

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid, Vss = verdelingsvolume in steady state, Vc = verdelingsvolume in centrale compartiment, Clt = totale lichaamsklaring, Clr = renale klaring, Clnr = niet-renale klaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Matzke GR ea. Cefotaxime and desacetyl cefotaxime kinetics in renal impairment. Clin Pharmacol Ther 1985;38:31-6.	4	$t_{1/2\beta}$ verlengd van 0.79 ± 0.66 uur bij normale nierfunctie (n=8) naar 2.54 ± 1.30 uur bij Clcr 9.8 ± 4.0 ml/min (n=8) na 1 g intraveneus. Cmax, tmax en $t_{1/2}$ van desacetylcefotaxim nemen toe bij afnemende nierfunctie. Gedurende 5 dagen werd om de 6 uur 1 g cefotaxim toegediend. Na de laatste dosis zijn de farmacokinetische parameters niet significant anders dan na de eerste dosis. Er is wel significante cumulatie van cefotaxim in groep 4 (Clcr 9.8 ± 4.0 ml/min) en van desacetylcefotaxim in groep 3 (Clcr 23.8 ± 6.4 ml/min) en groep 4. Na de eerste dosis wordt cefotaxim goed verdragen, maar na meermalige doses worden meer bijwerkingen gezien. Vss en Vc zijn niet anders bij nierfalen.	Het is raadzaam de dosering aan te passen. Dit kan het beste door het doseerinterval aan te passen op basis van de relatie tussen Cl en Clcr. Voor personen met Clcr 10 ml/min wordt het doseerinterval dan 3 maal het normale interval, bij 30 ml/min 2 maal en bij 60 ml/min 1,5 maal. De startdosering is dezelfde als voor personen zonder nierfunctiestoornis.
Paap CM ea. Pharmacokinetics of cefotaxime and its active metabolite in children with renal dysfunction. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:1879-83	3	Afname Clt en Clr en verlenging $t_{1/2}$ bij een verminderde nierfunctie in vergelijking met gezonde kinderen: $t_{1/2}$ van 0.7 uur bij Clcr > 80ml/min/1.73m ² naar 1.1 uur bij Clcr 30-80 ml/min/1.73m ² en 1.2 uur bij Clcr < 30 ml/min/1.73m ² na 1-malig 50 mg/kg cefotaxim, maximaal 2 g, in een studie met 17 kinderen van 7-19 jaar. Voor desacetylcefotaxim neemt Clr af en nemen AUC, Cmax, tmax en $t_{1/2}$ toe: $t_{1/2}$ van 2.0 uur bij Clcr > 80ml/min/1.73m ² naar 3.9 uur bij Clcr 30-80 ml/min/1.73m ² en 6.2 uur bij Clcr < 30 ml/min/1.73m ² . Er zijn geen significante verschillen tussen groep 1 (Clcr > 80ml/min/1.73m ²) en 2 (Clcr 30-80 ml/min/1.73m ²), behalve Clr van cefotaxim. Vss blijft bijna onveranderd bij verminderde nierfunctie.	"dosage adjustment may be best accomplished by changing the dosage interval. Effective concentrations of cefotaxime in plasma can be maintained in children with moderate renal impairment (Clcr from 30 to 80 ml/min/1,73m ²) with a 25-50% reduction in dosage and in children with severe renal impairment (Clcr less than 30 ml/min/1,73m ²) with a 50 to 75% reduction in dosage."
Paap CM ea. The relation between type of renal disease and renal drug clearance in children. Eur J Clin Pharmacol 1993;44:195-7.	2	Tussen 2 groepen van 5 kinderen (groep 1 met een intrinsieke ziekte, Clcr 3-66 ml/min/1.73m ² en groep 2 met een extrinsieke ziekte, Clcr 29-124 ml/min/1.73m ²) zijn er geen significante verschillen voor Clnr, Clcefotaxim, Vsscefotaxim. Er is wel een statistisch significant verschil in Clr:Clcr ratio's voor cefotaxim en zijn metaboliet desacetylcefotaxim.	Het effect van een verminderde nierfunctie op de renale eliminatie van cefotaxim en de metaboliet desacetylcefotaxim hangt mogelijk af van de oorzaak van de verminderde nierfunctie.
Kampf D ea. Kinetic interactions between azlocillin, cefotaxime, and cefotaxime metabolites in normal and impaired renal function. Clin Pharmacol Ther 1984;35:214-20.	3	$t_{1/2}$ cefotaxim verlengd bij 6 personen GFR 15.2 ± 3.7 ml/min/1.73m ² (1.8 uur) en 6 met GFR 1.8 ± 2.5 ml/min/1.73m ² (2.8 uur) vergeleken met 6 personen met normale nierfunctie (1.1 uur). AUC _{0-∞} neemt ook toe en Clt af. $t_{1/2}$ en AUC _{0-∞} van de desacetylmetaboliet nemen ook toe. $t_{1/2}$ van 2.9 uur bij normale nierfunctie naar 6.7 uur bij 5 personen met GFR 15.1 ± 4.1 ml/min/1.73m ² .	

Fillastre JP ea. Pharmacokinetics of cefotaxime in subjects with normal and impaired renal function. J Antimicrob Chemother 1980;6 suppl A:103-11.	3	$t_{1/2}$ verlengd van 1.4 uur bij normale nierfunctie (n=6) naar 10.8 uur bij Clcr < 8 ml/min (22 personen verdeeld over 3 groepen met Clcr 30-60 ml/min/1.73m ² , Clcr 8-30 ml/min/1.73m ² en Clcr 2-8 ml/min/1.73m ²) na 1-malig 15 mg/kg intraveneus. Bij hemodialysepatiënten was $t_{1/2}$ 9.0 uur buiten dialyse en 2.0 uur na dialyse.	
Ings RM ea. The pharmacokinetics of cefotaxime and its metabolites in subjects with normal and impaired renal function. Rev Infect Dis 1982;4:S379-91.	3	$t_{1/2}$ cefotaxim ($t_{1/2c}$) en de belangrijkste metaboliet desacetylcefotaxim ($t_{1/2d}$) verlengd na 1-malig 15 mg/kg intraveneus: - Clcr 131.3±34.6 ml/min/1.73m ² , n=6: $t_{1/2c}$ =1.1 uur, $t_{1/2d}$ =1.3 uur; - Clcr 45.7±10.5 ml/min/1.73m ² , n=6: $t_{1/2c}$ =2.6 uur, $t_{1/2d}$ =5.4 uur; - Clcr 16.8±6.0 ml/min/1.73m ² , n=6: $t_{1/2c}$ =2.0 uur, $t_{1/2d}$ =8.5 uur; - Clcr 4.9±2.4 ml/min/1.73m ² , n=6: $t_{1/2c}$ =2.0 uur, $t_{1/2d}$ =15.0 uur; 9 Personen (Clcr 11.7±6.9 ml/min/1.73m ²) kregen 2 maal per dag een dosis van 1 g i.v. gedurende 5-7 dagen. Hierbij is te zien dat nauwelijks cumulatie optreedt van cefotaxim en enige cumulatie van desacetylcefotaxim (Cmax na 1 ^e dosis 19.3 µg/ml, na laatste dosis 39.3 µg/ml) en 2 andere metabolieten.	"From the observed pharmacokinetics of cefotaxime and its metabolites in patients with renal failure, it is recommended that no adjustment to the normal dose regimen be made for patients with a creatinine clearance of > 5 ml/min/1.73m ² . For patients with a creatinine clearance of < 5 ml/min/1.73m ² , it is recommended that the dose be halved."
Wise R ea. Pharmacology of cefotaxime and its desacetyl metabolite in renal and hepatic disease. Antimicrob Agents Chemother 1981;19:526-31.	3	$t_{1/2}$ van cefotaxim ($t_{1/2c}$) en van de desacetylmetaboliet ($t_{1/2d}$) verlengd na 1-malig 0.5 of 1 g cefotaxim intraveneus: - Clcr > 100 ml/min, n=4: $t_{1/2c}$ =1.0 uur, $t_{1/2d}$ =1.5 uur); - Clcr 30-100 ml/min, n=3: $t_{1/2c}$ =1.3 uur, $t_{1/2d}$ niet bepaald); - Clcr 10-30 ml/min, n=6: $t_{1/2c}$ =1.9 uur, $t_{1/2d}$ =6.6 uur); - Clcr 3-10 ml/min, n=9: $t_{1/2c}$ =2.6 uur, $t_{1/2d}$ =10 uur); - Clcr <5 ml/min en acute ziekte, n=7: $t_{1/2c}$ =5.6 uur, $t_{1/2d}$ =30 uur); 8 Patiënten kregen 1 of 2 maal daags een dosis gedurende 3 dagen en daarbij is cumulatie te zien van met name de metaboliet.	Voor patiënten met een verminderde nierfunctie kan de normale dosering aangehouden worden, 1 g elke 8-12 uur. Zelfs bij een Clcr van 10 ml/min treedt nauwelijks cumulatie op. Als Clcr lager is, is er wel lichte cumulatie. Cumulatie van de metaboliet is dan belangrijker en bij Clcr < 5 ml/min is het goed de dosis te reduceren tot 0.5 g 2 maal per dag.

Overig

Opmerkingen

SPC Cefotaxim Sandoz April 2019	Bij Clcr ≤ 5 ml/min is de initiële dosis gelijk aan de aanbevolen gebruikelijke dosering, maar de onderhoudsdosering dient gehalveerd te worden zonder wijziging in de frequentie van toediening. Bij Clcr 3-10 ml/min kan de serumhalfwaardetijd van cefotaxim stijgen tot 2,5-3,6 uur.
------------------------------------	---

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

Opmerkingen:

- 15-9-2020: Werkgroep: van Ja/Nee naar Ja/Ja, dosering aanpassen bij Clcr < 10 ml/min. Dosering niet aanpassen bij peri-operatieve profylaxe en SDD.
- Juni 2020: search PubMed geen nieuwe literatuur gevonden.

Clcr < 10 ml/min:

–

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	10 ml/min	15 september 2020