

Tobramycine

Bloedspiegelbepaling (TDM) in de klinische praktijk, Zuyderland Medisch Centrum (versie 2)

Doel

Het beschrijven van het beleid met betrekking tot het doseren op basis van bloedspiegelbepalingen (TDM) van tobramycine in de klinische praktijk in het Zuyderland Medisch Centrum.

Toepassingsgebied

Tobramycine is een aminoglycoside met een breed werkingsspectrum en wordt intraveneus en per inhalatie met name toegepast bij infecties met *Pseudomonas aeruginosa*.

De dosering van intraveneus tobramycine wordt begeleid vanuit de ziekenhuisapotheek, waarbij deze wordt geoptimaliseerd op geleide van bloedspiegels. In het geval van tobramycine inhalatie is het raadzaam om bij ernstig verminderde nierfunctie een dalspiegel te bepalen.

Hieronder volgt een samenvatting van de TDM-monografie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) en recente literatuur, voorzien van een aantal aanbevelingen uit de praktijk. Voor meer achtergrondinformatie wordt verwezen naar de gebruikte literatuur en richtlijnen.

Begrippen

TDM: therapeutic drug monitoring / bloedspiegelbepalingen

Externe eisen: n.v.t.

Indicaties

Behandeling van bacteriële infecties met intraveneus tobramycine.

Contra-indicaties: n.v.t.

Complicaties: n.v.t.

Werkwijze

Afname spiegels

Voor het doseren van tobramycine kunnen twee spiegels worden afgenomen: een dal- en een topspiegel. De topspiegel is bepalend voor de effectiviteit en de streefwaarde varieert per indicatie. De dalspiegel is bepalend voor de toxiciteit.

Geadviseerd wordt om altijd rondom de tweede (bij voorkeur), of derde gift een dal– én topspiegel te bepalen. Zodra de patiënt op een adequate dosering is ingesteld, worden vervolgspiegels 1x per week bepaald, indien de nierfunctie gelijk blijft.

In het geval van een verminderde nierfunctie is het advies om na de eerste gift een topspiegel te bepalen en in overleg met de ziekenhuisapotheker binnen 12-24u een vervolgspiegel.

Bij dosiswijziging of op basis van de kliniek (bv. wisselende nierfunctie, klinische verslechtering, IC/sepsis-patiënten) wordt minimaal 2x per week spiegels afgenomen in overleg met arts en apotheker.

Dalspiegel: afname 30 minuten vóór een gift

Topspiegel: afname 30 minuten na inlopen infuus

Controle nierfunctie: tijdens een behandeling met tobramycine wordt geadviseerd om 2 – 3 keer per week de nierfunctie te bepalen, t.b.v. controle op nefrotoxiciteit en eventuele dosisaanpassing. #

Bij nierfunctievervangende therapie

Hemodialyse

Na een eerste gift tobramycine worden de volgende spiegels afgenomen:

- Top-spiegel : afname 30 minuten na inlopen infuus
- Pre-dialysespiegel : vlak vóór volgende hemodialyse
- Post-dialyse : 30 min na dialyse

Bij hemodialyse wordt, indien praktisch haalbaar, geadviseerd om naast de topspiegel, voor en na dialyse een spiegel af te nemen om de klaring tijdens dialyse te bepalen. Houd altijd rekening met de restnierfunctie.

Vervolgspiegels

- Dalspiegel : vlak vóór de volgende hemodialyse
- Top-spiegel : 30 min na toediening

CVVH, CVVHD

Spiegelafname conform beleid bij patiënten met een normale nierfunctie, gezien de continue extracorporale klaring.

Streefwaarden spiegels

Volwassenen (sepsis/IC-patiënten)	top: 15-20 mg/L, dal: <1 mg/L
Volwassenen (endocarditis, i.c.m. β -lactam-a.b.)	top: 3-4 mg/L, dal: <1 mg/L
Neutropene patiënten*	top: 10-12 mg/L, dal: <1 mg/L
CF-patiënten	top: 25-30 mg/L, dal: <0.5 mg/L
Neonaten en kinderen**	top: 8-10 mg/L, dal: <1 mg/L
hemodialyse	top: 5-10 mg/L, dal (afname voor dialyse): ≥ 3
mg/L	

CVVH(D)	top: 8-12 mg/L, dal: <2 mg/L
(C)APD (intraperitoneale toediening)	2-5 mg/L (in bloed, ter preventie van toxiciteit)

Streefwaarden bij overige indicaties in overleg met de dienstdoende ziekenhuisapotheker.

* bij een twee keer daags doseerregime behoren topspiegels van 10-12 mg/L

** bij infecties met micro-organismen met een MIC < 1 mg/L

Dosisrichtlijnen

Doseer bij voorkeur 's ochtends. 's Avonds doseren kan de kans op nefrotoxiciteit vergroten.

Startdosis volwassenen (o.b.v. actueel gewicht)

volwassenen	1 dd 5 mg/kg
septische patiënten/IC-patiënten	1 dd 6 mg/kg
endocarditis	2 dd 1 mg/kg
CF patiënten	1 dd 10 mg/kg

Vervolg dosis volwassenen

Dosering en/of doseerinterval aanpassen op geleide van spiegels.

Dosering bij (morbide) obesitas

Bij patiënten met obesitas (BMI >30) kunnen de AUC en Cmax van tobramycine gewijzigd zijn. Morbide obesitas is gedefinieerd als een BMI van 40 kg/m² of meer.

Rekenhulpen

[Rekenhulp KNMP – BMI, Lean body weight](#)
[Calculator ideal and adjusted bodyweight \(UptoDate\)](#)

Onderstaand advies geldt alleen bij (morbide) obese patiënten met een geschatte nierfunctie > 60 ml/min (gebaseerd op de Cockcroft-Gault formule met Lean Body Weight als gewichtsmaat). Het advies is gebaseerd op gewichten tot 194 kg.^{3,4}

- startdosis 5 mg/kg op basis van Adjusted Body Weight (ABW) (zie rekenhulp)^{3,4}
- Rondom de tweede gift wordt een dal -en topspiegel afgenomen, waarna de dosering individueel wordt geoptimaliseerd in overleg met de ziekenhuisapotheker
- Bij een verminderde nierfunctie (< 60 ml/min), dan wordt er bij voorkeur na de eerste gift een top-spiegel en na 24 uur een dalspiegel afgenomen alvorens er een nieuwe gift wordt gegeven (zie verder paragraaf 'Afname spiegels').

Dosering bij kinderen

Neonaten (t/m 1 maand PNA)	4 mg/kg per 24 uur of 5 mg/kg per 36 uur
Kinderen tot 1 jaar	1 dd 4 mg/kg elke 24 uur
Kinderen 1 jaar – 10 jaar	2 dd 3 mg/kg elke 24 uur
Kinderen 10 – 16 jaar	2 dd 2,5 mg/kg elke 24 uur

Doseerinterval bij nierfunctiestoornissen

Bij een te hoge dalspiegel kan het doseerinterval verlengd worden. Wanneer het interval groter wordt dan 48 uur, dient wegens gebrek aan gegevens en kans op suboptimale behandeling een alternatief te worden overwogen.

Dosering bij nierfunctievervangende therapie

Hemodialyse	2-3 mg/kg eenmalig na dialyse, richtlijn onderhoud 1,5-2 mg/kg na elke dialyse
Intraperitoneale toediening/(C)APD	intermitterend tijdens lange dwell: 1x daags 0,6 mg/kg of 40 mg in CAPD-zak) bij anure patiënten (<100ml/dag), zie toelichting. ⁵
CVVH(D)	4-6 mg/kg eenmalig, vervolgens op geleide van spiegels

NB: Intraperitoneale toediening kan gedaan worden tijdens elke wisseling (i.e. continue dosering) en eenmaal daags (i.e. intermitterende dosering). Vanwege de toxiciteit wordt de voorkeur gegeven aan intermitterende toediening. Indien gekozen wordt voor intermitterende toediening moet de verblijfstijd minstens 6 uur zijn voor adequate absorptie.^{5,6}

Bij intraperitoneale toediening bij peritonitis wordt geadviseerd om dagelijks 0,6 mg/kg (maar minstens 40 mg) toe te voegen in een Physioneal CAPD-zak van 2 – 2,5 liter, waarmee bij voorkeur tijdens lange dwell gespoeld wordt.⁵

Spiegel-toxiciteit-relatie

De toxiciteit van tobramycine bestaat voornamelijk uit renale, oto- en vestibulotoxiciteit. Nefrotoxiciteit treedt veelal 10 tot 14 dagen na start van een eenmaal daagse therapie op. Door cumulatie van tobramycine bij relatief hoge dalspiegels kan daarnaast tevens oto- en vestibulotoxiciteit ontstaan. Nefrotoxiciteit is veelal reversibel, oto- en vestibulotoxiciteit meestal niet. De opname van tobramycine in de renale tubuli en het middenoor is echter al bij relatief lage concentraties verzadigbaar, zodat hogere concentraties niet leiden tot een hoger risico op toxiciteit.

Patiënten met cystische fibrose hebben in het algemeen een goede totale lichaamsklaring. Hierdoor ontstaan lagere topspiegels en een lagere AUC. De parenterale dosering van tobramycine bij cystische fibrose dient daarom voldoende hoog te zijn, zodat concentraties worden verkregen die voldoende lang effectief zijn.

Interacties

Vermijd zo mogelijk combinaties met nefrotoxische geneesmiddelen, zoals ciclosporine, tacrolimus, platinaverbindingen, amfotericine B, cefalosporines, polymixines, vancomycine en NSAID's. De combinatie met spierrelaxantia dient te worden vermeden i.v.m. toename van de ademhalingsdepressie. Miconazol (en waarschijnlijk ook overige antimycotica) verlaagt de tobramycine-spiegel.

Bij combinatie met verschillende beta-lactam antibiotica kan een synergistische werking optreden tegen bepaalde bacteriën, zoals *Pseudomonas aeruginosa* en *Enterococcus faecalis*.

Voor meer informatie wordt verwezen naar <http://tdm-monografie.org/monografie/tobramycine>.

Verantwoordelijkheden en bevoegdheden

De behandelend arts is verantwoordelijk voor de indicatiestelling en bevoegd tot voorschrijven van antibiotica.

Arts-microbioloog is verantwoordelijk voor het bepalen van de microbiologische gevoeligheid voor antibiotica en advies op basis van het antibiogram.

Ziekenhuisapotheker is verantwoordelijk voor de medicatieveiligheid en individueel dosisadvies op geleide van de bloedspiegel.

Verantwoordelijke en bevoegde functionarissen dienen bij voorkeur te handelen volgens deze leidraad.

Deze leidraad is met de meest mogelijke zorgvuldigheid opgesteld. De leidraad heeft een algemeen karakter en kan daarom niet altijd zonder meer worden toegepast. De adviezen moeten door de gebruiker beoordeeld worden en zo nodig aangepast aan de lokale omstandigheden. Er is dus een eigen verantwoordelijkheid van de gebruiker bij de toepassing van de beschreven adviezen. Indien nodig kan worden overlegd met een arts-microbioloog of ziekenhuisapotheker.

Belangrijkste wijzigingen t.o.v. vorige versie

- Beleid bij (morbide) obesitas herzien o.b.v. KNMP-advies 2019 en Smith et al. Clin kinet. 2019
- tobramycine bij PD: geupdate; reden dalspiegel is verduidelijkt t.b.v. praktijk i.o.m. dr. Stifft, internist-nefroloog; continue toediening bij CAPD is vervallen.

Bronnen

1. Monografie Tobramycine. Beschikbaar via: <http://tdm-monografie.org/monografie/Tobramycine>. Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) Geraadpleegd op 24-05-2017
2. KNMP Kennisbank, Informatorium medicamentorum. Monografie Tobramycine. Beschikbaar via: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S1638.html. Geraadpleegd op 24-05-2017
3. KNMP Morbide obesitas: tobramycine, versie 14-10-2019
4. 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
5. NfN richtlijn PD gerelateerde infecties, 2020
6. ISPD Guideline Peritonitis recommendations: 2016 update. Peritoneal Dialysis International; 36: 481–508

Het beleid is afgesproken in overleg met de Commissie Antimicrobiële middelen en het Antibiotica-team op basis van de TDM-monografie van de NVZA en praktische ervaring.

Auteurs

Geupdate door: Vera Hoebregts, AIOS ziekenhuisfarmacie,
Mark Reinders, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog i.o.
Onder supervisie van: Dennis Wong, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog

Goedgekeurd door: dr. F. Stals, arts-microbioloog, voorzitter

Namens de Commissie Antimicrobiële Middelen, Zuyderland Medisch Centrum

Juni 2021, versie 2

Lokale kopie

Antibiotica-formularium <https://zuyderland.swabid.nl/overig/tdm>