

# (Principer för) **Antibiotikadosering vid CRRT**

Johan Petersson  
Med Dr, Överläkare CIVA,  
Karolinska Universitetssjukhuset Solna  
johan.petersson@karolinska.se



# Antibiotikadosering vid njursvikt/CRRT

---

Livsviktig behandling som inte titreras till effekt

Risk för underbehandling vid AKI/CRRT

Principer för antibiotikadosering samma med och utan AKI/CRRT

## Antibiotikadosering vid njursvikt/CRRT

Recommended  $\beta$ -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy

Seyler et al. Critical Care 2011

53 CRRT-pt, betalaktamantibiotika, suboptimala koncentrationer:

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| Meropenem               | 19 %  |
| Piperacillin-Tazobaktam | 29 %  |
| Ceftazidim              | 47 %  |
| Cefepim                 | 100 % |

# Antibiotika - dosjustering vid njursvikt/CRRT?

Renal elimination?

Om ja - behov av dosjustering?

- Renal elimination – normalt hur stor del av total elimination?
- Grad av njursvikt?
- Terapeutiskt intervall? Risk för toxiska effekter?
- Elimination via RRT?

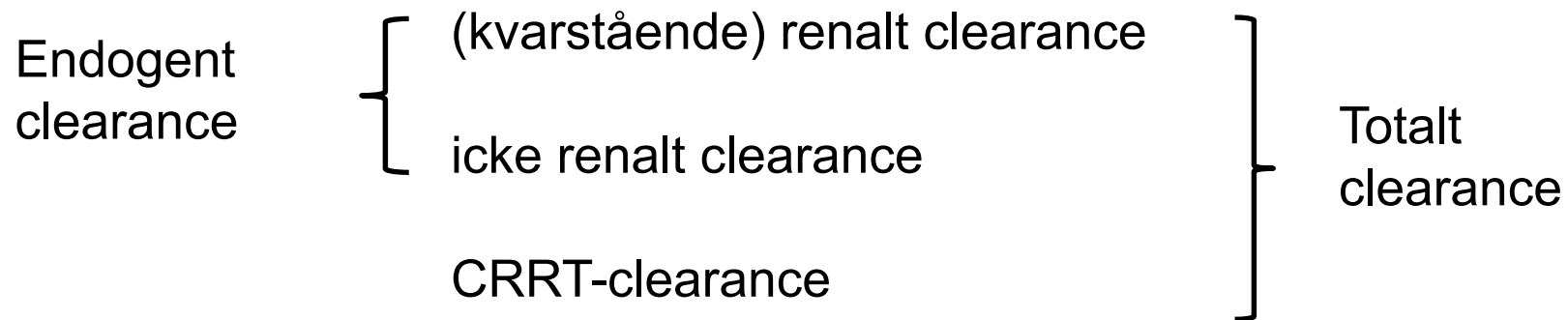
# Antibiotika - dosjustering vid njursvikt/CRRT?

Nedsatt njurfunktion

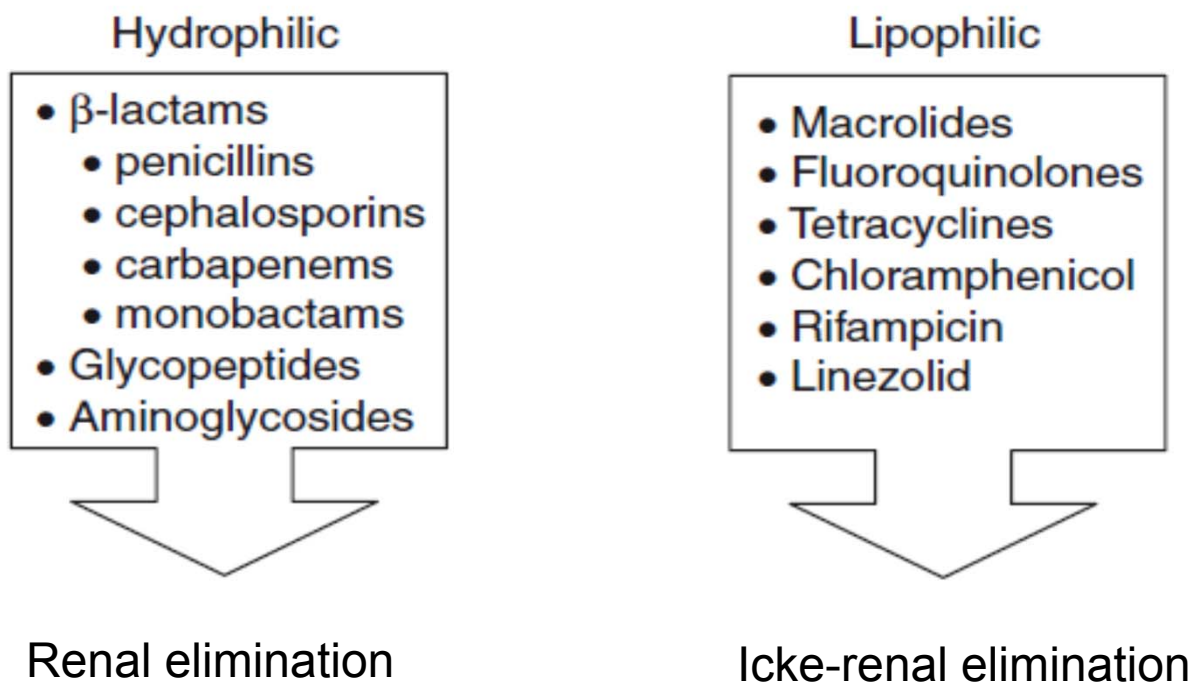
av betydelse om renalt clearance normalt  $\geq 25\%$  av totalt clearance

Tillägg av CRRT

av betydelse om CRRT clearance  $\geq 25\%$  av totalt clearance



# Läkemedelselimination vid AKI



# Läkemedelselimination vid CRRT (betingas av, beror på)

Diffusion

Filtration

Adsorption

Molekylvikt

**Proteinbindning**

Koncentrationsgradient

Membranegenskaper

Membranyta

Blodflöde

**Filtrationsflöde**

**Dialysatflöde**

**Pre-/Postdilution**

**Dialysdos**

# Läkemedelselimination vid CRRT

Highflux filter: passage upp till 20-30 kDa

Läkemedel  $\ll$  20 kDa

Om proteinbindningen är låg är

CRRT-clearance  $\approx$  effluent flöde ( $Q_{eff}$ ) korrigerat för predilution

$$Q_{eff} = Q_{uf} + Q_d$$

$Q_{eff}$  – effluent flöde

$Q_{uf}$  – ultrafiltrationsflöde

$Q_d$  - dialysatflöde

# Korrektion för predilution

|              |                       |               |
|--------------|-----------------------|---------------|
| Qb           | blodflöde             | 150 x 60 mL/h |
| Qpre         | ersättning pre filter | 1500 mL/h     |
| Qb x (1-EVF) | plasmaflödet          |               |

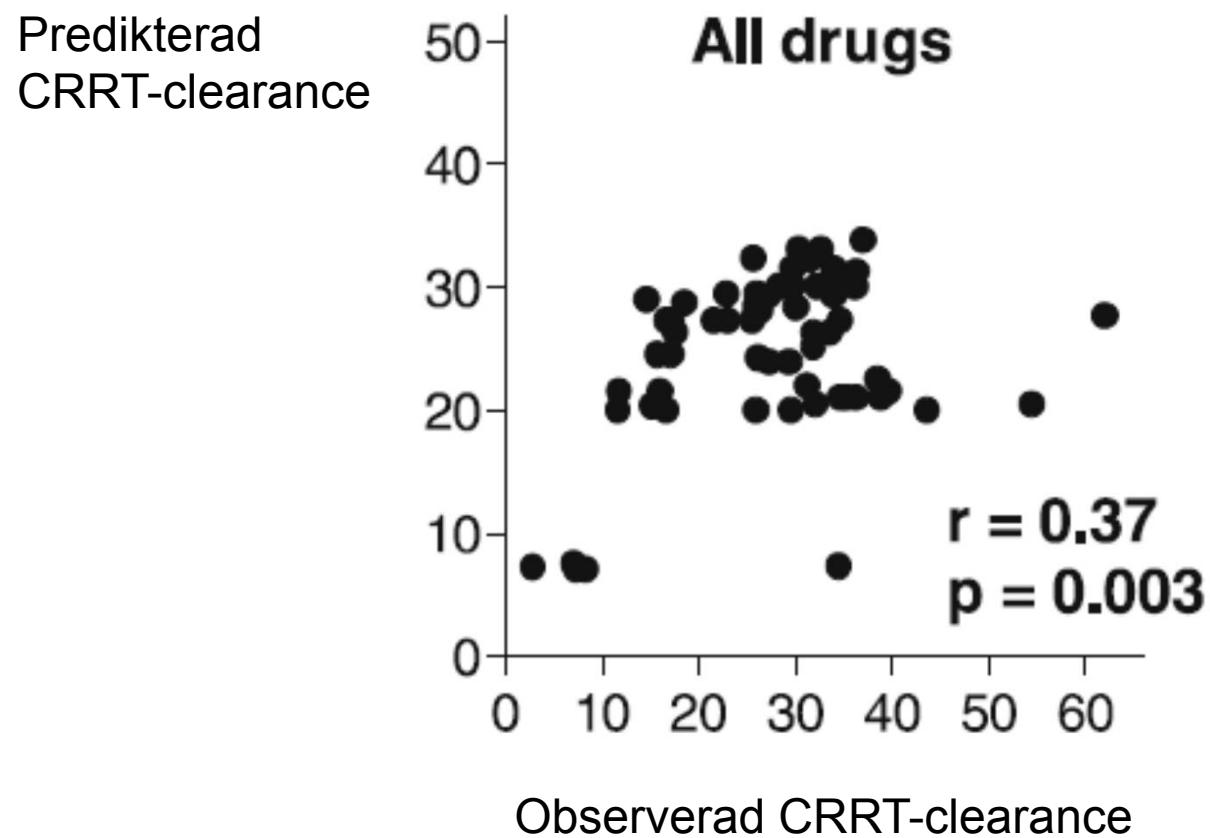
Korrektionsfaktor:

$$\frac{Qb \times (1-EVF)}{Qb + Qpre} = \frac{150 \times 60 \times (1-0.30)}{[150 \times 60 \times (1-0.3)] + 1500} = 0.81$$

|           |                              |
|-----------|------------------------------|
| Quf       | 1500 + 500 (pre + post) mL/h |
| Qd        | 1000 mL/h                    |
| Qeff      | 3000 mL/h                    |
| Qeff-korr | 3000 x 0.81 = 2430 mL/h      |

# Läkemedelselimination vid CRRT

45 CRRT-pt, 7 olika antibiotika



*Bouman et al.  
Int Care Med 2006*

## Läkemedelselimination vid CRRT

24 pt, 179 parade koncentrationer, Q<sub>eff</sub> 25 vs 40 ml/kg/h (RENAL studien)

Antibiotika clearance (ml/min) via CRRT

| Antibiotika   | CRRT<br>25 ml/kg/h | CRRT<br>40 ml/kg/h | p      | CRRT, % total<br>clearance |
|---------------|--------------------|--------------------|--------|----------------------------|
| Ciprofloxacin | 17 (16-20)         | 19 (13-24)         | n.s.   | 32 (29-34)                 |
| Meropenem     | 21 (15-28)         | 23 (16-29)         | n.s.   | 66 (42-76)                 |
| Piperacillin  | 24 (17-31)         | 22 (21-31)         | n.s.   | 23 (19-27)                 |
| Vankomycin    | 21 (19-25)         | 28 (24-23)         | <0.001 | 92 (84-109)                |

Värden median (IQR)

# Antibiotika – optimal behandling

---

**Rätt antibiotika  
i rätt tid  
med rätt dosregim**

# Antibiotika – optimal behandling

---

## Optimal dosregim?

1. Antibakteriell effekt
2. Klinisk effekt, Överlevnad
3. Toxicitet/biverkningar
4. Resistensutveckling
5. Kostnad
6. Arbetsinsats

# Antibiotika – PK/PD (Pharmacokinetics/Pharmacodynamics)

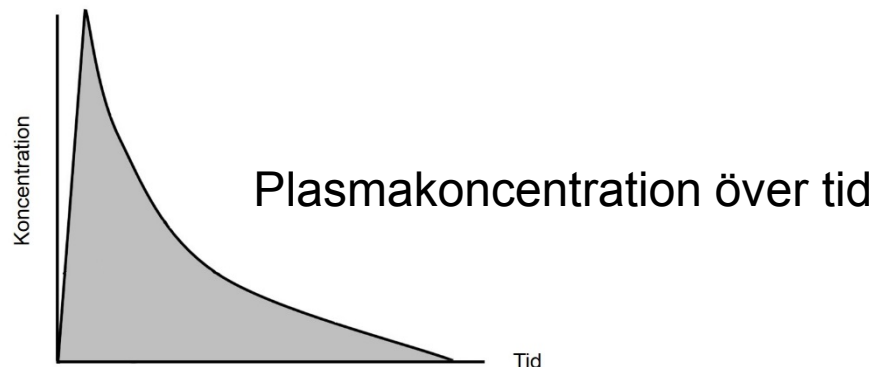
Dosregim + PK =



g +



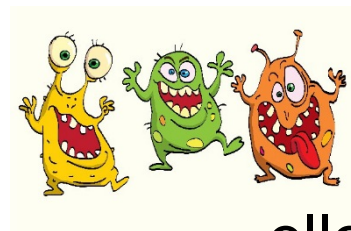
=



Specifik  
dosregim

Kinetiken hos  
en enskild pt

Dosregim + PK + PD =



eller

MIC?



www.shutterstock.com · 63864343

# Antibiotika – PK/PD

---

PK - pharmacokinetics

- what the body does to the drug
- dosregim → plasmakoncentration

PD - pharmacodynamics

- what the drug does to the ~~body~~ bug
- plasmakoncentration → antibakteriell effekt

PK/PD - sambandet mellan dosregim och antibakteriell effekt

# Antibiotika – PK/PD

---

*MIC – Minimal Inhibitory Concentration*

Lägsta antibiotikakoncentrationen som förhindrar förökning, ett bakterieisolats känslighet för ett visst antibiotika

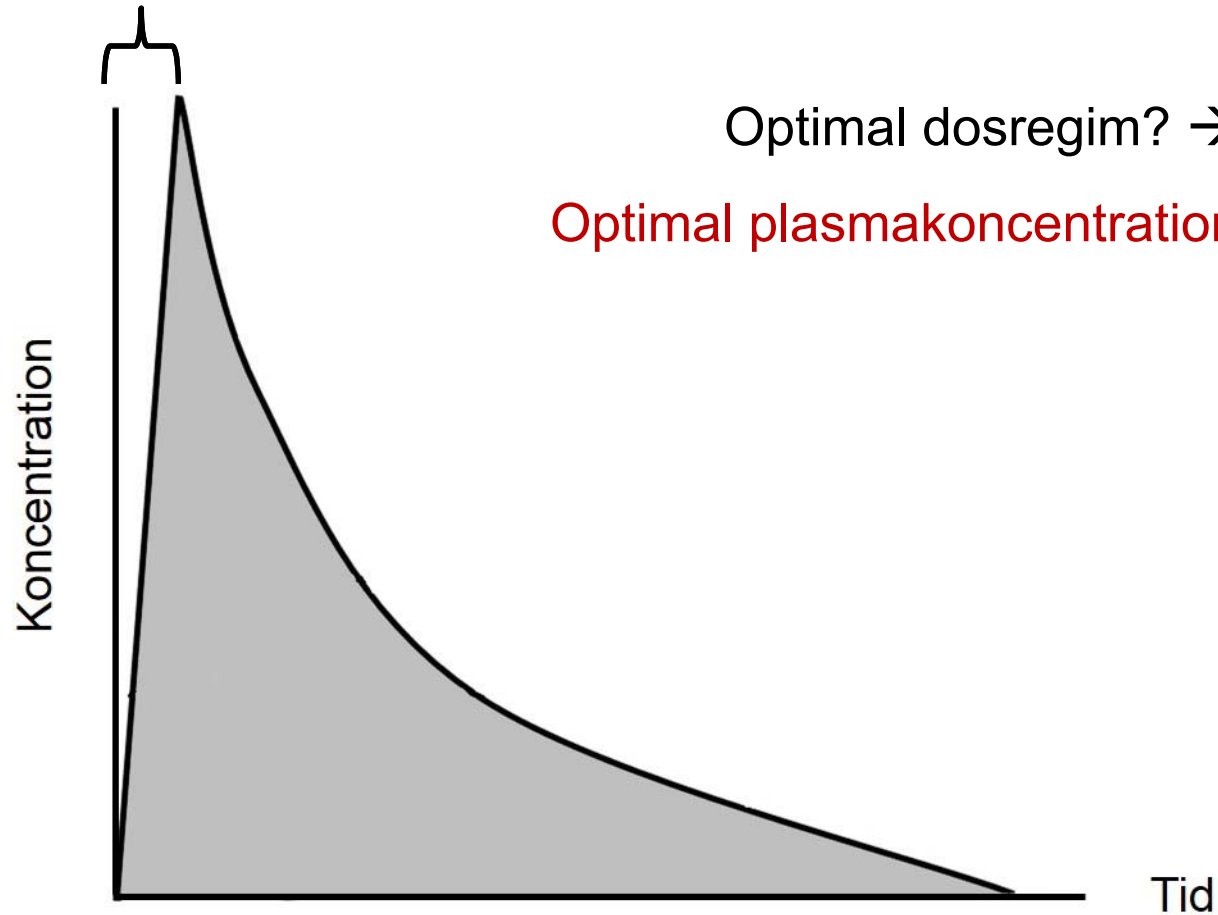
*MIC-brytpunkter*

De högsta MIC-värden som tillåter att ett isolat klassificeras som S respektive I.

[http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)

# Antibiotika – optimal behandling

Bolusinfusion x g/30min



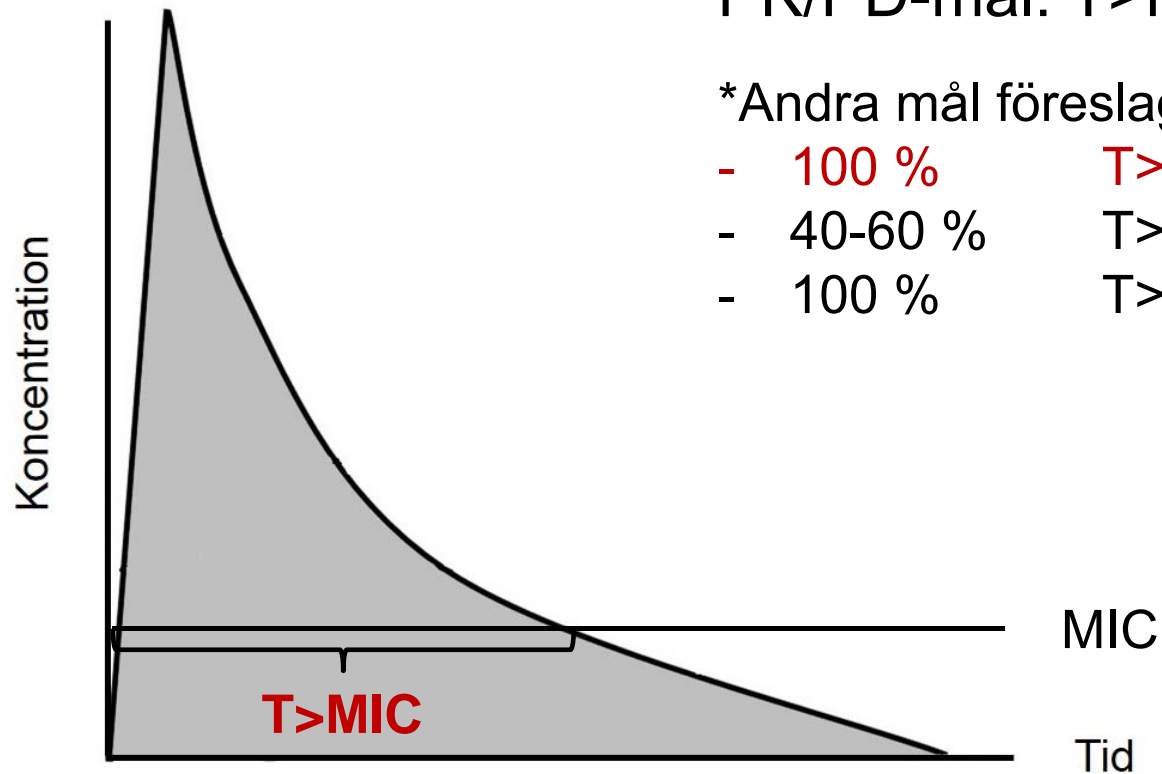
# PK/PD - betalaktamantibiotika

## *Tidsberoende antibiotika*

PK/PD-mål:  $T > MIC \geq 40-60\%$ \*

\*Andra mål föreslagits för svårt sjuka

- 100 %  $T > MIC$
- 40-60 %  $T > 4xMIC$
- 100 %  $T > 4xMIC$



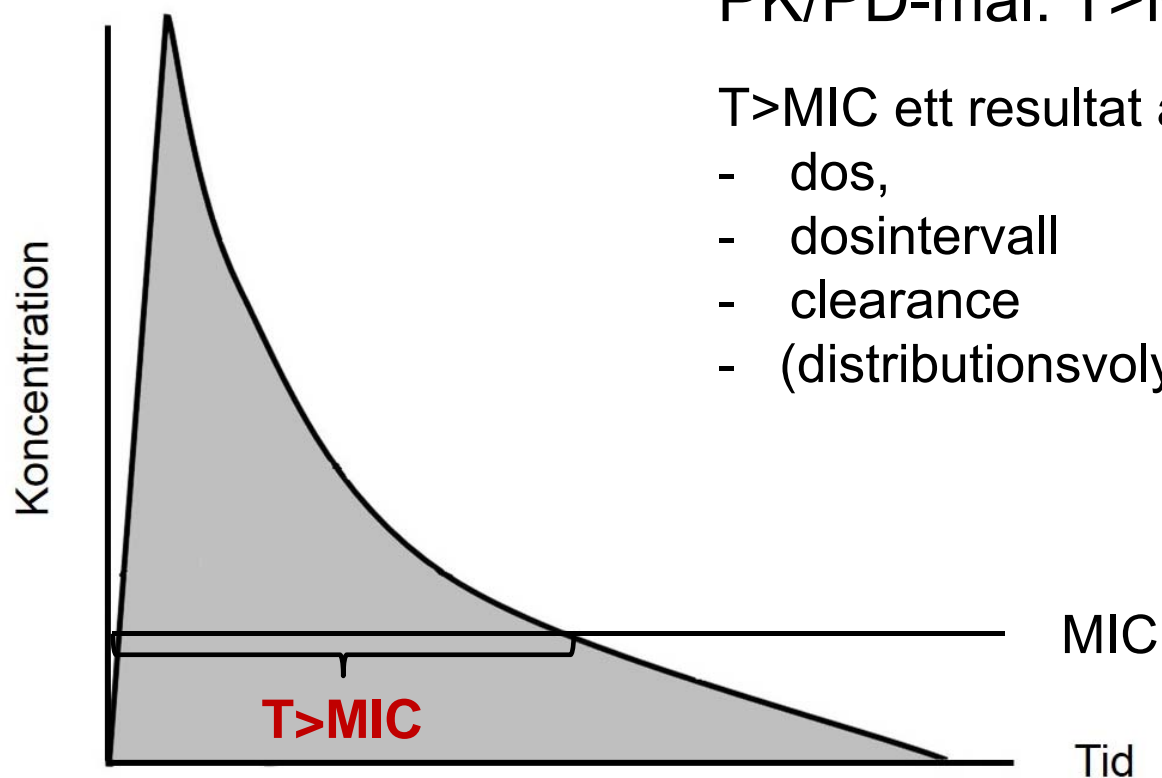
# PK/PD - betalaktamantibiotika

## *Tidsberoende antibiotika*

PK/PD-mål:  $T > MIC \geq 40-60 \%^*$

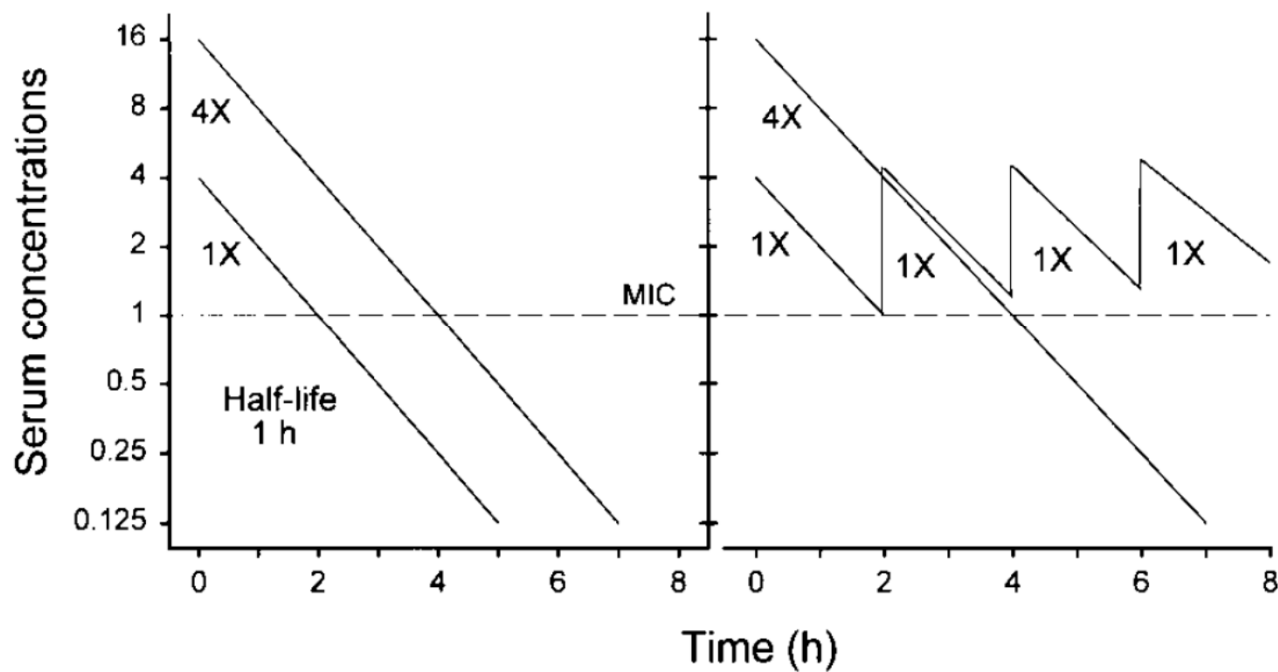
$T > MIC$  ett resultat av

- dos,
- dosintervall
- clearance
- (distributionsvolym)



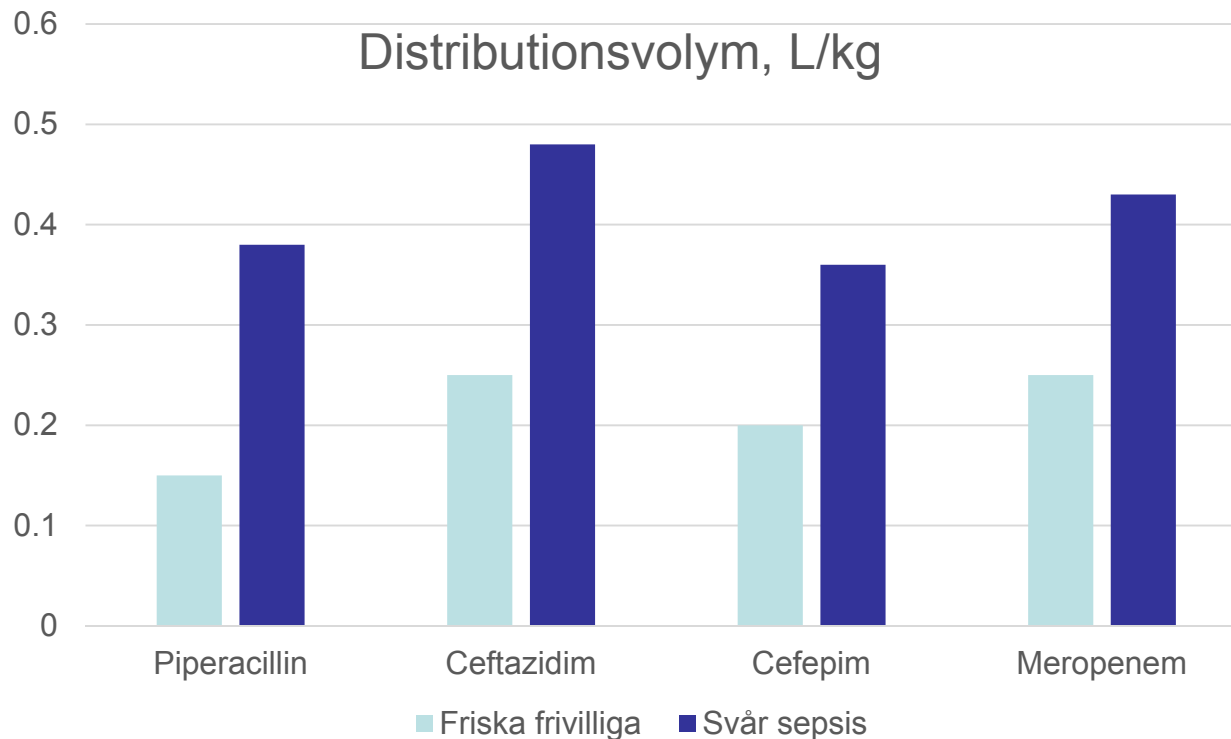
# PK/PD - betalaktamantibiotika

samma dygnsdos delat på flera doser → längre T>MIC



# Optimal dosregim - betalaktamantibiotika

80 pt svår sepsis/septisk chock



*Taccone et al. Crit Care 2010*

# PK/PD - betalaktamantibiotika

IVA-pt:

- ofta större distributionsvolym
- viktigt nå optimalt  $T > MIC$  redan vid första dosen

→ **Laddningsdos!**

*Infektionsläkarföreningens vårdprogram svår sepsis/septisk chock (2015):*

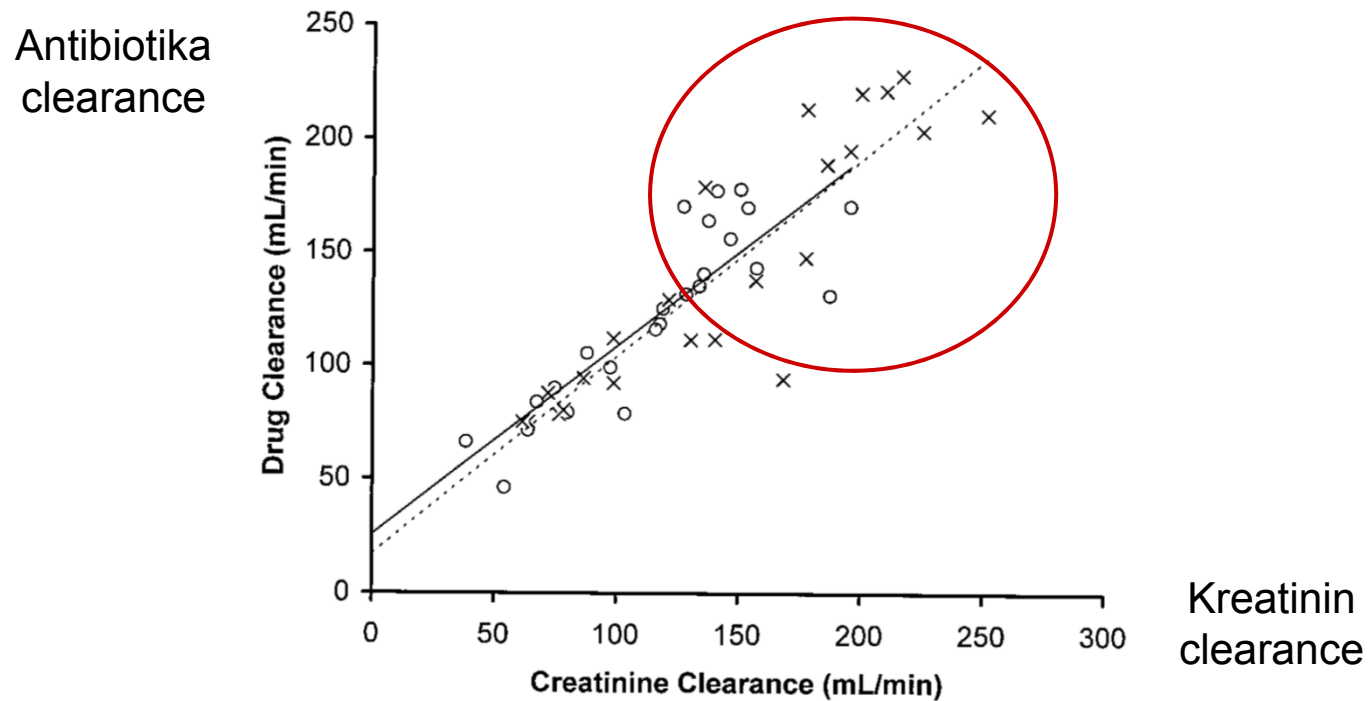
**För betalaktamantibiotika rekommenderar programgruppens att man ger en extra dos några timmar efter den första dosen.**

Laddningsdos - ska INTE reduceras vid AKI/RRT!

# Augmented renal clearance

20 sepsis-pt IVA, normalt P-Kreatinin, Cefepim/Cefiprome

- 34% Kreatininclearance > 144 ml/min



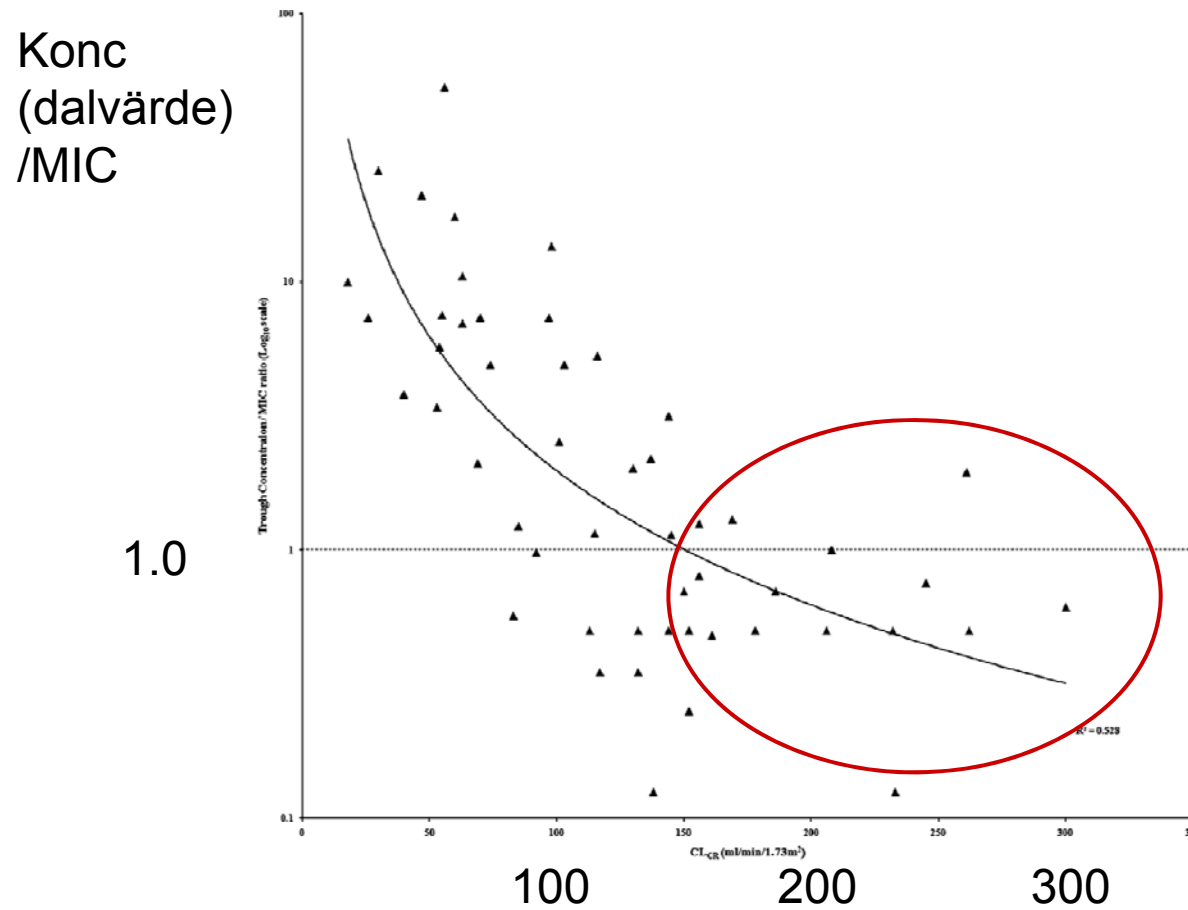
*Lipman et al. Antimicrobial Ag Chemother 1999*

*Lipman et al. Int Care Med 2001*

*Lipman et al. Anesth Analg 2003*

# Augmented renal clearance

48 IVA-pt, betalaktambeh, konc vs. kreatininclearance



Krea-Cl  
ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

*Udy et al. Chest 2012*

# Betalaktamantibiotika - sammanfattning

---

Tidsberoende PK/PD (% T>MIC)

Hellre fler små än få stora doser

Renal elimination

Relativt atoxiska

Oftast låg proteinbindningsgrad, hög CRRT-clearance

Laddningsdos! (samma vid AKI/RRT)

Risk för underdosering

Överväg kontroll av dalkoncentration

# Meropenem, Piperacillin vid CRRT

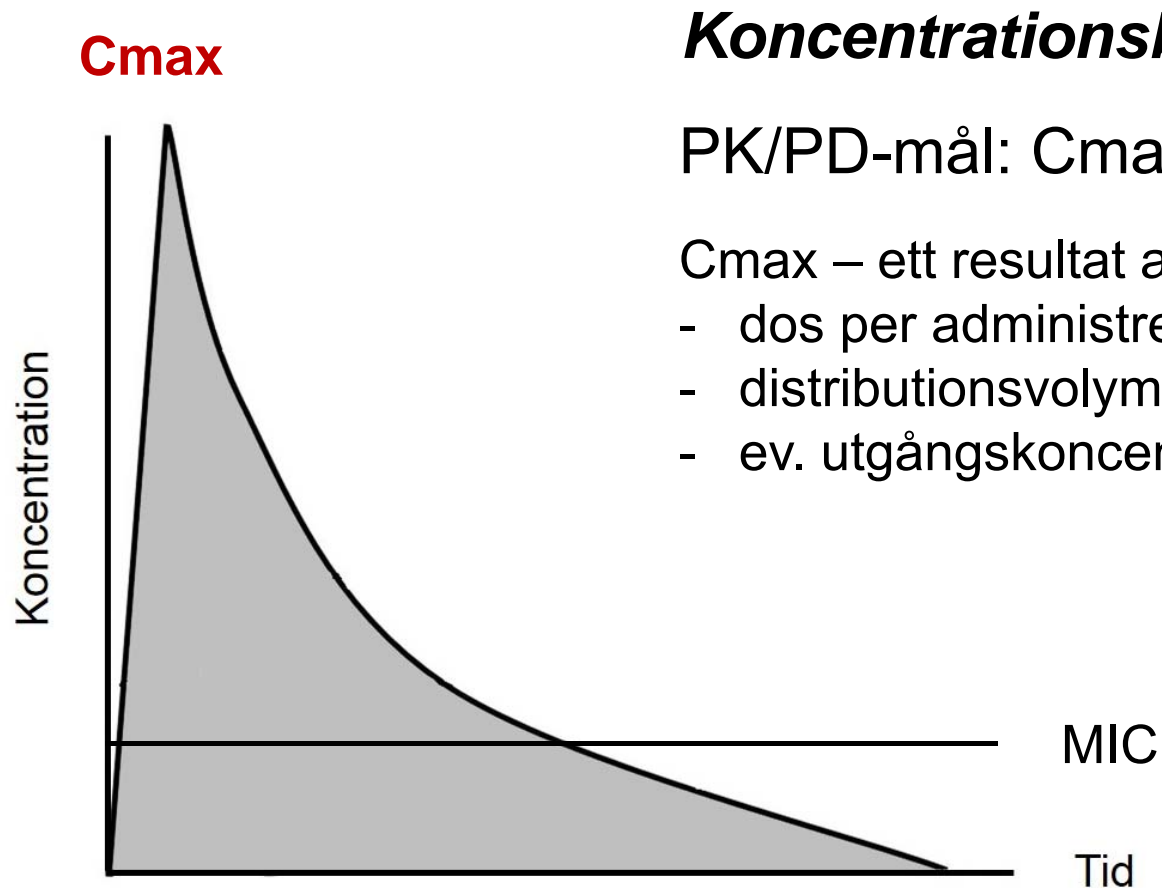
## ***Meropenem***

|                     |  |
|---------------------|--|
| Laddningsdos        | 1 g extra 4 h efter dos 1 eller 2 g första dosen |
| Fortsatt behandling | 1 g x 3  |
| Dalvärde            | > 2  |

## ***Pipercillin***

|                     |                                 |
|---------------------|---------------------------------|
| Laddningsdos        | 4 g extra 4 h efter dos 1       |
| Fortsatt behandling | 4 g x 3 (4 g x2)                |
| Dalvärde            | > 11.5 (8 om fri koncentration) |

# PK/PD - aminoglykosider



## ***Koncentrationsberoende antibiotika***

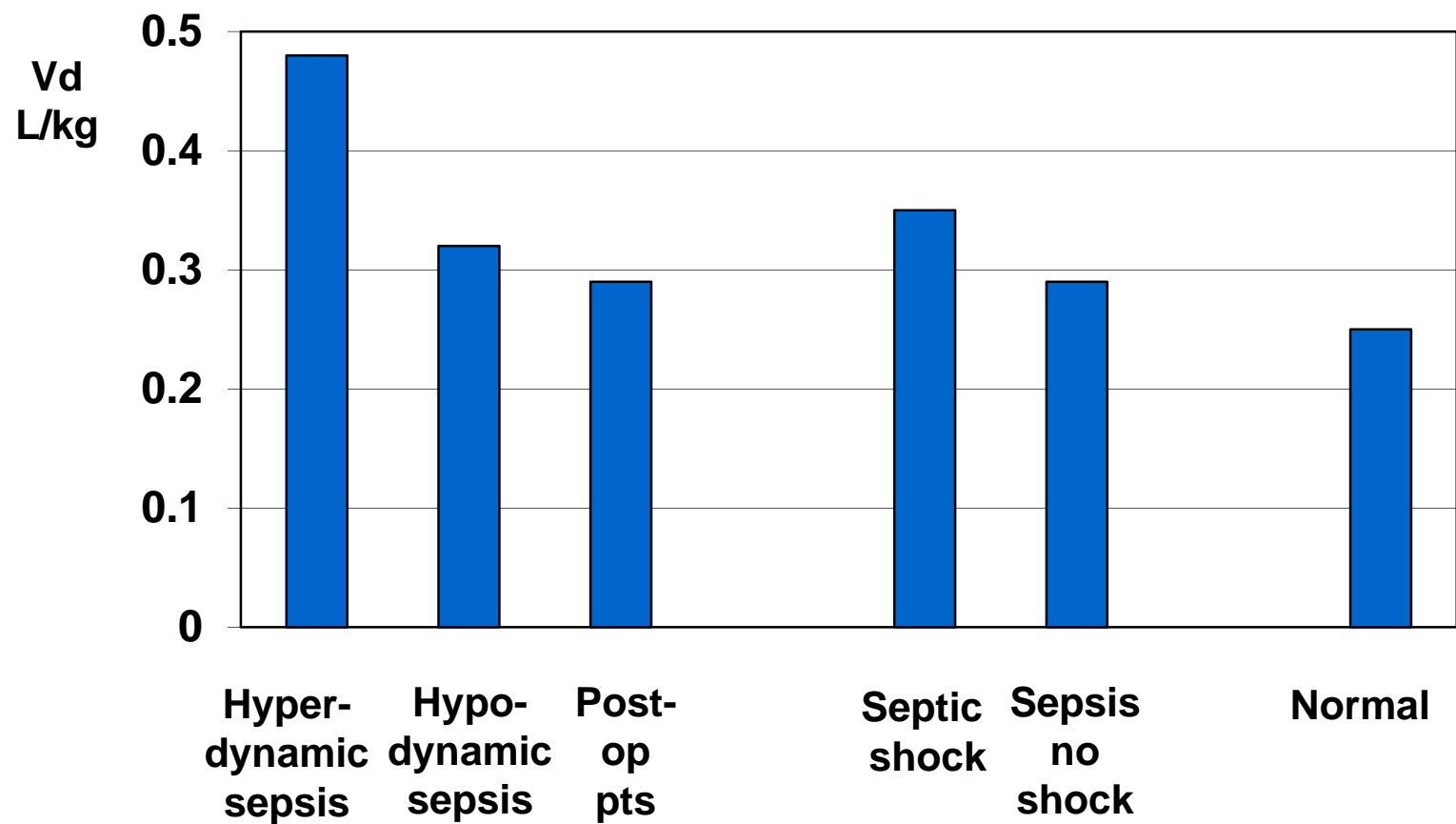
PK/PD-mål:  $C_{max} \geq 8-10 \times MIC$

C<sub>max</sub> – ett resultat av

- dos per administreringstillfälle
- distributionsvolym
- ev. utgångskoncentration

# Optimal doseregim - Aminoglykosider

Distributionsvolym för aminoglykosider hos IVA-pt



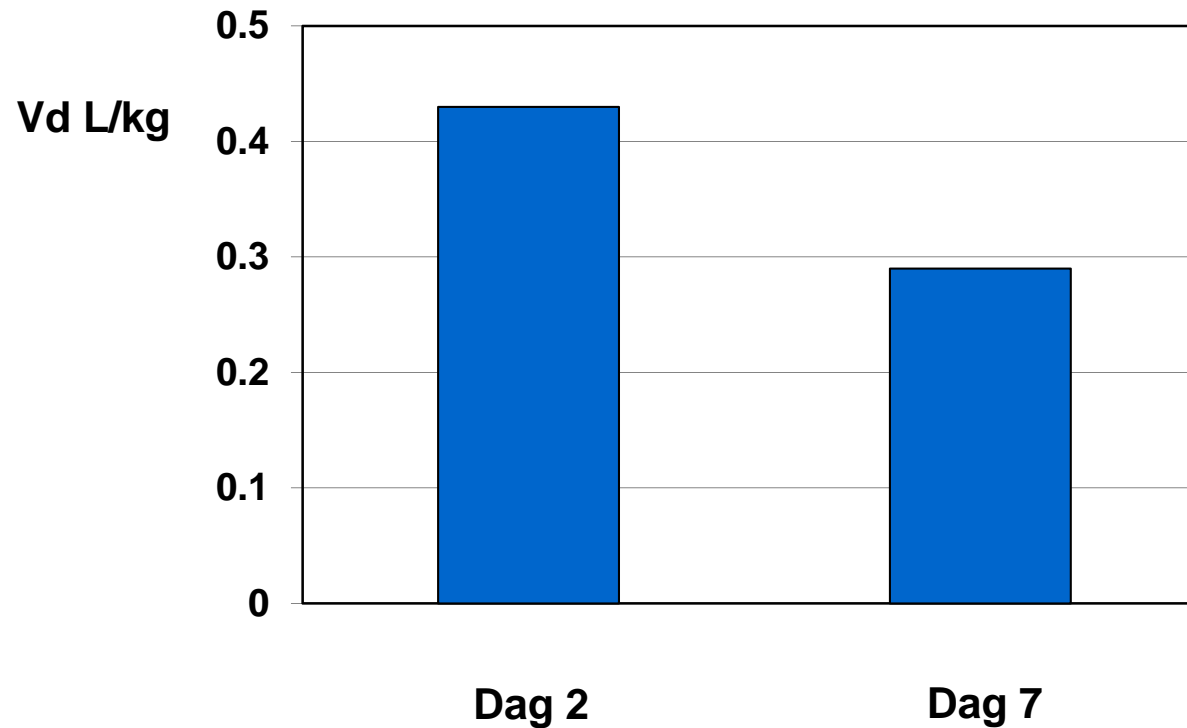
*Tang 1999*

*Buijk 2002*

*Hansen 2001*

# Optimal dosregim - Aminoglykosider

IVA-patienter, distributionsvolym för gentamicin



## Aminoglykosider – AKI, RRT

| Antibiotika  | gentamycin (gensumycin)<br>tobramycin (Nebcina) | amikacin<br>(Biklin) |
|--------------|---|----------------------|
| Laddningsdos | 5-7 mg/kg*                                      | 20-30 mg/kg*         |
| Upprepad dos | 4.5-6 mg/kg                                     | 20-25 mg/kg          |

Ge upprepad dos när S-konc (dalvärde)  $\leq 2$  respektive 5 mg/L.

\*Den högsta dosen avser patient med septisk chock.

# Aminoglykosider – sammanfattning

Koncentrationsberoende PK/PD (C<sub>max</sub>/MIC)

Mål högt C-max vid varje administrering

Renal elimination

Nefrotoxiskt (relaterar ffa till dalkoncentration)

Ototoxiskt

Samma dos men förlängt dosintervall vid nedsatt njurfunktion/RRT

(motsatta rekommendationer vanliga i litteraturen)

Proteinbindning < 5%, god elimination vid CRRT

Dosera efter dalkoncentration

HD: Föreslagits dos ngn timme före dialys (inte efter), *Veinstein 2013*

(motsatta rekommendationer vanliga i litteraturen)

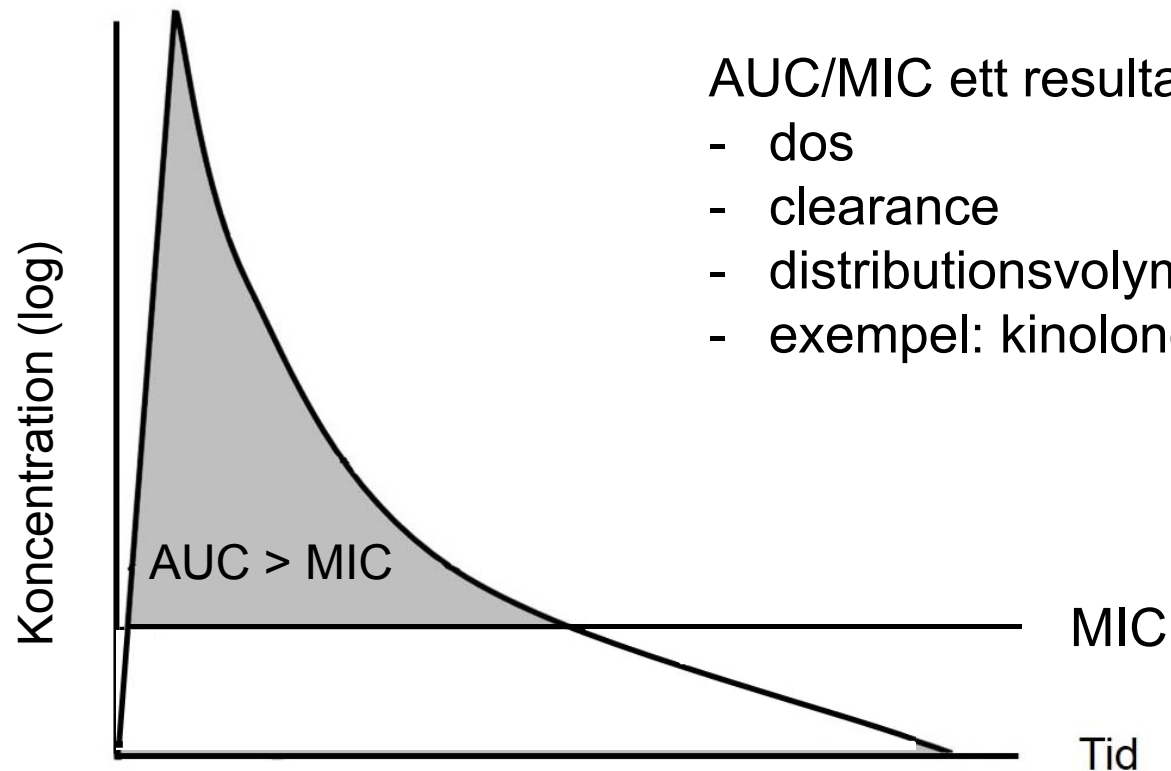
# Koncentrations- och tidsberoende antibiotika

PK/PD-mål: AUC/MIC

- varierande målvärde

AUC/MIC ett resultat av

- dos
- clearance
- distributionsvolym
- exempel: kinoloner



AUC = Area Under Curve

# Koncentrations- och tidsberoende antibiotika

## *Fluorokinoloner*

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| Ciprofloxacin (Ciproxin) | dosreduktion vid AKI/RRT |
| Levofloxacin (Tavanic)   | dosreduktion vid AKI/RRT |
| Moxifloxacin (Avelox)    | ej renal elimination     |

AUC/24 h relaterar framför allt till dygnsdos

|               | <b>renal elimination hos friska frivilliga</b> |
|---------------|--|
| Ciprofloxacin | 71 %   |
| Levofloxacin  | 80 %   |
| Moxifloxacin  | 20 %   |

# Vankomycin

Tids- och koncentrationsberoende PK/PD

Stor molekyl, 1450 Da, proteinbindning ~ 55%

Exklusiv renal elimination

= stark korrelation med njurfunktion/RRT-dos

Laddningsdos 30 mg/kg, max 2 g (aktuell vikt)

Ofta 1 g x 2 vid CCRT

Dosera mha koncentrationsbestämningar

mål 15-20 vid intermittent dosering (dalvärde)

mål 20-25 vid kontinuerlig infusion (få data)

ökad risk för njurpåverkan om konc > 28

# Flukonazol

---

306 Da, proteinbindning 12%

Njurfriska 80 % renal elimination, renal clearance 15-19 ml//min

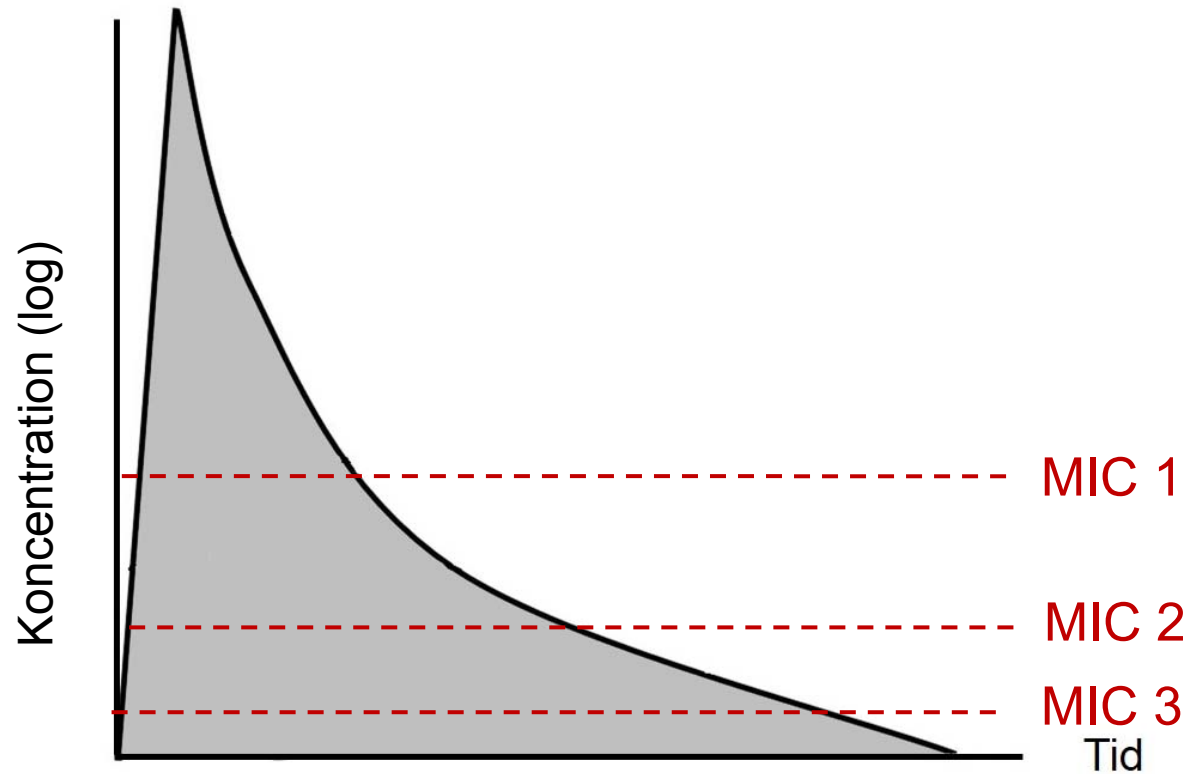
CRRT: Clearance > njurfiska frivilliga

Dos vid CRRT: 800 mg x 1

*Yagasaki et al. Int Care Med 2001*  
*Bergner et al. Nephrol Dial Trans 2006*

# Antibiotika – MIC & PK/PD

Alla PK/PD-mål är MIC-beroende



# Antibiotika – MIC & PK/PD, okänd koncentration

Större differens mellan MIC och brytpunkt =  
minskad risk att inte nå PK/PD-målet vid standarddosering

*Ex: Pseudomonas aeruginosa*

| Antibiotika | SIR | MIC | Brytpunkt |
|-------------|-----|-----|-----------|
| Imipenem    | S   | 4   | 4         |
| Meropenem   | S   | 2   | 2         |
| Ceftazidim  | S   | 4   | 8         |
| Pip-Taz     | S   | 4   | 16        |

# Antibiotikadosering på IVA - CRRT

---

Vid njursvikt/dialys är det viktigt att inte ge för mycket antibiotika!

# Antibiotikadosering på IVA - CRRT

---

~~Vid njursvikt/dialys är det viktigt att inte ge för mycket antibiotika!~~

Vid njursvikt/dialys är det viktigt att inte ge för lite antibiotika!

# Antibiotikadosering på IVA - CRRT

---

~~Vid njursvikt/dialys är det viktigt att inte ge för mycket antibiotika!~~

Vid njursvikt/dialys är det viktigt att inte ge för lite antibiotika!

Äldre dosrekommendationer ofta = underdosering

# Antibiotikadosering på IVA - Sammanfattning

---

På IVA ska vi använda så lite antibiotika som möjligt!

# Antibiotikadosering på IVA - Sammanfattning

---

~~På IVA ska vi använda så lite antibiotika som möjligt!~~

På IVA ska vi använda antibiotika så sällan som möjligt!

# Antibiotikadosering på IVA - Sammanfattning

## IVA-patienter

- Farmakokinetik  $\neq$  friska eller mindre svårt sjuka patienter
- Ökad distributionsvolym för vattenlösliga antibiotika
  - Risk för underdosering (särskilt för första dosen)
- Ibland ökat renalt clearance
  - Markör för kortare  $T > MIC$ ,
  - Risk för underdosering
- Standarddoser
  - När ofta inte önskade PK/PD-mål

# Antibiotikadosering på IVA - Sammanfattning

## Strategier för optimal behandling

- Laddningsdos
- Högre doser (?)
- Alternativa dosregimer
- MIC-bestämning
- S-Konc för antibiotika
- Krea-Cl



Ökat underlag för  
val av dosregim



# Doserna då?

## Doserrekommendationer

|                       | Normal njurfunktion |              |                | CRRT         |                |              | Intermittent HD (a) |  |
|-----------------------|---------------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|---------------------|--|
|                       | Laddnings-dos       | Standard-dos | Svår infektion | Standard-dos | Svår infektion | Standard-dos | Svår infektion      |  |
| Betalaktamantibiotika |                     |              |                |              |                |              |                     |  |
| Bensylpenicillin      | (b)                 | 1-3g x 3-4   | 3g x 3-4       | 1-3g x 3-4   | 3g x 3-4       | 1g x 3       | 2g x 3              |  |

|                              | Laddnings-dos | Normal njurfunktion |                | CRRT         |                | Intermittent HD (a) |                |
|------------------------------|---------------|---------------------|----------------|--------------|----------------|---------------------|----------------|
|                              |               | Standard-dos        | Svår infektion | Standard-dos | Svår infektion | Standard-dos        | Svår infektion |
| <b>Betalaktamantibiotika</b> |               |                     |                |              |                |                     |                |
| Bensylpenicillin             | (b)           | 1-3g x 3-4          | 3g x 3-4       | 1-3g x 3-4   | 3g x 3-4       | 1g x 3              | 2g x 3         |

Författare: Johan Petersson, överläkare ANOPIVA-kliniken  
 Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Britt-Marie Eriksson  
 och  
 Aka  
 Stoc

Ofta, få, små och ibland föråldrade studier  
 - dosförslagen måste tillämpas med omdöme

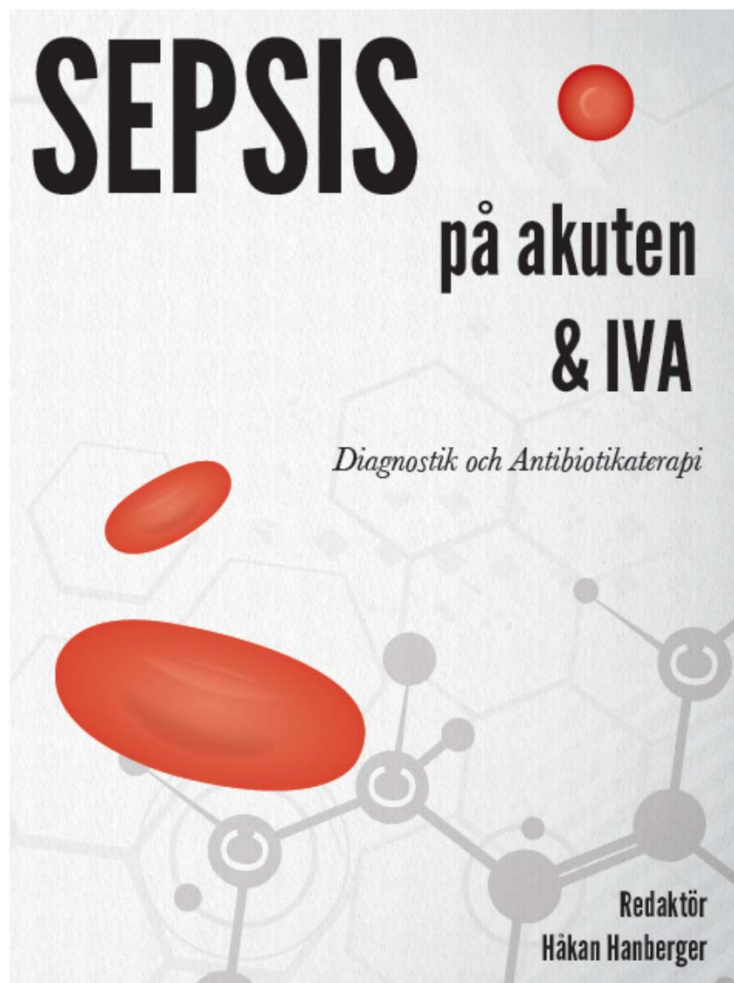
antibiotikafrågor **RAF**

|               |                  |            |            |
|---------------|------------------|------------|------------|
| Tobramycin    | 0.3g x 4         | 0.3g x 3   | 0.3g x 3   |
| Gentamicin    | 4/0.5g x 1       | 4/0.5g x 3 | 4/0.5g x 2 |
| Fluorocytosin | 2-3g x 3         | 2g x 3     | 2g x 2     |
| Glycyfloxacin | 2g x 3           | 2g x 2     | 2g x 1     |
| Amikacin      | 2g x 1           | 2g x 1     | 2g x 1     |
|               | 1g x 2           |            |            |
|               | 0.5g x 2         |            |            |
|               | 0.5g x 2         |            |            |
|               | 50/70 mg x 1 (a) |            |            |
|               | 3-5 mg/kg x 1    |            |            |
|               | 0.5g x 1         |            |            |

[www.sls.se/raf](http://www.sls.se/raf)

Kommer att uppdateras inom kort

# Doserna då?



## Dosering av antibiotika och antimykotiska läkemedel vid nedsatt njurfunktion och njurersättningsterapi (dialys)

Johan Petersson, Christian Giske och Erik Eliasson

| Antibiotika                       | Första dos | Normaldos    | Nedsatt njurfunktion (a) | CRRT           | HD                     |
|-----------------------------------|------------|--------------|--------------------------|----------------|------------------------|
| <b>Penicilliner</b>               |            |              |                          |                |                        |
| Ampicillin                        | 3g         | 3g x 4       | 40-60                    | 3g x 3         | 3g x 2                 |
|                                   |            |              | 70 x 2-4                 |                |                        |
| <b>Beta-laktamer</b>              |            |              |                          |                |                        |
| Clavamsamer (Ticam)               | 3g         | 3g x 4       | 70 x 1                   | 40-60          | 20-4                   |
|                                   |            |              | 0,5 g x 4                | 0,5 g x 4      | 0,5 rek. (4)           |
| <b>Fluorokvinalon</b>             |            |              |                          |                |                        |
| Levofloxacin (Teva)               | 500 mg     | 400 mg x 2   | 40-60                    | 400 mg x 2     | 300-400 mg x 2         |
|                                   |            |              | 200-400 mg x 2           | 200-400 mg x 1 | 400 mg x 2             |
| <b>Trimetoprim-sulfametoxazol</b> |            |              |                          |                |                        |
| Trimetoprim-sulfametoxazol (Teva) | 16-80      | 16-80 mg/kg  | 70-80                    | 40-60          | <30                    |
|                                   |            |              |                          |                | 1 g x 1                |
|                                   |            |              |                          |                | 1 g var 12 h           |
| <b>Antimykotika</b>               |            |              |                          |                |                        |
| Fluconazol (Teva)                 | 400-800    | 400 mg x 1   | 400                      | 400            | 400 mg                 |
|                                   |            |              |                          |                | 400 mg x 1, 200 mg x 2 |
| Isitraconazol (Teva)              | 200 mg     | 200 mg x 1   | 200 mg x 1               | 200 mg x 1     | 200 mg x 1             |
| Voriconazol (Teva)                | 6 mg/kg    | 6 mg/kg x 1  | 6 mg/kg x 1              | 6 mg/kg x 1    | 6 mg/kg x 1            |
|                                   |            |              |                          |                | 6 mg/kg x 1            |
| <b>Antibiotika</b>                |            |              |                          |                |                        |
| Amikacin (Teva)                   | 15 mg/kg   | 15 mg/kg x 1 | 15 mg/kg x 1             | 15 mg/kg x 1   | 15 mg/kg x 1           |
|                                   |            |              |                          |                | 15 mg/kg x 1           |
| Chloramfenicol (Teva)             | 250 mg     | 250 mg x 1   | 250 mg x 1               | 250 mg x 1     | 250 mg x 1             |
|                                   |            |              |                          |                | 250 mg x 1             |
| Clindamycin (Teva)                | 300 mg     | 300 mg x 1   | 300 mg x 1               | 300 mg x 1     | 300 mg x 1             |
|                                   |            |              |                          |                | 300 mg x 1             |
| Linezolid (Teva)                  | 600 mg     | 600 mg x 1   | 600 mg x 1               | 600 mg x 1     | 600 mg x 1             |
|                                   |            |              |                          |                | 600 mg x 1             |
| Meropenem (Teva)                  | 500 mg     | 500 mg x 1   | 500 mg x 1               | 500 mg x 1     | 500 mg x 1             |
|                                   |            |              |                          |                | 500 mg x 1             |
| Mertensin (Teva)                  | 100 mg     | 100 mg x 1   | 100 mg x 1               | 100 mg x 1     | 100 mg x 1             |
|                                   |            |              |                          |                | 100 mg x 1             |
| Netilmicin (Teva)                 | 100 mg     | 100 mg x 1   | 100 mg x 1               | 100 mg x 1     | 100 mg x 1             |
|                                   |            |              |                          |                | 100 mg x 1             |
| Polymyxin B (Teva)                | 4 mg/kg    | 4 mg/kg x 1  | 4 mg/kg x 1              | 4 mg/kg x 1    | 4 mg/kg x 1            |
|                                   |            |              |                          |                | 4 mg/kg x 1            |
| Vancomycin (Teva)                 | 15 mg/kg   | 15 mg/kg x 1 | 15 mg/kg x 1             | 15 mg/kg x 1   | 15 mg/kg x 1           |
|                                   |            |              |                          |                | 15 mg/kg x 1           |

pdf från johan.petersson@karolinska.se

# Doserna då?

Ny upplaga ute nu!

## Vårdprogram

### Svår sepsis och septisk chock

-

### tidig identifiering och initial handläggning

Reviderat oktober 2015

För Svenska Infektionsläkarföreningen

Tabell 2

Antibiotika vid svår sepsis och septisk chock. Alla doser avser intravenös behandling. Första dosen ges oberoende av njurfunktion – beror på uppskattad distributionsvolym. Dosen skall sedan anpassas efter vikt, ålder, njurfunktion och ibland leverfunktion.

| Generiskt namn             | Rekommenderad dosering vid svår sepsis/septisk chock | Initial dos vid septisk chock   |
|----------------------------|--|---|
| <b>Penicilliner</b>        |  |   |
| Bensylpenicillin           | 3g x 4   | En extra dos ges efter halva dosintervall mellan första och andra dosen |
| Isoxazolylpenicillin       | 2g x 4   |   |
| Ampicillin                 | 2g x 4 (meningit 3g x 4)                             |   |
| Piperacillin-tazobactam    | 4g x 4   |   |
| <b>Cefalosporiner</b>      |  |   |
| Cefuroxim                  | 1,5g x 3   |   |
| Cefotaxim                  | 2g x 3 (meningit 3g x 4)                             |   |
| Ceftazidim                 | 2g x 2-3   |   |
| <b>Karbapenemer</b>        |  |   |
| Imipenem-cilastatin        | 1g x 3-4   |   |
| Meropenem                  | 1g x 3-4 (meningit 2g x 3)                           |   |
| Trimetoprim-sulfametoxazol | 10ml x 2   |   |
| <b>Makrolid</b>            |  |   |
| Erytromycin                | 1g x 3   |   |
| Azitromycin                | 0,5g x 1   |   |
| Klindamycin                | 0,6g x 3   |   |
| Vancomycin                 | 15-20 mg/kgx2-3                                      | 25-30 mg/kg   |
| Linezolid                  | 0,6g x 2   |   |
| <b>Kinoloner</b>           |  |   |
| Ciprofloxacin              | 0,4g x 3   |   |
| Levofloxacin               | 0,5g x 2   |   |
| Moxifloxacin               | 0,4g x 2   |   |
| <b>Aminoglykosider</b>     |  |   |
| Gentamicin                 | 4,5-6 mg/kg x 1                                      | (5)-7 mg/kg*  |
| Tobramycin                 | 4,5-6 mg/kg x 1                                      | (5)-7 mg/kg*  |
| Amikacin                   | 15-30 mg/kg x 1                                      | 30 mg/kg  |
| Metronidazol               | 1,5g x 1 d 1, sen 1g x 1                             |   |

\*vid akut njursvikt rek bolusdos 3-5 mg/kgx1, start av CRRT och koncentrationsbestämningar för fortsatt dosering (Petejova 2012).

[www.infektion.net](http://www.infektion.net)



---

Tack för mig

Frågor?