



Transplantatie: Aminoglycosiden

7436/7437/7438/7439

Afkorting: UWI= urineweginfectie. SDD=selectieve darm decontaminatie. CF=cystic fibrosis

Datum literatuursearch: 03-09-2020

CONCLUSIE

Bewaken. Aminoglycosiden kunnen renale toxiciteit geven. Hoewel de onderbouwing voor renale toxiciteit bij patiënten na transplantatie ontbreekt, is de praktijkervaring dat een alternatief antibioticum de voorkeur heeft, al zal dit niet altijd volgens protocol of beschikbaar zijn. Als er een duidelijke therapeutische voorkeur voor een aminoglycoside bestaat, is het advies de nierfunctie te monitoren.

Bij niertransplantatie:

Bij het gebruik van aminoglycosiden dient een alternatief gezocht te worden in verband met een mogelijk toxisch effect op het getransplanteerde orgaan. Als er geen alternatief mogelijk is, dient overlegd te worden met de voorschrijver en dient in geval van afleveren de nierfunctie gecontroleerd te worden.

Eén retrospectief cohortonderzoek laat zien dat amikacine significant vaker leidt tot een verminderde nierfunctie bij niertransplantatiepatiënten dan bij het gebruik van een cefalosporine, maar er werd geen effect op het transplantaat gezien. (Freire 2015)

Echter, vanuit de andere studies blijkt dat ondanks het bekende risico op verslechtering van de nierfunctie, het gebruik van aminoglycosiden soms wel als nuttig wordt gezien, omdat het risico op verlies van het transplantaat of een negatief effect op de nierfunctie door infectie ook heel groot is. (Abboud 2013, Freire 2019). Hier dient in de praktijk bij afhandeling van het contra-indicatiesignaal rekening mee te worden gehouden en daarom is het voorstel om in het afhandelingsignaal als tweede optie de mogelijkheid tot afleveren te geven (i.c.m. controles en overleg met arts).

Bij hart, long en levertransplantatie:

Bij het gebruik van aminoglycosiden dient het liefst een alternatief gezocht te worden in verband met een (extra) mogelijk nefrotoxisch effect bovenop de nefrotoxische immunosuppressiva die al gebruikt worden en omdat niertoxiciteit gerelateerd is aan een slechtere survival en kwaliteit van leven. Als er geen alternatief mogelijk is, dient overlegd te worden met de voorschrijver en dient in geval van afleveren de nierfunctie gecontroleerd te worden.

In studies over hart-, long- en levertransplantaties wordt niet gesproken van een negatief effect op het transplantaat door aminoglycosiden. Hier lijkt het in sommige gevallen eveneens te gaan om een verslechtering van de nierfunctie, hoewel ook dit niet significant is aangetoond. Omdat transplantatiepatiënten nefrotoxische immunosuppressiva gebruiken, kan een extra negatief effect op de nieren ontstaan en wil je ook hierbij het liefst behandeling met aminoglycosiden voorkomen.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Aminoglycosiden kunnen zich ophopen in de proximale tubulaire cellen van de nieren en celbeschadiging of celdood veroorzaken met als symptomen proteïnurie, oligurie, verhoogde uitscheiding van enzymen, verlaging van de glomerulaire filtratiesnelheid, toename van de serumcreatinineconcentratie en zelden acuut nierfalen. (Informatorium Medicamentorum)

Onder transplantatiepatiënten worden weinig studies uitgevoerd m.b.t. contra-indicaties. Daardoor is de beschikbare wetenschappelijke literatuur schaars voor de onderbouwing van een contra-indicatie. Er zal daarom bij de contra-indicatie transplantatie bij onvoldoende onderbouwing door literatuur een

advies worden opgesteld m.b.v. het expertpanel en de werkgroep Contra-indicaties SHB/KNMP. Dit advies zal voornamelijk gebaseerd zijn op praktijkervaring en expert opinion.

PICO

P(atient)	Patiënten met orgaantransplantatie (nier, hart, lever, long)
I(ntervention)	aminoglycosiden
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Invloed op het getransplanteerde orgaan, overleven of nierfunctie.

Zoektermen:

PUBMED: ("Organ Transplantation"[Mesh]) AND ("Gentamicins"[Mesh] OR "Amikacin"[Mesh] OR "Framycetin"[Mesh] OR "Neomycin"[Mesh] OR "Paromomycin"[Mesh] OR "Streptomycin"[Mesh] OR "Tobramycin"[Mesh]) (filter abstract)

EMBASE: ('kidney transplantation':ti,ab,kw OR 'heart transplantation':ti,ab,kw OR 'lung transplantation':ti,ab,kw OR 'liver transplantation':ti,ab,kw) AND (amikacin:ti,ab,kw OR tobramycin:ti,ab,kw OR gentamicin:ti,ab,kw OR framycetin:ti,ab,kw OR neomycin:ti,ab,kw OR paromomycin:ti,ab,kw OR streptomycin:ti,ab,kw)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO, doordat er geen vergelijking met placebo was. Hieronder zijn studies opgenomen die kijken naar de invloed van aminoglycosiden op het ontstaan of verergeren van nierfalen of effect op transplantaat in vergelijking met andere controlegroepen.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Shafiekhani M, Karimzadeh I, Nikeghbalian, Firoozifar M, Pouladfar G, Vazin A. Comparison of Ceftizoxime Plus Ampicillin-Sulbactam versus Gentamicin Plus Ampicillin-Sulbactam in the Prevention of Post-Transplant Early Bacterial Infections in Liver Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. <i>Infection and Drug Resistance</i> , 2020. 13, 89. Randomized controlled trial	Resultaten 230 patiënten die een levertransplantatie zouden ondergaan werden verdeeld over een groep (115/115) die profylactisch gentamicine (5mg/kg iedere 24 uur, in 2 doses) + ampiciline/sulbactam kregen of ceftizoxime + ampicilline/sulbactam. Ze kregen dit 1 uur voor, tot 48 uur na de operatie. - Zij ontvingen ook standaard immunosuppressieve therapie bestaande uit tacrolimus of ciclosporine met prednisolon. - Het aantal bacteriële infecties was significant lager in de gentamicine groep t.o.v. de ceftizoxime groep. (13,2% t.o.v. 38,2%, $p < 0,01$). - Er was geen statistisch significant verschil in nierfunctie tussen de 2 groepen ($p = 0,16$), of afstoting van het orgaan ($p = 0,33$) - De mortaliteit was significant lager in de gentamicine-groep tov ceftizoxim (3 vs. 16 gevallen, $p < 0,001$) Opmerkingen auteurs - Het vergelijkbare risico tussen gentamicine met ceftizoxim voor het ontwikkelen van nierschade is mogelijk veroorzaakt door de korte duur van de behandeling (48 uur) en het eenmaal per dag doseren. Opmerkingen SHB - Behandelingsduur met gentamicine kort, hierdoor weinig te zeggen over een langdurige behandeling (niet-profylactisch).
Freire MP, de Oliveira Garcia D, Cury AP, Francisco GR, dos Santos N., Spadão F, Nahas WC.	Resultaten 40 patiënten die een niertransplantatie hadden ondergaan, hadden een polymixine-resistente infectie, meestal een UWI (54,3%). Er waren in totaal 46 infectie-episodes.

The role of therapy with aminoglycoside in the outcomes of kidney transplant recipients infected with polymyxin- and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. <i>European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases</i>. 2019. 38(4), 755-765. Retrospectief cohort onderzoek	• In 19 infectie-episodes (41,3%) gebruikte een patiënt een aminoglycoside in mono of combinatietherapie. • De gemiddelde behandelduur was 17 dagen. • Klinisch succes werd bereikt in 78,9% van de patiënten die o.a. een aminoglycoside gebruikten, tegen 37% in de patiënten die geen aminoglycoside gebruikten ($p=0,0007$). • 28 patiënten waren na 30 dagen nog in leven. In deze patiëntengroep werd bij 40% van de patiënten die met een aminoglycoside behandeld werden een verbetering in nierfunctie gezien, tegen 29,4% van de patiënten die niet met een aminoglycoside werden behandeld. ($p=0,51$) • 6 van deze 28 patiënten verloren hun transplantaat, waarvan 1 waarschijnlijk door aminoglycoside-nefrotoxiciteit en de rest aan de infectie zelf, • Amikacine in het antibiotica regime zorgde voor een verminderd risico op therapiefalen. $P=0,01$. Opmerkingen auteurs • Aminoglycosiden zouden mogelijk een belangrijke plaats in kunnen nemen in de behandeling van een polymixine-resistente infectie. De nefrotoxische impact van de infectie op de nierfunctie is waarschijnlijk groter dan de nefrotoxiciteit van de aminoglycosiden. Opmerkingen SHB • Niet duidelijk wat reden van overlijden was van de overige 12 patiënten die niet meer in leven waren na 30 dagen. • Niet duidelijk welke immunosuppressiva gebruikt werden. • Bij gebruik van antibiotica is er altijd sprake van een risico afweging tussen mogelijk schadelijke behandeling en mogelijk minder effectieve behandeling.
Freire MP, Antonopoulos IM, Piovesan AC, Moura, ML, de Paula FJ, Spadão F, Pierrotti LC. Amikacin prophylaxis and risk factors for surgical site infection after kidney transplantation. <i>Transplantation</i>. 2015. 99(3), 521-527. Retrospectief cohort onderzoek	Resultaten • Van 819 niertransplantatiepatiënten gebruikten 233 (28%) amikacine als profylactisch antibioticum. 576 (70%) gebruikten profylactisch een cefalosporine. • Standaardtherapie was verder tacrolimus, mycophenolaat en corticosteroïden. • Ondanks de profylactische antibiotica, werd nog in 13% van de gevallen een infectie op de operatieplaats gevonden. • Amikacine (gemiddeld gebruik 2.1 dag) werd als enige factor, geassocieerd met een vermindering in infecties. RR 0.92 (0,87-0,96) $p=0.002$. • 85 patiënten (36,5%) in de amikacine-groep ontwikkelden een verminderde nierfunctie tegen 169 (29,2%) in de cefalosporine-groep. ($p=0,05$). • Amikacine had net als andere methodes geen negatief effect op de overlevingskansen van het transplantaat. Opmerkingen auteurs • Profylactisch toepassen van amikacine is een goede methode om infecties in het operatiegebied te voorkomen bij patiënten met een niertransplantatie.

	Opmerkingen SHB • Studie zegt alleen iets over kortdurend profylactisch gebruik, onduidelijk wat effect van langerdurend amikacine is.
Ivulich S, Fisher S, Maleki S, Levvey B, Paraskeva M, Snell G. A Pilot Study of a Novel Dry Powder Tobramycin Inhaler in Cystic Fibrosis (CF) Patients Post Lung Transplantation (LTx). <i>The Journal of Heart and Lung Transplantation</i>. 2015. 34(4), S263-S264. Prospectief follow-up onderzoek Alleen abstract.	Resultaten • 43 patiënten die een longtransplantatie hadden ondergaan, kregen tobramycine inhalatie therapie omdat zij een bacteriële infectie hadden. De gemiddelde therapieduur was 28 dagen. • 36 patiënten tolereerden de therapie goed, bijwerkingen die werden gezien waren hoest, niezen en een zere keel. • In 2 patiënten moest de therapie gestopt worden i.v.m. verslechtering van de nierfunctie. Opmerkingen SHB • Er wordt niets gezegd over andere medicatie die in gebruik was, maar dit zal ongetwijfeld wel gebruikt worden gezien de transplantatie. • Bij tracheaal gebruik is biologische beschikbaarheid laag, maar toch werd hier twee keer een verslechterde nierfunctie gezien.
Katchman E, Marquez M, Bazerbach F, Grant D, Catral M, Low CY, Rotstein C. A comparative study of the use of selective digestive decontamination prophylaxis in living-donor liver transplant recipients. <i>Transplant Infectious Disease</i>. 2014. 16(4), 539-547. Retrospectief cohort onderzoek	Resultaten • Van 148 patiënten die een levertransplantatie ondergingen, kregen 111 SDD met colistine 10mg/ml en gentamicine 8 mg/ml. 37 kregen geen SDD. • Daarnaast kreeg iedereen nog systemische profylaxe met cefazoline en metronidazol en standaard immunosuppressieve therapie met een calcineurine-remmer. • SDD had geen effect in het voorkomen van infecties, of de duur van de ziekenhuisopname, antibioticagebruik of het oplopen van resistente bacteriën. • Er was geen verschil in nierfalen na transplantatie tussen de SDD-groep en de groep die dit niet kreeg (SDD 14,4%, niet-SDD 16,2% p=0,79). • Er was ook geen verschil in overlijden tussen beide groepen. Opmerkingen SHB • SDD heeft over het algemeen een vooral lokaal effect, waardoor een effect op het transplantaat of de nierfunctie minder snel verwacht wordt.
Abboud CS, Bergamasco MD, Sousa EED, Zandonadi EDC, Cortez D. Successful use of gentamycin as an antibiotic prophylaxis regimen to reduce the rate of healthcare-associated infections after renal transplantation. <i>Brazilian Journal of Infectious Diseases</i>. 2013. 17(2), 254-255.	Resultaten • 24 patiënten die een niertransplantatie ondergingen, kregen als extra antibiotica-profylaxe gentamicine 2 x 2mg/kg (start operatie en 24 uur later) + cefuroxim. • 21 patiënten met een niertransplantatie kregen alleen cefuroxim. • Er werd geen verslechtering in nierfunctie gezien onder de onderzochte patiënten. • In de groep met gentamicine was het aantal infecties 31% lager, dan in de groep met het gebruikelijke regime. (p=0,03). De reductie was het grootst voor UWI's (p=0,024).

Prospectieve studie	Opmerkingen auteurs - Gentamicine is na de studie toegevoegd aan het standaard behandelprotocol van het ziekenhuis. Opmerkingen SHB - Onduidelijk welke immunosuppressiva gebruikt werden.
Tofte RW, Canafax DM, Simmons RL, Peterson PK. Aminoglycoside dosing in renal transplant patients. Comparison of nomogram and individualized pharmacokinetic methods in patients with shifting renal function. <i>Annals of Surgery</i>. 1982. 195(3), 287. Prospectief onderzoek	Resultaten 28 patiënten die een niertransplantatie hadden ondergaan, kregen een therapie met amikacine (gemiddeld 7.2 dagen) omdat zij een bacteriële infectie hadden - De dosering van 16 patiënten was gebaseerd op een doseernomogram op basis van hun serum creatinine waardes. (groep 1) - De dosering van 12 patiënten werd bepaald op basis van een kinetisch computermodel. (groep 2) - In groep 1 was 38% van alle piekconcentraties binnen de therapeutische range, in groep 2 was dit 77%, waarbij de piekwaarden in groep 1 2x zo vaak subtherapeutisch waren. - Hoogfrequent gehoorverlies (ototoxiciteit) trad op in 25% van de patiënten, verdeeld over beide groepen. In patiënten met een piekconcentratie van >32 µg/ml vond de meeste ototoxiciteit plaats. - Een verminderde nierfunctie trad op in 36% (10) van alle patiënten, waarvan bij 7 patiënten in groep 1. - In 8 patiënten vond afstoting van het transplantaat plaats, dit kon na histopathologisch onderzoek in geen van de gevallen duidelijk aan aminoglycoside-toxiciteit toegeschreven worden. Opmerkingen auteurs - Er was geen significant verschil in toxiciteit tussen beide groepen, maar gebruik van betere doseermethodes kan wel tot meer therapeutische spiegels leiden met een minimum aan toxiciteit. Opmerkingen auteurs - Onduidelijk welke immunosuppressiva gebruikt werden.
Ahya VN, Doyle AM, Mendez JD, Lipson DA, Christie JD, Blumberg EA, Kotloff RM. Renal and vestibular toxicity due to inhaled tobramycin in a lung transplant recipient. <i>The Journal of heart and lung transplantation</i>. 2005. 24(7), 932-935. Case report	Resultaten - Een 59-jarige vrouw met COPD die een longtransplantatie had ondergaan ontwikkelde een nierinsufficiëntie door langdurig calcineurine-remmer gebruik. Haar creatineklaring was 19ml/min. Ze was benauwd en na een positieve test voor een bacteriële infectie werd ze behandeld met cefipim. - Ze gebruikte ook tacrolimus, prednison en sirolimus. Haar nierfunctie was verminderd. 2 jaar later was de patiënt weer erg benauwd en kreeg ze tobramycine ter inhalatie (300 mg 2dd). - Hierna ontwikkelde ze renale toxiciteit dat zich uitte in proteïnurie en hematurie. De bloedconcentraties van tobramycine, tacrolimus en sirolimus waren verhoogd. - Ook ontwikkelde zij vestibulotoxiciteit (toxiciteit aan het evenwichtsorgaan) - Gehoortesten leverden geen abnormaliteiten op. Opmerkingen auteurs - Benodigde dosis voor longtransplantatiepatiënten is waarschijnlijk lager dan de gebruikelijke dosis voor CF patiënten, door minder

	sputum. Hierdoor kwam er een mogelijk hogere dosis tobramycine systemisch beschikbaar. Opmerkingen SHB • Patiënt had al verminderde nierfunctie voordat tobramycine werd gegeven. Bij een verminderde nierfunctie is er sprake van een verlengde halfwaardetijd dus meer risico op toxiciteit. • Tacrolimus is ook potentieel nefrotoxisch. De spiegels hiervan waren ook verhoogd en kunnen ook effect hebben gehad.
--	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
British transplantation society; Guidelines for living donor kidney transplantation; Maart 2018.	Geen informatie over aminoglycosiden
British transplantation society; Living donor Liver transplantation; Juli 2015.	Geen informatie over aminoglycosiden

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC gentamicine inj (CF) 10-03-2020*	4.4 Patiënten met een gestoorde nierfunctie die worden behandeld met gentamicine kunnen worden blootgesteld aan een verhoogd risico van ototoxiciteit ten gevolge van de langzame uitscheiding van het middel en de daardoor verhoogde serumconcentraties. Bij dergelijke patiënten dient de dosering te worden verlaagd (zie rubriek 4.2) en de renale, auditieve en vestibulaire functies dienen te worden gecontroleerd. Om de kans op met name oto- en nefrotoxische bijwerkingen te verminderen, dient de aangegeven dosering niet te worden overschreden. Daarnaast wordt voldoende vochtopname aanbevolen. 4.8 Bijwerkingen op de nierfunctie welke blijken uit een stijging van de BUN-waarde, de NPN-waarde en het serumcreatininegehalte, alsmede oligurie zijn waargenomen. Deze verschijnselen komen meer voor bij patiënten met nierfunctiestoornissen in de anamnese die met hogere doseringen dan aanbevolen werden behandeld
*vergelijkbare vermelding in SPC Obracin (tobramycine), Amikacine (Hospira). Van overige middelen is geen SPC beschikbaar.	

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	25 oktober 2021