

Sürekli renal replasman tedavilerinde ilaç dozlarının yönetimi

Umut Selda Bayrakçı

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi

Çocuk yoğun bakım ünitesinde kullanılan ilaçların sadece %33'ü çocukluk yaş grubunda kullanılmak üzere onay almıştır

- Çok merkezli, retrospektif bir çalışmada diyaliz altındaki çocuk yoğun bakım hastalarının maruz kaldıkları ilaç dozları irdelenmiş
 - Diyalizin ilk günü bir hastanın günde ortalama **18-23** ilaç kullandığı
 - Diyalizi devam eden hastalarda bu sayının gittikçe arttığı
 - 15. günde hala diyalizine devam edilen hastalarda günlük kullanılan ilaç sayısının **41-52** arasında olduğu bildirilmiş

Rizkalla et al, Pediatric Critical Care, 2013


- Yoğun bakım ünitelerinden AKI mortalitesi: %60
 - sıklıkla altta yatan hastalığa
 - Ya da tedaviye sekonder gelişir
- Klinik tabloda hızlı değişiklikler görülebilir
- ÇYBÜ'nde bir hastada multi organ yetmezliği geliştiğinde, özellikle CRRT başlanması ile, tedaviler oldukça kompleks bir hal alır
 - Periferel dolaşımın bozulması
 - Organ fonksiyonlarının bozulması
 - Renal replasman tedavilerinin etkisi ile ilaçların farmakokinetiği, farmakodinamiği değişir
- Multidisipliner yaklaşım.....gerçek bir ekip işidir
 - Yoğun bakım doktoru
 - Nefrolog
 - Farmakolog
 - Eczacı
- *Ancak tüm bu gelişmelere ve üst düzey desteğe rağmen AKI sonrası mortalite hızının pek değişmediği de gözlenmektedir.*

Bu konu neden bu kadar zor!! ...

- Kidney Health Initiative: CRRT'de ilaç dozları ve ilaçların FK'i konusundaki çalışmaların eksikliği bu konuyu acilen* çalışılması gereken konular arasında ilk sıraya taşımıştır.
 - Çoğunlukla altta yatan hastalık ilaçların farmakokinetiğini bozar
 - İlaçlar ekstrakorporeal yolla da vücuttan uzaklaştırılır
 - Hastanın kliniği çoğunlukla stabil değildir, her an değişir
 - Çoğunlukla erişkin dozlarının çocuklara uyarlanmış (?) hali kullanılır
 - Çalışmalar erişkin çalışmalarıdır ve oldukça heterojendir

A blue-tinted landscape featuring a mountain range and a forest. The text "THE TRUTH IS OUT THERE" is overlaid in white, capital letters across the upper portion of the image.

THE TRUTH IS OUT THERE

- Antibiyotikler
 - Vazoaktif maddeler
 - Sedatifler/analjezikler
- 
- Yaşamsal önemi olan ilaçlar
 - Farmokinetik profili değişmiştir

- Düşük doz....tedavi yetersizliği, bakteri direnci
- Yüksek doz.....toksisite
- *İki erişkin çalışması (çok merkezli, büyük çalışmalar) CRRT dozunu arttırmanın sağkalımı arttırmadığını göstermiş....muhtemelen ilaç düzeylerinin suboptimal olmasına neden olduğu için*

CRRT ilacın temizlenmesi

• İlaçla ilgili parametreler

- Dağılım hacmi
- Çözünürlük
- Proteine bağlanma
- Moleküler ağırlık
- İlacın elektriksel yükü

• Filtre parametreleri

- Filtrenin tipi
- Akım hızı
- Membran özellikleri

Bir ilacın klerensini neler belirler: Dağılım hacmi

- Distribüsyon (dağılım) hacmi (Vd): ilacın dağılacığının düşünüldüğü tahmini hacim
 - Yağda çözünen ilaçlar (diazepam) ya da dokuya yüksek oranda bağlananlar (digoxin) → yüksek Vd
 - Hidrofobik ilaçlar intrasellüler alana ve adipoz dokuya dağılırlar (>1 lt/kg)
 - sıvı tedavisinden ve üçüncü boşluğa kaçışlardan etkilenmezler
 - Vd geniş olan ilaçların (>0,7-1 lt/kg) ekstrakorporeal klerensi düşük
 - Hidrofilik ilaçlar genellikle plazmada kalırlar (nöromusküler blokerler). Vd düşüktür (Vd <0,700 L/kg)
 - Kapiller kaçak ve sıvı tedavisinden etkilenir
 - Yükleme dozu (LD) $mcg/kg = Vd L/kg * \text{serum konsantrasyonu } mcg/ml$
- Proteine bağlananların klerensi daha düşük
 - %80'den fazla proteine bağlanıyorsa temizlenmesi mümkün değil!
- Liposolubilitesi güçlü olanların klerensi düşük

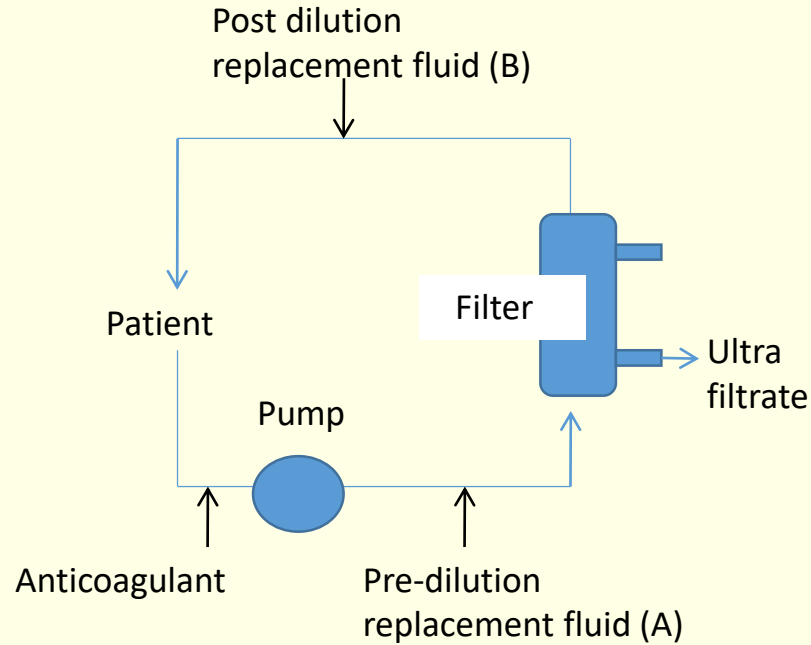
Bir ilacın klerensini neler belirler: Moleküler ağırlık ve elektriksel yük

- Moleküler ağırlığı hem renal klerensi hem de ekstrakorporeal klerensi etkiler
 - Moleküler ağırlık arttıkça ekstrakorporeal klerens azalır
 - moleküler ağırlığı >500 dalton olanların IHD temizlenme ihtimali düşük
 - İlaçların çoğu <500 daltondur ..çok azı >1500 daltondur (vankomisin:1448)
 - CRRT: 20000-30000 da ağırlıklı olanları temizler
- CRRT de ilacın moleküler yükü de klerensi etkiler: Gibbs-Donnan etkisi
 - Anyonik proteinler katyonik ilaç moleküllerine bağlanırlar
- Altın standart: ilaç düzeyi ölçümü

Bir ilacın klerensini neler belirler

- Diyaliz yönteminin özellikleri
 - Diffüzyon, konveksiyon
 - Makinenin özellikleri
 - Membran özellikleri

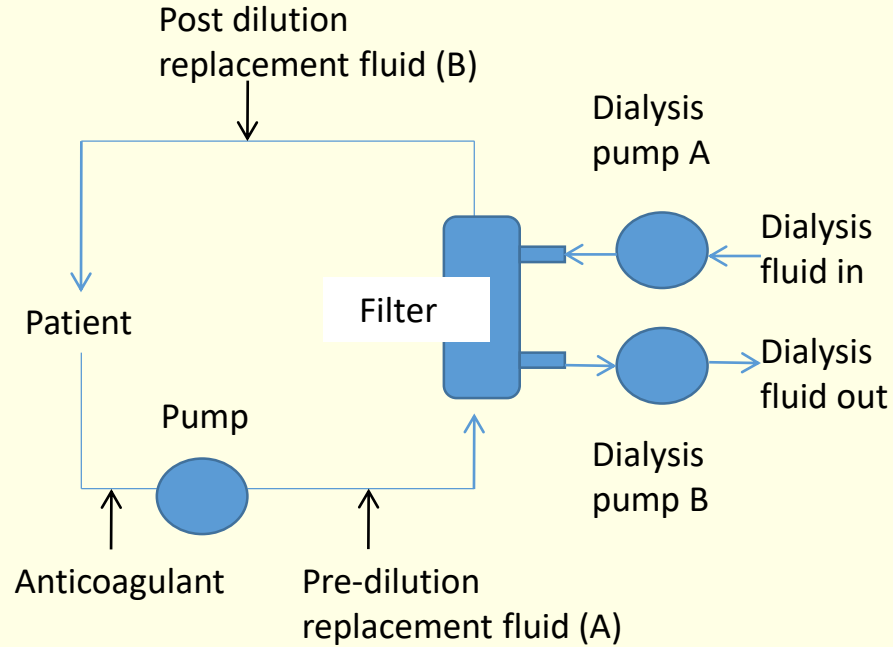
CVVH



- CRRT'nin en basit formu
- Plazma, elektrolitler ve moleküller basınç gradientinden geçer
- 30,000 daltona kadar olan moleküllerin temizlenmesini sağlar

KONVEKSİYON

CVVHDF

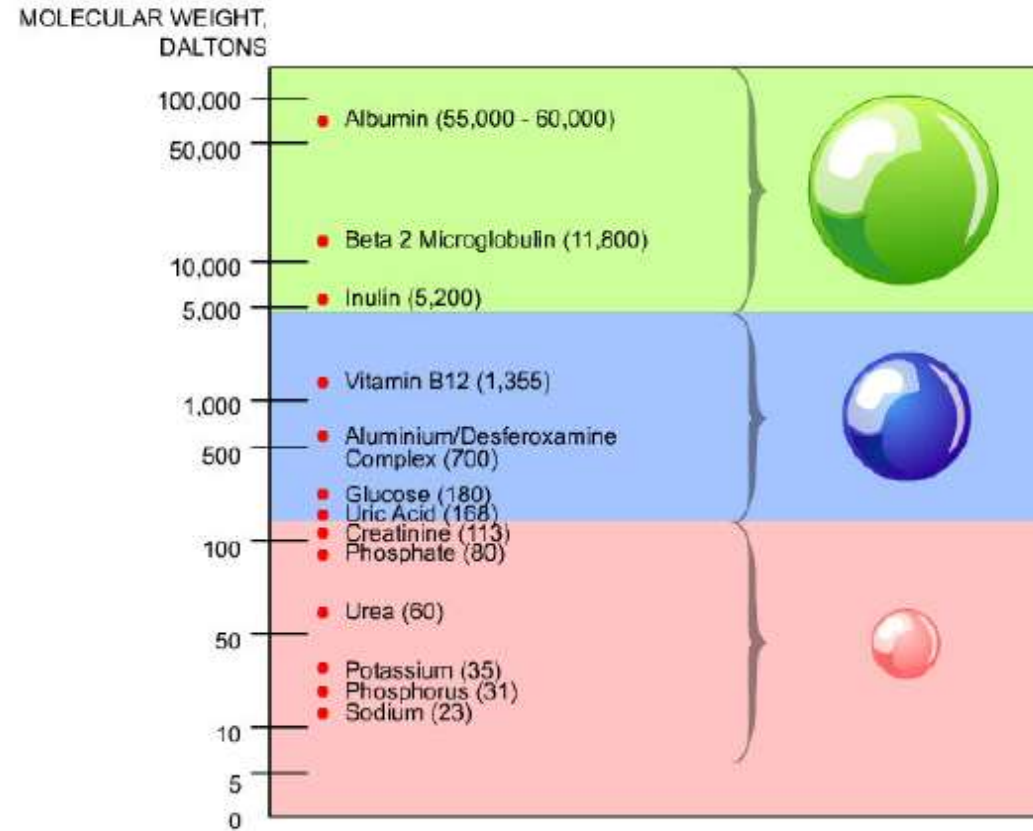


- Konveksiyon ve diffüzyonun faydalarını birleştirir

- $Cl_{df} = Q_f * S_c + Q_d * S_d$

KONVEKSİYON ve DİFFUZYON

Molecular weights



Small molecules

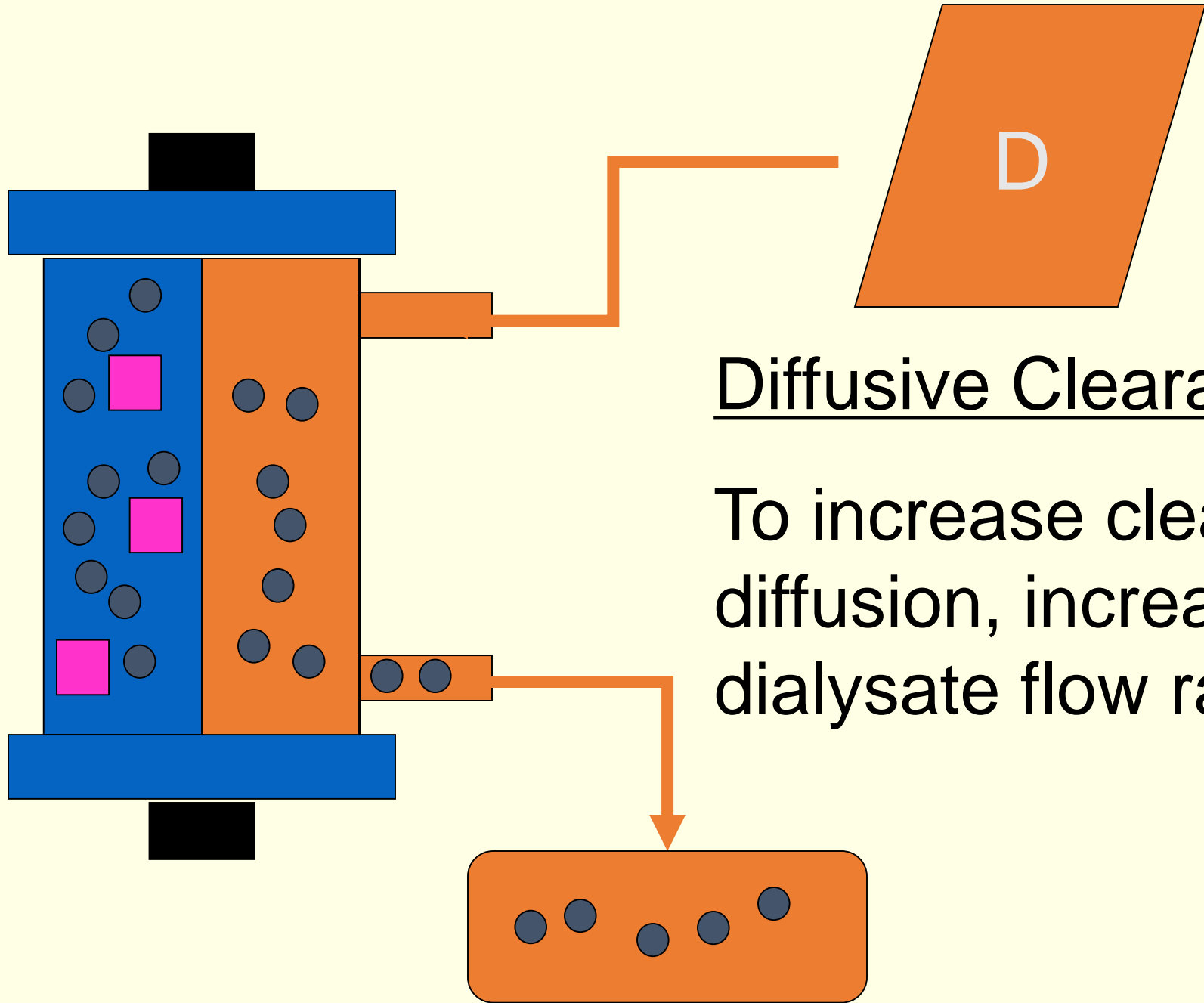
< 300 daltons, e.g., urea, creatinine, Na⁺

Intermediate molecules

500 - 5,000 daltons, e.g., B12

Large molecules

5,000 - 50,000 daltons, e.g., LMW proteins - beta 2 microglobulins, cytokines, myoglobin

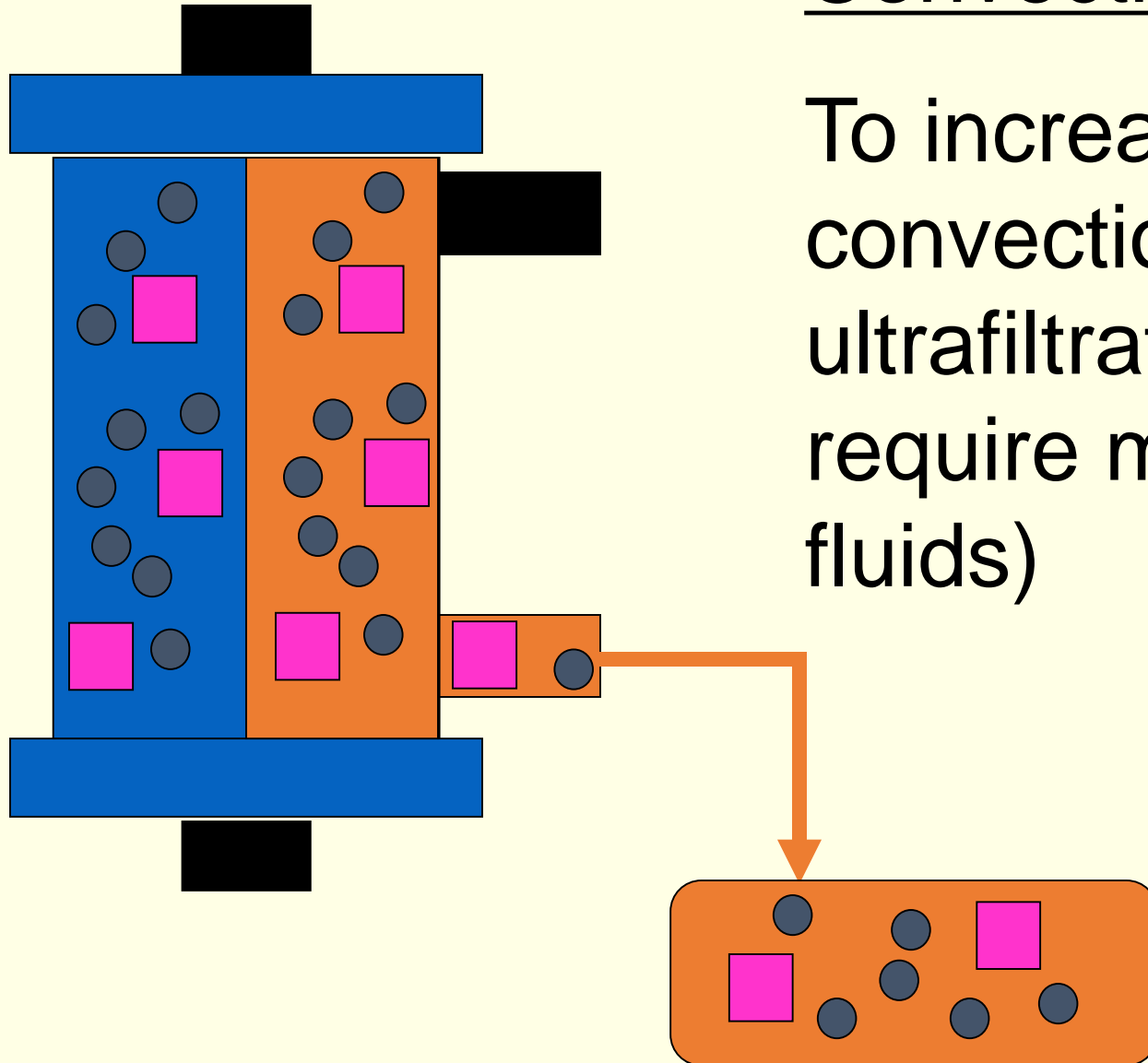


Diffusive Clearance

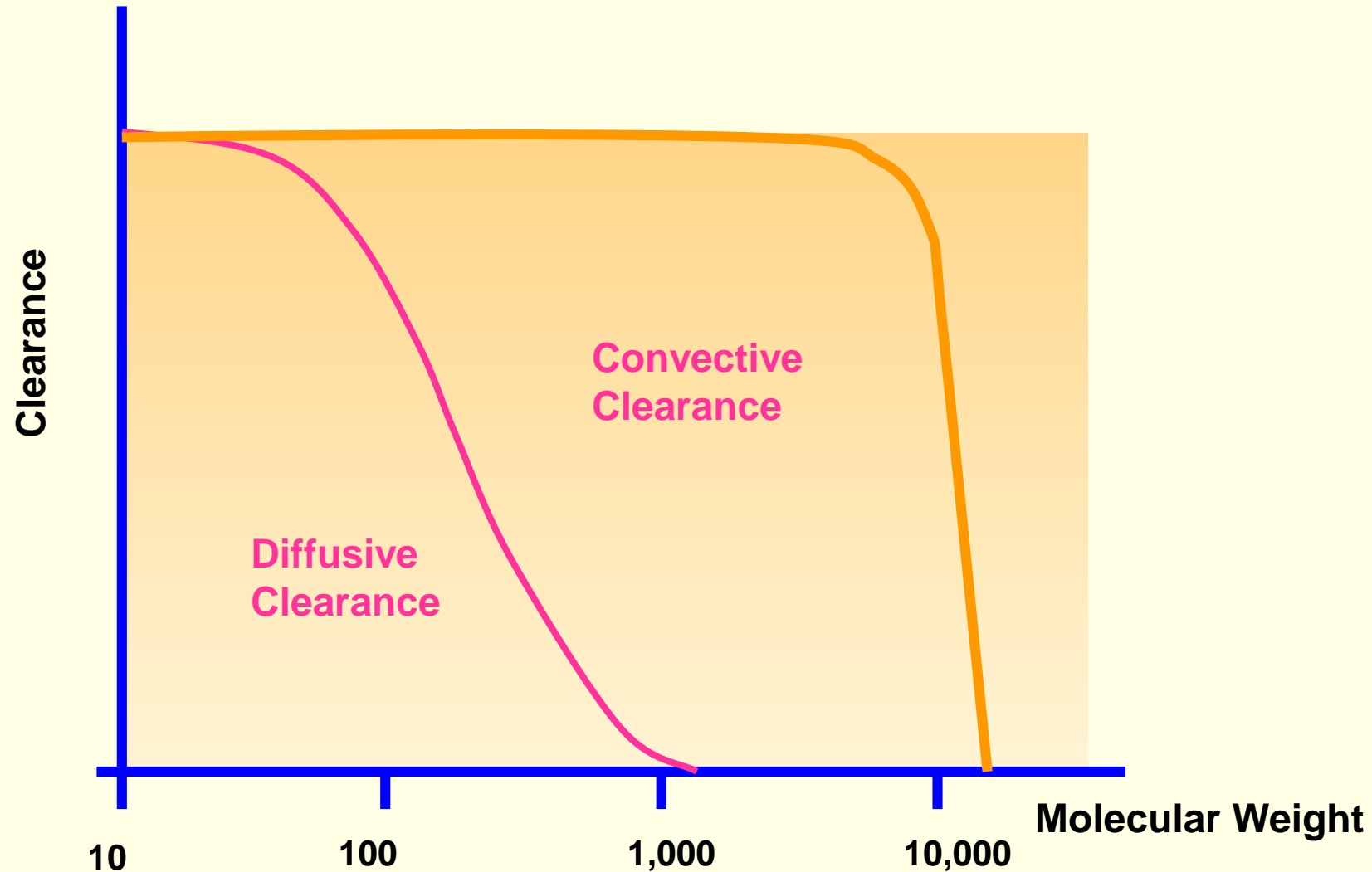
To increase clearance by diffusion, increase dialysate flow rate

Convective Clearance

To increase clearance by convection, increase ultrafiltration rate (will require more replacement fluids)



Convection + Diffusion = Confusion!



İlaçların ekstrakorporeal atılımını neler belirler

- Geçirgenlik katsayısı (s): bir ilacın membranı geçme kapasitesi
 - $S = C_{\text{effluent}}/C_{\text{plasma}}$ or $S = AUC_{\text{eff}}/AUC_p$
 - S'in en önemli belirleyicisi ilacın proteine bağlanma kapasitesi

Sieving Coefficients

Solute (MW)	Convective Coefficient	Diffusion Coefficient
<u>Urea (60)</u>	1.01 ± 0.05	1.01 ± 0.07
Creatinine (113)	1.00 ± 0.09	1.01 ± 0.06
Uric Acid (168)	1.01 ± 0.04	$0.97 \pm 0.04^*$
Vancomycin (1448)	0.84 ± 0.10	$0.74 \pm 0.04^{**}$
Calcium (protein bound)	0.67 ± 0.1	0.61 ± 0.07
Cytokines (large)	adsorbed	minimal clearance

*P<0.05 **P<0.01

Sieving Coefficient & Protein Binding

<u>Drug</u>	<u>Reported SC</u>	<u>Free Fraction</u>
Amikacin	0.93	0.95
Imipenem	0.78	0.80
Metronidazole	0.84	0.80
Penicillin	0.68	0.50
Ranitidine	0.78	0.85
Vancomycin	0.80	0.90
Valproic Acid	0.22	0.10

Filtrenin özellikleri

- **Membran**

- Hidrofobik, adsorpsiyon
- Por boyutları
- filtrenin ömrü uzadıkça klerens azalır

- **Akım hızları**

- Kan akım hızı & dializat akım hızı
- Hız arttıkça klerens artar

RESEARCH

Open Access

A multicenter study on the effect of continuous hemodiafiltration intensity on antibiotic pharmacokinetics

Darren M Roberts^{1*}, Xin Liu^{2,3,4}, Jason A Roberts^{1,5}, Priya Nair⁶, Louise Cole⁷, Michael S Roberts^{2,3,4}, Jeffrey Lipman^{1,5}, Rinaldo Bellomo⁸ and On behalf of the RENAL Replacement Therapy Study Investigators

Abstract

Introduction: Continuous renal replacement therapy (CRRT) may alter antibiotic pharmacokinetics and increase the risk of incorrect dosing. In a nested cohort within a large randomized controlled trial, we assessed the effect of higher (40 mL/kg per hour) and lower (25 mL/kg per hour) intensity CRRT on antibiotic pharmacokinetics.

Methods: We collected serial blood samples to measure ciprofloxacin, meropenem, piperacillin-tazobactam, and vancomycin levels. We calculated extracorporeal clearance (CL), systemic CL, and volume of distribution (Vd) by non-linear mixed-effects modelling. We assessed the influence of CRRT intensity and other patient factors on antibiotic pharmacokinetics.

Results: We studied 24 patients who provided 179 pairs of samples. Extracorporeal CL increased with higher-intensity CRRT but the increase was significant for vancomycin only (mean 28 versus 22 mL/minute; $P = 0.0003$). At any given prescribed CRRT effluent rate, extracorporeal CL of individual antibiotics varied widely, and the effluent-to-plasma concentration ratio decreased with increasing effluent flow. Overall, systemic CL varied to a greater extent than Vd, particularly for meropenem, piperacillin, and tazobactam, and large intra-individual differences were also observed. CRRT dose did not influence overall (systemic) CL, Vd, or half-life. The proportion of systemic CL due to CRRT varied widely and was high in some cases.

Conclusions: In patients receiving CRRT, there is great variability in antibiotic pharmacokinetics, which complicates an empiric approach to dosing and suggests the need for therapeutic drug monitoring. More research is required to investigate the apparent relative decrease in clearance at higher CRRT effluent rates.

Trial registration: ClinicalTrials.gov NCT00221013. Registered 14 September 2005.

- CRRT yoğunluğunun antibiyotiklerin FK'i üzerine etkisi
 - akım hızı: 40 ml/kg/saat
 - akım hızı: 25 ml/kg/saat
- Cipro, meropenem, vanko, piperasilin-tazo
 - İlaç düzeyleri
 - Ekstrakorporeal klerens
 - Sistemik klerens
 - Vd, t1/2
- Yüksek akımlı CRRT de ekstrakorporeal klerens artıyor
 - Ancak sadece vanko istatistiksel olarak anlamlı
 - Kişisel farklılıklar çok belirgin

Antibiotic Dosing in Continuous Renal Replacement Therapy



Alexander R. Shaw and Bruce A. Mueller

Appropriate antibiotic dosing is critical to improve outcomes in critically ill patients with sepsis. The addition of continuous renal replacement therapy makes achieving appropriate antibiotic dosing more difficult. The lack of continuous renal replacement therapy standardization results in treatment variability between patients and may influence whether appropriate antibiotic exposure is achieved. The aim of this study was to determine if continuous renal replacement therapy effluent flow rate impacts attaining appropriate antibiotic concentrations when conventional continuous renal replacement therapy antibiotic doses were used. This study used Monte Carlo simulations to evaluate the effect of effluent flow rate variance on pharmacodynamic target attainment for cefepime, ceftazidime, levofloxacin, meropenem, piperacillin, and tazobactam. Published demographic and pharmacokinetic parameters for each antibiotic were used to develop a pharmacokinetic model. Monte Carlo simulations of 5000 patients were evaluated for each antibiotic dosing regimen at the extremes of Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines recommended effluent flow rates (20 and 35 mL/kg/h). The probability of target attainment was calculated using antibiotic-specific pharmacodynamic targets assessed over the first 72 hours of therapy. Most conventional published antibiotic dosing recommendations, except for levofloxacin, reach acceptable probability of target attainment rates when effluent rates of 20 or 35 mL/kg/h are used.

© 2017 by the National Kidney Foundation, Inc. All rights reserved.

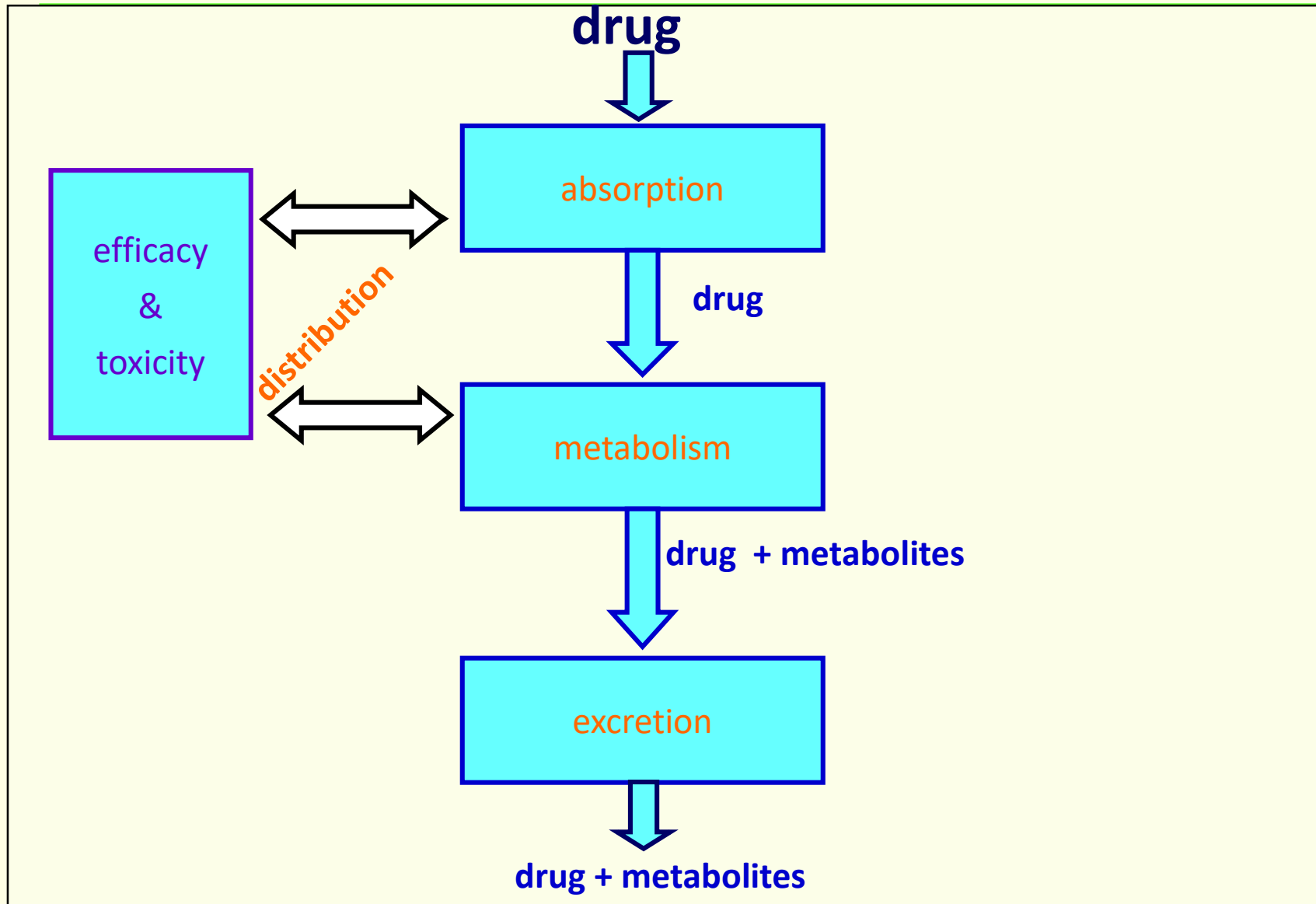
Key Words: Antibiotics, Acute kidney injury, Renal replacement therapy, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics

Sefepim, seftazidim, levofloksasin, meropenem, piperasilin, tazobaktam

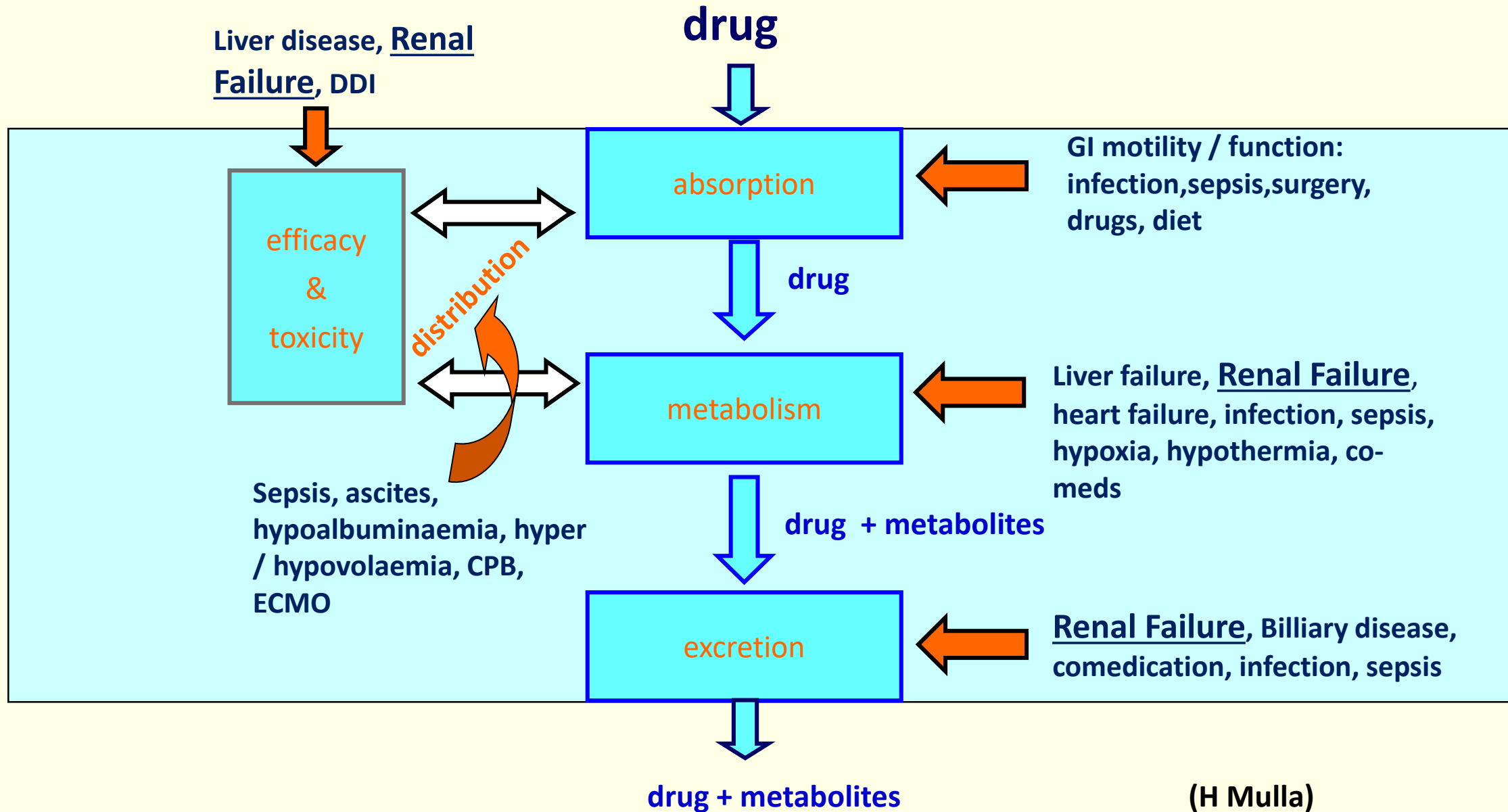
(CVVHD) Diyalizat akım hızı 20 vs 35 ml/kg/dk

SONUÇ: Her iki akım hızında da levofloksasin hariç hepsi etkin düzeye ulaşmıştır.

Farmakokinetik (Pk)



Kritik hastada Farmakokinetik



Kritik hastalığın farmakokinetiğe etkisi

	artar	azalır
Vd	Sıvı resüstasyonu Asit Kapiller kaçak Ödem	Dehidratasyon Hacim kaybı İshal/kusma
Pb	IVIG verme Albumin desteği Yeterli beslenme	Hipoproteinemi Hipoalbuminemi Asidoz / ateş / üremi İlaçların birbiri ile yarışması

Kritik hastalığın farmakokinetiğe etkisi

	Artar	Azalı
Cl	Hemodiyaliz Periton diyalizi CRRT	Oligurik AKI Anurik AKI Şok
T _{1/2}	Oligurik AKI Anurik AKI Şok	Hemodiyaliz Periton diyalizi CRRT

CRRT'de ilaç dozlarının uyarlanması

A blue-tinted landscape featuring a mountain range and a line of trees. The text "THE TRUTH IS OUT THERE" is overlaid in white, capital letters across the upper portion of the image.

THE TRUTH IS OUT THERE

ÇYBÜ'de CRRT altında ilaç dozlarının ayarlanması

- **Yükleme dozu**

- İlaçların «steady state» ulaşması zaman aldığından mutlaka yükleme dozu verilmesi önerilir

- **İdame dozu**

- İdame dozu renal fonksiyona göre ayarlanmalı
- $Fr_{CRRT} > 0.25$ & rezidü renal fonksiyon varsa idame dozun arttırılması gerekebilir??
- CRRT altında hastanın rezidü renal fonksyonu günler içinde değişiklik gösterebilir

CRRT'de ilaçların idame dozunun ayarlanması

1. Total kreatinin klerensine göre (CrCL)

- ekstrasorporeal ve endojen kreatinin klerenslerinin toplamı (CrCL)
- Modern CRRT tekniği ile kabaca ulaşılan CrCL: 25 – 50 ml/min.
- Bilinmeyen parametreler

2. Renal ve non renal klerensin hesaplanması

$$\text{CVVH Dose} = \frac{D_n \times [\text{CL}_{nr} + (Q_f \times S)]}{\text{CI}}$$

D_n = normal dose

CL_{nr} = non renal clearance

$Q_f \times S$ = extracorporeal clearance

CRRT'de ilaçların idame dozunun ayarlanması

3. Literatür taraması

- Genellikle erişkin çalışmaları
- İlaçların özellikleri hakkında fikir verir..onları kendi ilacımıza yorumlayabiliriz
- Ancak genellemeler tehlikeli olabilir!!
 - Hasta bazlı değişiklikler olacaktır

4. İlaç düzeylerinin ayarlanması

- Bazı ilaçlar için mümkün; aminoglikozidler, vankomisin gibi
- Doz düzenlemesi yapılırken farmakodinamik etkileri bilmek gerekir

- **İlacını tanı**

- Bu konudaki literatürü incele
- İlacın eliminasyon yollarını incele
- Farmakokinetik verileri incele
- İki önemli soruya yanıt ver;
 - İlaç yüksek dozlarda toksik midir?
 - Hasta için hangisi daha tehlikelidir: tedavi yetersizliği mi ilaç toksisitesi mi?

Anti fungal ilaçların özellikleri (vankomisin ref alınarak)

Drug	VOD (l/kg)	Protein Binding %	Mol Wt (gm/mol)	Elimination route
Fluconazole	0.7	12	306	renal
Itraconazole	10.7	99	705	hepatic
Voriconazole	4.6	58	349	renal
Micafungin	14	99	1270	stool
Caspofungin	9.7	99	1093	Stool
Amphotericin B	4	> 90	924	40% in urine
AmBisome (Liposomal Ampho B)	0.4	> 90	924	40% in urine
Abelcet Lipid Complex	131	> 90	924	40% in urine
Vancomycin	0.7	75	1450	renal

Amfoterisin B

- CVVHD ile temizlenmez
- Toksikite durumu varsa plazmaferez ve high flux HD
 - Ambisome: SPAD (single pass albümin diyalizi) ile klerensi düşük
 - Abelcet: CVVHDF vs replasman tedavisi almayan hasta: fark yok

Artif Organs 2006, 30: 118-21

Ann Pharmacother 2013 47

Int J Antimicrob Agents 2103 42:335-42

Vorikonazol

- Peritona çok iyi geçer ama PD ile temizlenmez

Am J Kid Dis 2005 45:162-166

- CVVHDF ilaç düzeyini etkilemez (kc fxn normal ise)

J Antimicrob Chemother 2007 60:1085-1090

- CVVH'te doz ayarlamak gerekmiyor

Ther Drug Monit 2011 33:393-397

Flukonazol

- CVVH: denge kurulduktan sonra doz ayarlaması gerekmez
- SLED ile %72 klerens (6 saat sonra)
- HD: %34

Int J Antimicrob Agents 2015 45:192-195

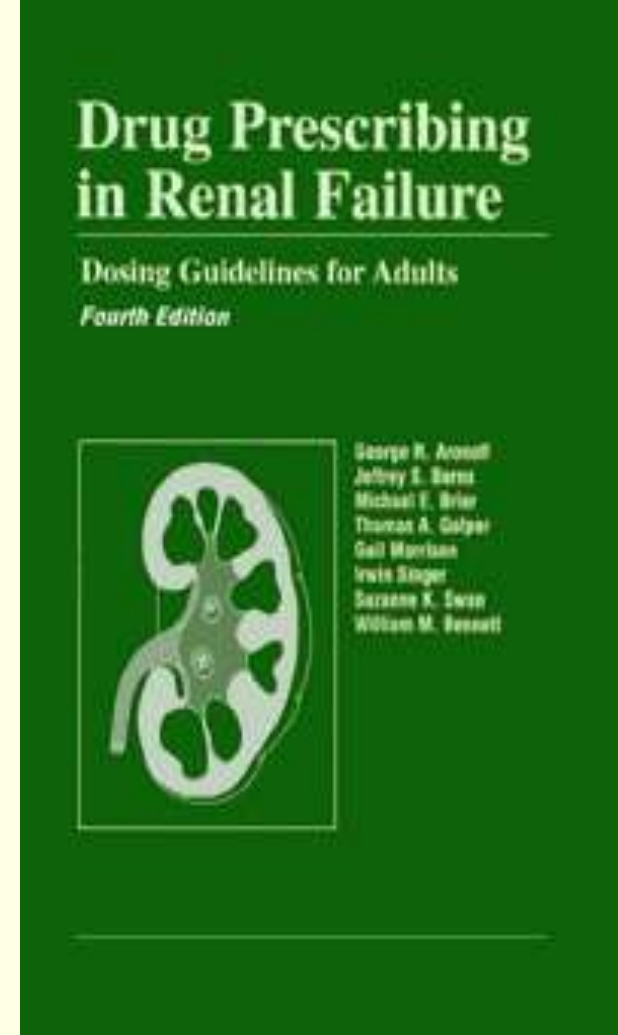
When in doubt, start here***.....

Thimothy Bunchman

- Blood flow, filter type are not very important.
- Find out
 - **In CVVHD:** Dialysate flow rate (ml/hr)
 - Usually 2 L/1.73m²/hr (**33 mL/1.73m²/min**)
 - **In CVVH:** Substitution Fluid rate (ml/hr)
 - Usually 2 L/1.73m²/hr (**33 mL/1.73m²/min**)
- Add this to patient's native Cr Cl (ml/1.73m²/min)
- **This is patient's new Cr Cl → dose accordingly**
- Works in most cases...is good enough for initial estimates. Follow up with drug level monitoring.

Böbrek yetmezliğinde ilaç reçete edilmesi: *George Aronoff et al*

- Genellikle farmakologlar tarafından yazılmış
- <http://www.kdp-baptist.louisville.edu/renalbook/>
- Yeni ilaçlar için de öneriler var
- IHD ve CRRT için doz önerileri
- Pediatrik doz önerileri
- İlaçların farmakodinamiği hakkında bilgi



← Fentanyl

Metabolism/Excretion

Hepatic, minimal renal excretion

Plasma Protein Binding %

80-85

Dose For Normal Renal Function

0.5-2 µg/kg dose or 1-5 µg/kg/hr continuous

Adjustment For Renal Function Gfr, Mi/Min/1.73M2 30-50

75%

Adjustment For Renal Function Gfr, Mi/Min/1.73M2 10-29

75%

Adjustment For Renal Function Gfr, Mi/Min/1.73M2 <10

50%

Supplement For Dialysis [Recommendation Level]: Ihd

IHD: 50%

Supplement For Dialysis [Recommendation Level]: Pd

PD: 50%

Supplement For Dialysis [Recommendation Level]: Crrt


CRRT: 75%, titrate to effect, [B]


References

Hodges UM, Berg S, Naik SK, Bower S, Lloyd-Thomas A, Elliot M. Filtration of fentanyl is not the cause of the elevation of arterial blood pressure associated with post-bypass ultrafiltration in children. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1994; 8: 653-7. [PMID: 7880994]



Antibiotic Dosing in Sustained Low-Efficiency Dialysis in Critically Ill Patients

Sidharth Kumar Sethi^{1*}, Vinod Krishnappa^{2,3*}, Nisha Nangethu², Paul Nemer², Lawrence A. Frazee⁴, and Rupesh Raina^{2,5} 

Canadian Journal of Kidney Health
and Disease
Volume 5: 1–12
© The Author(s) 2018
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/2054358118792229
journals.sagepub.com/home/cjk


Abstract

Purpose of review: Sustained low-efficiency dialysis (SLED) is increasingly used as a renal replacement modality in critically ill patients with acute kidney injury (AKI) and hemodynamic instability. There is, therefore, a greater need for the understanding of the antibiotic dosage and pharmacokinetics in these patients, to provide them with optimal therapy.

Sources of information: PubMed/Medline, Embase, and Google Scholar.

Methods: PubMed/Medline, Embase, and Google Scholar databases were searched using a combination of key words: dialysis, end stage renal disease, renal failure, sustained low efficiency dialysis, extended daily dialysis, prolonged intermittent renal replacement therapy (PIRRT), and antibiotic dosing. Studies that investigated antibiotic dosing and pharmacokinetics during SLED/extended daily dialysis/PIRRT were selected for this review.

- SLED metaanalizi (erişkin); 11 makale
1. Antibiyotiklerin farmakokinetiği
 2. Önerilen dozları

Table 1. (continued)

Study	Drug	Dose	No. of subjects	Dialysis machine	SLED characteristics	Pharmacokinetics in SLED	Recommendations
Czock et al ^{13b}	Levofloxacin	Single dose of 250/500 mg IV 12 h prior to dialysis	5	GENIUS batch system (Fresenius Medical Care, Bad homburg) with polysulfone high-flux dialyzer with surface area 1.3 m ²	Mean blood and dialysate flow 161 ± 4 mL/min. Dialysis duration 481 ± 9 min	Mean half-life 10.3 h and mean clearances 2.93 L/h and 3.12 L/h based on analysis method. Mean volume of distribution 1.71 L/kg	Dosage adjustment is necessary and drug should be given after dialysis
Lorenzen et al ¹⁴	Ampicillin/sulbactam	Single dose of 2 g/1 g IV 3 h prior to dialysis					
Multiple doses of 2 g/1 g twice daily for 4 days	12	GENIUS batch system (Fresenius Medical Care, Bad homburg) with polysulfone high-flux dialyzer with surface area 1.3 m ²	Mean blood and dialysate flow 162 ± 6 mL/min. Dialysis duration 442 ± 77 min	Mean volume of distribution for ampicillin/sulbactam were 13.1 ± 11.1 L and 22 ± 21.8 L, respectively, mean half-life 2.8 ± 0.8 h and 3.5 ± 1.5 h, respectively, mean clearances 80.1 ± 7.7 mL/min and 83.3 ± 12.1 mL/min, respectively			
No significant drug toxicity with twice daily dosing	Twice daily dosing 2 g/1 g with one dose given after dialysis						
Clajus et al ¹⁵	Trimethoprim/sulfamethoxazole	15 mg/kg/d and 95 mg/kg/d IV	1	GENIUS batch system (Fresenius Medical Care, Bad homburg) with polysulfone high-flux dialyzer with surface area 1.3 m ²	Mean blood and dialysate flow 170 ± 41 mL/min. Dialysis duration 442 ± 101 min	Clearances 94 ± 20.2 mL/min and 51 ± 18.8 mL/min, respectively	Further studies needed to establish dosing recommendations
Strunk et al ¹⁶	Colistin	6 million units loading dose and 3 million units every 8 h	1	High flux 1.3 m ² dialyzer	Mean blood and dialysate flow rate 191 mL/min and 121 mL/min, respectively. Average dialysis duration 552 min	Colistin clearance 54-71 mL/min and colistin methanesulfonate 25-62 mL/min	Recommends loading dose of 6 million units and maintenance of 3 million units every 8 h
Konig et al ¹⁷	Ceftazidime	1-2 g IV over 30 min 8-12 hourly	16	Genius batch system (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) with Fresenius FX 60 filter (surface area 1.4 m ²)	Mean duration of SLED 299 min. Mean blood/dialysate flow rate 264 mL/min and mean ultrafiltration 540 mL/h	Mean clearance on SLED was 5.32 L/h versus 1.06 L/h off SLED. PTA for 50% fT > _{MIC} was 98% at a dose of 1g IV 8 hourly.	Ceftazidime at a dose of 1g IV 8 hourly and 2g IV 12 hourly is adequate for attaining 50% fT > _{MIC} and 100% fT > _{MIC} respectively, for susceptible pathogens (MIC ≤ 8mg/L)

Note. SLED = sustained low-efficiency dialysis; kg = kilogram; IV = intravenous; PTA = probability of the target attainment; fT >MIC = blood levels of the given drug to be more than minimum inhibitory concentration for a specified duration of the dosing interval; fTA = fractional target attainment.

^aDenotes single study but 2 different antibiotics.

^bDenotes single study but 2 different antibiotics.

*Slow daily home dialysis

Table 1. CVVHD Dosing Recommendations

Drug	Loading Dose for CRRT	Standard Anephric Dose	Dose by CVVHD Dialysate Flow Rate			Ref.
			1 L/h	2 L/h	3-4 L/h	
Aminoglycosides		Provide loading dose then dose per TDM	Provide loading dose then dose per TDM; patients may require repeat dosing q24h at flow rates >1 L/h			1, 2
Amikacin	10 mg/kg					
Gentamicin	3 mg/kg					
Tobramycin	3 mg/kg					
Acyclovir ^a	NA	2.5-5 mg/kg q24h	5-7.5 mg/kg q24h	5-10 mg/kg q24h	5-10 mg/kg q12h ^b	1, 2
Ampicillin/sulbactam	3 g	1.5-3 g q24h	1.5-3g q8h	1.5-3g q6-8h ^b	1.5-3g q6h ^b	1, 2
Aztreonam	2 g	1-2 g q24h	1 g q8h or 2 g q12h	1g q8h or 2 g q12h	2 g q8h ^b	1
Cefazolin	2 g	1-2 g q24h	1 g q8h or 2 g q12h	1 g q8h or 2 g q12h	2 g q8h ^b	1
Cefepime (Standard dose)	2 g	1 g q24h	1 g q8h	1 g q6h	2 g q8h ^b	1, 2, 3, 4, 18
Cefepime (High dose for neutropenic fever)	2g	1 g q24h	2g q12h		2g q8h	
Ceftazidime	2 g	1 g q24h	1 g q8h or 2 g q12h	1 g q8h or 2 g q12h	2 g q8h ^b	1, 2
Ceftolozane/tazobactam ^c	1.5 g	150 mg q8h	375 mg q8h	750 mg q8h	1.5g q8h	16
Colistin	NA	50 mg q12h	2.5 mg/kg q24h	2.5 mg/kg q24h	2-3 mg/kg q12h	1, 2, 13, 22, 23
Daptomycin	NA	6 mg/kg q48h	4-6 mg/kg q24hr	6 mg/kg q24hr	6-8 mg/kg q24h	1, 2, 5, 6, 19
Ertapenem	1g	500mg IV q24h	1g IV q24h			13
Fluconazole ^d	800 mg (12 mg/kg)	400 mg (6 mg/kg) after HD three times weekly	400 mg q24h 800 mg q24h	800 mg q24h	800 mg q24h	1, 2, 7
Ganciclovir	5 mg/kg	1.25 mg/kg after HD three times weekly	2.5 mg/kg q24h	5 mg/kg q24h or 2.5 mg/kg q12h	5 mg/kg q12h	1, 12
Levofloxacin	500 mg	250-500 mg q48h	250-750 mg q24h			1, 2, 17
Meropenem (Standard dose)	1-2 g	500-1000 mg q24h	500 mg q8h	500 mg q8h	500 mg q6h	1, 2, 3, 9
Meropenem (High dose for meningitis, cystic fibrosis, or MIC of 4 mcg/mL)	2 g	2g IV q24h	2g q12h		2g q8h	
Oseltamivir	NA	If not undergoing HD – Not recommended; If undergoing HD – 30 mg after every HD cycle	150 mg q12h			
Piperacillin/tazobactam ^f EI	NA	4.5 g EI q12h	4.5 g EI q8h			10, 15
Trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX)	10 mg/kg	Severe infections/PJP: 7.5-10 mg/kg/day (TMP) divided q12-24h	10 mg/kg/day (TMP) divided q12h			20, 21
Vancomycin	20-25 mg/kg	Provide loading dose then dose accordingly to obtain serum concentrations within desired range	Provide loading dose then dose patients 10-15 mg/kg q24h and adjust accordingly to obtain serum concentrations within desired range			1, 11

Abbreviations: EI, extended infusion (4 hours); HD, hemodialysis; NA, not applicable; PJP, *Pneumocystis jiroveci* pneumonia; TDM, therapeutic drug monitoring

^aUse lower dose for mucocutaneous HSV and higher dose for HSV encephalitis or VZV

Sonuç

- Daha sağlıklı veriler elde edilene kadar, kullandığınız ilaç nefrotoksik değilse, düşük dozda kalmak yerine yüksek dozda olmayı tercih edin!!!