



UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE  
DAVVI-NOROGGA UNIVERSITEHTABUOHCEVISSU



# Aminoglykosid dosering hos nyfødte



**Claus Klingenberg**  
**Barnavdelingen UNN og UiT**



# Disposisjon

- **Bakgrunn om aminoglykosider**
  - Resistens
  - Virkningsmekanismer
  - Toksisitet
- **Netilmicin studie (2004)**
- **Gentamicin audit (2012)**



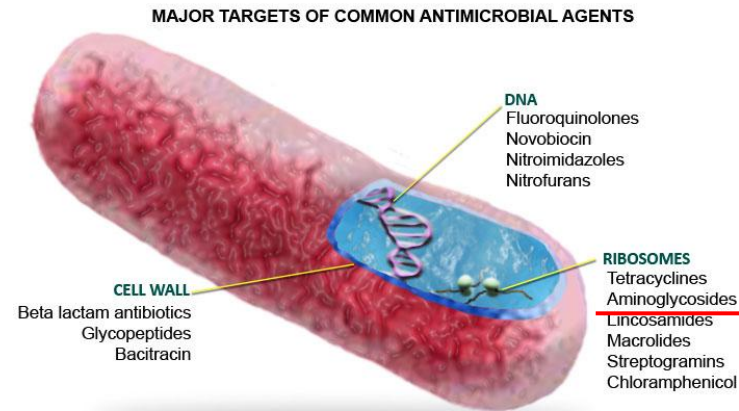
# Aminoglykosider (AG)

- **Brukes rutinemessig som ledd i empirisk behandling av neonatal sepsis i Norge og i svært mange land i verden.**
- **Nærmest alle premature barn som behandles med antibiotika vil bli eksponert for aminoglykosider**



# AG

## virkningsmekanisme



- Virker hurtig bactericid på følsomme stammer ved å hemme/endre bakteriens proteinsyntese
- Syntese av ikke-funksjonelle membranproteiner medfører endret permeabilitet og bakteriedrap, også i bakteriens hvilefase
- Transport av AG gjennom bakteriens cytoplasmamembran; en energikrevende prosess

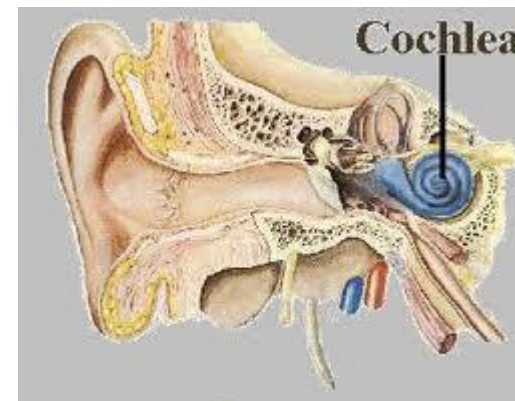


# AG - antibakterielt spektrum

- **Best effekt på Gram negative bakterier**
  - De fleste (*E. coli*, *proteus*, *klebsiella*, *enterobacter* etc.) har  $MIC_{90} < 0.5-1.0$  mg/L, men økende resistens siste 5-10 år
    - ~ 5% av *E. coli* og *Klebsiella* gentamicin-resistente (NORM 2011)
  - *Acinetobacter* og *Providencia* ofte resistent mot alle AG
- **Gram positive bakterier ofte mindre følsomme**
  - Positiv synergistisk effekt ved kombinasjonsbehandling med beta-laktam antibiotika
  - Beta-laktam antibiotika virker på bakterienes celleveggsyntese og bidrar til at AG trenger lettere inn i bakterien



# AG - ototoksisitet

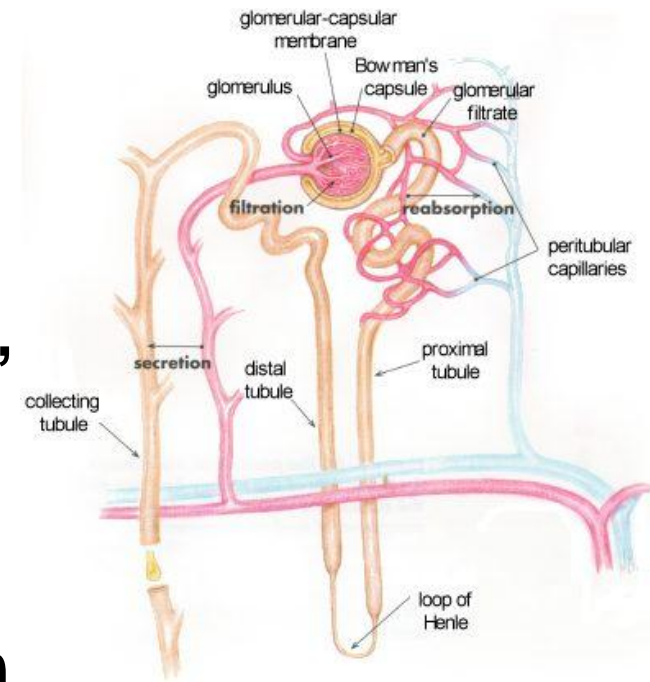


- **Opptak i koklea vev → evt. degenerasjon av hårceller**
  - Permanent/reversibel? Opptaksmekanismen kan mettes
- **Svært liten risiko for at nyfødte får hørselsskade**
- **Kombinasjon med risikofaktorer (acidose/ikterus) eller ototoksiske medikamenter kan ha betydning?**
- **Genetisk sårbarhet?**
  - mt rRNA mutations (12S rRNA gene A1555G)



# AG - nefrotoksisitet

- Absorberes i proximale tubuli celler, primært "tubulotoksisk"
- Etter hvert kan glomerulær funksjon påvirkes, sjelden før 5 dagers behandling
- Forstyrrelser i nyrefunksjon reversibel, men kan gi væske-elektrolyttproblemer i akutfasen hos syke nyfødte



# AG - toksisitet

- **Er det høye toppspeil, høye bunnspeil eller akkumulert total dose som er farlig?**
  - Sannsynligvis ufarlig med høye toppspeil så lenge bunnspeilene er tilstrekkelig lave
- **Hva er tilstrekkelig lave bunnspeil (trough/ $C_{min}$ )?**
  - Ingen vet nøyaktig....
  - Verdier  $< 1,5-2,0$  mg/L anses som "trygt"
  - Neofax angir verdier  $< 1,0$  mg/L
  - BNF-C tilstreber  $\leq 2,0$  mg/L
  - Cochrane 2011: "Toxic trough level  $> 2,0$  mg/L"
- **Nefrotoksisitet: Sannsynligvis akkumulert dose som gir mest skade**





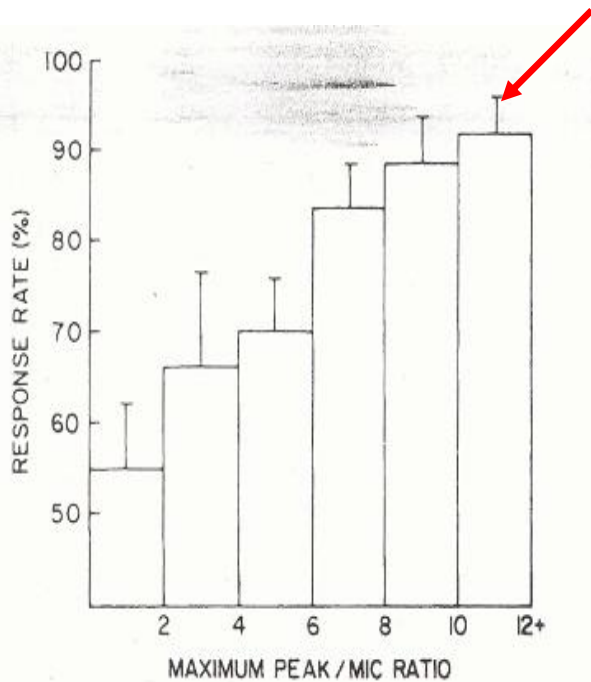
# AG - farmakodynamikk/-kinetikk

- **Bakteriedrap avhengig av høy toppkonsentrasjon ( $C_{\max}$ )**
  - In vitro og in vivo studier
- **Konsentrasjoner på 8-12 x MIC ( $C_{\max}/\text{MIC}$ ) for aktuelle mikrobe gir optimal bactericid effekt og minst resistensutvikling**
  - Ofte tilstrebes  $C_{\max} > 8-10 \text{ mg/L}$



# Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to MIC

Moore et al. JID 1987



**Figure 2.** Relationship between the maximal peak level/MIC ratio and the rate of clinical response. Vertical bars represent SE values.

**Table 4.** Association between maximal peak/MIC ratio and relative odds of clinical response to aminoglycoside therapy.

Maximal peak/ MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Relative odds	95% confidence interval
<2	1.00	
2 to <4	1.63	.84, 3.16
4 to <6	1.83	1.09, 3.03
6 to <8	4.35	2.53, 7.46
8 to <10	6.49	3.56, 11.82
$\geq 10$	8.41	4.62, 15.33



# Netilmicin-studie

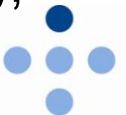
## Nyfødt Intensiv UNN

- Skiftet fra gentamicin til netilmicin som vårt "rutine-AG" i 1997
- Det "gamle" netilmicin-doserings-regime ga ikke tilfredsstillende speil (evaluering 1997)
  - Bunnspeil ( $C_{\min}$ ) > 2 mg/L: 34/59 (57 %)
  - Toppspeil ( $C_{\max}$ ) < 6 mg/L: 21/63 (33 %)



# Netilmicin doseringsregime høsten 2000

- **Dose: 6 mg/kg**
- **Doseintervall (avhengig av gestasjonsalder - GA og postmenstruell alder - PMA)**
  - 0-7 dager og GA < 34 uker hver 36. time
  - 0-7 dager og GA  $\geq$  34 uker hver 24. time
  - > 7 dager og PMA < 28 uker hver 36. time
  - > 7 dager og PMA  $\geq$  28 uker hver 24. time
- **Serumspeil måling; anbefalte/ønskede verdier:**
  - Bunnspeil: Rett før 3. infusjon (< 1-2 mg/L)
  - Toppspeil: 1 time etter påbegynt 3. infusjon (> 8 -10 mg/L)
  - Mellomverdi: 8 timer etter påbegynt 3. infusjon (1,5 - 6 mg/L), samtidig målt kreatinin.



# Fra 9/2000 - 12/2002

- **163 behandlingsepisoder (148 barn)**
- **Andre data**
  - Alder (GA/PMA) og vekt
  - Infeksjon (blodkultur/CRP)
  - Nyrefunksjon
  - Hørsel (OAE)
  - Farmakokinetikk (elimineringskonstant og halveringstid)



# Validation of a Simplified Netilmicin Dosage Regimen in Infants

CLAUS KLINGENBERG<sup>1</sup>, LARS SMÅBREKKE<sup>2</sup>, TORE LIER<sup>3</sup> and TROND FLÆGSTAD<sup>4</sup>

*From the Departments of <sup>1,4</sup>Paediatrics, <sup>3</sup>Microbiology, and <sup>2</sup>Centre and Institute of Pharmacy, University Hospital of North Norway and University of Tromsø N-9038 Tromsø, Norway*



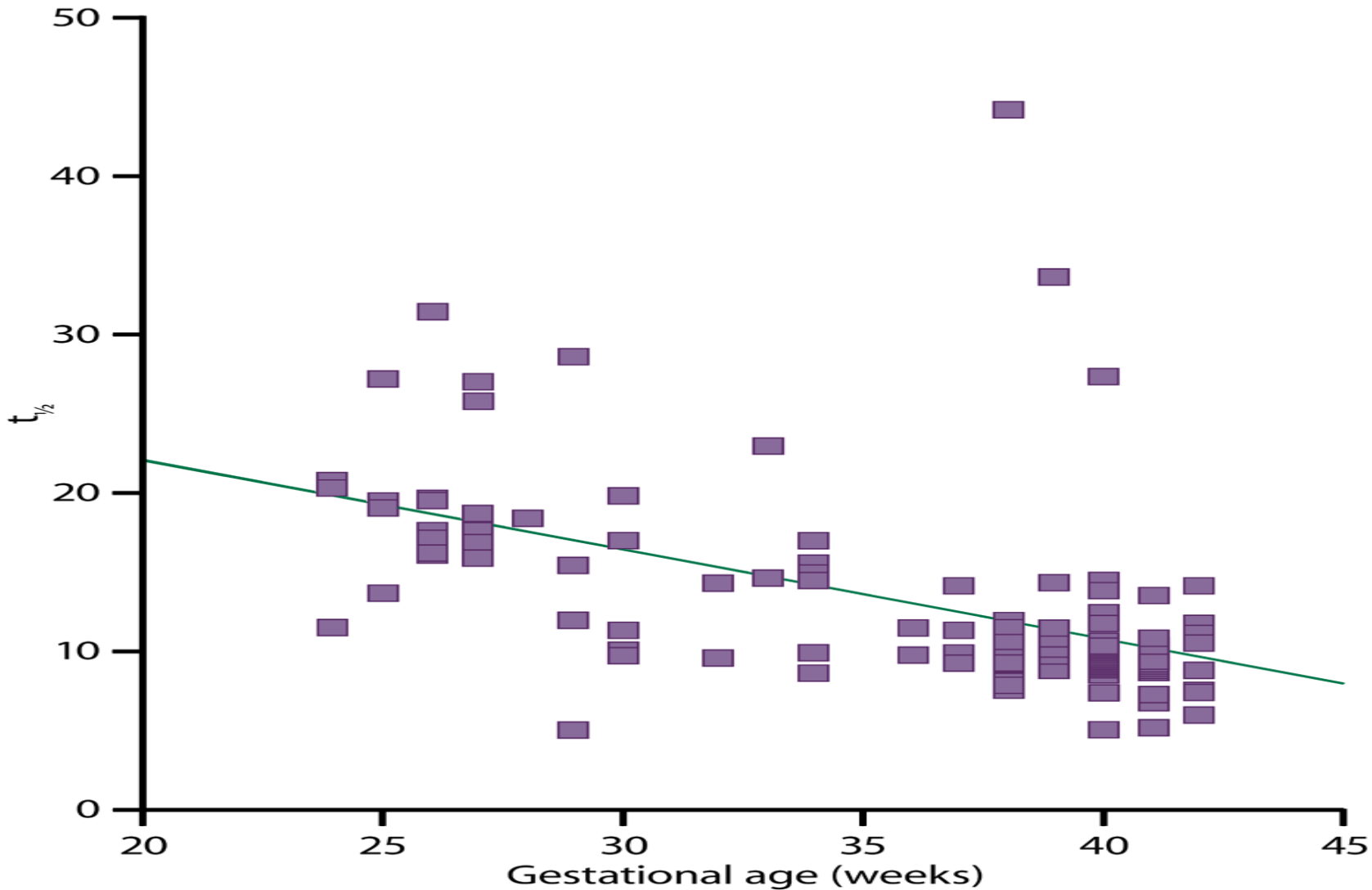
# Resultater

- **Mean (SD)  $C_{\max}$  10,5 (2,0) mg/L**
  - 110 pasienter i første leveuke
  - 95% > 8 mg/L
- **15/35 pasienter (43%) med GA < 34 uker hadde  $C_{\min} \geq 2$  mg/L**
- **I første leveuke**
  - Korrelasjon: GA og halveringstid ( $p < 0,001$ )
  - Ingen korrelasjon:  $C_{\max}$  og GA ( $p = 0,51$ )



# Halveringstid versus gestasjonsalder i 1. leveuke

**N = 110, r = 0.522, p < 0.001**





# Konklusjon

- **Toppspeil > 8 mg/l ved 88 % av alle behandlingsepisodene**
- **Bunnspeil for høye blant barna med lavest GA**
- **Selv om kreatinin i 1. leveuke ikke er noe godt mål på nyrefunksjon ses en sammenheng mellom "høye" kreatininverdier og høye bunnspeil**
- **Tidspunkt for serumspeilmåling?**



# High dosage, extended interval

- **Hva vet vi?**
  - **Høyere toppkonsentrasjoner gir mer effektivt bakteriedrap**
  - **Lavere total akkumulert dose gir mindre bivirkninger**
  - **Billigere!**
- **Ulike doseringsregimer publisert, til dels kompliserte**
- **Doser på 4-5 mg/kg er vanligvis anbefalt hos nyfødte selv om nyfødte har et høyere distribusjonsvolum enn eldre barn der man gir 7 mg/kg!**



# Once daily dose gentamicin in neonates – is our dosing correct?

Tiroumourougane V Serane (drtmserane@yahoo.com)<sup>1</sup>, Stanley Zengeya<sup>4</sup>, Gemma Penford<sup>4</sup>, Jane Cooke<sup>2</sup>, Gitika Khanna<sup>3</sup>, Elle McGregor-Colman<sup>4</sup>

1.Sri Lakshmi Narayana Institute of Medical Sciences, Osudu, Agaram, Pondicherry, India

2.Advanced Neonatal Nurse Practitioner, Neonatal Unit, Princess Anne Hospital, Southampton, UK

3.Neonatal Unit, Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, UK

4.Department of Paediatrics, The Great Western Hospital, Marlborough Road, Swindon, Wiltshire, UK



# Nytt doseringsregime UNN

Fra februar 2003

## Doseres etter GA, kronologisk alder og PMA:

0-7 dager og GA $\geq$ 37 uker	6 mg/kg hver 24. time
0-7 dager og GA 29-36 uker	6 mg/kg hver 36. time
0-7 dager og GA < 29 uker	6 mg/kg hver 48. time
> 7 dager, men PMA < 29 uker	6 mg/kg hver 36. time
> 7 dager og PMA $\geq$ 29 uker	6 mg/kg hver 24. time

**Målte nå kun bunnspeil**

**Fra 2004 gentamicin; netilmicin ikke lenger tilgjengelig**



# **Gentamicin speil**

## **Nyfødt Intensiv UNN – en 8 års audit**

Jon Fjalstad, Einar Laukli, Claus Klingenberg

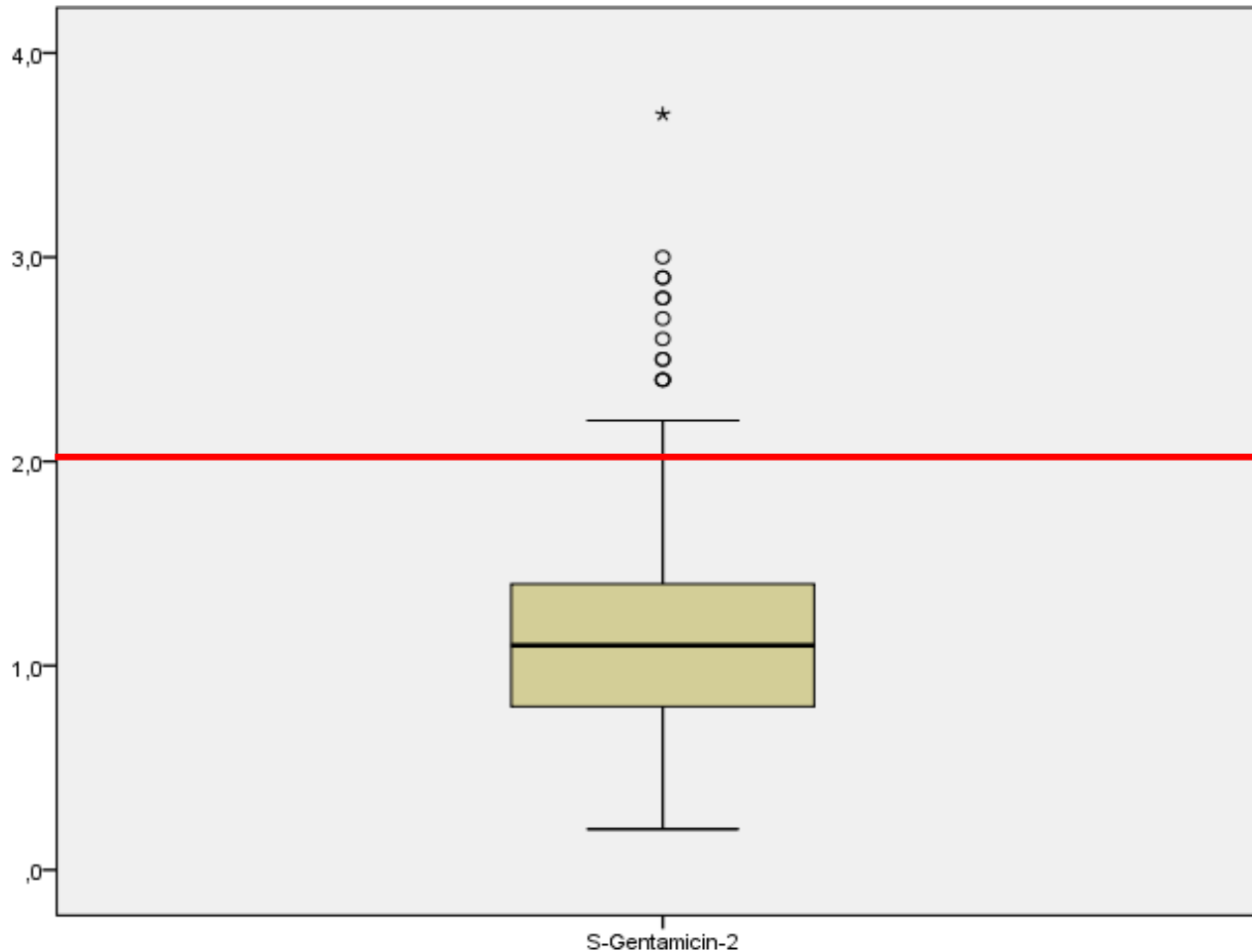
- **Januar 2004 - April 2012**
  - **561 bunnspeil**
    - 9 speil tatt bort pga tatt på feil tidspunkt
  - **5 doseringsregimer**
    - GA og PMA
  - **Dosering av lege og administrasjon av sykepleier**
  - **Ototoksisitet?**



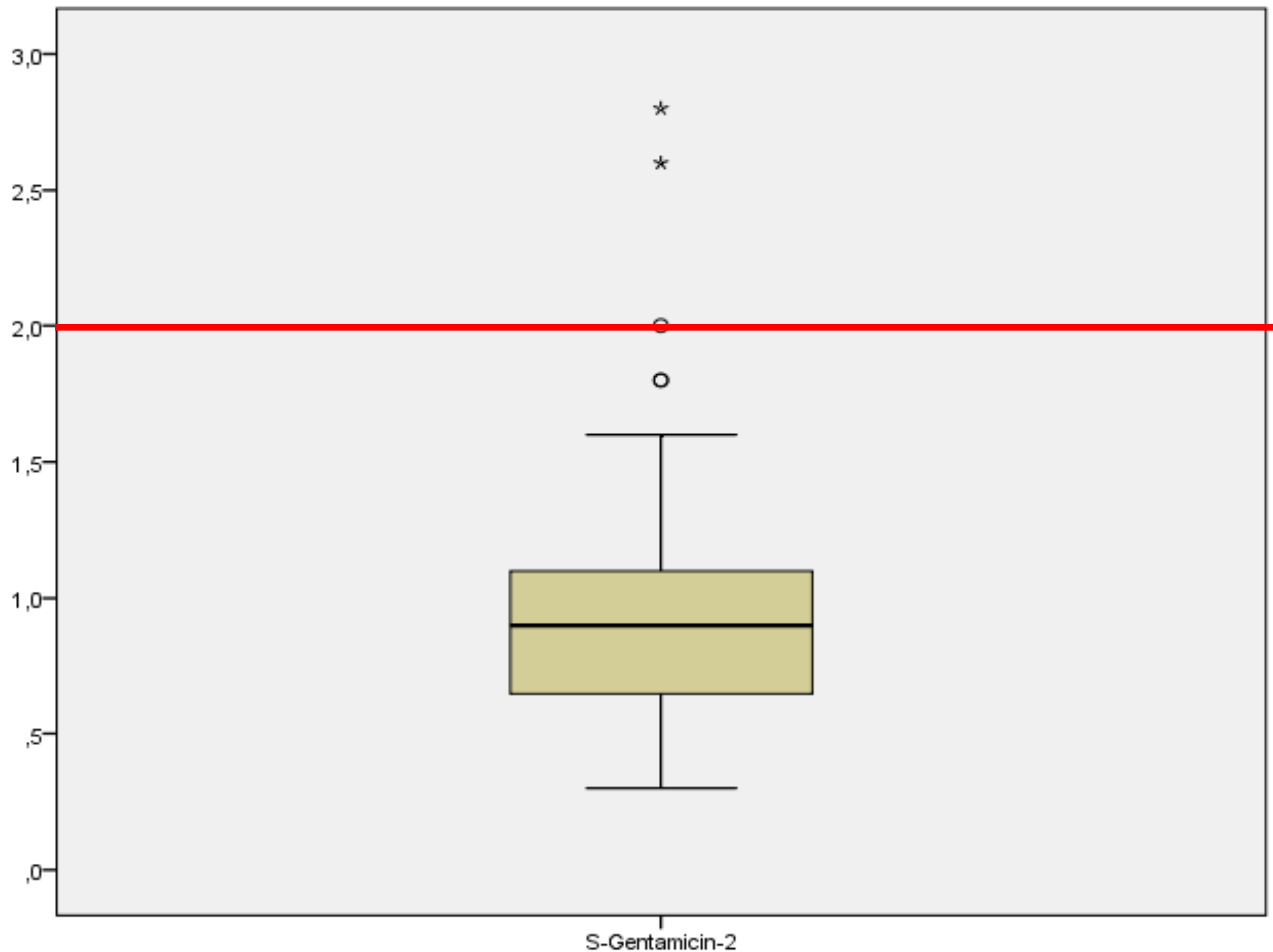
# Regime 1, intervall 24 t

## 0-7 dager og GA $\geq 37$ uker (n=253)

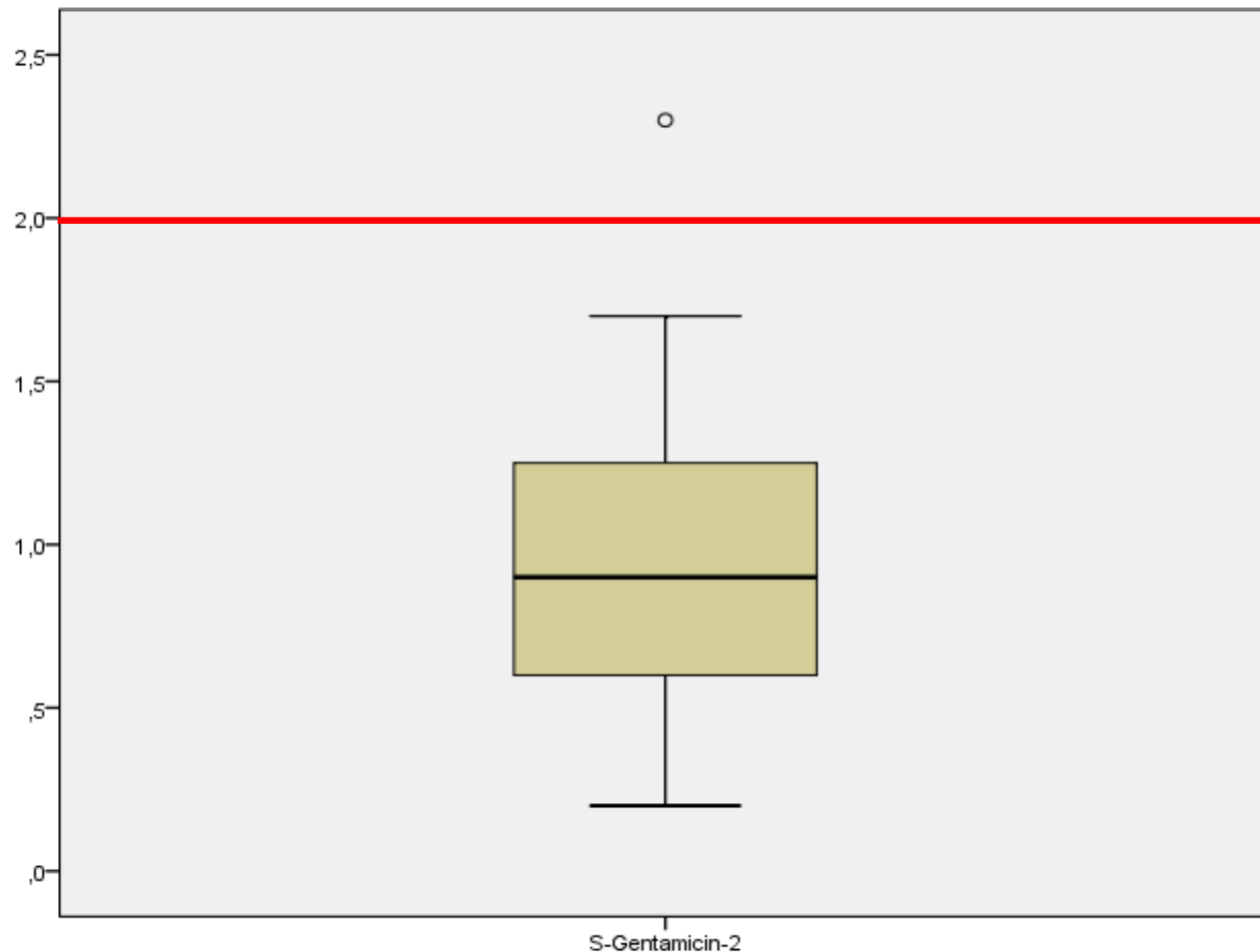
### Mean (SD) bunnspeil 1,19 (0,56) mg/L



**Regime 2, intervall 36 t**  
**0-7 dager og GA 29-36 uker (n=67)**  
**Mean (SD) 0,94 (0,49) mg/L**

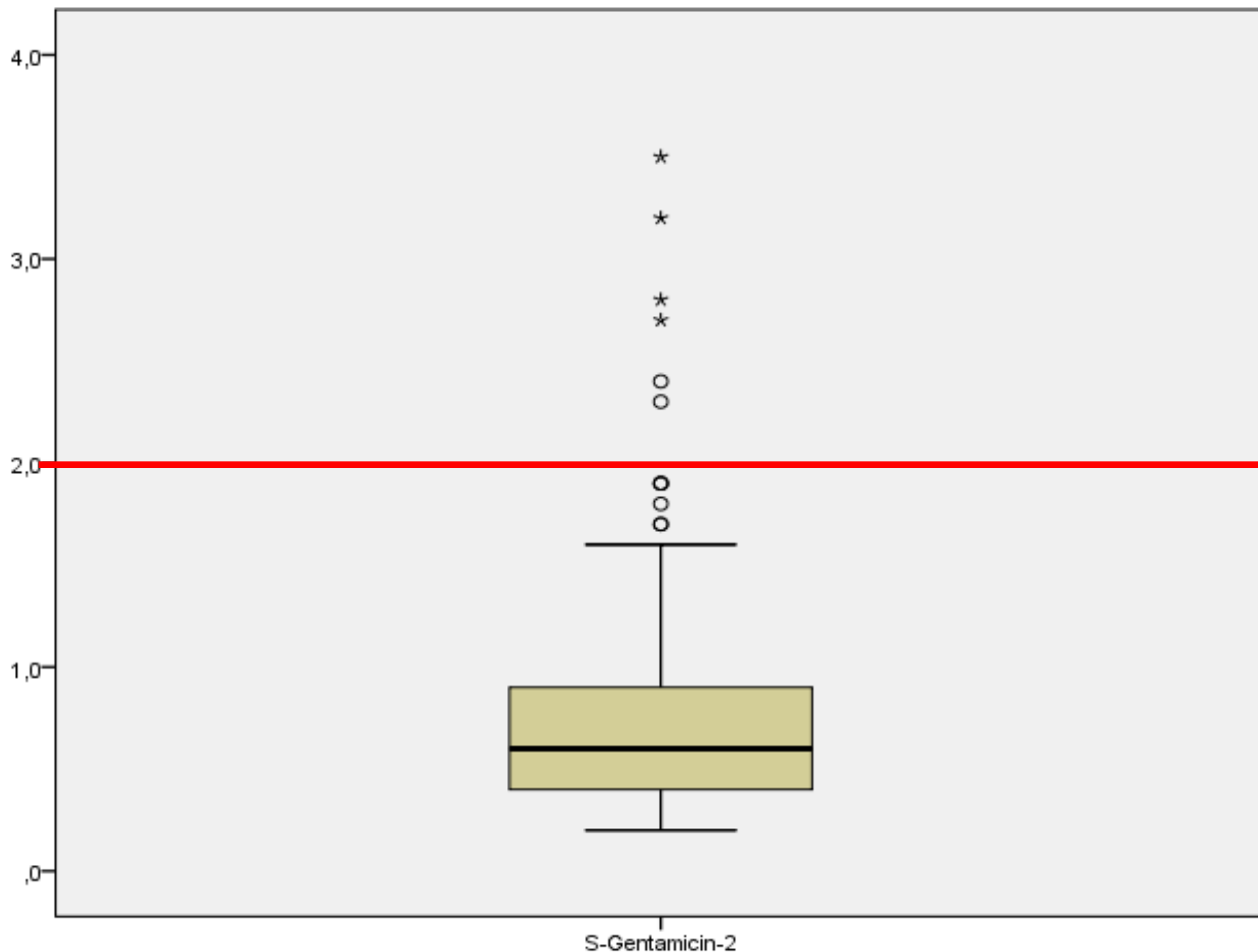


**Regime 3, intervall 48 t**  
**0-7 dager og GA < 29 uker (n=51)**  
**Mean (SD) 0,93 (0,45) mg/L**

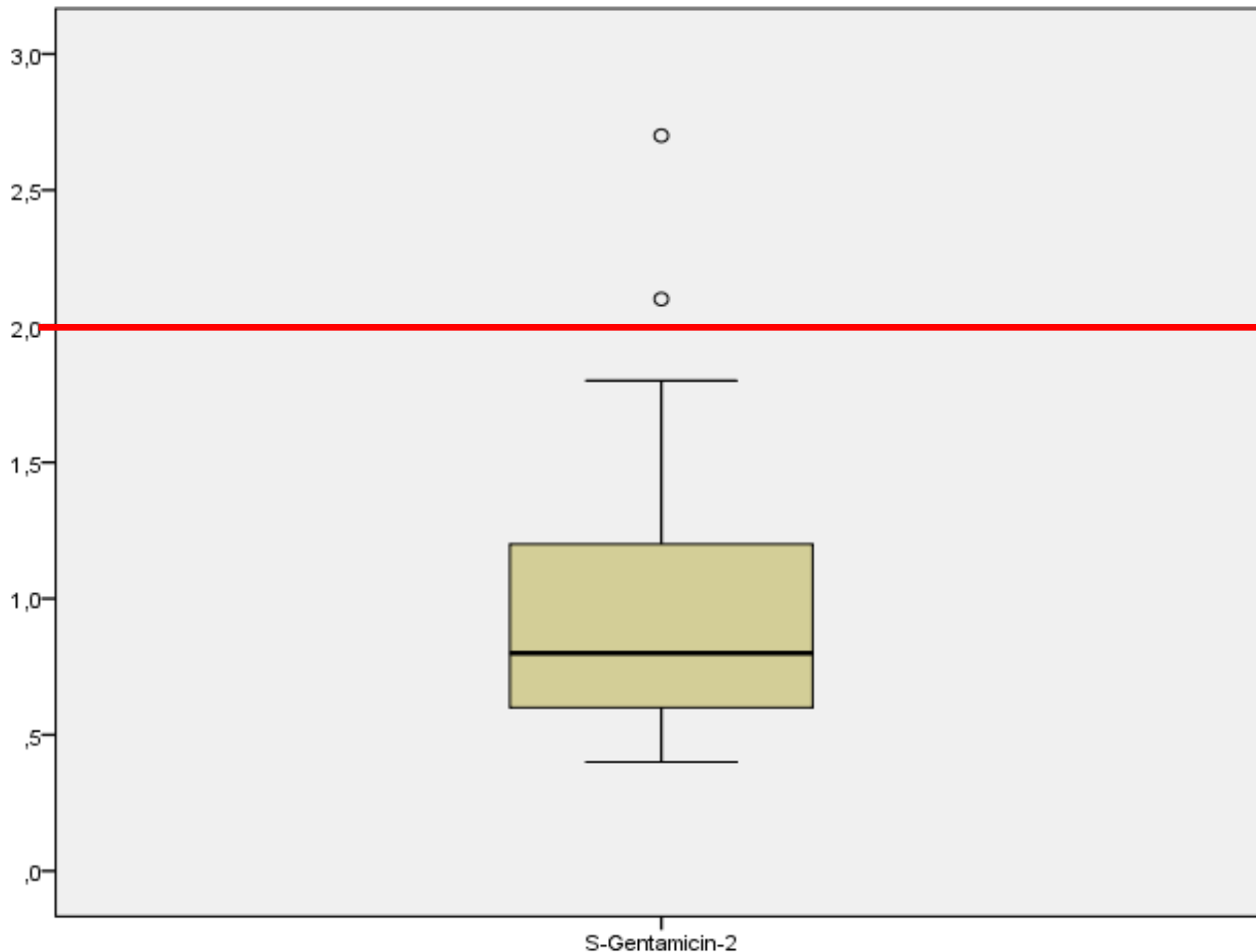




**Regime 4, intervall 24 t**  
**> 7 dager og PMA > 29 uker (n=167)**  
**Mean (SD) 0,75 (0,56) mg/L**



**Regime 5, intervall 36 t**  
**> 7 dager og PMA < 29 uker (n=14)**  
**Mean (SD) 1,07 (0,66) mg/L**



# Kan man følge doserings skjemaet?

- **Dosert av lege**
  - 90% rett
  - 5,5 % 12 t for langt intervall
  - 1% 12 t for kort intervall
- **Gitt rett av sykepleier ( 3 timer)**
  - 83% rett tid
  - 10% forsinket > 3 t
  - 4% for kort intervall



# Konklusjon

- Trygge bunnspeil hos den overveldende majoriteten (95%) av alle pasientene fordelt på de 5 forskjellige doseringsregimer
- Relativt få doseringsfeil og episoder med feil administrasjon
- Ototoksistet ikke ferdig evaluert



**Takk!**

