

RYGB= Roux-en- Y gastric bypass, BMI= body mass index, AUC = area under the curve, C_{max}= maximale concentratie, t_{max}= tijd tot maximale concentratie, t_{1/2}= halfwaardetijd, GB= gastric bypass, AMX= amoxicilline, CVAT= nierslagpijn, MIC=minimum inhibitory concentration

Samenvatting

Bij patiënten waarbij voorafgaand aan RYGB en na RYGB de amoxicillineconcentratie is gemeten was de amoxicillineconcentratie hoger na RYGB. De blootstelling is nog steeds lager dan voor de referentiegroep met gezonde vrijwilligers. Er zijn echter geen aanwijzingen dat deze onvoldoende is. Daarom is actie niet nodig.

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg en chirurgie	Effect	Opmerkingen
Rocha et al. Impact of bariatric surgery on the pharmacokinetics parameters, Obesity Surgery 2018; 29:917-927. Voor referentiegroep (niet-obese patiënten): Oliveira et al. Comperative bioavailability of 4 amoxicillin formulations in healthy human volunteers after single dose administration. Int J Clin Pharmacol Ther. 2001;39(4):167-72	2	RYGB (n=8) (2 maanden geleden) BMI 46,21 ± 2,82 kg/m² (pre) BMI 39,82 ± 3,32 kg/m² (post) Gewicht: 119,44 ± 22,40 kg vs. 102,41 ± 19,50 kg	Studie: gerandomiseerde, open-label, single-dose clinical trial met twee behandelperioden 8 patiënten kregen oraal 500 mg AMX vóór RYGB en 2 maanden na RYGB. De amoxicillineconcentraties zijn tot 8 uur na inname gemeten. <u>RYGB-patiënten preoperatief versus 2 maanden na operatie:</u> -AUC 2,03 ± 0,77 µg/uur/ml (voor) en 7,21 ± 5,13 µg/uur/ml (na) → AUC nam toe en was significant -C_{max} 0,62 ± 0,14 µg/ml (voor) en 1,77 ± 1,19 µg/ml (na) → C_{max} nam toe en was significant -T_{max} 2,31 ± 0,59 uur (voor) en 2,75 ± 1,13 uur (na) → nam toe maar niet significant -t_{1/2} 1,30 ± 0,22 uur (voor) en 1,96 ± 1,16 uur (na) → t_{1/2} nam toe maar niet significant <u>Referentiegroep:</u> De niet-obese vrijwilligers zijn door dezelfde groep onderzocht in Oliveira et al. 48 patiënten kregen o.a. een éénmalige orale toediening van 500mg AMX. De amoxicillineconcentraties zijn tot 12 uur na inname gemeten. -AUC 12,44 - 12,05 µg/uur/ml -C_{max} 4,94 - 5,31 µg/ml	Auteurs: De waargenomen veranderingen in de farmacokinetiek van AMX suggereren dat de proefpersonen na RYGB een aanzienlijke toename van de systemische AMX-blootstelling hadden. Ondanks deze toename was de blootstelling echter lager dan de waarden die werden gerapporteerd voor niet-obese vrijwilligers. (Oliveira et al. 2001) GIC: -korte postoperatieve periode (2 maanden) om het effect in de farmacokinetiek van AMX te evalueren. -Na RYGB zijn de patiënten nog steeds obese (gemiddelde BMI 39,82 kg/m²)
Peters J et al. Influence of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the pharmacokinetics	2	RYGB (n=8) (1 week en 1 jaar	Cross-over studie met 3 behandelperioden.	Dit is één van de twee soortgelijke cross-over studies met 3 perioden van Oswald et al. Naast AMX kregen de patiënten

of paracetamol, talinolol and amoxicillin in obese patients. Presented at: Drug Metabolism Reviews 2010; 42:309. <u>Voor referentiegroep:</u> Thambavita D et al. Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Amoxicillin Trihydrate. J Pharm Sci. 2017;106(10):2930-45		na operatie) BMI 44,3 – 61,9 kg/m²	8 patiënten kregen o.a. AMX 250 mg oraal vóór RYGB en na RYGB. De concentraties zijn vóór, 1 week na en 1 jaar na RYGB gemeten. <u>RYGB-patiënten preoperatief versus post-operatief:</u> -AUC_{0-24h} 7,47 ± 4,58 µg/uur/ml (voor) en 8,23 ± 1,65 µg/uur/ml (na) → AUC nam toe, maar niet significant -C_{max} 2,57 ± 1,51 µg/ml (voor) en 3,84 ± 1,45 µg/ml (na) → C_{max} nam toe en was significant <u>Referentiegroep:</u> AMX 250mg in tabletvorm geeft: -AUC_{0-inf} 9,8 -13,24 mg/uur/L -C_{max} 3,8 – 10,4 mg/L	ook acetaminophen en talinolol voor en na GBP. Auteurs: De absorptie van amoxicilline is verhoogd na RYGB. Dit is niet in overeenstemming met wat de onderzoekers hadden verwacht. Het mechanisme achter de verhoogde absorptie is onduidelijk. <u>GIC:</u> - onbekend wat BMI na GB was - de AUC en C_{max} na RYGB liggen lager dan bij de referentiegroep. Echter, er zijn geen MIC-waarden of t>MIC genoemd in deze studie.
Data uit Edward et al. 2012 (review) Oswald S et al. Influence of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the disposition of paracetamol, talinolol and amoxicillin in obese patients (abstract). Presented at: Clinical Pharmacology and Therapeutics. American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Dallas, TX, March 2, 2011.	2	RYGB (n=12) (1 week en 1 jaar na operatie)	Cross-over studie met 3 behandelingsperioden. 12 patiënten kregen o.a. AMX oraal vóór RYGB en na RYGB. De concentraties zijn vóór, 1 week na en 1 jaar na RYGB gemeten. <u>RYGB-patiënten preoperatief versus post-operatief:</u> -geen statistisch significante verschillen tussen AUC en C_{max} vóór en na RYGB (1 week en 1 jaar)	Dit is één van de twee soortgelijke cross-over studies met 3 perioden van Oswald et al. Naast AMX kregen de patiënten ook acetaminophen en talinolol voor en na GBP. <u>GIC:</u> - geen gegevens over BMI en dosering - geen AUC en C_{max} waarden bekend - de resultaten suggereren dat dosisaanpassing na RYGB niet nodig is
Montanha et al. Reduced bioavailability of oral amoxicillin tablets compared to suspensions in RYGB bariatric subjects. Presented at British Pharmacological Society 2019	2	RYGB (n=20) (3 mnd – 10 jaar na operatie) gem. 41,25 mnd. Gewicht 79,76 ± 12,55 kg BMI 29,88 ± 4,36 kg/m²	Gerandomiseerde, dubbelblinde cross-over studie waarbij gekeken is naar de biologische beschikbaarheid van AMX tablet en AMX suspensie in patiënten die minstens 3 maanden geleden een RYGB hebben ondergaan. 20 patiënten kregen of 875 mg AMX in tabletvorm of 800 mg AMX suspensie. Er was een washout periode van 7 dagen tussen tablet en suspensie. De amoxicillineconcentraties zijn tot 8 uur na inname gemeten. <u>Resultaten:</u> -C_{max} 8.73 ± 3.26 mg/L (suspensie) en 7.42 ± 2.99 mg/L (tablet)	Conclusie auteurs: - Volgens de resultaten van deze studie vertoonden AMX-tabletten een lagere biologische beschikbaarheid dan de suspensieformulering bij RYGB-proefpersonen (niet significant). Verder was de totale absorptie lager in vergelijking tot de absorptie in gezonde patiënten ongeacht de formulering van AMX. - Beide formuleringen bereikten de tijd boven de MIC (4mg/L) voor de meeste pathogenen waarvoor AMX wordt aanbevolen. <u>GIC:</u> -Dosisaanpassing van AMX na RYGB lijkt niet nodig te zijn, ondanks het grote verschil in AUC_{0-inf} en C_{max} met de referentiegroep.

Voor referentiegroep: Baglie S et al. Comparative bioavailability of 875 mg amoxicillin tablets in healthy human volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther. 2005;43:350-4		Referentie groep: N=26 BMI 18,5 – 24,9 kg/m²	→ suspensie geeft een hogere C_{max} dan tablet (niet significant) -T_{max} 1.7 ± 0.86 uur (suspensie) en 2 ± 0.76 uur (tablet) → T_{max} van suspensie was eerder dan die van tablet -AUC₀₋₈: 26.82 ± 8.18 mg/uur/L (suspensie) en 22.14 ± 7.51 mg/uur/L (tablet) → lagere AUC bij tablet (niet significant) -AUC_{0-inf} : 27.59 ± 8.32 mg/uur/L (suspensie) en 23.10 ± 7.41 mg/uur/L (tablet) → lagere AUC bij tablet (niet significant) Referentiegroep: De patiënten kregen 875 mg AMX tablet -AUC_{0-inf} 55,42 ± 16,85 mg/uur/L -C_{max} 18,59 ± 6,3 mg/L -T_{max} 2,04 ± 0,75 uur -t_{1/2} 1,49 ± 1,57 uur Zowel AMX van 875 mg (tablet) en 800 mg (suspensie) bereikten de t>MIC die nodig is om infecties veroorzaakt door pathogenen met een MIC lager dan 4 mg/L te behandelen.	-De suspensie bevat suiker: inname van koolhydraten na een RYBG kan dumpingsyndroom uitlokken.
--	--	---	--	---

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
SPC amoxicilline 02 juli 2019		-Geen informatie over BC.	
Magee SR et al. Malabsorption of oral antibiotics in pregnancy after gastric bypass surgery. J Am Board Fam Med 2007;20:310-13	RYGB in het verleden (3 jaar)	Een 29-jarige zwangere vrouw die een RYGB-operatie heeft gehad, vertoonde tekenen van een urineweginfectie. <u>Medicatie:</u> -oraal AMX → werkt niet, bacteriegroei E.coli -oraal nitrofurantoïne → werkt niet, bacteriegroei E.coli -opgenomen in het ziekenhuis n.a.v. misselijkheid, braken, koorts en CVAT → reageerde goed op 24 uur ceftriaxon i.v. -naar huis gestuurd met amoxicilline/clavulaanzuur 500mg gedurende 5 dagen als profylaxe → na 5 dagen geen bacteriegroei -Na 10 dagen opnieuw opgenomen in het ziekenhuis met koorts en CVAT → kreeg 48 uur ceftriaxon i.v. -naar huis gestuurd met 1 keer per week intramusculair ceftriaxon als profylaxe → vrij van infectie	Auteurs: Behandeling met amoxicilline, nitrofurantoïne en amoxicilline / clavulanaat voorkwam niet de ontwikkeling van pyelonefritis ondanks therapietrouw en bacteriegevoeligheid voor alle drie antibiotica. De patiënt werd opgenomen in het ziekenhuis en kreeg IV-infusie van ceftriaxon, gevolgd door wekelijkse IM-injecties ter preventie. De patiënt bleef vanaf dat moment infectievrij. <u>GIC:</u> -onvoldoende informatie over doseringen, farmacokinetische parameters, BMI en lichaamsgewicht. -niet duidelijk of er een afname in de absorptie van AMX was. Het is onduidelijk of het niet aanslaan van de orale medicatie aan een afname in absorptie lag

			of inherent was aan de toestand van de patiënt. Er kan op basis van deze gegevens geen uitspraak gedaan worden over dosisaanpassing van AMX na RYGB.
--	--	--	--

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

Opmerkingen:

-Bij bètalactam antibiotica wordt er voor een bacteriologisch effect (genezingspercentage van 85-100%) gestreefd naar $fT > MIC$ van minstens 40%

-Een MIC van >4 mg/L dient aangehouden te worden bij patiënten geïnfecteerd met Enterobacteriaceae of Enterococcus spp. Resistent.

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Onbekend	Nee	10 februari 2020