

Dialyse hemodialyse: meropenem

5749

Clcr = creatinineklaring, CVVHD = continu venoveneuze hemodialyse, CVVHF = continu venoveneuze hemofiltratie, EDD = extended daily dialysis, GFR = glomerulaire filtratiesnelheid, HD = hemodialyse, ke = eliminatiesnelheidsconstante, MIC = minimum inhibitory concentration, Scr = serumcreatinine, ESRD = end stage renal disease

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Rubino CM ea. Single-dose pharmacokinetics and safety of meropenem-vaborbactam in subjects with chronic renal impairment. Antimicrob Agents Chemother 2018;62:e02103-17.	3	38% van de meropenemdosis werd teruggevonden in dialysaat tijdens dialysesessie. Meropenem AUC: 3.2x en 7,2x verhoogd t _{1/2} : 7.2 en 7.3x verhoogd C _{max} : 1.6x en 1.7x verhoogd Cl (totaal): afname met 70% en 87% bij proefpersonen met ESRD on dialyse (n=9) en off dialyse) (n=8) in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie (n=8) na 1-eenmalig meropenem 1g/vaborbactam 1g i.v.	
Thalhammer F ea. Single-dose pharmacokinetics of meropenem during continuous venovenous hemofiltration. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:2417-20.	2	Tijdens dialyse t _{1/2} 2,46 uur, AUC 118,0 mg*uur/l (tov literatuur: bij normale nierfunctie t _{1/2} ongeveer 1 uur, AUC 77,2 mg*uur/l) bij 9 patiënten met acuut nierfalen die CVVHF ondergingen. 35,8% van de dosis verwijderd door dialyse. Regime: eenmalig 1 g meropenem iv	Auteurs: 1 gram meropenem elke 8 uur effectief. Eliminatie meropenem bij patiënten met acuut nierfalen die CVVH ondergaan is vergelijkbaar met die bij patiënten zonder nierfalen; aanpassen van de dosering of een extra dosis is niet nodig.
Ververs TF ea. Pharmacokinetics and dosing regimen of meropenem in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration. Crit Care Med 2000;28:3412-6.	2	Tijdens dialyse t _{1/2} 6,37 uur en AUC 129,5 mg/l*uur (tov literatuur: bij normale nierfunctie t _{1/2} 1,05 uur en AUC 36 mg/l*uur) bij 5 patiënten met acuut nierfalen die CVVHF ondergingen. CCVHF verwijderde 113 mg van 500 mg meropenem (23%). Regime: 500 mg meropenem elke 12 uur	Auteurs: 500 mg iv elke 12 uur aanbevolen.
Krueger WA ea. Correlation of meropenem plasma levels with pharmacodynamic requirements in critically ill patients receiving continuous veno-venous hemofiltration. Chemotherapy 2003;49:280-6.	2	Tijdens dialyse t _{1/2} 3,63 uur en C _{max} 39,5 mg/ml (tov literatuur: bij normale nierfunctie t _{1/2} ongeveer 1 uur en C _{max} 25-30 mg/ml) bij 8 patiënten met acuut nierfalen die CCVHF ondergingen. CCVHF verwijderde 30,9% van de dosis. Regime: 500 mg meropenem elke 12 uur	Auteurs: MIC 4 mg/ml bereikt bij 40% van doseerinterval of langer. MIC 8 mg/ml bereikt bij 33% van doseerinterval.

Krueger WA ea. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure treated by continuous hemodiafiltration. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:2421-4.	2	Tijdens dialyse $t_{1/2}$ 4,53 uur C_{max} 103,2 mg/ml (tov literatuur: bij normale nierfunctie $t_{1/2}$ 0,8-1,2 uur, piekspiegels 54,8 mg/ml) bij 9 patiënten met acuut nierfalen die CVVHDF ondergingen. Regime: 1000 mg meropenem tweemaal daags	Gemiddelde plasmaspiegel bleef 12 uur boven MIC's 4 en 8 g/ml.
Giles LJ ea. Pharmacokinetics of meropenem in intensive care unit patients receiving continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration. Crit Care Med 2000;28:632-7.	2	Tijdens dialyse was $t_{1/2}$ 5,16 uur, AUC 246,0 (tov literatuur: bij normale nierfunctie $t_{1/2}$ 0,8-1,2 uur.) bij 10 patiënten met acuut nierfalen die CVVHF/CVVHDF ondergingen. 48% van meropenem geklaard via CVVHF/CVVHDF). Regime: 1 g iv elke 12 uur. (gebaseerd op advies bij Clcr 10-25 ml/min in productinformatie)	Serumconcentraties bij alle patiënten 67% van doseerinterval boven MIC 4 mg/l)
Valtonen M ea. Elimination of meropenem during continuous veno-venous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure. J Antimicrob Chemother 2000;45:701-4.	2	$t_{1/2}$ tijdens CVVHF 7,5 uur, tijdens CVVHDF 1/ liter/uur (5,6 uur en 2 liter/uur 4,8 uur bij 6 patiënten met acuut nierfalen. Vergeleken met literatuur: $t_{1/2}$ 1 uur bij normale nierfunctie. Eliminatie van meropenem in ultraftraat/dialysaat was 13% bij CVVH, 33% bij CVVHDF 1 liter/uur en 40% bij CVVHDF 2 liter/uur. Regime: 1 g iv meropenem over 3 dialysesessies..	Auteurs: bij CVVHDF 1 gram 2 maal daags, bij CVVHF 500 mg 2 maal daags.
Robatel C ea. Pharmacokinetics and dosage adaptation of meropenem during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. J Clin Pharmacol 2003;43:1329-40.	2	Tijdens dialyse $t_{1/2}$ 5,1 uur (tov literatuur: bij normale nierfunctie $t_{1/2}$ ongeveer 1 uur) bij 15 patiënten op de intensive care die CVVHDF ondergingen. 64% van de dosering werd verwijderd door CVVHDF. Regime: 500 of 1000 mg elke 8 tot 12 uur.	Met model op basis van patiëntdata berekend dat 750 mg elke 8 uur of 1500 mg elke 12 uur, spiegel hoger geeft dan MIC 4 mg/l minstens 75% van tijd.
Chimata M ea. Pharmacokinetics of meropenem in patients with various degrees of renal function, including patients with end-stage renal disease. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:229-33.	3	$t_{1/2}$ van 7 uur zonder dialyse (ESRD n=4) naar 2.9 uur met 4-uurs dialysesessie (n=4) (tov literatuur: bij normale nierfunctie $t_{1/2}$ ongeveer 1 uur). Regime: eenmalig 500 mg meropenem iv.	Auteurs:. Extra dosis nodig na dialyse.
Leroy A ea. Pharmacokinetics of meropenem (ICI 194,660) and its metabolite (ICI 213,689) in healthy subjects and in patients with renal impairment. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:2794-8	3	$T_{1/2}$ 10 uur, AUC 416 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ bij eindstadium nierfalen, $t_{1/2}$ 1,2 uur, AUC 28 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ bij normale nierfunctie.. Regime: eenmalige dosis iv meropenem 500 mg.	Om een MIC van 4 microg/l te wordt bij Clcr < 10 ml/min één dosis van 500 mg elke 24 uur aanbevolen. Extra dosis nodig na dialyse.

Christensson BA ea. Pharmacokinetics of meropenem in subjects with various degrees of renal impairment. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1532-7.	3	T _{1/2} bij ESRD (n=4) 6,8 uur, AUC 393 mg*uur/l. t _{1/2} bij gezonde vrijwilligers (n=5) 0,9 uur, AUC 36,0 mg*uur/l. Regime: eenmalig 500 mg iv meropenem.	Doseringsadvies: 250-500 mg per 24 uur. Na elke hemodialysesessie is een additionele dosis nodig.
--	---	--	---

Overig

Opmerkingen

SPC Meronem 11-09-18.	Meropenem wordt geklaard door hemodialyse en hemofiltratie. De vereiste dosis dient te worden toegediend na beëindiging van de hemodialysecyclus. ClCr < 10 ml/min: 50% elke 24 uur.																																																												
Yokoyama Y ea. Dosing optimization of meropenem based on a pharmacokinetic analysis in patients receiving hemodiafiltration and an in vitro model. J Infect Chemother. 2018;24:92-98.	Meropenem (1g na elke dialyse (n=1) of 0.5g 1-2x daags (n=3)) werd toegediend bij 4 patiënten op intermitterende HDF (I-HDF). Klaring off dialyse 1.1 l/h; on dialyse 5.8 l/h. Table 3 Lowest %time above MIC (%T > MIC) for each day in one week at different MICs in plasma samples collected from patients receiving intermittent infusion hemodiafiltration, estimated using mean pharmacokinetics parameters (Vd, CL_{non-I-HDF} and CL_{I-HDF}), for meropenem regimens. <table><tr><th rowspan="2">Meropenem regimen (1 h infusion)</th><th colspan="6">MIC (µg/ml)</th></tr><tr><th>0.5</th><th>1</th><th>2</th><th>4</th><th>8</th><th>16</th></tr><tr><td>0.5 g after every dialysis session</td><td>62.5</td><td>19.2</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>0.25 g once daily</td><td>99.6</td><td>99.2</td><td>92.5</td><td>85.8</td><td>42.3</td><td>0</td></tr><tr><td>0.5 g once daily</td><td>99.6</td><td>99.6</td><td>99.2</td><td>92.5</td><td>85.8</td><td>42.3</td></tr></table> Auteurs: 0.5 mg 1x per dag lijkt geschikt voor empirische behandeling. 0.25 mg 1x per dag en 0.5 g na elke dialysesessie moet worden vermeden bij patiënten op I-HDF met ernstige infecties.	Meropenem regimen (1 h infusion)	MIC (µg/ml)						0.5	1	2	4	8	16	0.5 g after every dialysis session	62.5	19.2	0	0	0	0	0.25 g once daily	99.6	99.2	92.5	85.8	42.3	0	0.5 g once daily	99.6	99.6	99.2	92.5	85.8	42.3																										
Meropenem regimen (1 h infusion)	MIC (µg/ml)																																																												
	0.5	1	2	4	8	16																																																							
0.5 g after every dialysis session	62.5	19.2	0	0	0	0																																																							
0.25 g once daily	99.6	99.2	92.5	85.8	42.3	0																																																							
0.5 g once daily	99.6	99.6	99.2	92.5	85.8	42.3																																																							
Kawano S ea. Pharmacokinetics and dosing estimation of meropenem in Japanese patients receiving continuous venovenous hemodialysis. J Infect Chemother. 2015;21:476-8.	Meropenem 0.5 of 1 g elke 8 of 12 uur werd toegediend bij 4 patiënten op CVVHD. Table 2 Time above MIC (T > MIC) at different MICs in plasma during continuous venovenous hemodialysis, estimated using the mean pharmacokinetic parameters (V₁, K₁₂, K₂₁ and K₁₀; Table 1), for different meropenem regimens (0.5-h infusions). <table><tr><th>Meropenem regimen</th><th>T > MIC₁ µg/ml (%)</th><th>T > MIC₂ µg/ml (%)</th><th>T > MIC₄ µg/ml (%)</th><th>T > MIC₈ µg/ml (%)</th><th>T > MIC₁₆ µg/ml (%)</th></tr><tr><td>0.25 g every 24 h (0.25 g/day)</td><td>100</td><td>85</td><td>34</td><td>3</td><td>0</td></tr><tr><td>0.25 g every 12 h (0.5 g/day)</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>24</td><td>0</td></tr><tr><td>0.25 g every 8 h (0.75 g/day)</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>3</td></tr><tr><td>0.5 g every 24 h (0.5 g/day)</td><td>100</td><td>100</td><td>85</td><td>34</td><td>3</td></tr><tr><td>0.5 g every 12 h (1 g/day)</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>25</td></tr><tr><td>0.5 g every 8 h (1.5 g/day)</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td></tr><tr><td>1 g every 24 h (1 g/day)</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>85</td><td>33</td></tr><tr><td>1 g every 12 h (2 g/day)</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td></tr><tr><td>1 g every 8 h (3 g/day)</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td></tr></table> The MIC₅₀ values of meropenem against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolates from respiratory tract infections and surgical site infections were 4 and 16 µg/ml, respectively [10,11]. Auteurs: 0.5 g elke 8 uur, 1 g elke 8 of 12 uur zijn geschikte empirische doseringen om toe te passen bij patiënten op CVVHD. Er is in deze studie niet gekeken naar de veiligheid van genoemde doseringen.	Meropenem regimen	T > MIC ₁ µg/ml (%)	T > MIC ₂ µg/ml (%)	T > MIC ₄ µg/ml (%)	T > MIC ₈ µg/ml (%)	T > MIC ₁₆ µg/ml (%)	0.25 g every 24 h (0.25 g/day)	100	85	34	3	0	0.25 g every 12 h (0.5 g/day)	100	100	100	24	0	0.25 g every 8 h (0.75 g/day)	100	100	100	100	3	0.5 g every 24 h (0.5 g/day)	100	100	85	34	3	0.5 g every 12 h (1 g/day)	100	100	100	100	25	0.5 g every 8 h (1.5 g/day)	100	100	100	100	100	1 g every 24 h (1 g/day)	100	100	100	85	33	1 g every 12 h (2 g/day)	100	100	100	100	100	1 g every 8 h (3 g/day)	100	100	100	100	100
Meropenem regimen	T > MIC ₁ µg/ml (%)	T > MIC ₂ µg/ml (%)	T > MIC ₄ µg/ml (%)	T > MIC ₈ µg/ml (%)	T > MIC ₁₆ µg/ml (%)																																																								
0.25 g every 24 h (0.25 g/day)	100	85	34	3	0																																																								
0.25 g every 12 h (0.5 g/day)	100	100	100	24	0																																																								
0.25 g every 8 h (0.75 g/day)	100	100	100	100	3																																																								
0.5 g every 24 h (0.5 g/day)	100	100	85	34	3																																																								
0.5 g every 12 h (1 g/day)	100	100	100	100	25																																																								
0.5 g every 8 h (1.5 g/day)	100	100	100	100	100																																																								
1 g every 24 h (1 g/day)	100	100	100	85	33																																																								
1 g every 12 h (2 g/day)	100	100	100	100	100																																																								
1 g every 8 h (3 g/day)	100	100	100	100	100																																																								
Tegeder I ea. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous hemofiltration. Clin Pharmacol Ther. 1999;65(1):50-7.	Negen ernstig zieke patiënten met acuut nierfalen die continue venoveneuze hemofiltratie ondergingen kregen 500 mg meropenem i.v. 2 of 3x per dag. De farmacokinetische parameters kwamen overeen met die bij patiënten met 'end-stage renal failure'. Omdat hemofiltratie een belangrijke bijdrage levert aan de uitscheiding, is de aanbevolen dosering bij deze patiënten 100% hoger dan gebruikelijk om onderdosering te voorkomen.																																																												

Opmerkingen:

- Werkgroep 27-09-2021: ook bij advies IHD relatieve dosisaanpassing ipv advies met vaste keerdosis in het kader van consistentie.
- Werkgroep 16-11-2020: op IC wordt vaak 3 g per dag gegeven, geen toxiciteit gezien. In Erasmus loopt een vervolgstudie van Abdulla (Eur J Clin Pharmacol 2020) naar meropenemspiegels bij kritisch zieke patiënten.

	Wijziging kinetiek	Effect dialyse	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	Ja	27 september 2021