

Gentamicine

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 gentamicine in de klinische praktijk in het Zuyderland Medisch Centrum.

Toepassingsgebied

Gentamicine is een aminoglycoside en wordt over het algemeen toegepast bij ernstige infecties veroorzaakt door met name aërobe gram-negatieve micro-organismen.

De dosering van gentamicine wordt begeleid vanuit de ziekenhuisapotheek, waarbij de dosering wordt geoptimaliseerd op geleide van bloedspiegels.

Hieronder volgt een samenvatting van de TDM-monografie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) en recente literatuur voorzien van een aantal aanbevelingen vanuit 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 gentamicine.

Contra-indicaties

n.v.t.

Complicaties

n.v.t.

Werkwijze

Afname spiegels

Voor het doseren van gentamicine 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.

De werking hangt samen met de Cmax/MIC verhouding (deze dient minimaal 8 te zijn) en in mindere mate van de AUC/MIC verhouding (deze dient minimaal 90 te zijn). [1]

Geadviseerd wordt om altijd rondom de tweede (bij voorkeur) of derde gift een dal- én topspiegel te bepalen.

Dalspiegel: afname 30 minuten vóór een gift

Topspiegel: afname 30 minuten na inlopen infuus

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.

Vervolgspiegels worden 1x per week bepaald bij gelijkblijvende nierfunctie. Afhankelijk van de kliniek (bv. nierinsufficiëntie, klinische verslechtering, IC/sepsis-patiënten, dosiswijziging) worden minimaal 2x per week spiegels afgenomen in overleg met arts en ziekenhuisapotheker.

Controle nierfunctie: tijdens een behandeling met gentamicine wordt geadviseerd om 2 – 3 keer per week de nierfunctie te bepalen ter controle op nefrotoxiciteit en eventuele dosisaanpassingen. #

Bij nierfunctievervangende therapie

Hemodialyse

Bij een eerste gift gentamicine worden de volgende spiegels afgenomen:

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

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

CVVH , CVVHD

Spiegelafname conform het 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: 8-12 mg/L*, dal: <1 mg/L
Neonaten	top: 8-12 mg/L, dal: <1 mg/L
Kinderen > 1 maand	top: 15-20 mg/L, dal: <1 mg/L
conventionele hemodialyse	top: 8-10 mg/L dal (afname vóór dialyse): 2,5-5 mg/L
CVVH	top: 15-20 mg/L dal: <1 mg/L Let op: extracorporele klaring relatief efficiënt.
(C)APD (intraperitoneale toediening)	spiegels tot 4 mg/L (in bloed, ter preventie van toxiciteit)

Streefwaarden bij overige indicaties in overleg met de dienstdoende ziekenhuisapotheker.

*dit is geen streefwaarde, maar de waarde die verwacht wordt bij de standaard dosering van 1 dd 3 mg/kg

Dosisrichtlijnen

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

volwassenen	1 dd 5 mg/kg
bij septische patiënten/IC-patiënten	1 dd 6-7mg/kg
endocarditis	1 dd 3 mg/kg

Vervolg dosis volwassenen

Dosering en/of doseerinterval aanpassen op geleide van spiegels.

Dosering bij (morbide) obesitas

Bij patiënten met morbide obesitas kan de AUC en Cmax van gentamicine 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 \(UptoDate\)](#)

Het dosisadvies bij (morbide) obesitas is 5-6 mg/kg, uitgaande van Adjusted Body Weight.

Rondom de tweede gift wordt er dal -en topspiegel afgenomen, waarna de dosering individueel wordt geoptimaliseerd.

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'.^{4,5}

Dosering bij kinderen

Prematuren Postnatale leeftijd 0 dagen tot 7 dagen:

- Prematuren zwangerschapsduur <32 weken 1 x 5 mg/kg per 48 uur
- Prematuren zwangerschapsduur 32-37 weken 1 x 5 mg/kg per 36 uur

Prematuren Postnatale leeftijd 1 week tot 4 weken	1 dd 4 mg/kg per 24 uur
A terme neonat	1 dd 4 mg/kg per 24 uur
Kinderen >1 maand	1 dd 7 mg/kg per 24 uur

Doseren op geleide van plasmaconcentratie: de 1e bepaling rondom de 2e gift. Indien gentamicine alleen empirisch gebruikt wordt, kunnen spiegelbepalingen achterwege blijven.

Dosering bij nierfunctiestoornissen

Binnen 24 uur wordt 50-93% onveranderd met de urine uitgescheiden. Gentamicine wordt verwijderd door hemodialyse en peritoneale dialyse.

Bij een te hoge dalspiegel kan het doseerinterval verlengd worden naar 36 uur of maximaal 48 uur.

Let op, dat bij verminderde nierfunctie (< 60 ml/min) de 2^e gift niet eerder dan 20 uur na de eerste gift wordt gegeven.

eGFR: 10 – 80 ml/min	Standaard aanvangsdosis behorende bij de indicatie, vervolgens doseringsinterval verlengen of dosering aanpassen op geleide van de serumconcentratie.
eGFR: < 10 ml/min	Overweeg alternatieve therapie
Hemodialyse:	2-3 mg/kg eenmalig na dialyse, onderhoud 1,5 mg/kg na elke dialyse
Intraperitoneale toediening/(C)APD	0,6 mg/kg of 1 dd 40 mg in CAPD-zak (eindconcentratie 20mg/L!) tijdens de lange dwell (zie toelichting)
CVVH(D)	Start met de gebruikelijke dosering, 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, verdient intermitterende toediening de voorkeur. Indien hiervoor wordt gekozen, moet de verblijfstijd minstens 6 uur zijn voor adequate absorptie, bij voorkeur dus in de lange dwell. (*NfN richtlijn PD gerelateerde infecties, 2020*) Om deze reden wordt in het geval van APD (automated PD) in de praktijk bij voorkeur tijdelijk overgegaan naar CAPD.

Bij intermitterende intraperitoneale toediening wordt geadviseerd om 1 dd 40 mg (0,6mg/kg, 1x per dag) toe te voegen in een CAPD-zak van 2 – 2,5 liter (let op: eindconcentratie gentamicine > 20 mg/L), waarmee bij voorkeur tijdens de lange dwell gespoeld wordt.^{2,3} (SWAB *gentamicine CAPD – peritonitis*, NfN richtlijn PD *gerelateerde infecties*, 2020) Bij continue behandeling dient de onderhoudsdosis in alle wisselingen 4 mg/L te zijn, na een initiële oplaaddosis/concentratie van 8 mg/L.³

Spiegel-toxiciteit-relatie

De dalspiegel is de belangrijkste parameter bij het voorkomen van nefro- en ototoxiciteit en dient onder de 1 mg/L te zijn, maar bij voorkeur < 0,5 mg/L. Door het aanhouden van grotere doseerintervallen neemt de kans op toxiciteit af. Hoge dalspiegels zijn een risicofactor voor het ontstaan van nefrotoxiciteit. Door cumulatie van gentamicine kan daarnaast oto- en vestibulotoxiciteit ontstaan, de opname van gentamicine in de renale tubuli en het middenoor is echter al bij relatief lage concentraties verzadigbaar, zodat hoge concentraties niet leiden tot een hoger risico op toxiciteit. Nefrotoxiciteit is meestal reversibel, oto- en vestibulotoxiciteit vaak niet.

Interacties

Vermijd zo mogelijk combinaties met nefrotoxische geneesmiddelen, zoals ciclosporine, cisplatine en amfotericine B. Ook cefalosporines, polymyxines, vancomycine en NSAID's dienen bij voorkeur vermeden te worden i.v.m. een verhoogde kans op nefrotoxiciteit. Voor de interactie met carboplatine of lisdiuretica is onvoldoende onderbouwing. Aminoglycosiden kunnen de neuromusculaire blokkade (vooral de ademhalingsdepressie) veroorzaakt door perifeer werkende spierrelaxantia versterken.

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/gentamicine>

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 maat 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.

Belangrijke wijzigingen t.o.v. vorige versie

- Beleid bij (morbide) obesitas herzien o.b.v. KNMP-advies 2019 en Smith et al. Clin kinet. 2019
- gentamicine bij PD: geupdate en verduidelijkt t.b.v. praktijk i.o.m. dr. Stifft, nefroloog

Bronnen

1. TDM-monografie Gentamicine: <http://tdm-monografie.org/monografie/gentamicine>; Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA, 23 januari 2018). Geraadpleegd op 12-02-2021)

2. SWAB richtlijn: <http://zuyderland.swabid.nl/node/125322>. Geraadpleegd op: 08-05-2017

3. NfN richtlijn Peritoneale Dialyse gerelateerde infecties: preventie, diagnostiek en behandeling, 2020

4. *KNMP Morbide obesitas: gentamicine, versie 14-10-2019*

5. Smit C, Wasmann RE, Gouloze SC, Hazebroek EJ, Van Dongen EPA, Burgers DMT, Mouton JW, Brüggemann RJM, Knibbe CAJ. A Prospective Clinical Study Characterizing the Influence of Morbid Obesity on the Pharmacokinetics of Gentamicin: Towards Individualized Dosing in Obese Patients. Clin Pharmacokinet. 2019

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

Beoordelaars

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>