

- 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 pediatrische 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, Schölvinck 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.