

Aminoglykosider - intravenøs behandling

Gjelder for: Hele SiV
Dokumenttype: Prosedyre
Sist endret: 08.05.2024

1. HENSIKT

Prosedyren skal bidra til å sikre målrettet og pasientsikker bruk av intravenøse aminoglykosider ved alvorlige infeksjoner og representerer et supplement til føringer gitt i nasjonal retningslinje for antibiotikabruk i sykehus. Prosedyren beskriver ikke bruk av tobramycin til inhalasjons- eller intraokulær behandling.

2. ANSVAR

Behandlingsansvarlig lege har ansvar for å følge prosedyren med henblikk på indikasjon, initial dosering, konsentrasjonsmåling, doseringsendringer og avslutning av behandling. Annet personell slik som sykepleier eller helsesekretær kan delegeres oppgaven med rekvirering av konsentrasjonsbestemmelse i tråd med gjeldende praksis ved den enkelte seksjon.

3. FREMGANGSMÅTE

3.1 Midler og indikasjoner

Gentamicin brukes som del av kombinasjonsterapi ved alvorlige infeksjoner slik som ved sepsis med ukjent eller følsom mikrobe (fremfor alt mistenkt gram negativ infeksjon), alvorlig abdominal eller genital infeksjon, alvorlig hud- og bløtvevsinfeksjon, alvorlig lungeinfeksjon i septisk fase samt endokarditt forårsaket av ulike streptokokker (herunder Granulicatella/Abiotrophia), enterokokker og stafylokokker. Behandling med gentamicin i monoterapi er aktuelt ved febril, øvre urinveisinfeksjon. Sjeldne indikasjoner kan være behandling av listeriose og brucellose.

Tobramycin (Nebcina®) brukes ved påvist eller mistanke om Pseudomonas-infeksjon og til inhalasjonsbruk (Tobi®) ved kolonisering av luftveier med slik mikrobe hos personer med cystisk fibrose.

3.2 Absolutte kontraindikasjoner (skal ikke brukes)

- kronisk nyresvikt (GFR < 30 ml/min)
- fulminant flerorgansvikt
- graviditet 1. og 2. trimester

3.3 Relative kontraindikasjoner (vis aktsomhet)

- Myelomatose
- Massiv ascites
- Behandling med cisplatin/karboplatin siste halve år
- Behandling med høydose methotrexat og ifosfamid i sarkombehandling
- Der aminoglykosider er gitt den siste måneden
- Status etter nyretransplantasjon og redusert nyrefunksjon i graftet
- Myastenia gravis og andre nevromuskulære sykdommer

3.4 Dosering og valg av doseringsvekt

Aminoglykosider gis én gang i døgnet. Gentamicin administreres som ferdige løsninger à 80, 240 eller 360 mg. Kalkulert dose må avrundes til disse mengdene eller kombinasjoner av disse.

Første dose ved én-dose administrasjon er 5-7 mg/kg. Hos kritisk syke og mistanke om gram negativ infeksjon, bør det vurderes å gi 7 mg/kg i første dose.

Andre dose gis til fast tidspunkt kl 12.00, og doseringen avhenger av tidspunktet for første dose som anført i tabellen under.

Tidspunktet for administrasjon av første dose	Størrelse av andre dose	Kommentar
Før kl 20.00 dagen før	Som 1.dose	Ved GFR > 60 ml/min
Mellom kl 20.00-04.00	2/3 av 1.dose	Ved GFR > 60 ml/min
Etter kl 04.00 samme dag	1/3 av 1.dose	Ved GFR > 60 ml/min

Aminoglykosider distribueres i liten grad til fettvev. Bruk av total kroppsvekt for doseberegning til normal- og overvektige pasienter kan dermed gi en for høy dose i forhold til deres kroppssammensetning. For doseberegning hos disse pasientene er det derfor anbefalt å bruke doseringsvektene angitt i tabellen under. Ideell og korrigert vekt kan kalkuleres manuelt etter formlene som angitt i [Tabell 1](#), eller man kan benytte verktøyet «**gentamicinkalkulator**». Her anbefales også valg av EcoFlac. Kalkulatoren oppgir også kroppsmasseindeks.

Gentamicinkalkulator

Doseringsvekt og dosejustering

Kjønn:	<input type="text" value="--Velg kjønn--"/>	
Høyde:	<input type="text" value="0"/>	cm
Vekt:	<input type="text" value="0"/>	kg
Dose per kg:	<input type="text" value="0"/>	mg/kg
<input type="button" value="Regn ut"/>		

<https://tonsys.nhn.sahf.no/gentamicinkalkulator>

Kalkulatoren er et støtteverktøy, og pasientens aktivitetsnivå, muskel-/fett ratio og evt. fysiske funksjonshemninger, skal tas med i betraktningen.

3.5 Konsentrasjonsbestemmelse

Ved normal nyrefunksjon (GFR > 60 ml/min), måles bunnkonsentrasjon (0-prøve) **etter 3.dose**. Dette gjøres ved kl 07.30 da det er liten forskjell i konsentrasjoner målt på dette tidspunktet og rett før neste dose kl 12.00 ved første dosering >14 timer i forkant. Prøvesvaret anvendes til eventuelt å justere neste dose med tanke på nyretoksisitet. Toppkonsentrasjonsmåling er vanligvis ikke nødvendig, og serumkonsentrasjonsmålinger ved behandlingstid ≤ 3 dager er unødvendig ved normal nyrefunksjon.

Konsentrasjonsmåling etter første dose er indisert ved:

- Ved alvorlig sepsis og septisk sjokk (kritisk sykdom)
- GFR < 69 ml/min
- Akutt endring i nyrefunksjon
- KMI > 30 eller < 18
- Høy skrøpeligheit (CFS > 5) eller alder > 80 år

Anbefalt serumkonsentrasjon for gentamicin og tobramycin	
<i>Bunnverdi</i>	<i>Toppverdi</i>
< 0,5 mg/L	1,5-4,0

3.6 Dosering ved redusert nyrefunksjon

Redusert nyrefunksjon (GFR 30-60 ml/min) er ingen kontraindikasjon for å gi en første dose med aminoglykosid så lenge behandlingen justeres etter serumkonsentrasjonsmåling. Justering kan gjøres ved å øke doseringsintervallet (mest ønskelig) **eller** redusere doser. Dersom aminoglykosider i sjeldne tilfeller tas i bruk under pågående peritoneal- eller hemodialyse, bør doseringsanvisning i nasjonal retningslinje for antibiotikabehandling benyttes.

Endring av doseringsintervall eller dosestørrelse ved redusert nyrefunksjon		
Kreatinin clearance (ml/min)	Doseringsintervall	Forslag til ny dosering
GFR > 60	24 timer	ingen
GFR 40-60	36 timer	50-60% av normal dose
GFR 30-40	48 timer	30-50% av normal dose

3.7 Doseringsendring

Dosejustering kan gjøres enten ved å øke tidsintervallet til neste infusjon (anbefalt i nasjonal prioriteringsveileder), men også ved dosejustering og ny kontroll av s-konsentrasjon påfølgende dag, og tolkningsveiledning er skissert i [Tabell 2](#). Kontroll av nyrefunksjon gjøres også ved behov for dosejustering.

3.8 Avslutning av behandling

Empirisk behandling med aminoglykosider over et lengre tidsintervall enn 1 uke bør kun skje unntaksvis og ved spesielle tilstander slik som ved endokarditt.

4. GENERELT

Aminoglykosider er en antibiotikaklasse som omfatter en rekke midler slik som gentamicin, tobramycin, streptomycin, amikacin, spectinomycin, neomycin og paromomycin. Klassen utgjør baktericide antibiotika med raskt innsettende bakteriedrap. Midlene har en inhibitorisk effekt på 16S rRNA og hemmer translasjon. Effekten er konsentrasjonsavhengig, beroende på toppkonsentrasjonen som bør være minst 8-10 ganger bakteriens MIC. Aminoglykosider har postantibiotisk effekt (PAE) som innebærer at bakterievekst hemmes i flere timer etter kort eksponering for disse midlene. PAE mot gramnegative, aerobe bakterier er 1-8 timer.

Den mikrobiologiske effekten er pH-avhengig, og antimikrobiell effekt kan derfor reduseres ved lav pH slik som i bronkialsekret, leddvæske og abscesser. *In vitro* er det påvist at MIC for aminoglykosider femdobles ved pH<6,5. Den kliniske betydningen av dette er imidlertid usikker. Det må også anføres at gentamicin i liten grad penetrerer intakt blod- hjernebarriere.

Aminoglykosider som er tilgjengelig i Norge uten registreringsfritak, er gentamicin og tobramycin. Ved Sykehuset i Vestfold brukes gentamicin som grupperrepresentant. I visse tilfeller, vesentlig ved behandling av infeksjoner forårsaket av *Pseudomonas* spp., foretrekkes tobramycin pga. noe lavere MIC-verdier. Streptomycin hadde inntil nylig en plass i behandling av endokarditt ved høygradig gentamicinresistens, men brukes idag (sammen med amikacin) som tuberkulostatika og omtales ikke i denne prosedyren. Det samme gjelder anti-protozomiddelet paromomycin og gonokokk-middelet spectinomycin.

Aminoglykosider benyttes i all hovedsak i kombinasjonsbehandling av alvorlige infeksjoner. Midlene er aktive spesielt overfor et stort spekter av aerobe, gram negative bakterier slik som Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp, *Brucella* spp, *Neisseria* spp, *Haemophilus influenzae*. Overfor *Burkholderia cepacia*,

Stenotrophomonas maltophilia og anaerobe bakterier har klassen generelt dårlig effekt. Midlene har også effekt overfor visse gram positive mikrober slik som gule stafylokokker og Listeria spp. Ved endokarditt forårsaket av viridans-streptokokker, er det dokumentert synergistisk effekt ved kombinasjon av celleveggsantibiotika (betalaktamer og glykopeptider) og visse aminoglykosider, og doseringen kan være lavere enn ved behandling av gram negative mikrober. Enterokokker er naturlig resistente overfor aminoglykosider. Ved behandling av endokarditt, benyttes imidlertid gentamicin (evt. streptomycin) som adjuvans i behandlingens første fase dersom det ikke er påvist høygradig aminoglykosidresistens.

Dosering én gang daglig gjelder de siste år for praktisk talt alle indikasjoner, og 3-dosert regime anbefales ikke lenger gitt ved febil nøytropeni, HACEK-endokarditt og Listeria-meningitt (hvor aminoglykosider ikke lenger har noen plass i behandlingen).

Blant annet pga. gunstig profil når det gjelder resistensutvikling, representerer aminoglykosider sammen med penicilliner en hjørnestein i sepsisbehandling i Norge. Behandlingen stiller imidlertid krav til behandleren med tanke på dosering og oppfølging, og fordrer årvåkenhet overfor visse bivirkninger til behandlingen. Dessuten vil behandlingen ofte måtte avsluttes før endelig avslutning av antibakteriell behandling av visse tilstander, og vurdering av annen, og gjerne peroral behandling må gjøres.

Bivirkninger av aminoglykosider ses vanligvis etter mer enn 1 ukes bruk, og bør av den grunn unntaksvis benyttes over lengre tidsintervaller. Nefrotoksisitet er relatert til total dose, mens ototoksisitet (hørselstap, vertigo) også kan være relatert til svært høye konsentrasjoner.

Det er nylig gjennomført en kunnskapsoppsummering som vurderer effekt av aminoglykosider ved sepsis når det gjelder noen forhåndsdefinerte utfall. Resultatene viste ingen signifikant forskjell mellom betalaktam monoterapi og kombinasjonsbehandling for totaldødelighet, men en 66% reduksjon i risiko for nyresvikt ved bruk av betalaktam monoterapi og noe større risiko for behandlingssvikt. Datakvaliteten er imidlertid lav eller moderat, og overførbarhet til norske forhold er usikker pga. lokale resistensforhold. Langtidseffekter med tanke på resistensutvikling er heller ikke tatt i betraktning.

5. INTERNE REFERANSER

- [1.6.1.17.12](#) [Febril nøytropeni hos voksne - behandling](#)
- [1.6.1.17.14](#) [Behandling av sepsis](#)
- [1.6.1.17.15](#) [Nekrotiserende bløtdelsinfeksjon \(NBI\) - diagnostikk og behandling](#)
- [1.6.1.19.4.2.14](#) [Gentamicin, Tobramycin, Vankomycin. Konsentrasjonsbestemmelse](#)

6. EKSTERNE REFERANSER

- Kunnskapssenteret: [Effekt av bruk av aminoglykosider i sepsisbehandling](#)
- https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Aminoglycoside_guidance_document_20200424.pdf
- Ordinering, administrering og monitorering av gentamicin og tobramycin hos voksne. Retningslinje; Helse Bergen HF.
- Nasjonalt senter for antibiotikabruk i sykehus: [Prosedyre: Aminoglykosider \(gentamicin/tobramycin\) til voksne \(>18 år\)](#) (nasjonal prosedyre)

7. VEDLEGG

Tabell 1: Formler for kalkulering av ideell og korrigert kroppsvekt

Vektklasse	Doseringsvekt	Formel
Undervektig	Total kroppsvekt	Pasientens totale vekt, «doseringsvekt»
Normalvektig	Ideell kroppsvekt	49,9 kg (45,4 kg for kvinner) + 0,89 (høyde (cm) - 152,4)

Overvektig	Korrigert kroppsvekt	Ideell kroppsvekt (kg) + 0,4 (total kroppsvekt (kg) – ideell kroppsvekt (kg))
------------	----------------------	-------------------------------------------------------------------------------

Tabell 2: Forenklet tabell for dosejustering etter serumkonsentrasjonsmåling

Tolkning	0-prøve	Tiltak
I terapeutisk område	≤0,5 mg/L	Uendret dosering
Økt risiko for nyreskade	0,5 1,0 mg/L	Ny måling neste dag, kontroll av nyrefunksjon
Over terapeutisk område	>1,0 mg/L	For høy konsentrasjon <ul style="list-style-type: none"> sjekk tidsintervall fra forrige infusjon* og Reduser dose med 2-3 mg/kg eller Øk doseintervall med 12 timer

***Tabell 3: S-konsentrasjon utført mellom 6-14 etter infusionsstart – nomogram fra nasjonal retningslinje**

Doseringsstabell for s- konsentrasjon utført mellom 6- 14 timer etter infusionsstart (alternativ til bunnspeil)

Eksempel: Det er gitt 6 mg/kg i første dose. s-konsentrasjon målt 9 timer etter start forrige dose er 6 mg/L. Dose 2 gis 36 timer etter første dose.

Dose 7 mg/kg*			Dose 6 mg/kg**			Dose 5 mg/kg***		
Antall timer etter start forrige dose	Serum-konsentrasjon mg/L	Antall timer mellom doser	Antall timer etter start forrige dose	Serum-konsentrasjon mg/L	Antall timer mellom doser	Antall timer etter start forrige dose	Serum-konsentrasjon mg/L	Antall timer mellom doser
6 timer	< 7,4	24	6 timer	< 6,3	24	6 timer	< 2,5	18, og øke dose
	7,4 – 10,9	36		6,3 – 9,3	36		2,5 – 6,9	24
	11,0 – 13,0	48		9,4 – 11,1	48		7,0 – 9,6	36
							9,7 – 11,7	48
7 timer	< 6,6	24	7 timer	< 5,7	24	7 timer	< 1,9	18, og øke dose
	6,6 – 10,0	36		5,7 – 8,6	36		1,9 – 6,1	24
	10,1 – 12,0	48		8,7 – 10,3	48		6,2 – 9,0	36
8 timer	< 6,0	24	8 timer	< 5,1	24	8 timer	< 5,5	24
	6,0 – 9,1	36		5,1 – 7,8	36		5,5 – 8,2	36
	9,2 – 11,0	48		7,9 – 9,4	48		8,3 – 10,7	48
9 timer	< 5,4	24	9 timer	< 4,6	24	9 timer	< 4,7	24
	5,4 – 8,2	36		4,6 – 7,0	36		4,7 – 7,5	36
	8,3 – 10,0	48		7,1 – 8,6	48		7,6 – 9,6	48
10 timer	< 4,7	24	10 timer	< 4,0	24	10 timer	< 4,1	24
	4,7 – 7,3	36		4,0 – 6,3	36		4,1 – 6,9	36
	7,4 – 9,0	48		6,4 – 7,7	48		7,0 – 9,0	48
11 timer	< 4,0	24	11 timer	< 3,4	24	11 timer	< 3,6	24
	4,0 – 6,4	36		3,4 – 5,4	36		3,6 – 6,4	36
	6,5 – 8,0	48		5,5 – 6,9	48		6,5 – 8,4	48
12 timer	< 3,4	24	12 timer	< 2,9	24	12 timer	< 3,1	24
	3,4 – 5,5	36		2,9 – 4,7	36		3,1 – 5,9	36
	5,6 – 7,0	48		4,8 – 6,0	48		6,0 – 7,9	48
13 timer	< 2,7	24	13 timer	< 2,3	24	13 timer	< 2,7	24
	2,7 – 4,6	36		2,3 – 3,9	36		2,7 – 5,4	36
	4,7 – 5,9	48		4,0 – 5,1	48		5,5 – 7,4	48
14 timer	< 2,1	24	14 timer	< 1,8	24	14 timer	< 2,4	24
	2,1 – 3,7	36		1,8 – 3,2	36		2,4 – 4,9	36
	3,8 – 5,0	48		3,3 – 4,3	48		5,0 – 6,9	48

*Verdiene på 7 mg/kg er beregnet ut fra Hartford nomogram 7mg/kg

**Verdiene på 6 mg/kg er beregnet ut fra tallene i nomogrammet til 7 mg/kg.

***Verdiene på 5 mg/kg er beregnet ut fra Urban & Craig nomogram 5mg/kg

