

Nierfunctie: amikacine parenteraal

1766

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid, ke = eliminatiesnelheidsconstante,
Scr = serumcreatinine, BUN = blood urea nitrogen, Vd = verdelingsvolume

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
ref. 1 Nicolau DP ea. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2184 adult patients. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:650-5.	3	Klinisch effectieve spiegels en weinig toxiciteit waargenomen na 1x daagse i.v. toediening van 7 mg/kg (gentamicine en tobramycine) en 15 mg/kg (amikacine) aan 2184 patiënten. Bij Clcr $\geq$ 60 ml/min interval 24 uur, bij 59-40 ml/min 36 uur, en 39-20 ml/min 48 uur. Ontwikkeling ototoxiciteit bij 3 patiënten en nefrotoxiciteit bij 27 patiënten. Nefrotoxiciteit gecorreleerd met lengte therapie.	Auteurs concluderen dat 1x daagse toediening van toegepaste dosis een goede piek / MIC ratio geeft. Bij patiënten met nierfunctiestoornissen heeft verlengen interval voorkeur boven verlagen dosering; hiermee wordt betere piek / MIC ratio verkregen.
ref. 2 Leroy A ea. Comparative pharmacokinetics of lividomycin, amikacin and sisomicin in normal subjects and in uremic patients. J Antimicrob Chemother 1976;2:373-81.	3	Toename $t_{1/2}$ en Cmax en afname percentage uitgescheiden in urine na 1-malig 7.5 mg/kg amikacine i.m. bij patiënten (n=5 met Clcr 20-80 ml/min, n=5 met Clcr 5-20, n=1 met Clcr < 5) in vergelijking met gezonde personen (n=10). $t_{1/2}$ (h): van 1.74 naar 7.45 resp. 23.31 resp. 58.09. Cmax (μ g/ml): van 20.88 naar 26.76 resp. 27.58 resp. 30.03. % uitgescheiden in urine (24h): van 80.7 naar 59.3 resp. 28.0 resp. 7.5. Gevonden relatie: $ke (h^{-1}) = 0.057 + 0.0031 \text{ Clcr (ml/min/1.73m}^2)$	Twee methoden om dosering te bepalen: 1) volledige oplaaddosis, dan onderhoudsdosis (Dr) elke 12 uur volgens formule $Dr = 0.1 + 0.05 \text{ Clcr}$ (Dr in mg/kg, Clcr in ml/min). 2) 5 mg/kg i.m. elke 3x $t_{1/2}$; $t_{1/2} = 3 \text{ tot } 5 \text{ Scr}$ ($t_{1/2}$ in h, Scr in mg%). Laatste methode alleen te gebruiken bij patiënten met chronische, stabiele nierinsufficiëntie.
ref. 3 Mc Henry MC ea. Pharmacokinetics of amikacin in patients with impaired renal function. J Infect Dis 1976;134 suppl:S343-8.	3	$t_{1/2}$ verlengd bij 10 patiënten met Clcr 2.2-65 ml/min/1.73m ² in vergelijking met 6 gezonde personen (Clcr >80) na 1-malig 7.5 mg/kg amikacine i.m. $t_{1/2}$ (h): van 2.7 naar 3.59-82 tmax na 1-4 uur, Cmax 28.7 μ g/ml; geen significant verschil tussen beide groepen. Gevonden relaties: $ke (\% \text{ per uur uitgescheiden}) = 0.326 \text{ Clcr (ml/min/1.73m}^2)$ $t_{1/2} (h) = 2,3 (\text{Scr})^{1,37}$, Scr in mg/100ml	
ref. 4 Pijck J ea. Pharmacokinetics of amikacin in patients with renal insufficiency: relation of half-life and creatinine clearance. J Infect Dis 1976;134 suppl:S331-41.	2	Gevonden relaties na 1-malig 7.5 mg/kg i.m. amikacine (of 3.75 mg/kg bij ernstige nierstoornissen) aan 18 patiënten met verminderde nierfunctie: $t_{1/2} (h) = 2.7 + 2.3 \text{ Scr (mg/100ml)}$ $ke (h^{-1}) = 0.021 \text{ Clcr (ml/min)} + 0.038$ (50-70 jaar) $ke = 0,019 \text{ Clcr} + 0,023$ (> 70 jaar) $t_{1/2} (h) = 0.693 / (0.0021 \text{ Clcr (ml/min)} + 0.038)$ (50-70 jaar) $t_{1/2} = 0.693 / (0.0018 \text{ Clcr} + 0.023)$ (>70 jaar)	Beginwaarden Clcr patiënten niet gegeven. Doseringsadvies auteurs: (1) 7.5 mg/kg oplaad, daarna 7.5 mg/kg elke 3x $t_{1/2}$ (2) 7.5 mg/kg oplaad, daarna 3.75 mg/kg elke $t_{1/2}$

ref. 5 Plantier J ea. Pharmacokinetics of amikacin in patients with normal or impaired renal function: radioenzymatic acetylation assay. J Infect Dis 1976;134 suppl:S323-30.	3	$t_{1/2}$ verlengd en afname plasmaklaring bij patiënten met verminderde nierfunctie (n=5 met Clcr 4-33 ml/min, n=4 met dialyse) in vergelijking met gezonde personen (Clcr > 80 ml/min) na 1-malig 5-7 mg/kg amikacine i.v. $t_{1/2}$ (h): van 1.4 naar 18.4 resp. 37.2. Plasmaklaring (ml/min): van 78.6 naar 13.7 resp. 4.6. Geringe toename Vd (van 0.21 l/kg naar 0.27 resp. 0.29), maar niet significant. Evenwicht amikacine bij begin verdeling verandert wel: toename volume centrale compartiment bij patiënten. Gevonden relatie: $t_{1/2}$ (h) = $-0.85 + 3\text{Scr}$ (mg/100ml)	Advies auteurs: Voor bepalen dosering kan relatie $t_{1/2} = 3 \text{ Scr}$ worden aangehouden. Variatie in Vd neemt toe met afnemende nierfunctie; controleer dosering als nodig door bepalen serumspiegels.
ref. 6 Oksenhendler G ea. Pharmacocinetique de l'ámikacine chez les sujets à fonction rénale normale chez les insuffisants rénaux chroniques et au cours de l'hémodialyse. Nouv Presse Med 1979;8:3426-9.	3	Gevonden waarden bij patiënten met verminderde nierfunctie (n=5 met Clcr 20-40 ml/min/1.73m ² ; n=5 met Clcr 5-20) in vergelijking met gezonde personen (n=10 met Clcr 100-130) na 1-malig 7.5 mg/kg amikacine i.m.: Cmax (µg/ml): van 20.88 naar 26.76 resp. 27.58 t_{max} (h): van 0.95 naar 1.10 resp. 2.00 $t_{1/2}$ (h): van 1.75 naar 7.45 resp. 22.68 Vd (l/kg): van 0.295 naar 0.272 resp. 0.326 Urinaire eliminatie in 24 h (%): van 80.1 naar 59.3 resp. 28.0 Gevonden relatie: $t_{1/2}$ (h) = $67.05292 \text{ Clcr}^{-0.69913}$ (ml/min/1.73m ²)	Doseeradvies auteurs: Clcr > 30 ml/min: 5 mg/kg elke 3x $t_{1/2}$ Clcr < 30 ml/min: oplaaddosis 5 mg/kg, dan 2.5 mg/kg elke $t_{1/2}$
ref. 7 Nayir A ea. Pharmacokinetics of amikacin, netilmicin and tobramycin in children with chronic renal failure. Turk J Pediatr 1995;37:111-6.	3	Na 1-malig 2.5 mg/kg netilmicine i.m. bij kinderen met Scr <1 mg/dl (n=5, Clcr gem. 100.4 ml/min/1.73m ²), Scr 1-2 mg/dl (n=5, Clcr gem. 42.4) en Scr 2-3 mg/dl (n=5, Clcr gem. 24.74) volgende waarden gevonden: $t_{1/2}$ (h): van 7.26 naar 7.25 resp. 13.8. Vd (l/kg): van 0.37 naar 0.47 resp. 0.39. AUC (µg.h/ml): van 35.1 naar 51.8 resp. 97.5. Cl (ml/kg.h): van 71.1 naar 48.1 resp. 25.4. Lineaire, significante correlatie tussen Scr en serum $t_{1/2}$ (r=0.86; relatie niet gegeven). Bij patiënten met vergelijkbare Scr veel verschil in netilmicine serumspiegels.	'This study suggests that in patients with severe renal impairment, peak serum levels may be higher than those in the study group and reduction of the loading dose could be necessary. This result should be interpreted with care because our sample groups were small.' 'In conclusion, dose schedules suggested for adults can also be used for pediatric patients. But they should only serve as crude clinical guidelines and should be supplemented with serum concentration measurements whenever possible.'

ref. 8 Registratiedossier (deel) IB Amukin injectievloeistof 20-08-2001.	0	Het gevaar op nefrotoxiciteit is groter bij patiënten met een verminderde nierfunctie door afname snelheid excretie.	Richtlijnen voor dosering bij patiënten met verminderde nierfunctie: <u>Interval verlengen:</u> bepaal Scr, deel door 10. Getal is interval (in h) tussen doseringen van 7.5 mg/kg i.m. Controleer Scr ged. therapie en pas zo nodig aan. <u>Dosis verlagen:</u> oplaad 7.5 mg/kg; daarna elke 12 uur onderhoudsdosis. Onderhoudsdosis (mg/kg) = (Clcr patiënt x 7.5) / (Clcr normaal); Clcr in ml/min. Nierfunctie nauwkeurig controleren tijdens therapie en dosering zo nodig aanpassen. Langdurige piekserumconc. boven 35 µg/ml vermijden. Richtlijnen alleen toepassen bij stabiele nierfunctiestoornissen. Doseringsschema's niet bedoeld als absolute richtlijnen, maar als aanbevelingen om dosering te verkrijgen indien bepaling serumspiegels niet mogelijk is.
---	---	--	---

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

- Opmerkingen projectgroep: aanpassen van het doseerinterval vindt plaats op geleide van de nierfunctie. De hoogte van de dosering wordt bepaald op basis van de indicatie. Volg verder het beleid gebaseerd op de Therapeutic Drug Monitoring monografieën van gentamicine en tobramycine van de NVZA. NVZA-Commissie Analyse & Toxicologie. www.nvza.nl.

Clcr < 10 ml/min:

- Kihara M ea. Pharmacokinetics of single-dose intravenous amikacin in critically ill patients undergoing slow hemodialysis. Int Care Med 1995;21:348-51. Gedurende langzame hemodialyse (dialysaatsnelheid 30 ml/min met KF201-800 apparaat en 0.8m2 EVAL membraan) bij 6 patiënten met gem. Scr 8.7 mg/dl na 1-malig 5 mg/kg amikacine i.v. de volgende waarden gevonden: Vd = 0.35 l/kg, totale lichaamsklaring = 35.1 ml/min, t_{1/2} = 10.5 uur. Gedurende 10.5 uur dialyse afname serumamikacinespiegel van 21.3 mg/l naar 7.2 mg/l.
- Madhavan T ea. Effect of renal failure and dialysis on the serum concentration of the aminoglycoside amikacin. Antimicrob Agents Chemother 1976;10:464-6. 20-81% (gem. 53%) dosis verwijderd gedurende 4 uur hemodialyse (Cordis-Dowmodel nr 4) na 1-malig 300 mg amikacine i.v. bij 6 patiënten met verminderde nierfunctie. Gedurende dialyse t_{1/2} = 3.75 uur, zonder dialyse 28 uur. 20% dosis verwijderd na 12 uur peritoneaal dialyse (Impersol oplossing, 2 l/h) en 57% na 48 uur na 1-malig 300 mg amikacine i.v. bij 3 patiënten. Gedurende dialyse t_{1/2} = 29 uur. 'The results indicate that the maintenance dose of amikacine should be markedly decreased in patients treated with peritoneal dialysis, and that serial serum antibiotic concentrations are essential to prevent cumulative toxicity of the drug on peritoneal dialysis and hemodialysis.'
- Takagi N ea. Changes of serum amikacin (AMK) level in patients with serious acute renal failure treated by continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH). Artif Organs 1989;13:238-41. Na toediening amikacine i.v. 100 mg 1x per dag bij 5 patiënten met CAVH (Scr 4.3 ± 0.8 mg/dl; PAN-50P hemofilter) was % in bloed na 6 uur 60.8% en na 12 uur 50.4%. t_{1/2} was 18.3 uur ± 3.4 uur. Significante correlatie tussen % in bloed na 12 uur / BUN (r=0.71, p<0.05) en tussen % in bloed na 12 uur / volume urine per dag (r=-0.71, p<0.05). Gem. laagste amikacine concentratie 24 uur na toediening 3.3 µg/ml.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Ja	Ja	80 ml/min	20 september 2005
Actie balie	Overleg met de apotheker			
Actie apotheek	Normale aanvangsdosis behorend bij de indicatie, vervolgens doseringsinterval aanpassen: bij Clcr 50-80 ml/min: elke 36 uur; bij Clcr 30-50 ml/min: elke 48 uur; bij Clcr 10-30 ml/min: doseren op geleide van de serumconcentratie. Bij Clcr < 10 ml/min: een algemeen advies kan niet worden gegeven.			
Actie voorschrijver	idem			
Actie ziekenhuis	idem			