

Gentamicine

Synoniemen

aminoglycosiden

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

Laatst bijgewerkt:

dinsdag 23 januari 2018 11:07:00

Geldt voor: doelgroepen: neonaten, kinderen, volwassenen

Monstermateriaal: minimaal 100 µl plasma of serum

Afnametijdstip: model gebaseerd op 1 spiegel

spiegel 1: a. mediane spiegel: afname 6-14 uur na de eerste dosis
ó b. dalspiegel: afname 30 minuten vóór een gift

model gebaseerd op 2 spiegels

spiegel 1: topspiegel, afname 1 uur na start van een gift toegediend over 30 minuten
spiegel 2: a. mediane spiegel: afname 6-14 uur na de eerste dosis
ó b. dalspiegel: afname 30 minuten vóór een gift

Bij hemodialyse: topspiegel, afname 1 uur na start van een gift toegediend over 30 minuten + spiegel vóór dialyse

Bewaarcondities: Koelkast: 2-8°C. Bewaring enkele uren buiten de koelkast heeft een verwaarloosbare invloed op de stabiliteit.

Inzending: Klinisch Farmaceutisch Laboratorium / Klinisch Chemisch Laboratorium

Interpretatie: volwassenen, sepsis/IC-patiënten: top: 15-20 mg/l⁽¹⁾, dal: <0.5-1 mg/l
endocarditis (i.c.m. β-lactam-antibiotica) top: 8-12 mg/l^{(2:3)*}, dal: <0.5-1 mg/l
neonaten top: 8-12 mg/l^{(4)**}, dal: <0.5-1 mg/l
kinderen >1 maand top: 15-20 mg/l⁽¹⁾, dal: <0,5-1 mg/l
conventionele hemodialyse top: 8-10 mg/l^(5:6), dal (afname voor dialyse): 2,5-5 mg/l^(5:6)
CAVH(D), CVVH top: 15-20 mg/l⁽¹⁾, dal: <0,5-1 mg/l (let op: extracorporele klaring relatief efficiënt)
CAPD (i.p. toediening): spiegels tot 4 mg/l^(7:8)
intrathecale toediening spiegels *in liquor*: top van minimaal 20 mg/l

* dit is geen streefwaarde, maar de waarde die verwacht wordt bij de standaard dosering van 1 dd 3 mg/kg. Zie voor de achtergrond de toelichting in de tekst hieronder.

** bij infecties met micro-organismen met MIC < 1 mg/l

Inleiding

Gentamicine is een aminoglycoside en wordt over het algemeen toegepast bij ernstige infecties veroorzaakt door met name aërobe gram-negatieve micro-organismen⁽⁹⁾. De klinisch meest relevante micro-organismen zijn gevoelig voor concentraties van 0,01-2 mg/l⁽¹⁰⁾. De werking hangt samen met de C_{max}/MIC verhouding (deze dient minimaal 8 te zijn) en in mindere mate van de AUC/MIC verhouding (deze dient minimaal 90 te zijn).^(1;11) Van gentamicine wordt aangenomen dat er sprake is van een sub-MIC-effect.^(12;13) Door de gehele dosis in eenmaal toe te dienen ontstaat er een hoge gentamicine-concentratie en is de initiële bacterie-doding hoger. Tevens houdt het post-antibiotische effect ondanks de korte halfwaardetijd 5-10 uur aan.⁽¹⁰⁾ Het is aangetoond dat optimaliseren van de dosering aan de hand van streefwaarden voor top- en dalpiegels leidt tot betere overleving en minder bijwerkingen.⁽¹⁴⁾

Doseringsrichtlijnen

De eerste gift kan volgens onderstaande schema's gegeven worden. Vervolgdoseringen vinden plaats op geleide van spiegels. In veel centra echter zal er pas rond de 3^e gift een spiegel afgenomen worden. Uit het onderzoek van van Lent-Evers et al.⁽¹⁴⁾ bleek dat het toepassen van TDM direct na de eerste gift leidt tot minder nefrotoxiciteit, minder kosten en een kortere ligduur.

<i>Populatie</i>	<i>Dosering</i>
Neonaten ^{(15)*}	
Prematuren Postnatale leeftijd 0 dagen tot 7 dagen	
Prematuren zwangerschapsduur <32 weken	1 x 5 mg/kg per 48 uur
Prematuren zwangerschapsduur 32-37 weken	1 x 5 mg/kg per 36 uur
Prematuren Postnatale leeftijd 1 week tot 4 weken	1 x 4 mg/kg per 24 uur
A terme neonaat	1 dd 4 mg/kg
1 maand tot 18 jaar	1 dd 7 mg/kg
Volwassenen ^{(9)**}	1 dd 5 mg/kg
Septische patiënten/IC-patiënten ^{(9)**}	1 dd 6-7 mg/kg
Endocarditis ^{(2;16;17)**}	1 dd 3 mg/kg

* neonaten: altijd op geleide van spiegels, serum kreatinine is in de eerste levensweek geen betrouwbare parameter waarmee een doseerinterval vastgesteld kan worden.

** bij patiënten met een kreatinineklaring van 10-80 ml/min: standaard aanvangsdosis behorende bij de indicatie, vervolgens doseringsinterval verlengen op geleide van de serumconcentratie. Bij een kreatinineklaring van <10 ml/min: overweeg alternatieve therapie.

Patiënten met nierfunctievervangende therapie

Hemodialyse ⁽¹⁸⁾	2-3 mg/kg eenmalig na dialyse, onderhoud 1,5 mg/kg na elke dialyse
Intraperitoneale toediening (peritonitis) CAPD ^(9;19;20)	1 dd 40 mg in CAPD-zak
CAVH(D)/CVVH(D)	Start met de gebruikelijke dosering, vervolgens op geleide van spiegels ⁽⁹⁾

Intrathecale toediening

volwassenen	1 dd 4 mg
kinderen	1 dd 1-4 mg

Referentiewaarden

-

Spiegelafname

Voor het berekenen van een doseeradvies kunnen twee spiegels worden afgenomen. Een topspiegel waaruit informatie over het verdelingsvolume verkregen kan worden en een spiegel halverwege of vlak voor de volgende gift. Met deze tweede spiegel kan informatie over de eliminatiesnelheid verkregen worden. Op welk tijdstip de tweede spiegel afgenomen wordt, is afhankelijk van de methodiek die gebruikt wordt.

Bij een niet-Bayesiaanse methodiek wordt een spiegel 30 minuten voor de volgende gift afgenomen. Bij gebruik van een Bayesiaanse methodiek ligt het ideale afnametijdstip tussen 6-14 uur na toediening van het infuus (meest optimale tijdstip: $1,44 \times t_{1/2}$).⁽²¹⁾ Echter, lokaal kunnen er andere afspraken zijn/keuzes worden gemaakt in het spiegelbeleid.

Bij hemodialyse wordt, indien praktisch haalbaar, geadviseerd om naast de topspiegel ook voor de dialyse een spiegel af te nemen om de totale blootstelling te bepalen. Vervolgspiegels kunnen 1x per week bepaald worden bij gelijkblijvende nierfunctie en minimaal 2x per week bij wisselende nierfunctie, IC-patiënten, septische patiënten, dialysepatiënten en neonaten.

Interpretatie resultaten

Op basis van de lokale MIC verdeling kunnen andere streefwaarden dan hierboven vermeld aangehouden worden, zolang een piekspiegel/MIC verhouding van minimaal 8 wordt gehanteerd. Aan de hand van bovengenoemde streefwaarden wordt een doseeradvies geformuleerd. Daarbij kan gebruik gemaakt worden van de populatiemodellen in tabel 2.

Als dalspiegel kan aangehouden worden $<0,5$ mg/l of $<1,0$ mg/l. In de literatuur worden beide referentiewaardes genoemd.⁽²²⁻²⁴⁾ Lokaal kan besloten worden voor een van beiden.

IC

Voor IC-patiënten bestaan aparte populatie-modellen die rekenen met een groter verdelingsvolume; dit wordt o.a. bij sepsis gezien. Hier worden naast de 15-20 mg/l streefwaarden in de literatuur ook hogere streefwaarden van >20 mg/l genoemd.^(25;26)

Neonaten

Voor neonaten kan het model van Vervelde et al.⁽²⁷⁾ toegepast worden (op basis van gewicht) maar ook het recent gepubliceerde model van Fuchs et al.⁽²⁸⁾ De modellen zijn serum kreatinine onafhankelijk. Bij neonaten wordt naar een lagere topspiegel gestreefd dan bij volwassenen aangezien de MIC-waarde van de meest relevante micro-organismen bij deze patiënten kleiner is dan 1 mg/l.⁽²⁹⁻³¹⁾ Bij micro-organismen waarvan de MIC-waarde hoger is, kan worden overwogen om hogere topspiegels na te streven.

Endocarditis

Bij endocarditis wordt gentamicine gegeven in combinatie met een β -lactam-antibioticum, wat zorgt voor de intracellulaire opname van het aminoglycoside welke vervolgens bactericide werkt. De synergie tussen beiden bleek *in vitro* bij streptomycine gevoelige - en ongevoelige enterokokken optimaal te zijn bij een gentamicine concentratie van 3-5 mg/L. Het synergetische effect werd niet groter bij hogere concentraties⁽³²⁾. De SWAB richtlijn⁽¹⁶⁾ adviseert een dosering van 1 dd 3 mg/kg bij endocarditis, waarbij een topspiegel van 8-12 mg/l te verwachten is. Dit in tegenstelling tot andere richtlijnen⁽³³⁾ waar in het algemeen een dosering van 3 mg/kg/dag i.v. in 2-3 doses (met een streefwaarde van de topspiegel van 3-4 mg/L) wordt gehanteerd en alleen in bepaalde gevallen (orale streptococci en groep D streptococci) 3 mg/kg/dag in 1 dosis wordt aangehouden.

Intraperitoneale toediening bij peritonitis

Wanneer gentamicine intraperitoneaal (IP) wordt toegediend, wordt dit gedaan om lokaal een hoge concentratie te krijgen. De biologische beschikbaarheid van gentamicine na IP toediening bleek uit de studie van Varghese et al.⁽³⁴⁾ 76% te zijn bij PD patiënten met peritonitis. Dit is hoger dan vergeleken met PD patiënten zonder peritonitis (circa 50%). De mediane serum spiegels waren maximaal 3,1 mg/L en minimaal 1,9 mg/L. Alhoewel in de literatuur wordt geadviseerd om de spiegels te monitoren om toxiciteit/accumulatie te voorkomen, zijn er geen eenduidige streefwaarden waaraan deze concentraties dienen te voldoen.^(7;8;35) Er wordt dan ook niet geadviseerd om o.b.v. de dalspiegel een dosisaanpassing (verlaging) per gift te doen of de frequentie te verlengen, aangezien de C_{max}/MIC en AUC/MIC belangrijke parameters zijn voor het effect. Studies naar de effectiviteit/toxiciteit van een kortere 'dwell-time' van de IP gentamicine-oplossing om de systemische blootstelling (en daarmee toxiciteit) te verminderen moeten nog uitgevoerd worden. Verder blijken peritonitis en de rest-nierfunctie belangrijke parameters in de mate van systemische klaring van gentamicine. Anderzijds hebben peritonitis (doorlaatbaarheid van peritoneum voor gentamicine neemt toe) en de 'peritoneal membrane transporter status' invloed op de systemische absorptie van gentamicine na IP toediening.⁽³⁴⁾

Intermitterende hemodialyse

Studies hebben laten zien dat de klaring van gentamicine door hemodialyse varieert tussen 78 - 116 ml/min.^(5;36-38) Bij gebruik maken van farmacokinetische software dient een waarde te worden gekozen voor de restklaring. Tussen dialysesessies door kan hiervoor de werkelijk serum kreatinine concentratie ingevoerd worden. Uit de studie van Keller et al.⁽⁶⁾ in hemodialysepatiënten die netilmicine kregen bleek dat een topspiegel <8 mg/l geassocieerd was met falen van de therapie. Naast de topspiegel was ook de dalspiegel (afname voor de dialyse) bij patiënten met therapiefalen lager dan die bij patiënten waarbij de therapie effectief was. Men moet een hogere dalspiegel accepteren dan bij patiënten zonder nierfunctiestoornis of dialyse. In deze studie waren de dalspiegels 2,5-5 mg/l bij een doseerfrequentie van elke 24 uur. De auteurs geven dit niet zozeer als advies voor een minimale dalspiegel. Wel geeft men aan dat er gedoseerd kan worden tot een zelfde AUC bereikt wordt als bij patiënten zonder nierfunctiestoornis.

Er zijn studies uitgevoerd naar het doseren van gentamicine voor de dialysesessie i.p.v. erna.^(39;40) Hiermee kunnen hogere keer doseringen gegeven worden en daardoor hogere topspiegels bereikt worden terwijl de kans op toxiciteit door te hoge dalspiegels verkleind wordt. Effectiviteitsstudies ontbreken echter nog.

CAVH(D)/CVVH(D)

Bij CAVH(D) en CVVH(D) is de ervaring dat de actuele serum kreatinineconcentratie een goede maat is voor de totale (inc. extracorporele) klaring. Vanwege de hoge extractieratio (ca. 100%) kan ook de filtratiesnelheid (veelal 2-4 liter per uur) als benadering van de klaring worden gebruikt.⁽⁴¹⁾ In de studie van Petejova et al.⁽⁴²⁾ bleek de mediane totale klaring gentamicine in patiënten met sepsis en acuut nierfalen die CVVH ondergingen dezelfde klaring te hebben als patiënten zonder nierfunctiestoornis. De auteurs concludeerden daarom dat eenzelfde dosering als patiënten zonder nierfunctiestoornis gegeven kan worden onder CVVH.

In de literatuur wordt een gentamicine-vrije periode beschreven van 4 uur <0,5 mg/L en 4-16 h <1,0 mg/L in kinderen^(22:43). Bij neutropene patiënten moet deze termijn zeker niet overschreden worden gezien de verminderde afweer. In die gevallen kan het doseerinterval verkleind worden. Bij een te hoge dalspiegel kan het doseerinterval juist verlengd worden naar 36 of maximaal 48 uur.⁽²²⁾

Intrathecale toediening

In de literatuur zijn geen gegevens bekend over optimale concentraties in liquor na intrathecale toediening. Het lijkt rationeel om ook hier een topspiegel van minimaal 8 maal de MIC₉₀ aan te houden (>20 mg/l).

Toxiciteit

De toxiciteit van gentamicine bestaat voornamelijk uit renale en oto-/vestibulotoxiciteit. De opname van gentamicine in de renale tubuli en het middenoor is echter al bij relatief lage concentraties verzadigbaar, zodat hoge concentraties niet leiden tot een hoger risico op toxiciteit. Nefrotoxiciteit wordt veroorzaakt door verzadigbare opname van gentamicine in de proximale niertubulus. Studies hebben aangetoond dat bij eenmaal daags doseren minder gentamicine wordt opgenomen in de epitheelcellen van de proximale niertubuli en daarmee minder nefrotoxiciteit wordt gezien dan bij meermaaldaags doseren.⁽⁴⁶⁾ Desondanks kan nefrotoxiciteit al na 3 dagen na start van een eenmaal daagse therapie optreden.⁽⁴⁷⁾ Door het aanhouden van grotere intervallen neemt de toxiciteit af, aangezien hoge dalspiegels één van de risicofactoren voor het ontstaan van nefrotoxiciteit is.^(18:44) Door cumulatie van de spiegels kan daarnaast tevens oto- en vestibulotoxiciteit ontstaan.⁽⁴⁴⁾ Nefrotoxiciteit is meestal reversibel, oto- en vestibulotoxiciteit meestal niet. Hypotensie en volume-depletie kunnen vanwege het effect op de nierfunctie de kans op toxiciteit vergroten. Verder heeft een aantal geneesmiddelen in combinatie met gentamicine invloed op de toxiciteit (zie interacties).⁽⁹⁾

Achtergrondinformatie

Al enige tijd bestaat het beleid om korte kuren gentamicine voor te schrijven waarbij hoge topspiegels met grotere intervallen tussen doseringen worden nagestreefd (veelal 1 maal daags). De effectiviteit neemt door het aanhouden van grotere intervallen en hoge topspiegels mogelijk toe.⁽⁴⁴⁾ Dit zou veroorzaakt worden doordat de werking van gentamicine bij hogere topspiegels toeneemt (concentratie-afhankelijke bactericide werking).⁽⁴⁵⁾ Tevens zal verlenging van het doseerinterval de *post-exposure resistance* verminderen, omdat het frequenter doseren van gentamicine leidt tot reductie van de opname door micro-organismen.⁽¹⁸⁾

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. Het risico op nefrotoxiciteit is verhoogd bij combinatie met amfotericine B. In de literatuur is onvoldoende onderbouwing voor interactie met carboplatine of lisdiuretica. Het risico op nefrotoxiciteit kan toenemen bij combinatie met bepaalde cefalosporines, polymyxines, vancomycine en NSAID's. Er is een verminderde renale klaring van gentamicine en amikacine opgetreden bij combinatie met indometacine bij prematuren en bij combinatie met andere NSAID's.

Aminoglycosiden kunnen de neuromusculaire blokkade (vooral de ademhalingsdepressie) veroorzaakt door perifeer werkende spierrelaxantia versterken. Bij combinatie met verschillende betalactam-antibiotica kan een synergistische werking optreden tegen bepaalde bacteriën, zoals *Pseudomonas aeruginosa* en *Enterococcus faecalis*.

Aminoglycosiden kunnen in vitro worden geïnactiveerd door bepaalde penicillines; in vivo is deze inactivering alleen gezien bij ernstige nierfunctiestoornis.

PK parameters

	Cl (l/kg/uur)	Vd (l/kg)	t _{1/2} , β (uur)	% eiwit
volwassenen	0,07	0,2-0,5	2-3 (9)	<10 (16)
kinderen (30)	0,01-0,1	0,3 – 0,6	1,5-3	<10 (16)
neonaten (31,32)	0,02-0,06	0,4-0,8	5-12 (9)	<10 (16)

Populatiemodellen

	Vd (l/kgLBMc)	Kelm (uur ⁻¹)	Kelr (uur ⁻¹ /ml/min/1,73m ²)	literatuur
volwassene, geen IC	0,28 ± 0,08	0,0364 ± 0,016	0,0024 ± 0,0016	(14)

volwassenen, IC	0,33 ± 0,10	0,0118 ± 0,0012	0,0025 ± 0,0011	(14)
kind (10-16 jaar)	0,27 ± 0,20	0,0150 ± 0,0100	0,0024 ± 0,0010	(48)
kind (5-10 jaar)	0,35 ± 0,16	0,0150 ± 0,0100	0,0018 ± 0,0011	(48)
kind (1-5 jaar)	0,40 ± 0,20	0,0149 ± 0,0100	0,0019 ± 0,0011	(48)
kind (6 mnd-1 jaar)	0,46 ± 0,32	0,0152 ± 0,0100	0,0020 ± 0,0011	(48)
kind (1-6 maand)	0,54 ± 0,16	0,0157 ± 0,0100	0,0018 ± 0,0014	(48)
kind (0,5-1 maand)	0,58 ± 0,16	0,0160 ± 0,0100	0,0018 ± 0,0010	(48)
neonaat > 1500 g	0,56 ± 0,18	0,1026 ± 0,0427	-	(27)
neonaat < 1500 g	0,58 ± 0,14	0,0810 ± 0,0373	-	(27)
intraperitoneaal	0,24 ± 0,12	0,15 ± 0,0075	0,0024 ± 0,0012	AHZ

Literatuur

- Moore RD, Lietmand PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155(1):93-9.
- Tam VH, Preston SL, Briceland LL. Once-daily aminoglycosides in the treatment of gram-positive endocarditis. *Ann Pharmacother* 1999; 33(5):600-6.
- Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, Taubert KA, Bayer A, Kaye D et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *American Heart Association. JAMA* 1995; 274(21):1706-13.
- Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48(2):71-88.
- Dager WE, King JH. Aminoglycosides in intermittent hemodialysis: pharmacokinetics with individual dosing. *Ann Pharmacother* 2006; 40(1):9-14.
- Keller F, Borner K, Schwarz A, Offermann G, Lode H. Therapeutic aminoglycoside monitoring in renal failure patients. *Ther Drug Monit* 1987; 9(2):148-53.
- Blunden M, Zeitlin D, Ashman N, Fan SL. Single UK centre experience on the treatment of PD peritonitis--antibiotic levels and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(6):1714-9.
- Baker RJ, Senior H, Clemenger M, Brown EA. Empirical aminoglycosides for peritonitis do not affect residual renal function. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(3):670-5.
- KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum. *Informatorium Medicamentorum* 2015. 2015. Ref Type: Online Source
- Grayson ML. *Kucers' The Use of Antibiotics*. 6th ed. 2010.
- Zelenitsky SA, Harding GK, Sun S, Ubhi K, Ariano RE. Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: an antibiotic pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52(4):668-74.
- Baskin H, Dogan Y, Hakki BI, Yulug N. Effect of subminimal inhibitory concentrations of gentamicin, penicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole on adherence of uropathogenic *Escherichia coli* strains. *J Chemother* 2002; 14(2):161-5.
- Zhanel GG, Karlowsky JA, Hoban DJ, Davidson RJ. Antimicrobial activity of subinhibitory concentrations of aminoglycosides against *Pseudomonas aeruginosa* as determined by the killing-curve method and the postantibiotic effect. *Chemotherapy* 1991; 37(2):114-21.
- van Lent-Evers NA, Mathot RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit* 1999; 21(1):63-73.
- Stichting Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK). *Het Kinderformularium*. 2015. Ref Type: Online Source
- Dominique W.M.Verhagen, achteld van der Feltz, an T.M.van der Meer. *Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland: SWAB-richtlijnen voor antimicrobiële therapie bij volwassen patiënten met infectieuze endocarditis*. 2003. Ref Type: Online Source

17. Buchholtz K, Larsen CT, Schaadt B, Hassager C, Bruun NE. Once versus twice daily gentamicin dosing for infective endocarditis: a randomized clinical trial. *Cardiology* 2011; 119(2):65-71.
18. Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(5):1003-12.
19. Keane WF, Everett ED, Golper TA, Gokal R, Halstenson C, Kawaguchi Y et al. Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations. 1993 update. The Ad Hoc Advisory Committee on Peritonitis Management. International Society for Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 1993; 13(1):14-28.
20. Lye WC, van der Straaten JC, Leong SO, Sivaraman P, Tan SH, Tan CC et al. Once-daily intraperitoneal gentamicin is effective therapy for gram-negative CAPD peritonitis. *Perit Dial Int* 1999; 19(4):357-60.
21. D'Argenio DZ. Optimal sampling times for pharmacokinetic experiments. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1981; 9(6):739-56.
22. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(3):650-5.
23. Morris RG, Sallustio BC, Vinks AA, LeGatt DF, Verjee ZH, El DE. Some international approaches to aminoglycoside monitoring in the extended dosing interval era. *Ther Drug Monit* 1999; 21(4):379-88.
24. Stolk LM, Degraeuwe PL, Nieman FH, de Wolf MC, de BA. Population pharmacokinetics and relationship between demographic and clinical variables and pharmacokinetics of gentamicin in neonates. *Ther Drug Monit* 2002; 24(4):527-31.
25. Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 2008; 30(6):674-81.
26. Pagkalis S, Mantadakis E, Mavros MN, Ammari C, Falagas ME. Pharmacological considerations for the proper clinical use of aminoglycosides. *Drugs* 2011; 71(17):2277-94.
27. Vervelde ML, Rademaker CM, Krediet TG, Fleer A, van AP, van DA. Population pharmacokinetics of gentamicin in preterm neonates: evaluation of a once-daily dosage regimen. *Ther Drug Monit* 1999; 21(5):514-9.
28. Fuchs A, Guidi M, Giannoni E, Werner D, Buclin T, Widmer N et al. Population pharmacokinetic study of gentamicin in a large cohort of premature and term neonates. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78(5):1090-101.
29. Lim WH, Lien R, Huang YC, Chiang MC, Fu RH, Chu SM et al. Prevalence and pathogen distribution of neonatal sepsis among very-low-birth-weight infants. *Pediatr Neonatol* 2012; 53(4):228-34.
30. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96(1):F4-F8.
31. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. EUCAST. 15-5-2015. Ref Type: Online Source
32. Matsumoto JY, Wilson WR, Wright AJ, Geraci JE, Washington JA. Synergy of penicillin and decreasing concentration of aminoglycosides against enterococci from patients with infective endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 18(6):944-7.
33. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009; 30(19):2369-413.
34. Varghese JM, Roberts JA, Wallis SC, Boots RJ, Healy H, Fassett RG et al. Pharmacokinetics of intraperitoneal gentamicin in peritoneal dialysis patients with peritonitis (GIPD study). *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(8):1249-56.
35. Tang W, Cho Y, Hawley CM, Badve SV, Johnson DW. The role of monitoring gentamicin levels in patients with gram-negative peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Perit Dial Int* 2014; 34(2):219-26.
36. Sowinski KM, Magner SJ, Lucksiri A, Scott MK, Hamburger RJ, Mueller BA. Influence of hemodialysis on gentamicin pharmacokinetics, removal during hemodialysis, and recommended dosing. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(2):355-61.

37. Teigen MM, Duffull S, Dang L, Johnson DW. Dosing of gentamicin in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(11):1259-67.
38. Vercaigne LM, Ariano RE, Zacharias JM. Bayesian pharmacokinetics of gentamicin in a haemodialysis population. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(3):205-10.
39. Veinstein A, Venisse N, Badin J, Pinsard M, Robert R, Dupuis A. Gentamicin in hemodialyzed critical care patients: early dialysis after administration of a high dose should be considered. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(2):977-82.
40. Decker BS, Mohamed AN, Chambers M, Kraus MA, Moe SM, Sowinski KM. Gentamicin pharmacokinetics and pharmacodynamics during short-daily hemodialysis. *Am J Nephrol* 2012; 36(2):144-50.
41. Ernest D, Cutler DJ. Gentamicin clearance during continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Crit Care Med* 1992; 20(5):586-9.
42. Petejova N, Zahalkova J, Duricova J, Kacirova I, Brozmanova H, Urbanek K et al. Gentamicin pharmacokinetics during continuous venovenous hemofiltration in critically ill septic patients. *J Chemother* 2012; 24(2):107-12.
43. Newby B, Prevost D, Lotocka-Reysner H. Assessment of gentamicin 7 mg/kg once daily for pediatric patients with febrile neutropenia: a pilot project. *J Oncol Pharm Pract* 2009; 15(4):211-6.
44. Prins JM, Buller HR, Kuijper EJ, Tange RA, Speelman P. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet* 1993; 341(8841):335-9.
45. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. *Am J Med* 1984; 77(4):657-62.
46. Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Louie A. Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis* 2007; 45(6):753-60.
47. van Maarseveen E., van Buul-Gast MC, Abdoellakhan R, Gelinck L, Neef C, Touw D. Once-daily dosed gentamicin is more nephrotoxic than once-daily dosed tobramycin in clinically infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(9):2581-3.
48. Touw DJ, Bos JM. Development of gentamicin population parameters in pediatric patients. *Therapeutic Drug Monitoring* 19[5], 570. 1-10-1997.
Ref Type: Abstract

Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: S. Coenradie, apotheker en dr. D.J. Touw, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog. Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, mei 2005. Definitief gemaakt op 27 augustus 2005.

Herziene versie is tot stand gekomen met medewerking van dr. F. Holtkamp en dr. I. den Daas, klinisch farmacologen in opleiding onder leiding van prof. dr. D.J. Touw, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, L. Koedood, AIOS ziekenhuisfarmacie, M. Plantenga, student farmacie UU, Y.A. Bijleveld, ziekenhuisapotheker. Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers. Definitief gemaakt op 8 juli 2015.

Bijlage

Revisie

Wijziging 20170306:

De doseringen voor neonaten zijn aangepast aan het kinderformularium (28-10-2015)

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.