

Rekenen met een kleiner verdelingsvolume?

Tobramycinedosering bij oudere patiënten

R.N. Eggink^{a*}, M. Duisenberg-van Essenberg^b en A.W. Lenderink^b

^a Ziekenhuisapotheker i.o., Ziekenhuisapothek Midden-Brabant, TweeSteden ziekenhuis en St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg.

^b Ziekenhuisapotheker, Ziekenhuisapothek Midden-Brabant, TweeSteden ziekenhuis en St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg.

* Correspondentie: rneggink@tsz.nl.

Kernpunten

- Het verschil in lichaamssamenstelling tussen oudere en jongere patiënten zou in theorie kunnen leiden tot een afwijkend verdelingsvolume van tobramycine.
- Dit onderzoek heeft geen verschil in verdelingsvolume van tobramycine aangetoond tussen oudere en jongere patiënten.
- Bij het doseren van tobramycine op basis van lichaamsgewicht hoeft geen rekening gehouden te worden met een afwijkend verdelingsvolume voor de oudere patiëntengroep.

Casus

Mevrouw A (77 jaar) is opgenomen op de afdeling geriatrie. Zij heeft een infectie, waarvoor zij onder andere tobramycine krijgt. Mevrouw A weegt 65 kg; eenmaal per dag krijgt ze tobramycine 240 mg intraveneus. Na de eerste gift worden spiegels geprikt. De topspiegel – 1 uur na start van het infuus – is 17,8 mg/l; 6 uur na start van het infuus is de spiegel 7,2 mg/l.

Mevrouw B (45 jaar) wordt geopereerd en krijgt na de operatie tobramycine, als onderdeel van een buikschema. Mevrouw B weegt 60 kg, ook zij krijgt eenmaal daags tobramycine 240 mg intraveneus. Bij haar is de topspiegel 13,3 mg/l en de 6-uurs-dalspiegel 8,5 mg/l. Van beide patiënten is de nierfunctie niet bekend. Op basis van de berekende halfwaardetijd adviseert de ziekenhuisapotheker daarom de dosering, bij zowel mevrouw A als mevrouw B, te handhaven en het doseerinterval bij mevrouw B te verlengen naar 36 uur.

Leeftijd en bloedspiegel

De gepresenteerde casus vormen voorbeelden uit de dagelijkse praktijk. Het verschil tussen het doseeradvies bij mevrouw A en dat bij mevrouw B is veroorzaakt door het verschil in de topspiegel. Er zijn situaties waarbij slechts één spiegel is bepaald, 6 uur na de start van het infuus. In deze gevallen wordt een doseeradvies gegeven waarbij gebruikgemaakt wordt van populatiekinetiek. Op basis van de gemeten spiegel, het verdelingsvolume en het gewicht van de patiënt wordt de topspiegel voorspeld. Uitgaande van een verdelingsvolume van 0,26 l/kg [1] zou mevrouw A een berekende topspiegel van 14,2 mg/l hebben en mevrouw B een berekende topspiegel

Abstract

Volume of distribution of tobramycin in elderly patients

Objective

To investigate the volume of distribution of tobramycin in the elderly in comparison with adults between the age of 18 and 65.

Design

Retrospective, observational pharmacokinetic study.

Methods

The study population consisted of 50 patients over 75 years and 50 patients aged between 18 and 65 years. Both groups were treated with tobramycin. Serum peak and serum trough concentrations of tobramycin, serum creatinine and patient characteristics were collected from the patient record. MW/Pharm (version 3,50 / KINPOP) was used to calculate the volume of distribution.

Results and conclusion

There is no difference between the volume of distribution in the elderly and the adult or middle aged population. Based on these results, no dose adjustment has to be made for elderly patients.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(7):163-166

van 15,4 mg/l. Voor zowel mevrouw A als mevrouw B zou dit leiden tot het advies het doseerinterval te verlengen, omdat de gewenste dalspiegel van <0,5 mg/l niet wordt bereikt. In werkelijkheid is alleen bij mevrouw B het doseerinterval verlengd.

Op basis van praktijkvoorbeelden bestaat de indruk dat oudere patiënten relatief vaker een hogere spiegel hebben bij dezelfde dosering dan jongere patiënten. De dosering en het afnametijdstip zijn meestal niet afwijkend. Tobramycine is een oud geneesmiddel, waarvoor verschillende populatiemodellen bestaan; van neonat tot volwassene. Een model voor oudere patiënten hebben wij niet kunnen vinden in de literatuur.

Achtergrond

Tobramycine is een aminoglycoside-antibioticum. Het werkings-spectrum omvat vele aërobe gramnegatieve staven en stafylokokken. In de ziekenhuizen van Tilburg is tobramycine de aminoglycoside van eerste keus bij ernstige infecties en bij het blind instellen van antimicrobiële therapie bij infecties van abdomen, hart of nieren [2]. Ondanks het doseeradvies van 5 mg/kg [1, 2] is in de Tilburgse praktijk de startdosering nogal eens 240 mg.

Bij het instellen van de therapie moet, naast de bepaling van de optimale topspiegel, rekening worden gehouden met de bijwerkingen. De belangrijkste bijwerkingen zijn nefrotoxiciteit en ototoxiciteit. Deze hangen niet zozeer samen met de hoogte van de bloed-

spiegel die maximaal bereikt wordt, maar vooral met de duur van de blootstelling van nieren of oren aan tobramycine. De controle van de ingestelde therapie vindt plaats aan de hand van bloedspiegels. De gewenste topspiegel is afhankelijk van de indicatie en varieert van 3 mg/l bij endocarditis tot 20 mg/l bij sepsis en intensiverepatiënten. De dalspiegel is maximaal 1 mg/l, maar bij voorkeur lager dan 0,5 mg/l [1, 3].

De dosering en het verdelingsvolume bepalen de topspiegel van een geneesmiddel. Het verdelingsvolume van een geneesmiddel is, behalve van de eigenschappen van het geneesmiddel zelf, afhankelijk van de verhouding van de verdeling over het vetweefsel en de totale hoeveelheid lichaamswater. Met het stijgen van de leeftijd daalt de *lean body mass*, voornamelijk door vermindering van de spiermassa. Hierdoor neemt het percentage vetweefsel toe en de totale hoeveelheid lichaamswater neemt af. Deze toe- en afname heeft consequenties voor de verdeling van geneesmiddelen over de verschillende weefsels en voor de eliminatietijd. Voor vetoplosbare geneesmiddelen betekent het een toename van het verdelingsvolume. Oudere patiënten hebben bijvoorbeeld een lagere plasmaspiegel van diazepam, een lipofiele stof, en het duurt relatief lang voordat de stof uitgescheiden is. Voor wateroplosbare geneesmiddelen betekent dit een afname in het verdelingsvolume; de plasmaconcentratie stijgt. Door een jaarlijkse afname van de nierfunctie met ongeveer 1% neemt de klaring echter niet toe [4]. Tobramycine is een wateroplosbare stof en verdeelt zich hoofdzakelijk in de extracellulaire vloeistof [5]. De hypothese die hieruit voortvloeit is dat oudere patiënten een kleiner verdelingsvolume voor tobramycine hebben dan jongere patiënten. Een hogere topspiegel bij dezelfde dosering en hetzelfde gewicht zou hiervan een uiting kunnen zijn.

Methoden

In een retrospectieve opzet zijn gewicht, serumcreatininegehalte en top- en dalspiegels van 100 patiënten (at random geselecteerd) geïnventariseerd uit de patiëntenstatistieken en het laboratoriumsysteem van het TweeSteden ziekenhuis te Tilburg. De patiënten zijn verdeeld in twee groepen van gelijke omvang; de oudere patiënten met een leeftijd boven 75 jaar en de jongere patiënten met een leeftijd beneden 65 jaar, maar boven 18 jaar. Gekozen is voor een periode van 10 jaar tussen de leeftijdsgroepen, om een duidelijk onderscheid te maken. Patiënten die zijn opgenomen op de intensive care, patiënten met cystic fibrose en patiënten met oedeem – voor zover bekend – zijn uitgesloten in verband met een afwijkend farmacokinetisch profiel [1]. Ook patiënten met een topspiegel hoger dan 20 mg/l zijn uitgesloten van deelname, in verband met mogelijk verkeerde afname van het bloed. Voor de berekening van het aantal patiënten is gebruikgemaakt van het programma PS sample size (versie 2.1.31) [6]. Hierbij beschouwen we een daling van het verdelingsvolume met 0,1 l/kg klinisch

Tabel 1

Patiëntkarakteristieken

	≤65 jaar (n = 50)	≥75 jaar (n = 50)	p-waarde
Leeftijd ± SD	49,4 ± 11,5	82,1 ± 4,3	
Geslacht (man:vrouw)	23:27	25:25	
Gewicht ± SD (kg)	80,4 ± 25,3	71,1 ± 11,2	0,02
Dosering ± SD (mg)	259,8 ± 45,1	246,2 ± 50,9	>0,05
Topspiegel ± SD (mg/l)	11,8 ± 4,2	12,5 ± 4,2	>0,05
Dosis per kg lichaamsgewicht (mg/kg)	3,46 ± 0,97	3,52 ± 0,77	>0,05
Creatinineklaring ± SD (ml/min)	133,0 ± 49,3	56,1 ± 23,9	<0,001

Tabel 2

Berekend verdelingsvolume

Leeftijd	$V_d \pm SD$ (l/kg)
≤65 jaar	0,30 ± 0,10
≥75 jaar	0,32 ± 0,11
Populatie MW/Pharm (volwassenen) [1]	0,26 ± 0,17

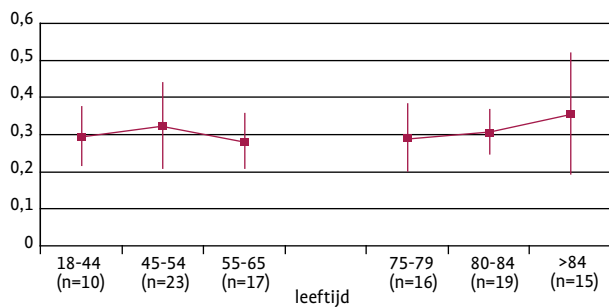
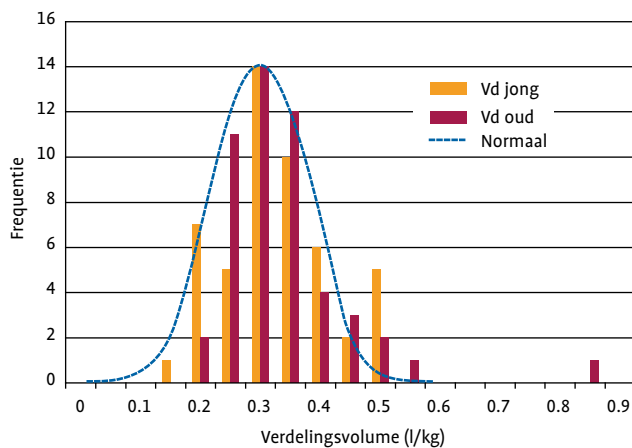
relevant voor dit onderzoek, aangezien de dosering dan aangepast moet worden. Met een α van 0,05, een power van 0,9 en een standaarddeviatie van 0,15 l/kg komt dit met behulp van een onafhankelijke t-toets uit op 48 patiënten per groep.

In het TweeSteden ziekenhuis te Tilburg zijn twee verschillende protocollen in omloop voor de afname van bloedspiegels. In het oude protocol worden een topspiegel en een 24-uurs-dalspiegel rondom de derde gift geadviseerd. Het nieuwe protocol adviseert een top- en een 6-uurs-dalspiegel na de eerste gift. De topspiegel wordt een uur na start van het infuus (inlooptijd 30 minuten) afgenomen. De bloedspiegels van beide protocollen zijn geïncordeerd in het onderzoek. De verdeling van de patiënten over het oude en het nieuwe protocol is in beide groepen gelijk.

Door iteratieve berekening is met behulp van de KINPOP-module van MW/Pharm (versie 3.50) het verdelingsvolume berekend. Hiervoor zijn alle bekende top- en dalspiegels meegenomen, om op basis van een compleet beeld het verdelingsvolume te bepalen. De kinetische parameters zijn berekend op basis van een eencompartimentsmodel. K_{elim} (h^{-1}) en K_{elr} [h^{-1} / (ml/min)] zijn variabel gehouden. Voor de berekening van de creatinineklaring is gebruikgemaakt van de cockroft-gaultformule.

Resultaten

In tabel 1 zijn de patiëntkarakteristieken vermeld. Hierbij valt op dat er geen verschil is tussen de topspiegel en de dosering per kg lichaamsgewicht van de beide groepen. De oudere patiëntengroep heeft een verminderde nierfunctie en een lager gewicht dan de jongere patiëntengroep.

Figuur 1**Verdelingsvolume (l/kg; $\pm$ SD) per leeftijdscategorie****Figuur 2****Frequentieverdeling berekende verdelingsvolumes**

In tabel 2 is het berekende verdelingsvolume voor beide groepen weergegeven. Er is geen verschil tussen het verdelingsvolume van beide groepen en ten opzichte van de populatie zoals gebruikt voor volwassenen in MW/Pharm.

Beschouwing

In de literatuur zijn geen gegevens bekend over het verdelingsvolume van tobramycine in relatie tot de oudere leeftijd. Voor kinderen en neonaten zijn er wel aparte populatiemodellen [1]. Uit de resultaten blijkt dat er geen verschil is tussen het verdelingsvolume van oudere en jongere patiënten. Een afname van de *lean body mass* lijkt dus niet van invloed te zijn op het verdelingsvolume. De gevonden waarden wijken ook niet af van het populatiemodel voor volwassenen in MW/Pharm. Het verdelingsvolume wordt in MW/Pharm berekend op basis van de *lean body mass* [7]. Het verschil in gewicht tussen de beide groepen is gecorrigeerd bij de berekening en dus niet van invloed op het verdelingsvolume.

In figuur 1 zijn de gemiddelde verdelingsvolumes per leeftijdscategorie uitgesplitst. Ook hier is geen trend waarneembaar van een afname van het verdelingsvolume. De grote spreiding van het verdelingsvolume, vooral bij de oudste patiëntengroep (>84 jaar), is

opvallend. Uit nadere analyse van de gegevens (figuur 2) blijkt in deze patiëntengroep een patiënt met een verdelingsvolume van 0,81 l/kg geïnccludeerd te zijn, waardoor de spreiding in deze groep groter is dan bij de andere leeftijdscategorieën.

Het onderzoek is retrospectief opgezet; de gegevens zijn afkomstig uit de patiëntenstatussen en het laboratoriumsysteem. Deze opzet heeft een aantal nadelen. Ten eerste is niet met zekerheid te zeggen of de topspiegel inderdaad een uur na start van het infuus is afgenomen. Na dit tijdstip daalt de spiegel snel. Uit een studie van Jelliffe e.a. is gebleken dat dit van invloed kan zijn op de gemeten bloedspiegel [8]. Ten tweede zijn de afname- en toedientijdstippen zoals vermeld in het laboratoriumsysteem overgenomen van de aanvraagformulieren die zijn ingevuld door verpleegkundigen. Verpleegkundigen kennen veelal niet het belang van een exacte invulling van deze tijdstippen [9]. Ten slotte zijn de inclusiecriteria gecontroleerd op basis van patiëntenstatussen. Hierdoor zijn patiënten met oedeem, indien niet vermeld in de status, mogelijk ten onrechte geïnccludeerd. Het is aannemelijk dat bovenstaande beperkingen in beide groepen zijn opgetreden, zodat het geen probleem vormt in de analyse. Dit sluit echter niet uit dat in een prospectieve opzet wel een verschil aangetoond kan worden. Voor deze studie is gekozen de gegevens te analyseren volgens een parametrisch model. Deze keuze kent twee beperkingen. Allereerst wordt ervan uitgegaan dat de gegevens normaal verdeeld zijn. Daarnaast worden subpopulaties niet opgemerkt. Een niet-parametrische analyse (*nonparametric expectation maximization*, NPEM) kent deze beperkingen niet [10-12]. In twee verschillende studies zijn farmacokinetische modellen opgesteld voor het gebruik van aminoglycosiden. Een niet-parametrisch model werd vergeleken met een parametrisch model dat vergelijkbaar is met de analyse die wij hebben uitgevoerd. Van beide studies bleek de output vergelijkbaar [13, 14]. In figuur 2 is de frequentie van de verdeling van de berekende verdelingsvolumes weergegeven.

Uit de patiëntkarakteristieken blijkt dat de oudere patiëntengroep, zoals te verwachten, een verminderde creatinineklaring heeft. Door een verminderde klaring van tobramycine worden de renale tubuli en het middenoor langer aan tobramycine blootgesteld, waardoor het risico op toxiciteit groter is. Per doseerinterval zou de bloedspiegel minimaal vier uur beneden 0,5 mg/l moeten zijn om het optreden van toxiciteit te beperken [3]. Het doseerinterval zal dus meestal verlengd moeten worden bij oudere patiënten.

In de beschreven casus is juist het tegenovergestelde het geval: het doseerinterval van de jongere patiënt moet aangepast worden. Mevrouw B klaart tobramycine minder goed, waardoor de 6-uursdalspiegel relatief hoog is. Het berekende verdelingsvolume voor tobramycine is 0,30 l/kg. Mevrouw A, de oudere patiënt, daarentegen klaart tobramycine goed en lijkt een goede nierfunctie te hebben. Het berekende verdelingsvolume van tobramycine is 0,21 l/kg, waardoor de topspiegel – bij dezelfde dosering – hoger is

dan die van mevrouw B. Uit deze casus blijkt een verschil in verdelingsvolume tussen de oudere en de jongere patiënt. Deze uitkomst is in dit onderzoek niet bevestigd.

Conclusie

In een retrospectieve analyse is onderzocht of het verdelingsvolume van tobramycine bij oudere patiënten verschilt van dat bij de jongere patiënten. Dit verschil is niet aangetoond. Herhaling van de studie in prospectieve opzet, waarbij de gegevens eventueel middels een ander farmacokinetisch model geanalyseerd worden, is nodig om de onderzoeksvraag definitief te beantwoorden.

LITERATUUR

- 1 Commissie Analyse en Toxicologie. TDM monografieën NVZA: tobramycine. www.nvza.nl. Geraadpleegd 5 september 2007.
- 2 Transmurale Regionale Antibioticum Commissie. Transmurale richtlijnen antimicrobiële therapie, Regio Midden Brabant. 2004. www.trfc.nl. Geraadpleegd 5 september 2007.
- 3 Touw DJ, Bos JM, van Loenen AC, et al. Toegepaste farmacokinetiek VU ziekenhuis: naar een betere manier van doseren. Amsterdam: Apotheek Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit; 1997. p. 14-5; p. 102-4.
- 4 Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2004;2:274-302.
- 5 Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers. Informatarium Medicamentorum 2007. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2007. p. 102-8.
- 6 Dupont WD, Plummer WD Jr. PS: power and sample size calculation. <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/twiki/bin/view/Main/PowerSampleSize>. Geraadpleegd 5 september 2007.
- 7 Update van MW\Pharm versie 3.15 naar 3.30. www.mediware.nl/downloads/documentation/NL-330-MWPHARM.PDF. Geraadpleegd 8 februari 2008.
- 8 Jelliffe RW, Schumitzky A, Van Guilder M. Nonpharmacokinetic clinical factors affecting aminoglycoside therapeutic precision. A simulation study. *Drug Invest*. 1992;4:20-9.
- 9 Charpiat B, Breant V, Pivot-Dumarest C, et al. Prediction of future serum concentrations with Bayesian fitted pharmacokinetic models: results with data collected by nurses versus trained pharmacy residents. *Ther Drug Monit*. 1994;16:166-73.
- 10 Jelliffe R, Schumitzky A, Van Guilder M. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics modeling: parametric and nonparametric methods. *Ther Drug Monit*. 2000;22:354-65.
- 11 Vinks AA. The application of population pharmacokinetic modeling to individualized antibiotic therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19:313-22.
- 12 Neef C. Therapeutic Drug Monitoring. *Pharm Weekbl*. 1995;130:240-5.
- 13 Touw DJ, Vinks AATMM, Neef C. Pharmacokinetic modelling of intravenous tobramycin in adolescent and adult patients with cystic fibrosis using the nonparametric expectation maximization (NPEM) algorithm. *Pharm World Sci*. 1997;19:142-51.
- 14 Gilman TM, Brunneman SR, Segal JL. Comparison of population pharmacokinetic models for gentamicin in spinal cord-injured and able-bodied patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;33:93-9.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Drie jaar ervaring met meldingen van bijwerkingen door patiënten

Wilma Denneboom

Over de betrouwbaarheid van meldingen van geneesmiddelbijwerkingen door patiënten is veel gediscussieerd. Alhoewel patiënten al in verschillende landen bijwerkingen kunnen melden, is slechts weinig over deze soort meldingen gepubliceerd. Het hier besproken artikel is de eerste internationale publicatie van een verslag van concrete ervaringen met zulke meldingen, gebaseerd op de eerste drie jaar ervaring in Nederland. In deze studie zijn de geneesmiddelenbijwerkingen die patiënten hebben gemeld vergeleken met die welke zorgverleners hebben gemeld. Gekeken is naar het aantal ontvangen meldingen, leeftijd en geslacht van de patiënt, karakteristieken van de meest voorkomende geneesmiddelen en bijwerkingen (soort bijwerking, ernst en beloop van de bijwerking) over een periode van drie jaar (april 2004-april 2007).

In deze periode van drie jaar zijn 2.522 patiëntmeldingen (5.401 bijwerkingen) ontvangen. In dezelfde periode deden zorgverleners 10.635 meldingen (16.722 bijwerkingen). In ernst en beloop van de klachten zijn verschillen gezien tussen de meldingen van patiënten

en die van zorgverleners. Daarentegen waren er wel overeenkomsten in leeftijd en geslacht van de betrokken patiënten en kwamen ook de meest gemelde bijwerkingen en meest genoemde geneesmiddelen overeen.

De middelen waarover het meest is gemeld en de bijwerkingen die het meest zijn genoemd blijken voor patiënten en zorgverleners verrassend goed overeen te komen. Een opvallend verschil is wel dat patiënten vaker klachten als ernstig classificeerden en vaker melding maakten van het feit dat de klachten niet overgingen. Na drie jaar ervaring met patiëntmeldingen kunnen we concluderen dat deze vorm van bijwerkingen melden een bijdrage kan leveren aan de farmacovigilantie in Nederland.

de Langen J, van Hunsel F, Passier A, de Jong-van den Berg L, van Grootheest K. Adverse drug reaction reporting by patients in The Netherlands. Three years of experience. *Drug Saf*. 2008;31(6):515-27.