

Principi di farmacocinetica e aggiustamento posologico dei farmaci nelle terapie sostitutive renali continue (CRRT)

S. Morabito¹, I. Guzzo¹, E. Vitaliano², L. Muzi¹, A. Solazzo¹, V. Pistolesi¹, A. Pierucci¹

¹U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Dipartimento di Scienze Cliniche, Azienda Policlinico Umberto I, Università "La Sapienza", Roma

²U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Litotrissia, Ospedale Sandro Pertini, Roma

Pharmacokinetic principles and drug-dosing adjustments during continuous renal replacement therapies (CRRT)

In the critically ill, acute renal failure (ARF) and "Multiple Organ Dysfunction Syndrome" (MODS) can be associated with significant modifications of many pharmacokinetic parameters, such as protein binding, volume of distribution and total body clearance. The start of renal replacement therapy (RRT) represents an additional variable to take in consideration for drug-dosing adjustments. Drugs significantly eliminated by the kidney are likely to be removed during RRT and a supplemental dose or further dosing adjustments are required if extracorporeal clearance is more than 25-30% of total body clearance. The impact of RRT on plasma drug concentrations can be substantially different in relation to the type of treatment (diffusive, convective or both), membrane characteristics (low-flux or high-flux), filter surface area and prescribed dialysis dose. The molecular weight cut-offs of high-flux membrane are much higher than the molecular weight of most drugs. Therefore, molecular size will not be a limitation for the removal of the unbound fraction of the drugs most commonly used in the critically ill undergoing continuous renal replacement therapy (CRRT). However, diffusive clearance could be significantly lower than convective clearance for drugs in the middle molecular weight range. In any case, the extracorporeal clearances reported with the use of high-volume CRRT (>50-60 L/24 h) are often surprisingly elevated and can lead to drug underdosing in clinical conditions where adequate antibiotic treatment is essential. (G Ital Nefrol 2006; 23 (suppl 36): S127-38)

KEY WORDS: ARF, CRRT, Convection, Diffusion, Drugs, Antibiotics

PAROLE CHIAVE: IRA, CRRT, Convezione, Diffusione, Farmaci, Antibiotici

Introduzione

L'insufficienza renale acuta (IRA) e la "Multiple Organ Dysfunction Syndrome" (MODS) possono influire sulla concentrazione plasmatica e sulla farmacocinetica dei farmaci attraverso modificazioni di numerosi parametri: assorbimento, legame proteico, volume di distribuzione (Vd), metabolismo, eliminazione (1). In presenza di IRA è necessario, per i farmaci con significativa eliminazione renale, un aggiustamento posologico che può essere effettuato attraverso modificazioni delle singole dosi e/o dell'intervallo di somministrazione (2, 3). Se si esclude l'eventuale fase anurica, è nota la difficoltà di determinare il filtrato glomerulare, e di conseguenza il corretto aggiustamento posologico dei farmaci, in una situazione clinica in

continua evoluzione come l'IRA. In questa condizione, l'eventuale inizio di una terapia sostitutiva renale (intermittente, intermittente prolungata, continua) rappresenta una variabile aggiuntiva i cui effetti sulla concentrazione plasmatica dei farmaci possono essere stimati o misurati attraverso la conoscenza dei principi fisici di eliminazione dei soluti attraverso le membrane (4).

Nel paziente "critico" con IRA e MODS, l'impiego sempre più diffuso di membrane sintetiche ad elevata permeabilità ("high-flux") e l'evidenza dell'utilità di prescrivere e somministrare dosi dialitiche elevate (5, 6) ha fatto emergere, rispetto al passato, il rischio di un sottodosaggio dei farmaci (ad esempio, antibiotici) che può risultare particolarmente inopportuno in situazioni cliniche come la sepsi.

Lo scopo di questa rassegna è di riassumere i principi

generali di farmacocinetica e di aggiustamento posologico dei farmaci durante le terapie sostitutive renali, con particolare riferimento alle terapie sostitutive renali continue (CRRT) ed agli antibiotici di impiego più diffuso in Unità di Terapia Intensiva (UTI) nel paziente con sepsi.

Cenni sui principi generali di farmacocinetica

Clearance totale corporea

I processi di assorbimento e distribuzione di un farmaco nei diversi compartimenti dell'organismo sono di regola seguiti dalla fase di eliminazione. Il farmaco può essere eliminato direttamente dal rene in forma immodificata o metabolizzato a livello del fegato o di altri distretti dando origine a metaboliti attivi o inattivi che, a loro volta, possono andare incontro ad eliminazione biliare e/o renale (7).

La *clearance* totale corporea (CTC) rappresenta la somma delle *clearances* del farmaco a livello dei diversi distretti: fegato (ossidazione, riduzione, idrolisi, coniugazione), rene, altre vie metaboliche (mucosa gastrointestinale, polmone, cute, ecc.) (8), *clearance* extracorporea.

La *clearance* renale di un farmaco o la sua *clearance* extracorporea (emodialisi continua o intermittente) è in genere considerata clinicamente significativa o rilevante solo se superiore al 25-30% della CTC (7, 9). Il contributo relativo della *clearance* extracorporea alla CTC del farmaco introduce, pertanto, il concetto di *clearance* extracorporea frazionata (9).

Volume di distribuzione

Il volume di distribuzione (Vd) rappresenta il volume (L Kg⁻¹) di liquidi corporei nel quale la quantità totale del farmaco presente nell'organismo dovrebbe essere uniformemente distribuito per ottenere la stessa concentrazione misurata nel plasma (8). Trattandosi di un parametro teorico, il Vd può essere di gran lunga superiore alla somma del volume dei liquidi corporei. In linea di massima, un Vd elevato (uguale o > 2 L Kg⁻¹) è espressione di un elevato legame tissutale (esempio: Vd digossina = 5-8 L Kg⁻¹) o di una elevata percentuale di distribuzione in altri compartimenti che determina una notevole sproporzione tra concentrazione plasmatica (nell'ordine dei mcg/L) e contenuto totale del farmaco nell'organismo (nell'ordine dei mg) (4). Per i farmaci con Vd elevato, la quantità relativa di farmaco presente nel plasma (definito ipoteticamente *pool* 1) è modesta rispetto alla quantità presente in altri compartimenti (*pool* 2 e 3) (10). Per i farmaci dializzabili, i dati della letteratura indicano che un Vd ≤ 1 L Kg⁻¹ si associa generalmente ad una *clearance* extracorporea (Cl_{CRRT}) significativa, mentre per valori di Vd > 2 L Kg⁻¹ la Cl_{CRRT} è irrilevante o clinicamente trascurabile a causa della continua ridistribuzione del farmaco da altri compartimenti verso il plasma (1). Nel caso delle terapie sostitutive intermittenti, la temporanea riduzione dei livelli ematici di un farmaco a Vd

elevato è seguita da un "rebound" post-trattamento mentre con l'impiego delle CRRT si raggiungerà un equilibrio ridistribuzione-rimozione che impedirà, nella maggior parte dei casi, di ottenere una riduzione clinicamente significativa dei livelli ematici (1).

Il Vd è un parametro fondamentale per calcolare (7), alla prima somministrazione del farmaco, la dose (D) necessaria per ottenere la concentrazione plasmatica desiderata (C):

$$D \text{ (mg)} = C \text{ (mg/L)} \times Vd \text{ (L Kg}^{-1}\text{)} \times \text{peso corporeo (Kg)}.$$

Nel paziente "critico" va considerato che il Vd di un determinato farmaco non è sempre corrispondente ai parametri farmacologici noti. È stato segnalato, ad esempio, che il Vd degli aminoglicosidi può aumentare anche del 25% ed in questa situazione è necessaria una dose più elevata per raggiungere il picco di concentrazione ottimale (11).

L'emivita di un farmaco ($t_{1/2\beta}$), la cui conoscenza è essenziale per poter determinare l'appropriato intervallo tra le singole dosi, è strettamente correlata al volume di distribuzione (Vd) ed alla *clearance* (Cl): $t_{1/2\beta} = 0.693 Vd/Cl$ (12).

Legame proteico

È noto che solo la frazione libera (F_L) di un farmaco, non legata alle proteine plasmatiche, è suscettibile di rimozione attraverso la filtrazione glomerulare e/o attraverso i meccanismi fisici alla base delle terapie sostitutive della funzione renale (diffusione, convezione). È stato dimostrato, infatti, che il coefficiente di *sieving* (SC) di oltre 60 farmaci, misurato in corso di emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH), è correlato in maniera altamente significativa con la frazione libera conosciuta o attesa (12). Eventuali discrepanze, in genere di modesta entità, nella correlazione tra SC misurato e frazione libera attesa potrebbero essere spiegate da fattori in grado di modificare il legame proteico del farmaco: tossine uremiche (?), pH ematico, bilirubinemia, competizione con altri farmaci, modificazioni del rapporto molare farmaco/proteine durante il passaggio del sangue all'interno dell'emofiltro (12). In particolare, la frazione libera (F_L) dei farmaci a pH acido (cefalosporine, imipenem, vancomicina, ciprofloxacina) aumenta in presenza di acidemia. Al contrario, l'incremento della α1-glicoproteina, spesso associata all'IRA, determina un aumento del legame proteico di farmaci a pH basico (es.: tobramicina) (13). Inoltre, l'impiego di eparina, necessario per la terapia sostitutiva, comporta un aumento della degradazione dei trigliceridi con conseguente incremento dei livelli di acidi grassi liberi (FFA) che competono con il legame proteico di alcuni farmaci (es: cefamandolo) (13).

La compartimentalizzazione di alcuni farmaci all'interno delle emazie rappresenta, infine, una variabile ulteriore ma è considerata di scarso significato clinico (13).

Peso molecolare

La maggior parte dei farmaci di comune impiego nel paziente critico ha un peso molecolare (PM) < 500 Daltons

(Da). Tra le eccezioni sono da segnalare la vancomicina (PM 1448 Da) e la teicoplanina (PM=1885 Da). Il PM dei farmaci assume particolare importanza con l'impiego di terapie sostitutive che sfruttano il meccanismo diffusivo (il coefficiente di diffusione è inversamente proporzionale al peso ed alle dimensioni della molecola). Tuttavia, nell'ambito delle stesse metodiche diffusive, è determinante il tipo di membrana impiegata. Con l'impiego di membrane "low-flux" [coefficiente di ultrafiltrazione (C_{UF}) <12 mL/mmHg h⁻¹], classicamente utilizzate nei trattamenti intermittenti (IHD) o intermittenti prolungati come la "Sustained Low-Efficiency Dialysis" (SLED), la clearance dei farmaci a PM > 500 Da è spesso modesta (13). Al contrario, le membrane "high-flux" (C_{UF} >12 mL/mmHg h⁻¹), di impiego diffuso in CRRT o in alcune varianti della SLED (SLEDD-f), sono caratterizzate da elevata porosità (*cut-off* 20000-30000 Da) e non costituiscono, pertanto, una barriera al trasporto convettivo/diffusivo della frazione libera di farmaci con PM anche superiore a 1000-1500 Da (1). Pertanto, con l'impiego di membrane "high-flux" (AN69HF, PAN, polisulfone, poliamide, ecc.) la clearance diffusiva di farmaci a PM elevato come la vancomicina è tutt'altro che trascurabile e può ridurre i livelli ematici del farmaco al di sotto della soglia terapeutica (14). Tuttavia, rispetto alle metodiche convettive (CVVH, *high volume hemofiltration*), in cui il coefficiente di sieving (SC) rimane per lo più sovrapponibile alla frazione libera del farmaco (PM nettamente al di sotto del *cut-off* della membrana), il coefficiente di saturazione (SA) tende a ridursi progressivamente con l'aumentare del PM (SA < SC; CI diffusiva < CI convettiva) anche con l'impiego delle membrane "high-flux" (15, 16).

Ai fini del passaggio del farmaco attraverso la membrana, assumono importanza anche le proporzioni geometriche ed il volume della molecola che sono determinate, oltre che dal PM, dalla forma e dalla carica elettrica (13).

Carica elettrica

Effetto Gibbs-Donnan: le proteine, a carica negativa, trattene nel versante ematico della membrana, riducono la filtrazione dei farmaci cationici (gentamicina) mentre facilitano il passaggio dei farmaci anionici (alcune cefalosporine). L'interazione tra carica elettrica del farmaco e carica elettrica della membrana (interazione farmaco-membrana) è uno dei fattori che può determinare modificazioni del SC, peraltro di scarso significato clinico, rispetto ai valori attesi (7).

Meccanismi ed entità della rimozione dei farmaci con le terapie sostitutive renali

In rapporto al tipo di metodica adottata (CVVH, CVVHD, CVVHDF), i meccanismi fisici di rimozione dei farmaci (convezione e diffusione) possono contribuire, in misura diversa, nel determinare l'entità della clearance

extracorporea. Anche se nella maggior parte dei casi il ruolo dell'adsorbimento è clinicamente trascurabile, questo sarà discusso brevemente.

Convezione

L'emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH) si avvale del trasporto convettivo dei soluti e rappresenta una delle metodiche CRRT più diffuse nelle UTI. Terapie sostitutive ad alti volumi di scambio (5-8 L/h) come la HV-HF (*High-Volume Hemofiltration*) hanno trovato, ad oggi, scarsa diffusione per la necessità di flussi ematici elevati, difficilmente ottenibili con i più comuni accessi vascolari temporanei.

L'eliminazione di un soluto per convezione dipende dalle caratteristiche della membrana impiegata e dal relativo *cut-off* (limite di PM al di sopra del quale il coefficiente di sieving diviene trascurabile). In generale, per i farmaci con PM al di sotto del *cut-off* della membrana, il coefficiente di sieving (SC) può essere considerato, qualora non noto, sovrapponibile alla frazione libera del farmaco nel plasma (FL) e la clearance convettiva potrà essere stimata in rapporto alla velocità di ultrafiltrazione espressa in mL/min (Q_{UF}) (4, 10). Pertanto, la clearance extracorporea in CVVH sarà calcolata come segue:

$$Cl_{CVVH} = F_L \times Q_{UF}$$

La F_L (1 - frazione legata alle proteine) potrà essere ricavata (17) a partire dalla quota di legame proteico riportata nelle tabelle farmacologiche di più diffusa consultazione (2).

Nei casi in cui SC è significativamente inferiore a 1 oppure non sovrapponibile ad F_L , il calcolo della Cl_{CVVH} richiederà necessariamente il valore di SC (misurato o noto):

$$Cl_{CVVH} = SC \times Q_{UF}$$

Pur con tutte le riserve derivanti dalla variabilità del legame proteico nel paziente critico, Golper e Marx hanno dimostrato che nella maggior parte dei farmaci testati il valore di SC, ottenuto in CVVH, correlava in maniera significativa ($r=0.74$, $p < 0.001$) con la F_L conosciuta (12).

Diffusione

Tra le metodiche CRRT maggiormente impiegate, quelle che si avvalgono del trasporto diffusivo o della combinazione diffusione-convezione sono, rispettivamente, l'emodialisi veno-venosa continua (CVVHD) e l'emodiafiltrazione veno-venosa continua (CVVHDF). Anche le più comuni terapie sostitutive intermittenti prolungate (SLED, EDD) sono tecniche prettamente diffusive, mentre la SLEDD-f (18) si distingue per una componente convettiva di entità variabile.

La rimozione di un soluto per diffusione dipende da

numerosi fattori: il coefficiente di diffusione, la temperatura, la superficie del dializzatore, il gradiente di concentrazione e la distanza tra sangue e dialisato (spessore della membrana). Il coefficiente di diffusione, oltre ad essere influenzato da altri parametri fisici, è inversamente proporzionale al PM ed alle dimensioni della molecola. A differenza della *clearance* convettiva, la *clearance* diffusiva o convettivo-diffusiva ottenibile in CVVHD o in CVVHDF è difficilmente stimabile con sufficiente accuratezza a causa della maggiore variabilità, rispetto a SC, del coefficiente di saturazione dell'effluente (SA) (10). Il valore di SA può subire, infatti, notevoli modificazioni (da 0 a 1) al variare di parametri come il PM del farmaco, il rapporto flusso ematico/flusso dialisato, il tipo di membrana, la superficie del dializzatore e rappresenta il rapporto tra concentrazione del farmaco nell'effluente (dialisato, dialisato+ultrafiltrato) e concentrazione media del farmaco nel plasma in entrata e ed in uscita (10). Pertanto, per poter stimare la *clearance* extracorporea in CVVHD o CVVHDF sarà necessario ottenere il valore di SA tramite misurazione dei parametri necessari (vedi calcolo SC ed SA in appendice) o affidandosi ai dati della letteratura:

$$Cl_{CVVHD} \text{ o } Cl_{CVVHDF} = SA \times Q_E$$

dove:

Q_E (mL/min) = flusso dialisato (Q_d) in CVVHD o flusso dialisato + flusso ultrafiltrato ($Q_d + Q_{Uf}$) in CVVHDF.

Con le membrane "high flux" utilizzate in CRRT, il valore di SA per farmaci con PM < 200-300 Da è in genere sovrapponibile al valore della frazione libera nel plasma (F_L) e la relativa *clearance* diffusiva o convettivo-diffusiva può essere stimata, con buona approssimazione e in maniera semplificata, basandosi esclusivamente su parametri di facile acquisizione come F_L e Q_E (1,10):

$$Cl_{CVVHD} \text{ o } Cl_{CVVHDF} = F_L \times Q_E$$

Come già sottolineato, tuttavia, il valore di SA tende a ridursi progressivamente con l'aumentare del PM e del flusso del bagno dialisi ($SA < SC$; Cl diffusiva < Cl convettiva) (19). A questo proposito, Vos e Vincent hanno valutato gli effetti del PM sul coefficiente di trasferimento di massa diffusivo (Kd) riscontrando, in emodiafiltrazione artero-venosa continua (CAVHDF), una stretta correlazione tra il PM del farmaco ed il coefficiente di trasporto diffusivo della creatinina (PM 113) (15, 16). Sulla base dei risultati ottenuti, è stata ricavata una espressione matematica per il calcolo di un parametro denominato coefficiente di trasporto diffusivo relativo (Kd_{rel}), da utilizzare come fattore di correzione per stimare la *clearance* diffusiva (15,16):

$$Kd_{rel} = Kd_{farmaco} / Kd_{Cr} = (PM_{farmaco} / 113)^{-0.42}$$

Estendendo l'applicazione del Kd_{rel} alle metodiche venovene, l'equazione $Cl_{CVVHD} \text{ o } Cl_{CVVHDF} = F_L \times Q_E$ sarà modificata come segue:

$$Cl_{CVVHD} \text{ o } Cl_{CVVHDF} = F_L \times (Q_{Uf} \times Q_d Kd_{rel}).$$

Con l'impiego del Kd_{rel} , Kroh et al hanno riscontrato, in CAVHDF, una buona correlazione tra i valori di *clearances* misurati e valori stimati (20).

Infine, nei trattamenti misti convettivo-diffusivi (CVVHDF), è stata dimostrata, almeno per le piccole molecole, una scarsa interferenza tra diffusione e convezione con una *clearance* misurata sovrapponibile alla somma teorica tra *clearance* diffusiva e *clearance* convettiva (scostamenti non superiori al 10%) (21). Non può essere escluso, tuttavia, che questo fenomeno possa verificarsi in maniera più significativa per soluti di PM più elevato (10).

Adsorbimento

La capacità di adsorbire soluti è estremamente variabile e le conoscenze relative alle singole membrane sono piuttosto scarse. La membrana AN69 (*acrylonitrile-sodium-methallyl-sulfonate*) è in grado di adsorbire gli aminoglicosidi trattenendo fino a 20 mg di farmaco, ma il processo è caratterizzato da una rapida saturazione (22). Il legame è in genere temporaneo e l'entità della rimozione attraverso questo processo, anche se correlata alla frequenza di sostituzione dell'emofiltro ed alla quantità di farmaco somministrato per singola dose, può essere definita, nella maggior parte dei casi, clinicamente non significativa (4, 22).

Calcolo delle dosi in relazione alla quantità di farmaco rimossa con la CRRT ed all'intervallo di somministrazione

Uno dei metodi per effettuare una corretta somministrazione dei farmaci durante la CRRT presuppone la conoscenza dei livelli plasmatici desiderati (in genere, picco di concentrazione ottimale) e dei livelli attuali (necessità di monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche).

La differenza tra concentrazione desiderata e concentrazione attuale consentirà di calcolare la dose (D) da somministrare (4):

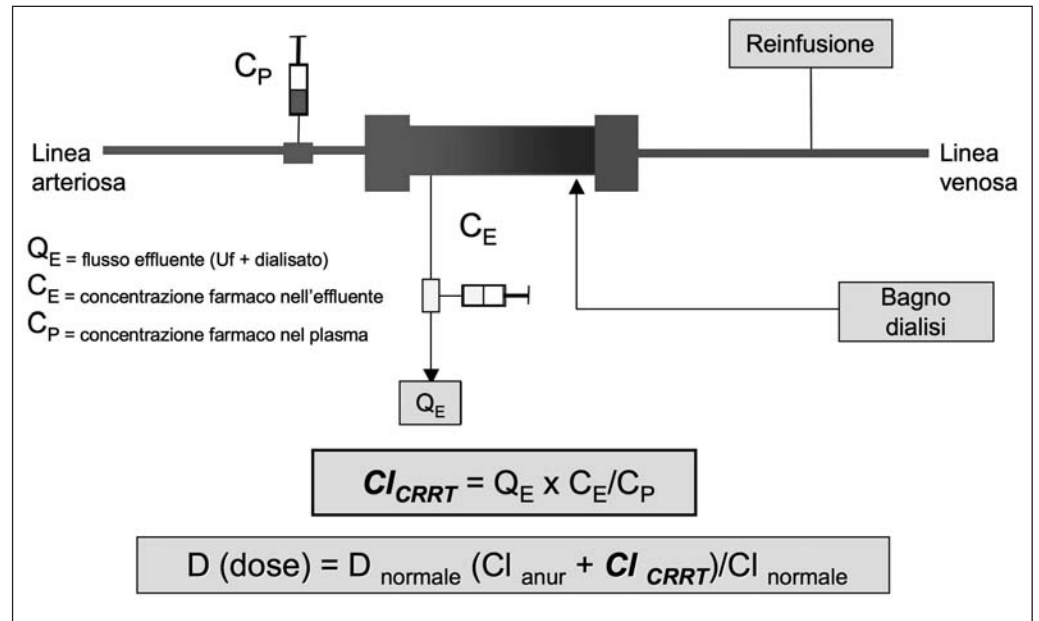
$$D \text{ (mg)} = \text{differenza di concentrazione (mg/L)} \times Vd \text{ (L Kg}^{-1}\text{)} \times \text{peso corporeo (Kg)}$$

In caso di prima somministrazione (dose di carico) il livello attuale sarà pari a 0.

Per le successive dosi di mantenimento, tuttavia, sarà necessario tenere conto sia della differenza di concentrazione tra picco desiderato e livello misurato sia della quantità di farmaco rimossa con la CRRT, ricordando che questa semplificazione non è applicabile a farmaci con importante quota di eliminazione non renale (ad esempio, epatica) (4).

Per i trattamenti puramente convettivi la concentrazione di un farmaco nell'ultrafiltrato (Uf) corrisponde in molti

Fig. 1 - Schema di un circuito CRRT e calcolo della clearance extracorporea (Cl_{CRRT}). La reinfusione è riferita all'eventuale impiego di CVVH o CVVHDF. La modalità di calcolo è valida anche per la CVVHD. Dopo aver stimato la Cl_{CRRT} sarà possibile calcolare la dose di farmaco da somministrare attraverso la formula (7):
 $D \text{ (dose)} = D_{normale} (Cl_{anur} + Cl_{CRRT})/Cl_{normale}$
 $D = \text{dose da somministrare};$
 $D_{normale} = \text{dose nel soggetto con funzione renale normale}; Cl_{anur} = \text{clearance totale corporea nel soggetto anurico}; Cl_{normale} = \text{clearance totale corporea nel soggetto normale}.$



casi alla frazione libera nel plasma (1, 10, 16). Per i trattamenti diffusivi o misti sarà necessario tenere conto del coefficiente di saturazione (SA) di cui si è già discusso. Per i farmaci che seguono una cinetica di primo ordine (la maggior parte), la concentrazione plasmatica allo "steady state" (C_{ss}) è pari alla media delle concentrazioni picco-valle ("peak" e "trough"). Assumendo che C_{ss} rappresenti i livelli medi nel plasma, la concentrazione nell'Uf sarà equivalente a C_{ss} x frazione libera e la quantità rimossa sarà data dal prodotto della concentrazione del farmaco nell'Uf x la quantità (volume) dell'Uf (4). Ne deriva che la dose supplementare da somministrare durante terapia sostitutiva potrà essere calcolata come segue:

$$C_{ss} \text{ (mg/L)} \times \text{frazione libera} \times \text{velocità Uf (L/min)} \\ \times \text{intervallo tra le dosi (min)}$$

Questo metodo richiede necessariamente il dosaggio dei livelli ematici, ma può risultare utile per effettuare correzioni delle dosi nei casi in cui lo schema posologico, adottato in base alle caratteristiche del farmaco e/o alle dosi consigliate, non consenta di mantenere le concentrazioni plasmatiche entro il range ottimale.

Nella Figura 1 è riportata, oltre allo schema per il calcolo della clearance extracorporea, una ulteriore modalità di aggiustamento della dose da somministrare in CRRT (7). Questo metodo trova scarsa applicazione pratica, oltre che per la necessità di misurare le concentrazioni del farmaco, per la difficoltà di reperire, attraverso la consultazione di Tabelle farmacologiche non disponibili per tutti i farmaci, i dati relativi alla clearance nel soggetto normale e nel soggetto anurico.

Aggiustamento posologico degli antibiotici nel paziente critico sottoposto a CRRT

Principi generali

Nell'insufficienza renale è raccomandata una riduzione del dosaggio in più del 50% dei farmaci comunemente impiegati. Tuttavia, nel paziente critico con IRA e complicanze infettive, il rischio di sottodosaggio degli antibiotici non va trascurato e può essere talvolta superiore al rischio di sovradosaggio (23). Le proprietà farmacodinamiche degli antibiotici differiscono in relazione alla durata dell'attività del farmaco ed al meccanismo d'azione. Nella prescrizione della terapia antibiotica e nell'aggiustamento posologico è necessario tenere conto di numerosi parametri: picco di concentrazione ottimale, area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC), tempo al di sopra della concentrazione minima inibente (MIC), area sotto la curva di inibizione (AUC/MIC), presenza e durata dell'effetto post-antibiotico (PAE) che consiste nella prolungata soppressione della crescita batterica in assenza di concentrazioni dosabili del farmaco (1, 24). In base al meccanismo d'azione ed alle caratteristiche dell'antibiotico, l'effetto battericida può essere *tempo-dipendente* (necessità di concentrazioni costantemente al di sopra della MIC) o *concentrazione-dipendente* (effetto correlato al picco ematico) (24).

In relazione alle numerose variabili in gioco, è stato già sottolineato come le terapie sostitutive renali possano contribuire in misura molto diversa alla clearance dei farmaci. In particolare, il reale significato clinico della rimozione di un farmaco dipende dal contributo relativo della clearance extracorporea alla CTC (Cl_{CRRT}/CTC). La Figura 2 mostra i

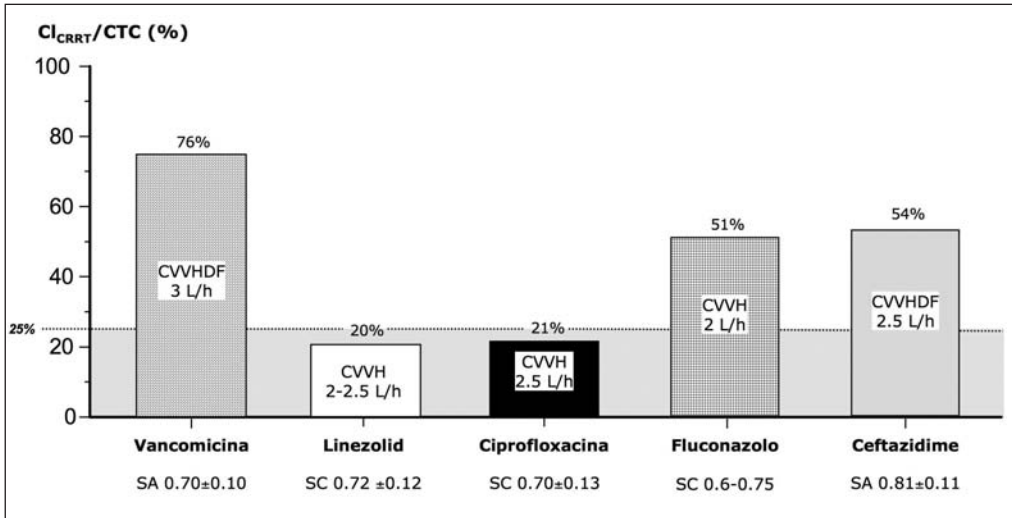


Fig. 2 - Rapporto Cl_{CRRT}/CTC (clearance extracorporea frazionata) ottenuto in emofiltrazione veno-venosa continua (CVVH) o in emodiafiltrazione veno-venosa continua (CVVHDF) con alcuni antibiotici di largo impiego nelle Unità di Terapia Intensiva (27, 37, 40, 41, 45, 48). La "clearance extracorporea frazionata" indica il contributo relativo della terapia sostitutiva alla eliminazione del farmaco ed è ritenuta clinicamente significativa se pari o superiore al 25%. Cl_{CRRT} : Clearance extracorporea del farmaco con la CRRT (CVVH o CVVHDF) CTC: Clearance Totale Corporea; SC: coefficiente di sieving; SA: coefficiente di saturazione.

valori del rapporto Cl_{CRRT}/CTC (clearance extracorporea frazionata) ottenuti in CRRT con alcuni antibiotici. I metodi per il calcolo della clearance extracorporea proposti nel tempo da numerosi Autori (7, 19) aiutano a comprendere i principi che regolano la rimozione dei farmaci, ma sono nella maggior parte dei casi molto complessi (19), richiedono la conoscenza di parametri non sempre disponibili (25) e sono da considerare, pertanto, di scarsa utilità nella pratica clinica giornaliera. Un approccio semplificato all'aggiustamento posologico dei farmaci in CRRT, anche se necessariamente approssimativo, può derivare dalla semplice considerazione che le terapie sostitutive continue sono in grado di mantenere, in condizioni di piena efficienza del circuito, una clearance extrarenale relativamente costante nelle 24 ore. Rispetto all'emodialisi intermittente, pertanto, le metodiche CRRT possono permetterci di effettuare un aggiustamento posologico semplificato basandosi sulla "clearance della creatinina totale" (Cl renale "residua" + Cl creatinina extracorporea) (23). Infatti, la Cl extracorporea della creatinina può essere misurata o facilmente stimata in rapporto ai parametri CRRT impostati mentre la Cl renale "residua", definibile pari a 0 nel soggetto anurico, può essere misurata direttamente attraverso una clearance della creatinina su raccolta urine di alcune ore (catetere vescicale). Va sempre tenuto presente, tuttavia, che l'IRA è una condizione clinica a rapida evoluzione e che la Cl renale "residua" può essere sovrastimata nelle fasi iniziali del danno renale mentre tende ad essere sottostimata nella fase di recupero funzionale. Inoltre, l'impiego della "clearance della creatinina totale" può condurre alla sovrastima della clearance dei farmaci soggetti a secrezione tubulare (beta-lattamici) (23) ed alla sottostima della clearance dei farmaci soggetti a riassorbimento tubulare (fluconazolo) (1). Una volta ottenuto il valore di "clearance della creatinina totale", l'aggiustamento delle dosi e/o del-

l'intervallo di somministrazione potrà essere effettuato attraverso la consultazione delle più diffuse guide alla prescrizione dei farmaci nell'insufficienza renale (2, 3, 26). In rapporto alla dose CRRT prescritta, è possibile applicare, in molti casi, i dosaggi consigliati per una Cl creatinina compresa tra 25 e 50 mL/min (Cl renale residua + Cl CRRT). Alcuni Autori (1, 10, 24), tuttavia, hanno posto l'accento sul fatto che non tutte le raccomandazioni riportate nelle guide possono essere estese, come tali, alle metodiche CRRT ad alta efficienza. In appendice sono riportati i riferimenti relativi ad alcune guide per la prescrizione dei farmaci nell'insufficienza renale; rispetto alle versioni su carta, i database accessibili via web o disponibili per computer palmari hanno il pregio di un continuo aggiornamento dei dati.

Sulla scorta della letteratura più recente, di seguito saranno discusse le caratteristiche farmacocinetiche e le modalità di aggiustamento posologico degli antibiotici di impiego più diffuso nelle UTI; per alcuni di essi, i dati più significativi saranno riassunti nelle Tabelle I e II.

Beta-lattamici

Gli antibiotici beta-lattamici necessitano, per la massima efficacia, di livelli plasmatici costantemente sopra la MIC ed il massimo effetto battericida si osserva con concentrazioni pari a 4-5 volte la MIC (1, 27); livelli plasmatici più elevati non si associano ad un incremento dell'attività del farmaco. Pertanto, maggiore è il tempo in cui la concentrazione è al di sopra della MIC, maggiore è l'attività antimicrobica. L'ottimizzazione dell'impiego di questi antibiotici, definiti *tempo-dipendenti*, consiste pertanto nell'accorciamento dell'intervallo di somministrazione e non nell'aumento delle singole dosi (27). Sulla base di queste caratteristiche farmacodinamiche, è stata recentemente proposta, al fine di man-

TABELLA I - PRINCIPALI PARAMETRI FARMACOCINETICI, COEFFICIENTE DI SIEVING (SC) E SIGNIFICATIVITÀ DELLA RIMOZIONE DI ALCUNI FARMACI CON LE TERAPIE SOSTITUTIVE RENALI CONTINUE (CRRT)

Farmaco	Escrezione Renale	F _L (%)	Vd (L Kg ⁻¹)	PM (Da)	SC	Rimozione con la CRRT
Amikacina	95%	>95%	0.22	586	0.95	S
Gentamicina	95%	>95%	0.23	478	0.81	S
Amfotericina B	5-10%	10%	4	926	0.35	N
Cefepime	85%	84%	0.3	481	0.72	S
Ceftazidime	60-85%	83%	0.28-0.40	547	0.90	S
Ceftriaxone	30-65%	10%	0.12-0.18	553	0.20	<< altri beta-lattamici
Ciprofloxacina	50-70%	60-80%	2.5	331	0.70	S
Fluconazolo	70%	88%	0.70	306	0.88-1.00	particolarmente elevata
Imipenem/ Cilastatina	20-70 / 60%	79-87% / 56%	0.22 / 0.24	317/380	1/0.75	S
Meropenem	65%	98%	0.35	437	> 0.9	S
Metronidazolo	20%	80%	0.25-0.85	171	0.84	S
						eliminazione extrarenale prevalente
Piperacillina/ Tazobactam	75-90 / 65%	70% / 78%	0.25 / 0.21	540/322	0.82	S
Teicoplanina	40-60%	10-40%	0.5-1.2	1885	0.05	Piperacillina > Tazobactam modesta
Vancomicina	90-100%	50-90%	0.47-1.1	1448	0.70-0.80	S
Diazepam	epatica	2-6%	0.7-3.4	285	0.02	N
Digossina	76-85%	70-80%	5-8	781	0.70	trascurabile (Vd elevato)

F_L: frazione libera; Vd: volume di distribuzione; PM: peso molecolare; SC: coefficiente di sieving; S: significativa; N: non significativa.
Le informazioni riportate in Tabella derivano in gran parte dai riferimenti bibliografici della rassegna.

TABELLA II - AGGIUSTAMENTO POSOLOGICO DI ALCUNI ANTIBIOTICI DURANTE LA CRRT. IN PRESENZA DI DATI DISPONIBILI, L'INDICAZIONE DEL DOSAGGIO TIENE CONTO DELLA "DOSE DIALITICA" PRESCRITTA

Farmaco	Rapporto Cl _{CRRT} /CTC	Cl _{CRRT} (mL/min)	SC/SA	Dosaggio raccomandato durante CRRT (CVVH, CVVHDF)			Rif.
				Uf o effluente (L/h)			
				1-2 L/h	2-3 L/h	> 3 L/h	
Ceftazidime	54%	33.6	-/0.81	-	3 g/24 h infusione continua	-	27
Cefepime	40-59%	26	0.86/0.78	1 g/12 h	-	-	51
Ciprofloxacina	21%	15-20	0.70	400 mg/24 h	600 mg/24 h	-	48
Fluconazolo	51%	20	0.6-0.75/-	-	800 mg/24 h	-	45
Imipenem	25-32%	36-57	0.9-1/1	500 mg/6-8 h	1 g/8 h	1g/6 h	30,50
Gentamicina	elevato	10-40	≥ 0.9	70-120 mg/24 h	140-200 mg/24 h	>300 mg/24 h	10,24
Vancomicina	76%	30	0.70/0.4-0.7	400-500 mg/24 h	500 mg/12 h 1 g/24 h	1.5 g/24 h	10,37
Linezolid	20%	31	0.72/-	600 mg/12 h	600 mg/12 h	-	40
Piperacillina	40-68%	40-50	0.82	500 mg/6-8 h	500 mg/6 h 1 g/8 h	1 g/6 h	50

Cl_{CRRT}: clearance extracorporea; CTC: clearance totale corporea; SC: coefficiente di sieving; SA: coefficiente di saturazione.

I dosaggi raccomandati, tratti dai singoli riferimenti bibliografici (Rif.), sono da considerare orientativi e potrebbero variare in relazione ai numerosi fattori che incidono sulla clearance dei farmaci durante CRRT. Ove possibile, per alcuni farmaci è fortemente consigliato il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche.

tenere i livelli plasmatici costantemente al di sopra delle concentrazioni desiderate, l'infusione endovenosa continua di ceftazidime (PM 637 Da), beta-lattamico tra i più utilizzati con questa modalità di somministrazione (27).

Nell'IRA, l'aggiustamento posologico più razionale consiste, per i beta-lattamici, nella riduzione delle singole dosi, mantenendo invariato l'intervallo (1,27). Durante la CRRT, la quantità rimossa è rilevante e le clearances diffusive e convettive sono nella maggior parte dei casi paragonabili (SA \approx SC). Mariat et al, in uno studio condotto in 7 pazienti in trattamento con infusione continua di ceftazidime, sottoposti a CVVHDF (bagno dialisi 1 L/h, Uf 1.5 L/h), hanno segnalato un SA medio di 0.81 con una CI CVVHDF intorno a 34 mL/min; le concentrazioni sieriche ottimali, dopo una dose di carico di 2 g e.v., erano mantenute con l'infusione continua di 3 g/die (27).

Fra i beta-lattamici meno rimossi con la CRRT è da ricordare il ceftriaxone che si distingue per l'elevato legame proteico (28). Per quanto riguarda l'associazione piperacillina-tazobactam, le due componenti sono rimosse in proporzioni diverse dalla CRRT (piperacillina > tazobactam) con possibile accumulo di tazobactam (basso rischio di tossicità) (29). Sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche riportate nella Tabella I, anche i carbapenemici subiscono una significativa rimozione con le terapie sostitutive renali (1, 30, 31).

Aminoglicosidi

L'efficacia antibatterica degli aminoglicosidi (amikacina, gentamicina) è *concentrazione-dipendente* ed il maggiore effetto si ottiene in presenza di un elevato rapporto tra picco massimo di concentrazione e MIC (10, 32). Un picco ematico elevato è seguito, inoltre, da una maggiore durata dell'effetto post-antibiotico (PAE), caratteristico di questa classe di farmaci. La somministrazione del farmaco in unica dose giornaliera, oltre ad essere più efficace, si associa a minore ototossicità e nefrotossicità (33). Nell'IRA l'aggiustamento posologico può essere effettuato prolungando l'intervallo di somministrazione (singole dosi invariate) (25, 34). In alternativa (filtrato glomerulare < 10 mL/min), può essere adottata una soluzione intermedia tra riduzione della dose e prolungamento dell'intervallo. Oltre che per un basso volume di distribuzione (< 0.25 L Kg⁻¹), gli aminoglicosidi sono caratterizzati da una elevata frazione libera (>90%) e da valori di SC ed SA ad essa paragonabili (0.9). Pertanto, la CI extracorporea ottenibile in diffusione (CVVHD) o in convezione (CVVH) può essere ritenuta sovrapponibile (1). Una volta iniziato il trattamento CRRT, in virtù dell'elevata *clearance* extracorporea degli aminoglicosidi, è possibile ricorrere ad una dose unica giornaliera senza il rischio di raggiungere picchi ematici troppo elevati (10). In ogni caso, considerata la tossicità di questa classe di farmaci, solo il monitoraggio dei livelli plasmatici può assicurare un aggiustamento posologico sicuro e adeguato (1).

Vancomicina

La vancomicina richiede concentrazioni plasmatiche stabili nel *range* terapeutico (20-25 mg L⁻¹) ed il suo effetto battericida è *tempo-dipendente* (24,35). Il raggiungimento di picchi plasmatici elevati (superiori a 4 volte la MIC) non si associa ad un incremento dell'attività antibatterica ed in alcune UTI è preferita la somministrazione per infusione continua (1). Nonostante il PM di 1448 Da, a differenza di quanto osservato nell'emodialisi convenzionale (membrane "low-flux"), la *clearance* CRRT (membrane "high-flux") della vancomicina è elevata sia in CVVH sia in CVVHD (36) e CVVHDF (37). Rispetto alla *clearance* convettiva, tuttavia, è stato riscontrato che la *clearance* diffusiva può essere inferiore anche del 30% ed è caratterizzata da una notevole variabilità in relazione alla superficie del dializzatore ed alla membrana impiegata (36, 38, 39). Joy et al. (36) hanno dimostrato che il valore di SC (intorno a 0.7) non differiva significativamente tra le diverse membrane impiegate (AN69HF, polisulfone, PMMA); al contrario, il valore di SA oscillava tra 0.4 e 0.7 anche a flussi del bagno dialisi non particolarmente elevati (1.5-2 L/h) (36). La Figura 3 mostra le modificazioni delle *clearances* CVVHD dell'urea, della creatinina e della vancomicina al variare del flusso del bagno dialisi (polisulfone 0.65 mq; AN69HF 0.60 mq) (36). Nella Tabella III sono riportati i dosaggi di vancomicina consigliati in CVVH (36). In CVVHDF (prediluizione), DelDot et al. (37) hanno riportato una *clearance* extracorporea del farmaco (1.8 L/h) pari a circa il 76% della CTC (2.5 L/h) con valori di SA intorno a 0.7; il dosaggio di vancomicina consigliato, per ottenere livelli plasmatici allo "steady-state" di 15 mg L⁻¹, era di 450 mg/12h (37). Con l'aumentare della dose dialitica (HV-CVVH) potrebbe essere necessaria una dose significativamente più elevata (10).

Linezolid

Il linezolid (PM 337 Da) è un antibatterico sintetico di nuova generazione, attivo anche su ceppi di *S. aureus*, *S. epidermidis* ed *Enterococchi* resistenti ad altri farmaci, e necessita di concentrazioni plasmatiche per il più lungo tempo possibile sopra la MIC. Il Vd è 0.5-0.8 L Kg⁻¹ e la frazione libera è pari a circa il 70%. Nell'insufficienza renale è consigliato un dosaggio immodificato rispetto al soggetto normale (600 mg/12h). Anche se l'eliminazione per via epatica è prevalente (50-70%), circa il 33% di una dose di linezolid è eliminata per via renale (40, 41). Fiaccadori et al. (42) hanno effettuato uno studio farmacocinetico dopo dose singola in 15 pazienti critici, sottoposti a terapia sostitutiva per IRA oligurica (HD, SLED o CVVH), evidenziando come il trattamento extracorporeo fosse in grado in molti casi di ridurre a livelli sub-terapeutici la concentrazione sierica del linezolid. In tutti i pazienti trattati con HD o SLED l'emivita del farmaco era infe-

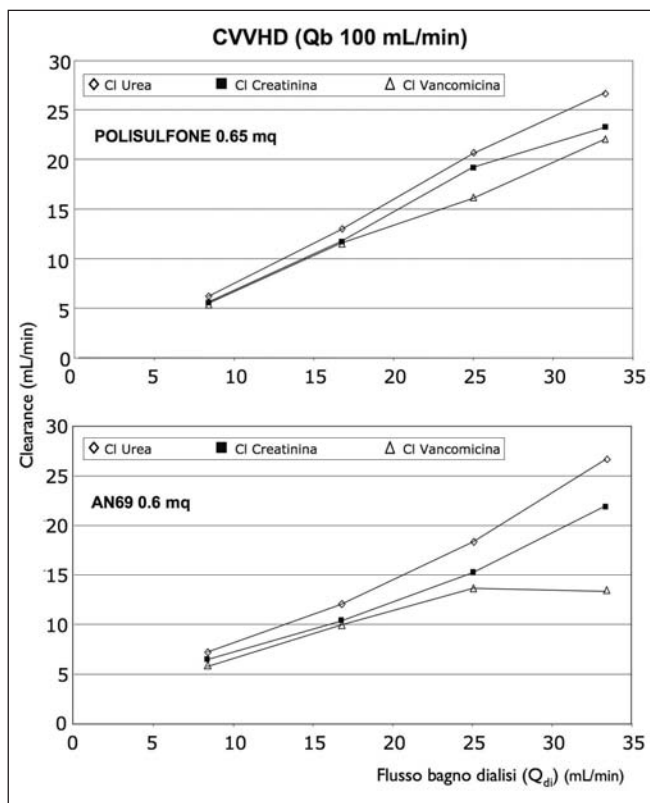


Fig. 3 - Impiego di due diverse membrane (polisulfone e AN69HF) in emodialisi veno-venosa continua (CVVHD) e modificazioni della clearance diffusiva dell'urea, della creatinina e della vancomicina con l'aumentare del flusso del bagno di dialisi (Q_d). Con l'aumentare del Q_d, l'incremento della clearance della vancomicina (PM 1448), pur variando con il tipo di membrana, è minore di quello osservato per l'urea (PM 60) e la creatinina (PM 113) (36).

riore alle 4-6 h, rendendo consigliabile la somministrazione della dose alla fine della sessione di dialisi (42). Recentemente, gli stessi Autori hanno condotto uno studio pilota finalizzato al controllo dei livelli sierici intradialitici

ed interdialitici di linezolid in 5 pazienti critici sottoposti a trattamento emodialitico intermittente che assumevano dosi multiple del farmaco (600 mg/12 h) (43). I risultati dello studio hanno evidenziato che nei soggetti in cui le singole dosi venivano somministrate in prossimità dell'inizio del trattamento dialitico ("with HD") i livelli sierici del farmaco (*trough levels*) erano significativamente inferiori a quelli riscontrati quando il trattamento HD non seguiva la somministrazione del farmaco ("without HD"). Gli Autori ipotizzavano, almeno in alcune situazioni cliniche (massa corporea elevata, sessione HD subito dopo l'infusione di linezolid), l'impiego di una dose supplementare post-HD o, in alternativa, di una dose di carico più elevata (fino a 1200 mg) per raggiungere rapidamente lo "steady-state" (43). I dati disponibili in CRRT, limitati alla CVVH, evidenziano, nonostante un valore di SC intorno a 0.7, una clearance extracorporea del linezolid non superiore al 20% della CTC (nessuna modificazione delle dosi comunemente consigliate) (40).

Fluconazolo

Il fluconazolo (PM 306 Da) è un farmaco antimicotico, attivo su diversi ceppi di Candida, caratterizzato da un ampio range terapeutico e da un basso legame proteico. L'eliminazione è prevalentemente renale (80%) ed il farmaco è soggetto a riassorbimento tubulare (1). Nell'IRA è prevista una riduzione del dosaggio del 50%. In 24 ore, la CRRT (SC 0.96, SA 0.88) è in grado di eliminare circa il 70% della dose di fluconazolo somministrata (44). La Cl extracorporea in CVVH (circa 19 mL/min con Uf 2 L/h) è sovrapponibile a quella riscontrata nel soggetto con funzione renale normale (15-19 mL/min); al fine di ridurre il rischio di sottodosaggio, Bergner et al. consigliano una dose giornaliera di 800 mg (45). L'impiego di dosi dialitiche elevate, ottenibili con la CVVHDF (44) o con la HV-HF, potrebbe richiedere, specie in caso di gravi infezioni fungine, la somministrazione di una dose giornaliera anche

TABELLA III - AGGIUSTAMENTO POSOLOGICO DELLA VANCOMICINA IN EMOFILTRAZIONE VENO-VENOSA CONTINUA (CVVH); MODIFICAZIONI DELLE DOSI (MG/24 H) IN RAPPORTO ALLA FUNZIONE RENALE RESIDUA ED ALLA DOSE "DIALITICA" (FLUSSO REINFUSIONE)

CL CREATININA RESIDUA (mL/min)	FLUSSO REINFUSIONE (mL/min)			
	10	15	20	30
0	650 mg	750 mg	850 mg	1050 mg
5	750 mg	850 mg	950 mg	1150 mg
10	850 mg	1000 mg	1050 mg	1250 mg
15	1000 mg	1100 mg	1150 mg	1350 mg
20	1100 mg	1200 mg	1250 mg	1500 mg

Modificata da (36).

superiore a 1000 mg (46). Nel paziente in terapia sostitutiva con CRRT, pertanto, la *clearance* extracorporea del fluconazolo può essere paragonabile o superiore a quella osservata nel soggetto con funzione renale normale (44). Questo risultato può sembrare sorprendente, ma è facilmente spiegabile se si considera che parte del farmaco eliminato per filtrazione glomerulare va normalmente incontro a riassorbimento tubulare (44).

Chinolonici

L'attività dei fluorochinolonici è concentrazione-dipendente ed il rapporto AUC/MIC è un parametro farmacodinamico particolarmente predittivo della loro efficacia (24). La ciprofloxacina (PM 331 Da) (SA=SC=0.7) e la levofloxacina sono rimosse significativamente con le diverse metodiche CRRT (47) e nei pazienti in CVVHDF le dosi di mantenimento consigliate sono di 600 mg/24 h per la ciprofloxacina (48) e di 250 mg/24 h per la levofloxacina (49).

Conclusioni

L'IRA e la MODS spesso si associano a modificazioni dei parametri farmacocinetici di farmaci di largo impiego. In linea generale, i farmaci a prevalente o significativa eliminazione renale sono suscettibili di rimozione con la CRRT e richiedono un aggiustamento del dosaggio se la *clearance* extracorporea supera il 25-30% della *clearance* totale corporea (CTC).

Per la maggior parte dei farmaci di impiego diffuso in UTI, le membrane "high-flux" impiegate in CRRT non costituiscono una barriera al passaggio della molecola nell'ultrafiltrato (*cut-off* ampiamente al di sopra di 1500 Da) ed il coefficiente di sieving (SC) corrisponde approssimativamente alla frazione libera nel plasma.

Oltre al PM, il legame proteico ed il volume di distribuzione rappresentano parametri di fondamentale importanza che determinano, rispettivamente, la dializzabilità del farmaco e l'effettivo impatto sulla sua concentrazione plasmatica. La *clearance* extracorporea della maggior parte dei farmaci può essere misurata o stimata ma va tenuto conto, nell'aggiustamento posologico, delle notevoli modificazioni della quantità rimossa in rapporto al tipo di trattamento (convettivo e/o diffusivo, continuo o intermittente), alla dose dialitica prescritta e somministrata (50), al flusso ematico, alle caratteristiche della membrana ed alla superficie del dializzatore. Per i farmaci a PM > 500 Da, ad esempio, la *clearance* diffusiva o convettivo-diffusiva (CVVHD o CVVHDF) può essere sovrastimata rispetto alla *clearance* convettiva (CVVH) (SC coefficiente di *sieving* > SA coefficiente di saturazione dell'effluente).

L'impiego di trattamenti ad alti volumi o di dosi dialitiche elevate (effluente 50-60 L/die), sostenuto dai dati della let-

teratura (5, 6), rende ancora più irrinunciabile, rispetto al passato, una particolare attenzione nella gestione e nel monitoraggio della terapia antibiotica, di particolare importanza nel paziente settico. Con l'applicazione di queste metodiche, infatti, l'eliminazione di alcuni farmaci come la vancomicina ed il fluconazolo può risultare sorprendentemente elevata.

Nel paziente critico in trattamento sostitutivo per IRA, in considerazione delle numerose variabili che possono influire sul volume di distribuzione, sull'eliminazione e sulla concentrazione plasmatica dei farmaci, è necessario, specie per la terapia antibiotica, adottare una strategia terapeutica ed un aggiustamento posologico razionali sulla base delle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche. In generale, per i farmaci a bassa tossicità la dose stimata può essere aumentata del 30% per minimizzare il rischio di sottodosaggio. Al contrario, per i farmaci a maggior rischio di tossicità o per gli antibiotici che richiedono il mantenimento delle concentrazioni entro uno stretto *range* terapeutico è fortemente consigliato un accurato monitoraggio dei livelli plasmatici.

Appendice

Calcolo coefficiente di sieving (SC) e coefficiente di saturazione (SA)

$$\text{Coefficiente di sieving (SC)} = 2 C_{\text{Uf}} / (C_{\text{in}} + C_{\text{out}})$$

dove: C_{Uf} = concentrazione del soluto nell'ultrafiltrato; C_{in} = concentrazione plasmatica prima dell'ingresso nell'emofiltro; C_{out} = concentrazione plasmatica all'uscita dall'emofiltro.

$$\text{Coefficiente di saturazione (SA)} = 2 C_{\text{dialisato}} / (C_{\text{in}} + C_{\text{out}})$$

dove: $C_{\text{dialisato}}$ = concentrazione del soluto nell'effluente (dialisato in CVVHD; dialisato+ultrafiltrato in CVVHDF); C_{in} = concentrazione plasmatica prima dell'ingresso nel dializzatore; C_{out} = concentrazione plasmatica all'uscita dal dializzatore.

Prescrizione dei farmaci nell'insufficienza renale e/o nelle terapie sostitutive: links alle principali guide disponibili sul web

1. *The Johns Hopkins ABX Guide: Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases*

Versione online: <http://www.hopkins-abxguide.org/> (accesso libero dopo registrazione gratuita)

Versione elettronica per dispositivi palmari: disponibile per Palm (scaricabile dal sito web in versione continuamente aggiornata).

2. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2006

Versione online: non disponibile

Versione elettronica per dispositivi palmari: disponibile per Palm e PocketPC all'indirizzo web <http://www.sanford-guide.com>, (aggiornamento annuale).

3. *The Renal Drug Book* (editors: Aronoff G, Brier M, Berns J, Bennett W)

Versione online:

<http://www.kdp-baptist.louisville.edu/renalfailure/>

<http://www.kdp-baptist.louisville.edu/renalbook/>

Caratteristiche: accesso libero, aggiornamento parziale rispetto all'ultima edizione su carta (1999).

Versione elettronica per dispositivi palmari: non disponibile.

4. Epocrates

Versione online: Epocrates Online all'indirizzo <http://www.epocrates.com>

Versione elettronica per dispositivi palmari: disponibile per Palm e PocketPC, anche in versione gratuita ([Epocrates Rx](http://www.epocrates.com)), all'indirizzo <http://www.epocrates.com> (scaricabile dal sito web in versione continuamente aggiornata).

Riassunto

Nel paziente "critico", l'insufficienza renale acuta (IRA) e la "Multiple Organ Dysfunction Syndrome" (MODS) possono indurre modificazioni significative di importanti parametri farmacocinetici come il legame proteico, il volume di distribuzione e la *clearance* totale corporea (CTC). L'impiego sempre più diffuso delle terapie sostitutive renali continue (CRRT) o intermittenti prolungate (SLED) rap-

presenta una variabile ulteriore che a sua volta può incidere sulla concentrazione plasmatica di numerosi farmaci. I farmaci a prevalente o significativa eliminazione renale sono suscettibili di rimozione con la CRRT e richiedono un aggiustamento del dosaggio se la *clearance* (Cl) extracorporea è superiore al 25-30% della CTC. Gli effetti della terapia sostitutiva possono essere sostanzialmente diversi in rapporto alla metodica utilizzata (convettiva, diffusiva, mista), al tipo di membrana, alla superficie del dializzatore ed alla dose dialitica effettivamente somministrata (CRRT convenzionale o "high volume"). In particolare, l'impiego di membrane sintetiche ad alta permeabilità (*high-flux*) permette di ottenere una Cl non trascurabile di soluti a peso molecolare relativamente elevato e può determinare, a differenza di quanto precedentemente osservato con le membrane a bassa permeabilità (*low-flux*), il sottodosaggio di alcuni antibiotici di importanza strategica nel trattamento della sepsi. La Cl extracorporea di alcuni di essi (vancomicina, fluconazolo), specie con la diffusione dei trattamenti CRRT ad alti volumi (> 50-60 L/die), può risultare sorprendentemente elevata. Pertanto, ai fini di un aggiustamento posologico razionale (dose, intervallo o entrambi), è indispensabile una specifica conoscenza delle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche degli antibiotici di impiego più diffuso nelle UTI.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Santo Morabito

U.O.C. Nefrologia e Dialisi

Dipartimento di Scienze Cliniche

Azienda Policlinico Umberto I

Viale del Policlinico, 155

00161 Roma

e-mail: santo.morabito@uniroma1.it

Bibliografia

1. Bugge JF. Influence of renal replacement therapy on pharmacokinetics in critically ill patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18:175-87.
2. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, et al. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults*. Philadelphia: American College of Physicians, 1999.
3. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*, 36th edition, edited by Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM and Sande MA, Hyde Park (USA), Antimicrobial Therapy Inc., 2006.
4. Golper TA, Marx MA. Drug dosing adjustments during continuous renal replacement therapies. *Kidney Int* 1998; 53 (Suppl. 66): S165-8.
5. Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M, et al. Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit acute dialysis for patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (5) (suppl 3): S81-9.
6. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26-30.
7. Bugge JF. Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 929-34.
8. Flessner MF. Basic elements of applied pharmacology in the intensive care unit. In: *Critical Care Nephrology*, edited by Ronco C and Bellomo R, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1998, 111-23.
9. Schetz M. Drug administration in intermittent renal replacement therapy. In: *Critical Care Nephrology*, edited by Ronco C and Bellomo R, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1998, 1457-72.
10. Mueller BA, Pasko DA, Sowinski KM. Higher renal replacement

- therapy dose delivery influences on drug therapy. *Artif Organs* 2003; 27: 808-14.
11. Kroh UF. Drug administration in critically ill patients with acute renal failure. *New Horiz* 1995; 3: 748-59.
 12. Golper TA, Marx MA. Removal of drugs, toxins, and poisons by continuous hemofiltration. In: *Critical Care Nephrology*, edited by Ronco C and Bellomo R, Dordrecht, Kluwer Academic Publishing, 1998; 1249-58.
 13. Sefer S, Degoricija V. About drug dialyzability. *Acta Clin Croat* 2003; 42: 257-67.
 14. Ariano RE, Fine A, Sitar DS, Rexrode S, Zelenitsky SA. Adequacy of a vancomycin dosing regimen in patients receiving high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 681-7.
 15. Vos MC, Vincent HH. Continuous arteriovenous hemodiafiltration: predicting the clearance of drugs. *Contrib Nephrol* 1991; 93: 143-5.
 16. Vincent HH, Vos MC, Akcahuseyin E, et al. Drug clearance by continuous haemodiafiltration (CAVHD). Analysis of sieving coefficients and mass transfer coefficients of diffusion. *Blood Purification* 1993; 11: 99-107.
 17. Joy MS, Matzke GR, Armstrong DK, Marx MA, Zarowitz BJ. A primer on continuous renal replacement therapy for critically ill patients. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 362-75.
 18. Marshall MR, Ma T, Galler D, Rankin AP, Williams AB. Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 877-84.
 19. Böhrler J, Donauer J, Keller F. Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy: drugs and dosage. *Kidney Int* 1999; 56 (Suppl 72): S24-8.
 20. Kroh UF, Holl TJ, Steinhauser W. Management of drug dosing in continuous renal replacement therapy. *Seminars in Dialysis* 1996; 9: 161-5.
 21. Brunet S, Leblanc M, Geadah D, et al. Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 486-92.
 22. Kronfol NO, Lau AH, Barakat MM. Aminoglycoside binding to polyacrylonitrile hemofilter membranes during continuous hemofiltration. *ASAIO Trans* 1987; 33: 300-3.
 23. Keller F, Böhrler J, Czock D, Zellner D, Mertz AK. Individualized drug dosage in patients treated with continuous hemofiltration. *Kidney Int* 1999; 56 (Suppl.72): S29-31.
 24. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Valzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1159-66.
 25. Joos B, Schmidli M, Keusch G. Pharmacokinetics of antimicrobial agents in anuric patients during continuous venovenous haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1582-5.
 26. *The ABX Guide: Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases*, First Edition, edited by Bartlett JG, Auwaerter PG, Pham P, Montvale (NJ), Thomson PDR and Johns Hopkins, 2005, 1-678.
 27. Mariat C, Venet C, Jehl F. Continuous infusion of ceftazidime in critically ill patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration: pharmacokinetic evaluation and dose recommendation. *Critical Care* 2006; 10: R26.
 28. Kroh UF, Lennartz H, Edwards D, Stoeckel K. Pharmacokinetics of ceftriaxone in patients undergoing continuous veno-venous hemofiltration. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 1114-9.
 29. van der Werf TS, Mulder PO, Zijlstra JG, Uges DR, Stegman CA. Pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients with renal failure, treated with continuous veno-venous hemofiltration (CVVH). *Intensive Care Med* 1997; 23: 873-7.
 30. Fish DN, Teitelbaum I, Abraham E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2421-8.
 31. Giles LJ, Jennings AC, Thomson AH, Creed G, Beale RJ, McLuckie A. Pharmacokinetics of meropenem in intensive care units receiving continuous veno-venous hemofiltration or hemodiafiltration. *Crit Care Med* 2000; 28: 632-7.
 32. Bakker-Woudenberg IA, Roosendaal R. Impact of dosage schedule of antibiotics on the treatment of serious infections. *Intensive Care Med* 1990; 16 (Suppl 3): S229-34.
 33. Zhanel GG, Ariano RE. Once daily aminoglycoside dosing: maintained efficacy with reduced nephrotoxicity? *Ren Fail* 1992; 14: 1-9.
 34. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 650-5.
 35. Larsson AJ, Walker KJ, Raddatz JK, Rotschafer JC. The concentration-independent effect of monoexponential and biexponential decay in vancomycin concentrations on the killing of *Staphylococcus aureus* under aerobic and anaerobic conditions. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 589-97.
 36. Joy MS, Matzke GR, Frye RF, Palevsky PM. Determinants of vancomycin clearance by continuous venovenous hemofiltration and continuous venovenous hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 1019-27.
 37. DeIDot ME, Lipman J, Tett SE. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous hemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 259-68.
 38. Reeves JH, Butt WW. A comparison of solute clearance during continuous hemofiltration, hemodiafiltration and haemodialysis using a polysulfone hemofilter. *ASAIO J* 1995; 41: 100-4.
 39. Jeffrey RF, Khan AA, Prabhu P, et al. A comparison of molecular clearance rates during continuous hemofiltration and hemodialysis with a novel volumetric continuous renal replacement system. *Artif Organs* 1994; 18: 425-8.
 40. Meyer B, Kornek GV, Nikfardjam M, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of linezolid during continuous venovenous hemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 172-9.
 41. Meyer B, Thalhammer F. Linezolid and continuous venovenous hemofiltration. *Clin Infect Dis* 2005; 42: 435-6.
 42. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Removal of linezolid by conventional intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis, or continuous venovenous hemofiltration in patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; 32: 2437-42.
 43. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Does haemodialysis significantly affect serum linezolid concentrations in critically ill patients with renal failure? A pilot investigation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1402-6.
 44. Muhl E, Martens T, Iven H, Rob P, Bruch PH. Influence of continuous veno-venous haemodiafiltration and continuous venovenous haemofiltration on the pharmacokinetics of fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 671-8.
 45. Bergner R, Hoffmann M, Riedel KD, et al. Fluconazole dosing in continuous veno-venous haemofiltration (CVVHF): need for a high daily dose of 800 mg. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1019-23.
 46. Yagasaki K, Gando S, Matsuda N, et al. Pharmacokinetics and the most suitable dosing regimen of fluconazole in critically ill patients receiving continuous hemodiafiltration. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1844-48.
 47. Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2949-54.
 48. Wallis SC, Mullany DV, Lipman J, Rickard CM, Daley PJ. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in ICU patients on continuous veno-venous haemodiafiltration. *Intensive Care Med* 2001; 27: 665-72.
 49. Hansen E, Bucher M, Jakob W, Lemberger P, Kees F. Pharmacokinetics of levofloxacin during continuous veno-venous hemofiltration. *Intensive Care Med* 2001; 27: 371-5.
 50. Scheetz MN, Scarsi KK, Ghossein C, Hurt KM, Zembower TR, Postelnick MJ. Dosage adjustment of antimicrobials for continuous venovenous hemofiltration based on patient-specific information. *Clin Infect Dis* 2005; 42: 436-7.
 51. Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I. Pharmacokinetics of cefepime during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3148-55.