

Nierfunctie: paracetamol

1328

Cl = klaring, Cl_{cr} = creatinineklaring, Cl_{ren} = renale klaring, V_d = verdelingsvolume

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
-	-	-	-
Ref. 1 Prescott LF ea. Paracetamol disposition and metabolite kinetics in patients with chronic renal failure. Eur J Clin Pharmacol 1989;36:291-7. (ook gepubliceerd als abstract: Speirs GC ea Retention of paracetamol metabolites in chronic renal failure [abstract]. Br J Clin Pharmacol 1988;26(2): 204P-205P)	3	Toename t _{1/2} glucuronide en sulfaatconjugaat van 3 naar 30,5 resp. 21,8 uur; afname Cl _{ren} paracetamol van 15,7 naar 5,9; glucuronide van 137 naar 14,5, en sulfaat van 172 naar 14,8 ml/min bij nierfalen zonder dialyse. T _{1/2-8} onveranderd maar t _{1/2-24} toegenomen van 4,9 naar 11,7 uur) bij nierpatiënten met en zonder dialyse. AUC glucuronide- en sulfaatconjugaten bij nierpatiënten zonder dialyse negatief gerelateerd aan Cl _{ren} . Studie-opzet: Eenmalig 1 g paracetamol oraal bij 10 gezonde personen, 7 patiënten nierfalen zonder dialyse (Cl _{cr} 5-23 ml/min) en 6 met hemodialyse.	Cumulatie van glucuronide- en sulfaatconjugaten te verwachten bij herhaald gebruik bij nierfalen.
Ref. 2 Kietzmann D ea. Paracetamol test: modification by renal function, urine flow and pH. Eur J Clin Pharmacol 1990;39:245-51.	3	Cl _{ren} paracetamol (eenmalig 1 g oraal) significant gerelateerd aan Cl _{cr} . Bij verminderde nierfunctie verminderde output metabolieten, bij 13 intensive care patiënten waarvan 7 met normale nierfunctie en 6 met Cl _{cr} < 60 ml/min. Bij normale nierfunctie 65(18)% totaal paracetamol met urine uitgescheiden, bij nierpatiënten 20(8)%.	
ref. 3 Martin U ea. The disposition of paracetamol and the accumulation of its glucuronide and sulphate conjugates during multiple dosing in patients with chronic renal failure. Eur J Clin Pharmacol 1991;41:43-6	3	Toename plasmaconcentratie van 1,1 mg/l bij 6 gezonde vrijwilligers naar 3,1 mg/l bij 6 patiënten met Cl _{cr} 8-42 ml/min na paracetamol 3 dd 1000 mg gedurende 10 dagen. Steady-state concentraties van glucuronideconjugaat waren significant gecorreleerd met plasmacreatinineconcentratie, maar die van sulfaatconjugaat niet.	
Ref. 4 Chan MTV ea. Single-dose pharmacokinetics of paracetamol and its conjugates in Chinese non-insulin-dependent diabetic patients with renal impairment. Eur J Clin Pharmacol 1997;52:285-8.	0	Absorptie en eliminatie van paracetamol (20 mg/kg eenmalig) niet gewijzigd met de nierfunctie (hoewel Cl _{ren} sign. gedaald bij matige en ernstige nierfunctiestoornis), maar de concentratie-tijdcurve en eliminatie t _{1/2} van de metabolieten namen significant toe met slechtere nierfunctie. Bij ernstige nierfunctievermindering verschilden 48-uurs recovery van paracetamol en conjugaten significant van groep met normale nierfunctie. Studie met 6 personen met Cl _{cr} > 90 ml/min/1,73 m ² , 8 met 60-90, 11 met 30-60 en 13 met < 30 ml/min/1,73 m ² .	"As all the conjugates are inert, their accumulation has no clinical implications".

Ref. 5 Martin U ea. Paracetamol disposition in renal allograft recipients. Eur J Clin Pharmacol 2002;57:853-6.	2	$t_{1/2-8}$ paracetamol $2,6 \pm 0,5$ uur, daarna langer, $t_{1/2}$ glucuronide conjugaat $15,1 \pm 8,8$ uur, $t_{1/2}$ sulfaat conjugaat $26,2 \pm 14,6$ uur. Cl_{ren} van conjugaten $21 \pm 14,2$ resp. $32 \pm 31,4$ ml/min. Significante correlatie totaal paracetamol in urine in 24 uur en serumcreatinine bij 8 patiënten met niertransplantaat en Cl_{cr} $36,6 \pm 18,0$ ml/min na éénmalig 1 g paracetamol oraal.	Gevonden concentraties conjugaten ongeveer 3 x hoger en C_{max} later bereikt dan normaal.
---	---	--	--

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

Opmerkingen

- Registratiedossier deel IB Panadol 16-5-2000. Voorzichtigheid geboden bij nierfunctiestoornissen.

$Cl_{cr} < 10$ ml/min:

- Oie S ea. Effect of hemodialysis on kinetics of acetaminophen elimination by anephric patients. Clinical Pharmacology & Therapeutics 1975;18:680-6. Afname $t_{1/2}$ met 42-53% gedurende hemodialyse bij 4 patiënten na paracetamol $1g/1,73m^2$ oraal op dialyse en niet-dialysedag. Paracetamol, sulfaatconjugaat en glucuronideconjugaat werden substantieel verwijderd door hemodialyse (extractieratio's tussen 0,46-0,78 voor paracetamol, 0,53-0,57 voor glucuronideconjugaat en 0,13-0,60 voor sulfaatconjugaat).
- Lowenthal DT ea. Pharmacokinetics of acetaminophen in elimination by anephric patients. J Pharmacol Exp Therap 1976;196:570-78. Significante cumulatie van sulfaat- en glucuronideconjugaten in plasma bij 10 anefrische patiënten na 1-malig paracetamol $1g/1,73m^2$ oraal op interdialysedag. Plasma-eiwitbinding van paracetamol en metabolieten was verwaarloosbaar bij alle groepen. Geen significant verschil in $t_{1/2}$ en V_d van paracetamol tussen patiënten met $Cl_{cr} < 5$ ml/min (n=5) en gezonde personen (n=3).
- Lee HS ea. Br J Clin Pharmacol 1996;41:41-7. Plasma paracetamolconcentraties (na eenmalig 1 g) bij 10 hemodialysepatiënten en 10 CAPD patiënten niet anders dan eerder beschreven voor gezonde personen. Met hemodialyse verminderde paracetamol en sulfaat en glucuronide metabolieten significant t.o.v. niet-dialysedag en t.o.v. CAPD, m.u.v. glucuronide. Speekselconcentraties waren erg variabel en onvoorspelbaar.
- Martin U ea. Eur J Clin Pharmacol 1993;45 :141-5. Geen cumulatie van paracetamolglucuronide en sulfaat na 10 dagen paracetamol (1 g 3 dd) bij 6 hemodialysepatiënten. "It is not clear why regular dosing with paracetamol in haemodialysis patients did not cause the accumulation of paracetamol glucuronide or sulphate as predicted. There may be enterohepatic elimination of retained paracetamol conjugates or depletion of substrates such as inorganic sulphate during chronic dosing."

	Wijziging kinetiek	Actie	Cl_{cr}	Datum
Beslissing projectgroep	Nee	Nee	-	22 februari 2005

Raadpleegtekst	Besluit van de projectgroep Geneesmiddelen bij verminderde nierfunctie van WINAp Geneesmiddelinformatie op 22-2-2005: bij verminderde nierfunctie is aanpassen van de dosis of het doseerinterval van paracetamol niet nodig. Bij creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min: een algemeen advies kan niet worden gegeven. Per patiënt gebruik afwegen en dosering bepalen. Paracetamol wordt gemetaboliseerd in de lever en uitgescheiden met de urine, voornamelijk in de vorm van het glucuronide en het sulfaatconjugaat. Bij verminderde nierfunctie cumuleren de metabolieten in het bloed. Dit heeft geen klinische gevolgen, de metabolieten zijn inactief. Literatuur: – Prescott LF ea. Paracetamol disposition and metabolite kinetics in patients with chronic renal failure. Eur J Clin Pharmacol 1989;36:291-7. – Kietzmann D ea. Paracetamol test: modification by renal function, urine flow and pH. Eur J Clin Pharmacol 1990;39:245-51. – Martin U ea. The disposition of paracetamol and the accumulation of its glucuronide and sulphate conjugates during multiple dosing in patients with chronic renal failure. Eur J Clin Pharmacol 1991;41:43-6. – Chan MTV ea. Single-dose pharmacokinetics of paracetamol and its conjugates in Chinese non-insulin-dependent diabetic patients with renal impairment. Eur J Clin Pharmacol 1997;52:285-8. – Martin U ea. Paracetamol disposition in renal allograft recipients. Eur J Clin Pharmacol 2002;57:853-6.
----------------	--