

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 distributievolume 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 Augmentin	Bij nierinsufficiëntie is de uitscheiding van clavulaanzuur en amoxicilline via de nieren vertraagd. Oplaaddosis mag niet veranderd worden. Totale dagelijkse dosis Augmentin (uitgedrukt in hoeveelheden amoxicilline) max: GFR 10-30 ml/min: oraal 500 mg 2 dd; i.v. aanvang 1000 mg, daarna 500 mg 2dd; GFR < 10 ml/min: oraal 500 mg per dag; i.v. aanvang 1000 mg, daarna 500 mg 1dd.
SPC Amoxicilline / clavulaanzuur Sandoz	Clcr 10-30 ml/min: 500 mg amoxicilline + 125 mg clavulaanzuur elke 12 uur; Clcr < 10 ml/min: 500 mg amoxicilline + 125 mg clavulaanzuur elke 24 uur.
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 computer simulatie 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.

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 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.
---	---

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

Opmerkingen:

- Werkgroep 12-1-2021: Amoxicilline/clavulaanzuur 875/125 mg 2x per dag is geen geschikt alternatief voor 500/125 mg 3x per dag. 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 31-10-2018: bij Clcr < 10 ml/min: 875/125 mg 2x per dag. SPC adviseert max. 125 mg clavulaanzuur per 24 uur. Bewust afwijken van advies in SPC om fouten te voorkomen (bij gebruik van 2 preparaten). Wordt veel voorgeschreven en er worden weinig bijwerkingen gezien.
- Werkgroep 6-1-2015: oraal 2 verschillende preparaten geven is niet praktisch. Advies: in geval van amox/clav 500/125 mg 3x per dag dosering aanpassen naar amox/clav 875/125 mg 2x per dag. Parenteraal blijft het advies: geef amoxicilline in de standaarddosering passend bij de indicatie en geef clavulaanzuur elke 12 uur
- 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.

Clcr < 10 ml/min:

- 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. AUC amoxicilline op de niet-dialysedag is 73.13 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Deze AUC waarden zijn veel groter dan waarden gevonden voor personen met een normale nierfunctie in andere studies (21.94 en 20.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). "the clearance of clavulanic acid is delayed in renal disease." "Renal disease delays the elimination of amoxicillin"
- 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. Toename $t_{1/2}$ (van 1.03 naar 13.6 uur) en MRT (van 1.53 naar 19.2 uur) bij 6 dialysepatiënten in vergelijking met personen met een normale nierfunctie in andere studies na 1-malig 1.2 g Augmentin intraveneus. Een tweede dosis is toegediend 2 uur voor het begin van de dialysesessie. De klaring is lager bij de dialysepatiënten.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Nee	-	12 januari 2021