



# FARMACOCINETICA DEGLI ANTIBIOTICI NELLE TERAPIE SOSTITUTIVE RENALI CONTINUE (CRRT)

Santo Morabito<sup>1</sup>, Valentina Pistolesi<sup>1</sup>, Umberto Maggiore<sup>2</sup>, Enrico Fiaccadori<sup>2</sup>, Alessandro Pierucci<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Nefrologia e Urologia, Umberto I, Policlinico di Roma, "Sapienza", Università di Roma, Roma

<sup>2</sup>Dipartimento di Clinica Medica e Nefrologia, Università di Parma, Parma

## Pharmacokinetics of antibiotics in Continuous Renal Replacement Therapies (CRRT)

*In the critically ill patient, acute kidney injury (AKI) is frequently associated with infective complications requiring appropriate antimicrobial treatment. AKI and multiple organ dysfunction syndrome can affect the pharmacokinetic parameters of many drugs. Furthermore, the start of renal replacement therapy (RRT) is an additional variable to be taken into consideration to avoid inappropriate antimicrobial therapy. Continuous renal replacement therapies (CRRT) are widely adopted in the intensive care unit (ICU) and antibiotics that are significantly eliminated by the kidney are likely to be removed during RRT. Generally, drug-dosing adjustments are required if the extracorporeal clearance accounts for more than 25-30% of the total body clearance. The molecular weight cutoffs of the more widely used membranes 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 antibiotics most commonly used in ICU patients. However, CRRTs are still not standardized and the impact of RRT on plasma drug concentrations can be substantially different depending on the CRRT modality (diffusive, convective or both), membrane characteristics and delivered dialysis dose. In any case, drug-dosing adjustments should be based on the knowledge of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the different classes of antimicrobials, taking into account that high extracorporeal clearances could lead to drug underexposure in clinical conditions where appropriate antibiotic treatment is essential.*

Conflict of interest: None

Financial support: None

### KEY WORDS:

Antibiotics,  
Convection,  
CRRT,  
Diffusion,  
AKI

### PAROLE CHIAVE:

Antibiotici,  
Convezione,  
CRRT,  
Diffusione,  
IRA

### Indirizzo degli Autori:

Dr. Santo Morabito  
U.O.S. Coordinamento Servizio  
Emodialisi  
Dipartimento di Nefrologia e Urologia  
Umberto I, Policlinico di Roma  
Viale del Policlinico 155  
00161 Roma  
e-mail: santo.morabito@uniroma1.it

## INTRODUZIONE

L'associazione tra danno renale acuto (*Acute Kidney Injury*, AKI) ed eventi infettivi (comorbidità e/o complicanze) è piuttosto frequente nel paziente critico ed è noto come l'AKI associata a sepsi sia caratterizzata da mortalità particolarmente elevata (1-5). La maggior parte dei pazienti sottoposti a terapie sostitutive renali continue (*Continuous Renal Replacement Therapies*, CRRT) nelle Unità di Terapia Intensiva (UTI) è in trattamento antibiotico; pertanto, il corretto aggiustamento posologico riveste un'importanza cruciale per evitare da una parte il sottodosaggio, con il conseguente rischio di

ridotta efficacia e/o di insorgenza di resistenze batteriche, e, dall'altra, il sovradosaggio, che può comportare il rischio non trascurabile di tossicità, soprattutto con l'impiego di farmaci a basso indice terapeutico (3, 6). In particolare, nel paziente con AKI che richiede terapia sostitutiva renale, il rischio di sottodosaggio degli antibiotici non può essere sottovalutato, specie con l'impiego ormai diffuso di dosi dialitiche elevate (7, 8) e di membrane sintetiche ad alta permeabilità ("high-flux").

L'AKI e la spesso coesistente "Multiple Organ Dysfunction Syndrome" (MODS) possono influire sulla farmacocinetica degli antibiotici attraverso modificazioni di numerosi parametri: assorbimento, legame proteico,

volume di distribuzione (Vd), metabolismo, eliminazione (9). L'insorgenza di AKI richiede, 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 (10, 11). In una condizione clinica come l'AKI, in rapida e continua evoluzione, la difficoltà di stimare la velocità di filtrazione glomerulare rende ancora più complesso l'aggiustamento posologico dei farmaci; a ciò si aggiungono le variazioni del bilancio idrico e del volume extracellulare, particolarmente significative nel paziente "critico", con conseguenti inevitabili modificazioni del Vd dei farmaci (4). L'indicazione a iniziare una terapia sostitutiva renale (intermittente, intermittente prolungata, continua) rappresenta una variabile aggiuntiva, i cui effetti sulla concentrazione plasmatica dei farmaci possono essere in molti casi stimati o misurati tramite la conoscenza dei principi fisici di trasporto dei soluti attraverso le membrane (12). A tal proposito, va considerato che studi di farmacocinetica utili a guidare le scelte terapeutiche in corso di AKI sono disponibili solo per un numero limitato di antibiotici; inoltre, i risultati non sono sempre applicabili alla realtà attuale o a popolazioni di pazienti e a tecniche sostitutive differenti da quelle in cui questi studi sono stati condotti (4, 13). Pertanto, l'aggiustamento posologico della terapia antibiotica, finalizzato al raggiungimento dei "target" terapeutici indicati dalla letteratura come associati alla massima efficacia, deve tenere in debita considerazione, oltre alla peculiarità clinica dei pazienti "critici", molti altri fattori legati alla terapia sostitutiva renale, alla funzione renale residua, se presente, alla variabilità della clearance non renale e alle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche delle differenti classi di antibiotici (3, 4, 14).

Scopo di questa rassegna è quindi quello di riassumere i principi generali di farmacocinetica e di aggiustamento posologico degli antibiotici durante le CRRT, con particolare riferimento ai farmaci antimicrobici più diffusamente impiegati nelle UTI.

## CENNI SUI PRINCIPI GENERALI DI FARMACOCINETICA

### Clearance totale corporea

I processi di assorbimento e di 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 può essere metabolizzato a livello del fegato o di altri distretti dando origine a metaboliti attivi o inattivi che, a loro volta, possono andare incontro a eliminazione epatica e/o renale (15).

La *clearance* totale corporea (CTC) rappresenta la somma delle *clearance* del farmaco a livello dei differenti distretti: fegato (ossidazione, riduzione, idrolisi, coniugazione), rene, altre vie metaboliche (mucosa gastrointestinale, polmone, cute, ecc.), *clearance* extracorporea (16).

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 (15, 17). Il contributo relativo della *clearance* extracorporea alla CTC del farmaco introduce, pertanto, il concetto di *clearance* extracorporea frazionata (17).

### Volume di distribuzione

Il Vd rappresenta il volume (L Kg<sup>-1</sup>) nel quale la quantità totale di un farmaco presente nell'organismo dovrebbe essere uniformemente distribuito per ottenere la stessa concentrazione misurata nel plasma (16). Trattandosi di un parametro teorico, il Vd può essere notevolmente superiore alla somma del volume dei diversi compartimenti corporei. In linea di massima, un Vd elevato ( $\geq 2$  L Kg<sup>-1</sup>) è l'espressione di una prevalente distribuzione nei compartimenti extravascolari e/o di un importante legame tissutale (Vd digossina = 5-8 L Kg<sup>-1</sup>) che determina una notevole sproporzione tra concentrazione plasmatica (nell'ordine dei mcg/L) e contenuto totale del farmaco nell'organismo (nell'ordine dei mg) (12). 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) (18). Per i farmaci dializzabili, i dati presenti in letteratura indicano che un Vd <1 L Kg<sup>-1</sup> si associa generalmente a una *clearance* extracorporea in CRRT ( $Cl_{CRRT}$ ) significativa, mentre, per valori di Vd >2 L Kg<sup>-1</sup>, la  $Cl_{CRRT}$  è irrilevante o clinicamente trascurabile a causa della rapida redistribuzione del farmaco (dagli altri compartimenti verso quello plasmatico) (9). Su queste basi, è da sottolineare come, nel caso delle terapie sostitutive intermittenti (IHD), la temporanea riduzione dei livelli ematici di un farmaco a Vd elevato sarà seguita da un "rebound" post-trattamento, mentre, con l'impiego delle CRRT, potrà invece essere raggiunto un equilibrio redistribuzione-rimozione tale da limitare, nella maggior parte dei casi, la riduzione dei livelli ematici (9).

Il Vd è un parametro indispensabile per calcolare (15), 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 (4). È stato segnalato, per esempio, che il Vd degli aminoglicosidi può aumentare anche del 25%, rendendo quindi necessaria una dose più elevata per raggiungere il picco di concentrazione ( $C_{max}$ ) ottimale (19). L'emivita di un farmaco ( $t_{1/2}$ ), la cui conoscenza è fondamentale per determinare l'appropriato intervallo tra le singole dosi, è strettamente correlata al Vd e alla clearance (Cl):  $t_{1/2} = 0.693 \text{ Vd}/\text{Cl}$  (in cui 0.693 rappresenta approssimativamente il logaritmo naturale di 0.5) (20).

### 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 (diffusione, convezione) alla base delle terapie sostitutive renali (RRT). È stato dimostrato, infatti, che il coefficiente di *sieving* (SC) di molti farmaci, espresso dal rapporto tra livelli di farmaco nell'ultrafiltrato e livelli plasmatici, è correlato in maniera significativa con la frazione libera in corso di emofiltrazione venovenosa continua (CVVH) (20, 21). Eventuali discrepanze, in genere di modesta entità, nella correlazione tra SC misurato e atteso, in relazione alla  $F_L$ , 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, ecc. (20). In particolare, la  $F_L$  dei farmaci a pH acido (cefalosporine, imipenem, vancomicina, ciprofloxacina) aumenta in presenza di acidemia; al contrario, l'incremento dell' $\alpha$ 1-glicoproteina, spesso associata all'AKI, può determinare un aumento del legame proteico nel caso di farmaci a pH basico (tobramicina) (22).

### Peso molecolare

La maggior parte dei farmaci di comune impiego nel paziente "critico" ha un peso molecolare (PM) <1000 Dalton (Da). Tra le eccezioni sono da segnalare la vancomicina (PM 1448 Da), la teicoplanina (PM 1885 Da), la daptomicina (PM 1620 Da) e la colistina (PM 1155 Da). Il PM dei farmaci assume particolare importanza con l'impiego di RRT che sfruttano il meccanismo diffusivo (il coefficiente di diffusione è inversamente proporzionale al peso e 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<sup>-1</sup>), generalmente utilizzate nell'emodialisi intermittente (IHD) o in corso di

trattamenti intermittenti prolungati (8-12 ore) come la "Sustained Low-Efficiency Dialysis" (SLED), la clearance dei farmaci a PM >1000 Da può essere modesta e, in ogni caso, non sovrapponibile alla clearance di piccole molecole come l'urea (22). Al contrario, le membrane "high-flux" ( $C_{uf}$  >12 mL/mmHg h<sup>-1</sup>), di impiego diffuso in CRRT o in alcune varianti della SLED (SLED-f), sono caratterizzate da elevata porosità (*cut-off* 20000-30000 Da) e non costituiscono, pertanto, una barriera al trasporto convettivo/diffusivo della  $F_L$  di farmaci con PM anche superiore a 1000-1500 Da (9). 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 (23). Tuttavia, rispetto alle metodiche convettive, in cui SC rimane perlopiù sovrapponibile alla  $F_L$  del farmaco, il coefficiente di saturazione (SA) tende a ridursi progressivamente con l'aumentare del PM (SA < SC; Cl diffusiva < Cl convettiva) anche con l'impiego di membrane "high-flux" (24, 25). Ai fini del passaggio del farmaco attraverso la membrana, assumono importanza anche le proporzioni geometriche e il volume effettivo della molecola, che sono determinate, oltre che dal PM, anche dalla forma e dalla carica elettrica (22).

### CARICA ELETTRICA

*Effetto Gibbs-Donnan*: le proteine a carica negativa trattenute 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 di SC, peraltro di scarso significato clinico, rispetto ai valori attesi (15).

### MECCANISMI DI RIMOZIONE DEI FARMACI CON LE TERAPIE SOSTITUTIVE RENALI

In rapporto al tipo di metodica adottata (CVVH, CVVHD, CVVHDF) e alle caratteristiche farmacocinetiche, i meccanismi fisici di rimozione dei farmaci possono contribuire, in misura diversa, nel determinare l'entità della  $Cl_{CRRT}$  (Tab. I).

#### Convezione

La CVVH si avvale del trasporto convettivo dei soluti e rappresenta una delle metodiche CRRT più diffuse nelle UTI. L'eliminazione di un soluto per convezione di-

pende dalle caratteristiche della membrana impiegata e dal relativo *cut-off* (limite di PM al di sopra del quale SC diviene trascurabile). In generale, per i farmaci con PM al di sotto del *cut-off* della membrana, SC può essere considerato, qualora non noto, sovrapponibile alla  $F_L$  e la *clearance* convettiva potrà essere stimata in rapporto alla velocità di ultrafiltrazione espressa in mL/min ( $Q_{UF}$ ) (12, 18). 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 (26) a partire dalla quota di legame proteico riportata nelle tabelle farmacologiche di più diffusa consultazione (10).

Nei casi in cui SC sia significativamente inferiore a 1 oppure non sovrapponibile a  $F_L$ , 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 (20). In uno studio pubblicato successivamente e condotto in CVVH, Bouman et al. hanno rilevato, per la maggior parte degli antibiotici testati, solo modeste differenze fra *clearance* stimata sulla base della  $F_L$  e *clearance* osservata, misurata attraverso prelievi ematici e dell'ultrafiltrato (21). Tuttavia, per quanto riguarda la vancomicina, sono stati osservati un maggiore scostamento tra *clearance* stimata e *clearance* osservata e una notevole variabilità interpaziente, non completamente spiegati da variazioni di SC nel corso del trattamento (21).

Recentemente, Pasko et al. hanno utilizzato un modello di CVVH *in vitro* per studiare, a diversi flussi di ultrafiltrazione (1 L/h e 3 L/h), le variazioni della *clearance* convettiva dell'urea, della creatinina, della gentamicina e della vancomicina in relazione sia al tipo di membrana utilizzata (AN69, triacetato di cellulosa, polisulfone) che al tempo di utilizzo degli emofiltro (1, 24, 48 h) (27). Per ciò che riguarda le *clearance* dei 4 soluti esaminati, i risultati dello studio hanno evidenziato significative differenze tra le diverse membrane, più marcate per la vancomicina. Le *clearance* dell'urea e della vancomicina si sono dimostrate stabili nel corso delle 48 h di CVVH, a entrambi i flussi di  $U_f$  esaminati, mentre le *clearance* della creatinina e della gentamicina hanno subito un significativo decadimento nel corso del trattamento CVVH, già evidente a 24 h (27). Questi risultati confermano che il tempo di utilizzo degli emofiltro può influire sulla *clearance* convettiva di diversi soluti

e che il possibile decadimento della *clearance* di alcuni antibiotici deve essere tenuto in debita considerazione.

## Diffusione

Tra le metodiche CRRT maggiormente impiegate, quelle che si avvalgono del trasporto diffusivo o della combinazione diffusione-convezione sono, rispettivamente, la CVVHD e la CVVHDF. Anche le più comuni terapie sostitutive intermittenti prolungate (SLED), tuttora non sufficientemente standardizzate, sono tecniche prettamente diffusive, mentre la SLED-f (28) 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 (generalmente poco rilevante per i flussi utilizzati in CRRT), il gradiente di concentrazione e la distanza tra sangue e dialisato (spessore della membrana). Il coefficiente di diffusione, oltre a essere influenzato da altri parametri fisici, è inversamente proporzionale al PM e 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) (18). Il valore di SA può subire, infatti, notevoli modificazioni al variare di parametri come il PM del farmaco, il rapporto flusso ematico/flusso dialisato e il tipo di membrana e rappresenta il rapporto tra concentrazione del farmaco nell'effluente (dialisato, dialisato+ultrafiltrato) e nel sangue in entrata (18). Pertanto, per stimare la *clearance* extracorporea in CVVHD o CVVHDF, sarà necessario ottenere il valore di SA tramite misurazione dei parametri necessari (Fig. 1) o affidandosi ai dati desumibili dalla letteratura:

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

dove:

$$Q_E \text{ (mL/min)} = \text{flusso effluente.}$$

Con le membrane "high-flux" utilizzate in CRRT, il valore di SA per farmaci con PM <500 Da è in genere sovrapponibile al valore di  $F_L$  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  $Q_E$  (9, 18):

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

Come già sottolineato, tuttavia, il valore di SA tende a ridursi progressivamente con l'aumentare del PM e

del rapporto flusso del bagno dialisi/flusso ematico ( $SA < SC$ ; CI diffusiva < CI convettiva) (29, 30). Altra variabile da considerare è la stabilità nel tempo della *clearance* diffusiva dei soluti in CRRT. A tale riguardo, Pasko et al. hanno studiato, in un modello di CVVHD *in vitro* con bagno dialisi a 2 L/h, le variazioni della *clearance* diffusiva dell'urea (PM 60 Da), della creatinina (PM 113 Da) e della gentamicina (PM 570 Da) in relazione al tempo di utilizzo (1, 24, 48 h) di 3 tipi di dializzatore (triacetato di cellulosa e due tipologie di polisulfone) riscontrando una stabilità della *clearance* dell'urea e della gentamicina e un significativo decadimento della *clearance* della creatinina, più marcato con l'impiego del polisulfone (27). I risultati di questo studio sembrano suggerire che le variazioni nel tempo della *clearance* diffusiva dei soluti non sono necessariamente correlate al PM e potrebbero essere determinate da altri fattori. Recentemente, Connor et al. hanno condotto uno studio finalizzato a valutare la possibilità di stimare i livelli ematici attraverso la misurazione della concentrazione di farmaco nel dialisato (13). Gli Autori hanno riscontrato, con l'impiego in CVVHD di membrane AN69 o polisulfone, una stretta correlazione tra livelli ematici e concentrazione nel dialisato di piperacillina (PM 518 Da) e tazobactam (PM 300 Da) ( $r^2=0.91$  e  $0.92$ , rispettivamente) proponendo, per il monitoraggio terapeutico (*Therapeutic Drug Monitoring*, TDM), la misurazione del farmaco nell'ultrafiltrato come possibile surrogato del prelievo ematico (13). Questo approccio potrebbe rivelarsi di interesse clinico qualora questi risultati fossero confermati testando un maggior numero di antibiotici, con PM e caratteristiche diverse.

### Adsorbimento

La capacità di adsorbire soluti è estremamente variabile e le conoscenze relative all'adsorbimento di antibiotici con le singole membrane sono piuttosto scarse (3). Il polimetilmetacrilato (PMMA) ha spiccate proprietà adsorbitive, tali da rendere proponibile l'impiego di questa membrana per la rimozione di citochine in corso di sepsi (31). Tuttavia, anche se teoricamente probabile, a oggi non sono disponibili informazioni sull'adsorbimento di antibiotici con l'utilizzo di PMMA in CRRT. Tra le altre membrane, il PAN (poliacrilonitrile) e l'AN69 (acrilonitrile-sodio metallil sulfonato), sono in grado di adsorbire gli aminoglicosidi, ma la variabilità dei dati riportati rende incerto il significato clinico della rimozione (32, 33). Anche i chinolonici possono andare incontro ad adsorbimento, reversibile *in vitro* e verosimilmente non significativo *in vivo* (34). L'adsorbimento della vancomicina può variare con il tipo di membrana (poliacrilonitrile > poliamide e polisulfone) ma sembra quantitativamente trascurabile (35).

**TABELLA I** - PRINCIPALI FATTORI IN GRADO DI DETERMINARE LA RIMOZIONE DEGLI ANTIBIOTICI IN CRRT E/O DI MODIFICARE LA CLEARANCE TOTALE CORPOREA (CTC)

#### Fattori legati al farmaco

- Legame proteico
- Volume di distribuzione
- Peso molecolare
- Volume e conformazione della molecola
- Idrosolubilità e carica elettrica

#### Fattori legati alla CRRT

- Modalità CRRT (diffusiva, convettiva, mista)
- Dose dialitica, prediluizione o postdiluzione
- Caratteristiche della membrana impiegata
- Durata del trattamento (*downtime*, tempo di utilizzo dell'emofiltro)

#### Altre variabili nel paziente critico con AKI

- Funzione renale residua
- Modificazioni della quota di eliminazione non renale
- Variazioni del volume di distribuzione
- Interferenza con altri farmaci
- pH ematico
- Ipoalbuminemia

### INFLUENZA DELLA CRRT SULLA CONCENTRAZIONE PLASMATICA DEI FARMACI

A differenza della IHD e della SLED, caratterizzate da 2 fasi farmacocinetiche diverse (periodi intradialitico e interdialitico), le metodiche CRRT dovrebbero fornire, in condizioni operative ottimali, una *clearance* dei farmaci relativamente costante. La *clearance* può essere stimata, come discusso in precedenza, sulla base dei principi di trasporto dei soluti attraverso le membrane, della dose dialitica prescritta e delle caratteristiche farmacocinetiche della molecola considerata (36) (Tab. I). In alternativa, la rimozione di un farmaco durante le RRT può essere misurata direttamente, generalmente a scopo di ricerca, con metodi diversi. Il più diffuso si basa sul prodotto del flusso dialisato per la concentrazione media del farmaco nel dialisato stesso, in un periodo di raccolta predeterminato (*"dialysate recovery method"*) (37). Altri possibili approcci si basano sul prodotto del flusso ematico per la differenza di concentrazione tra versante "arterioso" e versante "venoso" del dializzatore o, in alternativa, sulla stima della rimozione del farmaco attraverso le variazioni del prodotto del Vd per le concentrazioni plasmatiche pre- e post-trattamento o, nel caso delle CRRT, agli

estremi di un determinato intervallo temporale. In ogni caso, va considerato che la stima del contributo della CRRT alla CTC di un determinato farmaco può essere più complessa di quanto atteso, a causa di fattori di variabilità legati alla metodica (dose dialitica, convezione vs diffusione, perdita di efficienza con il tempo di utilizzo dell'emofiltro, periodi di "downtime" del trattamento) o al decorso clinico particolarmente dinamico che caratterizza il paziente "critico" con AKI e MODS (modificazioni funzione renale, volume extracellulare, legame proteico, clearance non renale) (36) (Tab. I). A ciò va aggiunto che, per i farmaci soggetti a riassorbimento o a secrezione tubulare, la clearance CRRT potrebbe essere sottostimata o sovrastimata rispetto a valori corrispondenti di filtrato glomerulare.

In linea generale, la prima dose di "carico" di un farmaco è strettamente legata al Vd e come tale non richiede aggiustamento anche in pazienti con insufficienza renale grave sottoposti a CRRT, salvo eccezioni legate a eventuali modificazioni della quota libera o del Vd, segnalate per alcuni farmaci nel paziente "critico" con AKI (Tab. I). Per quanto riguarda le dosi successive, uno dei metodi suggeriti per effettuare una corretta somministrazione durante CRRT presuppone la conoscenza dei livelli plasmatici desiderati (in genere, picco di concentrazione ottimale) e delle concentrazioni attuali (TDM). La differenza tra concentrazione desiderata e concentrazione attuale consentirà di calcolare la dose (D) da somministrare (12):

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

In caso di prima somministrazione (dose di carico), il livello attuale sarà ovviamente pari a 0. Per le successive dosi di mantenimento, 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 un'importante quota di eliminazione non renale (epatica) (12).

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  $C_{ss}$  corrisponda ai livelli medi nel plasma, la concentrazione nell'ultrafiltrato (Uf) sarà equivalente a  $C_{ss} \times F_L$  e la quantità rimossa sarà data dal prodotto della concentrazione del farmaco nell'Uf x velocità di Uf (12). Considerato che SC è in genere sovrapponibile a  $F_L$ , ne deriva che il calcolo della dose supplementare di farmaco, da somministrare durante CRRT, potrà essere semplificato come segue:

*concentrazione plasmatica misurata allo "steady state" (mg/L) x SC x volume effluente (L) nell'intervallo di somministrazione*

Questo metodo richiede il dosaggio dei livelli ematici, disponibile nella pratica clinica solo per alcuni antibiotici (aminoglicosidi, vancomicina, alcuni beta-lattamici). Tuttavia, ove applicabile, il TDM può essere utile per effettuare correzioni delle dosi nei casi in cui l'aggiustamento posologico adottato non garantisca concentrazioni plasmatiche ottimali, specie per i farmaci che richiedono uno stretto intervallo terapeutico (38).

Nella Figura 1 sono riportate le modalità di calcolo della  $Cl_{CRRT}$  con le differenti metodiche. Anche questo metodo, tuttavia, non è di agevole applicazione pratica, oltre che per la necessità di misurare le concentrazioni del farmaco, per la difficoltà di reperire informazioni relative alla clearance nel soggetto normale e nel paziente anurico, spesso non disponibili per farmaci di recente introduzione.

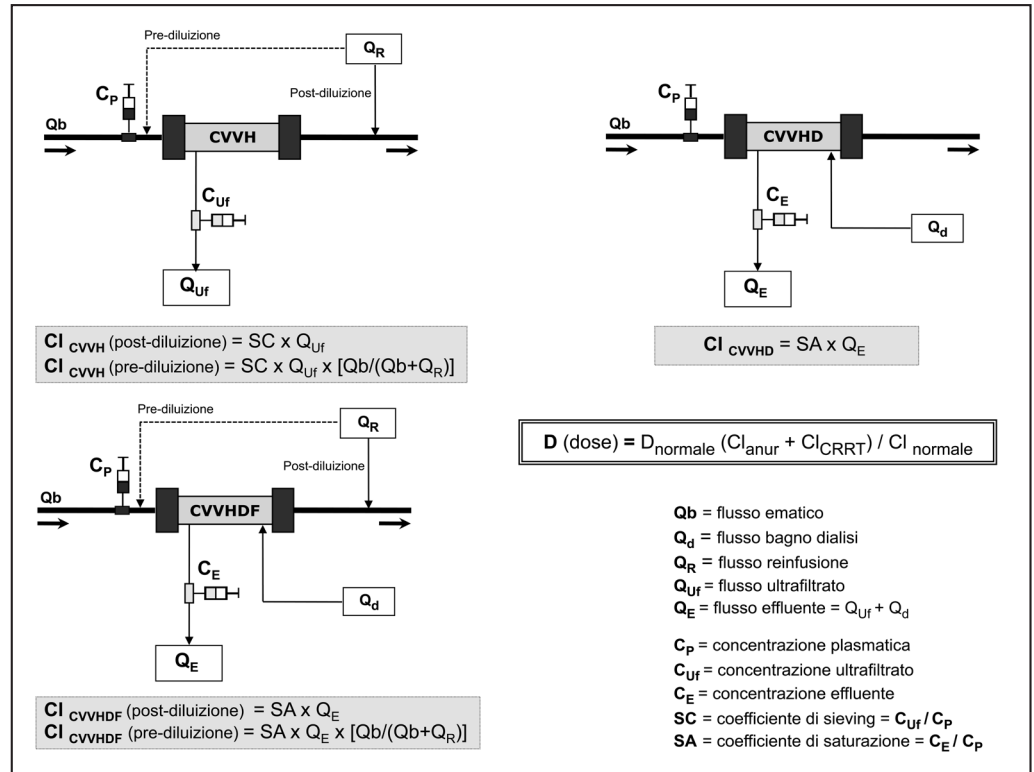
## AGGIUSTAMENTO POSOLOGICO DEGLI ANTIBIOTICI NEL PAZIENTE CRITICO SOTTOPOSTO A CRRT

### Principi generali

Nell'AKI, così come nell'insufficienza renale cronica, può rendersi necessario, in relazione alle caratteristiche farmacocinetiche (PK) e farmacodinamiche (PD), l'aggiustamento posologico di numerosi antibiotici. A tale proposito, in base alla solubilità, può essere utile suddividere gli antibiotici in idrosolubili e liposolubili (39). Gli antibiotici idrosolubili (beta-lattamici, aminoglicosidi) sono soggetti a eliminazione prevalentemente renale, non attraversano in maniera significativa le membrane cellulari e sono generalmente caratterizzati da un basso Vd. Tali caratteristiche li rendono particolarmente suscettibili di rimozione clinicamente significativa durante RRT, con conseguente necessità di aggiustamenti posologici successivi in relazione al "timing" e alla dose della RRT. Al contrario, gli antibiotici liposolubili (macrolidi, tetraciline, linezolid) sono per la maggior parte a eliminazione epatica, anche se in alcuni casi (chinolonici) presentano una quota variabile di eliminazione renale, attraversano liberamente le membrane cellulari e sono generalmente caratterizzati da Vd elevato. Di conseguenza, la rimozione extracorporea degli antibiotici liposolubili è nella maggior parte dei casi clinicamente trascurabile (39) e l'aggiustamento posologico è raramente necessario.

Le proprietà PD degli antibiotici differiscono in relazione alla durata dell'attività del farmaco e al meccanismo d'azione. Pertanto, nella prescrizione della

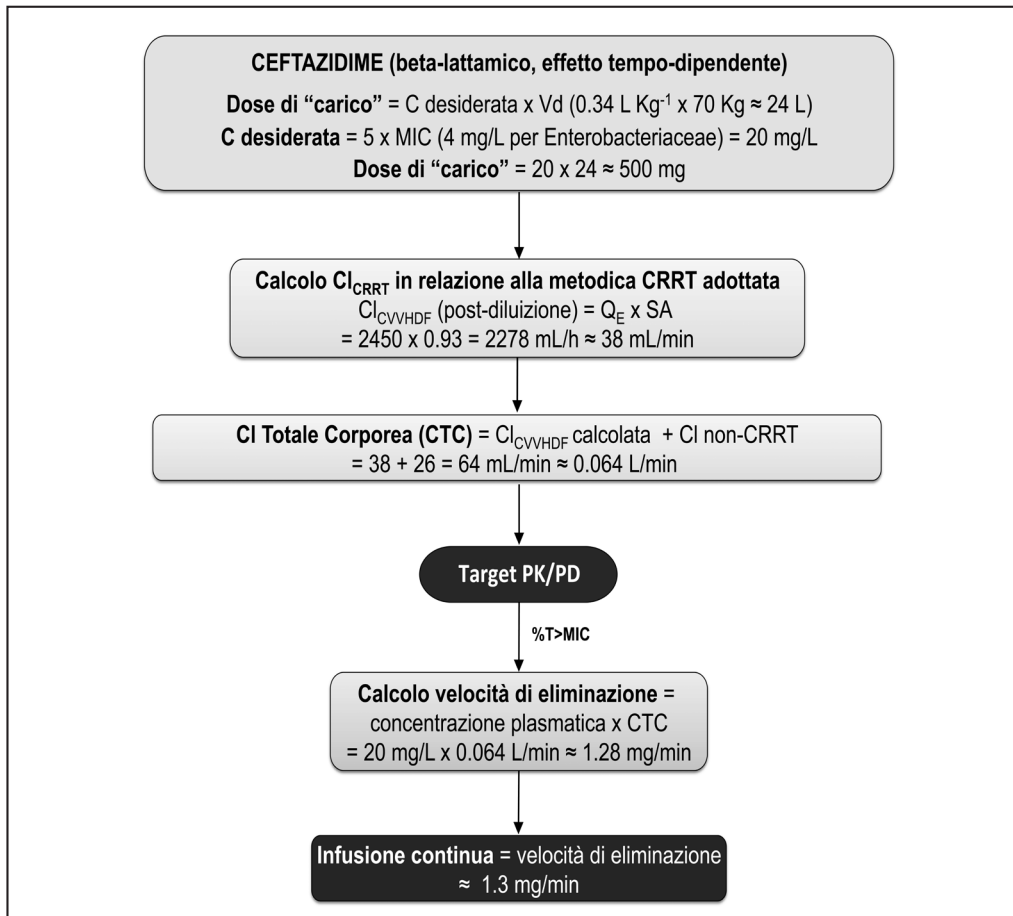
**Fig. 1** - Schema circuito CRRT e modalità di calcolo della  $Cl$  extracorporea ( $Cl_{CRRT}$ ) nelle differenti metodiche CRRT (CVVH, CVVHD, CVVHDF). In caso di reinfusione in pre-diluzione (CVVH, CVVHDF), la  $Cl_{CRRT}$  sarà calcolata applicando un fattore di correzione. Dopo aver stimato la  $Cl_{CRRT}$  sarà possibile calcolare la dose ( $D$ ) di farmaco da somministrare durante CRRT. Facendo riferimento alla dose indicata nel soggetto con funzione renale normale ( $D_{normale}$ ), l'aggiustamento posologico sarà effettuato utilizzando l'equazione (15) riportata in Figura.  $Cl_{anur}$ : Clearance totale corporea nel paziente anurico;  $Cl_{normale}$ : Clearance totale corporea nel soggetto con funzione renale normale.



terapia antibiotica e nell'aggiustamento posologico è necessario tenere conto dei *target* PK/PD suggeriti dalla letteratura, che possono variare sostanzialmente in relazione alle caratteristiche delle diverse classi di antibiotici e che sono mirati a massimizzare l'efficacia del trattamento: % tempo (%T) al di sopra della concentrazione minima inibente (MIC) o di un suo multiplo, picco di concentrazione ( $C_{max}$ ) ottimale e rapporto  $C_{max}$ :MIC, rapporto tra area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo (AUC) e MIC in un intervallo di 24 h ( $AUC_{24}$ :MIC) (3, 9, 40). La presenza di un effetto post-antibiotico (PAE) (3, 9, 40), che consiste nella prolungata soppressione della crescita batterica in assenza di concentrazioni dosabili del farmaco, è una proprietà di alcune classi di antibiotici (aminoglicosidi, chinolonici); l'entità e la durata del PAE possono condizionare la strategia di aggiustamento posologico in relazione al *target* PK/PD ottimale ( $C_{max}$ :MIC vs  $AUC_{24}$ :MIC). In base al meccanismo d'azione e alle caratteristiche dell'antibiotico, l'effetto battericida può essere *tempo-dipendente* (necessità di concentrazioni costantemente o per il più lungo tempo possibile al di sopra della MIC o di un multiplo della MIC) o *concentrazione-dipendente* (effetto correlato al rapporto  $C_{max}$ /MIC o ad altri *target* PK/PD che possono variare per specifiche classi di antibiotici) (39, 40) (Tab. II). Di conseguenza, al fine di limitare il rischio di inappro-

priata esposizione al farmaco, la strategia di aggiustamento posologico in corso di AKI e/o CRRT varierà sostanzialmente in relazione alla classe di antibiotico (modificazione delle singole dosi e/o dell'intervallo di somministrazione) e sarà finalizzata a raggiungere e mantenere il *target* PK/PD ottimale (Tab. II) (39). In linea generale, per gli antibiotici *tempo-dipendenti* sarà più opportuno modificare le singole dosi mantenendo invariato l'intervallo di somministrazione (in alcuni casi, utile l'infusione continua) mentre, per gli antibiotici *concentrazione-dipendenti*, sarà più appropriato modificare l'intervallo di somministrazione mantenendo invariate le singole dosi. A questo proposito, le Figure 2 e 3 riportano 2 esempi di aggiustamento posologico in corso di CRRT secondo il metodo suggerito da Choi et al. (3). In alcuni casi, in relazione alla gravità dell'infezione e alla suscettibilità del patogeno, potrà essere opportuno somministrare una dose di carico più elevata (39), anche in considerazione dell'aumento del  $V_d$ , descritto per alcuni farmaci nel paziente "critico" con AKI (4, 9).

A differenza della dose iniziale, strettamente dipendente dal  $V_d$ , le successive dosi di mantenimento saranno determinate dalla CTC del farmaco (3). In relazione alle numerose variabili in gioco, è stato già sottolineato come le RRT possano contribuire in misura molto diversa alla *clearance* dei farmaci. In particolare, il



**Fig. 2** - Esempio di calcolo della dose iniziale di ceftazidime e della velocità di infusione continua del farmaco in un paziente anurico, in trattamento CVVHDF (post-diluizione) per AKI in corso di sepsi da Enterobacteriaceae. Nella simulazione, la dose dialitica prescritta è di  $35 \text{ mL/Kg/h}$ . Il calcolo, finalizzato al raggiungimento del target PK/PD ottimale (%T>MIC), è effettuato, secondo il metodo suggerito da Choi et al. (3), in relazione al peso corporeo ( $70 \text{ Kg}$ ), ai parametri farmacocinetici disponibili in letteratura, alla  $Cl_{\text{CVVHDF}}$  stimata e alla strategia di aggiustamento posologico più opportuna per gli antibiotici a effetto tempo-dipendente. Per la determinazione della velocità di eliminazione, la CTC è stata convertita in  $\text{L/min}$ .

C: concentrazione; Cl: clearance; Cl non-CRRT: clearance non CRRT nel paziente anurico; MIC: concentrazione minima inibente; PK/PD: farmacocinetico/farmacodinamico;  $Q_E$ : flusso effluente; SA: coefficiente di saturazione; T: tempo; Vd: volume di distribuzione.

reale significato clinico della rimozione di un farmaco dipende dal contributo relativo della clearance extracorporea alla CTC ( $Cl_{\text{CRRT}}/CTC$ ). La Figura 4 mostra i valori del rapporto  $Cl_{\text{CRRT}}/CTC$  ottenuti in CRRT con alcuni antibiotici. I metodi per il calcolo della clearance extracorporea proposti nel tempo da numerosi Autori (15, 29) (Fig. 1) aiutano a comprendere i principi che regolano la rimozione dei farmaci, ma richiedono la conoscenza di parametri non sempre disponibili (41) e sono, nella maggior parte dei casi, relativamente complessi (29) risultando, di conseguenza, di scarsa utilità pratica. Un approccio semplificato all'aggiustamento posologico dei farmaci in CRRT, anche se necessariamente approssimativo, può derivare dalla semplice considerazione che le CRRT sono in grado di mantenere, in condizioni di piena efficienza del circuito, una clearance extrarenale relativamente costante nelle 24 h. Rispetto alla IHD o alla SLED, pertanto, le metodiche CRRT consentono di effettuare un aggiustamento posologico semplificato basandosi sulla "clearance della creatinina totale" (Cl renale residua + Cl creatinina extracorporea) (42). 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 Cl della creatinina su raccolta urine di alcune ore (4-6 h in pazienti portatori di catetere vescicale). Va tenuto presente, tuttavia, che l'AKI è una condizione clinica a rapida evoluzione e che la Cl renale residua può essere sovrastimata nelle fasi iniziali del danno renale, mentre tende a essere sottostimata nella fase di recupero funzionale. Inoltre, l'impiego della "clearance della creatinina totale" può condurre alla sovrastima della Cl dei farmaci soggetti a secrezione tubulare (beta-lattamici) (42) e alla sottostima della Cl dei farmaci che vanno incontro a riassorbimento tubulare (fluconazolo) (9). Una volta ottenuto il valore di "clearance della creatinina totale", l'aggiustamento delle dosi e/o dell'intervallo di somministrazione potrà essere effettuato attraverso la consultazione delle più diffuse guide alla prescrizione dei farmaci nell'insufficienza renale (10, 11, 43). In relazione alla dose CRRT prescritta, è possibile applicare, in molti casi, i



**TABELLA II** - PROPRIETÀ E TARGET FARMACOCINETICI (PK) - FARMACODINAMICI (PD) DEI PRINCIPALI FARMACI ANTIMICROBICI

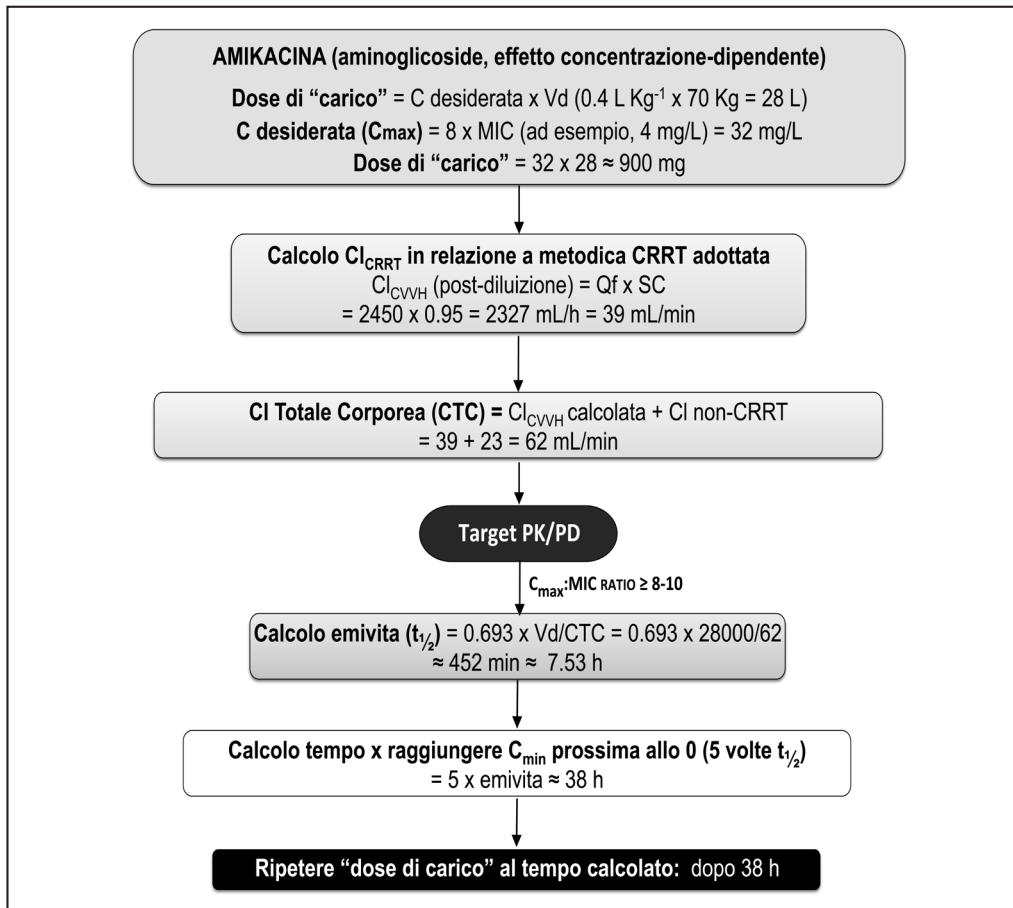
Farmaco	Proprietà farmacodinamiche (farmaci tempo/concentrazione dipendenti)	Target PK/PD (ratio oppure mg/L)
Amikacina	Concentrazione dipendente	$C_{max}:MIC \geq 10$
Gentamicina	Concentrazione dipendente	$C_{max}:MIC \geq 10$
Azitromicina	Tempo dipendente	$C_{min} \geq 2$
Ampicillina/Sulbactam	Tempo dipendente	$C_{min} \geq 8$
Piperacillina/Tazobactam	Tempo dipendente	$C_{min} \geq 16/C_{min} \geq 4$
Cefazolina	Tempo dipendente	$C_{min} \geq 8$
Cefepime	Tempo dipendente	$C_{min} \geq 8$
Ceftazidime	Tempo dipendente	$C_{min} \geq 4-8$ e/o %T>MIC
Ceftriaxone	Tempo dipendente	$C_{min} \geq 8$
Imipenem/Cilastatina	Tempo dipendente	$C_{min} \geq 4$
Meropenem	Tempo dipendente	$C_{min} \geq 4$ e/o %T>MIC
Ciprofloxacina	Concentrazione dipendente	AUC:MIC >100
Levofloxacina	Concentrazione dipendente	AUC:MIC >100
Clindamicina	Tempo dipendente	$C_{min} \geq 0.5$
Colistina	Concentrazione dipendente	$C_{min} \geq 4$
Doxiciclina	Tempo dipendente	$C_{min} \geq 4$
Tigeciclina	Tempo dipendente	$C_{min} \geq 2$
Metronidazolo	Concentrazione dipendente	$C_{min} \geq 4$
Rifampicina	Concentrazione dipendente	$C_{min} \geq 1$
Trimetoprim/Sulfametoxazolo	Tempo dipendente	$C_{min} \geq 2/C_{min} \geq 38$
Teicoplanina	Tempo dipendente	$C_{min} \geq 10-20$
Daptomicina	Concentrazione dipendente	AUC:MIC (valore non ben definito) $C_{min} < 24.3$ (minor rischio di miopatia)
Vancomicina	Tempo dipendente	AUC:MIC $\geq 400$ ( <i>Staphylococcus aureus</i> )
Linezolid	Tempo dipendente	$C_{min} \geq 4$ e/o %T>MIC
Amfotericina B	Concentrazione dipendente	$C_{max}:MIC \geq 10$
Fluconazolo	Tempo dipendente	$C_{min} \geq 8-16$
Itraconazolo	Tempo dipendente	$C_{min} \geq 0.25-0.5$
Voriconazolo	Tempo dipendente	$C_{min} \geq 0.5-2$

$C_{max}$ : picco massimo di concentrazione;  $C_{min}$ : concentrazione minima prima della dose successiva; MIC: concentrazione minima inibente; AUC: area sotto la curva di concentrazione plasmatica; T: tempo.

Le informazioni riportate in Tabella derivano dai riferimenti bibliografici della rassegna.

dosaggi consigliati per una Cl creatinina compresa tra 25 e 50 mL/min (Cl renale residua + Cl CRRT). Alcuni Autori (3, 9, 18, 40), tuttavia, sottolineano che non tutte le raccomandazioni riportate in letteratura possono essere estese alle metodiche CRRT ad alta efficienza e che molte di esse derivano da studi condotti con dosi dialitiche, membrane e metodiche non standardizzate,

spesso non confrontabili con quelle attuali (44). Inoltre, esaminando 64 pubblicazioni sull'impiego degli antibiotici nel paziente settico in CRRT, Li et al. hanno definito un "dataset" ideale per questo tipo di studi, rilevando che, in oltre il 20% dei casi, non erano disponibili importanti parametri PK e che nessuno degli studi riportava l'intero "dataset" (45).



**Fig. 3** - Esempio di calcolo della dose iniziale di amikacina e dell'intervallo di somministrazione in un paziente anurico, in trattamento CVVH (post-diluizione) per AKI in corso di sepsi. Nella simulazione, la dose dialitica prescritta è di  $35 \text{ mL/Kg/h}$ . Il calcolo, finalizzato al raggiungimento del target PK/PD ottimale ( $C_{max}:\text{MIC ratio} \geq 8-10$ ), è effettuato, secondo il metodo suggerito da Choi et al. (3), in relazione al peso corporeo ( $70 \text{ Kg}$ ), ai parametri farmacocinetici disponibili in letteratura, alla  $Cl_{CVVH}$  stimata e alla strategia di aggiustamento posologico più opportuna per gli antibiotici a effetto concentrazione-dipendente. AUC: area sotto la curva di concentrazione plasmatica;  $C$ : concentrazione;  $Cl$ : clearance;  $Cl$  non-CRRT: clearance non CRRT nel paziente anurico;  $C_{max}$ : picco massimo di concentrazione dopo distribuzione;  $C_{min}$ : concentrazione minima prima della dose successiva; MIC: concentrazione minima inibente; PK/PD: farmacocinetico/farmacodinamico;  $Q_f$ : flusso ultrafiltrazione;  $SC$ : coefficiente di sieving;  $V_d$ : volume di distribuzione (espresso in L e successivamente convertito in mL per il calcolo dell'emivita); 0.693: logaritmo naturale di 0.5.

I principali metodi di aggiustamento posologico proposti dalla letteratura sono riassunti nella Tabella III. Ognuno di questi metodi presenta dei limiti e la stima delle dosi può portare a delle approssimazioni non sempre accettabili. A tal proposito, mettendo a confronto le dosi stimate con le diverse strategie, sono state rilevate discrepanze significative per numerosi antibiotici (46).

In una recente rassegna, in considerazione dell'estrema variabilità dei target PK/PD, della dose/modalità CRRT e della non diffusa disponibilità del dosaggio plasmatico dei farmaci, Choi et al. sottolineano la non agevole applicazione pratica della maggior parte degli approcci metodologici precedentemente descritti e propongono di calcolare la dose di mantenimento nel singolo paziente, sulla base dei principi di PK e PD e di rimozione dei soluti in CRRT (3) (Figg. 2 e 3).

In appendice sono riportati i riferimenti relativi ad alcune guide per la prescrizione dei farmaci nell'insufficienza renale; rispetto alle versioni a stampa, i database accessibili via web o disponibili per "smartphone" e computer palmari hanno il pregio di un continuo

aggiornamento delle informazioni. 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 sono riassunti nella Tabella IV.

### Beta-lattamici

Nell'intervallo di somministrazione, gli antibiotici beta-lattamici necessitano, per la massima efficacia, di livelli plasmatici per il più lungo tempo possibile (%T) al di sopra della MIC e il massimo effetto battericida si osserva con concentrazioni 4-5 volte la MIC (9, 47). Pertanto, il target PK-PD da raggiungere è una  $\%T > \text{MIC}$  (o  $> 4-5 \times \text{MIC}$ ), in genere pari a 40-100% (Tab. II). Nel paziente con AKI, l'inizio del trattamento CRRT fornisce una clearance aggiuntiva e, per l'aggiustamento posologico di questi antibiotici, definiti tempo-dipendenti, è più razionale l'accorciamento dell'intervallo di somministrazione, mantenendo invariate le singole dosi. Sulla base di queste caratteristiche PD,

è stata proposta, al fine di mantenere il *target* terapeutico desiderato, l'infusione endovenosa continua di ceftazidime (PM 637 Da) (47) (Fig. 2). Mariat et al., in uno studio condotto in 7 pazienti in trattamento con infusione continua di ceftazidime, sottoposti a CVVHDF (liquido 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 ev, erano mantenute con l'infusione continua di 3 g/die (47). Durante la CRRT, pertanto, la quantità di ceftazidime rimossa è rilevante e le *clearance* diffusiva e convettiva sono, nella maggior parte dei casi, paragonabili (SA≈SC). Fra i beta-lattamici meno rimossi con la CRRT è da ricordare il ceftriaxone che si distingue per l'elevato legame proteico (48). Sulla base delle caratteristiche PK riportate nella Tabella IV, anche i carbapenemici subiscono una significativa rimozione con le RRT (9, 49, 50). Il *meropenem* (PM 383 Da) è caratterizzato da un ridotto legame proteico (2%) e da un basso Vd (0.3 L/Kg). Durante il trattamento CVVHDF, Langgartner et al. hanno rilevato che la somministrazione intermittente di meropenem (1 g ogni 12 h) si associava al rischio di concentrazioni subterapeutiche del farmaco durante l'intervallo, mentre l'infusione continua (2 g nelle 24 h, equivalente a circa 1.4 mg/min) permetteva di ottenere una %T>MIC del 100% (51). La *clearance* CVVHDF era quasi sovrapponibile al flusso dell'effluente (SA 0.89-0.97) (51).

### Aminoglicosidi

L'efficacia antibatterica degli aminoglicosidi (amikacina, gentamicina) è *concentrazione-dipendente* ed è ottimale in presenza di un elevato rapporto tra picco massimo di concentrazione ( $C_{max}$ ) e MIC (3, 18, 52). Un picco ematico elevato è seguito, inoltre, da una maggiore durata del PAE, caratteristico di questa classe di farmaci. La somministrazione del farmaco in unica dose giornaliera, oltre a essere più efficace, si associa a minori ototossicità e nefrotossicità (53). Nell'AKI, l'aggiustamento posologico può essere effettuato prolungando l'intervallo di somministrazione (singole dosi invariate) (41, 54). Gli aminoglicosidi sono caratterizzati da basso Vd (<0.25 L Kg<sup>-1</sup>) e da elevata  $F_l$  (>90%), con valori di SC e SA intorno a 0.9 (Tab. IV). Pertanto, la  $Cl_{CRRT}$  è elevata sia in diffusione (CVVHD) sia in convezione (CVVH) (9). Una volta iniziato il trattamento CRRT, le caratteristiche PK/PD degli aminoglicosidi rendono opportuna una strategia di aggiustamento posologico basata sull'ottimizzazione dell'intervallo di somministrazione (18) (Fig. 3). 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 (9).

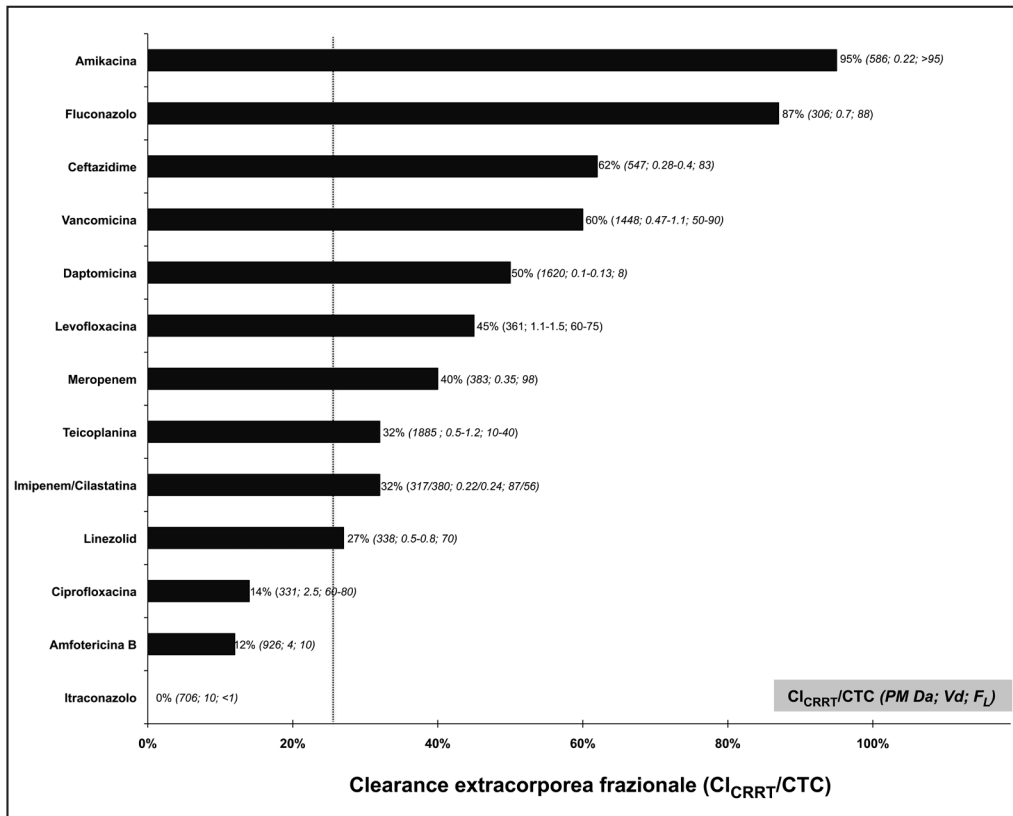
**TABELLA III - POSSIBILI APPROCCI PER L'AGGIUSTAMENTO POSOLOGICO DEGLI ANTIBIOTICI DURANTE CRRT**

1. Aggiustamento della dose sulla base delle indicazioni riportate in letteratura (pochi studi con dose dialitica in CRRT  $\geq 30$ -35 mL/kg/h) (46)
2. Sulla base della CI creatinina totale (somma CI CRRT + CI creatinina residua stimata), utilizzando le raccomandazioni riportate sulle guide per l'aggiustamento posologico in pazienti con funzione renale ridotta (sovradosaggio di farmaci con significativa secrezione tubulare, sottodosaggio di farmaci con importante riassorbimento tubulare come il fluconazolo) (15)
3. Aggiustamento della dose consigliata per i pazienti con funzione renale normale che sarà ridotta in proporzione alla riduzione della CI creatinina totale (CI non-CRRT nel paziente anurico, ricavata da tabelle farmacologiche + CI CRRT misurata o stimata) (15):  
 $D (dose) = D \text{ normale } (CI \text{ anurico } + CI \text{ CRRT}) / CI \text{ normale}$
4. Aggiustamento della dose prevista per i pazienti anurici tramite l'applicazione di un fattore di moltiplicazione della dose di mantenimento [MDMF =  $1/(1-FrCRRT)$ ] che tiene conto della *Cl extracorporea frazionata in CRRT* (21, 75)
5. Sulla base del monitoraggio dei livelli ematici (TDM), disponibile per un numero di farmaci molto limitato

MDMF: *maintenance dose multiplication factor*; FrCRRT: *clearance extracorporea frazionata in CRRT*; TDM: *Therapeutic Drug Monitoring*. Per alcuni antibiotici, sono state riportate discrepanze significative tra le dosi stimate con le diverse strategie di aggiustamento posologico (46).

### Glicopeptidi (vancomicina, teicoplanina)

La *vancomicina* è un glicopeptide e richiede, nell'intervallo di somministrazione, concentrazioni plasmatiche entro un *range* picco-valle piuttosto ristretto ( $C_{max}$  30-40 mg L<sup>-1</sup> e  $C_{min}$  intorno a 10-20 mg L<sup>-1</sup>). Il suo effetto battericida è *tempo-dipendente* (40, 55), ma il parametro PK/PD meglio correlato all'efficacia è diverso da quello indicato per i beta-lattamici ed è rappresentato dal rapporto  $AUC_{24}/MIC$ , il cui valore varia in relazione al microrganismo infettante ( $\geq 400$  nel caso dello *Staphylococcus aureus*) ed è finalizzato alla massimizzazione e all'ottimizzazione della quantità di farmaco somministrato (miglior compromesso tra efficacia e tossicità) (56). Il raggiungimento di  $C_{max}$  superiori a 4 volte la MIC non si associa a un incremento dell'attività antibatterica e, in alcuni casi, al fine di evitare oscillazioni eccessive dei livelli plasmatici, è preferita la somministrazione per infusione continua (9). Nonostante il PM di 1448 Da, a differenza di quanto osservato nella IHD (membrane "low-flux"),



**Fig. 4** - Clearance extracorporea frazionale (Cl<sub>CRRT</sub>/CTC) (%) riportata in CVVH o in CVVHDF con i farmaci antimicrobici di più largo impiego nelle Unità di Terapia Intensiva. La "clearance extracorporea frazionale" indica il contributo relativo della CRRT all'eliminazione del farmaco ed è ritenuta clinicamente significativa se pari o superiore al 25-30%. In parentesi sono riportati, per ogni farmaco, peso molecolare (PM, Dalton), volume di distribuzione (Vd, L Kg<sup>-1</sup>) e frazione libera (F<sub>L</sub>, %), non legata alle proteine. Le informazioni riportate in Figura derivano dai riferimenti bibliografici della rassegna e/o dalle guide di riferimento indicate in appendice.

la Cl<sub>CRRT</sub> (membrane "high-flux") della vancomicina è elevata sia con metodiche convettive o miste (CVVH, CVVHDF) sia in diffusione (CVVHD) (57, 58). Tuttavia, è stata riscontrata una Cl diffusiva anche del 30% inferiore alla Cl convettiva, con una notevole variabilità in relazione alla dose dialitica e al tipo di membrana impiegate (57, 59, 60). Joy et al. 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) (57). La variabilità delle informazioni riportate e le caratteristiche PD della vancomicina rendono in ogni caso consigliabile un accurato monitoraggio dei livelli plasmatici (TDM), indipendentemente dalla metodica CRRT e dalla strategia di aggiustamento posologico utilizzate.

La teicoplanina (PM 1885 Da) è caratterizzata da basso Vd e da ridotta F<sub>L</sub>, anche se piuttosto variabile nel paziente critico, specie in presenza di ipoalbuminemia (39). I valori di SC sono riportati intorno a 0.15, ma la variabilità dei parametri PK potrebbe tradursi in sostanziali variazioni della Cl extracorporea

frazionale (39), fino ai limiti della significatività clinica (10-32%) (Tab. IV). Le guide più recenti consigliano una dose di mantenimento in CRRT sovrapposibile a quella indicata per un filtrato glomerulare nel range 10-50 mL/min (6 mg/Kg/48 h) (11); tuttavia, alcuni studi sembrano suggerire la somministrazione di dosi di mantenimento più ravvicinate (3-6 mg/Kg/24 h) (39).

### Daptomicina

La daptomicina (PM 1620 Da), lipopeptide di recente introduzione, ha un legame proteico intorno al 90%, che può essere ridotto a circa l'80% nel paziente "critico" con AKI, e un Vd intorno a 0.2 L/Kg (61). In uno studio di farmacocinetica, condotto in CVVHD, è stato riportato un SA di 0.15 con una clearance intorno a 6 mL/min e un rapporto Cl<sub>CRRT</sub>/CTC intorno al 50% (61). La daptomicina ha un'attività concentrazione-dipendente e la somministrazione di 8 mg/kg ogni 48 h, a confronto di 4 mg/kg ogni 24 h, permette di ottenere un'ottimale esposizione al farmaco con C<sub>max</sub> più elevate e C<sub>min</sub> ridotte, associate a maggiore efficacia e a un minor rischio di effetti collaterali (miopatia) (61).

**TABELLA IV** - PRINCIPALI PARAMETRI FARMACOCINETICI, COEFFICIENTE DI SIEVING (SC) E/O DI SATURAZIONE (SA) E SIGNIFICATIVITÀ DELLA RIMOZIONE DI ALCUNI FARMACI ANTIMICROBICI CON LE TERAPIE SOSTITUTIVE RENALI CONTINUE (CRRT)

Farmaco	PM (Da)	F <sub>l</sub> (%)	Vd (L Kg <sup>-1</sup> )	SC [SA]	Emivita, funzione renale normale (h)	Principale via di eliminazione	Escrezione Renale (%) <sup>s</sup>	Significatività rimozione durante CRRT (CI extracorporea frazionale, %) <sup>#</sup>
Amikacina	586	>95	0.22-0.50	0.95	2	Renale	95	S (95)
Gentamicina	478	>95	0.36	0.81	1.5-4	Renale	95	S (90)
Azitromicina	749	>50	7-51	nd	68	Epatica	10-15	N
Clindamicina	425	5	1.1	nd	1.5-4	Epatica	5-30	N
Aztreonam	435	45	56-60	nd	1.7-2.9	Renale	60-75	nd
Cefepime	481	84	0.3	0.86 [0.78]	1.7-2.3	Renale	85	S (40-59)
Ceftazidime	547	83	0.28-0.40	0.90	1.6-1.9	Renale	60-85	S (62)
Piperacillina/ Tazobactam	518/300	70/78	0.25/0.21	≈0.80	1/-	Renale	75-90/65	S (40/60)
Imipenem/ Cilastatina	317/380	79-87/56	0.22/0.24	1/0.75	1/-	Renale	20-70/60	S (25-32)
Meropenem	383	98	0.35	>0.9	1	Renale	65	S (40)
Ciprofloxacina	331	60-80	2.5	0.70	4.1	Renale/Epatica	50-70	N (14)
Levofloxacina	361	60-75	1.1-1.5	0.96	6-8	Renale	67-87	S (45)
Moxifloxacina	401	50	1.7-3.5	0.84	12-15	Epatica	15-20	N (10-15)
Metronidazolo	171	80	0.25-0.85	0.84	6-14	Epatica	20	nd
Rifampicina	823	10-40	0.9	nd	2-5	Epatica	6-15	N (2)
Doxiciclina	444	10-20	0.75	nd	15-20	Non renale	35-45	N
Tigeciclina	586	10-30	7-9	nd	27-43	Epatica	22	N
Trimetoprim/ Sulfametoxazolo	290/253	65/30	1-2.1/0.36	nd	8-14/9-15	Renale/ Epatica	50-80/ 10-30	S (32)
Colistina	1155	45	0.2-0.5	nd	2.1-4.2	Renale	60-75	Variabile (20-25)
Teicoplanina	1885	10-40	0.5-1.2	0.15	90-150	Renale	40-60%	Variabile (10-32)
Vancomicina	1448	50-90	0.47-1.1	0.70 [variabile con Qdij]	4-11	Renale	90-100%	S (60)

(segue)

TABELLA IV - seguito

Daptomicina	1620	8	0.1-0.13	0.15-0.2 [0.15]	8-9	Renale	78	S (50)
Linezolid	338	70	0.5-0.8	0.77-0.81	4.8-5.4	Epatica	30	Variabile (27)
Amfotericina B	926	10	4	0.35	180-360	Tissutale	5-10	N (12)
Caspofungin acetato	1213	3	0.11	nd	9-11	Epatica	1	N
Fluconazolo	306	88	0.70	0.88-1.00	20-40	Renale	70	S (87)
Itraconazolo	706	<1	10	nd	16-25	Epatica	<1	N
Voriconazolo	349	40	4.6	nd	12	Epatica	<2	N
Aciclovir	225	70-85	0.69	nd	2-4	Renale	60-80	S (60)
Ganciclovir	256	98	0.47-0.74	0.96	1.7-5.8	Renale	80-95	S (56)

F<sub>L</sub>: frazione libera; V<sub>d</sub>: volume di distribuzione; PM: peso molecolare; SC: coefficiente di sieving; SA: coefficiente di saturazione dialisato; Q<sub>d</sub>: flusso bagno dialisi; Cl: clearance; S: significativa; N: non significativa; nd: non disponibile.

§ L'Escrezione Renale (%) si riferisce al paziente con funzione renale normale.

# La Cl extracorporea frazionata (%) durante CRRT si riferisce al paziente anurico.

Le informazioni riportate in Tabella derivano dai riferimenti bibliografici della rassegna e/o dalle guide di riferimento riportate in appendice.

## Colistina

Le polimixine, antibiotici a elevato rischio di nefrotossicità e neurotossicità, sono recentemente riemerse come opzione di trattamento per infezioni da microrganismi gram-negativi multiresistenti (*Acinetobacter species*, *P. aeruginosa*) (40). A oggi, esistono poche informazioni sulla rimozione in CRRT della colistina (PM 1155 Da) e del suo profarmaco colistimetato sodico (PM 1760 Da). Il colistimetato sodico è convertito in colistina ed entrambi vanno incontro a eliminazione renale, anche se, per la colistina, sono descritte una quota di eliminazione non-renale e una quota di riassorbimento tubulare (39, 62). Le caratteristiche PK (PM e V<sub>d</sub> elevati) potrebbero suggerire una modesta eliminazione con la CRRT, ma studi effettuati in un limitatissimo numero di pazienti, 1 in CVVHDF con effluente 3 L/h (62), 3 in CVVHD e 1 in CVVH (63), sembrano documentare una quota di Cl<sub>CRRT</sub> non del tutto trascurabile sia del profarmaco sia della colistina (intorno a 11-12 mL/min, pari a circa il 20-25% della CTC) (63). Sulla scorta di queste informazioni, il dosaggio attualmente suggerito in CRRT è di 2.5 mg/kg di colistina base ogni 12-24 h (1 mg = 12500 UI), in relazione alla gravità dell'infezione (43, 62, 63).

## Linezolid

Il linezolid (PM 337 Da) è un antibatterico sintetico di nuova generazione, attivo anche su ceppi di *S. au-*

*reus*, *S. epidermidis* ed *Enterococchi* multi-resistenti, e richiede concentrazioni plasmatiche per il più lungo tempo possibile sopra la MIC. Il V<sub>d</sub> è 0.5-0.8 L Kg<sup>-1</sup> e la F<sub>L</sub> è pari a circa il 70%. Nell'insufficienza renale è consigliato un dosaggio immodificato rispetto al soggetto normale (600 mg/12 h). Anche se l'eliminazione per via epatica è prevalente (50-70%), circa il 33% di una dose di linezolid è eliminata per via renale (64, 65). Fiaccadori et al. (37) hanno effettuato uno studio farmacocinetico dopo dose singola in 15 pazienti critici con AKI oligurica, sottoposti a terapia sostitutiva con differenti modalità (IHD, 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 IHD o SLED, l'emivita del farmaco era inferiore alle 4-6 h, rendendo consigliabile la somministrazione della dose alla fine della sessione dialitica (37). Successivamente, gli stessi Autori hanno condotto uno studio pilota finalizzato al controllo dei livelli sierici intradialitici e interdialitici di linezolid in 5 pazienti "critici" sottoposti a trattamento IHD che assumevano dosi multiple del farmaco (600 mg/12 h) (66). I risultati dello studio hanno evidenziato che, nei soggetti in cui le singole dosi erano somministrate in prossimità dell'inizio del trattamento dialitico (*with HD*), i livelli sierici del farmaco (*trough levels*) erano significativamente inferiori rispetto a quelli riscontrati quando il trattamento IHD non seguiva la somministrazione

del farmaco (*without HD*). Gli Autori ipotizzavano, almeno in alcune situazioni cliniche (massa corporea elevata, sessione IHD subito dopo l'infusione di linezolid), l'impiego di una dose supplementare post-IHD o, in alternativa, di una dose di carico più elevata (fino a 1200 mg) per raggiungere più rapidamente lo "steady-state" (66). I dati disponibili in CRRT, limitati alla CVVH, evidenziano, nonostante un valore di SC intorno a 0.7, una  $Cl_{CRRT}$  del linezolid non superiore al 20% della CTC (nessuna modificazione delle dosi comunemente consigliate) (64).

### Chinolonic

L'attività dei fluorochinolonic è *concentrazione-dipendente* e il rapporto AUC/MIC è il parametro PK/PD maggiormente predittivo della loro efficacia (40). La ciprofloxacina (PM 331 Da) (SA=SC=0.7) e la levofloxacina (PM 361 Da) sono rimosse significativamente con le diverse metodiche CRRT (67) e, nei pazienti in CVVHDF, le dosi di mantenimento consigliate sono di 600 mg/24 h per la ciprofloxacina (68) e di 250 mg/24 h per la levofloxacina (69).

### 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%) e il farmaco è soggetto a riassorbimento tubulare (9). Nell'AKI è prevista una riduzione del dosaggio del 50%. In 24 h, la CRRT (SC 0.96, SA 0.88) è in grado di eliminare circa il 70% della dose di fluconazolo somministrata (70). La  $Cl$  extracorporea in CVVH (circa 19 mL/min con  $U_f$  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 (71). L'impiego di dosi dialitiche elevate, ottenibili con la CVVHDF (70) o con la HV-HF, potrebbe richiedere, specie in caso di infezioni fungine gravi, la somministrazione di una dose totale giornaliera anche superiore a 1000 mg (72). Nel paziente in CRRT, pertanto, la *clearance* extracorporea del fluconazolo può essere paragonabile o superiore a quella osservata nel soggetto con funzione renale normale (21, 70). Questo risultato può sembrare sorprendente, ma può essere spiegato se si considera che parte del farmaco eliminato per filtrazione glomerulare va normalmente incontro a riassorbimento tubulare (21, 70).

## CONCLUSIONI

L'AKI e la coesistente MODS spesso si associano a importanti modificazioni dei parametri PK di farmaci di largo impiego, come gli antibiotici. In linea generale, i farmaci a prevalente o significativa eliminazione renale sono suscettibili di rimozione clinicamente rilevante in corso di CRRT e richiedono, quindi, un aggiustamento del dosaggio se la *clearance* extracorporea è superiore al 25-30% della CTC. Per la maggior parte degli antibiotici di impiego diffuso nelle UTI, le membrane "high-flux" impiegate in CRRT non costituiscono una barriera al passaggio del farmaco nell'ultrafiltrato (*cut-off* ampiamente al di sopra di 1500 Da) e i coefficienti di *sieving* (SC) e di saturazione (SA) corrispondono approssimativamente alla frazione libera nel plasma. Oltre al PM, il legame proteico e 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 variazioni nella quantità rimossa che possono verificarsi in rapporto al tipo di trattamento (convettivo e/o diffusivo, continuo o intermittente), alle caratteristiche della membrana, alla dose dialitica prescritta e somministrata (73) e, infine, al rapporto tra flusso ematico e flusso dialisato e/o ultrafiltrato. Per i farmaci con PM > 1000 Da, per esempio, la *clearance* diffusiva o convettivo-diffusiva può essere sovrastimata rispetto alla *clearance* convettiva (SC>SA). L'impiego di trattamenti ad alti volumi o di dosi dialitiche elevate (effluente 50-60 L/die) (7, 8) 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 e il fluconazolo può essere sorprendentemente elevata.

Nel paziente "critico" in trattamento sostitutivo per AKI, in considerazione delle numerose variabili che possono influire sul volume di distribuzione, sull'eliminazione e sulla concentrazione plasmatica dei farmaci (74), è necessario, specie per la terapia antibiotica, adottare una strategia terapeutica e un aggiustamento posologico razionali sulla base delle proprietà PK e PD. In generale, per gli antibiotici a bassa tossicità, la dose stimata può essere incrementata del 20-30% per minimizzare il rischio di sottodosaggio. Al contrario, per gli antibiotici a maggior rischio di tossicità o che richiedono il mantenimento delle concentrazioni entro uno stretto *range* terapeutico, è fortemente consigliato un accurato monitoraggio dei livelli plasmatici (TDM).

## APPENDICE

**PRESCRIZIONE DEI FARMACI NELL'INSUFFICIENZA RENALE E/O NELLE TERAPIE SOSTITUTIVE: PRINCIPALI GUIDE DISPONIBILI SUL WEB****1. Epocrates**

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

**Versione per dispositivi palmari e/o smartphone:** Epocrates Rx <http://www.epocrates.com/mobile/iphone/rx>

**2. The Johns Hopkins ABX Guide**

**Versione online:** <http://www.hopkinsguides.com/hopkins/ub>

[http://www.hopkinsguides.com/hopkins/ub/index/John\\_Hopkins\\_ABX\\_Guide/Antibiotics](http://www.hopkinsguides.com/hopkins/ub/index/John_Hopkins_ABX_Guide/Antibiotics)

**Versione per dispositivi palmari e/o smartphone:** disponibile

**3. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy**

**Versione online:** <http://www.sanfordguide.com/index.html>

<http://webedition.sanfordguide.com/>

**Versione per dispositivi palmari e/o smartphone:** disponibile

**4. Medscape Reference: Drugs, Diseases & Procedures**

**Versione online:** <http://www.medscape.com/nephrology>

<http://reference.medscape.com/drugs>

**Versione per dispositivi palmari e/o smartphone:** disponibile

**5. Drug Prescribing in Renal Failure (Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, et al.)**

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

**Versione per dispositivi palmari e/o smartphone:** non disponibile

**6. MedCalc: Vancomycin & Aminoglycoside Pharmacokinetics**

**Versione online:** <http://www.medcalc.com/pk/>

**TEST DI VERIFICA**

**1) Per essere considerata significativa, la clearance extracorporea di un farmaco deve essere:**

- Superiore al 10% della *clearance* totale corporea (CTC)
- Superiore al 25-30% della *clearance* totale corporea (CTC)
- Superiore alla *clearance* non renale del farmaco
- Almeno il doppio della *clearance* non renale del farmaco
- Superiore al 50% della *clearance* totale corporea (CTC).

**2) Un farmaco idrosolubile, a prevalente eliminazione renale, caratterizzato da basso PM e da ridotto legame proteico:**

- È dializzabile solo se il volume di distribuzione ( $V_d$ ) è  $<0.1 \text{ L Kg}^{-1}$
- È sicuramente dializzabile, ma la significatività della rimozione e l'impatto sui livelli ematici è variabile in relazione al volume di distribuzione ( $V_d$ )
- È rimosso significativamente dopo poche ore di CRRT, anche se il  $V_d$  è  $>10 \text{ L Kg}^{-1}$
- Presenta una rimozione in ogni caso trascurabile in CRRT
- Nessuna delle precedenti.

**3) In CVVH, con l'impiego di membrane ad alta permeabilità, il coefficiente di sieving (SC) per la vancomicina è:**

- 0.2
- 0.5
- Trascurabile (farmaco rimosso in quantità minime a causa dell'elevato peso molecolare)
- Intorno a 0.7 e in condizioni operative ottimali è approssimabile alla frazione libera del farmaco
- Indipendente dal tipo di membrana utilizzata.

**4) In CRRT, la rimozione degli antibiotici per adsorbimento alla membrana:**

- È inesistente
- È maggiore per la vancomicina
- È stata descritta per gli aminoglicosidi e alcuni chinolonici, ma è, in ogni caso, clinicamente trascurabile
- Ha rilevanza clinica e richiede un incremento del dosaggio di molti antibiotici
- Varia in relazione alla dose dialitica prescritta.



**5) In CVVHD o CVVHDF, a parità di membrana utilizzata (membrane sintetiche a elevata permeabilità) e di dose dialitica, la clearance diffusiva dei farmaci a basso legame proteico:**

- Non ha nessuna correlazione con il peso molecolare (PM) del farmaco
- È sovrapponibile per tutti i farmaci fino a un PM intorno a 1500 Dalton
- Si riduce in maniera progressiva e significativa con l'aumentare del PM
- È paragonabile per tutti gli antibiotici utilizzati nelle UTI
- È superiore alla clearance convettiva solo per i farmaci liposolubili.

**6) L'aggiustamento posologico degli antibiotici è mirato a mantenere il seguente target farmacocinetico-farmacodinamico:**

- Un rapporto  $C_{max}:MIC$  superiore a 20 per almeno 30 minuti
- Un rapporto concentrazione massima ( $C_{max}$ ):  $MIC > 8-10$
- Livelli plasmatici per il più lungo tempo possibile (%T) al di sopra della MIC
- b. oppure c. in relazione alle caratteristiche farmacodinamiche dell'antibiotico utilizzato (concentrazione-dipendente o tempo-dipendente)
- Un rapporto  $C_{max}:C_{min}$  superiore a 100.

**7) Quale delle seguenti affermazioni, riguardanti l'impiego di amikacina nel paziente "critico" con insufficienza renale, è vera?**

- La clearance del farmaco è significativa sia in diffusione sia in convezione e varia in relazione alla dose dialitica prescritta
- È auspicabile il monitoraggio dei livelli ematici per stabilire l'adeguatezza dell'aggiustamento posologico e per ridurre il rischio di tossicità
- Il monitoraggio dei livelli ematici è privo di utilità
- Nessuna delle precedenti
- a+b.

**8) Per quale di questi antibiotici può essere utile la somministrazione in infusione continua?**

- Meropenem
- Chinolonici
- Aminoglicosidi
- Tutti i precedenti
- Nessuno dei precedenti.

**9) Quali delle seguenti affermazioni sulla daptomicina sono vere?**

- È un antibiotico lipopeptidico il cui effetto è concentrazione-dipendente
- Ha un basso legame proteico
- Ha un peso molecolare più elevato della vancomicina
- a+c
- È un glicopeptide.

## RIASSUNTO

Nel paziente "critico", il danno renale acuto (AKI) è frequentemente associato a complicanze infettive che richiedono una terapia antibiotica appropriata. L'AKI e la "Multiple Organ Dysfunction Syndrome" (MODS) possono indurre modificazioni dei parametri farmacocinetici di molti farmaci. Inoltre, l'inizio di una terapia sostitutiva renale (RRT) rappresenta una variabile ulteriore che va tenuta in debita considerazione per minimizzare il rischio di una terapia antimicrobica inappropriata. Le terapie sostitutive renali continue (CRRT) sono diffusamente utilizzate nelle unità di terapia intensiva (UTI) e gli antibiotici a prevalente o significativa eliminazione renale sono suscettibili di rimozione con la RRT. In linea generale, un aggiustamento posologico si rende necessario se la clearance (Cl) extracorporea è superiore al 25-30% della clearance totale corporea (CTC). Il cut-off delle membrane impiegate in CRRT è molto più elevato del peso molecolare di molti farmaci e la dimensione della molecola non rappresenta un ostacolo alla rimozione della frazione libera degli antibiotici comunemente utilizzati nelle UTI. Tuttavia, i trattamenti CRRT non sono tuttora sufficientemente standardizzati e gli effetti della terapia sostitutiva possono essere quantitativamente diversi in rapporto alla metodica CRRT (convettiva, diffusiva, mista), alle caratteristiche della membrana utilizzata e alla dose dialitica somministrata. In ogni caso, le strategie di aggiustamento posologico devono essere guidate dalla conoscenza delle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche delle differenti classi di antibiotici ricordando che il rischio di sottodosaggio non è trascurabile, specie in condizioni cliniche in cui un'appropriata terapia antimicrobica è essenziale.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto contributi economici per la preparazione dell'articolo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Thakar CV, Yared JP, Worley S, Cotman K, Paganini EP. Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery. *Kidney Int* 2003; 64: 239-46.
2. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351: 159-69.
3. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009; 37: 2268-82.
4. Eyer RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 226-35.
5. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, et al. Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med* 2011; 37: 241-8.
6. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL, Lipman J. Antibiotic resistance--what's dosing got to do with it? *Crit Care Med* 2008; 36: 2433-40.
7. 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.
8. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 70: 1312-7.
9. Bugge JF. Influence of renal replacement therapy on pharmacokinetics in critically ill patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 175-87.
10. Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, et al. Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children. 5th Edition, American College of Physicians 2007.
11. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2012, 42nd edition, edited by Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF and Saag MS, Sperryville (USA), Antimicrobial Therapy, Inc 2012.
12. Golper TA, Marx MA. Drug dosing adjustments during continuous renal replacement therapies. *Kidney Int* 1998; 53 (Suppl. 66): S165-8.
13. Connor MJ Jr, Salem C, Bauer SR, et al. Therapeutic drug monitoring of piperacillin-tazobactam using spent dialysate effluent in patients receiving continuous venovenous hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 557-60.
14. Kubin C, Dzierba A. The effects of continuous renal replacement on anti-infective therapy in the critically ill. *J Pharm Pract* 2005; 18: 109-17.
15. Bugge JF. Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 929-34.
16. 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.
17. 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.
18. Mueller BA, Pasko DA, Sowinski KM. Higher renal replacement therapy dose delivery influences on drug therapy. *Artif Organs* 2003; 27: 808-14.
19. Kroh UF. Drug administration in critically ill patients with acute renal failure. *New Horiz* 1995; 3: 748-59.
20. 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.
21. Bouman CS, van Kan HJ, Koopmans RP, Korevaar JC, Schultz MJ, Vroom MB. Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. *Intensive Care Med* 2006; 32: 2013-9.
22. Sefer S, Degoricija V. About drug dialyzability. *Acta Clin Croat* 2003; 42: 257-67.
23. 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.
24. Vos MC, Vincent HH. Continuous arteriovenous hemodiafiltration: predicting the clearance of drugs. *Contrib Nephrol* 1991; 93: 143-5.
25. Vincent HH, Vos MC, Akçahuseyin E, Goessens WH, van Duyl WA, Schalekamp MA. Drug clearance by continuous haemodiafiltration (CAVHD). Analysis of sieving coefficients and mass transfer coefficients of diffusion. *Blood Purif* 1993; 11: 99-107.
26. 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.
27. Pasko DA, Churchwell MD, Salama NN, Mueller BA. Longitudinal hemodiafilter performance in modeled continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 2011; 32: 82-8.
28. 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.
29. Böhler J, Donauer J, Keller F. Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy: drugs and dosage. *Kidney Int* 1999; 56 (Suppl. 72): S24-8.
30. Kroh UF, Holl TJ, Steinhauser W. Management of drug dosing in continuous renal replacement therapy. *Seminars in Dialysis* 1996; 9: 161-5.
31. Nishida O, Nakamura T, Kuriyama N, et al. Sustained high-efficiency daily diafiltration using a mediator-adsorbing membrane (SHEDD-fA) in the treatment of patients with severe sepsis. *Contrib Nephrol* 2011; 173: 172-81.
32. Kronfol NO, Lau AH, Barakat MM. Aminoglycoside binding to polyacrylonitrile hemofilter membranes during continuous hemofiltration. *ASAIO Trans* 1987; 33: 300-3.
33. Tian Q, Gomersall CD, Ip M, Tan PE, Joynt GM, Choi GY. Adsorption of amikacin, a significant mechanism of elimination by hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1009-13.
34. Tian Q, Gomersall CD, Wong A, et al. Effect of drug concentration on adsorption of levofloxacin by polyacrylonitrile haemofilters. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 147-50.
35. Tian Q, Gomersall CD, Leung PP, et al. The adsorption of vancomycin by polyacrylonitrile, polyamide, and polysulfone hemofilters. *Artif Organs* 2008; 32: 81-4.
36. Churchwell MD, Mueller BA. Drug dosing during continuous renal replacement therapy. *Semin Dial* 2009; 22:

- 185-8.
37. 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.
  38. Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 355-435.
  39. Pea F, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 997-1038.
  40. 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.
  41. Joos B, Schmidli M, Keusch G. Pharmacokinetics of antimicrobial agents in anuric patients during continuous venovenous haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1582-5.
  42. Keller F, Böhler J, Czock D, Zellner D, Mertz AK. Individualized drug dosage in patients treated with continuous hemofiltration. *Kidney Int* 1999; 56 (Suppl. 72): S29-31.
  43. 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.
  44. Vaara S, Pettila V, Kaukonen KM. Quality of pharmacokinetic studies in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 147-57.
  45. Li AM, Gomersall CD, Choi G, Tian Q, Joynt GM, Lipman J. A systematic review of antibiotic dosing regimens for septic patients receiving continuous renal replacement therapy: do current studies supply sufficient data? *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 929-37.
  46. Bouman CS. Antimicrobial dosing strategies in critically ill patients with acute kidney injury and high-dose continuous veno-venous hemofiltration. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 654-9.
  47. Mariat C, Venet C, Jehl F. Continuous infusion of ceftazidime in critically ill patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration: pharmacokinetic evaluation and dose recommendation. *Crit Care* 2006; 10: R26.
  48. 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.
  49. 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.
  50. 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.
  51. Langgartner J, Vasold A, Glück T, Reng M, Kees F. Pharmacokinetics of meropenem during intermittent and continuous intravenous application in patients treated by continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1091-6.
  52. 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.
  53. Zhanel GG, Ariano RE. Once daily aminoglycoside dosing: maintained efficacy with reduced nephrotoxicity? *Ren Fail* 1992; 14: 1-9.
  54. 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.
  55. 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.
  56. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis* 2006; 42: S35-9.
  57. 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.
  58. DelDot ME, Lipman J, Tett SE. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous hemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 259-68.
  59. 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.
  60. 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.
  61. Vilay AM, Griot M, Depestel DD, et al. Daptomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodialysis. *Crit Care Med* 2011; 39: 19-25.
  62. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3284-94.
  63. Li J, Rayner CR, Nation RL, et al. Pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and colistin in a critically ill patient receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4814-5.
  64. Meyer B, Kornek GV, Nikfardjam M, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of linezolid during continuous venovenous hemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 172-9.
  65. Meyer B, Thalhammer F. Linezolid and continuous venovenous hemofiltration. *Clin Infect Dis* 2005; 42: 435-6.
  66. 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.
  67. 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.
  68. 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.

69. 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.
70. Muhl E, Martens T, Iven H, Rob P, Bruch PH. Influence of continuous veno-venous haemodiafiltration and continuous veno-venous haemofiltration on the pharmacokinetics of fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 671-8.
71. 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.
72. 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: 1844-8.
73. Scheetz MN, Scarsi KK, Ghossein C, Hurt KM, Zembover TR, Postelnick MJ. Dosage adjustment of antimicrobials for continuous venovenous hemofiltration based on patient-specific information. *Clin Infect Dis* 2005; 42: 436-7.
74. Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE, Forni A, Fong J. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest* 2012; 141: 1327-36.
75. Reetze-Bonorden P, Bohler J, Keller E. Drug dosage in patients during continuous renal replacement therapy. Pharmacokinetic and therapeutic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 362-79.