

Amikacine

Synoniemen

Aminoglycosiden, Amukin

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Laatst bijgewerkt:

maandag 6 maart 2017 14:23:00

Indicatiegebied: Patienten (volwassen, kinderen, neonaten) met ernstige infecties veroorzaakt door voor amikacine gevoelige bacteriën, inclusief *Pseudomonas* en *Mycobacterien*, speciaal indien deze resistent zijn tegen andere aminoglycosiden.

Monstermateriaal: Stolbloed, bepaling in serum

Afnametijdstip: Methode gebaseerd op 2 spiegels:

Spiegels: dalspiegel: afname 30 minuten voor de tweede gift

topspiegel: afname 60 minuten na start van een gift toegediend over 30 minuten

mediane spiegel: afname 6-14 uur na de eerste gift

Bewaarcondities: 2-8 °C, in de koelkast

Interpretatie: Onderstaande tabel geeft de aan te houden top- en dalspiegels weer

Inleiding

Amikacine behoort tot de groep van de aminoglycosiden. Het werkt snel bactericide tegen Gram-negatieve bacteriën (9). Amikacine kan ingezet worden bij ernstige infecties veroorzaakt door voor amikacine gevoelige bacteriën, inclusief *Pseudomonas*-soorten, speciaal indien deze resistent zijn tegen andere aminoglycosiden (1, 4). Verder wordt het als tweedelijns-middel gebruikt bij infecties met *Mycobacterium tuberculosis* (1, 10, 11) en infecties bij cystische fibrose bij kinderen (5).

Doseringsrichtlijnen

Onderstaand schema kan als leidraad dienen voor de eerste gift, vervolgdoseringen gaan op geleide van spiegels. 's Avonds doseren van aminoglycosiden kan de kans op nefrotoxiciteit vergroten (12).

Doelgroep	Doseringsrichtlijn	Referentie
Volwassenen:		
Algemeen	iv 1 dd 15 mg/kg	1, 4
Tuberculose	iv 1 dd 7,5-10 (15) mg/kg	1, 10
Kinderen, t/m 18 jaar:		

Prematuren, < 30 weken	iv 15-20 mg/kg 1x per 36 uur	5
Prematuren, > 30 weken	iv 1 dd 15 mg/kg	5
Neonaten en kinderen	iv 1 dd 15 mg/kg	5, 6, 8
Kinderen, CF	iv 1 dd 20-30 mg/kg	5
Verminderde nierfunctie:		
creatinineklaring <80 ml/min	iv 15 mg/kg, interval op geleide dalspiegel	1, 5
Nierfunctievervangende therapie:		
Conventionele hemodialyse (toename klaring)	iv 15 mg/kg na dialyse, interval op geleide dalspiegel	2, 13
CAVH(D), CVVH(D), CAPD (toename klaring)	iv 15 mg/kg, interval op geleide dalspiegel	2, 13
CAPD peritonitis (i.p., intermitterend) (toename klaring)	25 mg/l dialysevloeistof oplaaddosis 12 mg/l dialysevloeistof onderhoudsdosis	4
Intrathecale toediening:		
Volwassenen	it 1 dd 12 mg	1, 2
Kinderen	it 1 dd 3-12 mg	1, 2

Referentiewaarden

Doelgroep	Topspiegel (mg/l)	Dalspiegel (mg/l)	Referentie
Volwassenen:			
Algemeen	45-60	< 5	1-4
Tuberculose	20-25	< 5	
Kinderen (t/m 18 jaar):			
Neonaten	15-30*	< 5	2, 5, 6
Kinderen > 1 maand	15-30*	< 5	2, 5, 7, 8
* i.g.v. luchtweginfecties 20-30 mg/l			
Nierfunctievervangende therapie:			
Conventionele hemodialyse, CAVH(D), CVVH(D), CAPD	45-60	< 5	2
Intrathecale toediening (volwassenen, kinderen):	> 60		2

Spiegelafname

Het is praktisch gebruik om twee monsters af te nemen: een monster 60 minuten na start van het infuus (bij infusieduur 30 minuten, topspiegel) en één vlak voor de volgende toediening (dalspiegel).

De voorkeur heeft echter het berekenen van de farmacokinetische parameters met behulp van een Bayesiaans model (gebruik van een populatiemodel (a priori) met dosering op basis van individuele spiegelbepalingen (a posteriori)). Bij gebruik van een Bayesiaanse methodiek ligt het optimale afnametijdstip tussen 6-14 uur na toediening van het infuus (optimale tijdstip: $1,44 \times t_{1/2}$) (2, 14). Indien er een afwijkende verdelingsvolume wordt verwacht moet ook een topspiegel worden afgenomen.

Bij hemodialyse wordt, indien praktisch haalbaar, geadviseerd om naast de topspiegel, zoals hierboven beschreven, voor en na dialyse een spiegel af te nemen om de klaring tijdens dialyse te bepalen (14).

Vervolgspiegels:

- bij gelijkblijvende nierfunctie en langdurige behandeling: wekelijks
- bij wisselende nierfunctie, IC-patiënten, septische patiënten, dialysepatiënten en neonaten: minimaal twee keer per week (14).
- bij langdurige behandeling voor TB en gelijkblijvende nierfunctie: maandelijks

Interpretatie resultaten

Aan de hand van bovengenoemde streefwaarden wordt een doseeradvies geformuleerd. Daarbij kan gebruik gemaakt worden van de hieronder genoemde populatiemodellen. Voor IC-patiënten bestaat een apart populatie-model dat rekent met een groter verdelingsvolume; dit wordt o.a. bij sepsis gezien (2). Voor neonaten is er een nonrenaal model dat gebruikt kan worden zolang de nierfunctie niet uit de serum kreatinineconcentratie geschat kan worden (eerste 14 dagen).

Toxiciteit

Behandeling met amikacine kan gepaard gaan met renale en ototoxiciteit (4,19). De opname van amikacine in de renale tubuli en in het middenoor is echter geringer dan gentamicine, zodat hogere concentraties niet leiden tot een hoger risico op toxiciteit (2). Factoren als hypotensie, volume-depletie, leeftijd en gelijktijdige toediening van andere nefro- of ototoxische geneesmiddelen kunnen de kans op nefro- en ototoxiciteit vergroten (1). De toxiciteit is bij eenmaal daagse toediening minder dan bij toediening meerdere malen per dag, waarbij de effectiviteit gelijk blijft (6,8,16).

De kans op ototoxiciteit is gerelateerd aan de totale dosering amikacine (18). Bij patiënten die veelvuldig en/of langdurig aminoglycosiden krijgen is audiologische controle geïndiceerd (1, 5, 18).

Nefrotoxiciteit treedt veelal 10 tot 14 dagen na start van een eenmaal daagse therapie op (1), maar is in tegenstelling tot ototoxiciteit meestal reversibel (1, 4).

Door de maximale dagdosering van 1500 mg (voor volwassenen en kinderen) aan te houden en de behandelduur te beperken tot bij voorkeur 7-10 dagen, kan de toxiciteit van amikacine beperkt blijven (1, 5).

Achtergrondinformatie

De bactericide werking van aminoglycosiden is concentratieafhankelijk (1, 4, 9). Bij hogere topconcentraties neemt de werking toe (1, 4, 9). De effectieve farmacodynamische parameter is een C_{max}/MIC -ratio van (8-)-10 (3, 4, 15, 16). Aminoglycosiden vertonen een post-antibiotisch effect (PAE, 4). Net als de andere aminoglycosiden wordt amikacine overwegend eenmaal daags gedoseerd. Door het aanhouden van grotere intervallen neemt de toxiciteit af, aangezien een hoge dalwaarde één van de risicofactoren voor het ontstaan van nefrotoxiciteit is (16).

Van alle aminoglycosiden ondervindt amikacine de minste resistentie en wordt daarom toegepast bij infecties veroorzaakt door tegen gentamicine of tobramycine resistente micro-organismen. Kruisresistentie tussen aminoglycosiden komt vaak voor, uitgezonderd bij amikacine. Bij resistentie veroorzaakt door afgenomen cellulaire opname, is kruisresistentie echter wel volledig (1).

De streefwaardes voor topspiegels dienen bij voorkeur op basis van de MIC van het te bestrijden micro-organisme te worden bepaald (15). Europese data m.b.t. actuele MIC-waarden staan vermeld in referentie 3. Voor empirische therapie wordt uitgegaan van een MIC-waarde tussen de 6-8. Zodra verwekker en gevoeligheid bekend zijn, kan de dosering hierop indien nodig worden aangepast.

Indien een spiegel langer dan circa 10-12 uur lager is dan 5 mg/l kan overwogen worden (afhankelijk van soort micro-organisme, co-medicatie en toestand van de patiënt) tweemaal daags te gaan doseren.

In de literatuur zijn geen gegevens bekend over optimale concentraties in liquor na intrathecale toediening. Voor het geven van een nieuwe intrathecale dosering kan de concentratie in liquor worden bepaald. Het lijkt rationeel om ook hier een topspiegel van minimaal (8-)-10 maal de MIC aan te houden (60 mg/l, 2).

Effect van nierfunctie

Amikacine wordt voornamelijk renaal geklaard, bij nierfunctiestoornissen is dan ook te verwachten dat de klaring sterk is verminderd en dient gedoseerd te worden op geleide van de dalspiegel. Bij een te hoge dalspiegel kan het doseerinterval verlengd worden naar 36 of 48 uur (16). Indien er een doseerinterval langer dan 48 uur berekend wordt, dient het toedienen van een aminoglycoside heroverwogen te worden.

Voor CAPD geldt dat de streefwaarde in dialysaat voor de behandeling van peritonitis gelijk is aan de streefwaarde in plasma (4). De ratio amikacine plasma: i.p.-vloeistof is 10:1, het verdient dan ook aanbeveling om een peritonitis lokaal te behandelen (4).

Behandeling van (MDR) tuberculose

Over streefspiegels van amikacine bij Mycobacterium tuberculosis is weinig bekend, de in deze monografie gehanteerde waarden liggen lager dan voor de empirische therapie en zijn berekend op een MIC-waarde van < 1mg/L (17). Dit is ook wenselijk gezien de mogelijke bijwerkingen en toxiciteit bij met name langdurig gebruik. Ook hier geldt dat de dosering afhankelijk is van de individuele situatie (ernst van de ziekte, gevoeligheid van de verwekker) en instellen van de dosering dient te geschieden op geleide van bloedspiegels en gevoeligheid (15). In de late fase van de behandeling wordt amikacine 3-5 x per week gedoseerd i.p.v. dagelijks. De WHO adviseert maximaal 1000mg/dag aan te houden.

Het gebruik van amikacine bij de behandeling van tuberculose is vaak langdurig en geeft derhalve een verhoogde kans op met name ototoxiciteit. Bij langdurige behandeling is zowel regelmatige controle van de bloedspiegels als audiologische controle (voorafgaand aan en maandelijks gedurende de behandeling) geïndiceerd (1,18). Verder worden vaker bijwerkingen als duizeligheid gezien en wordt daarom de infuusduur wel verlengd tot 60 minuten.

Interacties

Het risico op nefrotoxiciteit is verhoogd bij combinatie met ciclosporine en cisplatine. De combinatie wordt bij voorkeur vermeden. Het risico op nefrotoxiciteit kan tot 6 maanden na staken van cisplatine aanwezig zijn (1).

PK parameters

	Cl (L/kg/h)	Vd (L/kg)	t _{1/2} (h-1)	eiwitbinding (%)	Ref.
Volwassenen	0,066	0,2-0,5	2,5-4	< 5	2
Terminaal nierfalen	0,004	0,2-0,5	70-10	< 5	2

Populatiemodellen

	Vd (L/kgLBMc)	Kelm (h ⁻¹)	Kelr (h ⁻¹ /mL/min/1,73m ²)	Ref.
Neonaten	0,58 ± 0,16	0,016 ± 0,01	0,0018 ± 0,001	VUmc
Neonaten, nonrenaal	0,56 ± 0,16	0,087 ± 0,038		VUmc
Volwassenen, geen IC	0,25 ± 0,06	0,0070 ± 0,0018	0,0032 ± 0,0008	2
Volwassenen, IC	0,41 ± 0,18	0,0069 ± 0,0026	0,0036 ± 0,0013	2
Volwassenen, MDR-TB*	0,2073 ± 0,18 (L/kg LBMc)		0,00384 ± 0,00143 (h ⁻¹ 20 (mL/min/1.73m ²) ⁻¹)	20

* amikacine en kanamycine gecombineerd (20).

LBMc = gecorrigeerde lean body mass

Literatuur

1. Informatarium Medicamentorum, 20e editie, Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie 2012: amikacine. Geraadpleegd 22-06-2012.
2. Touw DJ, Bos JM, Loenen, AC van, Swart EL, Wilhelm, AJ. Toegepaste farmacokinetiek, Apotheek Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam, 1997: amikacine.
3. Eucast Clinical breakpoints. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/, geraadpleegd 8 mei 2012.
4. Chambers HF. The aminoglycosides. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds.) Goodman & Gilman's The pharmacologic basis of therapeutics, 11th ed McGraw Hill, New York, pp 1155-1171.
5. NKFK. Monografie Amikacine. In: Kinderformularium.nl; <http://www.kinderformularium.nl/>, geraadpleegd 8 mei 2012.
6. Kotze A, Bartel PR, Sommers DK. Once versus twice daily amikacin in neonates: prospective study on toxicity. J Paediatr Child Health. 1999(35):283-6.
7. Bouffet E, Fuhrmann C, Frappaz D, Couilloud D, Artiges V, Charra C, Bouhour D, Brunat Mentigny M. Once daily antibiotic regimen in paediatric oncology. Arch Dis Child. 1994 (70):484-7.
8. Tréluyer JM, Merlé Y, Tonnelier S, Rey E, Pons G. Nonparametric population pharmacokinetic analysis of amikacin in neonates, infants, and children. Antimicrob Agents Chemother. 2002 (46):1381-7.
9. Dollery CT (Ed): Therapeutic drugs, 2nd edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, UK, 1999: A122-6.
10. Caminero JA, Sotgiu G, Zumla A, Migliori GB. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2010(10):621-9.
11. WHO richtlijn behandeling tuberculose http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf geraadpleegd 22-06-2012
12. Prins JM, Weverling GJ, van Ketel RJ, Speelman P. Circadian variations in serum levels and the renal toxicity of aminoglycosides in patients. Clin Pharmacol Ther. 1997(62):106-11.
13. Akers KS, Cota JM, Frei CR, Chung KK, Mende K, Murray CK. Once-daily amikacin dosing in burn patients treated with continuous venovenous hemofiltration. Antimicrob Agents Chemother. 2011 (55):4639-42.
14. Hunfeld NG, Touw DJ. TDM monografie Tobramycine dd 10-12-2008.

15. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration *J Infect Dis.* 1987(155):93-9.
16. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995(39):650-5.
17. Heifets L, Lindholm-Levy P. Comparison of bactericidal activities of streptomycin, amikacin, kanamycin, and capreomycin against *Mycobacterium avium* and *M. tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33(8):1298-301.
18. Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, Simone PM, Goble M, Huit GA, Iseman MD, Cook JL, Curran Everett D. Aminoglycoside Toxicity: Daily versus Thrice-Weekly Dosing for Treatment of Mycobacterial Diseases. *Clin Inf Dis.* 2004 (38): 1538-1544
19. Ashley, C (Ed). *The Renal Drug Handbook*, 3rd edition. Radcliffe Publishing, Oxford, UK, 2009: amikacin.
20. Dijkstra JA, van Altena R, Akkerman OW, de Lange WC, Proost JH, van der Werf TS, Kosterink JG, Alffenaar JW. Limited Sampling Strategies for therapeutic drug monitoring of amikacin and kanamycin in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 (46): 332-337.

Colofon

Deze richtlijn is opgesteld door: M.G.G. Sturkenboom, M.E. Jongasma, J.W.C. Alffenaar, P.V. Nannan Panday en A.J. Wilhelm

Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, Maart 2013. Correctie populatiemodellen november 2016.

Bijlage

Revisie

Wijziging 20170306:

De eenheden van de parameters voor de populatiemodellen zijn gecorrigeerd. De eenheden waren in de afhankelijk van de DOS versie van MW/Pharm niet altijd zichtbaar.