

# Nierfunctie: gentamicine parenteraal

1767

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid, ke = eliminatiesnelheidsconstante,  
Scr = serumcreatinine, BUN = blood urea nitrogen, Vd = verdelingsvolume

| Bron                                                                                                                                                                                                     | Bewijs | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Opmerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ref. 1</b><br>Nicolau DP ea.<br>Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2184 adult patients. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:650-5.                                   | 3      | Klinisch effectieve spiegels en weinig toxiciteit waargenomen na 1x daagse i.v. toediening van 7 mg/kg (gentamicine en tobramycine) en 15 mg/kg (amikacine) aan 2184 patiënten. Bij Clcr $\geq$ 60 ml/min interval 24 uur, bij 59-40 ml/min 36 uur, en 39-20 ml/min 48 uur. Ontwikkeling ototoxiciteit bij 3 patiënten en nefrotoxiciteit bij 27 patiënten. Nefrotoxiciteit gecorreleerd met lengte therapie.                                                                                                                                                                                                                                                    | Auteurs concluderen dat 1x daagse toediening van toegepaste dosis een goede piek / MIC ratio geeft. Bij patiënten met nierfunctiestoornissen heeft verlengen interval voorkeur boven verlagen dosering; hiermee wordt betere piek / MIC ratio verkregen.                                                                                                                              |
| <b>ref. 2</b><br>Kaye D ea. The unpredictability of serum concentrations of gentamicin: pharmacokinetics of gentamicin in patients with normal and abnormal renal function. J Infect Dis 1974;130:150-4. | 3      | $t_{1/2}$ verlengd bij afname nierfunctie onder 23 patiënten na 1-malig 0.83-3.14 mg/kg gentamicine i.m.<br>Clcr > 88 ml/min: gem. $t_{1/2}$ = 2.3 uur.<br>Clcr 57-60 ml/min: gem. $t_{1/2}$ = 3.2 uur.<br>Clcr 36-47 ml/min: gem. $t_{1/2}$ = 4.8 uur.<br>Bij dezelfde dosering veel variatie in piekspiegels; bij vergelijkbare nierfunctie veel variatie in eliminatiesnelheid.<br>Gevonden relatie: $ke (h^{-1}) = 0.002 \text{ Clcr (ml/min)} + 0.10$ . Deze is vergeleken met relaties uit eerdere studies: bij patiënten met gelijke Clcr veel verschil in ke.<br>Na combinatie van data uit andere studies is relatie: $ke = 0.0022 \text{ Clcr} + 0.07$ | 'The variability in peak levels in serum following im injection of gentamicin and the variability in the elimination constant (at least for Clcr > 40 ml/min) support the statement that formulae based on Clcr (or Scr) are not reliable. Although these formulae serve as useful guides, individual measurement of serum levels is desirable in patients with renal insufficiency.' |
| <b>ref. 3</b><br>McHenry MC ea.<br>Gentamicin dosages for renal insufficiency: adjustments based on endogenous creatinine clearance and serum creatinine concentration. Ann Intern Med 1971;74:192-7.    | 3      | $t_{1/2}$ verlengd na 1-malig 0.8-1.5 mg/kg gentamicine i.m. aan 18 patiënten met Clcr 1-68 ml/min/1.73m <sup>2</sup> in vergelijking met 6 gezonde personen (Clcr > 80). Cmax en tmax gelijkwaardig.<br>$t_{1/2} (h)$ : van 3.0 naar 4-67.1.<br>Gevonden relaties:<br>- $t_{1/2} (h) = 3.36 \text{ Scr (mg/100 ml)}$<br>- $\text{uurlijks verlies genta (H, in \%)} = 0.21 + 0.249 \text{ Clcr (ml/min/1.73m}^2\text{)}$<br>Bij 5 personen met Clcr 17-49 herhaalde toediening van 1.0-1.3 mg/kg a.h.v. berekende $t_{1/2}$ . Verschil van 20-60% met werkelijke $t_{1/2}$ , maar wel effectieve en veilige concentraties gentamicine.                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>ref. 4</b><br>Cutler RE ea.<br>Correlation of serum creatinine concentration and gentamicin half-life. JAMA 1972;219:1037-41.                                                                         | 3      | Relatie tussen Scr en $t_{1/2}$ gentamicine na 1-malig 1-2 mg/kg i.v. bij 21 patiënten (Clcr 3-116 ml/min):<br>$t_{1/2} (h) = 2.3 \text{ Scr (mg/100ml)}$ .<br>Na combinatie van data met die van studie McHenry ea (ref 3) is relatie $t_{1/2} = 2.8 \text{ Scr}$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Doseringsadvies auteurs: oplaaddosis 2 mg/kg, daarna 2 mg/kg elke 3x $t_{1/2}$ óf oplaaddosis 2 mg/kg, daarna 1 mg/kg elke $t_{1/2}$ .<br><br>Bovenstaand advies heeft voorkeur auteurs, maar ook kan dosering worden aangepast bij gelijkblijvend doseerinterval.                                                                                                                    |

|                                                                                                                                                                                     |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ref. 5</b><br>Matzke GR ea.<br>Gentamicin disposition in young and elderly patients with various degrees of renal function.<br>J Clin Pharmacol 1987;27:216-20.                  | 3 | Significante relatie tussen ke en Clcr bij 99 patiënten met verschillende mate van nierfunctie na 1-malig 1.0-1.5 mg/kg gentamicine i.v.:<br>$ke (h-1) = 0,0020 \text{ Clcr (ml/min)} + 0,0753$<br>Patiënten onderverdeeld in jong (Clcr $98.6 \pm 33.3$ ml/min) en oud (Clcr $51.2 \pm 21.2$ ).                                                                                        | Uit onderzoek blijkt dat eliminatie gentamicine afhankelijk van nierfunctie is, maar niet van de leeftijd.<br><br>Bij 9 patiënten (9.1%) trad gedurende behandeling toename Scr > 0.5 mg/dl op.                                                                                                                             |
| <b>ref. 6</b><br>Matzke GR ea.<br>Variability in pharmacokinetic values for gentamicin, tobramycin and netilmicin in patients with renal insufficiency.<br>Clin Pharm 1989;8:800-6. | 2 | Gevonden relatie in retrospectieve studie onder 65 patiënten met Clcr 9-77 ml/min na behandeling met gentamicine (oplaaddosis 1.5-2.5 mg/kg, daarna a.h.v. bloedspiegels): $ke (h-1) = 0.00315 \text{ Clcr (ml/min)}$ ( $r=0.48$ , $p=0.0001$ ).<br>Gevonden waarden: $ke = 0.115 \text{ h}^{-1}$ ; $V_d = 0.302 \text{ ml/min}$ ; totale lichaamsklaring = $0.510 \text{ ml/min/kg}$ . | Waarden bepaald met 1-compartment model.<br><br>Farmacokinetische waarden gentamicine en tobramycine gelijk bij patiënten met nierfunctiestoornissen.<br>Netilmicine heeft echter kleinere ke, groter $V_d$ en afwijkende relatie ke / Clcr.<br>Gebruik van één vergelijking voor alle aminoglycosiden daarom niet gewenst. |
| <b>ref. 7</b><br>Spring P ea.<br>Eliminationskinetik des Gentamicins bei Niereninsuffizienz.<br>Schweiz Rundschau Med 1973; 62: 479-81.                                             | 3 | Gevonden relatie na 1-malig 0.56-2.17 mg/kg gentamicine i.v. bij patiënten met Clcr 0.31-179 ml/min:<br>$ke (h-1) = 0.0067 + 0.0028 \text{ Clcr (ml/min)}$                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>ref. 8</b><br>Sirinavin S ea.<br>Determining gentamicin dosage in infants and children with renal failure.<br>J Pediatr 1980;96:331-4.                                           | 3 | Significante correlatie $t_{1/2} (h) = 0.379 + 3.841 \text{ Scr (mg/dl)}$ na herhaalde toediening gentamicine (aanvang 2-2.5 mg/kg i.v., daarna a.h.v. farmacokinetische parameters) aan 23 kinderen met Scr 0.5-17.1 mg/dl.                                                                                                                                                            | Doseringsadvies auteurs: $t_{1/2}$ bepalen door Scr met factor 4 te vermenigvuldigen; helpt normale dosering geven elke $t_{1/2}$ óf $\frac{3}{4}$ elke $2 \times t_{1/2}$ , óf volledig elke $3 \times t_{1/2}$ .<br>Alleen toepassen bij stabiele renale functie.                                                         |

|             |  |
|-------------|--|
| Risicogroep |  |
|-------------|--|

### Opmerkingen:

- Opmerkingen projectgroep: de hoogte van de dosering wordt bepaald op basis van de indicatie. Volg verder het beleid gebaseerd op de Therapeutic Drug Monitoring monografie van gentamicine van de NVZA. NVZA-Commissie Analyse & Toxicologie. Gentamicine TDM. [www.nvza.nl](http://www.nvza.nl).
- SPC Garamycin injectievloeistof 16-1-1991: patiënten met een verminderde nierfunctie hebben een verhoogd risico op ototoxiciteit. Bij deze patiënten dient doseringsfrequentie te worden verlaagd en renale, auditieve en vestibulaire functies dienen te worden gecontroleerd. De serumconcentratie gentamicine dient zovaak mogelijk te worden gecontroleerd; vermijd langdurige concentraties > 12 µg/ml. Richtlijnen: Oplaaddosis als normaal, daarna interval verlengen a.h.v. bloedspiegels.  $t_{1/2} (h) = 4 \times \text{Scr (mg/100ml)}$ ; interval in uren tussen de doses kan worden benaderd door  $2 \times t_{1/2}$ .

#### Clcr < 10 ml/min

- Wilson TW ea. Elimination of tritiated gentamicin in normal human subjects and in patients with severely impaired renal function. Clin Pharmacol Ther 1973;14:815-22. Toename  $t_{1/2}$  en % uitgescheiden in urine bij hemodialyse patiënten (n=4) in vergelijking met gezonde personen (n=7) na toediening van 98-350 µg gentamicine i.v.  $V_d$  veranderde niet.  $t_{1/2} (h)$ : van 3.3 naar 72.5; % uitgescheiden in 24 h urine: van 42-65 naar 10. Afname gentamicine in serum gebeurde in 2 fasen. Auteurs concluderen dat kinetiek gentamicine niet met 1-compartment model kan worden beschreven. Nomogrammen gebaseerd op 1-compartment model kunnen m.n. bij gezonde personen en lichte nierinsufficiëntie leiden tot onjuiste doseringen.
- Pancorbo S ea. Pharmacokinetics of gentamicin in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Antimicrob Agents Chemother 1981;19:605-7. Farmacokinetische waarden bij 7 patiënten met CAPD na 1-malig 100 mg gentamicine toegevoegd aan 2 liter peritoneaal dialysaat (1.5% dextrose): geabsorbeerd uit dialysaat: 49% in 6h;  $C_{max} = 3.9 \text{ µg/ml}$ ;  $V_d = 0.22 \text{ l/kg}$ ;  $ke = 0.02 \text{ h}^{-1}$ ;  $t_{1/2} = 36 \text{ h}$ ; Cl dialyse =  $2.94 \text{ ml/min}$ ; verwijderd in 24 uur: 20.2%.
- Matzke GR ea. Hemodialysis elimination rates and clearance of gentamicin and tobramycin. Antimicrob Agents Chemother 1984;25:128-130. Significant verschil tussen drie verschillende kunstnieren (snelheid dialysaat 500 ml/min) na herhaalde toediening gentamicine bij hemodialysepatiënten: CDAK 3500 (n=14):

Kd (= verschil ke voor en tijdens dialyse, in h) 0.086; Cd (= Kd x Vd, in ml/min) 27.2. CF 1211 (n=8): Kd 0.123; Cd 31.9. CF1511 (n=7): Kd 0.131; Cd 39.1. 'These data demonstrate that commonly used hemodialysers vary markedly with respect to their elimination and clearance characteristics of gentamicin.' 'Since dialyzer performance was not equalized, extrapolation of these results beyond the conditions of the study may not be valid.'

- Ernest D ea. Gentamicin clearance during continous arteriovenous hemodiafiltration. Crit Care Med 1992;20:586-589. Relatief kleine bijdrage CAVHD aan klaring gentamicine bij 5 patiënten met CAVHD (0.43m2 polyacrylnitril hemofilter) na herhaalde toediening gentamicine (oplaad ca. 2 mg/kg i.v., daarna a.h.v. serumspiegels). CAVHD klaring: 5.2 ml/min. Totale lichaamsklaring: 20.5 ml/min. CAVHD klaring gentamicine gerelateerd aan ultrafiltraatstroomsnelheid ( $r^2=0.81$ ). 'Due to its minor and variable contribution to total body clearance of gentamicin, prediction of gentamicin dosing requirements based on estimates of CAVHD clearance of gentamicin would be precluded and close monitoring of circulating gentamicin concentration during CAVHD is necessary.'
- Vercaigne LM ea. Bayesian pharmacokinetics of gentamicin in a haemodialysis population. Clin Pharmacokinet 2004;43:205-210. 17-voudige toename eliminatiesnelheid gentamicine gedurende hemodialyse met Fresenius dialyseerder bij 13 patiënten 48 uur na toediening 30-140 mg gentamicine. Vd 0.288 l/kg; ke interdialyse 0.015 h<sup>-1</sup>; t<sub>1/2</sub> interdialyse 48 h; Cl interdialyse 5.9 ml/min; ke dialyse 0.25 h<sup>-1</sup>; t<sub>1/2</sub> dialyse 3.0 h; Cl dialyse 91 ml/min. Farmacokinetische parameters bepaald met Bayesian methode.
- Lockwood WR ea. Tobramycin and gentamicin concentrations in the serum of normal and anephric patients. Antimicrob Agents Chemother 1973;3:125-9. t<sub>1/2</sub> tobramycine bij 3 patiënten met Clcr 2-9 ml/min 37.3 uur in vergelijking met 2 uur bij gezonde personen (n=10) na 1-malig 100 mg i.m. Bij 5 anephriche patiënten t<sub>1/2</sub> 53.4 uur na 1-malig 50 mg i.m. Gedurende 12 uur hemodialyse met Kill kunstnier na 1-malig 50 mg i.m. vond 70% reductie serumconcentraties plaats.

|                         | <b>Wijziging kinetiek</b> | <b>Actie</b> | <b>Clcr grens</b> | <b>Datum</b>      |
|-------------------------|---------------------------|--------------|-------------------|-------------------|
| Beslissing projectgroep | Ja                        | Ja           | 80 ml/min         | 20 september 2005 |