

Clcr = creatinineklaring, Clr = renale klaring, CVVH = continue venoveneuze hemofiltratie, GFR = glomerulaire filtratie snelheid, MIC = Minimal Inhibitory Concentration, PTA = Probability of target attainment, Vd = verdelingsvolume

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Verpooten GA ea. The pharmacokinetics of imipenem (thienamycin-formamidine) and the renal dehydropeptidase inhibitor cilastatin sodium in normal subjects and patients with renal failure. Br J Clin Pharmacol 1984;18:183-93.	3	Toename $t_{1/2}$ + AUC en afname urinaire excretie bij afnemende nierfunctie bij 32 patiënten (6 met GFR > 100 ml/min/1.73m ² ; 6 met GFR 31-80; 6 met GFR 11-30; 6 met GFR ≤ 10 en 4 met hemodialyse) na éénmalig imipenem/cilastatine 250/250 mg intraveneus. $t_{1/2}$ imipenem (min): van 55 naar 75 resp. 127 resp. 159 resp. 173; $t_{1/2}$ cilastatine: van 54 naar 80 resp. 149 resp. 417 resp. 798. AUC imipenem (µg.ml/min): van 1073 naar 1548 resp. 2991 resp. 3932 resp. 4479; AUC cilastatine: van 1015 naar 1980 resp. 4855 resp. 11843 resp. 21331. % dosis in urine imipenem: van 43.4 naar 43.7 resp. 33.9 resp. 13.5 resp. 3.4; % dosis in urine cilastatine: van 59.1 naar 65.8 resp. 58.8 resp. 39.2 resp. 17.8	Patiënten met hemodialyse bestudeerd tussen dialyses in. 'We suggest that the decrease in plasma clearance may be due to an inhibitory effect of the dehydropeptidase inhibitor on tubular secretion.' 'In view of the important increase in half-life of cilastatin as a function of increasing renal failure, a dosage reduction is proposed in patients with severe renal failure. It is recommended that the maximum dose of imipenem/cilastatin would be limited to either 1000/1000 mg twice daily or 500/500 mg 4x daily in patients with a Clcr < 15 ml/min.'
Gibson TP ea. Imipenem/cilastatin: pharmacokinetic profile in renal insufficiency. Am J Med 1985;78(suppl 6A):54-61.	3	Toename $t_{1/2}$ en afname Clr + CI niet-renaal bij patiënten met GFR > 100 ml/min/1.73m ² (n=7), GFR 30-100 (n= 6), GFR 29-10 (n=6) en GFR < 10 en hemodialyse (n=6) na éénmalig imipenem/cilastatine 250/250 mg intraveneus. Geen verandering Vd. Imipenem: $t_{1/2}$ imipenem (h): van 1.02 naar 1.75 resp. 3.53 resp. 3.69; Clr imipenem (ml/min/kg): van 1.63 naar 0.60 resp. 0.19 resp. 0.03; CI niet-renaal imipenem (ml/min/kg): van 1.83 naar 1.10 resp. 0.94 resp. 0.77; % dosis in urine imipenem: van 48.6 naar 33.7 resp. 16.7 resp. 2.7; Cilastatine: $t_{1/2}$ cilastatine: van 0.86 naar 1.77 resp. 4.40 resp. 17.08. Clr cilastatine: van 1.68 naar 0.88 resp. 0.27 resp. 0.02. CI niet-renaal cilastatine: van 1.65 naar 0.53 resp. 0.28 resp. 0.14. % dosis in urine cilastatine: van 57.1 naar 61.9 resp. 48.6 resp. 10.5.	Patiënten met hemodialyse bestudeerd tussen dialyses in. Afname niet-renale CI wordt toegeschreven aan afname renaal metabolisme. Doseeradvies auteurs: GFR > 30 ml/min: 1-4 gram of 50 mg/kg elke 6-8 uur; GFR 10-30 ml/min: 50% GFR < 10 ml/min: niet meer dan 500 mg elke 12 uur

Verbist L ea. Pharmacokinetics and tolerance after repeated doses of imipenem/cilastatin in patients with severe renal failure. J Antimicrob Chemother 1986;18(Suppl E):115-2.	2	$t_{1/2}$ imipenem 2-3x en $t_{1/2}$ cilastatine 10x langer dan bij personen met een normale nierfunctie (uit literatuur, waarden niet genoemd) na toediening 2 dd 500/500 mg imipenem/cilastatine intraveneus gedurende 5 dagen aan 6 patiënten met Clcr 5.3-14.8 ml/min/1.73m². Geen verschil tussen $t_{1/2}$, Vd en Cl op dag 1 en dag 5. AUC cilastatine op dag 5 significant hoger door cumulatie. Imipenem dag 5: AUC 0-∞ (mg.h/l) = 158; $t_{1/2}$ (h) = 2.49; Clr (ml/min/1.73m²) = 6.4 Cilastatine dag 1: AUC 0-inf (mg.h/l) = 346 Cilastatine dag 5: AUC 0-inf = 455; $t_{1/2}$ (h) = 5.24; Clr (ml/min/1.73m²) = 21.7.	'It may be concluded that twice daily administration of 500/500 mg imipenem/cilastatin is a well tolerated and optimal dose regimen in patients with severe renal failure.'																												
Pietroski NA ea. Steady-state pharmacokinetics of intramuscular imipenem-cilastatin in elderly patients with various degrees of renal function. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:972-5.	2	Toename Cmax+ AUC en afname Cl imipenem + cilastatine bij afnemende nierfunctie (6 met Clcr 65.8 ± 13.6 ml/min, 3 met Clcr 42.1 ± 7.8 en 2 met Clcr 17.7 ± 0.6) na 500/500 mg imipenem/cilastatine intramusculair gedurende 5-14 dagen. Waarden bepaald op dag 5. Imipenem Cmax (µg/ml): van 5.28 naar 6.25 resp. 14.3 AUC (µg.h/ml): van 38.7 naar 52.3 resp. 143.7 Cl/F (ml/min/kg): van 3.24 naar 2.08 resp. 1.03 Cilastatine Cmax (µg/ml): van 11.8 naar 15.5 resp. 24.5 AUC (µg.h/ml): van 45.6 naar 93.8 resp. 217.5 Cl/F (ml/min/kg): van 2.78 naar 1.43 resp. 0.71	'Dosage reduction of intramuscular imipenem-cilastatin (500/500 mg) in elderly patients with Clcr above 50 ml/min is not necessary. A larger number of patients with Clcr < 50 ml/min should be studied before the need of dosage reduction can be determined.' Spiegels imipenem open-lactam metaboliet in alle monsters beneden detectiewaarde.																												
SPC imipenem/cilastatine Fresenius Kabi 9-7-2021	2	AUC imipenem was 1,1x, 1,9x en 2,7x verhoogd bij proefpersonen met Crcl 50-80, 30-< 50 en < 30 ml/min/1,73 m² in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie na 1-eenmalig 250 mg/250 mg Tienam i.v. AUC cilastatine was 1,6x, 2,0x en 6,2x verhoogd bij personen met Clcr 50-80, 30-< 50 en < 30 ml/min/1,73 m² in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie Na intraveneuze toediening van Tienam nemen de recovery uit urine, renale klaring en plasmaklaring van imipenem en cilastatine bij afnemende nierfunctie ook af. Kies de totale dagdosering die voor een patiënt met een normale nierfunctie gebruikt zou worden en kies uit de tabel het toe te passen lagere doseringsschema op basis van de creatinineklaring van de patiënt. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Clcr (ml/min)</th><th>Als totale dagdosering: 2000 mg/dag</th><th>Als totale dagdosering: 3000 mg/dag</th><th>Als totale dagdosering: 4000 mg/dag</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 90</td><td>500 mg elke 6 uur</td><td>1000 elke 8 uur</td><td>1000 elke 6 uur</td></tr> <tr> <td colspan="4">Gereduceerde dosering voor voor patiënten met verminderde nierfunctie:</td></tr> <tr> <td>60-90</td><td>400 mg elke 6 uur</td><td>500 mg elke 6 uur</td><td>750 mg elke 8 uur</td></tr> <tr> <td>30-60</td><td>300 mg elke 6 uur</td><td>500 mg elke 8 uur</td><td>500 mg elke 6 uur</td></tr> <tr> <td>15-30</td><td>200 mg elke 6 uur</td><td>500 mg elke 12 uur</td><td>500 mg elke 12 uur</td></tr> <tr> <td>< 15</td><td colspan="3">geef geen imipenem/cilastatine tenzij binnen 48 hemodialyse wordt ingesteld</td></tr> </tbody> </table>	Clcr (ml/min)	Als totale dagdosering: 2000 mg/dag	Als totale dagdosering: 3000 mg/dag	Als totale dagdosering: 4000 mg/dag	> 90	500 mg elke 6 uur	1000 elke 8 uur	1000 elke 6 uur	Gereduceerde dosering voor voor patiënten met verminderde nierfunctie:				60-90	400 mg elke 6 uur	500 mg elke 6 uur	750 mg elke 8 uur	30-60	300 mg elke 6 uur	500 mg elke 8 uur	500 mg elke 6 uur	15-30	200 mg elke 6 uur	500 mg elke 12 uur	500 mg elke 12 uur	< 15	geef geen imipenem/cilastatine tenzij binnen 48 hemodialyse wordt ingesteld			
Clcr (ml/min)	Als totale dagdosering: 2000 mg/dag	Als totale dagdosering: 3000 mg/dag	Als totale dagdosering: 4000 mg/dag																												
> 90	500 mg elke 6 uur	1000 elke 8 uur	1000 elke 6 uur																												
Gereduceerde dosering voor voor patiënten met verminderde nierfunctie:																															
60-90	400 mg elke 6 uur	500 mg elke 6 uur	750 mg elke 8 uur																												
30-60	300 mg elke 6 uur	500 mg elke 8 uur	500 mg elke 6 uur																												
15-30	200 mg elke 6 uur	500 mg elke 12 uur	500 mg elke 12 uur																												
< 15	geef geen imipenem/cilastatine tenzij binnen 48 hemodialyse wordt ingesteld																														

Overig	Opmerkingen
Yoshizawa K ea. Optimisation of imipenem regimens in patients with impaired renal function by pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of plasma and urinary concentration data. Int J Antimicrob Agents. 2012;40:427-33.	Op basis van gegevens van 27 patiënten met gemiddelde Clcr 54 ml/min (9-130 ml/min) werd PK-PD simulatiemodel ontwikkeld m.n. voor patiënten met verminderde nierfunctie. In het PK-populatiemodel waren t1/2 en AUC voor patiënten met: Clcr 90 ml/min: 1.3 h en 47 µg.h/ml Clcr 60 ml/min: 1.5 h en 60 µg.h/ml Clcr 20 ml/min: 2.2 h en 93 µg.h/ml Probability of target attainment (PTA) increased in following order: 250 mg elke 12 uur < 250 mg elke 8 uur < 500 mg elke 12 uur < 250 mg elke 6 uur in a typical patient with Clcr 20 ml/min.
Por ED ea. Population Pharmacokinetic Modeling and Simulations of Imipenem in Burn Patients With and Without Continuous Venovenous Hemofiltration in the Military Health System. J Clin Pharmacol 2021;61:1182-94.	Op basis van gegevens van 23 patiënten met ernstige brandwonden (met en zonder CVVH) werd een populatie PK-model ontwikkeld, waarmee simulaties zijn uitgevoerd. Doses and renal impairment categories simulated were: CrCl 60-89 ml/min: 400 mg every 6 hours CrCl 30-59 ml/min: 300 mg every 6 hours CrCl 15-29 ml/min: 200 mg every 6 hours Results demonstrated that these FDA-labeled doses would be adequate to satisfy a target MIC of 2 mg/L (PTA 86%-99%) regardless of concurrent use of CVVH. Doubling the FDA-labeled doses for respective renal impairment categories would be appropriate to target an imipenem MIC of 4 mg/L (PTA 87%-99%). Auteurs: Importantly, to achieve a target MIC, neither CVVH nor augmented renal clearance alone had an impact on dosing requirements; however, the combination of augmented renal clearance and use of moderate- to high-intensity (>35 cc·h/kg) CVVH may result in treatment failure at standard doses of imipenem.

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

Opmerkingen:

- Werkroep 13-6-2022: keerdosis verlagen heeft de voorkeur boven interval verlengen.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Ja	Ja	30 ml/min	13 juni 2022