

Gentamicineserumconcentraties na implantatie van gentamicinekralen bij heupprothese-infecties

P.A.G. de Klaver ^{a,f,*}, V.J. Brenninkmeijer ^a, J.G.E. Hendriks ^b, H.A.W. van Onzenoort ^c, B.W. Schreurs ^d, D.J. Touw ^e en L.J.J. Derijks ^a

^a Ziekenhuisapotheek, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven.

^b Orthopedie en traumatologie, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven.

^c Ziekenhuisapotheek, UMC St Radboud, Nijmegen.

^d Orthopedie, UMC St Radboud, Nijmegen.

^e Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag.

^f Thans: Ziekenhuisapotheek Catharina ziekenhuis, Eindhoven.

* Correspondentie: paul.d.klaver@catharina-ziekenhuis.nl.

KERNPUNTEN

- Meetbare serumconcentraties gentamicine kunnen optreden bij een derde van alle patiënten met gentamicinekralen.
- Bij deze patiënten is nefrotoxiciteit gerelateerd aan gentamicineserumconcentraties.
- Bij patiënten met gentamicinekralen moet de nierfunctie in de gaten worden gehouden.

Inleiding

Polymethylmethacrylaatkralen met gentamicine worden gebruikt tegen infecties bij orthopedische prothesen. Wanneer de prothese moet worden verwijderd, worden gentamicinekralen ingebracht. De gentamicinekralen geven gentamicine geleidelijk af, waarbij alleen lokaal hoge concentraties ontstaan. Ototoxische en nefrotoxische bijwerkingen zijn volgens de fabrikant niet te verwachten, aangezien de gentamicinekralen zeer lage serumconcentraties (<0,5 mg/l) geven [1]. In de literatuur is beschreven dat gentamicineconcentraties slechts enkele dagen detecteerbaar zijn [2], tenzij sprake is van een excessief aantal geïmplanteerde kralen of van ernstig nierfalen [2, 3]. Onderzoek op dit gebied is beperkt. In ons ziekenhuis heeft zich echter recentelijk een casus voorgedaan waarbij langdurig meetbare gentamicineconcentraties zijn vastgesteld, met mogelijk ototoxiciteit tot gevolg [4]. Meetbare gentamicineconcentraties zijn een maat voor de systemische gentamicineblootstelling en hebben wellicht een voorspellende waarde voor het optreden van bijwerkingen. Het primaire doel van dit onderzoek was de prevalentie van meetbare gentamicineserumconcentraties na implantatie van gentamicinekralen te onderzoeken. Als secundair doel is het verband onderzocht tussen gentamicineconcentraties en het optreden van nierfalen.

Methoden

Dit betrof een observationeel cohortonderzoek. De onderzoekspro-

ABSTRACT

Gentamicin serum concentrations after implantation of gentamicin-PMMA beads for infections after hip replacement

OBJECTIVE

To investigate measurability of gentamicin serum concentrations after implantation of gentamicin-PMMA beads and to assess nephrotoxicity of these beads.

DESIGN

Observational cohort study.

METHODS

Gentamicin concentrations were measured in serum samples of 21 patients with implanted gentamicin-PMMA beads for infected hip joints with our regular immunoassay [lower limit of quantitation (LLOQ) 0.4 mg/l]. Samples were also analysed with an adjusted immunoassay with an LLOQ of 0.05 mg/l. Serum creatinine concentrations were also measured.

RESULTS

Gentamicin serum concentrations were measurable (>0.4 mg/L) in 9 of 30 samples (30%). Gentamicin serum concentrations were >0.05 mg/L in 28 samples (93%). Nephrotoxicity was associated with gentamicin serum concentrations ($p = 0.029$), but due to the large confidence interval no statements could be made on the effect size of this outcome. Neither nephrotoxicity nor gentamicin serum concentration could be associated with the number of implanted gentamicin-PMMA beads.

CONCLUSION

Gentamicin serum concentrations >0.4 mg/L can be measured after implantation of gentamicin-PMMA beads in certain patients with infected hip joints. Furthermore, gentamicin serum concentrations are associated with nephrotoxicity in patients with gentamicin-PMMA beads for infected hip joints.

de Klaver PAG, Brenninkmeijer VJ, Hendriks JGE, van Onzenoort HAW, Schreurs BW, Touw DJ, Derijks LJJ. Gentamicineserumconcentraties na implantatie van gentamicinekralen bij heupprothese-infecties. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:a1108.

pulatie bestond uit klinische patiënten met een geïnfecteerde heupprothese in het Máxima Medisch Centrum (Veldhoven en Eindhoven) en het UMC St Radboud (Nijmegen). Inclusie vond plaats van maart 2009 tot en met mei 2010. Patiënten die minder dan één week voorafgaand aan de spiegelafname gentamicine toegediend kregen (zowel intraveneus als met spacers en dergelijke), werden geëxcludeerd.

Bloedmonsters voor de bepaling van gentamicine zijn een week na implantatie van de kralen afgenomen. Iedere twee weken is het

TABEL 1
Patiëntkarakteristieken

Geslacht	
• man	9 (43%)
• vrouw	12 (57%)
Leeftijd in jaren (gemiddelde, spreiding)	73 (33-90)
Aantal geïmplanteerde kralen (gemiddelde ± standaarddeviatie)	133 (± 48)
Uitgangswaarde creatinineconcentratie in $\mu\text{mol/l}$ (gemiddelde ± standaarddeviatie)	
• man	106 (± 47) [□]
• vrouw	60 (± 20)
Aantal patiënten zonder kralenwisseling	12
Aantal patiënten met eenmaal kralenwisseling	9
Aantal patiënten met tweemaal kralenwisseling	0
Gemiddeld aantal kralenimplantaties	1,52

[□] Van 1 patiënt was geen uitgangswaarde creatinine beschikbaar.

TABEL 2
Resultaten

Totaal aantal meetbare concentraties (>0,4 mg/l)	9 (30%); spreiding 0,4-1,0 mg/l
Risico op nierfalen bij meetbare gentamicineconcentratie	OR 511; BI95 1,35-193.000; p = 0,039
Risico op nierfalen in relatie tot aantal geïmplanteerde kralen	OR 1,027; BI95 0,99-1,06; p = 0,126 (niet significant)
Risico op meetbare gentamicineconcentratie >0,4 mg/l in relatie tot aantal kralen	OR = 1,011; BI95 0,99-1,03; p = 0,370 (niet significant)
Aantal patiënten met nierfalen na eerste implantatie	7 (33%) [□]
Aantal patiënten met nierfalen na tweede implantatie	1 (11%)
Verskil tussen eerste en tweede concentraties meetmethode Apotheek Haagse Ziekenhuizen	(n = 9); p = 0,859 (niet significant)

[□] 1 patiënt was tevens septisch.

OR: oddsratio; BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval

gewricht gespoeld, waarbij de kralen zijn verwisseld of verwijderd, tot maximaal drie implantaties.

De bepalingsgrens van de reguliere gentamicinebepaling bedroeg 0,4 mg/l en de variatiecoëfficiënt in het lage meetgebied van deze methode is 2,9%. Nierfalen werd gedefinieerd als een creatinine-stijging van minimaal 44 $\mu\text{mol/l}$ of 25% ten opzichte van de uitgangswaarde [5]. De meetbare gentamicineconcentratie werd gedefinieerd als concentratie >0,4 mg/l.

Gentamicineconcentraties zijn ook bepaald met een methode die door de Apotheek Haagse Ziekenhuizen is aangepast en gevalideerd om concentraties <0,4 mg/l te meten. De bepalingsgrens van deze methode was 0,05 mg/l en de precisie was 5,6% bij 0,15 mg/l en 2,7% bij 0,5 mg/l.

Om het verband tussen nierfalen, gentamicineconcentratie en comediatie te testen is logistische regressie gebruikt. Om de relatie tussen eerste en tweede spiegel te testen werd de Wilcoxon *matched pairs signed ranks*-test uitgevoerd. Hierbij is gebruikgemaakt van SPSS-software (versie 13.0).

Dit onderzoek is goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het Máxima Medisch Centrum.

Resultaten

In totaal zijn 21 patiënten geïncludeerd, van wie 19 in het Máxima Medisch Centrum en 2 in het UMC St Radboud. De patiëntkarakteristieken zijn weergegeven in tabel 1, de resultaten in tabel 2.

Bij 5 van de 21 patiënten (24%) was na de eerste implantatie een gentamicineconcentratie meetbaar met de reguliere gentamicinebepaling. Het percentage patiënten met een meetbare concentratie nam toe met het aantal implantaties: 4 van de 9 patiënten (44%) met één kralenwisseling had een meetbare concentratie. Bij 1 patiënt was gentamicine meetbaar gedurende 18 dagen (zonder kralenwisseling).

De verschillen tussen eerste en tweede concentratie waren met de aangepaste assay van de Apotheek Haagse Ziekenhuizen niet significant (p = 0,859, n = 9). Er waren te weinig gegevens beschikbaar om deze relatie te onderzoeken bij de concentraties die zijn

gemeten met de standaard assay. Beide bepalingmethoden correleerden met elkaar ($r^2 = 0,76$).

Nierfalen trad op bij 33% van de patiënten en was significant gerelateerd aan meetbare gentamicineconcentraties: oddsratio = 511 (95%-betrouwbaarheidsinterval 1,35-193.000), $p = 0,039$. Van 1 patiënt was geen uitgangskoncentratie serumcreatinine beschikbaar. De gegevens van deze patiënt zijn derhalve niet in de statistische analyse gebruikt.

Stratificatie in leeftijdsgroepen van ouder dan 70 en jonger dan 70 jaar had geen significante invloed op de uitslagen van de statistische toetsen.

Beschouwing en conclusies

In dit onderzoek waren gentamicineconcentraties meetbaar bij een derde van patiënten met geïmplanteerde gentamicinekralen. Dit is een veel hoger percentage dan op basis van de productinformatie van de fabrikant of van literatuur over dit onderwerp mag worden verwacht.

Bij concentraties $>0,4$ mg/l trad geen verhoging op van de spiegel na wisseling van de kralen. Wel was bij patiënten met een concentratie van $<0,4$ mg/l een tendens zichtbaar dat bij de kralenwisseling een verhoging van de concentratie optrad. Deze waarneming bleek echter niet significant.

Er kon een significante relatie worden gelegd tussen nierfalen en meetbare gentamicineconcentraties. Hoewel hiervoor een zeer hoge oddsratio wordt gevonden, kan helaas niets gezegd worden over de effectgrootte van deze bevinding, vanwege het zeer grote 95%-betrouwbaarheidsinterval. Bij patiënten ouder dan 70 jaar wordt nierfalen geassocieerd met intraveneus gegeven gentamicine gedurende minimaal een week [6]. Beschreven is dat nefrotoxiciteit voorkomt bij 10-15% van de patiënten met gentamicineconcentraties in het gebied tussen 0,9 en 2 mg/l [7]. Onze onderzoekspopulatie, waarvan de gemiddelde leeftijd hoger was dan 70 jaar, is veertien dagen blootgesteld aan gentamicine. Vooral bij de patiënten met een gentamicineconcentratie $>0,4$ mg/l, onder wie enkele $>0,9$ mg/l, was sprake van systemische blootstelling gedurende minimaal veertien dagen. Daarom zou hier sprake kunnen zijn van een risicopopulatie.

Hoewel er bij 1 patiënt met nierfalen tevens sprake was van sepsis, was er bij de overige 4 patiënten geen andere goede verklaring voor nierfalen dan de gentamicinekralen. Theoretisch is het mogelijk dat er eerst sprake was van nierfalen en dat als gevolg daarvan de gentamicineconcentraties meetbaar werden. Gezien de tijdsrelatie tussen het optreden van nierfalen en de implantatie van gentamicinekralen, ligt het echter meer voor de hand het nierfalen toe te schrijven aan de gentamicinekralen. Het nierfalen was op één uitzondering na reversibel; bij de uitzondering was de reversibiliteit niet te beoordelen aangezien de patiënt overleed gedurende het onderzoek.

Tussen het aantal geïmplanteerde kralen en de serumconcentratie gentamicine kon geen significante relatie worden gelegd. Om de mogelijke relatie tussen de gentamicineserumconcentratie en het aantal geïmplanteerde gegevens te beschrijven zou een farmacokinetisch model gemaakt moeten worden. Hiervoor zijn meer gegevens nodig over onder andere *steady state*-concentraties en gentamicineklaring dan zijn verzameld in dit onderzoek.

We kunnen concluderen dat bij toepassing van gentamicinekralen een meetbare serumgentamicineconcentratie verwacht mag worden bij een derde van de patiënten en dat deze groep mogelijk een verhoogd risico heeft op nierfalen. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij toepassing hiervan.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van P.A.G. de Klaver.

LITERATUUR

- 1 Septopal. Samenvatting van de kenmerken van het product. 2009. db.cbg-meb.nl/IB-teksten/ho7618.pdf / <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h12500.pdf>.
- 2 Walenkamp GH, Vree TB, van Rens TJ. Gentamicin-PMMA beads. Pharmacokinetic and nephrotoxicological study. *Clin Orthop Relat Res.* 1986;(205):171-83.
- 3 Walenkamp GH, Vree TB. Treatment of a patient with impaired renal function with gentamicin-PMMA-beads. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1981;99(2):137-41.
- 4 de Klaver PA, Koning J, Janssen RP, Derijks LJ. High systemic gentamicin levels and ototoxicity after implantation of gentamicin beads in a 70-year-old man—a case report. *Acta Orthop.* 2009;80(6):734-6.
- 5 Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 1994;331(21):1449-50.
- 6 Paterson DL, Robson JM, Wagener MM. Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily. *J Gen Intern Med.* 1998;13(11):735-9.
- 7 Matzke GR, Lucarotti RL, Shapiro HS. Controlled comparison of gentamicin and tobramycin nephrotoxicity. *Am J Nephrol.* 1983;3(1):11-7.