

Obesitas $\geq 40 \text{ kg/m}^2$: tobramycine

7074

AjBW of ABW = Adjusted Body Weight, BMI = Body Mass Index, GFR = glomerulaire filtratieratio, IBW = Ideal Body Weight, LBW = Lean Body Weight, OFV = Objective function value, TBW = Total Body Weight, TDM = Therapeutic Drug Monitoring.

CONCLUSIE

Bij patiënten met obesitas met $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ is een correlatie gevonden tussen totaal lichaamsgewicht (TBW) en het verdelingsvolume van tobramycine. Daarnaast is de klaring afhankelijk van de nierfunctie. Op basis van het farmacokinetisch model uit Smit *et al.* (2023) wordt een doseerregime op basis van TBW en nierfunctie (o.b.v. MDRD) aanbevolen.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Dit rapport betreft een update van de literatuur vanaf 2019, waarbij de studie van Smit *et al.* (2023) is toegevoegd aan het rapport. Ondanks dat in deze studie geen patiënten met verminderde nierfunctie waren opgenomen, wordt aangenomen dat het voorgestelde nomogram kan worden toegepast. In andere populaties, zoals bij neonaten, is een vergelijkbare farmacokinetiek tussen amikacine, en gentamicine en tobramycine aangetoond, ook bij verminderde nierfunctie. [1][2]

Extrapolatie van de doseeradviezen uit de farmacokinetische studies uit de jaren '80 en '90 naar een concreet doseeradvies anno 2024 is lastig om vier redenen:

- De bestudeerde obese patiëntenpopulatie is niet altijd representatief voor de hedendaagse populatie door gebruik van een verouderde definitie van obesitas.
- Veelal wordt de nadruk gelegd op veranderingen in verdelingsvolume en nauwelijks informatie gegeven over veranderingen in klaring bij overgewicht. Aangezien in de literatuur een omslag te lezen is richting AUC/MIC boven $\text{C}_{\text{max}}/\text{MIC}$ en verwacht kan worden dat dit de komende jaren ook in de Nederlandse TDM monografieën verwerkt zal gaan worden, is dit een gemis.
- De dosering incl. frequentie van tobramycine is niet altijd vermeld, waarbij in die tijd 2- tot 3-daagse doseringen gebruikelijk waren. Met name kortere samplingtijd (8-12 uur) als gevolg van deze praktijk betekent een minder nauwkeurige schatting van de klaring (die bij voorkeur na 24 uur sampling wordt verkregen) in die studies.
- De tobramycine top- en dalspiegels zijn niet altijd gepubliceerd of vallen buiten de streefwaarden anno 2024.

1. A neonatal amikacin covariate model can be used to predict ontogeny of other drugs eliminated through glomerular filtration in neonates. De Cock RF, Allegaert K, Sherwin CM, Nielsen EI, de Hoog M, van den Anker JN, Danhof M, Knibbe CA. Pharm Res. 2014 Mar;31(3):754-67. doi: 10.1007/s11095-013-1197-y. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24065592
2. Simultaneous pharmacokinetic modeling of gentamicin, tobramycin and vancomycin clearance from neonates to adults: towards a semi-physiological function for maturation in glomerular filtration. De Cock RF, Allegaert K, Brussee JM, Sherwin CM, Mulla H, de Hoog M, van den Anker JN, Danhof M, Knibbe CA. Pharm Res. 2014 Oct;31(10):2643-54. doi: 10.1007/s11095-014-1361-z. Epub 2014 May 2. PMID: 24789450

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Smit C et al. Hogere dosis aminoglycosiden nodig in morbide obese patiënten: nieuwe doseeradviezen onderbouwd. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2023;8:a1763	3	BMI gemiddeld 40,3 kg/m^2 (19,2-53,3 kg/m^2) TBW gemiddeld 128,1 kg (57,0-194 kg)	Prospectieve klinische studie waarin de farmacokinetiek van zowel gentamicine als tobramycine werd onderzocht. Voor tobramycine werden 20 obese patiënten ($\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$) en 8 niet-obese patiënten geïnccludeerd. De obese patiënten ontvingen eenmalig tobramycine 5 mg/kg LBW en de niet-obesen 5 mg/kg TBW. Op 11 momenten	Opmerkingen KNMP: - Hier zijn alleen de resultaten voor tobramycine beschreven. Zie de risicoanalyse van gentamicine voor de resultaten van dit aminoglycoside.

Prospectieve klinische studie NIEUW		obees (n = 20) BMI >35 kg/m² niet-obees (n = 8) BMI 18-25 kg/m²	werd er bloed afgenomen en serumconcentraties bepaald middels immunoassay. Patiënten werden geëxcludeerd als de eGFR <60 ml/min/1,73 m² was. Met behulp van NON-MEM werd de populatiefarmacokinetiek geanalyseerd, alsmede de invloed van patiëntkarakteristieken hierop. Met de objective function value (OFV) werd verschillen tussen modellen in kaart gebracht, waarbij een OFV ≥ 3,84 punten als statistisch significant werd beschouwd. Met het uiteindelijke model werden vervolgens simulaties uitgevoerd, gebaseerd op de gewichtsmaten TBW en ABW, en een MDRD-gebaseerde dosis. Primair werd gekeken naar de AUC_{0-24u} en dit werd vergeleken met niet-obese patiënten die een tobramycinedosis van 6 mg/kg TBW kregen. Een marge van 80-125% werd gehanteerd. Secundair werd gekeken naar C_{max} en C_{min}. Resultaten: Het centraal verdelingsvolume kon goed worden voorspeld met TBW. Voor tobramycine correleerde de klaring het sterkst met de gedeïndexeerde MDRD (OFV = -36,3), gedeïndexeerde CKD-EPI (OFV = -32,8) of GFR (OFV = -32,3). Voor het model werd de gedeïndexeerde MDRD gekozen omdat deze een betere visuele diagnostiek (‘goodness of fit’ (GOF)) had. Per doseerstrategie werden 10000 patiënten gesimuleerd, allen met MDRD >50 ml/min/1,73 m². Voor zowel TBW als ABW nam de blootstelling toe bij afname van de nierfunctie. De dosering op MDRD leidde wel tot een lagere C_{max} dan doseren op TBW. De C_{min} was voor alle doseerstrategieën kleiner dan 1 mg/L. Opmerkingen auteurs:	
---	--	--	--	--

			Het doseernomogram o.b.v. MDRD leidt tot vergelijkbare blootstelling tussen obese en niet-obese patiënten en vermindert mogelijk de noodzaak tot aanpassing van de dosering na therapeutisch drug monitoring (TDM). Het nomogram is voor tobramycine niet onderzocht bij verminderde nierfunctie (MDRD < 50 mL/min/1,73 m²) en obese patiënten met een lichaamsgewicht > 221 kg. Indien hoge topspiegels worden nagestreefd, voldoet het doseernomogram waarschijnlijk niet.	
Smit C et al. Tobramycin Clearance Is Best Described by Renal Function Estimates in Obese and Non-obese Individuals: Results of a Prospective Rich Sampling Pharmacokinetic Study. Pharm Res. 2019 May 30;36(8):112 Prospectieve klinische studie	3	Obesen (n=20) BMI = 41,9 (36-53 kg/m²) TBW =137,8 (103-194 kg) Controles (n=8) BMI = 22,2 (19-25 kg/m²) TBW =66,3 (57-91 kg)	Prospectieve klinische studie waarbij de farmacokinetiek van tobramycine werd onderzocht voor het opstellen van een doseeradvies bij morbide obese patiënten. Een twee compartimenten model met een eerste orde eliminatie vanuit het centrale compartiment paste het beste bij de verkregen data. AUC₂₄ van 75 mg uur/L (AUC/MIC ratio) werd als target genomen voor voldoende effectiviteit en een acceptabel risico op toxiciteit bij een MIC-waarde van 0.25-1 mg/L Obesen: eenmalige toediening 5mg/kg LBW tobramycine i.v. in 30 min Non-obesen: eenmalige toediening 5 mg/kg TBW tobramycine i.v. in 30 min. Veneuze bloedsamples werden genomen op 5 min na infusie en vervolgens na 1, 1.5, 2, 2.5, 3.5, 4.5, 6, 12 en 24 uur. Resultaten: AUC₂₄ was significant verlaagd bij LBW dosering bij obese patiënten in vergelijking met de controle groep die op TBW gebaseerde doseringen kreeg (56.1±16.3 mg uur/L vs 70.0±12.0 mg uur/L, p=0.039)	Opmerkingen KNMP: -Het nomogram is gebaseerd op een target voor de AUC/MIC ratio van 75 mg uur/L. Uitgaande van lineaire kinetiek kan bij hogere streef-AUC's de dosering lineair aangepast worden. - Het doseren op basis van gedeïndexeerde MDRD kan in de praktijk omslachtig zijn. Op basis van simulaties in de studie (appendix) geeft 5 mg/kg ABW (berekend als ABW = IBW + 0.4 * (TBW-IBW)) een vrij stabiele blootstelling met toenemend lichaamsgewicht. Hierbij is te zien dat lagere nierfuncties een (te) hoge blootstelling geven, en hoge nierfuncties een (te) lage blootstelling. Er zijn hierbij geen duidelijke grenzen genoemd. ABW kan echter bij 'normale' nierfunctie een praktisch alternatief zijn.

			Bij deze doseringen was C_{max} significant verlaagd bij de obese patiënten in vergelijking met de controle groep (11.8 ± 2.8 mg/L vs 18.3 ± 2.7 mg/L, $p < 0.001$) Model: Inclusie van de gedeïndexeerde MDRD ($MDRD^*(\text{lichaamsoppervlakte}/1.73)$) op klaring resulteerde in een reductie van de interindividuele variabiliteit van de klaring (25.2% naar 12.0%). Gebruik van TBW was in vergelijking met gebruik van de gedeïndexeerde MDRD inferieur. Opmerkingen auteurs: - Het nomogram voor het bepalen van de initiële dosering tobramycine bij obese patiënten is opgesteld op basis van de gedeïndexeerde MDRD waarde. De target AUC_{24} blijft hierbij stabiel tot een gewicht van 194 kg. -Het model bevat gedeïndexeerde MDRD waarden van 77 tot 177 ml/min. Bij het extrapoleren naar waarden die hierbuiten vallen moet men voorzichtig zijn. -In dit onderzoek waren zowel de obese- als controle patiënten gezond. Co-morbiditeit heeft echter invloed op de farmacokinetiek waardoor het nomogram met voorzichtigheid dient te worden gebruikt bij obese patiënten met co-morbiditeit, zoals nierfunctiestoornissen of kritische ziekte.	
Pai, MP <i>et al.</i> Simplified estimation of aminoglycoside pharmacokinetics in underweight and obese adult patients. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2011;55(9):4006-11. Prospectieve klinische studie	3	obesen (n=91) BMI 34.4 ± 3.99 kg/m² (30,1-51,3 kg/m²) niet-obesen (n=249)	Gemiddeld kregen patiënten $123,1 \pm 31,2$ mg ($1,76$ mg/kg) tobramycine per gift per dag. Resultaten: Het verdelingsvolume van tobramycine is $0,30 \pm 0,11$ L/kg TBW en $0,51 \pm 0,17$ L/kg LBW bij obesen tegenover $0,35 \pm 0,11$ L/kg TBW en $0,47 \pm 0,15$ L/kg LBW bij niet-obesen.	Opmerkingen KNMP: Pai <i>et al.</i> hanteren als streefwaarden tobramycine: dalspiegel < 2 mg/L en topspiegel > 5 mg/L bij een onbekend doseerschema terwijl anno 2019 als streefwaarde een dalspiegel $< 0,5-1$ mg/L wordt aangehouden. De topspiegel is afhankelijk van de indicatie.

		BMI 22,0 ± 1,70 kg/m ² (18,5-24,98 kg/m ²)	Er is gekeken met welk gewicht (TBW, IBW of LBW) de lineaire regressie van de creatinineklaring met Cockcroft-Gault het beste correleert. R² 0,40 bij TBW, 0,43 bij IBW en 0,44 bij LBW. Opmerkingen auteurs: Pai <i>et al.</i> adviseren tobramycine op LBW te doseren in plaats van TBW omdat het verdelingsvolume hiermee het best correleert.	Onduidelijk hoeveel patiënten in de obese groep BMI ≥ 40 kg/m ² hebben.
Traynor, AM <i>et al.</i> Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1995;39:545-8. Retrospectieve klinische studie	3	obesen (n=251) BMI 34 ± 8,2 kg/m², TBW 100,5 ± 22,1 kg niet-obesen (n=791) BMI 23 ± 2,1 kg/m², TBW 75,3 ± 11,5 kg	Het betreft een retrospectief onderzoek van 1708 aminoglycosidespiegels waarbij o.a. wordt gekeken naar beste correctiefactor voor de dosering tobramycine bij obesen. Patiënten zijn gecategoriseerd in gewichtsklassen en BMI-klassen. In deze tabel zijn de patiënten met een normaal BMI en een BMI met overgewicht gepresenteerd. De tobramycinespiegel bepalingen zijn bepaald met behulp van een fluorescentie polarisatie immunoassay techniek. Resultaten: Het verdelingsvolume van tobramycine is 26,8 ± 11,2 L en 0,29 ± 0,13 L/kg bij obesen tegenover 24,3 ± 8,4 L en 0,33 ± 0,11 L/kg bij niet-obesen (p <0,05). De totale klaring tobramycine was 73,4 ± 36,1 ml/min/1.73m² bij obesen tegenover 75,9 ± 38,3 ml/min/1.73m² bij niet-obesen. In een farmacokinetisch programma voorspelt de oplaaddosering tobramycine 2 mg/kg op TBW met correctiefactor 0,37 een topspiegel van 7,5 ± 1,6 mg/L bij obesen. Zonder de correctiefactor is de tobramycine topspiegel 7,6 ± 1,6 mg/L bij obesen. De topspiegel bij niet-obesen (normaal BMI) was 6,2 ± 0,9 mg/L. Opmerkingen auteurs: Traynor <i>et al.</i> adviseren tobramycine te doseren op	Opmerkingen KNMP: Traynor <i>et al.</i> hanteren als streefwaarden van tobramycine een dalspiegel < 2 mg/L en een topspiegel 5-10 mg/L terwijl anno 2019 als streefwaarde een dalspiegel < 0,5-1 mg/L wordt aangehouden. De topspiegel is afhankelijk van de indicatie. Het beleid rondom de dosering tobramycine is onduidelijk. De voorschrijver bepaalt waarbij de apotheek bijstuurt met doseeradviezen in geval van bloedspiegels. In het farmacokinetische model wordt een oplaaddosering van tobramycine 2 mg/kg gesimuleerd. Onduidelijk hoeveel patiënten in de obese groep BMI ≥ 40 kg/m² hebben.

			TBW bij obesen en te corrigeren met 0,37 voor het toegenomen verdelingsvolume door het vetweefsel bij obesen. Te hanteren formule volgens Traynor <i>et al.</i> voor gecorrigeerde dosering: $(TBW - IBW) \times 0.37 + IBW$.	
Schwartz, SN <i>et al.</i> A controlled investigation of the pharmacokinetics of gentamicin and tobramycin in obese subjects. The Journal of infectious diseases. 1978;138:499-505 PK-studie	3	obesen (n=7) BMI 32,1 kg/m², TBW 85,2 ± 18,0 kg niet-obesen (n=7) BMI 20,1 kg/m², TBW 58,1 ± 13,0 kg	Studie naar de farmacokinetiek van gentamicine en tobramycine bij obese en niet-obese patiënten. Patiënten kregen 1 mg/kg tobramycine i.v. gedurende 20 minuten (maximaal 120 mg). Farmacokinetische parameters werden bepaald via middels de <i>disk diffusion</i> assay techniek. Resultaten: Het verdelingsvolume van tobramycine is 19,21 ± 4,2 L en 0,32 L/kg TBW bij obesen tegenover 17,0 ± 3,3 L en 0,23 L/kg bij niet-obesen (p < 0,05). De halfwaardetijd bedraagt 1,80 ± 0,23 uur bij obesen tegenover 1,85 ± 0,37 uur bij niet-obesen (p > 0,05). De gemiddelde tobramycine topspiegel is 2,9 ± 0,6 mg/L bij obesen tegenover 2,3 ± 0,3 mg/L bij niet-obesen. Opmerkingen auteurs: Schwartz <i>et al.</i> adviseren tobramycine te doseren op TBW bij obesen en te corrigeren met 0,4 voor het toegenomen verdelingsvolume door het vetweefsel bij obesen om bepaalde topspiegels te verkrijgen.	Opmerkingen KNMP: Schwartz <i>et al.</i> hanteren als definitie obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: het totaal lichaamsgewicht > 30% boven het standaardgewicht volgens de gewichtstabellen van Diem <i>et al.</i> 1970. De tobramycinespiegel bepalingen worden bepaald met behulp van agarplaten. Schwartz <i>et al.</i> doseren de eenmalige gift tobramycine op 1 mg/kg TBW (max. 120 mg) zonder streefwaarden te noemen. Onduidelijk of patiënten in de obese groep een BMI ≥ 40 kg/m² hebben.
Bauer, LA <i>et al.</i> Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. European journal of clinical pharmacology. 1983;24: 643-7. PK-studie	3	obesen (n=10) TBW 151,1 ± 17,2 kg niet-obesen (n=10) TBW 71,0 ± 8,5	Studie naar de farmacokinetiek van gentamicine, amikacine en tobramycine bij obese en niet-obese patiënten. Obese patiënten werden op basis van de volgende criteria geselecteerd aan niet-obese patiënten: geslacht, leeftijd IBW, serum creatinine, infectieplek, type aminoglycoside. Alle patiënten hadden een normale nierfunctie.	Opmerkingen KNMP: Bauer <i>et al.</i> hanteren als definitie obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: > 90% overgewicht waarmee het IBW + 0,9x IBW bedoeld wordt. Bauer <i>et al.</i> hanteren een doseerschema van 3 x daags tobramycine met als streefwaarden tobramycine: dalspiegel < 2 mg/L en topspiegel 5-8 mg/L terwijl anno 2019 als streefwaarde een dalspiegel < 0,5-1 mg/L wordt aangehouden. De streefwaarde voor de topspiegel is afhankelijk

		De gemiddelde dagdosering tobramycine bij obesen was 690 mg, bij niet-obesen was dit 420 mg Resultaten: Het verdelingsvolume van tobramycine is $0,19 \pm 0,03$ L/kg TBW en $28,7$ L bij obesen tegenover $0,26 \pm 0,02$ L/kg TBW en $18,0$ L bij niet-obesen ($p < 0,01$). De klaring van tobramycine is $1,11 \pm 0,22$ ml/min/kg TBW en $162,4$ ml/min bij obesen tegenover $1,43 \pm 0,34$ ml/min/kg TBW en $101,3$ ml/min bij niet-obesen ($p < 0,025$). Gemiddelde tobramycine dalspiegel was $1,6 \pm 0,4$ mg/L, gemiddelde tobramycine topspiegel was $7,1 \pm 1,5$ mg/L. Hierbij is geen onderscheid gemaakt tussen obesen en niet-obesen. Opmerkingen auteurs: Bauer <i>et al.</i> adviseren tobramycine te doseren op TBW bij obesen en te corrigeren met 0,37 voor het toegenomen verdelingsvolume door het vetweefsel bij obesen om bepaalde topspiegels te behalen.	van de indicatie. Bauer <i>et al.</i> hanteren geen correctiefactor om de dosering te berekenen. Exacte keerdosering en – frequentie zijn niet beschreven. Er dient rekening gehouden te worden met een meermaal daags doseerregime. BMI-waarden zijn niet beschreven. Het is dus onduidelijk of patiënten in de obese groep een BMI ≥ 40 kg/m² hebben.
--	--	---	---

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Blouin RA et al. Tobramycin pharmacokinetics in morbidly obese patients. Clin Pharmacol Ther. 1979;26(4):508-12. PK-studie	Obesen (n=9) BMI $46,9$ kg/m², TBW $124,5 \pm 19,5$ kg	De patiënten kregen een eenmalige bolusinjectie van 120 mg tobramycine. Tobramycineconcentraties werden gedurende 12 uur gemeten. Alle patiënten hadden een normale nierfunctie (creatinine klaring ≥ 90 ml/min/1.72 m²) De gemeten concentraties werden in kaart gebracht in een 2-compartimentsmodel. Resultaten: Het verdelingsvolume van tobramycine is $10,41 \pm 2,54$ L. De gemiddelde tobramycine topspiegel was $5,6 \pm 0,67$ mg/L na 30 minuten. Opmerkingen auteurs: Blouin et al. adviseren te doseren op IBW met een correctiefactor van 0,58,	Opmerkingen KNMP Blouin <i>et al.</i> hanteren als definitie obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: (TBW-IBW)/IBW ≥ 0.95 Alle patiënten waren vrouw en hadden een gastric bypass operatie ondergaan.

		uitgaande van een verdelingsvolume van 0,44 L/kg IBW bij obesen en 0,26 L/kg IBW bij niet-obesen om een bepaalde topspiegel te behalen.	
SmPC Tobramycine CF 1 september 2021		Dosering bij zwaarlijvige patiënten: De juiste dosering kan berekend worden door de geschatte vetvrije lichaamsmassa van de patiënt te vermeerderen met 40% van het overgewicht als basis om de dosering in mg/kg te berekenen. Bij levensbedreigende infecties mogen de aanbevolen doseringen met 50% worden verhoogd. Het serum ureum en serum creatinine gehalte kunnen alleen als maat voor het schatten van de gestoorde nierfunctie worden gebruikt, indien zij het gevolg zijn van een gestabiliseerde renale acidose.	Opmerkingen KNMP: dit advies komt overeen met de dosisberekeningen in de hierboven beschreven studies.
TDM monografie Tobramycine https://tdm-monografie.org/monografie/tobramycine Geraadpleegd op 23-01-2024.		De gemiddelde MIC-waarde voor tobramycine is in de literatuur beschreven van 0,07 tot 3 mg/l. De meeste gram-negatieve organismen worden geremd bij een concentratie van 0,01-2,5 mg/l. Van tobramycine wordt aangenomen dat er sprake is van een sub-MIC effect . Er is geen informatie opgenomen over de optimale PD-index (C_{max} versus AUC/MIC). Volwassenen en kinderen vanaf 16 jaar: 1 dd 5 mg/kg Er is geen informatie over obese patiënten opgenomen.	

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	27 maart 2024