

# Glucuronidatie en eliminatie van morfine bij intensivarepatiënten: een vergelijking met gezonde vrijwilligers

Sabine J.G.M. Ahlers <sup>a\*</sup>, Mariska Y.M. Peeters <sup>b</sup>,  
Laura van Gulik <sup>c</sup>, Eric P.A. van Dongen <sup>d</sup>, Albert Dahan <sup>e</sup>,  
Dick Tibboel <sup>f</sup> en Catherijne A.J. Knibbe <sup>g</sup>

<sup>a</sup> Ziekenhuisapotheker i.o., afdeling Klinische Farmacie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

<sup>b</sup> Ziekenhuisapotheker, afdeling Klinische Farmacie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

<sup>c</sup> Anesthesioloog-intensivist, afdeling Anesthesiologie, Pijnbehandeling & Intensive Care, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein (thans: Meander Medisch Centrum, Amersfoort).

<sup>d</sup> Anesthesioloog, afdeling Anesthesiologie, Pijnbehandeling & Intensive Care, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

<sup>e</sup> Anesthesioloog, onderzoekshoofd afdeling Anesthesiologie; hoofd Anesthesie en Pijn Research Unit & Anesthesiologie, LUMC, Leiden.

<sup>f</sup> Hoofd Kinderchirurgie Intensive Care Unit, afdeling Kinderchirurgie, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam; hoogleraar Research Intensive Care in Childhood, Erasmus Universiteit, Rotterdam.

<sup>g</sup> Ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, afdeling Klinische Farmacie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein; hoogleraar Grondslagen van de individuele farmacotherapie, Divisie Farmacologie, Leiden Academic Center for Drug Research, Leiden.

\* Thans: ziekenhuisapotheker, afdeling Ziekenhuisapotheek, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede. Correspondentie: sabineahlers@hotmail.com.

## Kernpunten

- Morfine-3-glucuronide (M3G), de belangrijkste metaboliet van morfine, is mogelijk betrokken bij tolerantie en hyperalgesie.
- Bij intensivarepatiënten, zeker bij degenen met verhoogde serumcreatinineconcentraties, is de eliminatieklaring van M3G significant geringer dan bij gezonde vrijwilligers.
- 33% dosisreductie in de onderhoudsdosering van morfine bij patiënten met nierfunctiestoornissen resulteert in gelijke morfineconcentraties als bij gezonde vrijwilligers en intensivarepatiënten zonder nierfunctiestoornissen, al blijven M3G-concentraties hoog.

Dit artikel is een samenvatting van: Ahlers SJGM, Peeters MYM, van Gulik L, van Dongen EPA, Dahan A, Tibboel D, Knibbe CAJ. Morphine glucuronidation and elimination in intensive care patients: a comparison with healthy volunteers. In: Ahlers SJGM. Pain still hurts. Pain assessment and pain management in intensive care patients [dissertatie]. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam; 2012 jun 8:109-27.

## ABSTRACT

*Morphine glucuronidation and elimination in intensive care patients: a comparison with healthy volunteers*

### OBJECTIVE

To evaluate the glucuronidation and elimination clearance of morphine in intensive care patients compared with healthy volunteers.

### DESIGN AND METHODS

A population pharmacokinetic model with covariate analysis was developed with the non-linear mixed-effects modelling software NONMEM VI. The analysis included 3012 morphine and morphine-3-glucuronide (M3G) concentrations from 117 cardiothoracic surgery patients and 18 critically ill patients, who received continuous morphine infusions adapted to individual pain levels, as well as 622 morphine and M3G concentrations from a previous study of 20 healthy volunteers, who received an intravenous bolus of morphine followed by a 1-hour infusion.

### RESULTS

For morphine a three-compartment model best described the data, while for M3G a one-compartment model was applicable. In intensive care patients with a normal creatinine concentration, M3G clearance was decreased by 76% compared with healthy subjects. Serum creatinine concentration was identified as a covariate for both elimination clearance of M3G in intensive care patients and unchanged morphine clearance in all patients and healthy volunteers. Model-based simulations show that in intensive care patients with renal failure, a 33% reduction in the maintenance dose would result in morphine serum concentrations comparable to those in healthy volunteers and intensive care patients with normal renal function, although M3G concentrations remain elevated.

### CONCLUSION

In intensive care patients, elimination of M3G appeared significantly decreased compared to healthy volunteers, resulting in substantially elevated M3G concentrations, which are even more pronounced upon increased serum creatinine concentrations. Future investigations are needed to set target concentrations in this population, after which final dosing recommendations can be made.

Ahlers SJGM, Peeters MYM, van Gulik L, van Dongen EPA, Dahan A, Tibboel D, Knibbe CAJ. Glucuronidatie en eliminatie van morfine bij intensivarepatiënten: een vergelijking met gezonde vrijwilligers. PW Wetenschappelijk Platform. 2014;8:a1429.

## Inleiding

Morfine is een veelgebruikt analgeticum dat de voorkeur heeft bij matige tot ernstige (postoperatieve) pijn op de intensive care (IC). Morfine heeft echter een grote interindividuele variabiliteit in pijnstillend effect, door variaties in gezondheidstoestand, hepatische metabole capaciteit en renale klaring, in het bijzonder wanneer het IC-patiënten betreft [1].

Morfine wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd in de lever, via glucuronidatie door het enzym UDP-glucuronosyltransferase 2B7, tot morfine-3-glucuronide (M3G) en morfine-6-glucuronide (M6G). Morfine en beide metabolieten worden uitgescheiden door de nieren [2]. De belangrijkste metaboliet M3G zou mogelijk tot hyperalgesie kunnen leiden, met als resultaat een verminderd effect van morfine. M6G-concentraties zijn zeer laag en tevens is M6G weinig potent op de receptor, waardoor zijn klinische relevantie gering blijkt [3].

Bij IC-patiënten zou de glucuronidatie van morfine naar M3G en/of de renale klaring van morfine en M3G verminderd kunnen zijn door een grote ingreep als hartchirurgie waarbij een cardiopulmonale bypass wordt gebruikt, door een ernstige ziekte gerelateerd aan septische shock of door acuut nierfalen.

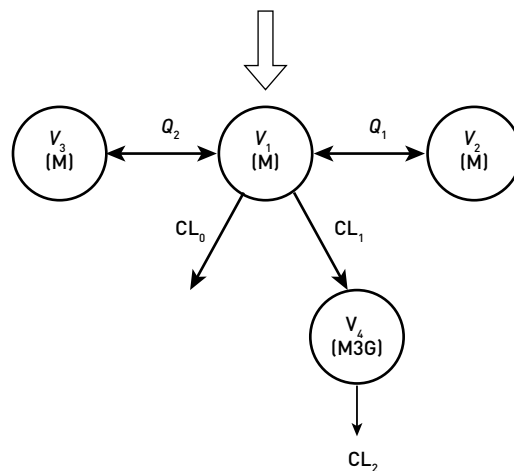
Het doel van deze studie was een populatiemodel te ontwikkelen voor morfine en zijn belangrijkste metaboliet M3G, waarbij de glucuronidatie van morfine naar M3G en de eliminatie van morfine en M3G bij IC-patiënten vergeleken wordt met die bij gezonde vrijwilligers.

## Methoden

Deze prospectieve studie was onderdeel van een klinisch onderzoek (clinicaltrials.gov NCT00558090, 13 november 2007) waarin het pijnbeleid rondom pijnlijke interventies werd geëvalueerd [4]. De studie werd goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein. IC-patiënten na hartchirurgie via sternotomie en kritisch zieke patiënten met een verwachte beademingsduur van minstens 48 uur werden geïncludeerd [4]. Alle hartchirurgiepatiënten tekenden vooraf *informed consent*. *Informed consent* van kritisch zieke patiënten werd binnen 24 uur na opname verkregen via familieleden en zodra de patiënt aanspreekbaar was van de patiënt zelf.

Bij opname op de IC werd een morfine-infuus (2 mg/h) gestart, waarbij de doseringen werden aangepast aan de individuele pijnscores, volgens protocol. Tevens ontvingen de patiënten voor een pijnlijke procedure (draaien van de patiënt en/of verwijderen van een thoraxdrain) een intraveneuze bolus morfine (2,5 of 7,5 mg) op de eerste postoperatieve dag (hartchirurgiepatiënten) of op de eerste of tweede dag na opname op de IC (kritisch zieke patiënten) [4]. Er werd vier keer per dag 2 ml arterieel bloed afgenomen voor de bepaling van serumconcentraties morfine en M3G, die werden bepaald door middel van vloeistofchromatografie met tweevoudige massaspectrometrie (LC-MS-MS).

**Figuur 1** Schematische weergave van het populatie-farmacokinetisch model



$CL_0$ : overige klaring;  $CL_1$ : klaring door glucuronidatie van morfine tot M3G;  $CL_2$ : eliminatie van M3G; M: morfine; M3G: morfine-3-glucuronide;  $Q_1$  en  $Q_2$ : intercompartimentele klaring van morfine;  $V_1$ : verdelingsvolume van centraal compartiment van morfine;  $V_2$  en  $V_3$ : verdelingsvolumes van de perifere compartimenten van morfine;  $V_4$ : verdelingsvolume van M3G.

Tevens werd voor deze bepaling bloed afgenomen 5 minuten voor en 5 minuten na de pijnlijke procedure, wat overeenkomt met respectievelijk 30 en 40 minuten na de gift morfine van 2,5 of 7,5 mg.

Ook werden 20 gezonde vrijwilligers in de analyse geïncludeerd, die deelnemers waren van twee eerdere studies [5, 6]. Zij ontvingen een intraveneuze bolus morfine van 0,10 mg/kg, gevolgd door een infuus van  $0,03 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  gedurende een uur. Er werden bloedmonsters verzameld op vaste tijden (15 momenten, 5 t/m 420 minuten na de morfinebolus).

De farmacokinetische analyse werd uitgevoerd met *non-linear mixed-effects modelling software* (NONMEM VI). Van de covariaten studiegroep (hartchirurgiepatiënten, kritisch zieke patiënten en gezonde vrijwilligers), leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht, *body mass index*, type hartchirurgie en serumcreatinineconcentratie werd de invloed onderzocht op farmacokinetische parameters. Voor de validatie van het uiteindelijke farmacokinetische model werd gebruikgemaakt van de *normalized prediction distribution errors* (NPDE).

## Resultaten

De analyse is gebaseerd op 1506 morfine- en 1506 M3G-serumconcentraties, verkregen van 135 IC-patiënten, van wie 117 postoperatieve patiënten na hartchirurgie en 18 kritisch zieke patiënten. Tevens waren er 311 morfine- en 311 M3G-serumconcentraties van 20 gezonde vrijwilligers beschikbaar [5, 6].

Het farmacokinetische model dat gevonden werd is

**Tabel 1 Farmacokinetische parameters van morfine en morfine-3-glucuronide (M3G) bij intensiverepatiënten en gezonde vrijwilligers**

Parameter	Vergelijking	Uiteindelijk model		Bootstrap	
		waarde	cv (%)	waarde	cv (%)
CL <sub>0</sub> (L/min)	= CL <sub>0,pop</sub> × (CRE/80) <sup>k<sub>1</sub></sup>				
- CL <sub>0,pop</sub>		0,584	9,85	0,59	10,4
- k <sub>1</sub>		-1,94	-30,3	-1,76	38,4
CL <sub>1</sub> (L/min)		0,717	5,98	0,69	10,3
CL <sub>2</sub> (L/min)					
• IC-patiënten	= CL <sub>2,pop,IC</sub> × (CRE/80) <sup>k<sub>2</sub></sup>				
- CL <sub>2,pop,IC</sub>		0,045	6,79	0,043	8,12
- k <sub>2</sub>		-0,82	-17,4	-0,79	19,3
• gezonde vrijwilligers	= CL <sub>2,pop,IC</sub> × mf				
- mf		4,21	8,95	4,24	9,3
V <sub>1</sub> (L)					
• gezonde vrijwilligers	V <sub>1,pop,gezond</sub>	3,67 (gefixeerd)	-	3,67 (gefixeerd)	-
• IC-patiënten	V <sub>1,pop,gezond</sub> × mf				
- mf		36,5	19,6	34,1	35,2
V <sub>2</sub> (L)		91,0	5,66	91,4	4,9
V <sub>3</sub> (L)		484	14,5	477	23,8
V <sub>4</sub> (L)		23 (gefixeerd)	-	23 (gefixeerd)	-
Q <sub>1</sub> (L/min)		1,33	5,26	1,33	4,12
Q <sub>2</sub> (L/min)		0,17	7,93	0,17	12,3
Interindividuele variabiliteit (%)					
- CL <sub>0</sub>		83,1	32,2	81,0	37,6
- CL <sub>1</sub>		33,1	35,4	32,6	42,5
- CL <sub>2</sub>		46,1	34,8	46,9	37,0
- V <sub>2</sub>		44,5	32,7	44,8	31,4
Intra-individuele variabiliteit (%)					
• IC-patiënten		44,4	10,7	43,7	11,0
• gezonde vrijwilligers		18,4	9,88	18,4	8,2

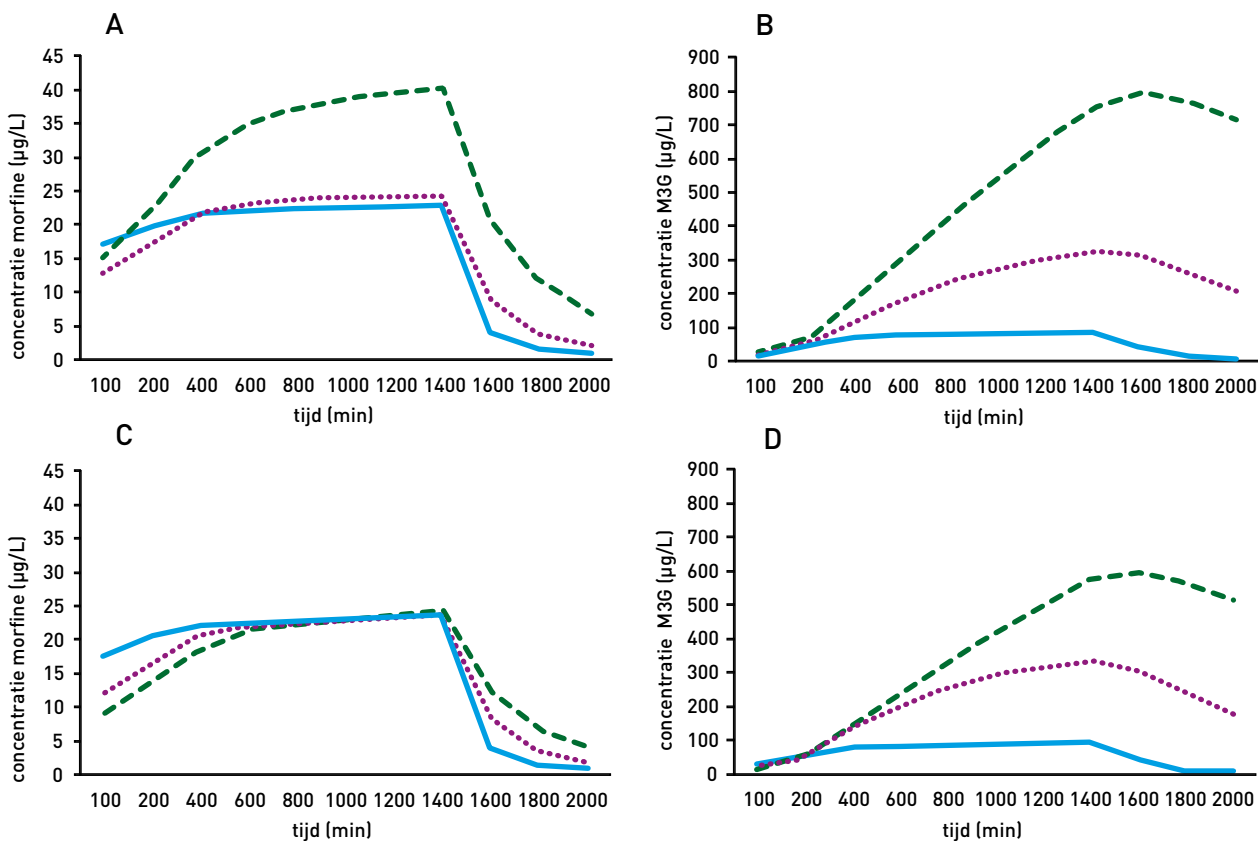
CL<sub>0</sub>: niet-M3G-klaring van morfine; CL<sub>1</sub>: glucuronidatieklaring van morfine naar M3G; CL<sub>2</sub>: eliminatieklaring van M3G; CRE: mediane serumcreatinineconcentratie; CV: variatiecoëfficiënt; IC: *intensive care*; k<sub>1</sub>: exponentiële factor voor CL<sub>0</sub> (niet-M3G-klaring); k<sub>2</sub>: exponentiële factor voor CL<sub>2</sub> (eliminatieklaring van M3G) bij IC-patiënten; mf: vermenigvuldigingsfactor; pop: studiepopulatie (zowel IC-patiënten als gezonde vrijwilligers); pop,IC: IC-patiëntenpopulatie; pop,gezond: gezondevrijwilligerspopulatie; Q<sub>1</sub> en Q<sub>2</sub>: intercompartimentele klaring; V<sub>1</sub>: verdelingsvolume van het centrale compartiment van morfine; V<sub>2</sub> en V<sub>3</sub>: verdelingsvolumes van de perifere compartimenten van morfine; V<sub>4</sub>: verdelingsvolume van M3G.

weergegeven in figuur 1. Tabel 1 geeft alle parameterschattingen weer van het uiteindelijke model. De serumcreatinineconcentratie in de IC-populatie bleek de meest significante covariaat met de eliminatieklaring van M3G (CL<sub>2</sub>); dit kon het best worden beschreven met een exponentiële vergelijking (k<sub>2</sub> = -0,82, tabel 1). Tevens bleek de serumcreatinineconcentratie in zowel de IC-populatie als de vrijwilligerspopulatie een covariaat van CL<sub>0</sub> (overige klaring); deze kon het best worden beschreven met een exponentiële vergelijking (k<sub>1</sub> = -1,94, tabel 1). Tot slot bleek de studiegroep (gezonde vrijwilligers versus IC-patiënten) een significante covariaat van de eliminatieklaring van M3G (CL<sub>2</sub>): CL<sub>2</sub> bleek bij gezonde vrijwilligers een factor 4,21 hoger dan bij een mediane IC-patiënt met een serumcreatinineconcentratie

van 80 µmol/L. Dit komt overeen met een reductie van de eliminatieklaring van 76% bij IC-patiënten. Er konden geen andere covariaten vastgesteld worden. De *bootstrap*-analyse en de NPDE-analyse bevestigden de stabiliteit van het model (resultaten niet weergegeven).

De simulaties die zijn gebaseerd op het uiteindelijke farmacokinetische model (figuren 2A en 2B) geven de serumconcentraties morfine en M3G weer bij een gezonde vrijwilliger, een IC-patiënt met normale nierfunctie (creatinineconcentratie 80 µmol/L) en een IC-patiënt met verminderde nierfunctie (creatinineconcentratie 250 µmol/L), na een continue infusie van 2 mg/h morfine gedurende 24 uur. Hieruit blijkt dat bij gezonde vrijwilligers even hoge morfineconcentraties verwacht kunnen worden als bij IC-patiënten,

**Figuur 2 Simulaties op basis van het populatiefarmacokinetisch model**



Gesimuleerde concentraties van morfine (A, C) en morfine-3-glucuronide (M3G) uitgedrukt in morfine-equivalenten (B, D) bij gezonde vrijwilligers (blauwe, doorlopende lijn), intensivarepatiënten met normale nierfunctie (creatinineconcentratie  $80 \mu\text{mol/L}$ ; paarse stippellijn) en intensivarepatiënten met verminderde nierfunctie (creatinineconcentratie  $250 \mu\text{mol/L}$ ; groene, onderbroken lijn), bij een doseringsregime van een morfine-infuus van  $2 \text{ mg/h}$  gedurende 24 uur (A, B) en bij een doseringsregime van een continu morfine-infuus van  $2 \text{ mg/h}$  gedurende 24 uur met een reductie in onderhoudsdosering morfine van 33% bij intensivarepatiënten met verminderde nierfunctie (C, D).

behalve in het geval van verminderde nierfunctie (figuur 2A). Figuur 2B laat zien dat bij IC-patiënten hogere M3G-concentraties verwacht kunnen worden dan bij gezonde vrijwilligers en dat die nog meer zullen stijgen in het geval van een verminderde nierfunctie. Figuur 2C laat zien dat een reductie van 33% van de onderhoudsdosering bij IC-patiënten met nierfalen (creatinineconcentratie  $250 \mu\text{mol/L}$ ) zal resulteren in even hoge serumconcentraties morfine als bij gezonde vrijwilligers en IC-patiënten met normale nierfunctie (creatinineconcentratie  $80 \mu\text{mol/L}$ ). Figuur 2D toont evenwel dat bij IC-patiënten met verminderde nierfunctie, ondanks gelijke morfineconcentraties door doseringsreductie, nog steeds hogere M3G-concentraties verwacht kunnen worden.

## Beschouwing

In dit onderzoek werd een farmacokinetisch model voor morfine en M3G ontwikkeld om de glucuronidatie- en elimi-

natieklaring van morfine te kwantificeren bij IC-patiënten in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Hierbij werd aangetoond dat IC-patiënten een significant verminderde eliminatieklaring van M3G (76%) hebben in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Daarnaast werd aangetoond dat de serumcreatinineconcentratie bij IC-patiënten een covariaat is van de eliminatieklaring van M3G en van de niet-M3G-klaring bij zowel de IC-patiënten als de vrijwilligers. Simulaties van deze resultaten illustreren dat bij IC-patiënten na 24-uurs morfine-infusie substantiële accumulatie van M3G kan worden verwacht, die nog meer uitgesproken is bij een verminderde nierfunctie.

De vraag is in hoeverre verhoogde M3G-concentraties bij IC-patiënten relevant zijn. Over M3G is gerapporteerd dat het het analgetische effect van morfine zou antagoneren en dat het een rol speelt bij de ontwikkeling van tolerantie en hyperalgesie. De meeste onderbouwing hiervoor komt voort uit dierstudies, waarin is aangetoond dat M3G het analgeti-

sche effect van morfine en M6G kan antagoneren [7, 8]. Twee studies met gezonde vrijwilligers [9, 10] waren echter niet in staat deze resultaten te bevestigen, hoewel dit kan worden verklaard door de korte onderzoeksperiode van 2 uur. In de studie van Mazoit e.a. [3] werd echter aangetoond dat M3G een antinociceptief effect heeft bij postoperatieve patiënten die morfine-infusie ontvingen. Dit effect was echter maar matig, wat mogelijk verklaard kan worden door de relatief korte infusieduur. De auteurs suggereren dat vanwege de lange halfwaardetijd tussen het injectie- en het effect-compartiment er geen significant effect van M3G te verwachten valt voor het 9e tot 18e uur na het starten van de morfine. In onze studie echter kregen de postoperatieve patiënten na hartchirurgie en de kritisch zieke patiënten gemiddeld 21 uur respectievelijk 123 uur morfine-infusie toegediend. Verder blijkt uit dierstudies dat M3G en hoge doses morfine veranderd pijngedrag, zoals hyperalgesie, allodynie en motorische excitatie teweeg kunnen brengen [11]. Bij de mens werden deze symptomen meestal waargenomen bij kankerpatiënten die werden behandeld met een hoge dosis morfine. Aldus kan een drastisch verminderde eliminatieklaring van M3G bij IC-patiënten resulteren in klinisch relevant verhoogde M3G-concentraties, in het bijzonder bij langdurige toediening van morfine-infusie.

Tevens bleek de serumcreatinineconcentratie een covariaat van de eliminatieklaring van M3G bij IC-patiënten en van de niet-M3G-klaring bij zowel de IC-patiënten als de vrijwilligers. Uit onderzoeken met diverse patiëntenpopulaties is reeds bekend dat de klaring van morfine verslechterd kan zijn als gevolg van nierfalen [12]. Zo blijkt uit een recente farmacokinetisch-farmacodynamische studie [3] dat de M3G-klaring duidelijk verminderd was bij postoperatieve patiënten die gedurende 48 uur intraveneus morfine kregen toegediend. In de huidige studie werd tevens aangetoond dat de invloed van serumcreatinineconcentratie gekwantificeerd kan worden met een negatieve exponentiële functie (tabel 1). Deze resultaten suggereren dat significante accumulatie van M3G zal optreden bij IC-patiënten, met of zonder nierinsufficiëntie. Gezien de potentiële antinociceptieve en hyperalgetische activiteit van M3G kan deze bevinding klinisch relevant zijn, waarmee wellicht rekening gehouden moet worden in deze specifieke patiëntenpopulatie, vooral bij langdurig gebruik van morfine-infusies. De simulatie toonde aan dat 33% reductie in onderhoudsdosering van morfine bij IC-patiënten met nierfalen zal resulteren in even hoge morfineconcentraties als bij gezonde vrijwilligers en bij IC-patiënten met een normale nierfunctie (figuur 2C). Ondanks deze dosisreductie voor morfine kunnen nog steeds verhoogde M3G-concentraties verwacht worden bij IC-patiënten met nierfalen (figuur 2D). Deze dosisreductie van 33% bij IC-patiënten met nierfalen, zoals die verkregen is door de ontwikkeling van het farmacokinetische model, zal getoetst moeten worden in een prospectieve studie voordat die in de klinische praktijk toegepast kan worden.

Deze studie heeft enkele beperkingen. Ten eerste waren wij niet in staat te differentiëren tussen patiënten na hartchirurgie en kritisch zieke patiënten. Dit kan veroorzaakt zijn door de disbalans tussen de twee groepen (respectievelijk 117 en 18 patiënten), maar ook door grote verschillen in het centrale verdelingsvolume, dat mogelijk is toegenomen bij kritisch zieke patiënten. We hadden echter niet genoeg gegevens om het verschil in het centrale verdelingsvolume adequaat te schatten, door gebrek aan bloedmonsters direct na een bolusinjectie bij de IC-patiënten. Een tweede beperking is de mogelijke correlatie binnen de studiegroepen, waar IC-patiënten ouder waren dan gezonde vrijwilligers. Bij het toetsen van deze covariaat in het model bleek deze echter niet significant voorspellend te zijn. Ten derde waren we niet in staat te differentiëren tussen de niet-M3G-klaring ( $CL_0$ ), die bestaat uit onveranderde morfineklaring, M6G-klaring en mogelijke klaring via andere routes. Daarom zouden in het ideale studieontwerp M6G-concentraties meegenomen moeten worden in de analyse.

Concluderend is bij IC-patiënten de eliminatieklaring van M3G aanzienlijk verlaagd in vergelijking met gezonde vrijwilligers. In het bijzonder kunnen bij deze patiëntengroep verhoogde M3G-concentraties worden verwacht, die nog verder kunnen zijn toegenomen bij verhoogde serumcreatinineconcentraties. Simulaties tonen aan dat bij IC-patiënten met nierfalen een reductie van 33% in de onderhoudsdosering van morfine zal resulteren in even hoge concentraties als bij gezonde vrijwilligers en IC-patiënten met een normale nierfunctie, maar dat M3G-concentraties ondanks deze dosisreductie hoog blijven bij deze patiënten. In de toekomst zal het voorgestelde doseringsadvies voor morfine bij IC-patiënten met nierfalen onderzocht moeten worden in een prospectief farmacodynamisch onderzoek.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van S.J.G.M. Ahlers.  
Geen belangenverstrengeling gemeld.

## Literatuur

- 1 Sessler CN, Grap MJ, Ramsay MA. Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. *Crit Care*. 2008;12 Suppl 3:S2.
- 2 Lötsch J. Opioid metabolites. *J Pain Symptom Manage*. 2005 mei;29(5 Suppl):S10-24.
- 3 Mazoit JX, Butscher K, Samii K. Morphine in postoperative patients: pharmacokinetics and pharmacodynamics of metabolites. *Anesth Analg*. 2007 jul;105(1):70-8.
- 4 Ahlers SJ, van Gulik L, van Dongen EP, et al. Efficacy of an intravenous bolus of morphine 2.5 versus morphine 7.5 mg for procedural pain relief in postoperative cardiothoracic patients in the intensive care unit: a randomised double-blind controlled trial. *Anaesth Intensive Care*. 2012 mei;40(3):417-26.
- 5 Sarton E, Olofsen E, Romberg R, et al. Sex differences in morphine analgesia: an experimental study in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2000 nov;93(5):1245-54.
- 6 Romberg R, Olofsen E, Sarton E, den Hartigh J, Taschner PE, Dahan A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of morphine-6-glucuronide-induced analgesia in healthy volunteers: absence of sex differences. *Anesthesiology*. 2004 jan;100(1):120-33.
- 7 Smith MT, Watt JA, Cramond T. Morphine-3-glucuronide – a potent

- antagonist of morphine analgesia. *Life Sci.* 1990;47(6):579-85.
- 8 Faura CC, Olaso MJ, Garcia Cabanes C, Horga JF. Lack of morphine-6-glucuronide antinociception after morphine treatment. Is morphine-3-glucuronide involved? *Pain.* 1996 apr;65(1):25-30.
- 9 Penson RT, Joel SP, Bakhshi K, Clark SJ, Langford RM, Slevin ML. Randomized placebo-controlled trial of the activity of the morphine glucuronides. *Clin Pharmacol Ther.* 2000 dec;68(6):667-76.
- 10 Penson RT, Joel SP, Clark S, Gloyne A, Slevin ML. Limited phase I study of morphine-3-glucuronide. *J Pharm Sci.* 2001 nov;90(11):1810-6.
- 11 Andersen G, Christrup L, Sjøgren P. Relationships among morphine metabolism, pain and side effects during long-term treatment: an update. *J Pain Symptom Manage.* 2003 jan;25(1):74-91.
- 12 Milne RW, Nation RL, Somogyi AA, Bochner F, Griggs WM. The influence of renal function on the renal clearance of morphine and its glucuronide metabolites in intensive-care patients. *Br J Clin Pharmacol.* 1992 jul;34(1):53-9.

## NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

2014;8:E1430

# Tekortschietende fluconazolblootstelling bij ernstig zieke kinderen

Ithamar Brinkman

De effectiviteit van antimicrobiële therapie bij de huidige standaarddoseringen antibiotica is niet altijd zeker. Hierover is onder andere recent gepubliceerd in dit blad door Havenith e.a. met betrekking tot amoxicilline [1]. Van der Elst e.a. laten in een nieuwe studie over fluconazol, toegepast voor invasieve candidiasis bij neonaten en kinderen, eveneens zien dat streefwaarden voor blootstelling niet altijd gehaald worden [2]. Hiervoor analyseerden ze retrospectief gegevens van 99 pediatrie patiënten. Klinische parameters werden gecorreleerd met fluconazol-dalspiegels. Tevens bekeken ze of er een relatie was tussen de dalspiegel en de tijd tot de kweek negatief werd.

De fluconazolspiegel was in 40% van de gevallen subtherapeutisch. Er bleek onder andere een positieve relatie te bestaan van de dalspiegel met het gewicht ( $P = 0,009$ ) en met de serumureumspiegel ( $P = 0,003$ ) en een negatieve relatie van de dalspiegel met de leeftijd ( $P = 0,004$ ) en met kanker als onderliggende ziekte ( $P = 0,003$ ). Hogere fluconazol-dalspiegels zorgden sneller voor een negatieve kweek (*hazard ratio* = 1,08; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,02-1,14;  $P = 0,011$ ).

De resultaten laten zien dat spiegelbepaling van belang kan zijn bij kinderen die gevaar lopen op onderdosering, vooral in het geval van kanker. Ontwikkeling van nieuwe doseerrichtlijnen voor deze categorie patiënten is nodig. Een zelfbenoemde mogelijke beperking van deze studie is de retrospectieve aard.

Deze studie laat goed de toegevoegde waarde zien van *therapeutic drug monitoring* (TDM) bij antimicrobiële therapie buiten de gebieden waar hij momenteel wordt toegepast. Wie weet waar we over vijf jaar allemaal TDM op toepassen.

1 Havenith T, Haeseker M, Verbon A, Stolk L, Neef C. Effectieve plasmaconcentraties van amoxicilline worden niet altijd bereikt met de intraveneuze standaarddosering. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2014 apr 11;8(4):65-8.

2 van der Elst KC, Pereboom M, van den Heuvel ER, Kosterink JG, Schölwinck EH, Alffenaar JW. Insufficient fluconazole exposure in pediatric cancer patients and the need for therapeutic drug monitoring in critically ill children. *Clin Infect Dis.* 2014 aug 22. [online prepublicatie]

Brinkman I. Tekortschietende fluconazolblootstelling bij ernstig zieke kinderen.

*PW Wetenschappelijk Platform.* 2014;8:e1430.