

Effectieve plasmaconcentraties van amoxicilline worden niet altijd bereikt met de intraveneuze standaarddosering

T. Havenith^{a*}, M. Haeseker^b, A. Verbon^c, L. Stolk^a en C. Neef^{ad}

^a Afdeling Klinische Farmacie & Toxicologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht.

^b Afdeling Medische Microbiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht.

^c Afdeling Infectieziekten, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

^d Care and Public Health Research Institute (CAPHRI), Universiteit Maastricht.

* Correspondentie: t.havenith@mumc.nl.

Kernpunten

- De standaarddosering amoxicilline + clavulaanzuur lijkt voor een deel van de patiënten te weinig.
- Patiënten met een heel goede nierfunctie (creatinineklaring > 100 mL/min) lijken meer dan de standaarddosering nodig te hebben om de amoxicillinespiegel minimaal 40% van de tijd boven de minimaal inhiberende concentratie te houden.
- Deze studie geeft aanleiding om het niet-speciesgerelateerde breekpunt voor resistentie tegen amoxicilline + clavulaanzuur, $R > 8$ mg/L, ter discussie te stellen.

Inleiding en doel

Amoxicilline + clavulaanzuur is een veel gebruikt antibioticum in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC). De intraveneuze standaarddosering is viermaal daags 1000 + 200 mg. Amoxicilline behoort tot de tijdsafhankelijke antibiotica. De tijd dat de plasmaconcentratie van de niet-eiwitgebonden fractie boven de minimaal inhiberende concentratie ($t_{>MIC}$) is, is bepalend voor de effectiviteit. Voor penicillines geldt dat de plasmaconcentratie van de vrije fractie minimaal 40% van de tijd boven de MIC moet zijn ($t_{>MIC} \geq 40\%$) [1, 2].

Vanwege de grote therapeutische breedte van amoxicilline worden plasmaconcentraties niet routinematig bepaald. Toch is het van belang onderzoek naar amoxicillinespiegels te doen. Ten eerste omdat farmacokinetische gegevens uit oud onderzoek afkomstig zijn en veelal gezonde vrijwilligers betreffen [3, 4]. Ten tweede omdat de gevoeligheid van micro-organismen in de loop van de tijd verandert. Recentelijk is voor ciprofloxacin en ceftazidim, waarvoor het bepalen van spiegels ook niet gebruikelijk is, aangetoond dat adequate plasmaconcentraties niet altijd bereikt worden [5, 6]. Daarnaast is voor amoxicilline aangetoond dat adequate

ABSTRACT

Effective serum concentrations of amoxicillin are not always reached in hospitalized patients

OBJECTIVE

The cure of an infection with amoxicillin depends on time above minimal inhibitory concentration ($t_{>MIC}$). The pharmacodynamic target is $t_{>MIC} \geq 40\%$. Our aim was to determine what percentage of hospitalized patients treated with intravenous (iv) amoxicillin + clavulanic acid reached this target.

METHODS

Serum amoxicillin concentrations were determined in hospitalized patients receiving the standard iv dose of amoxicillin + clavulanic acid: 1000 + 200 mg every 6 hours. Individual pharmacokinetic parameters were calculated using maximum *a posteriori* Bayesian estimation. $t_{>MIC}$ was calculated using individual pharmacokinetic parameters, dose, dosing interval and MIC. Target attainment at different MIC's (range 0.5-32 mg/L) was determined for standard dose and computer-simulated doses.

RESULTS

Serum amoxicillin concentrations were determined in 57 patients (17 female, 40 male) with mean age 67 years (range 23-93 years) and mean creatinine clearance 70 mL/min (range 27-143 mL/min). The mean amoxicillin clearance corrected for body weight was $0.17 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ (range 0.05- $0.36 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$). Patients older than 70 years had a significantly lower amoxicillin clearance ($P = 0.023$). 7% and 35% of the patients did not reach the target ($t_{>MIC} \geq 40\%$) at MIC = 4 mg/L and MIC = 8 mg/L respectively. A computer-simulated dose increase with twice daily 1000 mg amoxicillin decreased these percentages to 0% and 5% respectively.

CONCLUSION

The amoxicillin pharmacodynamic target ($t_{>MIC} \geq 40\%$) is not reached in a substantial part of hospitalized patients treated with the standard iv dose amoxicillin + clavulanic acid. Increasing the amoxicillin dose with twice daily 1000 mg amoxicillin gives maximum target attainment at MIC = 4 mg/L.

Havenith T, Haeseker M, Verbon A, Stolk L, Neef C. Effectieve plasmaconcentraties van amoxicilline worden niet altijd bereikt met de intraveneuze standaarddosering. PW Wetenschappelijk Platform. 2014;8:a1402.

Tabel 1 Gekweekte bacteriën met de gevonden MIC-waarden voor amoxicilline + clavulaanzuur

	Aantal	MIC ≤ 4 mg/L	MIC = 8 mg/L	MIC ≥ 16 mg/L
Geen groei	21	–	–	–
<i>Eschericia coli</i>	21	10 (48%)	4 (19%)	7 (33%)
<i>Klebsiella</i> spp.	6	6 (100%)	0	0
<i>Enterococcus</i> spp.	6	5 (83%)	1 (17%)	0
<i>Staphylococcus aureus</i> *	3	3 (100%)	0	0
Streptokokken †	2	–	–	–
<i>Enterobacter</i> spp.	2	0	0	2 (100%)
Anaeroben †	2	–	–	–
<i>Proteus</i> spp.	1	1 (100%)	0	0
Coagulase-negatieve stafylokokken *†	1	–	–	–
Totaal	65 ‡	25	5	9

MIC: minimaal inhiberende concentratie.

* Amoxicilline + clavulaanzuur is niet de eerste keus bij *S. aureus* en bij coagulase-negatieve stafylokokken.

† MIC-waarde niet bepaald met Becton Dickinson Phoenix Automated Microbiology System.

‡ Bij 8 patiënten werden twee verschillende bacteriën gevonden in de bacteriekeekweek.

sputumconcentraties niet altijd bereikt worden [7].

Het doel is te onderzoeken welk percentage van de patiënten, behandeld met intraveneus amoxicilline + clavulaanzuur, de streefwaarde voor effectiviteit ($t_{>MIC} \geq 40\%$) bereikt. Daarnaast wordt onderzocht wat de invloed is van leeftijd en creatinineklaring op het bereiken van de streefwaarde.

Methoden

Patiënten vanaf 18 jaar die amoxicilline + clavulaanzuur intraveneus kregen toegediend en op een verpleegafdeling (niet de intensive care) van het MUMC opgenomen waren, kwamen in aanmerking voor inclusie. Het onderzoek was goedgekeurd door de erkende medisch ethische toetsingscommissie van het MUMC. Van de patiënten moesten ten minste de volgende gegevens beschikbaar zijn: toedientijdstippen, tijdstippen van bloedafnames (minimaal twee),

dosering, gewicht, leeftijd, serumcreatininespiegel en bacteriekeekweek.

De plasmaconcentratie amoxicilline werd in 'restplasma' bepaald met behulp van een gevalideerde analysemethode [8]. De individuele farmacokinetische parameters werden berekend met *maximum a posteriori Bayesian estimation* (MW\PHARM 3.60, Mediware, Groningen). De toegepaste a-priori-parameters waren gebaseerd op populatiegegevens uit de literatuur [3, 4]: metabole eliminatieconstante $k_{elm} = 0,1 \pm 0,05 \text{ h}^{-1}$ (gemiddelde $\pm$ standaarddeviatie); renale eliminatieconstante $k_{elr} = 0,0065 \pm 0,003 \text{ h}^{-1}/(\text{mL}/\text{min})$ en verdelingsvolume $V = 0,3 \pm 0,2 \text{ L}/\text{kg}$, waarbij de totale eliminatieconstante $k_{el} = k_{elm} + k_{elr} \times \text{CL}_{cr}$ (CL_{cr} : creatinineklaring).

Voor elke patiënt werd $t_{>MIC}$ berekend [9]. Hierbij werd gebruikgemaakt van de in MW\PHARM vastgestelde individuele farmacokinetische parameters (V en halfwaardetijd $t_{1/2}$). De vrije fractie werd gefixeerd op 80% [2]. De $t_{>MIC}$

Tabel 2 Doseringen amoxicilline + clavulaanzuur waarbij de streefwaarde $t_{>MIC} \geq 40\%$ wordt bereikt voor verschillende MIC-waarden

Creatinineklaring	MIC = 4 mg/L (figuur 1B)	MIC = 8 mg/L (figuur 1C)
> 100 mL/min	viermaal daags 1000 + 200 mg plus tweemaal daags 1000 mg extra amoxicilline	viermaal daags 2000 + 200 mg plus tweemaal daags 2000 mg extra amoxicilline
50-100 mL/min	viermaal daags 1000 + 200 mg	viermaal daags 1000 + 200 mg plus tweemaal daags 1000 mg extra amoxicilline
30-50 mL/min	driemaal daags 1000 + 200 mg	viermaal daags 1000 + 200 mg
10-30 mL/min	tweemaal daags 1000 + 200 mg	tweemaal daags 1000 + 200 mg

$t_{>MIC}$: percentage van de tijd dat de spiegel boven de minimaal inhiberende concentratie (MIC) ligt.

werd per patiënt zowel berekend voor de toegepaste (standaard)dosering als voor verschillende simulatiedoseringen, variërend van tweemaal daags 1000 mg tot zesmaal daags 2000 mg, en bij MIC-waarden van 0,5 tot 32 mg/L. Voor de hele populatie en voor enkele subpopulaties werd vastgesteld welk percentage van de patiënten de streefwaarde ($t_{>MIC} \geq 40\%$) bereikte bij verschillende MIC-waarden en doseringen.

Om de invloed van leeftijd te onderzoeken werd de populatie gesplitst in twee groepen: jonger dan 70 jaar en 70 jaar of ouder. Daarnaast werden vier subpopulaties van de patiënten onderzocht met CL_{cr} boven 100 mL/min, CL_{cr} tussen 50 en 100 mL/min, CL_{cr} tussen 30 en 50 mL/min en CL_{cr} tussen 10 en 30 mL/min. De CL_{cr} werd berekend met behulp van de Cockcroft-Gault-formule gebruikmakend van *lean body mass*.

Statistische berekeningen (Pearson-toets en Mann-Whitney-U-toets) werden uitgevoerd met SPSS 16.0.

Resultaten

In dit onderzoek werden 57 patiënten (40 mannen, 17 vrouwen) geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 67 jaar (mediaan 69, spreiding 23-93) en een gemiddelde CL_{cr} van 70 ± 26 mL/min. 31 patiënten waren jonger dan 70 jaar en 26 ouder dan 70 jaar. 96% van de patiënten kreeg de standaarddosering van viermaal daags 1000 + 200 mg amoxicilline + clavulaanzuur, één patiënt werd driemaal daags gedoseerd en één patiënt tweemaal daags. 36 patiënten (63%) hadden een positieve bacteriëleweek en bij 8 patiënten (14%) werden twee verschillende bacteriën gekweekt. In 25 gevallen was de MIC ≤ 4 mg/L, vijfmaal MIC = 8 mg/L, negenmaal MIC ≥ 16 mg/L en vijfmaal werd de MIC niet bepaald (tabel 1).

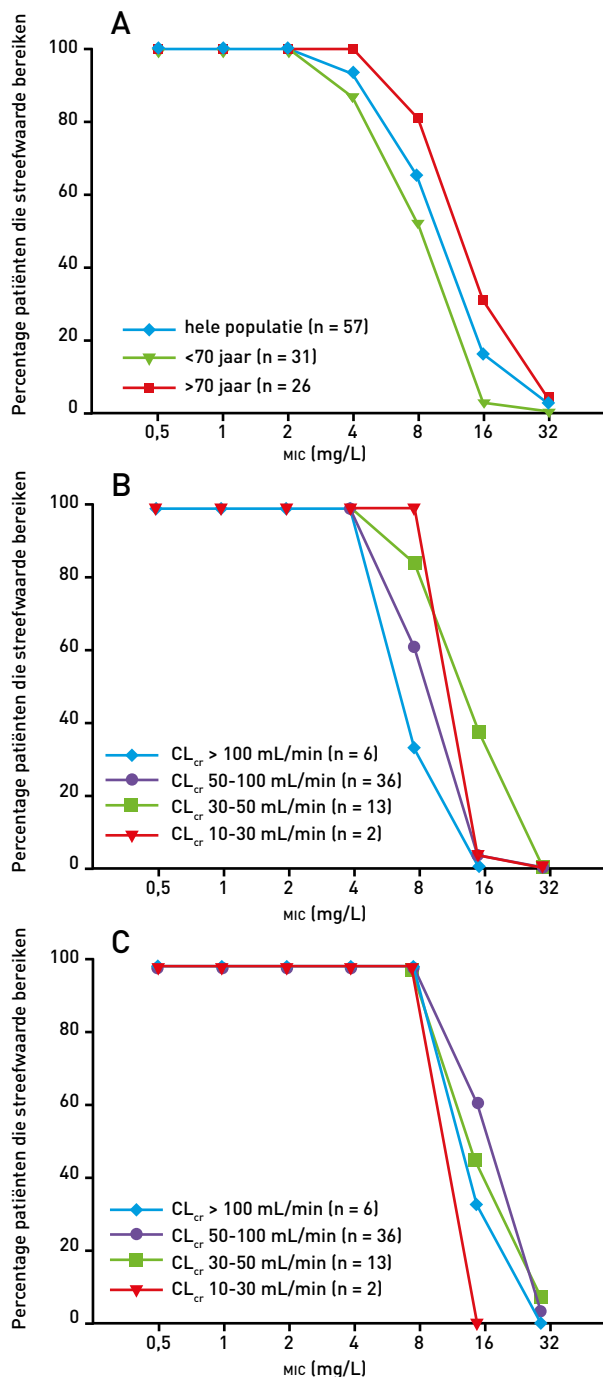
Er werd een grote interindividuele variabiliteit van de farmacokinetische parameters gevonden. De gemiddelde amoxicillineklaring gecorrigeerd voor gewicht (CL/W) is $0,17 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ (mediaan 0,16, spreiding 0,05-0,36 $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) en het gemiddelde verdelingsvolume gecorrigeerd voor gewicht (V/W) is $0,31 \pm 0,07 \text{ L/kg}$. Het verdelingsvolume ($V = 22 \pm 5,6 \text{ L}$) en de halfwaardetijd ($t_{1/2} = 1,5 \text{ h}$, spreiding 0,6-3,3 h) liggen in dezelfde ordegrrootte als in het *EUCAST rationale*-document [2]: $V = 18 \pm 5 \text{ L}$ en $t_{1/2} = 1,1 \pm 0,1 \text{ h}$. Patiënten ouder dan 70 jaar hebben een significant lagere CL/W ($P = 0,023$). Tussen CL/W en CL_{cr} werd een significante correlatie gevonden ($P < 0,001$).

In de groep jonger dan 70 jaar bereikten respectievelijk 13% en 48% de streefwaarde niet bij MIC = 4 mg/L en MIC = 8 mg/L. De patiënten ouder dan 70 jaar bereikten allemaal de streefwaarde bij MIC = 4 mg/L, bij MIC = 8 mg/L bereikten 19% de streefwaarde niet (figuur 1A).

De gesimuleerde doseerregimes waarbij de streefwaarden door 100% van de patiënten werden bereikt voor MIC-waarden van 4 en 8 mg/L, rekening houdend met de CL_{cr} , zijn weergegeven in tabel 2 en figuur 1B/C.

Figuur 1 Percentage patiënten die de streefwaarde, $t_{>MIC} \geq 40\%$, bereikten bij verschillende MIC-waarden

A: hele populatie en de subpopulaties op basis van leeftijd. B en C: resultaten van simulatiedoseringen bij de vier subpopulaties met verschillende creatinineklaring zoals omschreven in tabel 2.



CL_{cr} : creatinineklaring; MIC: minimaal inhiberende concentratie.

Beschouwing

Dit onderzoek laat zien dat $t_{>MIC} \geq 40\%$ met de standaarddosering amoxicilline + clavulaanzuur bij 7% van de patiënten (en bij 13% van de patiënten onder 70 jaar) niet werd bereikt voor MIC = 4 mg/L. De streefwaarde werd specifiek onderzocht voor MIC = 4 en 8 mg/L. Voor nog lagere MIC-waarden (≤ 2 mg/L) is het bereiken van de streefwaarde bij gebruik van de standaarddosering geen probleem en hogere MIC-waarden zijn minder interessant omdat $R > 8$ mg/L het niet-speciesgerelateerde breekpunt voor resistentie is van de standaarddosering [2]. In 57% van de positieve bacteriekweken werd een MIC ≤ 4 mg/L gevonden en in 32% van de positieve bacteriekweken was de MIC ≥ 8 mg/L. De patiënten die de streefwaarde voor MIC = 4 mg/L niet bereikten, hadden allemaal een $CL_{cr} > 100$ mL/min en waren jonger dan 70 jaar. Daarentegen zouden de patiënten met CL_{cr} tussen 30 en 50 mL/min (23%) de streefwaarde ook hebben bereikt met driemaal daags 1000 + 200 mg.

In de hele populatie en in de subpopulatie jonger dan 70 jaar werd $t_{>MIC} \geq 40\%$ voor MIC = 8 mg/L slechts door respectievelijk 65% en 51% van de patiënten bereikt. Het niet-speciesgerelateerde breekpunt voor resistentie van de huidige standaarddosering zou op basis van deze bevinding voor systemische infecties verlaagd moeten worden van $R > 8$ mg/L naar $R > 4$ mg/L. Bij urineweginfecties zou $R > 8$ mg/L nog wel als breekpunt gehanteerd kunnen worden omdat concentraties in urine hoger zijn dan in plasma [4]. Om het niet-speciesgerelateerde breekpunt voor systemische infecties toch op $R > 8$ mg/L te houden, zal 75% van de patiënten een dagdosering van 6000 mg amoxicilline of meer moeten krijgen.

De resultaten van onze studie zijn niet in lijn met de uitkomsten van de Monte Carlo-simulatie uit het *EUCAST rationale*-document [2], waar 100% de streefwaarde bereikt bij MIC = 4 mg/L en 75% bij MIC = 8 mg/L. Het verschil is te verklaren door de grote interindividuele variabiliteit van de farmacokinetische parameters in onze populatie en specifiek door de groep van zeer snelle uitscheiders ($CL_{cr} > 100$ mL/min). De gevonden gemiddelde halfwaardetijd is echter enigszins hoger dan de halfwaardetijd uit het *EUCAST rationale*-document [2]. Dit is te verklaren door de relatief hoge gemiddelde leeftijd (67 jaar) en de daarmee samenhangende lage gemiddelde CL_{cr} (70 mL/min) in onze populatie. Daarnaast is het opvallend dat in het *EUCAST rationale*-document [2] uitgegaan wordt van een onwaarschijnlijk kleine variatie in de halfwaardetijd ($t_{1/2} = 1,1 \pm 0,1$ h). In een andere amoxicilline studie met patiënten vonden Janknegt e.a. [10] ook een grote interindividuele variabiliteit van de farmacokinetische parameters, waaronder halfwaardetijd ($t_{1/2} = 2,4 \pm 0,6$ h).

Een sterk punt van dit onderzoek is dat het uitgevoerd is met een gevarieerde groep patiënten. Een zwakker punt is dat wordt aangenomen wordt dat de doelstelling $t_{>MIC} \geq 40\%$ geldt voor alle bacteriën. Deze streefwaarde is echter alleen

voor *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* uit klinische gegevens vastgesteld [2].

Geconcludeerd kan worden dat de huidige standaarddosering amoxicilline + clavulaanzuur bij een MIC van respectievelijk 4 mg/L en 8 mg/L voor 7% en 35% van de patiënten (13% en 49% van de patiënten <70 jaar) niet voldoende is om de streefwaarde te bereiken. Voor MIC = 4 mg/L geldt dat een kleine aanpassing van het doseerregime al zorgt dat alle patiënten de streefwaarde bereiken. Voor MIC = 8 mg/L is echter een substantiële dosisverhoging nodig om te zorgen dat 100% van de patiënten de streefwaarde bereikt.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van T. Havenith.
Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- 1 Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol*. 2004 apr;2(4):289-300.
- 2 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Amoxicillin: Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.0. Växjö: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2010 nov 22. www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Rationale_documents/Amoxicillin_rationale_Nov2010_v_1.0.pdf. Geraadpleegd 2014 jan 23.
- 3 Sjövall J, Alván G, Huitfeldt B. Intra- and inter-individual variation in pharmacokinetics of intravenously infused amoxicillin and ampicillin to elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1986 feb;21(2):171-81.
- 4 Adam D, de Visser I, Koeppe P. Pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanic acid administered alone and in combination. *Antimicrob Agents Chemother*. 1982 sep;22(3):353-7.
- 5 Haeseker M, Stolk L, Nieman F, et al. The ciprofloxacin target AUC : MIC ratio is not reached in hospitalized patients with the recommended dosing regimens. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 jan;75(1):180-5.
- 6 Aubert G, Carricajo A, Coudrot M, Guyomarc'h S, Auboyer C, Zeni F. Prospective determination of serum ceftazidime concentrations in intensive care units. *Ther Drug Monit*. 2010 aug;32(4):517-9.
- 7 Brusse-Keizer M, ten Bokum L, Movig K, et al. Relation between amoxicillin concentration in sputum of COPD patients and length of hospitalization. *COPD*. 2011 apr;8(2):66-70.
- 8 Pullen J, Stolk LM, Neef C, Zimmermann LJ. Microanalysis of amoxicillin, flucloxacillin, and rifampicin in neonatal plasma. *Biomed Chromatogr*. 2007 dec;21(12):1259-65.
- 9 Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis*. 1998 jul;27(1):10-22.
- 10 Janknegt R, Boogaard-Van den Born J, Hameleers BAMJ, et al. Pharmacokinetics of amoxicillin in elderly in-patients. *Pharm Weekbl Sci*. 1992 feb 21;14(1):27-9.