

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

33. Berguer R, Chen J, Smith WD. A comparison of the physical effort required for laparoscopic and open surgical techniques. *Arch Surg* 2003;138:967-70.
34. Nguyen NT, Ho HS, Smith WD et al. An ergonomic evaluation of surgeons' axial skeletal and upper extremity movements during laparoscopic and open surgery. *Am J Surg* 2001;182:720-4.
35. Person JG, Hodgson AJ, Nagy AG. Automated high-frequency posture sampling for ergonomic assessment of laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2001;15:997-1003.
36. Carswell CM, Clarke D, Seales WB. Assessing mental workload during laparoscopic surgery. *Surg Innov* 2005;12:80-90.
37. Salerno DF, Copley-Merriman C, Taylor TN et al. A review of functional status measures for workers with upper extremity disorders. *Occup Environ Med* 2002;59:664-70.
38. Svendsen SW. Shoulder disorders and postural load factors. Århus: Aarhus Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, 2003.
39. Jonsson B. Measurement and evaluation of local muscular strain in the shoulder during constrained work. *J Hum Ergol (Tokyo)* 1982;11:73-88.
40. Sluiter JK, Frings-Dresen MH, Meijman TF et al. Reactivity and recovery from different types of work measured by catecholamines and cortisol: a systematic literature overview. *Occup Environ Med* 2000;57:298-315.

## Nye retningslinjer for antibiotikadosering til patienter med nedsat nyrefunktion og patienter i hæmodialyse

Afdelingslæge Claus Moser,

1. reservelæge Thomas Elung-Jensen & professor Niels Høiby

Rigshospitalet, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling og Nefrologisk Klinik P

De hidtidige retningslinjer for antibiotikadosering til patienter med nedsat nyrefunktion har været baseret på farmakokinetiske (PK) overvejelser, mens de forskellige antibiotikas farmakodynamiske (PD) egenskaber kun i ringe omfang har været tilgodeset. Dette er mindre hensigtsmæssigt. Efter vores mening er det mere rationelt at inddele dosismodifikationerne i to forskellige principper baseret på PK/PD-karakteristika for de pågældende antibiotika, da antibiotikas karakteristiske tidsafhængige eller koncentrationsafhængige drab kræver forskellig tilgang til dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion. For nogle lægemidler vil det således være mest hensigtsmæssigt at reducere dosis, mens det i andre tilfælde vil være bedre at forlænge doseringsintervallet. Med det som udgangspunkt har vi udarbejdet reviderede anbefalinger af antibiotikadosering til patienter med nedsat nyrefunktion. Vi foreslår, at retningslinjerne appliceres hos alle patienter med nedsat nyrefunktion, uanset om der er tale om nedsættelse af den native nyrefunktion eller nedsat funktion af en transplanteret nyregraft. Lignende retningslinjer er for nyligt publiceret i USA [1].

Udarbejdelsen af anbefalingerne til antibiotikadosering til patienter med nedsat nyrefunktion er baseret på gennemgang af den farmakokinetiske litteratur om de relevante antibiotika, ligesom de farmakodynamiske hensyn ud over litteraturgen-

nemgangen er baseret på fire danske disputater [2-5] og egne studier [6]. Anbefalingerne til antibiotikadoseringen ved renal substitutionsbehandling (intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse) er desuden baseret på den nyligt publicerede oversigtsartikel fra USA [1]. Peritonealdialysepatienter er ikke medtaget som selvstændig gruppe, da de kliniske undersøgelser med denne type patienter er få. Det foreslås, at antibiotikabehandling til patienter i peritonealdialyse doseres på samme måde som til patienter med en kreatinin-*clearance* på < 10 ml/min. Generelt er de farmakokinetiske studier med patienter, der har nedsat nyrefunktion, udført med små grupper (oftest 4-6 personer pr. gruppe), »normalvægtige« (60-70 kg) og stor variation i de målte parametre.

Risikoen ved uhensigtsmæssig antibiotikadosering er manglende klinisk effekt og resistensudvikling ved for lav dosering, mens for høj dosering kan resultere i organskader og øget bivirkningsfrekvens samt et uhensigtsmæssigt resurseforbrug.

For at sikre tilstrækkelig effekt af antibiotikabehandlingen hos alle patienter på Rigshospitalet er anbefalingerne derudover baseret på, at 95% af de mikrobiologiske ætiologier til de

### Faktaboks

Antibiotikadosering

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetik/farmakodynamik

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

givne infektioner skal være dækket af den empiriske terapi. Alle, ikke kun »normalvægtige«, skal være sufficient behandlet og grundet stor variation i serumkoncentrationer, måske pga. farmakogenetiske forhold, er der taget hensyn til 2× standarddeviationen angivet i eller udregnet fra de publicerede studier. Desuden foretrækkes kombinationsterapi ved en række alvorlige infektioner f.eks. hos immunsupprimerede og/eller kritisk syge patienter. Ved definitiv terapi kan behandlingen ofte målrettes, og den isolerede mikroorganisme kan karakteriseres udførligt med mere nøjagtig måling af antibiotikafølsomheden. Følsomhed over for et større antal antibiotika kan også undersøges, hvorved eventuelt mere hensigtsmæssig dosering og andre antibiotika kan anbefales i henhold til den publicerede evidens; denne strategi benyttes f.eks. hos patienter med endokarditis.

For at forebygge resistensudvikling anbefales mutantforebyggende koncentrationer [7], hvor det er påvist, at høje doser

og kombinationsbehandling forebygger resistensudvikling. Desuden er der taget hensyn til absorptionen og udskillelsen af de enkelte lægemidler, idet antibiotika med betydelig påvirkning af normalfloraen generelt også fremkalder øget resistensudvikling [6, 8].

Med hensyn til at undgå organskader og bivirkninger vurderes de anbefalede doser at tåles lige så godt som de doseringer, der anvendes til patienter med normal nyrefunktion. I tvivlstilfælde kan behandlingen suppleres med måling af serumkoncentrationen af de anvendte antibiotika.

Anbefalingerne for antibiotikadoseringen inddeles i to forskellige principper baseret på PK/PD-karakteristika for de pågældende antibiotika (**Table 1**):

1. Antibiotika med tidsafhængigt drab (f.eks. betalaktam-antibiotika), hvor det tilstræbes at opnå en serumkoncentration på 5-10 gange den minimale inhiberende

**Table 1.** Farmakokinetik/farmakodynamik. De mest betydende parametre for effekt er angivet for forskellige antibiotikaklasser. Tabellen omhandler kun den frie fraktion, dvs. den ikkeproteinbundne del i serum (modificeret efter [4]).

Antibiotikaklasse	Vigtigste PK/PD-parameter <sup>a</sup>	Mindste mål for behandlingen
Betalaktam (penicilliner, cefalosporiner, carbapenemer og monobactamer)	T <sub>&gt;MIC</sub>	T <sub>&gt;MIC</sub> 50% (dog skal også C <sub>MAX</sub> /MIC være > 10)
Fluoroquinoloner, (ciprofloxacin, moxifloxacin o.a.)	AUC/MIC	AUC/MIC > 100 (gramnegative bakterier) AUC/MIC > 30 (grampositive bakterier)
Makrolider, lincosamider (erythromycin, roxithromycin, clarithromycin og clindamycin)	T <sub>&gt;MIC</sub>	T > MIC 50%
Azolider (azithromycin)	AUC/MIC eller C <sub>MAX</sub> /MIC	AUC/MIC > 100 og/eller C <sub>MAX</sub> /MIC > 8
Aminoglykosider (gentamicin, netilmicin, tobramycin o.a.)	C <sub>MAX</sub> /MIC	C <sub>MAX</sub> /MIC > 8
Glykopeptider (vancomycin og teichoplanin)	C <sub>MAX</sub> /MIC og T <sub>&gt;MIC</sub>	T <sub>&gt;MIC</sub> = 100% og C <sub>MIN</sub> /MIC > 8
Fusidinsyre	-	
Sulfonamider, trimetoprim	-	
Oxizolidinon (linezolid)	AUC/MIC	AUC/MIC > 100
Tetracyclin	AUC/MIC	AUC/MIC > 100
Rifampicin	AUC/MIC (meget høj mutationsfrekvens)	AUC/MIC > 100
Colistinmethansulfonat	C <sub>MAX</sub> /MIC	C <sub>MAX</sub> /MIC > 8, størst effekt ved C <sub>MAX</sub> /MIC > 64
Metronidazol	C <sub>MAX</sub> /MIC	C <sub>MAX</sub> /MIC > 10
Amfotericin B	C <sub>MAX</sub> /MIC	C <sub>MAX</sub> /MIC > 10
Azoler (fluconazol, itraconazol og voriconazol)	AUC/MIC	AUC/MIC > 100
Echinocandin (caspofungin)	C <sub>MAX</sub> /MIC	C <sub>MAX</sub> /MIC > 10

PK = farmakokinetiske; PD = farmakodynamiske; T = tid; AUC = areal under kurven; MIC = den minimale inhiberende koncentration; - = ingen bakteriostatisk oplysninger.

a) T<sub>>MIC</sub> angives i% af doseringsintervallet.

AUC/MIC angives som ratio mellem AUC for 24 timer (timer × mikrogram/ml) og MIC (mikrogram/ml), dvs. i timer.

C<sub>MAX</sub>/MIC angives som ratio mellem C<sub>MAX</sub> (mikrogram/ml) og MIC (mikrogram/ml), er derfor uden enhed.

C<sub>MIN</sub>/MIC angivet for glykopeptider skal være > 8, dvs. at dalkoncentrationen ikke bør falde til under en koncentration svarende til 8 × MIC.

Nedsat nyrefunktion alene giver ikke anledning til dosisreduktion for følgende antibiotika: rifampicin, clindamycin, fusidin, metronidazol, makrolider, oxazolidinoner (linezolid) og tetracyclin.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

koncentration (MIC) i så stor en del af doseringsintervallet som muligt og i minimum 40-50% af tiden [9].

2. Antibiotika med koncentrationsafhængigt drab (og total-dosisafhængigt drab), hvor der tilstræbes en så høj koncentration (*peak*-koncentration henholdsvis areal under kurven (AUC)) i forhold til MIC som muligt og som mini-

mum en ratio på 10-12 i *peak*/MIC og en ratio på 100 i AUC/MIC [10].

Antibiotika henhørende under 1) er midler, der dræber bakterierne relativt langsomt, og derfor skal disse antibiotika holdes over MIC i så lange tidsrum som muligt. Derimod dræber

Tabel 2. Antibiotika og dosering. Tidsafhængigt drab.

Gruppe/-undergruppe	Antibiotika	RH-dosering (givet i.v.)	Forhøjet dosering (fx ved meningitis, endokarditis m.m.)	Relativ dosis: kreatinin-clearance > 30 ml/min	Relativ dosis: kreatinin-clearance 30-10 ml/min	Relativ dosis: kreatinin-clearance < 10 ml/min	Dosering ved HD <sup>a</sup>	Dosering ved CVVHDF <sup>b</sup>
Betalaktam-penicilliner	Benzylpenicillin Øverste MIC: 0,2 mg/l (2 mg/l)	2 MIE × 4 (1,2 g × 4) (1 MIE = 0,6 g)	5 MIE × 6	100% × 4	100% × 3	50% × 3	Suppleres efter HD <sup>a</sup>	
	Ampicillin Øverste MIC: 1,5 mg/l	1 g × 4	2 g × 6	100% × 4	100% × 2	100% × 2	Suppleres efter HD	100% × 4
	Dicloxacillin Øverste MIC: 1,5 mg/l	1 g × 4 eller 2 g × 3		100% × 4 eller 2 g × 3	100% × 4 eller 2 g × 3	100% × 3 <sup>b</sup> eller 2 g × 2 <sup>b</sup>	Suppleres efter HD	
	Piperacillin+tazobactam Øverste MIC: 3 mg/l	4 g × 3		100% × 3	100% × 3	50% × 3	Suppleres efter HD <sup>a</sup>	100% × 3
	Mecillinam Øverste MIC: 0,5 mg/l	400 mg × 3		100% × 3	100% × 3	100% × 2	Suppleres ikke	
Betalaktam-cefalosporiner	Cefuroxim Øverste MIC: 8 mg/l	1,5 × 3	3 g × 3	100% × 3	100% × 2	100% × 1 <sup>b</sup>	Suppleres efter HD	
	Ceftazidim Øverste MIC: 8 mg/l	2 g × 3		100% × 3	100% × 1 <sup>b</sup>	50% × 1 <sup>b</sup>	Suppleres efter HD <sup>a</sup>	100% × 2
	Ceftraixon Øverste MIC: 8 mg/l	2 g × 1	6 g × 1	100% × 1	100% × 1	100% × 1 <sup>c</sup>	Suppleres efter HD	100% × 1
Betalaktam-monobactamer	Aztreonam Øverste MIC: 8 mg/l	2 g × 3	3 g × 3 (2 g × 4)	100% × 3	100% × 2 (50% × 3)	50% × 2 <sup>c</sup>	Suppleres efter HD <sup>a</sup>	100% × 2
Betalaktam-carbapenemer	Meropenem Øverste MIC: 4 mg/l	2 g × 3 (evt. 1 g × 3 ved erkendt patogen)	2 g × 3	100% × 3	50% × 2	50% × 2 <sup>c</sup>	Suppleres efter HD <sup>a</sup>	50% × 2 (evt. 50% × 3)
Glykopeptider	Vancomycin Øverste MIC: 3 mg/l	1 g × 2	2 g × 3	Efter koncentrationsmåling	100% × 1 Derefter doseres efter koncentrationsmåling	100% × 1 Derefter doseres efter koncentrationsmåling	100% × 1 Derefter doseres efter koncentrationsmåling	100% × 1
Trimetoprim/sulfamethoxazol	Antibakteriel behandling	160 mg/ 800 mg × 2		100% × 2	100% × 1	100% hver 48. time <sup>e</sup>	Suppleres efter HD	
	<i>Pneumocystis carinii</i> -behandling	320 mg/ 1.600 mg × 4		100% × 4	100% × 2	100% hver 48. time <sup>e</sup>	Suppleres efter HD	
	<i>Pneumocystis carinii</i> -profylakse	160 mg/ 800 mg × 1		100% × 1	100% hver 48. time	100% hver 48. time <sup>e</sup>	Suppleres efter HD	

RH = Rigshospitalet; i.v. = intravenøst; HD = hæmodialyse; CVVHDF = kontinuerlig hæmodialysebehandling; MIC = den minimale inhiberende koncentration; MIE = mio. internationale enheder; CVVHDF: Kontinuerlig hæmodialysebehandling.

a) Første dosis 100%

b) Der bør gives kombinationsterapi for at modvirke resistensudvikling.

c) Der kan ske akkumulering, hvorfor S-koncentration-dal-værdi måles og dosis evt. reduceres til 50% × 1.

d) Koncentrationsmåling udføres ved HD-start.

e) Bør kun benyttes ved *end stage*-nyresygdom. OBS hæmatologiske parametre.

f) Denne dosering benyttes også til systematisk behandling ved peritoneal dialyse.

g) Hvis suppleret anbefales gives en ekstradosis. Doseres i øvrigt som ved kreatinin-clearance < 10 ml/min.

h) Doseres i øvrigt som ved kreatinin-clearance < 10 ml/min, hvis intet andet er angivet (data er ofte sparsomme).

Generelle kommentarer: Der tilstræbes en C<sub>MAX</sub> på 10 × MIC pga. diffusion til focus. Efter tre døgn's behandling måles S-koncentrationen mhp. konstatering af, om der sker opbygning. Måles som dalværdi lige inden første dosis 4-døgn. Penicillin-kommentarer: ved doseringen tager man først og fremmest hensyn til fuldt følsomme isolater og ikke intermediert følsomme isolater. I tilfælde af det sidste vil andre antibiotika foretrækkes, f.eks. meronem.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 3. Antibiotika og dosering. Koncentrationsafhængigt drab.

Gruppe	Antibiotika	RH-dosering (i.v.)	Forhøjet dosering <sup>b</sup>	Relativ dosis: kreatinin-clearance > 30 ml/min	Relativ dosis: kreatinin-clearance 30-10 ml/min	Relativ dosis: kreatinin-clearance < 10 ml/min	Dosering ved HD <sup>d</sup>	Dosering ved CVVHDF <sup>e</sup>
Fluorquinoloner	Ciprofloxacin Øverste MIC: 1 mg/l	600 mg × 2	600 mg × 2	100% × 2	66% × 2	66% × 1 <sup>a</sup>	Suppleres evt. efter HD	66% × 2 (evt. 100% × 1)
	Moxifloxacin Øverste MIC: 1 mg/l	400 mg × 1	400 mg × 1	100% × 1	100% × 1	100% × 1	Erfaring savnes	100% × 1
Aminoglykosider <sup>f</sup>	Gentamicin Øverste MIC: 1 mg/l	5 mg/kg × 1		Kortvarig behandling < 3 dage	Kontra-indiceret	Kontra-indiceret	Kontra-indiceret	
	Netilmicin Øverste MIC: 2 mg/l	5 mg/kg × 1		Kortvarig behandling < 3 dage	Kontra-indiceret	Kontra-indiceret	Kontra-indiceret	
	Tobramycin Øverste MIC: 1 mg/l	5 mg/kg × 1		Kortvarig behandling < 3 dage	Kontra-indiceret	Kontra-indiceret	Kontra-indiceret	
	Amikacin/ Kanamycin Øverste MIC: 16 mg/l	15 mg/kg × 1		Kortvarig behandling < 3 dage	Kontra-indiceret	Kontra-indiceret	Kontra-indiceret	
Polymyxiner	Colistin Øverste MIC: 4 mg/l	2 MIE × 3 (160 mg × 3)		100% × 3	100% × 2	100% × 1 (evt. hver anden dag)	Erfaring savnes	200-300% hver 48. time

RH = Rigshospitalet; i.v. = intravenøst; HD = hæmodialyse; CVVHDF = kontinuerlig hæmodialysebehandling; MIC = den minimale inhiberende koncentration; MIE = mio. internationale enheder.

a) Der bør gives kombinationsterapi for at modvirke resistensudvikling.

b) F.eks. ved meningitis, endokarditis m.m.

c) Denne dosering benyttes også til systemisk behandling ved peritoneal.

d) Hvis supplerende anbefales gives en ekstra dosis. Doseres i øvrigt som ved kreatinin-clearance < 10 ml/min.

e) Doseres i øvrigt som ved kreatinin-clearance < 10 ml/min, hvis intet andet er angivet (data ofte sparsomme).

f) Aminoglykosider kan anvendes til lokalbehandling ved kreatinin-clearance < 30 ml/min, f.eks. intraperitonealt ved peritonitis grundet den ringe systemiske absorption.

antibiotika, der hører under 2) relativt hurtigt, ligesom antallet af bakterier, der dræbes, korrelerer til lægemiddelkoncentrationen.

I Tabel 2 og Tabel 3 ses de nye doseringsretningslinjer, der anbefales anvendt på Rigshospitalet. Doseringerne er angivet i tabelform som fraktioner af normaldoseringer (på Rigshospitalet).

Korrespondance: Claus Moser, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Diagnostiskcenter, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.  
E-mail: moser@dadlnet.dk

Antaget: 15. maj 2007

Interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

1. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM et al. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *CID* 2005;41:1159-66.
2. Frimodt-Møller N. Correlation of in vitro activity and pharmacokinetic parameters with effect in vivo for antibiotics [autorefer af disp]. *Ugeskr Læger* 1988;150:1424.
3. Fursted K. Postantibiotic effect in vitro. *APMIS* 1999;(suppl 90):1-23.
4. Knudsen JD. The importance of pharmacodynamic properties in treatment of penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* [autorefer af disp]. *Ugeskr Læger* 2000;162:3873.
5. Jensen AG. *Staphylococcus aureus* bacteremia [autorefer af disp]. *Ugeskr Læger* 2003;165:3472.
6. Høiby N. Ecological antibiotic policy. *JAC* 2000;44(suppl 51):59-62.

7. Zhao X, Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutant bacteria: measurement and potential use of the mutant selection window. *JID* 2002;185:561-5.
8. Høiby N. Antibiotikapolitik. *Månedsskr Prakt Lægeger* 2004;82:1269-75.
9. Craig W, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Ped Inf Dis J* 1996;15:255-9.
10. Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:589-96.