



Serumkonsentrasjonsmåling av gentamicin hos barn

ORIGINALARTIKKEL

KAROLINA TERESA MAULEN GRODÅS

Fakultet for medisin og helsevitenskap
NTNU

Forfatterbidrag: innhenting av kliniske data fra elektronisk pasientjournal, analyse av data, første manuskriptkast, godkjenning av innsendt manusversjon.

Karolina Teresa Maulen Grodås er medisinstudent.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HENRIK DØLLNER

Barne- og ungdomsklinikken
St. Olavs hospital

og
Institutt for klinisk og molekylær medisin
Fakultet for medisin og helsevitenskap
NTNU

Forfatterbidrag: studiedesign, REK-søknad, analyse og tolking av data, revisjon og ferdigstilling av manus, godkjenning av innsendt manusversjon.

Henrik Døllner er spesialist i barnesykdommer, overlege og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CHRISTIAN MAGNUS THAULOW

Klinisk institutt II
Universitetet i Bergen

og
Barne- og ungdomsavdelingen
Haukeland universitetssjukehus

Forfatterbidrag: innhenting og tolking av data, revisjon og ferdigstilling av manus, godkjenning av innsendt manusversjon.

Christian Magnus Thaulow er spesialist i barnesykdommer, ph.d.-stipendiat og overlege. Han forsker på antibiotikabruk hos barn.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

PER KRISTIAN KNUDSEN

Barne- og ungdomsklinikken
Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus

Forfatterbidrag: innhenting av gentamicindata, tolking av data, revisjon og ferdigstilling av manus, godkjenning av innsendt manusversjon.

Per Kristian Knudsen er ph.d., spesialist i barnesykdommer og overlege. Han forsker på infeksjoner hos barn.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANDERS TØNNESSEN

Det helsevitenskapelige fakultet
UiT Norges arktiske universitet
Forfatterbidrag: innhenting av kliniske data fra elektronisk pasientjournal, analyse av data, revisjon og ferdigstilling av manus, godkjenning av innsendt manusversjon.
Anders Tønnessen er medisinstudent.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARI SKEIBROK

Fakultet for medisin og helsevitenskap
NTNU
Forfatterbidrag: innhenting av kliniske data fra elektronisk pasientjournal, analyse av data, revisjon og ferdigstilling av manus, godkjenning av innsendt manusversjon.
Mari Skeibrok er medisinstudent.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

CLAUS KLINGENBERG

claus.klingenberg@unn.no
Barne- og ungdomsavdelingen
Universitetssykehuset Nord-Norge
og
Institutt for klinisk medisin
Det helsevitenskapelige fakultet
UiT Norges arktiske universitet
Forfatterbidrag: studiedesign, analyse og tolking av data, revisjon og ferdigstilling av manus, godkjenning av innsendt manusversjon.
Claus Klingenberg er spesialist i barnesykdommer, seksjonsoverlege og professor.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BAKGRUNN

Gentamicin brukes ofte ved alvorlige infeksjoner hos barn. Det har vært rutine i Norge å måle serumkonsentrasjon av gentamicin rett før andre eller tredje dose (o-prøve) for å vurdere risiko for toksisitet. Den kliniske betydningen av slike målinger hos barn er tidligere ikke evaluert i Norge.

MATERIALE OG METODE

Dette er en retrospektiv studie av rutinemessig utførte o-prøver for måling av serum-gentamicin hos barn i alderen 1 måned til 17 år ved fire norske sykehus. Kliniske data fra elektroniske pasientjournaler ble innhentet ved to av sykehusene. Alle barna ble behandlet etter norske retningslinjer med gentamicin i dosering 7 mg/kg en gang i døgnet intravenøst.

RESULTATER

Vanligste indikasjoner for behandling var febril urinveisinfeksjon, febril nøytropeni og mistenkt eller bekreftet sepsis. Median (interkvartilbredde) behandlingsvarighet for 353 episoder ved to sykehus var 4 (3–5) dager. Vi inkluderte serum-gentamicin-o-prøve fra 1 288 behandlingsepisoder ved alle fire sykehus. Ved 1 223 episoder (95 %) viste o-prøven en serumkonsentrasjon av gentamicin på under 0,6 mg/L. Ved 7 episoder (0,5 %) viste o-prøven forhøyet konsentrasjon, definert som over 1,0 mg/L.

FORTOLKNING

En (i de fleste tilfeller lett) forhøyet serumkonsentrasjon av gentamicin ble påvist i o-prøve ved 7 av 1 288 behandlingsepisoder. Rutinemessig måling av serum-gentamicin med o-prøve bør i fremtiden forbeholdes barn som får langvarig behandling, som har nedsatt nyrefunksjon eller som får samtidig behandling med nyre- eller ototoksiske medisiner.

HOVEDFUNN

o-prøve med forhøyet serumkonsentrasjon av gentamicin på over 1,0 mg/L ble funnet ved 7 av 1 288 (0,5 %) behandlingsepisoder.

Ved 95% av behandlingsepisodene viste o-prøven en serumkonsentrasjon av gentamicin på under 0,6 mg/L.

Majoriteten av barna i studien ble behandlet med gentamicin i fem dager eller kortere.

I Norge er gentamicin det vanligste aminoglykosidet som brukes ved behandling av alvorlige bakterielle infeksjoner hos barn (1). Aminoglykosider har en konsentrasjonsavhengig baktericid effekt, spesielt på gramnegative aerobe bakterier (2,3), men også på stafylokokker (4,5). Gentamicin i kombinasjon med et betalaktamantibiotikum anbefales til empirisk behandling ved sepsis, febril nøythropeni og pyelonefritt (6,7).

Aminoglykosider elimineres via nyrene. De har liten effekt på anaerob tarmflora og er økologisk gunstige antibiotika som i liten grad fremmer resistensutvikling (5). Resistens mot aminoglykosider er foreløpig lite utbredt i Norge, bortsett fra hos enterokokker (8,9). Det er imidlertid bekymring rundt nyre- og ototoksisitet, da aminoglykosider akkumuleres i nyretubuli og det indre øret (10,11). Det anbefales derfor å være tilbakeholden med bruk av aminoglykosider hos barn med betydelig nedsatt nyrefunksjon eller kjent hørselstap og hos barn som får samtidig behandling med andre nyre- eller ototoksiske medikamenter (12). Dosering av aminoglykosider til barn én gang i døgnet er antagelig både mer effektivt og mindre nyretoksisk enn dosering flere ganger i døgnet (13,14). Så lenge behandlingen ikke er langvarig eller gjentatt, og barna ikke har klart nedsatt nyrefunksjon, anses aminoglykosider som effektive og trygge antibiotika (15,16).

I Norge anbefales det hos barn å måle konsentrasjon av serum-gentamicin (s-gentamicin) rett før andre eller tredje behandlingsdose, en såkalt o-prøve, med tanke på risiko for akkumulering og mulig toksisitet (17). Den kliniske betydningen av slike målinger er tidligere ikke evaluert i Norge, men målingene bidrar til ekstra blodprøvetaking og smerter hos barn. I denne studien har vi evaluert s-gentamicin-o-prøve hos barn behandlet for ulike infeksjoner ved fire barne- og ungdomsavdelinger på sykehus i Norge.

Materiale og metode

STUDIODESIGN, DELTAKERE OG GODKJENNINGER

Dette er en retrospektiv studie av barn i alderen 1 måned til 17 år innlagt på St. Olavs hospital 2014–18, Universitetssykehuset Nord-Norge 2014–19 og Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus, 2014–19, samt barn i alderen 1 måned til 15 år innlagt på Haukeland universitetssjukehus 2014–19. Vi inkluderte barn som ble behandlet med gentamicin i en anbefalt dosering på 7 mg/kg intravenøst én gang i døgnet, og som fikk målt konsentrasjonen av s-gentamicin med én eller flere o-prøver. Deltakerne ble identifisert ved at vi innhentet lister over alle målte s-gentamicinverdier for aktuelle aldersgrupper fra avdelingene for medisinsk biokjemi ved St. Olavs hospital, Universitetssykehuset Nord-Norge og Haukeland universitetssjukehus samt fra Seksjon for klinisk farmakologi ved Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus.

Fra St. Olavs hospital og Universitetssykehuset Nord-Norge innhentet tre av forfatterne (KTMG, AT og MS) kliniske og mikrobiologiske data fra elektronisk pasientjournal som ledd i masteroppgaver på medisinstudiet. Aidentifiserte data ble lagret på sikre filområder. Innhenting av data ble godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, Midt-Norge (REK midt, nr. 125804). Foresatte til alle deltakerne fra St. Olavs hospital og Universitetssykehuset Nord-Norge samt deltakerne som var blitt 16 år eller eldre, ble tilskrevet med informasjon om studien og med mulighet for reservasjon mot studiedeltakelse. På bakgrunn av funn fra St. Olavs hospital og Universitetssykehuset Nord-Norge ønsket vi å validere funnene i materialer fra to andre norske sykehus. Fra Haukeland universitetssjukehus og Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus, innhentet vi kun anonyme data om første s-gentamicin-o-prøve samt kreatiniverdi målt samtidig hos pasienter med forhøyet s-gentamicinverdi i o-prøve. Dataene ble hentet fra begge sykehusenes barnesengeposter og fra barneintensivavdelingen på Ullevål sykehus. Ingen data fra elektroniske pasientjournaler fra Haukeland universitetssjukehus eller Ullevål sykehus ble undersøkt. Barn yngre enn 1 måned og

barn behandlet ved nyfødtavdelingene ved de fire sykehusene ble ekskludert, da gentamicindosering og doseringsintervaller for nyfødte følger andre anbefalinger enn anbefalingene som gjelder eldre barn.

REGISTRERTE VARIABLER

Fra St. Olavs hospital og Universitetssykehuset Nord-Norge registrerte vi alder, kjønn, årsak til gentamicinbehandling, kreatininverdier, høyeste CRP-verdi målt i behandlingsperioden, resultat av blodkultur, antall doser gentamicin per behandlingsperiode og s-gentamicinkonsentrasjon målt rett før andre eller tredje dose (o-prøve). Høyeste s-kreatininverdi målt fra syv dager før til syv dager etter behandlingsepisoden ble vurdert opp mot aldersspesifikke referanseverdier (18). For Haukeland universitetssjukehus og Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus, hadde vi ikke søkt REK om tillatelse til å samle inn kliniske opplysninger, men vurderte s-kreatininverdier hos barn med forhøyede s-gentamicin-o-prøver hvis disse var tilgjengelige.

ANALYSE AV S-GENTAMICINKONSENTRASJON

St. Olavs hospital har siden 2016 brukt Siemens ADVIA Chemistry XPT System og før det Roche COBAS Integra 400 plus til analyse. Universitetssykehuset Nord-Norge benyttet fra 2016 CEDIA Gentamicin II Assay og før det Roche GENT2. Ved Haukeland universitetssjukehus brukte man fram til august 2014 CEDIA Gentamicin II Assay og deretter Roche COBAS Integra 400 plus, før man i juni 2016 gikk tilbake til CEDIA sin analysemetode. Ullevål sykehus ved Oslo universitetssykehus har siden 2016 benyttet CEDIA Gentamicin II Assay og før det GENT2 fra Roche. Kostnaden for analyse av s-gentamicin ved Avdeling for laboratoriemedisin ved Universitetssykehuset Nord-Norge er kr 176 per test, men totalkostnaden er høyere grunnet personalkostnader og forbruk av engangsutstyr ved prøvetaking. Avhengig av ulike analysemetoder og produsenter ble de laveste s-gentamicinkonsentrasjonene rapportert fra laboratoriene som < 0,3 mg/L, < 0,5 mg/L eller < 0,6 mg/L. I denne artikkelen har vi valgt å rapportere alle verdier < 0,6 mg/L samlet.

STATISTISK ANALYSE

Alle data ble lagt inn i programmet SPSS. Vi har anvendt deskriptiv statistikk med andeler og prosent samt median og interkvartilbredde eller gjennomsnitt og standardavvik.

Resultater

Fra St. Olavs hospital og Universitetssykehuset Nord-Norge ble 292 barn inkludert i studien, 129 jenter og 163 gutter. Ved St. Olavs hospital reserverte fire foreldrepar seg mot deltakelse, mens ingen reserverte seg ved Universitetssykehuset Nord-Norge. Noen barn ble behandlet gjentatte ganger, slik at 353 behandlingsepisoder er evaluert fra disse to sykehusene (tabell 1). Indikasjonene for gentamicinbehandling var urinveisinfeksjoner, febril nøytropeni, sepsis og andre mistenkte eller bekreftede alvorlige infeksjoner. Ved 26 av 353 (7,4 %) behandlingsepisoder var det vekst i blodkultur, 9 av disse 26 episodene var hos barn med kreft. Median behandlingsvarighet for alle episodene var 4 dager (interkvartilbredde 3–5) (figur 1). Fra Haukeland universitetssjukehus identifiserte vi 556 barn behandlet med gentamicin og med s-gentamicin-o-prøver. To barn med o-prøver som viste s-gentamicinverdier på henholdsvis 5,0 mg/L og 32,2 mg/L, begge med normale kreatininverdier, ble ekskludert, da disse verdiene ble tolket som feilmåling og urealistiske 24 timer etter en dose på 7 mg/kg. Fra Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus, identifiserte vi 381 barn behandlet med gentamicin og med o-prøver.

Tabell 1

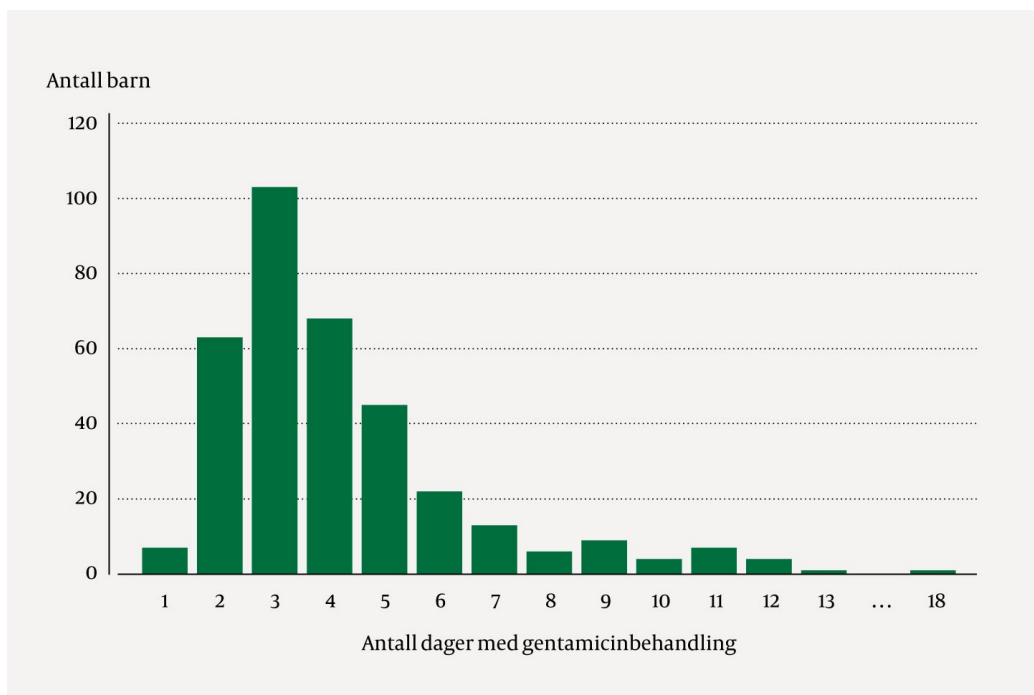
Alder, infeksjonstype og nyrefunksjon for 292 barn behandlet med gentamicin ved 353 behandlingsepisoder på St. Olavs hospital og Universitetssykehuset Nord-Norge. Antall (%) dersom annet ikke er angitt. IKB = interkvartilbredde.

Variabel	Resultat
Alder	

Variabel	Resultat
1-11 måneder	87 (24,6)
1-9 år	204 (57,8)
10-17 år	62 (17,6)
Diagnose/indikasjon og CRP¹	
Urinveisinfeksjon	137 (38,8)
CRP (mg/L), median (IKB)	180 (85-260)
Febril nøytropeni ²	50 (14,2)
CRP (mg/L), median (IKB)	60 (29-107)
Sepsis	63 (17,8)
CRP (mg/L), median (IKB)	117 (80-225)
Andre tilstander, infeksjoner eller mistanke om infeksjon	103 (29,2)
CRP (mg/L), median (IKB)	109 (59-218)
Forhøyet maks. s-kreatininverdi	
Nei	286 (81,0)
Ja	28 (7,9)
Ikke målt s-kreatinin	39 (11,0)

¹Høyeste CRP-verdi målt under behandlingsepisoden.

²Barn som ble behandlet for maligne sykdommer og hadde lave nivåer av hvite blodceller i forbindelse med infeksjon.



Figur 1 Behandlingsvarighet for 353 gentamicinbehandlingsepisoder ved St. Olavs hospital og Universitetssykehuset Nord-Norge der det også ble tatt s-gentamicin-o-prøve. Barn i alderen 1 måned til 17 år.

Fordeling av s-gentamicinkonsentrasjoner ved de fire sykehusene er presentert i tabell 2. Ved St. Olavs hospital og Universitetssykehuset Nord-Norge var det ingen o-prøver med verdi over 1,0 mg/L blant 353 inkluderte behandlingsepisoder. Ved Haukeland universitetssjukehus viste o-prøven verdi over 1,0 mg/L ved 4 av 554 (0,7 %) behandlingsepisoder. Ved Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus, viste o-prøven verdi over 1,0 mg/L ved 3 av 381 (0,8 %) behandlingsepisoder.

Tabell 2

S-gentamicinkonsentrasjon (o-prøve) hos barn (alder \geq 1 måned) behandlet ved fire universitetssykehus i perioden 2014–19, i alt 1 288 behandlingsepisoder. Antall (%).

S-o-prøve	St. Olavs hospital (n = 222)	Universitetssykehuset Nord-Norge (n = 131)	Haukeland universitetssjukehus (n = 554)	Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus (n = 381)	Totalt (n = 1 288)
< 0,6 mg/L	218 (98,2)	130 (99,2)	517 (93,3)	358 (94,0)	1 223 (95,0)
0,6–0,7 mg/L	3 (1,4)	1 (0,8)	23 (4,2)	16 (3,9)	43 (3,3)
0,8–1,0 mg/L	1 (0,4)	0 (0)	10 (1,8)	4 (1,3)	15 (1,2)
> 1,0 mg/L	0 (0)	0 (0)	4 ¹ (0,7)	3 ² (0,8)	7 (0,5)

¹Henholdsvis 1,4, 1,5, 2,6 og 2,9 mg/L. Tre av fire barn hadde kreatinverdier innenfor referanseområdet for alderen. Ett barn med s-gentamicinverdi 1,5 mg/L hadde kraftig forhøyet kreatinverdi (206 μ mol/L), oppdaget etter oppstart av behandling. Behandling ble stoppet.

²Henholdsvis 1,1, 1,2 og 1,3 mg/L. To av tre barn hadde kreatinverdier innenfor referanseområdet for alderen. Ett barn med s-gentamicinverdi 1,1 mg/L hadde lett forhøyet kreatinverdi, men denne var fallende dagen etter serumkonsentrasjonsmålingen av gentamicin.

Diskusjon

Vi studerte s-gentamicin-o-prøve hos alle barn innlagt og behandlet med gentamicin på fire barneavdelinger som dekker barnebefolkningen i store deler av Nord-Norge, Midt-Norge, Vestlandet og Oslo. Blant 1 288 behandlingsepisoder fant vi o-prøve med s-gentamicinkonsentrasjon på over 1,0 mg/L hos syv barn (0,5 %). Hos fem av syv barn med forhøyet verdi var konsentrasjonen i o-prøven på 1,1–1,5 mg/L. Norske pедиатriske retningslinjer og internasjonale publikasjoner anbefaler forlenget doseintervall ved en s-gentamicin-o-prøve på over 1,0 mg/L (6, 12, 17). En liten andel av barna som ble behandlet, hadde kreatinverdier over referanseområdet for alderen, men ingen av barna ved St. Olavs hospital eller Universitetssykehuset Nord-Norge utviklet gentamicinindusert nyresvikt. Av pasienter med forhøyet s-gentamicinverdi i o-prøve hadde én pasient betydelig forhøyet kreatinverdi og én lett forhøyet kreatinverdi som var fallende under behandling. Ellers var det normale kreatinverdier etter oppstart av behandling hos de andre barna med forhøyet s-gentamicinverdi i o-prøve. Majoriteten av barna ved St. Olavs hospital og Universitetssykehuset Nord-Norge ble behandlet med gentamicin i fem dager eller kortere.

For voksne med antatt normalt distribusjonsvolum og normal nyrefunksjon angir norske retningslinjer at måling av o-prøve ikke er indisert ved gentamicinbehandling kortere enn tre dager når det ikke gis andre nyretoksiske medikamenter (19). Barn har oftest en normal nyrefunksjon som ennå ikke er påvirket av degenerative aldringsprosesser. Kunnskapsgrunnlaget for å anbefale rutinemessig måling av s-gentamicinkonsentrasjon hos barn er begrenset. Det har likevel vært tradisjon i Norge for å ta o-prøve for måling av gentamicin rett før enten andre eller tredje dose.

Risiko for toksisitet ved gentamicinbehandling av barn uten kroniske grunnlidelser anses som lav. Det foreligger imidlertid få studier som har undersøkt s-gentamicinkonsentrasjoner og toksisitet hos barn behandlet med dosering 7 mg/kg \times 1. En prospektiv kohortstudie fra USA inkluderte 79 barn i alderen 1 måned til 16 år med til sammen 106 gentamicinbehandlingsepisoder (15). To barn (1,9 %) i denne studien fikk i etterkant påvist nedsatt hørsel i høyfrekvensområdet, og ett barn (0,9 %) hadde forbigående nyretoksitet. Begge barna med nedsatt hørsel hadde også fått cisplatin, som er assosiert med hørselstap, og barnet med forbigående nedsatt nyrefunksjon hadde blitt behandlet med cyklofosamid. Alle tre barna med rapportert toksisitet hadde normale s-gentamicinverdier i henhold til Hartford-nomogram (20). En studie fra England inkluderte 59 barn i alderen 6 måneder til 16 år med 113 gentamicinbehandlingsepisoder (21). Ingen avvikende s-gentamicinverdier i henhold til Hartford-nomogram ble registrert, og dermed var det ikke nødvendig med dosejustering i noen av behandlingsepisodene. I studien fant man ingen signifikant nyre- eller ototoksitet, og forfatterne konkluderte med at s-gentamicinmåling er unødvendig ved kortvarige behandlinger (mindre enn fem dager) av barn med normal s-kreatinverdi som ikke mottar andre nyretoksiske medikamenter (21). En studie fra USA undersøkte s-gentamicinkonsentrasjoner hos 54 barn med kreft i alderen 2–12 år ved til sammen 73 febrile episoder. Alle fikk gentamicin 7 mg/kg, og man fant en gjennomsnittlig toppkonsentrasjon av s-gentamicin 30 minutter etter infusjon på 17 mg/L og gjennomsnittlig s-gentamicinkonsentrasjon 12 timer etter infusjon på 0,9 mg/L (22). Forfatterne konkluderte med at dosering på 7 mg/kg ga adekvat toppkonsentrasjon, noe som gjenspeiles i internasjonale oppslagsverk for dosering av gentamicin til barn (23).

En systematisk oversikt fra 2021 rapporterte at barn med nedsatt nyrefunksjon, barn med cystisk fibrose som ofte får gjentatte kurer med aminoglykosider, og barn med kreftsykdom som behandles med andre ototoksiske medikamenter (spesielt platinaderivater), har risiko for utvikling av hørselstap (16). Det er også vist at lang behandlingsvarighet, oftest definert som over en uke, og kronisk nyresykdom er signifikante risikofaktorer assosiert med aminoglykosidindusert nyretoksitet (10, 24). Hos andre grupper barn er risikoen for toksisitet av gentamicin meget lav. En studie hos voksne viste at en initial dose med gentamicin hos pasienter med alvorlig sepsis ikke utgjorde noen fare for nyrefunksjonen (25). Vi har tidligere vist i en stor kohort av barn behandlet med gentamicin i dosering 6 mg/kg i nyfødteperioden at det ikke var sammenheng mellom s-gentamicinkonsentrasjoner eller kumulativ gentamicindose og påvirkning på hørsel eller tegn på subklinisk nyreskade i skolealder (26, 27). I vår aktuelle studie ble gentamicinbehandling oftest administrert i tre til fem dager, og spesielt ved urinveisinfeksjon gikk man ofte raskt over til peroral behandling. Risikoen for utvikling av toksisitet anser vi da som meget lav.

Denne studien har både styrker og svakheter. Den inkluderte populasjonen består av alle barn innlagt og behandlet med gentamicin i en femårsperiode på fire avdelinger som har en primær sykehusfunksjon for store deler av Nord-Norge, Midt-Norge, Vestlandet og Oslo. Gentamicinbehandling og s-gentamicinmålinger ble gjennomført i henhold til norske pediatriske retningslinjer (17), og utvalget anses å være representativt for norske barn med behov for gentamicinbehandling. En svakhet ved studien er at data er retrospektivt innhentet, og vi kan ikke utelukke doseringsfeil eller at noen o-prøver ikke ble tatt etter 24 timer og rett før andre eller tredje dose. Vi mangler også kliniske data fra Haukeland universitetssjukehus og Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus, inkludert for de syv barna med forhøyet gentamicinverdi i o-prøve. Det er viktig å være klar over at gentamicin fordeles i vannfasen i kroppen. Overvekt er vanlig hos norske barn (28), og ved betydelig overvekt kan dosering i mg/kg medføre en for høy dosering av gentamicin. Vekt ble imidlertid ikke registrert i denne studien. En styrke ved studien er at vi har et komplett sett med gentamicin-o-prøver fra nesten 1 300 behandlingsperioder. Det var ingen strukturert oppfølging av hørsel, men lave s-

gentamicinkonsentrasjoner og kort behandlingstid indikerer lav kumulativ gentamicineksponering i vår kohort. For majoriteten av barn i studien var s-gentamicinverdier under en deteksjonsgrense på 0,3–0,6 mg/L. For disse barna har vi ikke eksakte s-gentamicinverdier, men andre studier har rapportert at s-gentamicinkonsentrasjoner ofte allerede etter 10–15 timer ligger på under 0,5–1 mg/L (15,22). Gentamicin har en postantibiotisk effekt (15,21,29), og vi fant ingen holdepunkter for terapivikt ved de to sykehusene med kliniske data.

KONKLUSJON

I vår studie med nær 1 300 behandlingsperioder med gentamicin i anbefalt dosering 7 mg/kg en gang i døgnet fant vi forhøyede s-gentamicinverdier i o-prøver hos syv barn (0,5%). Behandlingsvarigheten var fem dager eller kortere hos over 80 % av pasientene ved de to sykehusene der dette ble undersøkt. På bakgrunn av våre funn, og i tråd med andre (21), anbefaler vi en mer restriktiv praksis for s-gentamicinmåling hos barn (ramme 1). Det vil spare mange barn for unødige blodprøver og gi innsparing av kostnader ved blodprøvetaking og laboratorieanalyser, og samtidig være trygt.

Ramme 1 Forslag til anbefalinger for serumkonsentrasjonsmåling av gentamicin hos barn som behandles med gentamicin intravenøst i dosering 7 mg/kg en gang i døgnet, basert på tidligere publikasjoner (15, 21–23) og det aktuelle materialet.

S-kreatinin måles samtidig med andre blodprøver eller innen 48 timer etter oppstart av behandling med gentamicin.

- Hos barn med normale s-kreatininverdier måles s-gentamicin før 5. behandlingsdose. Ved s-gentamicinverdi > 1,0 mg/L vurderes enten seponering av gentamicin eller forlenging av doseintervallet med 12 timer.
- Hos barn med forhøyede s-kreatininverdier vurderes enten a) seponering av gentamicin eller b) forlenging av doseintervallet med 12 timer og måling av s-gentamicin før neste gentamicindose.

Hos barn som behandles med andre nyre- eller ototoksiske medikamenter, eller barn med betydelig nedsatt nyrefunksjon eller høye kreatininverdier, må indikasjon for behandling med gentamicin og doseintervall vurderes individuelt.

- Hvis gentamicin gis, kan o-prøve tas før 2. eller 3. behandlingsdose.

Vurdering av kreatininverdier i forhold til alder gjøres på bakgrunn av aldersavhengig referanseområde publisert i Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk Biokjemi (30).

Forfatterne takker følgende personer for utlevering av data om s-gentamicinkonsentrasjoner til denne studien: Gustav Mikkelsen, overlege og førsteamanuensis, Avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olavs hospital; Jorunn Norberg, konsulent, Forvaltningssenter for laboratoriefagsystemer, Universitetssykehuset Nord-Norge; Tom Atle Jermstad, spesialbioingeniør, Avdeling for medisinsk biokjemi, Haukeland universitetssykehus; Ingebjørg Gustavsen, overlege og seksjonsleder, Seksjon for klinisk farmakologi, Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Helsebiblioteket. 3.1 Valg av antibiotika – generelle betraktninger. <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/retningslinjer/pediatri/akuttveileder-i-pediatri/3.infeksjoner/valg-av-antibiotika-generelle-betraktninger> Lest 10.6.2022.

2. Begg EJ, Peddie BA, Chambers ST et al. Comparison of gentamicin dosing regimens using an in-vitro model. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 427–33. [PubMed][CrossRef]
3. 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. [PubMed][CrossRef]
4. Legemiddelhåndboka. L1.2.9 Aminoglykosider 2016. <https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.9/Aminoglykosider> Lest 10.6.2022.
5. Krause KM, Serio AW, Kane TR et al. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; 6: a027029. [PubMed][CrossRef]
6. Germovsek E, Barker CI, Sharland M. What do I need to know about aminoglycoside antibiotics? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2017; 102: 89–93. [PubMed][CrossRef]
7. Hanberger H, Edlund C, Furebring M et al. Rational use of aminoglycosides—review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *Scand J Infect Dis* 2013; 45: 161–75. [PubMed][CrossRef]
8. Simonsen GS, Blix HS, Grave K et al. NORM/NORM-VET 2020. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. <https://www.fhi.no/publ/2021/norm-og-norm-vetusage-of-antimicrobial-agents-and-occurrence-of-ant/> Lest 10.6.2022.
9. Thaulow CM, Lindemann PC, Klingenberg C et al. Epidemiology and Antimicrobial Susceptibility of Invasive Bacterial Infections in Children—A Population-Based Study From Norway. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40: 403–10. [PubMed][CrossRef]
10. McWilliam SJ, Antoine DJ, Smyth RL et al. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 2015–25. [PubMed][CrossRef]
11. Jiang M, Karasawa T, Steyger PS. Aminoglycoside-Induced Cochleotoxicity: A Review. *Front Cell Neurosci* 2017; 11: 308. [PubMed][CrossRef]
12. Wang H, Sherwin C, Gobburu JVS et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Gentamicin in Pediatrics. *J Clin Pharmacol* 2019; 59: 1584–96. [PubMed][CrossRef]
13. Miron D. Once daily dosing of gentamicin in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1169–73. [PubMed][CrossRef]
14. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2004; 114: e111–8. [PubMed][CrossRef]
15. Best EJ, Gazarian M, Cohn R et al. Once-daily gentamicin in infants and children: a prospective cohort study evaluating safety and the role of therapeutic drug monitoring in minimizing toxicity. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 827–32. [PubMed][CrossRef]
16. Diepstraten FA, Hoetink AE, van Grotel M et al. Aminoglycoside- and glycopeptide-induced ototoxicity in children: a systematic review. *JAC Antimicrob Resist* 2021; 3: dlab184. [PubMed][CrossRef]
17. Helsebiblioteket. 3.2 Dosering og serumspeilmåling av aminoglykosider og vancomycin. <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/retningslinjer/pediatri/akutt-veileder-i-pediatri/3.infeksjoner/3.2-dosering-og-serumspeilmaling-av-aminoglykosider-og-vankomycin> Lest 10.6.2022.
18. Helsebiblioteket. 1.6 Pediatriske referanseverdier. <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/retningslinjer/pediatri/generell-veileder-i-pediatri/1.prosedyrer-og-undersokelser/1.6-pediatriske-referanseverdier> Lest 10.6.2022.
19. Helsedirektoratet. 20. Dosering og konsentrasjonsbestemmelse av antibiotika. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/dosering-og-konsentrasjonsbestemmelse-av-antibiotika> Lest 10.6.2022.
20. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 650–5. [PubMed][CrossRef]
21. Tomlinson RJ, Ronghe M, Goodbourne C et al. Once daily ceftriaxone and gentamicin for the treatment of febrile neutropenia. *Arch Dis Child* 1999; 80: 125–31. [PubMed][CrossRef]
22. Shankar SM, Jew RK, Bickert BM et al. Pharmacokinetics of single daily dose gentamicin in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 284–8. [PubMed][CrossRef]
23. Kinderformularium. Gentamicine 2021 <https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/23/gentamicine> Lest 10.6.2022.
24. Menon S, Kirkendall ES, Nguyen H et al. Acute kidney injury associated with high nephrotoxic medication exposure leads to chronic kidney disease after 6 months. *J Pediatr* 2014; 165: 522–7.e2. [PubMed][CrossRef]
25. Cobussen M, Haeseker MB, Savelkoul PHM et al. Re: 'The renal safety of a single dose of gentamicin in patients with sepsis in the emergency department' - Author's reply. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 301–2. [PubMed][CrossRef]
26. Rypdal V, Jørandli S, Hemmingsen D et al. Exposure to an Extended-Interval, High-Dose Gentamicin Regimen in the Neonatal Period Is Not Associated With Long-Term Nephrotoxicity. *Front Pediatr* 2021; 9: 779827. [PubMed][CrossRef]

27. Hemmingsen D, Mikalsen C, Hansen AR et al. Hearing in Schoolchildren After Neonatal Exposure to a High-Dose Gentamicin Regimen. *Pediatrics* 2020; 145: e20192373. [PubMed][CrossRef]
 28. Øvrebø B, Bergh IH, Stea TH et al. Overweight, obesity, and thinness among a nationally representative sample of Norwegian adolescents and changes from childhood: Associations with sex, region, and population density. *PLoS One* 2021; 16: e0255699. [PubMed][CrossRef]
 29. Stubbings W, Bostock J, Ingham E et al. Mechanisms of the post-antibiotic effects induced by rifampicin and gentamicin in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 444–8. [PubMed][CrossRef]
 30. Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk Biokjemi. Kreatinin, P.
<https://www.brugerhandboken.no/index.php?action=showtopic&book=biokjemi&topic=3a8ea3b21c9df1acf399> Lest 14.11.2022.
-

Publisert: 16. januar 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0238
Mottatt 21.3.2022, første revisjon innsendt 10.6.2022, godkjent 16.11.2022.
Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 28. januar 2023.