

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid, Scr = serumcreatinine

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen																																																																							
Tam VH ea. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime in patients with various degrees of renal function. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47:1853-61.	3	TABLE 1. Patient demographics and pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters^a <table> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th><th colspan="3">Value for group:</th></tr> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th></tr> <tr> <td>CL_{CR} criterion (ml/min)</td><td>>100</td><td>60–100</td><td>11–59</td></tr> <tr> <td>Dose</td><td>2 g q12</td><td>2 g q12</td><td>1–2 g q24^b</td></tr> <tr> <td>N</td><td>12</td><td>12</td><td>12</td></tr> <tr> <td>Age (yr)^c</td><td>39 ± 12</td><td>57 ± 15^d</td><td>69 ± 14^d</td></tr> <tr> <td>Race (no. of AA/C/O)</td><td>6/6/0</td><td>8/3/1</td><td>10/2/0</td></tr> <tr> <td>Gender (no. of M/F)</td><td>10/2</td><td>8/4</td><td>7/5</td></tr> <tr> <td>APACHE II score^c</td><td>8 (0–15)</td><td>15 (2–23)</td><td>12.5 (5–32)</td></tr> <tr> <td>CL_{CR} (ml/min)^c</td><td>122 ± 18</td><td>80 ± 11^d</td><td>35 ± 13^d</td></tr> <tr> <td>C_{max} (mg/liter)^c</td><td>259 ± 287</td><td>167 ± 124</td><td>207 ± 295</td></tr> <tr> <td>C_{min} (mg/liter)^c</td><td>3.3 ± 3.6</td><td>19.5 ± 21.5^d</td><td>14.0 ± 11.5^d</td></tr> <tr> <td>t_{1/2} (h)^c</td><td>3.1 ± 2.6</td><td>7.6 ± 5.2^d</td><td>12.1 ± 6.3^d</td></tr> <tr> <td>CL (liters/h)^c</td><td>7.0 ± 4.3</td><td>4.4 ± 2.2</td><td>2.6 ± 1.1^d</td></tr> <tr> <td>V_{ss} (liters/kg)^c</td><td>0.28 ± 0.25</td><td>0.46 ± 0.30</td><td>0.56 ± 0.30^d</td></tr> <tr> <td>AUC₂₄ (mg · h/liter)^c</td><td>734 ± 344</td><td>1,138 ± 540^d</td><td>845 ± 296</td></tr> <tr> <td>C_{min} ≥ MIC₅₀ (no. of patients)</td><td>6</td><td>11^d</td><td>11^d</td></tr> <tr> <td>C_{min} ≥ 8 mg/liter (no. of patients)</td><td>1</td><td>8^d</td><td>7^d</td></tr> </table> ^a AA, African American; C, Caucasian; O, other; M, male; F, female; V_{ss}, volume of distribution at steady state. ^b Two grams q24 when CL_{CR} was ≥30 but <60 ml/min and 1 g q24 when CL_{CR} was >10 but <30 ml/min. ^c Mean and standard deviation. ^d The P value was < 0.05 in a comparison with the result obtained with a CL_{CR} of > 100 ml/min. ^e Median (range) APACHE II score at the start of cefepime therapy. PK-studie (n=36) in 3 groepen ingedeeld op nierfunctie, die cefepim toegediend kregen gedoseerd volgens het (oude) advies van de fabrikant. ► GIC: In het huidige advies van de fabrikant wordt hoger gedoseerd bij zeer ernstige infecties. Simulatiemodel: for patients with a ClCr of 60 ml/min, an 80% probability of target attainment resulting from the recommended dose (2 g q24) was achieved with MICs of 2, 0.5, and <0.5 mg/liter when C_{67%}≥MIC, C_{min}≥MIC, and C_{min}≥4 MIC were used as the targets, respectively. For patients with a ClCr of 30 ml/min, the recommended dose (1 g q24) had less than an 80% likelihood of achieving an optimal target with MICs of 4, 2, and 0.5 mg/l when the abovementioned pharmacodynamic parameters were used as the targets, respectively.	Parameter	Value for group:			1	2	3	CL _{CR} criterion (ml/min)	>100	60–100	11–59	Dose	2 g q12	2 g q12	1–2 g q24 ^b	N	12	12	12	Age (yr) ^c	39 ± 12	57 ± 15 ^d	69 ± 14 ^d	Race (no. of AA/C/O)	6/6/0	8/3/1	10/2/0	Gender (no. of M/F)	10/2	8/4	7/5	APACHE II score ^c	8 (0–15)	15 (2–23)	12.5 (5–32)	CL _{CR} (ml/min) ^c	122 ± 18	80 ± 11 ^d	35 ± 13 ^d	C _{max} (mg/liter) ^c	259 ± 287	167 ± 124	207 ± 295	C _{min} (mg/liter) ^c	3.3 ± 3.6	19.5 ± 21.5 ^d	14.0 ± 11.5 ^d	t _{1/2} (h) ^c	3.1 ± 2.6	7.6 ± 5.2 ^d	12.1 ± 6.3 ^d	CL (liters/h) ^c	7.0 ± 4.3	4.4 ± 2.2	2.6 ± 1.1 ^d	V _{ss} (liters/kg) ^c	0.28 ± 0.25	0.46 ± 0.30	0.56 ± 0.30 ^d	AUC ₂₄ (mg · h/liter) ^c	734 ± 344	1,138 ± 540 ^d	845 ± 296	C _{min} ≥ MIC ₅₀ (no. of patients)	6	11 ^d	11 ^d	C _{min} ≥ 8 mg/liter (no. of patients)	1	8 ^d	7 ^d	Auteurs: current dosing recommendations, while appropriate for the most susceptible organisms, may be suboptimal for certain patients infected with pathogens that are less than fully susceptible (e.g., MIC of ≥ 4 mg/liter). In these circumstances, more frequent dosing, higher doses, or combination therapy should be considered.
Parameter	Value for group:																																																																									
	1	2	3																																																																							
CL _{CR} criterion (ml/min)	>100	60–100	11–59																																																																							
Dose	2 g q12	2 g q12	1–2 g q24 ^b																																																																							
N	12	12	12																																																																							
Age (yr) ^c	39 ± 12	57 ± 15 ^d	69 ± 14 ^d																																																																							
Race (no. of AA/C/O)	6/6/0	8/3/1	10/2/0																																																																							
Gender (no. of M/F)	10/2	8/4	7/5																																																																							
APACHE II score ^c	8 (0–15)	15 (2–23)	12.5 (5–32)																																																																							
CL _{CR} (ml/min) ^c	122 ± 18	80 ± 11 ^d	35 ± 13 ^d																																																																							
C _{max} (mg/liter) ^c	259 ± 287	167 ± 124	207 ± 295																																																																							
C _{min} (mg/liter) ^c	3.3 ± 3.6	19.5 ± 21.5 ^d	14.0 ± 11.5 ^d																																																																							
t _{1/2} (h) ^c	3.1 ± 2.6	7.6 ± 5.2 ^d	12.1 ± 6.3 ^d																																																																							
CL (liters/h) ^c	7.0 ± 4.3	4.4 ± 2.2	2.6 ± 1.1 ^d																																																																							
V _{ss} (liters/kg) ^c	0.28 ± 0.25	0.46 ± 0.30	0.56 ± 0.30 ^d																																																																							
AUC ₂₄ (mg · h/liter) ^c	734 ± 344	1,138 ± 540 ^d	845 ± 296																																																																							
C _{min} ≥ MIC ₅₀ (no. of patients)	6	11 ^d	11 ^d																																																																							
C _{min} ≥ 8 mg/liter (no. of patients)	1	8 ^d	7 ^d																																																																							
Barbhaiya RH ea. Pharmacokinetics of cefepime in subjects with renal insufficiency. Clin Pharmacol Ther. 1990;48:268-76.	3	Clcr 61-90 ml/min : AUC 1.7x, t_{1/2} 1.5x verhoogd; Clcr 31-60 ml/min: AUC 2.2x, t_{1/2} 2.2x verhoogd; Clcr 11-30 ml/min: AUC 5.2x, t_{1/2} 4.6x verhoogd; Clcr ≤ 10 ml/min met gift na dialysesessie: AUC 7.1x , t_{1/2} 5.6x verhoogd; tov personen met Clcr > 90 ml/min. Cmax werd niet beïnvloed door een verminderde nierfunctie Single-dose (1000 mg iv cefepim) PK studie (n=25) in 5 groepen ingedeeld op nierfunctie.	Auteurs: Clcr > 90 ml/min: standaarddosering (0.5-2 g elke 12 uur) Clcr 61-90 ml/min: standaarddosering elke 18 uur Clcr 31-60 ml/min standaarddosering elke 24 uur Clcr 11-30 ml/min: standaarddosering elke 48 uur of 50% standaarddosis elke 24 uur.																																																																							

Overig

SPC cefepim Fresenius
Kabi 21-11-2018

Opmerkingen

Zeer ernstige of mogelijk fatale infecties:
Clcr > 50 ml/min: gebruikelijke dosis (2 g elke 8 uur)

	Clcr 30-50 ml/min: 2 g elke 12 uur Clcr 11-29 ml/min: 2 g elke 24 uur Clcr ≤ 10 ml/min: 1 g elke 24 uur Ernstige infecties: Clcr > 50 ml/min: gebruikelijke dosis (2 g elke 12 uur) Clcr 30-50 ml/min: 2 g elke 24 uur Clcr 11-29 ml/min: 1 g elke 24 uur Clcr ≤ 10 ml/min: 500 mg elke 24 uur Onderzoeken bij personen met een variabele graad van nierinsufficiënte hebben uitgewezen dat de eliminatiehalfwaardetijd beduidend langer is. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis bestaat er een lineair verband tussen de individuele klaring van het lichaam en de creatinineklaring. Tijdens observatie na het op de markt brengen zijn de volgende ernstige bijwerkingen gerapporteerd: omkeerbare encefalopathie (bewustzijnsstoornis, met inbegrip van verwarring, hallucinaties, stupor en coma), myoclonus, aanvallen (met inbegrip van non-convulsieve status epilepticus) en/of nierfalen. De meeste gevallen deden zich voor bij patiënten met een nierfunctiestoornis waarbij de aanbevolen cefepimdoseringen werden overschreden.
--	--

Opmerkingen:

- Werkgroep 13-6-2022: in de studie van Lau 2021 is gevonden dat de C_{min} goed correleert met het optreden van neurotoxiciteit met een hogere drempelwaarde (49 mg/l) dan in eerdere studies is gevonden. Dit geeft meer ruimte, omdat de behandeling werd beperkt door de gedachte dat cefepim heel toxisch is. Bij betalactam-antibiotica heeft continu doseren de voorkeur.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	50 ml/min	13 juni 2022