

Nierfunctie: piperacilline + tazobactam

1712

Clcr = creatinineklaring

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
ref. 1 Halstenson CE ea. Pharmacokinetics of tazobactam M1 metabolite after administration of piperacillin/tazobactam in subjects with renal impairment. J Clin Pharmacol 1994;34:1208-17.	3	na 1-malig intraveneus 3/0.375 g piperacilline/tazobactam: $t_{1/2}$ M1-metabooliet bij Clcr 20-42 ml/min (n=8) 9.5 uur, bij Clcr < 20 ml/min (n=10) 17.8 uur. AUC _{0-∞} bij Clcr 20-42 ml/min 92.4+/-37.4 mg.h/l, bij Clcr < 20 ml/min 287.3+/-179 mg.h/l. $t_{1/2}$ tazobactam niet verlengd, alleen bij 4 CAPD patiënten en 2 dialysepatiënten tussen de dialyses.	
ref. 2 Johnson CA ea. Single-dose pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in patients with renal disease. Clin Pharmacol Ther 1992;51:32-41.	3	AUC _∞ ong. 3x zo groot bij personen met Clcr < 20 ml/min vergeleken met personen met een normale nierfunctie. AUC _∞ bij dialysepatiënten ong. 3.5x groter vergeleken met personen met normale nierfunctie. $t_{1/2}$ gemiddeld ong. 2x langer bij personen met Clcr < 20 ml/min en dialysepatiënten in vergelijking met personen met normale nierfunctie. Er is een lineaire relatie tussen Clcr en k, de eliminatieconstante. Het steady-state distributievolume is niet afhankelijk van Clcr. Piperacilline wordt verwijderd bij hemodialyse. $t_{1/2}$ is ong. 3x korter tijdens hemodialyse in vergelijking met de waarde tussen dialyses bij 5 patiënten.	"Dose adjustment of piperacillin and tazobactam should be based on the pharmacokinetics of piperacillin and accomplished with reduction of frequency in dosing rather than reduction in unit dose." "Patients with Clcr > 40 ml/min, piperacillin and tazobactam should be administered in a dose of 12 to 18 gm/day and 1,5 to 2,25 gm/day in divided doses every 4 to 6 hours for serious systemic infections. For a Clcr of 20 to 40 ml/min, the dose should be 12 gm/day and 1,5 gm/day (4 gm and 0,5 gm every 8 hours); for a Clcr < 20 ml/min, 8 gm/day and 1 gm/day (4 gm and 0,5 gm every 12 hours)." "An additional dose equivalent to one third of the unit dose may be administered after each hemodialysis session. Or the usual dose (every-12-hour-regimen) may be administered after the hemodialysis session." "No additional doses are required because of peritoneal dialysis."

ref. 3 Derendorf H ea. Pharmacokinetics of piperacillin, tazobactam and its metabolite in renal impairment. Int J Clin Pharmacol Ther 1996;34:482-8.	3	Renale klaring tazobactam is gerelateerd aan Clcr, $1.39x$ zo groot met $r^2=0.97$. Non-renale klaring geeft een relatie volgens: $0.30 \times Clcr + 39.1$ met $r^2=0.72$ na 1-malig 3 g/0,375 g piperacilline/tazobactam i.v. Bij 24 personen die gedurende 5 dagen deze combinatie toegediend krijgen met het voor hen juiste doseringsinterval neemt de klaring af van 15.5 ± 0.7 l/uur bij Clcr > 90 ml/min, naar 5.5 ± 0.3 bij Clcr 40-60 ml/min, naar 5.8 ± 0.3 bij Clcr 20-40 ml/min, naar 3.4 ± 0.5 bij Clcr < 20 ml/min. Gemiddelde $t_{1/2}$ M1-metaboliet is verlengd bij vermindering van de nierfunctie. Er is een lineaire relatie tussen gemiddelde totale lichaamsklaring en Clcr (13-137 ml/min). Totale lichaamsklaring neemt af bij vermindering van de nierfunctie. Dit geldt ook voor de renale klaring. De niet-renale klaring en het distributievolume zijn niet afhankelijk van de renale functie. $t_{1/2}$ verlengd van 0.9 uur bij normale nierfunctie naar 2-3 uur bij ernstig nierfalen. Deze waarden zijn gevonden na 1-malig 3 g intraveneus.	Bij meermalige toediening gedurende 5 dagen van 3 g met verschillende doseringsintervallen afhankelijk van de nierfunctie kan een groter doseringsinterval compenseren voor een verminderde klaring. “Piperacillin and tazobactam concentrations can be adjusted by applying prolonged dosage intervals in renal patients.”
ref. 4 Dowell JA ea. Evaluating possible pharmacokinetic interactions between tobramycin, piperacillin and a combination of piperacillin and tazobactam in patients with various degrees of renal impairment. J Clin Pharmacol 2001;41:979-86.	3	$t_{1/2}$ (h) tazobactam verlengd van 0.83 ± 0.11 bij normale nierfunctie (n=8) naar 3.05 ± 3.68 bij Clcr 40-54 ml/min (n=10), naar 3.87 ± 3.31 bij Clcr 20-38 ml/min (n=8) na 1-malig 3 g/0.375 g piperacilline/tazobactam i.v. $t_{1/2}$ (h) piperacilline verlengd van 0.85 ± 0.12 bij normale nierfunctie naar 1.40 ± 0.48 bij Clcr 40-54 ml/min en 2.10 ± 1.11 bij Clcr 20-38 ml/min	Doel van de studie was inzicht krijgen in de wijziging van de renale klaring van tobramycine wanneer het wordt gecombineerd met piperacilline of met piperacilline + tazobactam.
ref. 5 Registratiedossier (deel IB) Tazocin 25-2-2005.	0	Bij een gestoorde nierfunctie wordt de plasmahalfwaardetijd van piperacilline en tazobactam groter in verhouding met de dalende Clcr. Bij hemodialyse worden piperacilline en tazobactam uit het lichaam verwijderd.	Doseringsschema voor personen > 40 kg Clcr > 40 ml/min: geen aanpassing nodig Clcr 20-40 ml/min: 12 g/1.5 g per dag in meerdere doses Clcr < 20 ml/min: 8 g/1 g per dag in meerdere doses of 4 g/500 mg elke 12 uur Doseringsschema voor kinderen van 2 jaar en ouder t/m 40 kg: Clcr groter of gelijk aan 20 ml/min: geen aanpassing nodig Clcr < 20 ml/min: 200 mg/kg piperacilline/25 mg/kg tazobactam per dag in meerdere doses Elke patiënt dient nauwgezet te worden gecontroleerd op verschijnselen van geneesmiddeltoxiciteit waarbij dosering en interval overeenkomstig dienen te worden aangepast.

Opmerkingen:Clcr < 10 ml/min:

- Mueller SC ea. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in anuric intensive care patients during continuous venovenous hemodialysis. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1557-60. De totale klaring is intervariabel en varieert van 26-220 ml/min voor piperacilline na meermalige intraveneuze toediening in combinatie met tazobactam in verschillende doses en verschillende intervallen. $t_{1/2}$ beta is 4x groter bij 8 dialysepatienten dan waarden gevonden bij personen met een normale nierfunctie in andere studies en 2x groter dan waarden gevonden bij personen met $\text{Clcr} < 20 \text{ ml/min/1.73m}^2$ in een andere studie. In de combinatie met tazobactam is er meer kans op cumulatie van tazobactam. "If available, drug monitoring should be used to individualize treatment with piperacillin-tazobactam for critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy."
- Van der Werf TS ea. Pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients with renal failure, treated with continuous veno-venous hemofiltration (CVVH). Intensive Care Med 1997;23:873-7. $t_{1/2}$ is 5.9 ± 2.9 uur bij 8 personen die continue venoveneuze hemofiltratie ondergaan na meermalige toediening van 4 g om de 8 uur. Er is een significante correlatie tussen de totale klaring en de CVVH ultrafiltratie snelheid. "Pip removal by CVVH is significant; the drug dosage should be as in patients with slightly impaired renal function."
- Valtonen M ea. Elimination of the piperacillin/tazobactam combination during continuous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. J Antimicrob Chemother 2001;48:881-5. $t_{1/2}$ gemiddeld bij continue venoveneuze hemofiltratie (CVVH) is significant langer dan bij continue venoveneuze hemodiafiltratie (CVVHDF) 1 of 2 l/uur. De totale klaring is significant lager bij CVVH dan bij CVVHDF 1 of 2 l/uur. De hoeveelheid piperacilline dat in het filtraat terecht komt is lager bij CVVH dan bij CVVHDF 1 of 2 l/uur. De studie is uitgevoerd met 6 patiënten die beide dialysemethoden ondergaan en 2x per dag 4 g piperacilline intraveneus krijgen. "in patients with acute renal failure undergoing CVVH or CVVHDF therapy (1 or 2 l/h), piperacillin 4 g and tazobactam 0.5 g tds is recommended."

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Ja	Ja	50 ml/min	21 november 2006
Actie balie	Overleg met de apotheker.			
Actie apotheek	Pas de dosering aan: bij $\text{Clcr} 30-50 \text{ ml/min}$: piperacilline/tazobactam 12 g/1.5 g per dag in 3 of 4 doses; bij $\text{Clcr} 10-30 \text{ ml/min}$: piperacilline/tazobactam 4 g/0.5 g elke 12 uur. Bij creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min: een algemeen advies kan niet worden gegeven.			
Actie voorschrijver	idem			
Actie ziekenhuis	idem			