

# Tobramycine

## Synoniemen

Aminoglycosiden, Obracin, Tobi, Tobradex, Tobrex

Laatst bijgewerkt:

dinsdag 12 juli 2016 13:42:00

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

**Geldt voor** Doelgroepen: neonaten, kinderen, volwassenen, patiënten met nierfunctievervangende therapie, patiënten met lever- en/of nierfunctiestoornissen.

Indicatiegebied: bacteriëmie/sepsis, infecties van de ademhalingswegen, urineweginfecties, onbegrepen koorts bij neutropenie, infecties bij cystische fibrosis (met name veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa*).

**Monstermateriaal** kleine buis stolbloed; bepaling in serum

**Afnametijdstip** Methode gebaseerd op 2 spiegels:

Spiegel 1: topspiegel, afname 1 uur na start van een gift toegediend over 30 minuten

Spiegel 2: a. mediane spiegel: afname 6-14 uur na de eerste gift,  
of: b. dalspiegel: afname 30 minuten voor de tweede gift

Methode gebaseerd op 1 spiegel (minder betrouwbaar):

Spiegel 1: a. mediane spiegel: afname 6-14 uur na de eerste gift,  
of: b. dalspiegel: afname 30 minuten voor de tweede gift

Bij hemodialyse: topspiegel, afname 1 uur na start van een gift, spiegel vóór dialyse, spiegel na dialyse

**Bewaarcondities** 2-8°C (koelkast), bewaring enkele uren buiten de koelkast heeft een verwaarloosbare invloed op de stabiliteit.

**Inzending** Klinisch Farmaceutisch laboratorium / Klinisch Chemisch Laboratorium

**Interpretatie** Onderstaande tabel geeft de aan te houden top- en dalspiegels weer.

Doelgroep	Topspiegel	Dalspiegel	Referentie
	(mg/l)	(mg/l)	

*Volwassenen en kinderen vanaf 16 jaar*

Sepsis/IC-patiënten	15-20	<0,5-1	1,4,7
Endocarditis	3-4	<0,5-1	8, 9

Neutropene patiënten	10-12*	<0,5-1	
CF-patiënten	25-30	0-0,5	34
<i>Kinderen t/m 16 jaar en neonaten</i>			
Kinderen	8-10**	<1	1,4,12
Neonaten (t/m 1 maand PNA)	8-10**	<1	1,4,12
<i>Nierfunctievervangende therapie</i>			
Conventionele hemodialyse	5-10	≥3	13
CAVH(D), CVVH(D)	8-12	< 2	14
CAPD (i.p. toediening)	2-5	2-5	6,15
<i>Intrathecale toediening</i>			
In liquor	Minimaal 20		4, 16

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

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

## Inleiding

Tobramycine behoort tot de groep van de aminoglycosiden. Het bactericide werkingsspectrum is breed en omvat bijna alle gramnegatieve en een aantal gram positieve micro-organismen, zoals *Staphylococcus aureus* en *Staphylococcus epidermidis* (1).

Tobramycine wordt met name voorgeschreven bij (vermoedelijke) infecties met *Pseudomonas aeruginosa*.

De gemiddelde MIC-waarde voor tobramycine is in de literatuur beschreven van 0,07 tot 3 mg/l (2). De meeste gram-negatieve organismen worden geremd bij een concentratie van 0,01-2,5 mg/l (3,4). Van tobramycine wordt aangenomen dat er sprake is van een sub-MIC effect (1).

In verband met het optreden van ototoxiciteit en nefrotoxiciteit, gerelateerd aan de hoogte van de dalspiegels, is controle van de dalspiegel noodzakelijk. Voorts is voor een reproduceerbare behandeling een optimale topspiegel noodzakelijk en verdient het aanbeveling ook de topspiegel te laten bepalen. Bij tobramycine zou de kans op toxiciteit iets geringer zijn dan bij gentamicine (4,5).

## Doseringsrichtlijnen

Eerste gift volgens onderstaand schema, vervolg altijd op geleide van spiegels. 's Avonds doseren kan de kans op nefrotoxiciteit vergroten (17).

Doelgroep	Doseringsrichtlijn	Referentie
Volwassenen en kinderen vanaf 16 jaar*		
Algemeen	1 dd 5 mg/kg	19
Sepsis/IC-patiënten	1 dd 6 mg/kg	19
Endocarditis	2 dd 1mg/kg	8
Neutropene patiënten**	2 dd 3 mg/kg of 1 dd 5 mg/kg	
CF-patiënten	1 dd 10 mg/kg	34
Kinderen t/m 16 jaar en neonaten		
Kinderen 1 maand-1 jaar	1 dd 4 mg/kg	4
Kinderen 1 jaar-10 jaar	2 dd 3 mg/kg	4

Kinderen 10 jaar-16 jaar	2 dd 2,5 mg/kg	4
Neonaten (t/m 1 maand PNA)***	4 mg/kg per 24 uur of 5 mg/kg per 36 uur	26 27
Nierfunctievervangende therapie		
Conventionele hemodialyse	2-3 mg/kg eenmalig na dialyse, vervolg: op geleide van spiegels, richtlijn: 1,5-2 mg/kg na elke dialyse	4,13,23
CAVH(D), CVVH(D)	4-6 mg/kg eenmalig vervolg: op geleide van spiegels	4,14
CAPD (i.p. toediening)	1 <sup>e</sup> dag 1,7 mg/kg, daarna 1 dd 40 mg in zak (0,6 mg/kg) bij anurische patiënten (<100ml/dag)	15,23
Intrathecale toediening		
Volwassenen	1 dd 5 mg (soms 10 mg)	16
Kinderen	1 dd 1-4 mg	1

\*dit zijn standaard doseerintervallen; onderstaande tabel geeft voor volwassenen de doseerintervallen per leeftijdscategorie en nierfunctie weer (19).

Bij zeer slechte nierfunctie wordt geadviseerd om alternatieve therapie te overwegen

\*\* neutropene patiënten: onderzoek naar de effectiviteit van 1 maal daags tobramycine is slechts beperkt aanwezig zodat geen voorkeur kan worden uitgesproken voor dosering.

\*\*\* neonaten: altijd op geleide van spiegels, serum kreatiniewaarde is in de eerste levensweek geen betrouwbare parameter

Doseerinterval in uren (19):

Serum kreatiniewaarde	<90 mmol/l	90-120 mmol/l	120-150 mmol/l	150-200 mmol/l
Leeftijd (jaren)	Interval (uren)	Interval (uren)	Interval (uren)	Interval (uren)
40	24	24	24	36
50	24	24	24	36
60	24	24	36	36
70	24	24	36	48
80	24	36	36	48
90	24-36	36	48	Aminoglycoside vermijden

## Referentiewaarden

-

## Spiegelafname

Voor het berekenen van een doseeradvies worden twee spiegels afgenomen. Een spiegel kort na toedienen van de gift, waaruit informatie over het verdelingsvolume verkregen kan worden en een spiegel halverwege of vlak voor de volgende gift. Met deze tweede spiegel kan informatie over de eliminatiesnelheid verkregen worden (24). Op welk tijdstip de tweede spiegel afgenomen wordt, is afhankelijk van de methodiek die gebruikt wordt. Bij een niet-Bayesiaanse methodiek wordt een spiegel 30 minuten voor de volgende gift afgenomen. Bij gebruik van een Bayesiaanse methodiek ligt het afnametijdstip tussen 6-14 uur na toediening van het infuus (optimale tijdstip:  $1,44 \times t_{1/2}$ ) (25). Onderstaand afnameschema geeft daarvoor een praktische richtlijn.

Bij hemodialyse wordt, indien praktisch haalbaar, geadviseerd om naast de topspiegel, zoals hierboven beschreven, voor en na dialyse een spiegel af te nemen om de klaring tijdens dialyse te bepalen.

Vervolgspiegels:

- bij gelijkblijvende nierfunctie: wekelijks
- bij wisselende nierfunctie, IC-patiënten, septische patiënten, dialysepatiënten en neonaten: minimaal twee keer per week.

## Interpretatie resultaten

Aan de hand van bovengenoemde streefwaarden wordt een doseeradvies geformuleerd. Daarbij kan gebruik gemaakt worden van de populatiemodellen in de bijlage. Voor IC-patiënten bestaat een apart populatie-model dat rekent met een groter verdelingsvolume; dit wordt o.a. bij sepsis gezien. Voor neonaten kan een afgeleide vorm van het model voor gentamicine toegepast worden (op basis van gewicht) (26). Dit model is onafhankelijk van de serum kreatiniewaarde. Bij neonaten wordt naar een lagere topspiegel gestreefd dan bij volwassenen, aangezien de MIC-waarde van de meest relevante micro-organismen bij deze patiënten kleiner is dan 1 mg/l. Bij micro-organismen waarvan de MIC-waarde hoger is, zou overwogen moeten worden om hogere topspiegels na te streven. Ook bij endocarditis-patiënten is dit laatste van belang: bij ongevoelige micro-organismen zou overwogen moeten worden om hoger te doseren om hogere topspiegels na te streven.

Patiënten met CF hebben over het algemeen een goede totale lichaamsklaring. Dit heeft lagere topspiegels en een kleiner oppervlak onder de curve (AUC) tot gevolg. Bij CF dient daarom in de regel hoog gedoseerd te worden, zodat concentraties verkregen worden die (voldoende lang) effectief zijn (11).

In de literatuur zijn geen gegevens bekend over optimale concentraties in liquor na intrathecale toediening. Voor het geven van een nieuwe intrathecale dosering kan de concentratie in liquor worden bepaald. Het lijkt rationeel om ook hier een topspiegel van minimaal 10 maal de MIC aan te houden (> 20 mg/l) (4,16).

Indien een spiegel langer dan circa 10-12 uur lager is dan 0,5 mg/l kan overwogen worden (afhankelijk van soort micro-organisme, co-medicatie en toestand van de patiënt) tweemaal daags te gaan doseren. Bij een te hoge dalspiegel kan het doseerinterval verlengd worden naar 36 of 48 uur (7). Zie hiervoor de tabel met doseerintervallen. Indien er een doseerinterval langer dan 48 uur berekend wordt, dient het toedienen van een aminoglycoside heroverwogen te worden, wegens gebrek aan gegevens over doseerintervallen langer dan 48 uur.

## Toxiciteit

De toxiciteit van tobramycine bestaat voornamelijk uit renale, oto- en vestibulotoxiciteit. Factoren als hypotensie, volume-depletie, leeftijd en gelijktijdige toediening van andere nefrotoxische en ototoxische geneesmiddelen kunnen de kans op nefrotoxiciteit en ototoxiciteit vergroten (1). De toxiciteit is bij eenmaal daagse toediening minder dan bij toediening meerdere malen per dag, waarbij de effectiviteit gelijk blijft (30, 34, 35). Bij patiënten die veelvuldig aminoglycosiden krijgen zou audiologische controle geïndiceerd zijn. De meeste schade treedt op in het hoge tonen gebied (>8000Hz).

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 (1).

## Achtergrondinformatie

Al enige tijd bestaat het beleid om korte kuren aminoglycoside voor te schrijven waarbij hoge topspiegels met grotere intervallen tussen doseringen worden nagestreefd (in de praktijk veelal 1 maal daags). Door het aanhouden van grotere intervallen neemt de toxiciteit af, aangezien een hoge dalwaarde één van de risicofactoren voor het ontstaan van nefrotoxiciteit is (7). Daarnaast neemt de effectiviteit door het aanhouden van grotere intervallen en hoge topspiegels mogelijk toe. Dit zou veroorzaakt worden doordat de werking van tobramycine bij hogere topspiegels toeneemt (concentratie-afhankelijke killing) (28). Tevens leidt het frequenter doseren van tobramycine tot reductie van de opname van tobramycine door micro-organismen (post-exposure resistance) (29). Verlenging van het doseerinterval zou dit effect verminderen.

Bij CF-patiënten worden vaak infecties gezien die veroorzaakt worden door *Pseudomonas aeruginosa*. Tobramycine zou effectiever te zijn tegen *Pseudomonas aeruginosa* dan andere aminoglycosiden (20). Ook hier is bewijs dat een eenmaal daagse toediening even goede resultaten met minder nefrotoxiciteit geeft dan de driemaal daagse (34, 35).

Bij patiënten met neutropenie en koorts bestaat nog discussie of een twee keer daagse toediening danwel een één keer daagse toediening de beste resultaten geeft. Er zijn momenteel nog onvoldoende gegevens waaruit een voorkeur kan blijken.

## Interacties

Zie onderstaande tabel voor geneesmiddelen die een interactie geven met tobramycine:

Geneesmiddel	Effect	Referentie
β-lactam antibiotica	Synergistisch effect	1
Aminoglycosiden	Verhoging kans op ototoxiciteit en nefrotoxiciteit	1,31
Hoge doses lisdiuretica	Verhoging kans op ototoxiciteit	1,31
Ciclosporine, tacrolimus, platinaverbindingen, amfotericine B, cefalosporines, polymixines, vancomycine, NSAID's	Verhoging kans op nefrotoxiciteit	1,31

Indometacine bij prematuren	Verlaging renale klaring van tobramycine, waardoor verhoogde kans op toxiciteit bestaat	1
Perifeer werkende spierrelaxantia	Versterking neuromusculaire blokkade (vooral ademhalingsdepressie)	1,31
Cumarinederivaten	Versterking van bloedverdunnend effect	1
Ticarcilline en piperacilline in combinatie met ernstige nierfunctiestoornis	Mogelijk inactivatie van tobramycine	31
Miconazol (en waarschijnlijk ook overige antimycotica)	Verlaging van tobramycine spiegel	31

### PK parameters

	Cl (l/kg/uur)	Vd (l/kg)	t <sub>1/2</sub> , β (uur)	Referentie
Neonaten	0,02-0,06	0,4-0,8	8-12	4, 26
	0,035-0,047	0,49-0,69	8,4-11,4	22
	0,047-0,055	0,50-0,56		12
Kinderen (1-16 jaar)	0,01-0,1	0,3-0,4	1,5-3	4
		0,20-0,48	1,21-3,39	31
Volwassenen	0,07	0,2-0,5	2,5-4	4,18
Terminaal nierfalen	0,004	0,2-0,3	70-100	4

### Populatiemodellen

	Vd (l/kg)	Kelm (uur <sup>-1</sup> )	Kelr (uur <sup>-1</sup> /ml/min)	Referentie
Neonaat	0,56±0,16	0,087±0,038	0	22, 33
Kind (0,5-1 maand)	0,58±0,16	0,016±0,01	0,0018±0,0010	33
Kind (1-6 maand)	0,54±0,16	0,0157±0,01	0,0018±0,0014	33
Kind (6 maand-1 jaar)	0,46±0,32	0,0152±0,01	0,0020±0,0011	33
Kind (1-5 jaar)	0,40±0,20	0,0149±0,01	0,0019±0,0011	32, 33
Kind (6-10 jaar)	0,35±0,16	0,015±0,01	0,0018±0,0011	32, 33
Kind (11-16 jaar)	0,27±0,20	0,015±0,01	0,0024±0,0010	32, 33
Volwassene, geen IC	0,26±0,17	0,01±0,005	0,0027±0,002	4,18
Volwassene, IC	0,50±0,17	0,01±0,005	0,0027±0,002	4,18
CF, kind	0,35±0,02	0,01±0,005	0,0020±0,0004	AHZ/JKZ beleid
CF, volwassene	0,27±0,05	0,25±0,10	0,0008±0,0009	4,34

### Literatuur

1. Informatarium Medicamentorum 2003.

2. Klatersky J et al. Comparative clinical study of tobramycin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;5:133-8.
3. Lorian V. *Antibiotics in laboratory medicine*, fourth edition 1996.
4. Touw DJ et al. *Toegepaste farmacokinetiek* 1997.
5. Kumin GD: Clinical nephrotoxicity of tobramycin and gentamicin: a prospective study. *JAMA* 1980;244:1808-10
6. Gentamicine. Richtlijn voor Therapeutic Drug Monitoring, NVZA, CAT 2002.
7. Nicolau DP et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 3: 650-5.
8. Tam VH et al. Once-daily aminoglycosides in the treatment of gram-positive endocarditis.
9. Wilson WR et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and HACEK-microorganisms. *JAMA* 1995; 274: 1706-13.
10. van der Laag et al. CBO consensusbijeenkomst Diagnostiek en behandeling van cystische fibrosis. 12 september 1997 .
11. Falcão AC et al. Population kinetics of tobramycin in neonates. *Ther Drug Monitoring* 2001; 23: 202-8.
12. Keller F et al. Therapeutic aminoglycoside monitoring in renal failure patients. *Ther Drug Monitoring* 1987; 9: 148-53.
13. Vos MC et al. Drug clearance by continuous haemodiafiltration. *Drug Invest* 1994; 7: 315-22.
14. Keane et al. Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *ISPD Guidelines/Recommendations*.
15. Kaiser AB et al. Aminoglycoside therapy of gram-negative bacillary meningitis. *NEJM* 1975; 24: 1215-20.
16. Prins JM et al. Circadian variations in serum levels and the renal toxicity of aminoglycosides in patients. *Clin Pharmacol & Ther* 1997; 62: 106-11.
17. Neef C et al. Population pharmacokinetics of tobramycin. Abstracts: 4<sup>th</sup> international congress of TDM-CT. *Ther Drug Monitoring* 1995; 4: 424.
18. Morris RG et al. Some international approaches to aminoglycoside monitoring in the extended dosing interval era. *Ther Drug Monitoring* 1999; 21: 379-88.
19. Döring G et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16: 749-67.
20. de Hoog M et al. Tobramycin population pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1997;4:392-9.
21. Nahata MC et al. Tobramycin pharmacokinetics in very low birth weight infants. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1986; 21: 325-7.
22. Kucers A & Bennett N. *The use of antibiotics*. Fourth edition, 1987.
23. Neef C. *Therapeutic Drug Monitoring*. PW 1995;9:240-5.
24. D'Argenio DZ. Optimal sampling times for pharmacokinetic experiments. *J Pharmacokin and Biopharm* 1981;6:739-56.
25. Vervelde ML et al. Population pharmacokinetics of gentamicin in preterm neonates: evaluation of a once-daily dosage regimen. *Ther Drug Monitoring* 1999;21:514-9.
26. Veltkamp SA, Veltkamp SA, Westerman EM, Sprij AJ, Sum BL, Touw DJ. Gentamicin in preterm neonates: an extended dosing schedule. *Eur J Hosp Pharm Science* 2007; 13: 92-97.
27. Moore RD et al. Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. *Am J Med* 1984;4:657-62.
28. Mingeot-Leclercq MP. Aminoglycosides: activity and resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;4:727-37.
29. Sanchez-Alcaraz A. Therapeutic drug monitoring of tobramycin: once-daily versus twice-daily dosage schedules. *J Clin Phar Ther* 1998;23:367-73.
30. Hansten and Horn's *Drug interactions. Analysis and management*. April 2003.
31. Shevchuk YM et al. Aminoglycoside volume of distribution in pediatric patients. *DICP* 1990;24:273-6.
32. Touw DT et al. Development of gentamicin population parameters in pediatric patients. *TDM* 1997;5:570.
33. Beringer PM et al. Pharmacokinetics of tobramycin in adults with cystic fibrosis: implications for once-daily administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;4:809-13.
34. Smyth A, Tan KH-V, Hyman-Taylor P, et al. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations in cystic fibrosis – The TOPIC study, a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 573-578.
35. Mulheran M, Hyman-Taylor P, Tan KH-V, et al. Absence of cochleotoxicity measured by standard and high-frequency pure tone audiometry in a trial of once- versus three times daily tobramycin in cystic fibrosis patients. *Agents Chemother* 2006; 50: 2293-2299.

## Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: N.G.M. Hunfeld, apotheker en dr. D.J. Touw, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog. Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, februari 2005. De richtlijn is op 12-12-2008 herzien: streefwaarden bij CF.

## Bijlage

## Revisie