

 PASIENTER OG BRUKERE				Retningslinje
ANTIBIOTIKADOSERING - STARTDOSE FOR ALLE INTENSIVPASIENTER OG VEDLIKEHOLDSDOSE VED KONTINUERLIG NYRESUBSTITUSJON (CRRT)				Side 1 av 4
Dokument ID: II.SOA.AIO.SSA.2.a-3	Gruppe: I	Godkjent dato: 20.01.2025	Gyldig til: 20.01.2027	Revisjon: 0.72

Somatikk Arendal/Anestesi, intensiv, operasjon/INTENSIV/Pasienter og brukere/Behandlingsrutiner

BAKGRUNN:

Ved kontinuerlig nyresubstitusjon (CRRT, PrisMax-behandling.) kan ikke antibiotika dosering ved intermittert hemodialyse som angitt i Felleskatalogen brukes. Det er derfor nødvendig med egne tabeller for dosering ved CRRT. Anbefalingen nedenfor er beregnet på alvorlig syke og intensivpasienter.

Start/Ladedose er den samme ved CRRT som hos nyrefriske. TDM = terapeut. konsentrasjons bestemmelse

HANDLING:

Anbefalingen for vedlikeholdsdose gjelder kun pasienter som får CRRT type CVVHD eller CVVHDF.

Generisk navn (protb.%)	Preparat	Startdose-bolus	Vedlikeholdsdose	Doser/døgn
Amphotericin B (liposom)	AmBisome	3- 5(10) mg/kg(ABW)	3 – 5(10) mg/kg	x 1
Fluconazole (12%)	Diflucan	800-(1200) mg (TBW)	400-(600) mg(TBW)	x 2 (!!)
Voriconazole (58%)	VFEND	6 mg/kg (ABW) iv. ⁴⁰	4 mg/kgABW <u>po./</u> iv	x 2 TDM
Metronidazole (20%)	Flagyl	1,0 - 1,5 g (TBW)	1,0 g	x 2
Acyclovir (10-30%)	Zovirax	10-12,5 mg/kg (ABW)	(5-)10 mg/kg (ABW)	x 2 (3 t inf.)
Oseltamivir* (3%)	Tamiflu	75-150 mg (TBW)	75 mg	x 2
Ampicillin* (28%)	Pentrexyl	3,0 g (IBW)	8,0-12,0 g/d	kont. inf
Caspofungin (97%)- Lever?	Cansidas	70 (-140) mg (TBW)	50-70 mg (TBW)	x 1 adsorberes
Anidulafungin (84%)	Ecalta	200 mg	100 mg	x 1
Cefotaxime* (30-40%)	Claforan	2,0 - 3,0 g (IBW)	6,0-8,0 g/d (IBW)	kont. inf, TDM
Ceftazidime/Cefepim* (10%)	(Fortum)	2,0 g (IBW)	4,0-6,0 g/d	kont. inf
Ceftriaxon (90%) - Lever	Rocephalin	2,0 -(3,0) g (TBW)	3,0-4,0 g/d (TBW)	kont. inf
Ceftolozane/tazob (20-30%)	Zerbaxa	3,0/1,5 g (IBW)	4,0-6,0 g/d (IBW)	kont. inf
Clindamycin (90%) - Lever	Dalacin	900-(1200) mg (TBW)	900 mg (TBW)	x 3-4
Ciprofloxacin (16-43%)	Ciproxin	600-(800) mg (TBW)	400 mg (TBW)	x 2-3
Levofloxacin (24-38%)	Levofloxacin	750-(1000) mg (TBW)	750 mg (TBW)	x 0,5
Moxifloxacin (30-50%)	Moxifloxacin	400 mg (IBW)	400 mg (IBW)	x 1
Daptomycin (92%)	Cubicin	8 - 12 mg/kg (TBW)	6 - 10 mg/kg (TBW)	x 0,5
Meropenem* (2%)	Meronem	2,0 g (IBW)	3,0-4,0 g (IBW)	kont. Inf, TDM
Piperacillin-tazob* (30%)	Tazocin	4,0-6,0 g (TBW)	12-16,0 g (TBW)	kont. Inf, TDM
Vancomycin* (55%)	Vancomycin	25-30 mg/kg TBW se #	14 mg/kg TBW/d	kont. inf, TDM
Linezolid (31%) – Lever	Zyvoxid	600-(900) mg (TBW)	50-75 mg/t (TBW)	adsorberes kont. inf, TDM
Azitromycin (10%) - Lever	Azitromax	0,5-1,0 g (TBW)	0,5 g (i 3-5 dager)	x 1
Kloxacillin (95%) –(Lever)	Cloxacillin	2,0 g (IBW)	8,0-12 g/d (IBW)	kont. inf, TDM
Bensylpenicillin (65%)	Penicillin	5 mill E (= 3 g)	10,8g/d	kont. inf, TDM
Trimetoprim-Sulfa (60%)	Bactrim	1200/240 mg (3 amp)	800/160 mg (2 amp)	x 3
Gentamicin* (0-10%) Tobramycin* (10%)	Gentamicin Nebcina	7-8 mg/kg ABW Bruk høy dialyseflow	5 (-7) mg/kg ABW TDM ! og sterk ind.	x 0,5 – 1 TDM !

Utarbeidet av: V. Skogstrøm	Først utgitt: I	Fagansvarlig: V. Dokka, ovl	Godkjent av: Ikke styrt	
---------------------------------------	---------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------	--

 SØRLANDET SYKEHU		Antibiotikadosering - Startdose for alle intensivpasienter og vedlikeholdsdose ved kontinuerlig nyresubstitusjon (CRRT)			Side: 2 Av: 4
Dokument-id: II.SOA.AIO.SSA.2.a-3	Utarbeidet av: V. Skogstrøm	Fagansvarlig: V. Dokka, ovl	Godkjent dato: 20.01.2025	Godkjent av: Ikke styrt	Revisjon: 0.72

Somatikk Arendal/Anestesi, intensiv, operasjon/INTENSIV/Pasienter og brukere/Behandlingsrutiner

Vancomycin bolus gis med max 600 mg/t. Max vancomycin-bolus 3000 (-3500) mg.

Generelt doseres antibiotica normalt og høyt de første 24 timer.

Betalactamer doseres som ved normal nyrefunksjon første 48 timer og det gis stor første dose/ladedose 150 (-200 %) ved oppstart. Medikamentene er lite nefrotoxiske med stor fare for underdosering. Kombinasjonspreparatene **Tazocin®** og **Tienam®** har en komponent med annen farmakokinetikk (tazobactam og cilastatin) som etter noen dager ved høye doseringer (særlig Tienam) kan gi akkumulasjon og kramper. For antibiotika med **lav proteinbinding (se parentes)** og som utskilles vesentlig via nyrene, ($>75\% = *$), er det stor fare for underdosering. Typisk er betalactamer som Meropenem, Piperacillin og Ceftazidim som bør gis som kontinuerlig eller forlenget infusjon (over 4 timer). Disse har tidsavhengig virkning og krever jevn Cplasma. Etter ladedosen startes kontinuerlig infusjon direkte etter ladedosen eller forlenget infusjon **senest etter halvgått doseintervall**. Eks. Dose x 3-4: 6-8 timer/2 < 3-4 timer. Meropenem kan doseres 1 g x 4 første dager (sikrer effekt ved relativt høy MIC)

Ved **høy proteinbinding (> 90%)** vil lav S-albumin (< 30 g/l) også gi fare for underdosering ved vesentlig nyreeliminering da mengden fritt medikament er økt og fjernes ved CRRT. (**Ceftriaxon, Ertapemem, Kloxacillin**)

Distribusjonsvolumet (Vd) er ofte øket ved alvorlig sepsis og kan nødvendiggjøre **ladedose/økt 1. dose ved oppstart**. Medikament med høyt distribusjonsvolum: Vd > 0,8 l/kg (**grønn farge**) er ofte lite påvirket av CRRT, men da distribusjonsvolumet initialt kan øke 2-3 x ved alvorlig sepsis er høy normaldose anbefalt første 24 t også her. Medikamenter med vesentlig **lever/galle eliminering** er angitt med brun farge – **Lever**

Fluconazol har normalt høy renal tubulær reabsorpsjon. 80% utskilles uomdannet i urin. Ved nyresvikt og CRRT er denne bortfalt og derfor må det gis høy dose. Eliminasjonsraten er avhengig av dialysedose (dvs. flowhastighet for dialysat + ultrafiltrat) og er også høyere ved CVVHDF enn CVVHD. Ved CVVHD gis minste vedlikehold 400 mg x 2. Ved CVVHDF 25-35 ml/kg/t gis 600 mg x 2, i alle fall initialt. Se ref. 11 og 23.

Colistin har også normalt høy tubulær reabsorpsjon og dose er normal (= IBW x 3) ved CVVHDF ≥ 25 ml/kg/t

Vancomycin bør gis som kontinuerlig infusjon og tilstrebe jevn S-vancomycin: 20 (-25) mg/l. Bolusdosen bør gis med max 600 mg/t. S-vancomycin ≥ 30 -40 mg/l bør unngås på noe tidspunkt pga **nefrotoxicitet (brun farge)**. Det er vist at **full ladedose** vancomycin ved nyresvikt (KreatCl < 30 ml/min) ikke gir økt nefrotoxicitet. Det er vist adsorpsjon i filter med behov av 20-30 mg/kg/d derfor viktig med daglig TDM.

Dikloxacillin egner seg ikke som forlenget eller kontinuerlig infusjon da 1 g må løses i 500 ml væske for å være stabilt. Dette vil medføre store væskeinfusjoner. Bruk derfor Kloxacillin.

Eliminasjonen av antibiotica ved CRRT er kun delvis avhengig av modus og total dialysedose.

Ved SSA brukes standardmessig CVVHDF, Oxiris filter og dialysedose 25-30 ml/kg/t som medfører høy clearance av de nyreavhengige antibiotica. Blodflow er i mindre grad korrelert til medikamentclearance. Tabellen over er derfor tilpasset denne modalitet og dose.

Fluoroquinoloner (Ciprofloxacin, Levofloxacin), Fluconazol, Linezolid og Macrolider **er lipidløselige** og bør doseres høyere ved betydelig fedme (BMI > 40-50) pga økt distribusjonsvolum. Se dosering etter TBW i tabellen. **Linezolid** gir kombinert tidsavhengig bakteriedrap og bør spesielt hos fete³⁹ gis som kontinuerlig infusjon etter initial ladedose. Fare for akkumulering spesielt hos eldre. Gis max 5-7 dager uten TDM. Obs! Mitokondrie-dysfunksjon med stigende S-lactat og hemmet proteinsyntese. Det er også vist lavere serum-konsentrasjoner av linezolid ved lungeinfeksjoner og ARDS⁴³. 1800 mg/d bør initialt vurderes spesielt hos fete eller hos pasienter med CRRT eller ECMO grunnet tap i kretsen. Lav terskel for TDM med økende toksisitet med verdier >7 mg/L

Acyclovir gis forlenget over 3 timer for å senke Cmax som er vist å redusere nefrotoxicitet.

Det er viktig å påse at dosering av antibiotika vurderes endret ved stopp i CRRT og overgang til iHD.

IBW = ideal body weight

TBW= total body weight,

 SØRLANDET SYKEHU		Antibiotikadosering - Startdose for alle intensivpasienter og vedlikeholdsdose ved kontinuerlig nyresubstitusjon (CRRT)			Side: 3 Av: 4
Dokument-id: II.SOA.AIO.SSA.2.a-3	Utarbeidet av: V. Skogstrøm	Fagansvarlig: V. Dokka, ovl	Godkjent dato: 20.01.2025	Godkjent av: Ikke styrt	Revisjon: 0.72

Somatikk Arendal/Anestesi, intensiv, operasjon/INTENSIV/Pasienter og brukere/Behandlingsrutiner

ABW= adjusted body weight = $IBW + (TBW - IBW) \times 0,40$

REFERANSER:

1. Udy AA et al. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med* 2013 vol. 39 (12) pp. 2070-82
2. Lewis SJ et al. Antibiotic dosing in critically ill patients receiving CRRT: Underdosing is overprevalent.
3. Semin Dial. 2014 Sep-Oct;27(5):441-5
4. Wong WT et al. To increase or decrease dosage of antimicrobials in septic patients during continuous renal replacement therapy: the eternal doubt. *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Oct;24:68-78
5. Ulldemolins M et al. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2014 vol. 18 (3) pp. 227
6. Hobbs AL et al. Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics Pharmacotherapy. 2015 Nov;35(11):1063-75.
7. Petterson J. CIVA Karolinska sjukhuset, Stockholm. Antibiotika dosering vid CRRT, 2015
<https://sfai.se/download-attachment/4275/>
8. Sporseem HM: Antibiotikadosering ved CRRT, OUS 2015
http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss/_avdelinger/_anestesiologi/_PublishingImages/Sider/crrt-symposium/Presentasjon_CRRT_2015_Hilde_Sporsem.pdf
9. Beumier M et al. A new regimen for continuous infusion of vancomycin during continuous renal replacement therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013 vol. 68 (12) pp. 2859-65
10. Roberts DM et al. A multicenter study on the effect of continuous hemodiafiltration intensity on antibiotic pharmacokinetics. *Crit Care* 2015 vol. 19 pp. 84
11. Honore PM et al. Prevention and treatment of sepsis-induced acute kidney injury: an update. *Ann Intensive Care* 2015 vol. 5 (1) pp. 51 doi:10.1186/s13613-015-0095-3
12. Vincent J-L et al. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care* 2016 vol. 20 (1) pp. 133 doi:10.1186/s13054-016-1285-6
13. Roberts JA et al. What's new in pharmacokinetics of antimicrobials in AKI and RRT? *Intensive Care Med* 2017 vol. 43 (6) pp. 904-906 doi:10.1007/s00134-017-4789-x
14. Jamal J-A et al. How can we ensure effective antibiotic dosing in critically ill patients receiving different types of renal replacement therapy? *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2015 vol. 82 (1) pp. 92-103 doi:10.1016/j.diagmicrobio.2015.01.013
15. Bakke V et al. Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017 vol. 61 (6) pp. 627-635 doi:10.1111/aas.12897
16. Kempke AP et al. Antimicrobial Doses in Continuous Renal Replacement Therapy: A Comparison of Dosing Strategies. *Crit Care Res Pract* 2016 vol. 2016 pp. 3235765 doi:10.1155/2016/3235765
17. Sime FB et al. Antibiotic Dosing In Critically Ill Patients Receiving Renal Replacement Therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016 pp. 1-3 doi:10.1586/17512433.2016.1133290
18. Shotwell MS et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Extended Infusion Versus Short Infusion Piperacillin-Tazobactam in Critically Ill Patients Undergoing CRRT. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 vol. 11 (8) pp. 1377-83 doi:10.2215/CJN.10260915
19. Roger C et al. Impact of renal replacement modalities on the clearance of piperacillin-tazobactam administered via continuous infusion in critically ill patients. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2017 vol. 50 (2) pp. 227-231 doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.03.018
20. Fish DN et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005 vol. 49 (6) pp. 2421-8 doi:10.1128/AAC.49.6.2421-2428.2005
21. Yu B et al. [Effect of continuous renal replacement therapy on the plasma concentration of imipenem in severe infection patients with acute renal injury]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2015 vol. 27 (5) pp. 359-65 doi:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.05.008
22. Trotman RL et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2005 vol. 41 (8) pp. 1159-66 doi:10.1086/444500
23. Pittrow L et al. [Pharmacokinetics and dosage of fluconazole in continuous hemofiltration (CAVH, CVVH) and hemodialysis (CAVHD, CVVHD)]. *Mycoses* 1998 vol. 41 Suppl 2 pp. 86-88 doi:10.1111/j.1439-0507.1998.tb00610.x
24. Vaara S et al. Quality of pharmacokinetic studies in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012 vol. 56 (2) pp. 147-57 doi:10.1111/j.1399-6576.2011.02571.x
25. Muhl E. [Antimycotic drugs under continuous renal replacement therapy]. *Mycoses* 2005 vol. 48 Suppl 1 pp. 56-60 doi:10.1111/j.1439-0507.2005.01113.x
26. Jamal JA et al. The impact of variation in renal replacement therapy settings on piperacillin, meropenem, and vancomycin drug clearance in the critically ill: an analysis of published literature and dosing regimens. *Crit. Care Med.* 2014 vol. 42 (7) pp. 1640-50 doi:10.1097/CCM.0000000000000317

 SØRLANDET SYKEHU		Antibiotikadosering - Startdose for alle intensivpasienter og vedlikeholdsdose ved kontinuerlig nyresubstitusjon (CRRT)			Side: 4 Av: 4
Dokument-id: II.SOA.AIO.SSA.2.a-3	Utarbeidet av: V. Skogstrøm	Fagansvarlig: V. Dokka, ovl	Godkjent dato: 20.01.2025	Godkjent av: Ikke styrt	Revisjon: 0.72

Somatikk Arendal/Anestesi, intensiv, operasjon/INTENSIV/Pasienter og brukere/Behandlingsrutiner

27. Wieruszewski PM et al. Contemporary management of severe influenza disease in the intensive care unit. J Crit Care 2018 vol. 48 pp. 48-55 doi:10.1016/j.jcrc.2018.08.015
28. Marvin JL et al. An Evaluation of the Incidence of Nephrotoxicity After a Loading Dose of Vancomycin in Patients With Severe Renal Impairment. J Emerg Med 2019 Apr 24 Epub ahead of print doi:10.1016/j.jemermed.2019.03.020
29. Aguilar G et al. Optimizing ceftolozane-tazobactam dosage in critically ill patients during continuous venovenous hemodiafiltration. Crit Care 2019 vol. 23 (1) p. 145 doi:10.1186/s13054-019-2434-5
30. Honoré PM et al. Attainment of therapeutic vancomycin level within the first 24 h. Crit Care 2019 vol. 23 (1) p. 228 doi:10.1186/s13054-019-2515-5
31. Mimoz O et al. Continuous administration of linezolid in pneumonia: what is the level of proof? (Editorial) Intensive Care Med 2015 vol. 41 (1) pp. 157-159 doi:10.1007/s00134-014-3572-5
32. Villa G et al. Effects of continuous renal replacement therapy on linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamics: a systematic review. Crit Care 2016 vol. 20 (1) p. 374 doi:10.1186/s13054-016-1551-7
33. Sime FB et al. A Population Pharmacokinetic Model-Guided Evaluation of Ceftolozane-Tazobactam Dosing in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Venovenous Hemodiafiltration Antimicrob Agents Chemother 2019 vol. 64 (1) pp. e158-27 doi:10.1128/AAC.01655-19
34. Honoré PM et al. Optimizing ceftolozane-tazobactam dosage during continuous renal replacement therapy: additional insights. Crit Care 2019 vol. 23 (1) p. 406 doi:10.1186/s13054-019-2692-2
35. Zamora AP et al. Optimized meropenem dosage regimens using a pharmacokinetic/pharmacodynamic population approach in patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration with high-adsorbent membrane. J Antimicrob Chemother 2019 vol. 74 (10) pp. 2979-2983 doi:10.1093/jac/dkz299
36. Ma NH et al. Retrospective multicentre matched cohort study comparing safety and efficacy outcomes of intermittent-infusion versus continuous-infusion vancomycin. J Antimicrob Chemother 2020 Jan 09 Epub ahead of print doi:10.1093/jac/dkz531
37. Flannery AH et al. Continuous Versus Intermittent Infusion of Vancomycin and the Risk of Acute Kidney Injury in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med 2020 Apr 20 Epub ahead of print doi:10.1097/CCM.0000000000004326
38. Bailly S et al. Impact of loading dose of caspofungin in PK/PD target attainment for severe candidiasis infections in ICU patients - the CASPOLOAD study. Antimicrob Agents Chemother 2020 Sept 21 Epub ahead of print doi:10.1128/AAC.01545-20
39. Simon P et al. Linezolid Concentrations in Plasma and Subcutaneous Tissue are Reduced in Obese Patients, Resulting in a Higher Risk of Underdosing in Critically Ill Patients: A Controlled Clinical Pharmacokinetic Study. J Clin Med 2020 vol. 9 (4) pp. 1067 doi:10.3390/jcm9041067
40. Diller E et al. Evaluation of total body weight versus adjusted body weight voriconazole dosing in obese patients. Antimicrob Agents Chemother. 2021 Apr 19 Epub ahead of print. doi: 10.1128/AAC.02460-20.
41. Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Gentamicin in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy. Drug Design, Development and Therapy 2022;16: 13–22. doi:10.2147/DDDT.S343385
42. Peng Y et al. Population Pharmacokinetic Meta-Analysis and Dosing Recommendation for Meropenem in Critically Ill Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. Antimicrob Agents Chemother 2022 Sep 20;66(9):e0082222. doi: 10.1128/aac.00822-22
43. Honore PM et al. Serum linezolid concentrations are reduced in critically ill patients with pulmonary infections: A prospective observational study (Letter to the editor) J Crit Care 2022 Oct 29 Epub ahead of print. doi:10.1016/j.jcrc.2022.154167

Kryssreferanser

Eksterne referanser