

Clcr = creatinineklaring, Clr = renale klaring, GFR = glomerulaire filtratiesnelheid, MIC = minimaal inhibitoire concentratie, SMZ = sulfamethoxazol, TMP = trimethoprim, ke = eliminatiesnelheidsconstante

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	Significante correlatie $t_{1/2}$ TMP en Scr ($r=0.85$, relatie niet gegeven) bij patiënten met nierfunctiestoornissen in vergelijking met gezonde personen na toediening van individueel ingestelde doseringen TMP + SMZ gedurende meerdere dagen (aantal dagen persoonsgebonden) i.v. of oraal. 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 trombocytopenie bij 11 patiënten: geassocieerd met hogere spiegels TMP en langere behandeling. Studie met 37 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 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 verminderde nierfunctie [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). Gevonden relatie: ke TMP (over-all) ($h-1$) = $0.0473 + 0.0004$ inuline Cl (ml/min); $r=0.524$, $p<0.05$.	
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	Verlenging $t_{1/2}$ TMP bij 10 patiënten met verminderde nierfunctie (waarvan 4 hemodialyse, Clcr niet gegeven) in vergelijking met 5 gezonde personen na éénmalig 800 mg SMZ + 160 mg TMP oraal. Tmax en Cmax TMP vergelijkbaar tussen beide groepen. Gevonden relatie: $t_{1/2}$ TMP (h) = $28Clcr^{-0.18}$ (ml/min). 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). Concentraties TMP in urine lagen over het algemeen boven MIC.	'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 combinatie TMP/SMZ: Clcr 10-30 ml/min: 50% van normale dosis twee maal daags. Clcr < 10 ml/min: volledige oplaaddosis, gevolgd door halve dosis één of zelfs twee maal daags.
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.

Overig	Opmerkingen
SPC trimethoprim PCH 29 augustus 2013	ernstige nierfunctiestoornis kan invloed hebben op metabolisme en uitscheiding. Contra-indicatie: ernstige nierfunctiestoornissen. Clcr 15-30 ml/min: ged. 3 dagen normale dosering, daarna op geleide plasmaspiegels. Indien niet mogelijk: 80 mg (max 100 mg) 2x daags. Clcr 10-15 ml/min: doseren op geleide plasmaspiegels; indien niet mogelijk: 80 mg (max 100 mg) 2x daags. Clcr < 10 ml/min: niet toedienen. Aanvullende informatie fabrikant 10-11-2006 op vraag waarom eerste 3 dagen 100% moet worden gegeven. Antwoord: As trimetoprim is eliminated through the kidneys, 3 days of normal dose will not cause accumulation of the active substance to an extent that would cause adverse events in cases of a creatinine clearance between 15-30 ml/min. In addition, this could cause a boost that could kick-start the treatment of the infection. Thereafter for renal impairment and longterm treatment the dose should be adjusted in accordance with the accumulation of the active substance in the plasma.
Risicogroep	

Opmerkingen:

- Werkgroep 15-9-2020: trimethoprim is veel minder toxisch dan cotrimoxazol. Clcr 10-30 ml/min: eerste 3 dagen standaarddosering handhaven. Indicatie PJP apart benoemen: 300 mg 2dd (in lijn met cotrimoxazol) overige indicaties concrete doseringen. Op geleide van spiegels alleen bij PJP handhaven.
- Werkgroep 24-6-2019: bij UWI treden nooit adequate spiegels op in de urine. Bij luchtweginfecties wordt geen trimethoprim gegeven, bij Pneumocystis-pneumonie wordt cotrimoxazol gegeven; deze indicatie daarom buiten beschouwing laten.
- Werkgroep sept. 2006: bij Clcr 10-30 ml/min eerste 3 dagen normale dosis, daarna 50% van de normale dosering, voor zowel kuur als onderhoudsdosis. Je wilt niet dat te laag wordt gestart, dus niet direct aanpassen. Ingewikkeld advies voor therapietrouw, maar dit wordt ondergeschikt geacht.

Clcr < 10 ml/min

- Schmidt P ea. Pharmacokinetic of Trimethoprim and Sulfametrol bei Patienten mit terminaler Nierinsuffizienz und Hämodialysebehandlung. Wien Med Wochenschr 1980;130:171-3. Verlenging t_{1/2} TMP t.o.v. waarden uit literatuur van gezonde personen (van ≈ 8 uur naar 13 uur) bij 6 hemodialysepatiënten na éénmalig 800 mg sulfametrol + 160 mg trimethoprim i.v. 24 uur voor dialysebehandeling. Waarden bepaald in dialysevrij interval.

Effect op nierfunctie

- 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

- 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 SMZ (≤1600 mg/dag) en TMP (≤320 mg/dag) oraal of i.v.; hierbij stijging significant hoger bij patiënten met Scr ≥ 106 μmol/l in vergelijking met patiënten met Scr < 106 μmol/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 μmol/l (= Clcr 20 ml/min berekend met MDRD) na toevoeging TMP aan bestaande medicatie. Waarden normaliseerden 36 uur na stoppen therapie.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	15 september 2020