

Nierfunctie: cotrimoxazol

sulfamethoxazol + trimethoprim

284

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratiesnelheid, ke = eliminatiesnelheidsconstante, MIC = minimaal inhibitoire concentratie, Scr = serumcreatinine, SMZ = sulfamethoxazol, TMP = trimethoprim

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Siber G ea. Pharmacokinetics of intravenous trimethoprim-sulfamethoxazole in children and adults with normal and impaired renal function. Rev Infect Dis 1982;4:566-78.	2	Kleine verlenging $t_{1/2}$ SMZ, verlenging $t_{1/2}$ TMP en cumulatieve actieve metaboliet N4-acetyl-SMZ bij patiënten met nierfunctiestoornissen in vergelijking met gezonde personen na toediening van individueel ingestelde doseringen SMZ + TMP gedurende meerdere dagen (aantal dagen persoonsgebonden) i.v. of oraal. Zwakke, maar significante correlatie tussen $t_{1/2}$ SMZ en Scr ($r=0.39$, relatie niet gegeven). Significante correlatie tussen Cmax N4-acetyl-SMZ en Scr ($r=0.916$; relatie niet gegeven). Significante correlatie $t_{1/2}$ TMP en Scr ($r=0.85$; relatie niet gegeven). Gem. $t_{1/2}$ SMZ van 4 patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen 14.2 uur (Scr 4.0-8.7 mg/dl; = Clcr $\approx 17-7$ ml/min/1.73m ² , volgens MDRD); gem. $t_{1/2}$ TMP 39.0 uur. Gem. $t_{1/2}$ TMP 9.6 uur bij 22 patiënten (Scr niet gegeven) op dag 2 bij 3 dd 150 mg TMP / 750 mg SMZ. Bij 3 patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (Scr 4.0-8.7 mg/dl) gem. $t_{1/2}$ 39 uur.	Bijwerking thrombocytopenie bij 11 patiënten: geassocieerd met hogere spiegels TMP en langere behandeling. Studie met patiënten met mediane leeftijd 16 jaar (range 0.2-82 jaar). Doseeradvies auteurs: Doseerinterval verhogen naar 12x Scr (mg/dl) met maximum 48 uur. Plasmaspiegels TMP en eventueel N4-acetyl SMZ monitoren.
Baethke R ea. Sulphamethoxazole / trimethoprim: pharmacokinetics studies in patients with chronic renal failure. Eur J Clin Pharmacol 1972; 4:233-40.	4	Significant tragere renale uitscheiding totaal SMZ ($r=0.812$) en TMP ($r=0.853$) bij afname nierfunctie onder 19 patiënten (4 met normale nierfunctie Clcr 94.3-118.9 ml/min/1.73m ² , 15 met Clcr 10.6-71.4) na toediening van 400 mg SMZ + 80 mg TMP oraal gedurende 9 dagen (1 dd op dag 1; 2 dd op dag 2-9). Renale uitscheiding actief SMZ ook afgenomen, maar in veel mindere mate ($r=0.498$; $p<0.05$). Gevonden relaties: ke actief SMZ (h^{-1}) = $0.0520 + 0.0002$ inuline Cl (ml/min); $r=0.316$, $p<0.1$. ke TMP (h^{-1}) = $0.0473 + 0.0004$ inuline Cl (ml/min); $r=0.524$, $p<0.05$.	'It is apparant that the limitations in the use of SMZ/TMP in renal insufficiency are due primarily to the kinetic behaviour and potentially toxic effects of their metabolites. Since the retention of sulphamethoxazole metabolites became marked at clearance values of 20-30 ml/min, it is in this range of renal function at which routine prescription should be abandoned.'
Craig WA ea. Trimethoprim-sulfamethoxazol: pharmacodynamic effects of urinary pH and impaired renal function. Studies in humans. Ann Intern Med 1973;78:491-7	3	Toename tmax + $t_{1/2}$ en afname uitscheiding in 48h urine + Cmax van niet-geacetyleerd SMZ bij 10 patiënten met verminderde nierfunctie (waarvan 4 hemodialyse, Clcr niet gegeven) in vergelijking met 8 gezonde personen na 1-malig 800 mg SMZ + 160 mg TMP oraal. Tmax en Cmax TMP vergelijkbaar tussen beide groepen, wel verlenging $t_{1/2}$ bij patiënten met verminderde nierfunctie. tmax SMZ (h): van 2-4 uur naar 4-6 uur Cmax SMZ (µg/ml): van 27.9-45.2 naar 18.8-35.0 Gevonden relaties: $t_{1/2}$ SMZ (h) = $39Clcr^{0.29}$ (ml/min); $t_{1/2}$ TMP (h) = $28Clcr^{0.18}$ (ml/min).	'In view of our findings and the relative lack of serious toxicity with these drugs, modification of the dosage schedule seems to be indicated only in patients with severe renal impairment.' Doseeradvies auteurs: Clcr 10-30 ml/min: 50%

		Afname uitscheiding in 48h urine TMP bij lagere Clcr: van 53.3% (normaal) naar 25.6-31.5% (matige nierfunctie) resp. 0.6-4.2% (hemodialyse). Bij SMZ alleen duidelijk afgenomen bij Clcr < 10 ml/min: van 30.4% naar 1.3-10.1%. Concentraties TMP en SMZ in urine lagen o.h.a. boven MIC.	
Hoppu K ea. Trimethoprim pharmacokinetics in children with renal insufficiency. Clin Pharmacol Ther 1987;42:181-6	2	Verlenging t _{1/2} en afname Cl + Clr TMP bij lagere GFR onder 14 kinderen met een verminderde nierfunctie na inname TMP éénmalig of meermalig. Dosering meestal 3 mg/kg, minder bij jonge kinderen met ernstige nierinsufficiëntie. Controlegroep 22 kinderen met normale nierfunctie uit literatuur. Geen verschil in niet-renale Cl en Cmax. Correlatie t _{1/2} en GFR: r=-0.86; correlatie Cl/kg en GFR: r=0.40; correlatie Cl/m ² : r=0.59; correlatie Cl renaal/m ² : r=0.51.	Doseeradvies auteurs: GFR > 30 ml/min: geen aanpassing; GFR < 30 ml/min: afname dosering in verhouding met afname GFR; bij GFR 15-20 ml/min: interval 18-24 uur.
SPC Cotrimoxazol Accord 24-8-2018	0	Bij patiënten met creatinineklaring 15-30 ml/min is de plasmahalfwaardetijd van beide componenten van Co-trimoxazol verhoogd en is dosisaanpassing noodzakelijk.	Clcr 15-30 ml/min: eerste 3 dagen standaarddosering elke 12 uur, daarna iedere 24 uur zolang toegestaan door controleanalyses; Clcr < 15 ml/min: gecontraïndiceerd. Vraag aan fabrikant: Wordt met standaarddosering bedoeld 960 mg 2x per dag? - zo ja, wat wordt dan de dosering bij behandeling of profylaxe van PJP. Als het advies 'eerste 3 dagen standaarddosering elke 12 uur, daarna iedere 24 uur' wordt gevolgd dan wordt bij behandeling van PJP de dosering relatief meer verlaagd dan bij urineweginfecties. En bij profylaxe van PJP wordt dan de eerste 3 dagen 2x zo hoog gedoseerd en daarna zou de dosis hetzelfde blijven als bij een normale nierfunctie. ► GIC: maart 2020: vraag nog niet beantwoord.

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

Opmerkingen:

- 15-9-2020: Werkgroep: spiegelbepaling alleen nodig bij hoge dosering PJP.
- 11-3-2020 Werkgroep: advies opsplitsen in PJP behandeling en profylaxe en overige infecties. In alle gevallen eerste dag standaard dosering behorende bij de indicatie. Onderhoudsdosering op geleide van de spiegel.
- 24-6-2019: Werkgroep: het advies voor eerste 3 dagen standaarddosering volgens het SPC is op basis van de halfwaardetijd klinisch farmacologisch niet te verklaren. Een normale startdosis (oplaaddosis) is wel logisch.

Effect op nierfunctie

- Kalowski S ea. Deterioration in renal function in association with co-trimoxazole therapy. Lancet 1973;1:394-7. Afname nierfunctie na gebruik co-trimoxazol (1-4 dd 400 mg SMZ en 80 mg TMP) bij 16 patiënten met gem. Clcr 39.7 ml/min, bij 13 reversibel na stoppen therapie. Afname Clcr met gem. 23.4 ml/min; toename bloedspiegel ureum met gem. 59 mg/100ml. Bij 5 patiënten met verminderde nierfunctie

ondanks aangepaste dosering verdere afname nierfunctie. Patiënten gebruikten ook andere medicatie, maar effect op nierfunctie door auteurs wel toegeschreven aan sulfamethoxazol. 'Until the mechanism of renal damage has been further elucidated, co-trimoxazole should not be used in patients with a Clcr of less than 40 ml/min, because of the possible worsening of renal function which may occur.'

- Myre SA ea. Effect of trimethoprim on serum creatinine in healthy and chronic renal failure volunteers. Ther Drug Mon 1987;9:161-5. Grotere toename Scr bij 9 patiënten met nierfunctiestoornissen (Scr 2.5-4.6 mg/dl) in vergelijking met 10 gezonde personen na 2 dd 100 mg TMP gedurende 10 dagen. Gezonde personen: stijging SCr met 14.8%; patiënten: stijging Scr met 34.6%. Bij patiënten na 7 dagen SCr weer terug op oude niveau. 'Our data support the view that TMP competitively inhibits the renal tubular secretion of creatinine.'
- Tasker PRW ea. Use of co-trimoxazole in chronic renal failure. Lancet 1975:1216-8. Geen invloed TMP op nierfunctie bij 20 patiënten met nierfunctiestoornissen na toediening oraal TMP gedurende 10 dagen. Dosering TMP afhankelijk van nierfunctie: bij Clcr > 25 ml/min 2 dd 800 mg SMZ / 160 mg TMP; bij Clcr 15-25 2 dd 800/160 ged. 2 dagen, daarna 1 dd 800/160; bij Clcr < 15 ml/min 1 dd 800/160. Bij 17 patiënten geen verandering nierfunctie, bij 3 patiënten afname, maar toe te schrijven aan andere oorzaken. 'We believe that co-trimoxazole can be given safely to patients with renal impairment, provided the dose is related to renal function. However, it should be given with caution to patients with rapidly deteriorating renal function or severe renal impairment (i.e. plasma-creatinine > 10 mg/100 ml).'
- Bailey RR ea. Deterioration in renal function in association with co-trimoxazole therapy. Med J Aust 1976;1:914-16. Achteruitgang in nierfunctie bij 4 patiënten (waarvan 3 met stabiele chronisch verminderde nierfunctie) na behandeling met SMZ / TMP. Bij 2 patiënten met verminderde nierfunctie was achteruitgang blijvend. 'Co-trimoxazole should be used with caution in patients with a serumcreatinine level in excess of 2 mg/100ml.'

Bijwerkingen

- Arem R ea. Sulfonamide-induced hypoglycemia in chronic renal failure. Arch Intern Med 1983;143:827-9. Ontwikkeling hypoglykemie bij vrouw met Clcr 5 ml/min na toediening van 2 dd 800 mg SMZ en 160 mg TMP. Plasmaglucosespiegel 27 mg/dl. Hierna bij dezelfde patiënt daling plasmaglucose en stijging insuline na combinatie vasten + 2 dd 800 mg SMZ en 160 mg TMP gedurende 2 weken in vergelijking met alleen vasten (waarden normaal). Plasmaglucose gedurende vasten + co-trimoxazol therapie 45 mg/dl; insuline-glucose ratio 86.
- Frankel MC ea. Trimethoprim-sulfamethoxazole related hypoglycemia in a patient with renal failure. N Y State J Med 1984;84:30-1. Ontwikkeling hypoglykemie in patiënt met hemodialyse na toediening 2 dd 480 mg TMP / 2400 mg SMZ. Na staken therapie werd glucosespiegel normaal. Effect toegeschreven aan SMZ. 'It is suggested that blood glucose levels be monitored in patients with chronic renal disease receiving TMP/SMZ.'
- Allapan R ea. Hyperkalemia in hospitalized patients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole. Ann Intern Med 1996;124:316-20. Bij 80 patiënten significante stijging serumkaliumgehalte na behandeling met TMP (≤ 320 mg/dag) en SMZ (≤ 1600 mg/dag) oraal of i.v.; hierbij stijging significant hoger bij patiënten met Scr ≥ 106 $\mu\text{mol/l}$ (= Clcr 48 ml/min berekend met Jelliffe II op basis man, 70 jaar) in vergelijking met patiënten met Scr < 106 $\mu\text{mol/l}$ (5.37 mmol/l vs 4.95). Personen gebruikten ook andere medicatie die kaliumgehalte kan beïnvloeden, auteur meldt niet of er verschil zat tussen groepen. Effect op kaliumgehalte toegeschreven aan TMP.
- Thomas RJ Hyperkalemia and trimethoprim-sulfamethoxazole (letter to ed). Ann Intern Med 1996;125:778-9. Ontwikkeling hyperkaliëmie (kaliumspiegel 7-7,4 mmol/l) bij man 74 jaar met Scr 292 $\mu\text{mol/l}$ (= Clcr 17 ml/min berekend met Jelliffe II) na toevoeging TMP aan bestaande medicatie. Waarden normaliseerden 36 uur na stoppen therapie.
- Informatorium Medicamentorum 2006: de N4-acetylmetabolieten hebben geen antimicrobiële activiteit maar veroorzaken wel dezelfde bijwerkingen als de sulfonamiden.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	31 mei 2023