



VU medisch centrum

De patiënt, het getal en de behandeling

Bram Wilhelm, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog
08-10-2010

VU medisch centrum

Alcohol Promillage

BAG	AAG	Boete
0,22 - 0,53‰	95 - 235 µg/l	n.v.t.
0,54 - 0,80‰	235 - 350 µg/l	€ 220,-
0,81 - 1,00‰	355 - 435 µg/l	€ 300,-
1,01 - 1,15‰	440 - 500 µg/l	€ 390,-
1,16 - 1,30‰	505 - 570 µg/l	€ 480,-
1,31 - 1,50‰	575 - 650 µg/l	€ 550,- + 6 mnd OBM vv
1,51 - 1,65‰	655 - 715 µg/l	€ 650,- + 6 mnd OBM ov
1,66 - 1,80‰	720 - 785 µg/l	€ 700,- + 7 mnd OBM ov
1,81 - 2,00‰	790 - 865 µg/l	€ 800,- + 8 mnd OBM ov
2,01 - 2,15‰	870 - 945 µg/l	€ 900,- + 9 mnd OBM ov
2,16 - 2,35‰	950 - 1020 µg/l	€ 1.000,- + 10 mnd OBM ov

BAG = Bloed Alcohol Gehalte
AAG = Adem Alcohol Gehalte
OBM = Ontzegging rijbevoegdheid

VU medisch centrum

Interpretatie

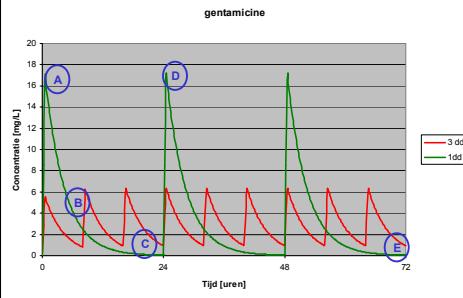
- Vergelijking met referentie waarden
- Berekening Kel en Vd
- Modelmatig

VU medisch centrum

Referentiewaarden

VU medisch centrum

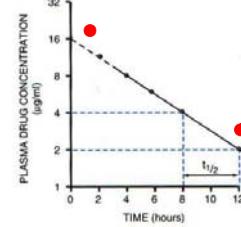
Gentamicine



top: 15-20 mg/l, dal: <0.5-1 mg/l

Berekening Vd en Kel

- Volgens Sawchuk-Zaske



Solver Data for Sawchuk-Zaske Method

Interavenous Infusion Rate

Dose (mg)

Infusion Time (h)

Sampling Record

Plasma Trough Concentration (C_{trough})

Concentration Data at Ultimatum (C_{ult})

The time point after infusion 1

The time point after infusion 2

Calculation of Interchek-Zaske Method

Result of Calculation

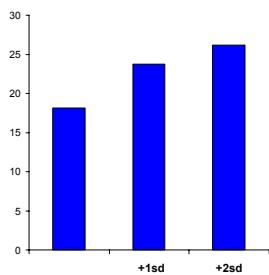
In (h)

V_d (L)

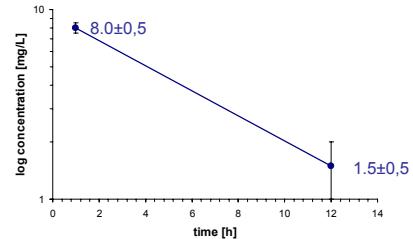
C_{trough} (mg/L)

C_{ult} (mg/L)

Berekende topspiegel



log-lineaire eliminatie en het gewicht van een data punt



De lage concentratie krijgt $(8^2/1.5^2) = 28.4$ x meer gewicht

Nadelen

- Gevoelig voor fouten (in T en C)
- Overschatting betrouwbaarheid van lage concentraties
- Informatieverlies
- Veel monsters nodig

Factoren die de therapeutische precisie beïnvloeden

- dosering, nauwkeurigheid apotheek /verpleegafdeling
- toediening, start en stop
- precisie laboratorium bepaling
- precisie priklab

VU medisch centrum

Factoren therapeutisch precisie

	goed	slecht
VTGM: dosis	± 4 mg	± 16 mg
Priklab service	± 6 min	± 24 min
Verpleegafd.	iv start iv stop	± 6 min ± 18 min ± 12 min
'Smart' infusiepomp	start stop	$\pm 0,6$ min $\pm 0,6$ min



VU medisch centrum

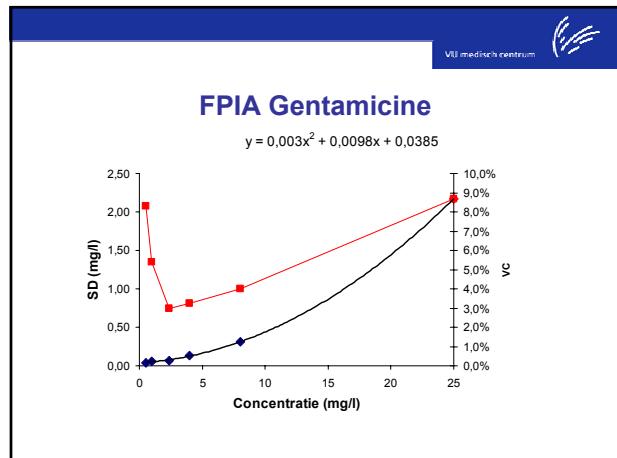
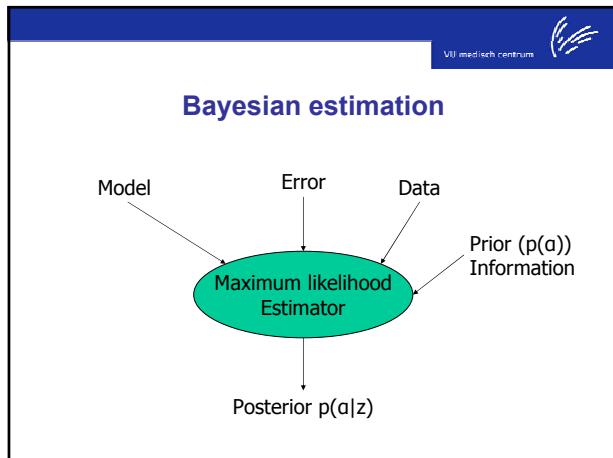
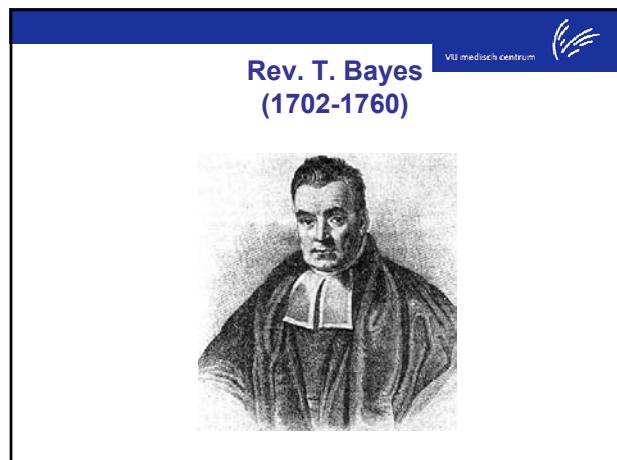
Factoren therapeutische precisie

groep	klinisch scenario	sd
1	Alle factoren goed	24.1
2	Slecht priklab	29.6
3	Slechte analyse	27.3
4	Slechte VTGM	43.5
5	Slechte verpleegafdeling	84.8
6	Alles slecht	94.0
7	Alles slecht met 'smart' pomp	21.9
8	Alles goed met 'smart' pomp	3.6

VU medisch centrum

Therapeutic Drug Monitoring

- Model-based
- Goal-oriented
- Individualized Drug Therapy



PK/PD relation

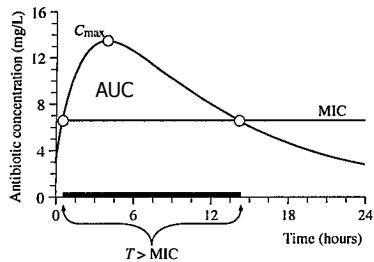


Figure 1. Calculation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship is dependent on the elimination half-life and the MIC.

Model

$$Vd = V1 * BW [kg]$$

$$Cl = Clm * BSA + fr * Clcr$$

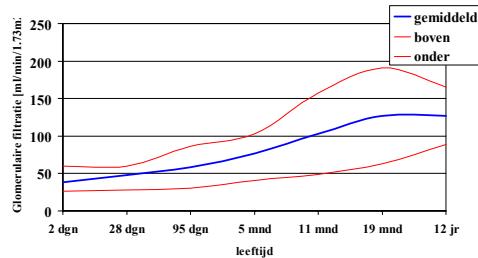
Gentamicine	Clm	fr	V1
kind	0.21 ± 0.06	0.75 ± 0.28	0.21 ± 0.04
neonaat	1.5 ± 1.0	1.34 ± 0.96	0.41 ± 0.21
neonaat, nonrenaal	4.6 ± 3.9		0.72 ± 0.50

TDM monografie Kennisplein

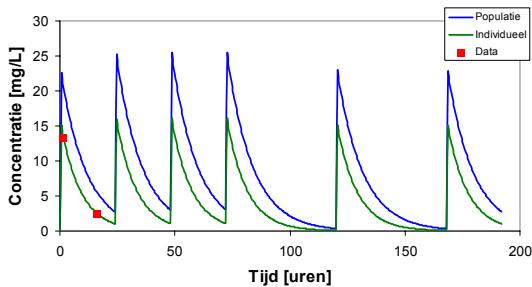
Prior information

- Gewicht
- Lengte
- Leeftijd
- Serum kreatinine

Glomulaire filtratie



Meten en bijstellen

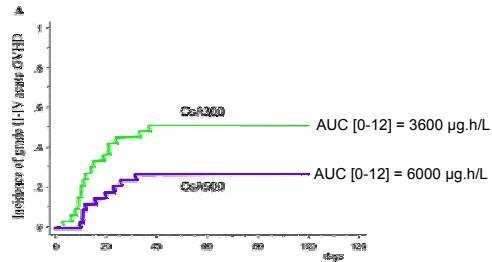


Advies

- Inzichtelijk maken
- Bij wijzigingen dosis -> telefonisch
- Altijd schriftelijk
- Pre-analytisch advies

Ciclosporine

- Grote interindividuele variatie
- Correlatie tussen AUC en uitkomst



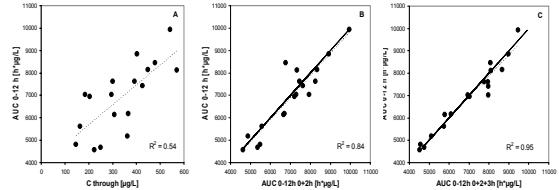
Oshima et al. Am J Hematol 2008; 83:226–232.

CsA: C0, C2 or AUC?

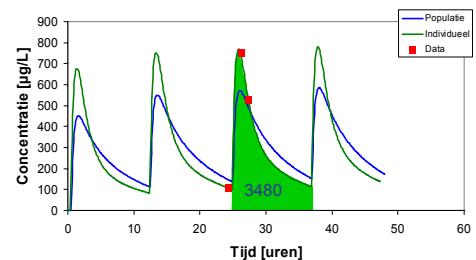
- C0 is klinische inferieur
 - bewijs in Tx nier, lever, hart
 - voor PSCT: HOVON trial
- C2 is onpraktisch
- AUC berekend met formule
 - $AUC[0-12h] = 343.57 + 1.22 \cdot C_1 + 4.62 \cdot C_3$
 - onpraktisch
- AUC uit C0+C2+C3 (Bayesian)

Langers et al. 2005

AUC



Voorbeeld



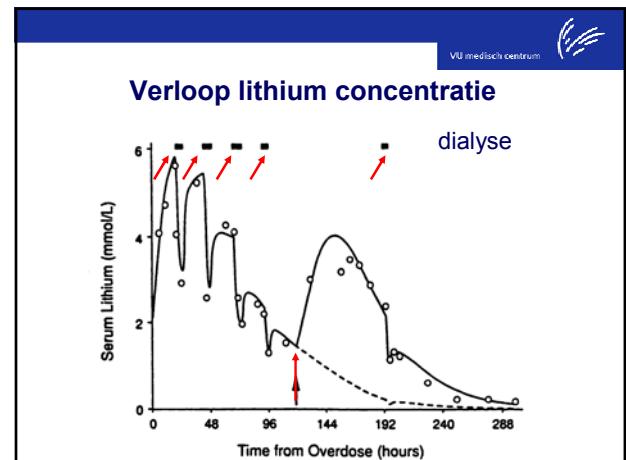
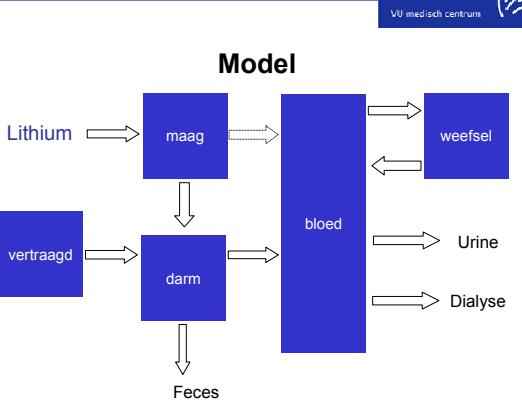
Lithium intoxicatie

- Man, 34 jaar comateus
- Max 90 g lithium, geen co-medicatie
- Spiegel initieel 4,13 mmol/L
- Maagspoeling / kool / laxans
- 20 uur: eerste defecatie
- Dialyse: 3-6 uur gedurende 4 dagen
- 5de dag: gedetubeerd en enteraal gevoed
- Weer comateus

Toxiciteit

- | | |
|------------------|---|
| < 1,3 mmol/L | symptomatisch, 'gewone' bijwerking bijv. tremor |
| 1,5 – 2,5 mmol/L | misselijkheid, braken, tremor, hyperreflexie, agitatie, spierzwakte, ataxie, slaperigheid |
| 2,5 – 3,5 mmol/L | stupor, rigiditeit, hypertonie, hypotensie |
| > 3,5 mmol/L | coma, convulsies, myoclonieën, circulatoire collaps |

Hansen H.E., Amdisen A. Quarterly Journal of Medicine 1978 47:186 (123-144)



TDM = getal + interpretatie