

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid, Ke = eliminatiesnelheidsconstante

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Czerwinsky AW ea. Pharmacokinetics of cefamandole in patients with renal impairment. Antimicrob Agents Chemother 1979;15:161-4 .	3	$t_{1/2}$ verlengd van 1.49 ± 0.10 uur (4 personen met normale nierfunctie: Clcr 104 ± 15 ml/min) naar 2.42 ± 0.38 uur bij 4 personen met Clcr 46 ± 3 ml/min, 6.03 ± 0.50 uur bij 7 personen met Clcr 15 ± 2 ml/min en 11.48 ± 1.91 uur bij 7 anefrische patiënten, na 1-malig 1 g cefamandol intraveneus.	Mogelijke dosisaanpassing: Clcr 100 ml/min: 2 g elke 6 uur Clcr 40 ml/min: 1 g elke 6 uur Clcr 20 ml/min: 1 g elke 8 uur Clcr 6 ml/min: 1 g elke 12 uur.
Hoffler D ea. Cefamandol: Pharmakokinetik bei normaler und eingeschränkter Nierenfunktion. Dtsch Med Wochenschr 1978;103:1334-8 .	3	$t_{1/2}$ verlengd (exponentieel) van ca. 44 min bij GFR 110 ml/min naar ca. 478 min bij GFR 0.5 ml/min na 1-malig 2 of 1 g cefamandol intraveneus. Er zijn echter grote intra-individuele verschillen bij de 25 deelnemers, waarvan 5 dialysepatiënten zijn.	Het doseerinterval voor personen met een verminderde nierfunctie kan bepaald worden met $t_{1/2}$.
Meyers BR ea. Pharmacokinetics of cefamandole in patients with renal failure. Antimicrob Agents Chemother 1977;11:248-50.	2	$t_{1/2}$ verlengd van 1.17 uur (bij gezonde vrijwilligers uit een andere studie) naar 12.3-18 uur bij 4 personen met serumcreatinine 5-9 mg/100 ml na 1-malig 1 g cefamandol intramusculair.	Verder werden 2 personen onderzocht terwijl ze peritoneaal dialyse ontvingen en 4 personen terwijl ze hemodialyse ontvingen. Cefamandol wordt meer verwijderd tijdens hemodialyse dan tijdens peritoneaaldialyse
Mellin HE ea. Pharmacokinetics of cefamandole in patients with normal and impaired renal function. Antimicrob Agents Chemother 1977;11:262-6.	3	$t_{1/2}$ verlengd van 1.7 ± 0.1 bij 14 mannen met normale nierfunctie (Clcr 82 ± 7 ml/min/ 1.73 m^2), naar 3.0 ± 0.3 uur bij 9 mannen met Clcr 33 ± 3.5 ml/min/ 1.72 m^2 na cefamandol 1. 5-3 g/dag intramusculair. 2 personen met ernstig verminderde nierfunctie krijgen een dosis om de 12 uur ipv 8 uur. Cumulatie is niet waargenomen. Clrenaal van cefamandol neemt significant af als ook 1 g probenecide oraal wordt toegediend elke 2 uur.	"we recommend a dose of 1 g every 6 h in patients with a normal renal function and adjustment of the dosage according to the renal function in patients with renal failure."

Overig	Opmerkingen
SPC Mandol 12-6-2013.	Startdosis 1-2 g, vervolgens: Clcr 50-80 ml/min/ 1.73 m^2 : 2 g/ 6 uur, bij levensbedreigende infectie 1,5 g/ 4 uur Clcr 25-50 ml/min/ 1.73 m^2 : 2 g/ 8 uur, bij levensbedreigende infectie 1,5 g/ 6 uur Clcr 10-25 ml/min/ 1.73 m^2 : 1,25 g/ 8 uur, bij levensbedreigende infectie 1 g/ 6 uur Clcr 2-10 ml/min/ 1.73 m^2 : 0,67 g/ 8 uur, bij levensbedreigende infectie 1 g/12 uur Clcr < 2 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$: 0,75 g/ 12 uur, bij levensbedreigende infectie 0,5 g/ 8 uur Bij Clcr < 25 ml/min/ 1.73 m^2 dient de onderhoudsdosering zoveel mogelijk te worden bepaald op geleide van de serumspiegel. Toediening van ongewoon hoge doseringen kan leiden tot convulsies.

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

Opmerkingen:

- Werkgroep 31-10-2018: +oplaaddosis, +advies Clcr < 10 ml/min: 0.5 g elke 12 uur,

Clcr < 10 ml/min:

- Appel GB ea. Pharmacokinetics of cefamandole in the presence of renal failure and in patients undergoing hemodialysis. Antimicrob Agents Chemother 1976;10:623-5. $t_{1/2}$ is verlengd naar $7.7 \pm 2,2$ uur bij personen met ernstig stabiel chronisch nierfalen (Clcr < 5 ml/min, zonder hemodialyse) na 1 g cefamandol intraveneus in vergelijking met 27-34 min bij normale personen bekend uit andere studies. Hemodialyse reduceert $t_{1/2}$ naar ongeveer 6 uur. Cefamandol wordt verwijderd bij dialyse, maar is nog wel in voldoende hoge concentratie aanwezig om zijn werking uit te oefenen. "If a 1 g dose is given i.v. to a patient with

normal renal function (every 4 h), this time interval should be extended in the face of severe renal failure.”
 ‘The time interval between doses administered intravenously should be lengthened to 24 h in the presence of stable renal failure. No major change in dosage schedule necessary for patients undergoing hemodialysis.’

- Aronoff GR ea. Pharmacokinetics and protein binding of cefamandole and its 1-methyl-1-H –tetrazole-5-thiol side chain in subjects with normal and impaired renal function. J Infect Dis 1986;153:1069-74. $t_{1/2}$ is >10x verlengd bij 6 dialyse patiënten in vergelijking met 6 gezonde personen na een 1-malige toediening van 15 mg/kg intraveneus. AUC₀₋₄₈ is 50x groter en concentraties van de zijketen 1-methyl-1-H-tetrazole-5-thiol (MTT) zijn hoger. MTT is mogelijk betrokken bij de remming van protrombine precursors. Als de spiegel te hoog wordt, is er risico op hypoprothrombinemie, verminderde werking van de bloedplaatjes en bloedingen.
- Nielsen RL ea. Hydrolysis of cefamandole nafate in dialysis patients. Antimicrob Agents Chemother 1979;16:683-5. K_{el} van de cefamandol ester is significant groter bij 5 personen met normale nierfunctie in vergelijking met 5 personen met verminderde nierfunctie ($Cl_{cr} < 2$ ml/min, dialysepatiënten, onderzoek tijdens interdialyseperiode) en $t_{1/2}$ plasma is langer ($18,3 \pm 4,5$ t.o.v. $10,4 \pm 1,4$ min.). Ze kregen 1-malig 1,11 g intraveneus. De hydrolyse van de cefamandol ester vindt snel plaats in personen van beide groepen zodat geen cumulatie zal optreden bij een verminderde nierfunctie.
- Bliss M ea. Disposition kinetics of cefamandole during continuous ambulatory peritoneal dialysis. Antimicrob Agents Chemother 1986;29:649-53. K_{el} terminaal is lineair gecorreleerd met Cl_{cr} (bij 6 personen van 0,7-10,9 ml/min). Dit onderzoek is uitgevoerd bij CAPD patiënten. $T_{1/2}$ ligt tussen de 4,7 en 9,7 uur na eenmalig 1 g cefamandol als infuus.

	Wijziging kinetiek	Actie	Cl_{cr} grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	50 ml/min	31 oktober 2018