

Nierfunctie: amoxicilline + clavulaanzuur parenteraal

321

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Horber FF ea. Differential effect of impaired renal function on the kinetics of clavulanic acid and amoxicillin. Antimicrob Agents Chemother 1986;29:614-9.	3	$t_{1/2}$ verlengd en afname totale klaring (Cl_{tot}) na 1-malig amoxicilline/clavulaanzuur 1 g/200 mg intraveneus of 500/125 mg oraal: groep 1 (n=6) GFR >75 ml/min/1.73m², groep 2 (n=6) GFR 35-75 ml/min/1.73m²: groep 3 (n=6) GFR 10-35 ml/min/1.73m² groep 4 (n=5) GFR 5-10 ml/min/1.73m² Amoxicilline: $t_{1/2}$ (h) van 1.95±0.42 (groep 1) naar 2.26±0.48 (groep 2), 4.58±1.39 (groep 3) en 10.12±1.44 (groep 4) Cl_{tot} (ml/min/kg) van 3.65±1.01 naar 1.55±0.42, 0.64±0.15, 0.34±0.07 Clavulaanzuur: $t_{1/2}$ (h) van 1.25±0.23 naar 1.50±0.53, 2.45±0.49, 3,30±0.78 Cl_{tot} (ml/min/kg): van 3.45±0.39 naar 1.74±0.42, 1.24±0.59, 1.04±0. Schijnbare distributievolumen bij steady state en biologische beschikbaarheid zijn onafhankelijk van de GFR. Het gemiddelde ratio van de AUC's van amoxicilline:clavulaanzuur geeft voor alle personen weinig verschil tussen orale toediening en intraveneuze toediening.	bij verminderde nierfunctie neemt de klaring van amoxicilline in grotere mate af dan die van clavulaanzuur. Om onderdosering van clavulaanzuur te voorkomen dosering aanpassen op basis clavulaanzuur en doseringsinterval niet groter dan 12 uur. "Excessive accumulation of amoxicillin should not occur at the dosage intervals recommended on the basis of the pharmacokinetics for clavulanic acid." Er wordt een formule gegeven waarmee het doseerinterval berekend kan worden. Aanbevolen doseerintervallen: GFR > 75 ml/min/1.73m²: standaard dosis elke 4 uur GFR 35-75 ml/min/1.73m²: standaard dosis elke 8 uur GFR 10-35 ml/min/1.73m²: standaard dosis elke 12 uur

Overig	Opmerkingen
SPC amoxicilline/clavulaanzuur Fresenius Kabi 2-2-2023.	De totale serumklaring van amoxicilline/clavulaanzuur neemt proportioneel af wanneer de nierfunctie vermindert. De afname in geneesmiddelenklaring is duidelijker voor amoxicilline dan voor clavulaanzuur, aangezien een groter deel van de amoxicilline via de nieren wordt uitgescheiden. De dosering bij verminderde nierfunctie moet voorkomen dat er ongewenste accumulatie van amoxicilline plaatsvindt terwijl tegelijkertijd wel adequate clavulaanzuurspiegels worden gehandhaafd. De doseringsaanpassingen zijn gebaseerd op het maximaal aanbevolen amoxicillinegehalte. Amoxicilline/Clavulaanzuur Fresenius Kabi 2000 mg/200 mg mag alleen gebruikt worden bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min voor chirurgische profylaxe wanneer het gegeven dient te worden in 1 infuus. Volwassenen en kinderen ≥ 40 kg: Clcr 10-30 ml/min: startdosering 1000/200 mg, gevolgd door 500/100 mg 2x per dag Clcr < 10 ml/min: startdosering 1000/200 mg, gevolgd door 500/100 mg 1x per dag Bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij patiënten die hoge doseringen toegediend krijgen, kunnen convulsies optreden

Haeseker M ea. Is the standard dose of amoxicillin-clavulanic acid sufficient? BMC Pharmacol Toxicol 2014;15:38. doi: 10.1186/2050-6511-15-38.	57 gehospitaliseerde patiënten op amoxicilline/clavulaanzuur 1000/200 mg 4x per dag i.v. Slechts in 65% van de gevallen werd de aanbevolen >40% tijd boven de MIC bereikt. Een computersimulatie toonde aan dat bij verhogen van de dosering naar 6x per dag in 95% van de gevallen >40% tijd boven de MIC werd bereikt. Auteurs: bijwerkingen worden voornamelijk veroorzaakt door clavulaanzuur. In vitro is aangetoond dat de betalactamaseremmende werking van clavulaanzuur 8-12 uur aanhoudt. Verhogen van de dosering naar amoxicilline/clavulaanzuur 1000/200 mg 4x per dag i.v. plus amoxicilline 1000 mg 2x per dag i.v. is een veilig en effectief alternatief.
Slaughter RL ea. Effects of hemodialysis on the pharmacokinetics of amoxicillin/clavulanic acid combination. Ther Drug Monitoring 1984;6:424-7.	Verlaging gemiddelde serumconcentraties van amoxicilline en clavulaanzuur op een dialysedag bij een dialysepatiënt die elke 6 uur 500 mg amoxicilline en 250 mg clavulaanzuur oraal krijgt. Clavulaanzuur wordt meer verwijderd door dialyse dan amoxicilline. $t_{1/2}$ van clavulaanzuur op de niet-dialysedag is 4.3 uur en AUC 36.87 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. AUC amoxicilline op de niet-dialysedag is 73.13 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Deze AUC waarden zijn veel groter dan waarden gevonden voor personen met een normale nierfunctie in andere studies (21.94 en 20.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). "the clearance of clavulanic acid is delayed in renal disease." "Renal disease delays the elimination of amoxicillin"

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

Opmerkingen:

- Werkgroep 31-5-2023: dosering amoxicilline aanpassen is (net als bij amoxicilline monopreparaat) niet nodig ivm grote therapeutische breedte.
- Werkgroep 1-11-2011: het advies om amoxicilline + clavulaanzuur elke 12 uur te geven is niet praktisch. Bij een aantal indicaties (infecties, eradicatie Helicobacter) wordt al een dosering 2x per dag gegeven. Amoxicilline heeft een grote therapeutische breedte. De beperkende factor is clavulaanzuur. In de praktijk wordt daarom amoxicilline gewoon hoog gedoseerd, maar wordt niet bij elke gift clavulaanzuur gegeven.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	31 mei 2023