



## Transplantatie: cefalosporines

7456/7457/7458/7459

Afkorting: omschrijving afkorting

Datum literatuursearch: 10-05-2021

### CONCLUSIE

Niet bewaken. Cefalosporinen zouden renale toxiciteit kunnen geven. Enkele case-reports laten echter veilig gebruik van een cefalosporine zien bij patiënten met een long- of niertransplantatie.

Expert opinion is dat cefalosporinen in de eerste lijn nauwelijks toegepast worden en wanneer ze toegepast worden dit lage doseringen zijn die niet gecontra-indiceerd zijn. Na transplantatie worden cefalosporinen soms bewust toegepast. Een signaal is niet gewenst.

### AANVULLENDE OPMERKINGEN

Cefalosporinen kunnen nefrotoxiciteit veroorzaken. Bijwerkingen op de nier worden *soms of zelden* gemeld. Het precieze mechanisme hierachter wordt niet vermeld.

Studies die alleen het gebruik van een cefalosporine als eenmalige gift beschrijven (profylactische behandeling na operatie), werden geëxcludeerd. De verwachting hierbij was dat deze geen aanvullende informatie omtrent veiligheid zouden geven t.o.v. de opgenomen studies (curatief, langdurig gebruik).

Onder transplantatiepatiënten worden weinig studies uitgevoerd m.b.t. contra-indicaties. Daardoor is de beschikbare wetenschappelijke literatuur schaars voor de onderbouwing van een contra-indicatie. Er zal daarom bij de contra-indicatie transplantatie bij onvoldoende onderbouwing door literatuur een advies worden opgesteld m.b.v. het expertpanel en de werkgroep Contra-indicaties SHB/KNMP. Dit advies zal voornamelijk gebaseerd zijn op praktijkervaring en expert opinion.

### PICO

|                        |   |
|------------------------|---|
| P(atient)              | Patiënten met orgaantransplantatie (nier, hart, lever, long)  |
| I(ntervention)         | Cefalosporinen  |
| C(omparison / Control) | Placebo   |
| O(utcome)              | Invloed op het getransplanteerde orgaan, overleving of ontwikkeling van infectieziekte desbetreffend vaccin |

### Zoektermen:

**PUBMED:** (organ transplant[MeSH Terms]) AND ((cefaclor[Title/Abstract]) OR (cefalexin[Title/Abstract]) OR (cefamandole[Title/Abstract]) OR (cefazolin[Title/Abstract]) OR (cefepime[Title/Abstract]) OR (cefotaxim[Title/Abstract]) OR (ceftazoline[Title/Abstract]) OR (ceftazidime[Title/Abstract]) OR (ceftibuten[Title/Abstract]) OR (ceftolozane[Title/Abstract])) OR (ceftriaxon[Title/Abstract]) OR (cefuroxime[Title/Abstract]) OR (cefadroxil[Title/Abstract]) OR (cefalotin[Title/Abstract]) OR (ceftarolinefosamil[Title/Abstract]) OR (cefuroxime axetil[Title/Abstract]))

**EMBASE:** ('organ transplantation/mj OR 'organ transplantation') AND ('cefaclor':ab,ti,kw OR 'cefalexin':ab,ti,kw OR 'cefamandole':ab,ti,kw OR 'cefazolin':ab,ti,kw OR 'cefepime':ab,ti,kw OR 'cefotaxime':ab,ti,kw OR 'ceftaroline':ab,ti,kw OR 'ceftazidime':ab,ti,kw OR 'ceftibuten':ab,ti,kw OR 'ceftolozane':ab,ti,kw OR 'ceftriaxone':ab,ti,kw OR 'cefuroxime':ab,ti,kw OR 'cefadroxil':ab,ti,kw OR 'cefalotin':ab,ti,kw OR 'ceftaroline fosamil':ab,ti,kw OR 'cefuroxime axetil':ab,ti,kw)

## OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO, doordat er geen vergelijking met placebo was. Hieronder zijn studies opgenomen die kijken naar de invloed van cefalosporines op het ontstaan of verergeren van nierfalen of effect op transplantaat.

| Bron   | Resultaten/ opmerkingen  |
|--|--|
| <p>Wang Z, Ma K, Chen Z, Guo Z, Zhao G, Guo H, Zhu L, Chen G. Successful Treatment of Early Post-Transplant Bloodstream and Pulmonary Infection Caused by Carbapenem-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> With a Combination of Ceftazidime-Avibactam and Carbapenem: A Case Report. <i>Transplant Proc.</i> 2020 Nov;52(9):2742-2746</p> <p><b>Case report</b></p>      | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 48-jarige man onderging niertransplantatie waarna in de eerste 7 dagen verschillende antibiotica werden toegepast ter bestrijding van twee verschillende microben.</li><li>• Immunosuppressieve therapie bestond uit: cyclosporine (nadat tacrolimus niet verdragen werd), mycofenolaat mofetil en prednisolon.</li><li>• Op dag 15 werd een behandeling gedurende 15 dagen met CZA (2dd 2 g + 0.5 g) en meropenem gestart ter behandeling van CRKP carbapenemase resistent-infectie in bloed en longen.</li><li>• Er was na de behandeling sprake van een milde afstotingsreactie, die werd behandeld.</li><li>• Op dag 40 was er opnieuw sprake van CRKP-infectie, wat gedurende 15 dagen werd behandeld met CZA + imipenem, gevolgd door 7 dagen meropenem.</li><li>• De patiënt werd op dag 66 ontslagen met een serum creatinine waarde van 183 µmol/L, welke 14 maanden later 132 µmol/L was.</li></ul>   |
| <p>Amore D, Pecoraro Y, Carillo C, Russo G, Poggi C, Anile M, Pagini A, Bassi M, Cagnetti S, Mottola E, D'Agostino FG, Vannucci J, Mantovani S, Pugliese F, De Giacomo T, Rendina EA, Venuta F, Diso D. Use of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam After Lung Transplantation. <i>Transplant Proc.</i> 2020 Jun;52(5):1605-1607</p> <p><b>Case report</b></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 7 longtransplantatiepatiënten werden behandeld met ceftazidim-avibactam (3dd 2/0.5 g) of ceftolozan-tazobactam (3 dd 2/1 g), afhankelijk van de microbe.</li><li>• De patiënten gebruikten allemaal tacrolimus, corticosteroïden en azathioprine als immunosuppressivum.</li><li>• Er werden geen bijwerkingen m.b.t. nier- of leverfunctie waargenomen.</li><li>• Eén patiënt overleed aan de gevolgen van transplantaat disfunctie.</li></ul>   |
| <p>Benchetrit L, Mathy V, Armand-Lefevre L, Bouadma L, Timsit JF. Successful treatment of septic shock due to NDM-1-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> using ceftazidime/avibactam combined with aztreonam in solid organ transplant recipients: report of two cases. <i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2020 Jan;55(1):105842</p> <p><b>Case report</b></p>              | <p><b>Resultaten</b></p> <p>Case 1:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Een 67-jarige vrouw werd 5 maanden na haar niertransplantatie opgenomen voor een infectie die resulteerde in sepsis.</li><li>• Behandeling met colistin + gentamicine sloeg niet aan.</li><li>• Er werd overgestapt op een ceftazidime-avibactam + aztreonam kuur van 15 dagen (1dd 0.75/0.19 g + 2dd 2 g).</li><li>• Op dag 7 werd de patiënt gedialyseerd. De patiënt ondervond verder geen bijwerkingen.</li><li>• 1 maand later werd de patiënt opnieuw behandeld voor infectie met nogmaals ceftazidim-avibactam + aztreonam.</li></ul> <p>Case 2:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Een 44-jarige vrouw werd 5 maanden na haar longtransplantatie opgenomen voor septische shock.</li><li>• De patiënt werd behandeld met tigecycline (2dd 100 mg) en colistin (i.v. en inhalatie, inhalatie werd niet verdragen), waaraan op dag 2 ceftazidim-avibactam + aztreonam werd toegevoegd (1dd 2/0.5 g + 1 dd 2 g), colistin werd gestaakt.</li></ul> |

|   |  |
|---|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Op dag 9 was de ceftazidimspiegel te hoog (98 mg/L) door acuut nierfalen. De dosering werd kortdurend aangepast en continue hemodialyse werd gestart. Ook de ciclosporinespiegel was door het acuut nierfalen te hoog. De patiënt ondervond door deze overdoseringen geen significante bijwerkingen.</li> <li>• 3 weken na de behandeling presenteerde de patiënt zich opnieuw met een infectie, die wederom succesvol werd behandeld met ceftazidim-avibactam + aztreonam.</li> <li>• 2 jaar later overleed de patiënt aan chronische afstoting.</li> </ul> <p><b>Opmerking auteurs:</b><br/>Avibactam met aztreonam zou ook een onderbouwde therapie zijn, maar deze combinatie is niet beschikbaar; daarom werd voor het combinatiepreparaat ceftazidim-avibactam met apart aztreonam gekozen.</p>   |
| <p>Los-Arcos I, Len O, Martín-Gómez MT, González-López JJ, Saéz-Giménez B, Deu M, Nuvials X, Ferrer R, Román A, Gavalda J. Lung transplantation in two cystic fibrosis patients infected with previously pandrug-resistant Burkholderia cepacia complex treated with ceftazidime-avibactam. Infection. 2019 Apr;47(2):289-292</p> <p><b>Case report</b></p> | <p><b>Resultaten</b></p> <p>Case 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Een 30-jarige man onderging longtransplantatie. Gedurende de operatie werd de patiënt profylactisch behandeld met ceftazidim-avibactam (2/0.5 g iedere 3 uur) + amoxicilline/clavulaanzuur (2/0.2 g iedere 3 uur).</li> <li>• Postoperatief werd 15 dagen doorbehandeld met ceftazidim-avibactam (3dd 2g, verhouding niet genoemd) toen de patiënt geïnfecteerd bleek.</li> <li>• 10 maanden na transplantatie werd de patiënt opnieuw opgenomen met infectie en ceftazidim-avibactam werd opnieuw gestart, waarbij later ciprofoxacine en cotrimoxazol aan werd toegevoegd (doseringen niet vermeld). Desondanks overleed de patiënt 3 weken later door intracraniale invasie van de infectie.</li> </ul> <p>Case 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Een 32-jarige man onderging longtransplantatie. Gedurende de operatie werd de patiënt profylactisch behandeld met ceftazidime)avibactam (2/0.5 g iedere 3 uur) + linezolid (600 mg iedere 6 uur).</li> <li>• Na de operatie had de patiënt koorts, veroorzaakt door een infectie. Hiervoor werd de patiënt 15 dagen behandeld met ceftazidime-avibactam + geïnhaleerde tobramycine.</li> <li>• 12 maanden na transplantatie was de patiënt in goede conditie.</li> </ul> |
| <p>Balderia PG, Chandorkar A, Kim Y, Patnaik S, Sloan J, Newman GC. Dosing Cefepime for Renal Function Does Not Completely Prevent Neurotoxicity in a Patient With Kidney Transplant. J Patient Saf. 2018 Jun;14(2):e33-e34</p> <p><b>Case report</b></p>   | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Een 49-jarige niertransplantatiepatiënt werd behandeld met cefepim (2dd 1 g, gecorrigeerde dosis naar nierfunctie: serum creatinine 2.8 mg/dL).</li> <li>• Op dag 6 kreeg de patiënt epileptische aanvallen, wat werd behandeld met lorazepam en levetiracetam.</li> <li>• Cefepim werd gestopt op dag 10 en op dag 15 verdween de epileptische activiteit.</li> </ul> <p><b>Opmerkingen auteurs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mogelijk hebben niertransplantatiepatiënten een andere gevoeligheid voor cefepim neurotoxiciteit.</li> </ul>   |
| <p>van der Vusse ML, van Son WJ, Ott A, Manson W. Helicobacter canis bacteremia in a renal transplant patient. Transpl Infect Dis. 2014 Feb;16(1):125-9</p>   | <p><b>Resultaten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Een 41-jarige onderging niertransplantatie.</li> <li>• Bij ontslag bestond immunosuppressieve therapie uit: mycofenolaat mofetil, prednisolon en tacrolimus.</li> <li>• 11 maanden na transplantatie werd de patiënt opgenomen voor een infectie. Cefuroxim (3dd 1.5 g) werd gestart. Bij ontslag 3 dagen</li> </ul>   |

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>Case report</b> | <p>later werd deze intraveneuze behandeling omgezet naar een 10 daagse kuur ciprofloxacine oraal (2dd 500 mg).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 jaar later is de patiënt in goede conditie.</li> </ul> |
|--------------------|--|

## RICHTLIJNEN

| Bron   | Resultaten/ opmerkingen |
|--|-------------------------|
| British transplantation society; Guidelines for living donor kidney transplantation; Maart 2018. | Geen informatie.        |
| British transplantation society; Living donor Liver transplantation; Juli 2015.                  | Geen informatieve.      |

## SPC

| Bron  | Resultaten/ opmerkingen   |
|---|---|
| SPC Keforal (cefalexine) 26-10-2018*            | 4.4: Hoewel cefalexine zelden nierfunctiestoornissen veroorzaakt, wordt geadviseerd de nierfunctie na te gaan, vooral bij ernstig zieke patiënten, die maximale doses krijgen toegediend en bij patiënten die tegelijkertijd andere potentieel nefrotoxische middelen krijgen toegediend<br>4.8: <i>zelden</i> reversibele interstitiële nefritis   |
| SPC cefepim (Fresenius Kabi) 21-11-2018**       | 4.4: Cefepime wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren en het risico van toxische reacties op dit geneesmiddel kan groter zijn bij patiënten met een nierfunctiestoornis.<br>4.8: <i>soms</i> bloed ureum/creatinine verhoogd, <i>onbekend</i> toxische nefropathie, nierinsufficiëntie  |
| SCP Zerbaxa (ceftolozaan/tazobactam) 10-03-2021 | 4.4 Effect op de nierfunctie: Een vermindering van de nierfunctie is waargenomen bij patiënten die ceftolozaan/tazobactam kregen<br>4.8: <i>soms</i> verminderde nierfunctie, nierfalen   |
| SPC Ceftriaxon (Fresenius Kabi) 11-02-2021      | 4.5: Er is geen verslechtering van de nierfunctie waargenomen na gelijktijdige toediening van grote doses ceftriaxon en krachtige diuretica (zoals furosemide).<br>4.8: <i>zelden</i> hematurie, glycosurie <i>niet bekend</i> oligurie, neerslag in de nieren  |
| SPC Cefuroxim (Fresenius Kabi) 12-12-2020       | 4.4: Gelijktijdige behandeling met krachtige diuretica of aminoglycosiden Hooggedoseerde cefalosporine-antibiotica moeten voorzichtig worden toegediend aan patiënten die gelijktijdige behandeling met krachtige diuretica ontvangen, zoals furosemide of aminoglycosiden. Bij gebruik van deze combinaties is verminderde nierfunctie gemeld. De nierfunctie moet worden bewaakt bij ouderen en patiënten met bekende, pre-existerende verminderde nierfunctie<br>4.8 <i>niet bekend</i> : verhogingen in serumcreatinine, verhogingen in bloedureumstikstof en verlaagde creatinineklaring |
| SPC Cefuroximaxetil (Sandoz)***                 | Geen informatie.  |

\* SPC's van de volgende cefalosporinen vermelden (ongeveer) hetzelfde: cefaclor, cefazoline, ceftazidim

\*\* SPC's van de volgende cefalosporinen vermelden (ongeveer) hetzelfde: cefotaxim, ceftaroline,

\*\*\* SPC's van de volgende cefalosporinen vermelden (ongeveer) hetzelfde: ceftarolinefosamil

|            | Contra-indicatie | Actie | Datum           |
|------------|------------------|-------|-----------------|
| Beslissing | Nee              | Nee   | 25 oktober 2021 |