

Clcr = creatinineklaring, Ke = eliminatiesnelheidsconstant

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Kabins SA ea. Cephalexin therapy as related to renal function. Am J Med Sci 1970;259:133-42.	3	$t_{1/2}$ verlengd van 1.2 ± 0.4 uur bij Clcr 58-124 ml/min/ $1.73m^2$ (n=7) naar 3.2 ± 1.5 uur bij Clcr 33-48 ml/min/ $1.73m^2$ (n=6), 14.8 ± 4.6 uur bij Clcr 4.6-10 ml/min/ $1.73m^2$ (n=3) en 21.5 ± 1.9 uur bij 4 dialysepatiënten in de interdialyseperiode na 1-malig 250 mg oraal. Cumulatie bij 9 personen met Clcr 0-38 ml/min/ $1.73m^2$ maar niet bij 2 personen met Clcr 67 resp. 98 ml/min/ $1.73m^2$ na meerdere doses volgens een passend doseringsschema gedurende 4 tot 60 dagen.	Een voorstel voor dosering is afhankelijk van de benodigde serumconcentratie en de nierfunctie.
Linguist JA ea. Cephalexin in patients with renal disease. N Eng J Med 1970;283:720-3.	3	Inverse relatie tussen Clcr en $t_{1/2}$ bij 16 personen met Clcr 0-30 ml/min na 1-malig 500 mg cefalexine oraal. 2 hemodialysepatiënten krijgen 500 mg 15-20 min na een maaltijd tijdens een dialyseperiode. De resultaten hiervan zijn niet meegenomen in de regressielijn. Cmax onafhankelijk van nierfunctie. Toename tmax van 30 minuten naar 1-2 uur bij Clcr 3-15 ml/min en 4-8 uur bij Clcr < 3 ml/min, en toename duur aantoonbaar cefalexine van < 8 uur bij Clcr 3-15 ml/min naar > 72-92 uur bij Clcr < 3 ml/min.	Aanbevolen doseerintervallen zijn: Clcr 1-4 ml/min: 48-60 uur Clcr 4-15 ml/min: 24 uur Clcr 15-30 ml/min: 8-12 uur Clcr > 30 ml/min: 4-6 uur (geen aanpassing)
Spyker DA ea. Pharmacokinetics of cefaclor and cephalexin: dosage nomograms for impaired renal function. Antimicrob Agents Chemother 1978;14:172-7.	3	$t_{1/2}$ verlengd van 58 min bij normale nierfunctie naar 15.4 uur bij anefrische patiënten en afname Ke na 1-malig 500 mg oraal. Studie met 13 personen met serumcreatinine 0,8-11,1 mg/dl.	Met een nomogram kan aan de hand van het gewicht en de gewenste serumspiegel de oplaaddosis bepaald worden en met de gecorrigeerde Clcr de onderhoudsdosis.
Regamey C ea. Pharmacokinetics of cephalexin in renal insufficiency. Postgrad Med J Suppl 1971;47:69-78.	3	$t_{1/2}$ verlengd van 0.9 uur naar 18.6 uur na 1-malig 1 g oraal. Het onderzoek is uitgevoerd bij 12 personen met Clcr 0.8-145 ml/min/ $1.73m^2$.	Voor een patiënt met verminderde nierfunctie moet de oplaaddosis hetzelfde zijn als bij personen zonder nierfalen en de onderhoudsdosis berekend m.b.v. een formule met Ke die bepaald kan worden a.d.h.v. Clcr.

Bailey RR ea. The effects of impairment of renal function and hemodialysis on serum and urine levels of cephalixin. Postgrad Med J 1970;46(suppl):60-4.	3	Toename Cmaxserum, tmax en t½ na 1-malig 500 mg oraal. 9 personen met GFR<10 ml/min: Cmax 25.9 µg/ml, tmax 2.7 uur; 4 personen met GFR 10-20 ml/min: Cmax 32,6 µg/ml, tmax 4 uur ; 4 personen met GFR 20-50 ml/min: Cmax 21,9 µg/ml, tmax 1,6 uur; 1 persoon met GFR >50 ml/min: Cmax 19.0 µg/ml, tmax 1 uur. 18 personen met normale nierfunctie (Cmax 12.7 µg/ml, tmax 1 uur). De patiënten hebben een verminderde nierfunctie of zijn dialysepatiënten in de interdialyseperiode. t½ met name verlengd bij GFR <30 ml/min. 2 Personen met GFR 7 ml/min krijgen meerdere doses van 500 mg om de 6 of 12 uur. Cumulatie treedt op.	Aanbevolen doseringen bij een verminderde nierfunctie: GFR <20 ml/min: 500 mg per dag GFR 20-50 ml/min: 500 mg 2 maal per dag GFR > 50 ml/min: 500 mg 3 maal per dag Intermitterende hemodialyse: 500 mg per dag en na elke dialyse 500 mg
Brogard JM ea. Determination of cefalexin pharmacokinetics and dosage adjustments in relation to renal function. J Clin Pharmacol 1975;15:666-73.	3	t½ verlengd van 0.64-2.10 uur bij Clcr 90-128 ml/min (n=10) naar 1.68-10.16 uur bij Clcr 3-71 ml/min (n=10) en 7.45-19.20 uur bij 10 dialysepatiënten na 1-malig 500 mg oraal.	Met behulp van Ke kan de dosering voor personen met een verminderde nierfunctie aangepast worden. Ook is het doseerinterval aan te passen op basis van Ke.
Reisberg BE ea. Cephalexin: absorption and excretion as related to renal function and hemodialysis. Infect Immun 1971;3:540-3.	3	3 personen met Clcr 18-40 ml/min vertonen een iets hogere Cmaxserum en een verminderde klaring na een 1-malige orale dosis van 250 of 500 mg in vergelijking met 10 gezonde personen die 1-malig 250 mg oraal krijgen. 6 Dialysepatiënten krijgen 250 of 500 mg 24 uur voor de dialyse. Dialyse is een efficiënte procedure om de serumspiegel te verlagen.	
Kunin CM ea. Oral cephalixin and ampicillin: antimicrobial activity, recovery in urine, and persistence in blood of uremic patients. Ann Intern Med 1970;72:349-56.	3	t½ langer (7.7-11.1 uur) bij uremische patiënten met Clcr 4.0-15.2 ml/min (n=4) dan bij 5 alcoholische maar verder gezonde proefpersonen (0.9 uur, maar dit is berekend 3-4 uur na toediening van 1 dosis) na 500 mg cefalexine elke 8 uur gedurende 1 week.	'Although blood levels do rise in uremic patients, they do not seem to be excessive at the dose schedule used and are accompanied by progressively high and prolonged urinary activity.'

Overig

Opmerkingen

SPC Keforal 23-8-2018	Normale aanvangsdosis. Interval verlengen: 48 uur bij Clcr < 5 ml/min; 24 uur bij Clcr < 15 ml/min en 8-12 uur bij Clcr 15-50 ml/min. Bij Clcr > 50 ml/min is wijziging van het doseringsschema overbodig.
-----------------------	--

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

Opmerkingen:

- Werkgroep 31-10-2018: + advies Clcr < 10 ml/min: standaard keerdosis met een doseringsinterval van 24 uur.

Bijwerkingen:

- Sennesael J ea. Ototoxicity associated with cephalixin in two patients with renal failure [letter]. Lancet 1982;2(808):1154-5 beschrijft een case report van 2 personen met een verminderde nierfunctie die last kregen van duizelingen en evenwichtsstoornissen na het gebruik van 1,5 g cefalexine per dag. Na een week gestopt te zijn met de medicatie verdwenen de klachten.

Clcr < 10 ml/min:

- Kirby WMM ea. Pharmacokinetics of the cephalosporins in healthy volunteers and uremic patients. Postgraduate Med J 1971;47 (suppl):41-6. t½ bij 3 personen met Clcr < 5 ml/min in de interdialyseperiode is

sterk verlengd is (20 ± 2 uur) ten opzichte van de waarde bij 4 gezonde vrijwilligers (0.61 ± 0.04 uur).
Gedurende dialyse is $t_{1/2}$ 3-4 uur. Dit is na een 1-malige intraveneuze toediening van 0.5 g.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	50 ml/min	31 oktober 2018