

Jak dávkovat antibiotika u CRRT ?

Chytra I

KARIM FN Plzeň, LFUK Plzeň

- **Sepse - příčinou renální insuficience v 16%-60%**
- **Asi 70% těchto nemocných je léčeno s užitím CRRT**
- **Mortalita - až 60%**
- **Optimalizace antibiotické léčby** je jednou z intervencí, která může tento stav ovlivnit
- **Dávkování antibiotik při CRRT je komplikovaný problém – mnoho proměnných.....**

- **Metody CRRT**
- **Faktory ovlivňující účinnost CRRT** - *materiál membrán, velikost pórů, elektrický náboj, vazba na proteiny, velikost molekul, vliv adsorpce,*
- **Charakteristika antibiotik z hlediska antibakteriálního účinku a farmakokinetiky**
- **Doporučené dávkování u jednotlivých antibiotik při CRRT**
- **Nové indikace CRRT v kontextu ATB léčby ?**
- **Praktická doporučení**

Metody CRRT

- **CVVH** (Continuous Veno-Venous Hemofiltration) – konvektivně odstraňuje odpadní produkty, velké a střední molekuly
- **CVVHD** (Continuous Veno-Venous Hemodialysis) – difúzí odstraňuje odpadní produkty, malé molekuly
- **CVVHDF** (Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration) – difúzí a konvekcí odstraňuje odpadní produkty, malé, střední i velké molekuly
 - **udržování elektrolytové a acidobazické rovnováhy, odstranění nadbytečných tekutin**
- Hemoadsorpce – technika mimotělní purifikace krve, při níž dochází k odstraňování cílových substancí z krve jejich adsorpcí ve speciálním adsorpčním filtru
- SCUF (Slow Continuous Ultrafiltration) – odstranění nadbytečných tekutin

Metody CRRT

Technika	Mechanismus očišťování		Nutnost substituční tekutiny
	Difuze	Konvekce	
CVVH	-	+++++	+++
CVVHD	+++++	+	+
CVVHDF	+++	+++	++

Faktory ovlivňující účinnost CRRT

- **Typ membrány** – polysulfonové, polyamidové, polyakrylonitrilové, polymethylmetakrylátové
- **Ultrafiltrační koeficient membrány**
 - **Low** – malé póry – princip dialýzy - odstraňují malé molekuly (*urea, kreatinin, ionty*)
 - **Middle** – středně velké póry - princip konvekce i dialýzy - odstranění molekul do velikosti 30 kDa, i některé zánětlivé mediátory
 - **High flux** – velké póry - umožňují odstraňovat i velké molekuly např. protilátky, vhodné i pro plazmaferézu
- U většiny membrán dochází k **adsorpci** na jejich povrch, významnou schopnost adsorpce má polyakrylonitril

Faktory ovlivňující účinnost CRRT

- **Účinnost/intenzita CRRT** - hodnota objemu efluentu – u CVVH se rovná objemu ultrafiltrátu, u CVVHD se rovná součtu ultrafiltrátu + průtoku dialyzačního roztoku na jednotku času
 - dle současných doporučení je dostačující hodnota **25-35ml/kg/h**
- **Sieving koeficient - S_c** – je poměr koncentrací sledované látky mezi filtrátem a krví při hemofiltraci (0-1)
 - Hodnota S_c závisí především na vazbě na bílkoviny plasmy, vliv molekulové hmotnosti je méně významný
- **Saturační koeficient – S_d** - vyjadřuje poměr mezi koncentrací látky v dialyzátu a v plazmě
 - hodnota S_d závisí na vazbě na bílkoviny a velikosti molekuly

Faktory ovlivňující účinnost CRRT

- **Nastavení metody** - rychlost průtoku krve filtrem a rychlost průtoku dialyzátu – rozhodující je průtok dialyzátu (je mnohem nižší než průtok krve)
- **Elektrický náboj membrány** – ovlivňuje adsorpci
 - polysulfonové a polyamidové nemají žádný
 - polyakrylonitrilové (PAN) - mají náboj negativní - ovlivnění adsorpce nebo retence, v závislosti na náboji molekuly antibiotika
- **Plocha membrány**
- **+ non-CRRT clearance** – residuální renální clearance + non-renální clearance

Farmakodynamická charakteristika antibakteriálního účinku antibiotik

Optimální PD parametr

Aminoglykosidy
Metronidazol
Fluorochinolony
Kolistin

Vrcholová koncentrace v séru

C_{max}/MIC

>8-10

Fluorochinolony
Azitromycin
Tetracykliny
Glykopeptidy
Linezolid
Kolistin

Vrcholová koncentrace v plasmě + čas po který je sérová hladina vyšší než MIC

AUC_{24}/MIC

>100-125

>400

Beta-laktámy
Karbapenemy
Linezolid
Erytromycin
Klaritromycin
Klindamycin

Čas po který je plasmatická koncentrace vyšší než MIC

$T > MIC$

100% $T > MIC$

100% $T > 4-5x MIC$

Charakteristika antibiotik z hlediska farmakokinetiky

- distribuční objem (Vd) a eliminace antibiotika jsou ovlivněny hydrofilní nebo lipofilní charakteristikou molekul

Hydrofilní antibiotika

- malý distribuční objem (Vd)
- ECT kompartment
- **eliminace ledvinami**

Změny při sepsi

↑ Vd

betalaktámy
aminoglykosidy
glykopeptidy
kolistin

Lipofilní antibiotika

- velký distribuční objem (Vd)
- dobrý průnik do buněk
- non-renální eliminace

Změny při sepsi

Vd – většinou beze změn

fluorchinolony, makrolidy,
linkosamidy, linezolid,
tetracykliny, chloramfenikol,
rifampicin

Dávkování cefalosporinů u CRRT

PK parametry - ↓ molekulová hmotnost, ↓ Vd 0,3-0,4 L/kg,
↓ vazba na proteiny 10%-40%, vysoký Sc 0,7-0,9
převažuje eliminace ledvinami až 90%

- doporučené dávkování pro IHD je pro CRRT nedostatečné
- při CRRT jsou účinně odstraňovány
- vhodnější k dosažení PK/PD cílů je kontinuální aplikace

Výjimka - **ceftriaxon a cefoperzon** – vazba na proteiny 80-90%,
↓ Sc 0,1-0,2

Dávkování cefalosporinů u CRRT

Antibiotikum	Úvodní dávka	Udržovací dávka
ceftazidim	2-4 g	2 g a 8 h
cefotaxim	2-4 g	1-2 g a 6 h
ceftriaxon	2-4 g	2 g a 12 h
cefuroxim	1,5-3 g	1,5 g a 8 h
cefoperazon/sulbaktam	2-4 g	2 g a 12 h/0,5 g a 12 h
cefepim	2 g	2 g a 12 h
cefalotin	2 g	1-2 g a 8 h
cefazolin	1-2 g	0,5-1 g a 12 h
cefoperazon	2-4 g	2 g a 12 h

Dávkování penicilinů u CRRT

PK parametry - ↓ molekulová hmotnost, ↓ Vd 0,3-0,35 L/kg,
↓ vazba na proteiny 10%-20%, vysoký Sc 0,7-0,9
převažuje eliminace ledvinami až 94%

Výjimka - **oxacilin** - vazba na proteiny 90-95%, ↓ Sc 0,2

Dávkování penicilinů při CRRT bez zásadních změn

piperacilin/tazobaktam – tazobaktam se kumuluje více než piperacilin, ale je minimálně toxický - alternativou je přidání samotného piperacilinu

Pro piperacilin/tazobaktam jsou dostupná data favorizující kontinuální podání

Dávkování penicilinů u CRRT

Antibiotikum	Úvodní dávka	Udržovací dávka
piperacilin/tazobaktam	4,5 - 9 g/0,5- 1 g	4,5 g a 6-8 h
piperacilin	4 g	4 g a 6-8 h
ampicilin/sulbaktam	2-4 g/0,5-1 g	2 g/0,5 g a 12 h
ampicilin	2-4 g	1-2 g a 6-8 h
amoxicilin/klavulanát	1,2-2,4 g	1,2 g a 8 h
amoxycilin	500 mg-2 g	500 mg-2 g a 8 h
oxacilin	2-4 g	2 g a 6 h
penicilin G	2,4 g (4 mil. j.)	1,8-2,4 g a 4 h
ticarcilin/klavulanát	3,2 g	2-3,2 g a 8-12 h

Dávkování karbapenemů u CRRT

PK parametry - ↓ molekulová hmotnost, ↓ Vd 0,2 L/kg,
↓ vazba na proteiny 5%, vysoký Sc 1,0
převažuje eliminace ledvinami 99%

imipenem – vazba na proteiny 20%, cilastatin 40%,
Vd 0,2 l/kg, Sc-1

- pro **meropenem** je doporučeno kontinuální podání nebo prodloužená infuze

Dávkování karbapenemů u CRRT

Antibiotikum	Úvodní dávka	Udržovací dávka
meropenem	2 g	1 g a 6 h, 2 g a 8 h
imipenem/cilastatin	1 g	0,5 g a 6 h

Dávkování chinolonů u CRRT

PK parametry - ↓ molekulová hmotnost, ↑ Vd 1,3 L/kg,
vazba na proteiny 20-40%, vysoký Sc 0,7,
převažuje eliminace ledvinami 50%-70%

- účinek je závislý na dosažené koncentraci i času nad MIC
- optimálního baktericidního účinku je dosaženo při C_{max}/MIC poměru 6-8, a AUC₂₄/MIC -100-125
- farmakokinetika nejvíce studována u **ciprofloxacinu** a **levofloxacinu**

Dávkování chinolonů u CRRT

Antibiotikum	Úvodní dávka	Udržovací dávka
ciprofloxacin	400-800 mg	400 mg a 12 h
levofloxacin	500mg	250mg a 12-24 h

- **při vysokých dávkách doporučena monitorace EKG pro možnost prodloužení QT intervalu jako známky předávkování**

Dávkování glykopeptidů u CRRT

PK parametry vankomycin- Vd 0,6-1,0 L/kg,

↑ molekulová hmotnost 1500 Da, Sc 0,7-0,9,

vazba na proteiny 10-40%, eliminace ledvinami > 90%

- účinek je závislý na dosažené koncentraci i času nad MIC,
AUC₀₋₂₄/MIC > 400, u septického šoku AUC₀₋₂₄/MIC > 578

teicoplanin – Vd 0,9 L/Kg, vazba na proteiny 60-90%, Sc 0,16,

↑ molekulová hmotnost 1900 Da

eliminace ledvinami 70%

Dávkování glykopeptidů u CRRT

Antibiotikum	Úvodní dávka	Udržovací dávka
vankomycin	35 mg/kg	dle průběžné hladiny 25-30 mg/L
teicoplanin	6-12 mg/kg	600-800 mg 1x denně

- pro prevenci vzniku rezistence doporučována úvodní dávka vankomycinu 40mg/kg, dávka až 5g/den (*VISA infekce*)
- hladiny vankomycinu
 - u intermitentního podání před podáním 15-20 mg/l
 - při kontinuální aplikaci 25-30 mg/l

Dávkování kolistinu CRRT

Kolistin methansulfonát sodný (CMS)

- prekursor
- po aplikaci - pomalá hydrolýza na účinný kolistin
- asi 70 – 80 % CMS se vyloučí nezměněno ledvinami

Eliminace Kolistinu

- ledvinami minoritně
- majoritně non-renální clearance
 - není známo jak

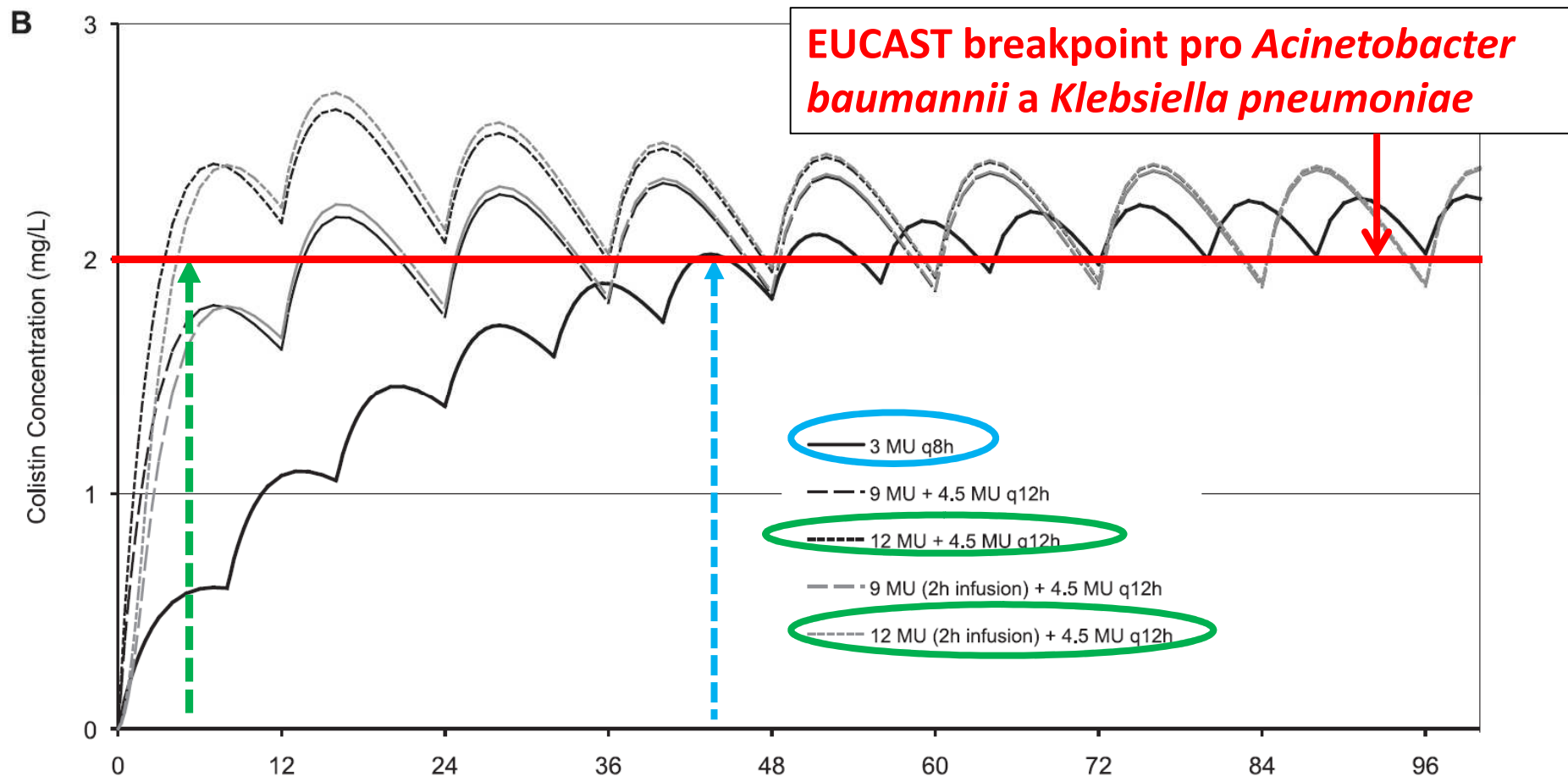
Dávkování kolistinu CRRT

PK parametry - V_d 0,34 L/kg, vazba na proteiny 55%,
 Sc minimální, eliminace ledvinami minimální

- u nemocných s normálními ledvinnými funkcemi - z 80% z GF reabsorbován, je retinován v organismu, jen malá část je vyloučena močí
- účinek je závislý na dosažené koncentraci, nejlépe reprezentuje AUC_{0-24}/MIC
- vysoká úvodní dávka je předpokladem baktericidního účinku

Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria^{∇†}

D. Plachouras,^{1*} M. Karvanen,² L. E. Friberg,³ E. Papadomichelakis,⁴ A. Antoniadou,¹ I. Tsangaris,⁴
I. Karaikos,¹ G. Poulakou,¹ F. Kontopidou,¹ A. Armaganidis,⁴ O. Cars,² and H. Giamarellou¹



Dávkování kolistinu u CRRT

Antibiotikum	Úvodní dávka	Udržovací dávka
kolistin	9 -12 mil. j.	4,5 mil. j. 3 x denně - z 80% eliminován CRRT

- při CRRT nedochází k reabsorpci z glomerulárního filtrátu
- ke ztrátě reabsorpce přistupuje v závislosti na materiálu membrány významná adsorbce

Dávkování aminoglykosidů u CRRT

PK parametry - ↓ molekulová hmotnost, ↓ Vd 0,2 L/kg,
vazba na proteiny <10%, vysoký Sc 0,9,
eliminace ledvinami 90%-98%

- při CRRT účinně odstraňovány
- účinek je závislý na dosažené koncentraci
- optimálního baktericidního účinku je dosaženo při C_{max}/MIC poměru 8-10

Dávkování aminoglykosidů u CRRT

Antibiotikum	Úvodní dávka	Udržovací dávka
amikacin	30-35 mg/kg	dle MIC a průběžné hladiny
gentamicin	5-7 mg/kg	dle MIC a průběžné hladiny
tobramycin	5-7 mg/kg	dle MIC a průběžné hladiny

Doporučené plasmatické koncentrace

	vrcholová	průběžná
Gentamicin	5-10 mg/L	<2 mg/L
Amikacin	20-30 mg/l	<10 mg/L
Tobramycin	5-10 mg/L	<2 mg/L

Dávkování lipopeptidů u CRRT

Daptomycin – cyklický lipopeptid, účinný proti G+ včetně MRSA, účinek závislý na dosažené koncentraci

PK parametry - ↓ Vd 0,1 L/kg, vazba na proteiny 90%, eliminace ledvinami

Dávkování oxazolidinů u CRRT

PK parametry - Vd 0,5-0,8 L/kg, vazba na proteiny 30%, eliminace ledvinami, Sc není znám

Linezolid - účinek závislý na dosažené koncentraci i čase nad MIC, $AUC_{0-24}/MIC > 50$, (82 pro *Staf. aureus*)

Dávkování lipopetidů a oxazolidinů u CRRT

Antibiotikum	Úvodní dávka	Udržovací dávka
daptomycin	8-12 mg/kg	6-8 mg/kg a 48 h
linezolid	600 mg	600 mg a 12 h

Dávkování antimykotik u CRRT

Amphotericin B – vazba na proteiny 95%, ↑ Vd 3,7 L/kg,
Sc 0,04, eliminace ledvinami 10%

Flukonazol - vazba na proteiny 12%, Vd 0,8 L/kg,
Sc 0,9, eliminace ledvinami 80%

Vorikonazol - vazba na proteiny ?, Vd ?, Sc ?,
eliminace převážně ledvinami

Echinokandiny – významná vazba na proteiny,
převážně odstraňovány non-renální eliminací,
CRRT eliminaci příliš neovlivňuje, není třeba
upravovat dávku

Dávkování antimykotik u CRRT

Antibiotikum	Úvodní dávka	Udržovací dávka
flukonazol	800-1200 mg	600 mg 2 x denně
vorikonazol	6 mg/kg a 12 h.	4-6 mg/kg a 12 h
itrakonazol	200 mg	200 mg a 12 h
amphotericin B liposomální	3-6 mg/kg	3-6 mg/kg a 24 h
amphotericin B	20-60 mg	20-60 mg a 24 h
echinokandiny	dle doporučení	beze změny

Dávkování ostatních antibiotik u CRRT

Antibiotikum	Úvodní dávka	Udržovací dávka
klindamycin	1200 mg	900 mg a 6 h
erytromycin	1 g	0,5 g a 6 h
metronidazol	7,5 mg/kg	7,5 mg/kg a 8 h
tetracyklin	500 mg	500 mg a 12-24 h
aztreonam	1-2g	0,5-1 g a 8 h
trimethoprim/sulfa- metoxazol	800/160 mg	800/160 mg a 12 h prvních 72 h, dále 400/80 mg

Dávkování ostatních antibiotik u CRRT

Antibiotikum	Úvodní dávka	Udržovací dávka
rifampicin	600 mg	300-600 mg a 8 h
chloramfenikol	12,5 mg/kg	12,5 mg/kg a 6 h
tigecyclin	150 mg	100 mg a 12 h
acyclovir	5 mg/kg	5 mg/kg a 12-24 h
foscarnet	60 mg/kg	15 mg/kg a 8 h
ganciclovir	5 mg/kg	5 mg/kg a 12-24 h

Nové indikace CRRT ?

Standardní indikace – přetížení tekutinami, akutní ledvinné selhání s hemodynamickou instabilitou

Nová indikace CRRT ? - podpůrná léčba umožňující adekvátní dávkování antibiotik u vysoce rezistentních infekcí s omezením toxických účinků

Praktická doporučení

- unifikace metody CRRT na pracovišti – z hlediska materiálu membrány a intenzity eliminace
- sepsat přehled doporučeného dávkování antibiotik při CRRT
- monitorovat plasmatické koncentrace (**glykopeptidy**,
aminoglykosidy)
- u ATB s nízkým toxickým potenciálem (např. **betalaktámy**)
podávat prvních 48 hodin standardní nebo mírně vyšší
dávky – dále dle hodnocení intenzity a účinnosti CRRT
(*změna parametrů CRRT, stav filtru, přerušování CRRT - operace,
diagnostika.....*)

Praktická doporučení

Pokud si nejsme jisti, zda je jsou podávané dávky antibiotika u pacienta na CRRT dostatečné, položme si 2 otázky:

- 1. U kolika z našich posledních pacientů na CRRT jsem se setkal se známkami, nebo symptomy předávkování antibiotiky?**
- 2. Kolik z našich posledních pacientů na CRRT zemřelo na infekční komplikaci?**

Děkuji za pozornost

Léčebné předávkování ATB -kazuistika

Pneumonie - rezistentní *Pseudomonas aeruginosa* selhání
kombinované léčby - cefepim + aztreonam + kolistin.
MIC pro amikacin 16mg/l

Pro optimální baktericidní účinek - koncentrace 10x větší = 160mg/L

Úvodní dávka amikacinu 25mg/kg (3000 mg) dosaženo pouze
koncentrace 50-60mg/l

Podán amikacin 50mg/kg (6000 mg) - C_{max} - 160mg/l = 10 x MIC

Pro selhání ledvin – CVVHD s kontrolou hladin amikacinu

Po 12 dnech ukončena ATB léčba

48. den dimise bez závislosti na náhradě ledvinných funkcí

Layeux B, Antimicrob Agents Chemother, 2010