

Duidelijkheid over doseerregime amoxicilline + clavulaanzuur bij IC-patiënten blijft nog uit

R.A.M. Siemeling-Adema ^{a*}, P. Brummelhuis-Visser ^a,
B.J.F. Liebrand ^b, D.R. Jagernath ^c, F.G.C. Heilmann ^d en
H.G.J. Oldenhof ^a

^a Afdeling klinische farmacie, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo/Hengelo.

^b Afdeling anesthesiologie/intensive care, Ziekenhuisgroep Twente, Hengelo.

^c Afdeling interne geneeskunde/intensive care, Ziekenhuisgroep Twente, Almelo.

^d Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek, Enschede.

* Thans werkzaam bij de ziekenhuisapotheek van het Flevoziekenhuis.

Correspondentie: msiemeling@flevoziekenhuis.nl.

KERNPUNTEN

- Met dit onderzoek is inzicht verkregen in het bestaande doseerregime met betrekking tot de combinatie amoxicilline + clavulaanzuur op de IC.
- 34% van de onderzochte patiënten behaalde onder het bestaande doseerregime geen adequate serumdalspiegel.
- In afwachting van nader onderzoek naar de determinanten voor een adequate serumdalspiegel, verdient het aanbeveling de serumdalspiegel van amoxicilline voor IC-patiënten te bepalen.

De antibioticacombinatie amoxicilline + clavulaanzuur wordt frequent toegepast op afdelingen voor intensive care (IC). Verminderde werking of uitval van nieren maakt het noodzakelijk de dosering van de combinatie aan te passen. Deze aanpassing is niet specifiek onderzocht bij IC-patiënten. Juist in deze populatie is veelal sprake van een complex ziektebeeld, waarbij zich daarnaast vaak enige over- dan wel ondervulling voordoet. Dit gaat gepaard met een variabel verdelingsvolume en een mogelijk afwijkende kinetiek, waardoor aanpassing alleen op basis van nierfunctie onvoldoende kan zijn.

De klinische uitkomst voor een IC-patiënt wordt positief beïnvloed door zo vroeg mogelijk een adequate antibiotische therapie in te stellen [1]. Zowel de keuze als de dosering van het antibioticum is daarbij essentieel. Voor amoxicilline + clavulaanzuur betekent dit volgens de Eucast-richtlijnen [2] een serumdalspiegel van amoxicilline boven de waarde van de minimaal remmende concentratie (MRC) van het gekweekte micro-organisme, of, indien de behandeling empirisch ingesteld wordt, een dalspiegel van 4,0 mg/l of hoger. Bij penicillinen is van belang dat de serumconcentratie gedurende de gehele periode boven de MRC ligt. Dit onderzoek heeft tot doel te beoordelen of het bestaande doseerregime ook bij IC-patiënten leidt tot een adequate serumdalspiegel van amoxicilline.

ABSTRACT

Answers concerning dosage regimen of amoxicillin + clavulanic acid in intensive care patients remain forthcoming

OBJECTIVE

To check whether the regular dosage regimen of the combination amoxicillin + clavulanic acid leads to an adequate trough serum level of amoxicillin in intensive care patients. Amoxicillin + clavulanic acid is an antibiotic that is frequently used on the intensive care unit (ICU). The ICU patient has got a complex set of clinical variables. Dosage adjustments are deliberately made in renal failure or renal dysfunction.

DESIGN

Observatory study in ICU patients of the Ziekenhuisgroep Twente (ZGT), the Netherlands.

METHODS

Included in this study were ICU patients in the ZGT who were treated with amoxicillin + clavulanic acid, had an APACHE-score above 10 and had a minimum age of 18 years. 150 patients were included, 100 patients were available for analysis. The amoxicillin trough serum levels have been measured by an LC-MS-MS method.

RESULTS

66% of the patients reached an adequate trough serum level. In one third of the patients the concentration of amoxicillin was too low. There is neither a relationship between an adequate trough serum level and time spent in the ICU ward, nor between an adequate trough serum level and the duration of ventilatory support, only between an adequate trough serum level and the MDRD value.

CONCLUSION

One third of the included patients had inadequate serum trough levels of amoxicillin. It is advisable to measure the trough serum level of amoxicillin + clavulanic acid in ICU patients.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(10):168-171

Methoden

Het onderzoek vond plaats op de IC's van de Ziekenhuisgroep Twente, locaties Almelo en Hengelo, en was observationeel van aard. Het is beoordeeld als niet toetsplichtig op grond van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. In het kader van dit onderzoek zijn alleen een of meer bloedmonsters afgenomen uit een centrale lijn die reeds voor een standaardbehandeling was aangelegd. De behandeling van de patiënt is door dit onderzoek niet gewijzigd.

De Ziekenhuisgroep Twente hanteert een standaarddosering amoxicilline + clavulaanzuur van viermaal daags 1200 mg (amoxicil-

line 1000 mg + clavulaanzuur 200 mg); bij matige nierfunctiestoornissen met een berekende glomerulaire filtratiesnelheid (MDRD) van 10-30 ml/min wordt de dosis aangepast naar tweemaal daags 1200 milligram [3] en bij ernstige nierfunctiestoornissen met een MDRD-waarde <10 ml/min, zal de dosis (verder) worden aangepast naar eenmaal daags 1200 mg. Indien de patiënt wordt behandeld met continue veno-veneuze hemodialyse, wordt tweemaal daags 1200 mg als dosering aangehouden [4].

Patiënten

Alle IC-patiënten die amoxicilline + clavulaanzuur intraveneus toegediend kregen, met een leeftijd van 18 jaar of ouder en een Apache-score van minimaal 10, zijn in het onderzoek geïnculdeerd. De volgende (patiënt)gegevens zijn verzameld: geslacht, leeftijd bij inclusie, lengte, gewicht, BMI, dosering, startdatum en stopdatum van amoxicilline + clavulaanzuur, eventuele dosiswijziging(en), gekweekte micro-organismen, MRC van de geïsoleerde micro-organismen, focus van de infectie, Apache-score, reden opname IC, datum opname IC, datum ontslag IC, ligduur IC, aantal beademingsdagen, creatininegehalte, ureumgehalte, C-reactief proteïne, leukocyten, vochtbalans, temperatuur, overige medicatie en aantal dagen continue veno-veneuze hemodialyse of andere vorm van hemodialyse.

Als primair eindpunt is gedefinieerd het percentage patiënten met een adequate serumdalspiegel amoxicilline. Over een adequate dalspiegel wordt gesproken indien de MRC dan wel de empirische MRC kleiner is dan de gemeten serumconcentratie. Indien de MRC niet bepaald is, is gekozen voor een waarde van 4,0 mg/l op basis van de Eucast-richtlijnen [2]. Van iedere patiënt is de eerst gemeten amoxicillinedalspiegel genomen voor de statistische analyse, aangezien niet van alle patiënten meerdere dalspiegels beschikbaar waren.

De secundaire onderzoeksvragen betroffen de relatie tussen het bereiken van een inadequate dalspiegel amoxicilline en de ligduur op de IC, respectievelijk het aantal beademingsdagen en de relatie tussen het percentage patiënten met een inadequate dalspiegel amoxicilline en de klaring op basis van creatinine (MDRD-waarde).

Bepaling amoxicilline

Van alle patiënten is dagelijks, zolang zij met amoxicilline + clavulaanzuur behandeld werden en een centrale lijn hadden, een amoxicillinedalspiegel bepaald. Gezien de korte halfwaardetijd en de snelle ontleding van clavulaanzuur is in dit onderzoek ervoor gekozen uitsluitend de amoxicillinedalspiegel te meten. De serummonsters zijn voor de ochtendgift afgenomen, na afname zijn deze direct geëtiketteerd en in de koelkast geplaatst. Hierna zijn de monsters dezelfde of de eerstvolgende werkdag afgedraaid en ingevroren bij -30°C. Aan het einde van de inclusieperiode zijn

met een LC-MS-MS-methode de dalspiegels bepaald. Deze analyse-methode is speciaal voor dit onderzoek ontwikkeld.

Als HPLC is een Shimadzu-systeem gebruikt met twee pompen (LC-20AD), een degasser (DGU-20A5), een autosampler (SIL-20AC) en een kolomoven (CTO-20A). De MS-MS was de 3200 Q-trap van Applied Biosystems. Chemicaliën: mierenzuur (Fluka, p.a. mass spectroscopy), acetonitril (Biosolve, LCMS), water (Biosolve, LCMS) en amoxicilline (Sigma). De monsteropwerking bestond uit het laten neerslaan van de eiwitten met een mengsel van acetonitril en mierenzuur. De scheiding is gerealiseerd met een Symmetry C18 kolom (150 mm × 3,9 mm, dp 5 µm), gebruikmakend van 90% water + mierenzuur 249 + 1 met 10% acetonitril als eluens met een snelheid van 1,0 ml/minuut. De detectie vond plaats met elektro-spray-ionisatie in de postieve multiële reactiemode, de gemeten iontransitieovergangen waren die van 366,1 naar 114,1 en van 366,1 naar 208,2 (m/z). De kalibratielij is lineair van 0,1 mg/l tot en met 25 mg/l.

Statistiek

De basiskarakteristieken zijn gerapporteerd als gemiddelden (SD) of als getallen met corresponderende percentages voor categorische variabelen, verdeeld in patiënten met een amoxicillineconcentratie hoger dan de MRC-waarde en patiënten met een amoxicillineconcentratie gelijk aan of lager dan de MRC-waarde. Indien de variabelen niet normaal verdeeld waren, zouden de waarden gerapporteerd worden als een mediaan met de daarbij behorende spreiding. Indien de variabelen normaal verdeeld waren, werd als eerste een t-test uitgevoerd. Deze test bepaalde of een onderverdeling van onafhankelijke variabelen geassocieerd kon worden met de dalspiegel van amoxicilline. Voor de verdelingsvrije variabelen is dit gedaan met behulp van een Mann-Whitney-U-test. Vergelijkingen tussen de groepen nominaal verdeelde of ordinaal verdeelde variabelen werden indien mogelijk uitgevoerd met de chikwadrattest of met Fisher's exacttest.

De op voorhand vastgestelde lijst met versturende variabelen bevatte: geslacht, leeftijd bij inclusie, lengte, gewicht, BMI, dosering amoxicilline, aantal dagen amoxicilline, dosiswijziging amoxicilline (indien van toepassing), micro-organismen, MRC van het/de micro-organisme(n), focus infectie, Apache-score, reden opname op IC, aantal beademingsdagen, creatininegehalte, ureumgehalte, C-reactief proteïne, leukocyten, vochtbalans, temperatuur en overige medicatie. Alleen de variabelen die in verband gebracht werden met de amoxicillineconcentratie met een significantie van $p = 0,15$ of minder, werden getest op een verband met de ligduur op de IC. Als dit verband er was, zijn deze variabelen ook beschouwd als mogelijk versturende variabelen in relatie met de amoxicillineconcentratie in serum en het aantal beademingsdagen.

Voor de bovengenoemde analyse is gebruikgemaakt van SPSS.

TABEL 1
Patiëntenkarakteristieken

Geslacht (aantal patiënten)	
• mannen	56
• vrouwen	44
Leeftijd [jaren; gemiddelde (spreiding)]	67 (13)
BMI [gemiddelde (spreiding)]	27 (6)
Apache-score [gemiddelde (spreiding)]	24 (9)
Opnameduur IC [dagen; mediaan (spreiding)]	4 (1-64)
Beademing [dagen; mediaan (spreiding)]	3 (0-55)
Focus infectie (aantal patiënten)	
• long	55
• buik	38
• overig	7
Reden opname (aantal patiënten)	
• pneumonie	22
• sepsis	22
• overig	66
Kweekmateriaal (aantal patiënten)	
• sputum	16
• bloed	14
• buikvocht	3
• wondvocht	3
• overig	5
• totaal	41

Resultaten

Van augustus 2008 tot en met half februari 2009 zijn in totaal 150 patiënten in het onderzoek geïnccludeerd, 3 patiënten vielen af vanwege een te lage Apache-score, 1 patiënt vanwege zijn leeftijd (17 jaar), 8 patiënten zijn dubbel geïnccludeerd door heropname en 1 patiënt is driemaal geïnccludeerd door heropname. Bij deze patiënten is alleen de eerste IC-opname gedurende de looptijd van dit onderzoek meegenomen. Bij 27 patiënten zijn geen bloedmonsters afgenomen, bij 7 patiënten is het inclusieformulier zoekgeraakt en waren de serummonsters niet te koppelen aan een patiënt. Bij 2 patiënten was vanwege het ontbreken van gegevens in het medisch en/of verpleegkundig dossier de Apache-score achteraf niet meer te berekenen. Door deze oorzaken zijn in totaal 50 patiënten uitgevallen en zijn 100 patiënten beschikbaar voor analyse. Tabel 1 geeft de patiëntkarakteristieken weer.

Primaire onderzoeksvraag

Bij 41 patiënten is een kweek afgenomen en is van het micro-organisme de MRC bepaald. Hiermee komt 90% van de patiënten op een

richtwaarde van 4,0 mg/l uit, 5% ligt in het intermediaire gevoeligheidsgebied en 5% ligt in het resistente gebied voor amoxicilline + clavulaanzuur. Een overzicht is weergegeven in tabel 2.

Een voldoende hoge concentratie amoxicilline in serum is bereikt bij 66% van de totale patiëntenpopulatie. In de groep met een MRC tot en met 4,0 mg/l behaalde 71% (64 van 90 patiënten) een adequate dalspiegel. In deze groep hadden 40 van de 90 patiënten (44%) een dalspiegel van 8,0 mg/l of hoger.

Secundaire onderzoeksvragen

Tussen de groep met een adequate serumconcentratie en de groep zonder adequate serumconcentratie is geen significant verschil aantoonbaar met betrekking tot ligduur op de IC, respectievelijk het aantal beademingsdagen (tabel 3). Wel is er een significant verschil aantoonbaar tussen de groep met een adequate serumdalspiegel en de groep zonder adequate serumdalspiegel in relatie tot de MDRD-waarde.

Tot slot is gekeken of er een specifieke reden voor het niet behalen van een adequate dalspiegel aangewezen kon worden. Lineaire regressieanalyse van de gegevens laat een verband zien tussen inadequate dalspiegel en de Apache-score en de MDRD-waarde. Een hogere Apache-score in combinatie met een lagere MDRD-waarde geeft een grotere kans op een adequate serumdalspiegel.

Volgen van advies omtrent doseerregime

Uit analyse blijkt dat 14% van de patiënten een volgens het bestaande doseerregime van de Ziekenhuisgroep Twente te lage dosering amoxicilline + clavulaanzuur krijgt. Er is gekeken naar de dosering op de eerste dag. Een aantal patiënten ontving op dag 1 een lagere dosering dan op dag 2, veroorzaakt door de start met amoxicilline + clavulaanzuur in de loop van dag 1. Deze patiënten zijn niet geclassificeerd als te laag gedoseerd. Verdere beschouwing laat zien dat de groep ondergedoseerde patiënten op basis van de MDRD-waarde gelijk verdeeld is over de groep met een adequate amoxicillinedalspiegel (13%) en de groep met een niet-adequate spiegel (17%).

Alle 11 patiënten die nierfunctievervangende therapie krijgen in de vorm van continue veno-veneuze hemodialyse, hebben een adequate serumspiegel. De dosering liep uiteen van 1200 tot 4800 mg per dag. Van hen kregen 7 patiënten een dosering van een- of tweemaal daags 1200 mg en 4 patiënten een dosering van viermaal daags 1200 mg. De gemeten serumspiegels lagen tussen 10 en 25 mg/l.

Indien de 14 patiënten met een te lage dosering evenals de patiënten die continue veno-veneuze hemodialyse ondergingen, niet werden meegenomen in de analyse, haalde 41% van de patiënten (31 van 75) geen adequate dalspiegel.

TABEL 2

Overzicht MRC en adequate spiegel

Klinisch breekpunt	MRC (mg/l)	MRC bepaald n = 41	MRC empirisch n = 59	Totaal n = 100	Adequate dalspiegel n = 66
Gevoelig	4,0	31	59	90	64
Intermediair	8,0	5	0	5	2
Resistent	16,0	2	0	2	0
Resistent	>32,0	3	0	3	0

TABEL 3

Overzicht statistische gegevens secundaire analyses

	Adequaat behandeld	Niet adequaat behandeld	p-waarde
Aantal ligdagen op IC (mediaan)	4	4	0,51
Aantal beademingsdagen (mediaan)	3	3	0,34
MDRD-waarde (mediaan; ml/min per 1,73 m ²)	44,5	90,5	<0,001
Apache-score [gemiddelde (SD)]	25 (9)	21 (8)	0,012

Enkelvoudige en meervoudige dalspiegels

Bij de patiënten van wie twee of meer dalspiegels beschikbaar waren, is gekeken of de reeks een andere uitkomst zou geven indien een tweede of volgende waarde gekozen wordt in plaats van de eerst beschikbare dalspiegel. De analyse laat zien dat bij 13% van deze patiënten eventueel een kruising tussen beide groepen optreedt. 7% van de patiënten zou alsnog als adequaat behandeld aangemerkt kunnen worden en 6% van de adequaat behandelde patiënten zou die status verliezen.

Beschouwing

Met dit onderzoek is inzicht verkregen in het bestaande antibiotica-beleid met betrekking tot de combinatie amoxicilline + clavulaanzuur op de IC. 34% van alle onderzochte patiënten behaalde onder het bestaande doseerregime geen adequate serumdalspiegel. Met dit onderzoek kon niet aangetoond worden dat patiënten met een dalserumconcentratie lager dan de MRC langer op de IC of aan de beademing liggen. Binnen de onderzoekspopulatie is sprake van een grote diversiteit, waardoor een groep van 100 patiënten mogelijk te klein is om dit verschil tussen beide groepen te kunnen aantonen. Wel blijken de nierfunctie (MDRD-waarde) en de Apache-score van de patiënten determinanten te zijn voor het bereiken van een adequate spiegel. Een afnemende nierfunctie en een toenemende Apache-score lijken te resulteren in een grotere kans op een

adequate spiegel. Nader onderzoek in meerdere centra is gewenst. Aangezien 34% van de patiënten een te lage dalspiegel heeft, geeft dit onderzoek aan dat de gestandaardiseerde dosering van amoxicilline + clavulaanzuur bij IC-patiënten niet voldoet. Het verdient derhalve aanbeveling nader onderzoek te doen naar de determinanten voor het bereiken van een adequate dalspiegel en tot die tijd van patiënten op de IC de amoxicillinedalspiegel te bepalen.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van R.A.M. Siemeling-Adema. Dit onderzoek was slechts mogelijk dankzij de medewerking van intensivisten, verpleegkundigen, ziekenhuisapothekers (i.o.), apothekersassistenten, logistiek medewerkers en klinisch-farmaceutisch analisten van de Ziekenhuisgroep Twente en de microbiologen van Labmicta; met name Rogier van de Zande en Marleen Leloux.

LITERATUUR

- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2008;36:296-327.
- EUCAST clinical MIC breakpoints Penicillins, version 1.2. www.srga.org/eucastwt/MICTAB/MICpenicillins.html. Geraadpleegd 28 augustus 2008.
- KNMP Kennisbank. G-Standaard verminderde nierfunctie. Amoxicilline/clavulaanzuur. www.knmp.diskad.nl/index.asp. Geraadpleegd 31 maart 2008.
- Ashley C, Currie A. The renal drug handbook. 2de ed. Oxford: Radcliffe Medical Press; 2004. p. 137.