

Dialyse hemodialyse: amoxicilline + clavulaanzuur

6130

HD = hemodialyse, AMC = amoxicilline/clavulaanzuur, PTA = probability of target attainment

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Davies BE ea. Pharmacokinetics of amoxycillin and clavulanic acid in haemodialysis patients following intravenous administration of Augmentin. Br J Clin Pharmacol 1988;26:385-90.	2	T _{1/2} amoxicilline op niet-dialysedagen 13,6 uur, t _{1/2} tijdens dialyse 2,30 uur (tov literatuur: t _{1/2} 1,03 uur bij normale nierfunctie), 47,2% van amoxicillinedosering verwijderd door HD. T _{1/2} clavulaanzuur op niet-dialysedagen 4,4 uur, t _{1/2} tijdens dialyse 1,19 uur (tov literatuur: t _{1/2} 0,91 bij normale nierfunctie), 34% van clavulaanzuurdosering verwijderd door HD, bij 6 patiënten die 4 uur HD ondergingen en 1-malig iv 1 g amoxicilline/0,2 g clavulaanzuur kregen en een tweede dosis 2 uur voor start HD.	Auteurs: extra dosis aan eind dialyse nodig. De hoogte ervan hangt af van de timing van HD tov toediening en van duur HD.
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} amoxicilline tijdens HD 2,43 uur, tussen dialyses 12,63 uur (tov: t _{1/2} 10,12 uur bij Clcr 5-10 ml/min/1,73 m ² en t _{1/2} 1,95 uur bij normale nierfunctie) T _{1/2} clavulaanzuur tijdens HD 1,24 uur, tussen dialyses 3,81 uur (tov: t _{1/2} 3,30 uur bij Clcr 5-10 ml/min/1,73 m ² en 1,25 uur bij normale nierfunctie) bij 12 patiënten op 4-uur IHD die 6 uur voor start IHD 1 g amoxicilline + 200 mg clavulaanzuur kregen + een week later 500 mg amoxicilline + 125 mg clavulaanzuur (of omgekeerde volgorde, at random bepaald).	Auteurs: t _{1/2} amoxicilline/clavulaanzuur bij dialyse benadert t _{1/2} normale nierfunctie. Geen suggestie voor dosering bij dialyse.
Hui K ea. Int J Antimicrob Agents 2017;50:110-113. Impact of high-flux haemodialysis on the probability of target attainment for oral amoxicillin/clavulanic acid combination therapy.	2	simulatie van AMC concentration-time profiles van 1000 virtuele patiënten, gedurende 10 dagen. Elke patiënt onderging een 4-uurs high flux hemodialyse op dag 2,5,7 en 9. Seven different regimens commonly seen in clinical practice were explored. When AMC was dosed twice daily, the PTA was mostly ≥90% for both compounds regardless of when haemodialysis commenced. When administered once daily, the PTA was 20-30% for clavulanic acid and ≥90% for amoxicillin.	The simulations suggest that once-daily orally administered AMC in patients receiving high-flux haemodialysis may result in insufficient concentrations of clavulanic acid to effectively treat infections, especially on days when haemodialysis occurs. PTA = probability of target attainment

Overig	Opmerkingen
SPC amoxicilline/clavulaanzuur Fresenius Kabi 2-2-2023.	Amoxicilline/clavulaanzuur kan via hemodialyse uit de circulatie verwijderd worden. Startdosering van 1000 mg/200 mg gevolgd door iedere 24 uur 500 mg/100 mg, plus een dosering van 500 mg/ 100 aan het einde van de dialyse (als de serumconcentraties van zowel amoxicilline als clavulaanzuur afgenomen zijn).
SPC Augmentin 22-2-2023	Hemodialyse: 500 mg/125 mg elke 24 uur plus 500 mg/125 mg tijdens de dialyse, herhalen aan het einde van de dialyse (aangezien de serumconcentraties van zowel amoxicilline als clavulaanzuur afgenomen zijn)

De Schuyter K ea. Optimizing Amoxicillin/Clavulanic Acid Dosing Regimens in Patients on Maintenance High-Flux Hemodialysis Am J Kidney Dis 2021 78:153- 6.	Op basis van data uit een observationele prospectieve studie met 26 patiënten op intermitterende hemodialyse (high-flux) is een populatie-PK-model (nonlinear mixed effect 2-compartment model) ontwikkeld. Verschillende doseerregimes zijn gesimuleerd mbv Monte Carlo simulaties. Amoxicillin PTA was based on targeting a MIC of 8 mg/L for greater than 50% of treatment time, based on EUCAST. Regimes: Oraal: 500/125 mg elke 24, 12 en 8u; 875/125 mg elke 24, 12 en 8 uur Parenteraal: 500/100 mg elk 24, 12 en 8 uur met oplaaddosis 1000/200 mg; 1000/200 elk 12 en 8 uur na hemodialyse. All simulated dosing strategies for amoxicillin achieved adequate PK/PD target attainment (PTA > 90%) and showed accumulation over time, while simulated clavulanic acid concentration-time profiles showed no to minimal accumulation, not even with high dosing. Auteurs: In conclusion, dosing adjustments of amoxicillin for reduced kidney function should be primarily based on the PK of clavulanic acid considering that toxicity of amoxicillin is not dose-dependent within the reported range. We conclude that 500 mg/125 mg orally every 8 hours and 500 mg/100 mg IV every 8 hours after an IV loading dose of 1,000 mg/200 mg would reach sufficient exposure of clavulanic acid while minimizing significant accumulation of amoxicillin. Considering high dialyzer clearance, dosing should be scheduled postdialysis.
Lonsdale DO ea. Amoxicillin-clavulanate dosing in the intensive care unit: the additive effect of renal replacement therapy in a patient with normal kidney function. Chemotherapy 2019;64:173-6. doi: 10.1159/000505057.	Casus: man (44) met normale nierfunctie op beademing en CVVHD vanwege carbamazepine-intoxicatie. AMC 1000/200 elke 8 uur gestart vanwege aspiratie pneumonie. Totale klaring amoxicilline 14.6 l/uur, CVVHDF klaring 3.2 l/uur. Clavulaanzuur werd niet gemeten. Comparing the drug amount in plasma and urine (scaling concentrations by volume of distribution and urine volume) gives an AUC of 1486 mg.h and 718 mg.h, respectively. This suggests that 48% of plasma clearance was via native renal function.
Amoxicilline oraal. Simulaties m.b.v. MWPharm++ van gemiddelde concentratie van amoxicilline in verschillende dosering bij verschillende nierfuncties en een standaard patiënt, 70 kg, 1,70 m en het populatie farmacokinetisch model zoals dat beschikbaar is. Data on file. September 2020.	Concluderend wordt bij een GFR van 10 ml/min met alle orale doseerschema's de target gehaald, bij 30 ml/min eveneens, mits een %T>8 mg/L van 40% acceptabel wordt geacht. Bij een GFR van 50 ml/min bij alle 3 en 4 dd schema's alsmede bij 2 dd 1000 mg, en bij een GFR van 90 ml/min alle 4 dd schema's en van de 3 dd schema's uitsluitend 3 dd 875 en 3 dd 1000 mg.

Opmerkingen:

- Werkgroep 31-5-2023: dosering amoxicilline parenteraal aanpassen is (net als bij amoxicilline monopreparaat) niet nodig ivm grote therapeutische breedte. Dosering clavulaanzuur bij intermitterende hemodialyse obv De Schuyter (3dd 100 mg is veilig en effectief).
- Werkgroep 12-1-2021: bij CVVH (continue venoveneuze hemodialyse/hemo(dia)filtratie) amoxicilline standaarddosering passend bij de indicatie + clavulaanzuur standaarddosis 2x per dag, om onderbehandeling te voorkomen. Patiënten die CVVH ondergaan, hebben vaak een ernstig ziektebeeld waarbij hogere doseringen amoxicilline zijn geïndiceerd.
Orale toediening bij HD: Amoxicilline/clavulaanzuur 875/125 mg 2x per dag is geen geschikt alternatief. Uit simulaties blijkt dat met 2 maal daags doseren mogelijk niet bij alle patiënten met creatinineklaring kleiner dan 30 ml/min de concentratie amoxicilline voldoende lang boven de MIC is. Amoxicilline/clavulaanzuur wordt veelal als korte kuur gebruikt bij niet ernstig zieke patiënten. Het risico op onderbehandeling is groter dan het risico op leverschade door clavulaanzuur. De bijwerkingen van clavulaanzuur vallen mee, afwijkende leverwaarden herstellen zich bijvoorbeeld weer na de kuur. Aanpassen dosering is niet nodig.
- Werkgroep 15-9-2020: bij CVVH amoxicilline standaarddosis passend bij de indicatie 4x per dag + clavulaanzuur standaarddosis 2x per dag. Standaard zin bij hoge doseringen bij CVVH: Bij kritisch zieke patiënten wordt gedurende de eerste dagen van de behandeling in het algemeen hoog gedoseerd om risico

op onderbehandeling te voorkomen. Na de acute fase kan op geleide van de klinische respons de dosering worden aangepast aan de nierfunctie.

	Wijziging kinetiek	Effect dialyse	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	Ja	31 mei 2023