

Antibiotikadosering vid nedsatt njurfunktion

Del 1

Inventering av svenska doseringsriktlinjer

Del 2

Evidensläge för meropenemdosing vid nedsatt, ej dialyskrävande, njurfunktion

Anna Hill

ST-läkare Klinisk mikrobiologi
Akademiska sjukhuset Uppsala
RAF-praktikant 2020–2022

Inledning

Reducerade antibiotikadoser vid nedsatt njurfunktion tillämpas brett inom sjukvården. Trots frekvent användning var hypotesen att evidensbaserat underlag för justerade doser är bristfälligt. Syftet med detta arbete var därför att:

- Undersöka hur dosering av antibiotika till denna patientgrupp ser ut i Sverige, se del 1 *"Inventering av svenska doseringstabeller"*
- Kartlägga befintliga evidens för meropenem, se del 2 *"Evidensläge för meropenemdosing vid nedsatt, ej dialyskrävande, njurfunktion"*

Del 1

Inventering av svenska doseringstabeller

En mailförfrågan riktades hösten 2021 till STRAMA-representanter i samtliga 21 regioner avseende vilka doseringsriktlinjer vid nedsatt, ej dialyskrävande, njurfunktion som tillämpades i regionen. Svar erhöles från 16 regioner. Av dessa angav samtliga att man i varierande utsträckning använder STRAMA-appen. I tillägg till denna angav flera regioner bruk av lokalt framtagna riktlinjer; via lokala STRAMA eller lokal läkemedelskommitté, Janusinfo¹ eller från Stanford².

Resultat

De olika regionala doseringsriktlinjerna sammanställdes efter respektive GFR-intervall och jämfördes utifrån STRAMAs app som referens, se tabell 1–5.

	Samma dos som STRAMA-appen	*	Vid icke livshotande infektioner
	Högre dos än STRAMA-appen	**	Vid GFR >30 ges den högre dosen
	Lägre dos än STRAMA-appen	***	Toxiska sulfametaboliter ansamlas vid nedsatt njurfunktion.
-	Rekommendation saknas		Pat >70 år maxdos trim/sulfa 400/80 mg 1 x 2.
NF	Neutropen feber		Vid GFR < 40 undvik trimsulfapreparat.
VGR	Region Västra Götaland		
a	Då STRAMA Sthlm kategoriserar njurfunktionen efter andra GFR-intervall gäller jämförelsen enbart detta intervall.		

		>90 ^a				
GFR > 80 ml/min	STRAMA app	STRAMA Sthlm (GFR >90)	VGR	STRAMA Skåne*	STRAMA Gävleborg	Uppsala
Ampicillin	2 g x 3				-	
Bensylpenicillin	1-3 g x 3			3 g x 3		
Cefotaxim	1 g x 3					
Ceftazidim	2 g x 3 (NF 1 g x 4)	1-2 g x 3	1 g x 3 (NF x 4)	1 g x 3-4	1 g x 3	
Cefuroxim	1,5 g x 3	0,75-1,5 g x 3	-	-	0,75-1,5 g x 3	
Ciprofloxacin iv	0,4 g x 2					
Ciprofloxacin po	0,5 g x 2					
Flukloxacillin	1 g x 3			-	0,75-1 g x 3	
Imipenem	0,5 g x 4, 1 g x 3	0,5-1 g x 3-4	-	0,5-1 g x 3	0,5 g x 3	1 g x 3
Kloxacillin	2 g x 3			2 g x 3-4		2 g x 3-4
Levofloxacin	0,5 g x 1	-	-	0,5 g x 1-2		-
Meropenem	1 g x 3		0,5 g x 3 (NF x 4)		0,5-1 g x 3	
Piperacillin-tazobactam	4 g x 3			4 g x 3-4		4 g x 3-4 (x 4 vid PA, VAP, NF)
Trimetoprim-sulfa iv/po	160/800 mg x 2					

Tabell 1. Antibiotikadosering vid GFR >80 ml/min, regionala riktlinjer i jämförelse med STRAMA-appen.

		60-80 ^a	40-60 ^a				
GFR 41-80 ml/min	STRAMA app	STRAMA Sthlm (GFR 60-89)	STRAMA Sthlm (GFR 30-59)	VGR	STRAMA Skåne*	STRAMA Gävleborg	Uppsala
Ampicillin	2 g x 3					-	
Bensylpenicillin	1-3 g x 3				3 g x 3		
Cefotaxim	1 g x 3						
Ceftazidim	1 g x 2 (NF x 3)	1 g x 3	1 g x 2		1 g x 2-3		GFR >50 2 g x 3 GFR 31-50 1 g x 3
Cefuroxim	1,5 g x 3	0,75-1,5 g x 3	0,75-1,5 g x 3	-	-	0,75-1,5 g x 3	
Ciprofloxacin iv	0,4 g x 2						
Ciprofloxacin po	0,5 g x 2						
Flukloxacillin	1 g x 3				-	0,75-1 g x 3	
Imipenem	1 g x 3	0,5-0,75 g x 3-4	0,5 g x 3-4	-	0,5 g x 3	0,5 g x 3	
Kloxacillin	2 g x 3				1-2 g x 3		2 g x 3-4
Levofloxacin	0,5 g x 1	-	-	-			-
Meropenem	1 g x 3			0,5 g x 3 (NF x 4)		0,5-1 g x 3	
Piperacillin-tazobactam	4 g x 3				4 g x 3-4		4 g x 3-4 (PA, VAP, NF x 4)
Trimetoprim-sulfa iv/po	160/800 mg x 2						

Tabell 2. Antibiotikadosering vid GFR 41–80 ml/min, regionala riktlinjer i jämförelse med STRAMA-appen.

		30-40 ^a				
GFR 20-40 ml/min	STRAMA app	STRAMA Sthlm (GFR 30-59)	VGR	STRAMA Skåne*	STRAMA Gävleborg	Uppsala
Ampicillin	2 g x 3		2 g x 2	2 g x 2	-	2 g x 2-3**
Bensylpenicillin	1-3 g x 3		1-3 g x 2	3 g x 2	1-3 g x 2	1-3 g x 2-3**
Cefotaxim	1 g x 3		1 g x 2	1 g x 2	1 g x 2	1 g x 2-3**
Ceftazidim	0,5 g x 3 (första dos 1 g) (inkl NF)	1 g x 2	0,5 g x 2 (NF x 3)	0,5 g x 2-3	0,5 g x 1 (första dos 1 g)	GFR 31-50 1 g x 3, GFR 16-30 0,75 g x 2
Cefuroxim	1,5 g x 3	0,75-1,5 g x 3	-	-	0,75-1,5 g x 2	1,5 g x 2-3**
Ciprofloxacin iv	0,4 g x 1	0,4 g x 2				0,4 g x 1-2**
Ciprofloxacin po	0,5 g x 1	0,5 g x 2				0,5 g x 2, 0,75 g x 1**
Flukloxacillin	1 g x 3			-	0,75-1 g x 3	
Imipenem	1 g x 3	0,5 g x 3-4	-	0,5 g x 3	0,5 g x 3	
Kloxacillin	2 g x 3		1 g x 3	1 g x 3		
Levofloxacin	0,25 g x 1	-	-			-
Meropenem	1 g x 3		0,5 g x 2 (NF x 3)		0,5-1 g x 3	
Piperacillin-tazobactam	4 g x 3					
Trimetoprim-sulfa iv/po	80/400 mg x 2	160/800 mg x 2			Undvik!***	

Tabell 3. Antibiotikadosering vid GFR 20–40 ml/min, regionala riktlinjer i jämförelse med STRAMA-appen.

		15-20 ^a	0-15 ^a				
GFR <20 ml/min	STRAMA app	STRAMA Sthlm (GFR 15-29)	STRAMA Sthlm (GFR <15)	VGR	STRAMA Skåne*	STRAMA Gävleborg	Uppsala
Ampicillin	1 g x 2	2 g x 2				-	
Bensylpenicillin	1-3 g x 2	≤20 1-3 g x 2			3 g x 2		
Cefotaxim	1 g x 2	≤20 1 g x 2	1 g x 2 (GFR < 5, första dos 1 g, sed 0,5 g x 3)				
Ceftazidim	Första dos 1 g, sed 0,5 g x 1 (NF x 2)	1 g x 1	0,5 g x 1	0,5 g x 1 (NF x 2)	0,5 g x 1-2	0,5 g x 1	GFR 16-30 0,75 g x 2, GFR 6-15 0,75 g x 1, GFR <6 0,75 g v 48 h
Cefuroxim	0,75 g x 2		0,75 g x 1	-	-	-	
Ciprofloxacin iv	0,4 g x 1						
Ciprofloxacin po	0,5 g x 1		0,25-0,5 g x 1				0,75 g x 1
Flukloxacillin	0,5-1 g x 3 (GFR < 10 överväg dosminskn alt förlängt intervall)	1 g x 3	1 g x 2-3	0,5-1 g x 3	-	-	1 g x 3. Dosreducera v leversvikt.
Imipenem	0,5 g x 2	0,25-0,5 g x 2	0,25 g x 2 (anv ej vid GFR ≤5 ml/min)	-		Undvik!	0,5-1 g x 2. Vid UTI o stabil pat rek den lägre dosen.
Kloxacillin	1-2 g x 3	2 g x 3	1 g x 3	1 g x 3	1 g x 3	1 g x 3	2 g x 3
Levofloxacin	0,125 g x 1	-	-	-		-	-
Meropenem	1 g x 2	1 g x 2-3		0,5 g x 2		0,5-1 g x 2	0,5 - 1 g x 2. Vid UTI o stabil pat rek den lägre dosen.
Piperacillin-tazobactam	4 g x 2	4 g x 3					
Trimetoprim-sulfa iv/po	Undvik	80/400 mg x 2	Undvik			Undvik!***	Individuell bedömning.

Tabell 4. Antibiotikadosering vid GFR <20 ml/min, regionala riktlinjer i jämförelse med STRAMA-appen.

Samtliga granskade regionala riktlinjer (Gävleborg, Uppland, Västra Götaland, Skåne) frånsett STRAMA Stockholm graderar njurfunktionen efter samma GFR-gränser som STRAMA-appen. Vissa har indikationsspecifik dosering angiven och flera skiljer ut till exempel neutropen feber. Flera alternativ avseende dos och intervall kan förekomma för samma GFR-intervall. Region Skånes tabell avser dosering vid icke livshotande infektioner.

Sammantaget försvåras jämförelsen av tabellernas olika upplägg, men vissa större skillnader kan utläsas.

- Jämfört med STRAMA-appen ses för ampicillin, bensylpenicillin och cefotaxim utglesning av doser från 3- till 2-dos redan vid GFR 30–40 i samtliga regioner, jämfört med STRAMA-appen som sänker vid GFR <20. För bensylpenicillin rekommenderas i Skåne genomgående dos om 3 g, där STRAMA-appen anger 1–3 g.
- För ceftazidim och imipenem varierar både doser och dosintervall. Bruk av laddningsdos skiljer sig åt, liksom om specifik dosering vid neutropen feber omnämns.
- För piperacillin/tazobactam är förekommande regimer samstämmiga med STRAMA-appens oavsett njurfunktion.
- För meropenem förekommer lägre doser jämfört med STRAMA-appens i alla njurfunktionsintervall (se tabell 5).

	GFR	STRAMA app	STRAMA Sthlm	VGR	STRAMA Skåne	STRAMA Gävleborg	Uppsala
Meropenem	>80	1 g x 3		0,5 g x 3 (NF x 4)		0,5-1 g x 3	
	41-80	1 g x 3		0,5 g x 3 (NF x 4)		0,5-1 g x 3	
	20-40	1 g x 3		0,5 g x 2 (NF x 3)		0,5-1 g x 3	
	<20	1 g x 2	GFR 15-29 1 g x 2-3 GFR <15 1 g x 2	0,5 g x 2		0,5-1 g x 2	0,5 - 1 g x 2. Vid UTI o stabil pat rek den lägre dosen.

Tabell 5. Meropenemdoser, regionala riktlinjer i jämförelse med STRAMA-appen.

Slutsats

Sammantaget vore en ökad nationell harmonisering rimlig då rekommendationer även för de vanligast använda preparaten varierar i olika grad med både högre och lägre doser, varierande doseringsintervall samt olika GFR-gränser för justerade doser. Skillnaderna ökar med sjunkande njurfunktion. Där flera alternativ anges skulle det underlätta för användaren att ange på vilken indikation respektive regim rekommenderas; både för att undvika suboptimal terapi samt stärka ordnatören i sitt beslut.

Ett pågående arbete med harmonisering av dosrekommendationer genomförs av nationella STRAMA i samråd med RAF. Efter denna sammanställning som gjordes under 2021–2022 har vissa doser i STRAMA-appen justerats. Europeiska riktlinjer från ESCMID är under framtagande.

Del 2

Evidensläge för meropenemdoser vid nedsatt, ej dialyskrävande, njurfunktion

Som nämnts inledningsvis var hypotesen att evidensbaserat underlag för justerade doser är bristfälligt trots frekvent tillämpning av dosjustering vid nedsatt njurfunktion. Dosering skiljer sig åt i olika riktlinjer. Vid en jämförelse av rekommenderade doser för meropenem mellan STRAMA-appen och FASS³, Stanford² och Janusmed¹ ses att i de tre senare rekommenderas utglesning till 2-dos vid GFR <50 ml/min. STRAMA-appen rekommenderar normaldos vid GFR >20 och därunder utglesning till 2-dos. Samtliga rekommenderar även dosreducering till 0,5 g/(enhetsdos) x 2 vid GFR <25, där STRAMA-appen anger 1 g x 2 vid GFR <20. Sammantaget således rekommendation om lägre doser än STRAMA-appens (se tabell 6).

	FASS	STRAMA app	Stanford	Janusmed
Meropenem	KrCl >50 normaldos 0,5-1 g x 3 (Lunginf vid CF, ABM): 2 g x 3. KrCl 26-50 en enhetsdos x 2, krCl 10-25 0,5 enhetsdos x 2, krCl < 10 0,5 enhetsdos x 1. (Det finns begränsad erfarenhet för att stödja tillämpning av dessa dosjusteringar för enhetsdoser på 2 g).	GFR >20 1 g x 3 GFR <20 1 g x 2.	Standarddos (3 h infusion) (neutrop feber, pneumoni, PA): CrCl >50 1 g x 3 CrCl 26-50 1 g x 2 CrCl 10-25 0,5 g x 2 CrCl <10 0,5 g x 1. CF, meningit (3 h infusion): CrCl >50 2 g x 3 CrCl 26-50 2 g x 2 CrCl 10-25 1 g x 2 CrCl <10 1 g x 1.	GFR > 60 normaldos. GFR 26-50 standarddos x 2 GFR 10-25 0,5 standarddos x 2 GFR <10 0,5 standarddos x 1

Tabell 6. Meropenemdoser, doseringsriktlinjer från FASS, Stanford och Janusmed i jämförelse med STRAMA-appen.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska mål vid meropenembehandling

Meropenem har kort halveringstid om 1 h hos njurfriska. Låg proteinbindning om endast 2 % resulterar i hög andel fri koncentration i plasma, varför man vid beräkning av meropenemkoncentration i förhållande till MIC inte behöver ta hänsyn till eventuell proteinbindning, till skillnad från många andra preparat⁴.

För tidsberoende antibiotika, som betalaktamer, är tid över MIC ($T > MIC$), den viktigaste parametern för att förutse behandlingseffekt. Detta till skillnad från för koncentrationsberoende antibiotika där behandlingseffekt istället är korrelerad till uppnådd toppkoncentration, C_{max} . $T > MIC$ utgörs av andelen tid fri koncentration av antibiotika överstiger MIC-värdet för aktuell bakterie och uttrycks som $ft > MIC$.

I djurstudier på karbapenemer och in vitro har 40 % $ft > MIC$ visats ge maximal avdödning. EUCASTs rationaldokument⁵ för meropenem anger 35–55 % $ft > MIC$ för 1-2- $\log_{10}$ avdödning för gramnegativa patogener (*Enterobacterales*, *Pseudomonas*), för grampositiva patogener (*S. aureus*, *S. pneumoniae*), kring 40 %. I flera studier^{4, 6, 7, 8} resonerar man dock kring att högre koncentrationer krävs, framför allt vid svåra infektioner eller resistent isolat där aggressiva PK/PD-mål anges syfta till att förebygga resistensutveckling⁹, i tillägg till klinisk behandlingseffekt. Inom intensivvården rekommenderas ofta ett mål på 100% $ft > MIC$ ²⁴.

Skattning av njurfunktion

Njurfunktion uttrycks som glomerulär filtrationshastighet (GFR). Referensmetod för beräkning av GFR är beräkning av urinclearance av exogent tillsatt inulin. Då urinsamling och mätning av exogent

tillsatta substanser är svårhanterligt och därmed inte på ett enkelt sätt kan ge stöd för att till exempel snabbt beräkna läkemedelsdoser, har estimerad njurfunktion beräknad från plasmakreatinin i kombination med värdering av individuella faktorer, i praktiken etablerats som det dominerande sättet att uppskatta njurfunktion. Välkänt är dock att flera formler baserade på plasmakreatinin beror av patientens muskelmassa och därför riskerar bli missvisande för vissa patientgrupper.

I kliniska studier på meropenem har njurfunktion vanligen beräknats med Cockcroft-Gault (CG)¹⁰. CG anses idag vara en mindre tillförlitlig metod som riskerar överskatta njurfunktionen då hänsyn inte tas till tubulär sekretion av kreatinin, vilken vid nedsatt filtration i glomeruli kan stå för 10–40 % av kreatininutsöndringen¹¹. I en SBU-rapport från 2013 fastställdes att CG bör utrangeras till förmån för andra kreatinin- och/eller cystatin C-baserade formler som MDRD, CKD-EPI eller LM-rev som generellt har bättre noggrannhet och för fler patientgrupper¹¹.

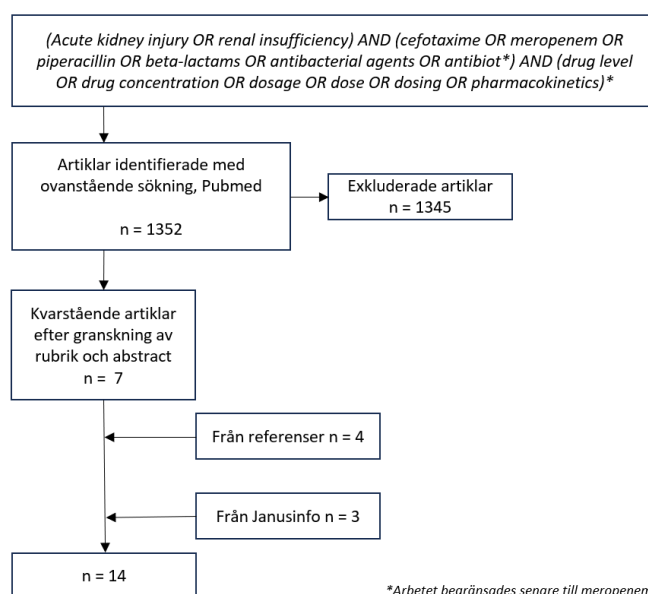
Farmakokinetik för meropenem vid nedsatt njurfunktion

Flera äldre studier^{12, 13, 14} på infektionsfriska patienter med kronisk njursvikt visar vid administration av en singeldos meropenem ett linjärt förhållande mellan total clearance och kreatininclearance. Halveringstiden för meropenem är omvänt proportionell mot clearance; det vill säga, halveringstiden ökar i relation till graden av nedsatt njurfunktion. Man drar därmed slutsatsen att kreatininclearance (såväl som GFR) kan användas för beräkning av justerade doser av meropenem vid nedsatt njurfunktion och föreslår förlängt doseringsintervall vid sjunkande clearance. I en nyare studie på kombinationspreparatet meropenem-vaborbactam ses samma samband¹⁵.

Då meropenem huvudsakligen utsöndras renalt, leder njursvikt till förlängd halveringstid och därmed att $ft > MIC$ ökar^{9, 12, 13, 14, 15, 16}.

Litteratursökning meropenem

En litteratursökning på Pubmed genomfördes för att kartlägga evidens för dosjustering av meropenem, se figur 1.



*Arbetet begränsades senare till meropenem.

Figur 1. Litteratursökning, Pubmed.

Resultat

Underlag från granskade studier utifrån litteratursökningen kartläggs i tabell 7 och 8.

Författare	Studiebeskrivning	Studiedos	PK/PD	Slutsats	Rekommenderade doser
Christensson, 1992	Sverige. Singeldos, pat m CKD , ingen infektion. 4 grupper, A-D. A GFR >80 (n=6); B GFR 30-80 (n=5); C GFR 5-29 (n=7); D GFR <5 (n=5)	0,5 h inf 0,5 g	Linear correlations between the GFR and the rates for total plasma clearance as well as renal clearance of meropenem. T½ increased with decreasing GFR. The differences in calculated creatinine clearance and measured GFR were not great, and our dosing recommendations might also be used with creatinine clearances.	Judging from the results of this investigation, it seems logical to base dosing recommendations on renal function as there is excellent linearity between the GFR and total clearance of meropenem.	GFR >50 0,5-1 g x 3-4; GFR 26-50 0,5-1 g x 2; GFR 0-25 0,25-0,5 g x 2; GFR <10 0,25-0,5 g x 1
Chimata, 1993	Japan. Singeldos, pat m CKD , ingen infektion, n=13. 3 grupper I-III. I CLCR >50, II CLCR 50-30, III CLCR <30.	0,5 h inf 0,5 g	A significant correlation was found between meropenem clearance from plasma and creatinine clearance. T½ increased and the CLR decreased with decreasing renal function.	From the results of our study, we recommend that the dosing intervals be prolonged in proportion to the decrease in GFR. Our study showed the accumulation of meropenem in subjects with reduced renal function.	Rekommenderar förlängd dosintervall vid nedsatt njurfunktion enligt: CLCR 30-50 1 dos x 2 CLCR < 30 1 dos x 1
Leroy, 1992	Frankrike. Singeldos, pat m CKD , ingen infektion. 3 grupper, I-III. I GFR 12-23 (n=6), II GFR 4-8 (n=4), III hemodialys	0,5 h inf 0,5 g	Total body clearance and renal clearance of unchanged meropenem are linearly related to creatinine clearance.	Recommendations regarding dosages of meropenem according to the degree of renal impairment may be proposed on the basis of excellent linearity of the relation between total clearance and renal clearance of meropenem and creatinine clearance.	To achieve mean steady-state concentrations of 4 ug/ml (i.e., 4xMIC for the most susceptible bacteria), the following dosage recommendations could be proposed in the treatment of systemic infections: GFR >80 1 dose x 3-4; GFR 30-80 1 dose x 2-3; GFR 10-30 0,5- 1 dose x 2. GFR <10 1 dose x 1.
Leroy, 1992	Frankrike. CKD (enb abstract), 26 patients with various degrees of renal impairment.	0,5 h inf 0,5 g	T½ was proportionately increased as renal function decreased. A significant linear relationship between total body clearance and creatinine clearance as well as between renal clearance and creatinine clearance was observed.		
Rubino, 2018	USA. Singeldos, pat m CKD , ingen infektion. 5 grupper I-V. I GFR >90 (n=8), II GFR 60-89 (n=8), III GFR 30-60 (n=8), IV GFR <30 (n=8), V hemodialys.	3 h inf 1 g (+1 g of vaborbactam)	T½ was longer with decreasing renal function. Slopes of the linear relationship between eGFR and CLt were similar, indicating a similar proportional reduction in CLt with decreasing renal function.	Plasma clearance of meropenem and vaborbactam is reduced with renal impairment, requiring dose adjustment.	

Tabell 7. Singeldosstudier, farmakokinetik meropenem.

Författare	Studiebeskrivning	Studiedos	PK/PD	Slutsats
Del Bono, 2016	Italien, 19 critically-ill patients with BSI due to KPC-Kp, MEM MIC >16. CKD n=2, renal failure at BSI onset n=3. Kombbeh Meropenem + tigecyklin/colistin/gentamycin. CKD.	3 h inf CrCl ≥40, 2 g x 3 (n=15) CrCl 39-10 2 g x 2 (n=3) pat m obesitas 3 g x 3 (n=1)	40% T>MIC, 40% T>4MIC. The actual meropenem MICs were 256 (n=1), 512 (n=3), and 1024 (n=15).	Meropenem did not achieve the PK/PD targets in any of the patients. Theoretically, T > 40% MIC could have been achieved in 95%, 68%, 32% and 0% of the isolates for MIC equal to 8, 16, 32, and 64 mg/L, respectively. Theoretically, our results suggest a possible usefulness of MEM against resistant blood isolates with MICs <32 mg/L.
Cheatham, 2008	USA. 20 pat på vårdavd(n=16)/IVA(n=4) med pneumoni n=12, sepsis n=5, osteomyelit n=1, nekrotiserande pancreatit n=1, peritonit n=1. CKD. Njurfunktionsskattning CG.	0,5 h inf CrCl >60 0,5 g x 4 (gr 1 n=8), CrCl 40-60 0,5 g x 3 (gr 2 n=8) CrCl 10-39 0,5 g x 2 (gr 3 n=4)	40% FT>MIC and 60% FT>MIC. PTA was calculated for each group at MIC values 0.5–16. Dosing regimens were considered optimum if CFR(cumulative fraction of response) and PTA were ≥90%.	For all three groups, the CFR was >90% for the enteric pathogens and P. aeruginosa and 82–85% for Acinetobacter spp. Pharmacodynamic analyses suggest that regimens of meropenem 0,5 g x 2-4, adjusted for renal function, provides optimum exposures and should be appropriate for treatment of infections caused by meropenem-susceptible organisms enteric gram-negative pathogens and P. aeruginosa. However, more aggressive dosing or alternative dosing strategies may be necessary for Acinetobacter spp.
Kitzes-Cohen, 2002	Israel. 14 critically ill patients with sepsis (mediastinit, pneumoni, 9/14 postop CABG). CKD.	0,5 h inf Gr I CrCl >50 1 g x 3 (n = 8) Gr II CrCl <50 1 g x 2 (n = 6)	A target of 70% T>4MIC was proposed for effective killing, enligt författare konsensus kring 40-50% T>4MIC for clinical effectiveness.	Group I 50-100 % FT>4MIC (A baumannii 50 %, P aeruginosa 75 %), Group 2 75-100 % FT>4MIC (A baumannii 75 %, P aeruginosa 83 %). In both groups, patients with susceptible pathogens (MIC <1 mg/l) had plasma concentrations of meropenem higher than four times the bacteria MIC during 100% of the dosing interval.
Taccone, 2010	Belgien. Prospective, multicenter, observational study, CKD. 16 IVA-pat varav 6 med justerad dos pga nedsatt njurfunktion (multicenterstudie), PTA efter första dosen MEM. Njurfunktionsskattning CG.	0,5-h inf 1 g (+amikacin) CrCl >50 1 g x 2 (n=10) CrCl 10-50 0,5 g x 2 (n=6) CrCl <10 0,5 g x 1 (n=?)	40 % T>4MIC for gramnegative infections OBS enb 1 dos!	The number of patients who attained the target PK profile was 12/16 for meropenem (75%). PTA 83 % (n=5/6) vid GFR <50. Recommended doses resulted in adequate concentrations to cover P. aeruginosa and other less susceptible bacteria in 75 % of patients (4 MIC = 4 x 2 mg/l).
Burger, 2018	Schweiz. 101 critically ill patients with susceptible life-threatening infections, CKD. GFR 60->90 n=14, GFR 30-60 n=17, GFR 15-30 n=7, GFR <15 n=1. Population PK analysis, simulering. Njurfunktionsskattning CG.	Standard: CrCl 60-<90 1 g x 3 CrCl 30-60 1 g x 2 CrCl 15-30 0,5 g x 3 Severe infection: CrCl 60->90 2 g x 3, CrCl 30-60 2 g x 2, CrCl 15-30 1,5 g x 2	Probability of target attainment (PTA) 100% FT>MIC	Simulations showed that recommended regimens appropriately cover MIC ₉₀ in patients with CLCR <60. Intermittent meropenem therapy is a suitable option for optimizing microbiological efficacy with a meropenem trough concentration >2 mg/L as a standard for PK/PD target. These schedules result in appropriate PTA in patients with impaired renal function, higher doses are needed when CLCR is >60 mL/min. When using the corresponding total daily dose administered in continuous infusion, 100% PTA for MIC 2 was reached in all categories of renal function, including ARC.
Hassanpour, 2021	Iran. RCT. Critically ill patients with AKI, n=16 (7 standard, 9 adjusted) Njurfunktionsskattning CG.	4 h inf CrCl >50 1 g x 3 CrCl 25-50 1 g x 2 CrCl 10-25 0,5 g x 2 CrCl <10 0,5 g x 1	80% FT>4MIC, gram-negative bacterial infections	Initial doses of meropenem do not require adjustment in septic critically ill patients with AKI, not receiving RRT, for the first 48 h.
Razzazadeh, 2021	Iran. RCT. 45 pat med VAP och ARC, K. pneumoniae MIC 7,5-8,75 mg/l, A. baumannii MIC 5-7,75 mg/l.	I 1 g, 3-h inf (n=15) II 2 g, 3-h inf (n=15) III 1 g, 6-h inf (n=15)	50% FT>MIC	Group III showed significantly higher rate of patients achieving 50% FT>MIC, 100 % vs 40 % for group II and 13% for group I. According to the findings of this trial, prolonged meropenem infusion is an appropriate strategy compared to dose elevation among ARC patients.

Tabell 8. Flerdosstudier meropenem. (Blåmarkerade doser är högre än STRAMA-appens för motsvarande GFR-intervall, gröna doser lika, röda doser lägre än STRAMA-appens).

Diskussion

Adekvat antibiotikadosering är essentiell för patienter med bakteriella infektioner då låga doser riskerar leda till terapisivikt och resistensutveckling; medan överdosering kan orsaka toxicitet^{17, 22}. Toxicitet associerad med betalaktamer rör i första hand neurologiska komplikationer såsom till exempel epileptiska anfall, myoklonus och sänkt medvetande. I en amerikansk studie²⁵ rapporteras frekvens om ca 2 %, men i och med att en kritiskt sjuk patient kan ha neurologisk påverkan av flera anledningar är förekomsten svår att på ett säkert sätt skatta. Neurotoxicitet förefaller vara en risk framförallt vid behandling med cefepim.

Doseringsriktlinjer för antibiotika avser vanligen kronisk njursvikt, något som inte alltid tydligt framgår. Även vid granskning av studier är det ofta svårt att utläsa vilken typ av njurpåverkan som föreligger för den studerade populationen. En akut pålagring på tidigare kronisk svikt är inte ovanligt

hos sjukhusvårdade patienter och ger ytterligare en aspekt att ta hänsyn till, med ökad risk för underdosering då njurfunktionen riskerar underskattas¹⁷.

Hos kritiskt sjuka patienter, vid septisk chock, multitrauma etc, förändras farmakokinetiken för betalaktamantibiotika. Patienten kan då hamna i ett tillstånd benämnt augmented renal clearance (ARC) vilket definieras som kreatininclearance >130 ml/min. ARC är en konsekvens av kraftigt ökad distributionsvolym på grund av kapillärläckage, extensiv vätsketillförsel, samt inotropa läkemedel vilket leder till renal hyperfiltration och, som en konsekvens av detta, risk för låga antibiotikakoncentrationer^{8, 9, 18}.

Patofysiologin bakom nedsatt njurfunktion skiljer sig således väsentligt åt mellan akut och kronisk svikt, med påföljande differentierad farmakodynamik och effekt på läkemedelskoncentrationer som följd. Trots det saknas riktlinjer vid akut njursvikt, då de doseringsriktlinjer som finns är baserade på studier på patienter med kronisk njurfunktionsnedsättning²⁰.

I en iransk studie inkluderades 16 IVA-vårdade patienter med akut njursvikt. Samtliga studiepatienter (n=16) erhöll meropenem i standarddos 1 g x 3 i 48 h, administrerat som 4 h infusion. 9 studiepatienter fortsatte därefter med njurfunktionsreducerade doser. Studien hade ett högt satt PK/PD-mål; $\geq 80\%$ fT>4 x MIC för infektioner orsakade av gramnegativa bakterier, och för 75 % i standardgruppen och 80 % i dosjusterade gruppen uppnåddes inte detta⁸. Förutsatt känsliga bakterier, (PK/PD-mål baserat MIC definierat som ECOFF, till exempel för meropenem (mg/L) *Pseudomonas* 2, *Klebsiella pneumoniae* 0,125, *E. coli* 0,06) skulle dock ett mål på 100% fT>MIC ha uppnåtts för hela den aktuella studiepopulationen med angivna doser. Då infusionstiden i studien är längre än gängse infusionstid enligt svensk behandlingstradition om 0,5 h är det dock svårt att uttala sig om dosen då det är oklart i vilken utsträckning uppmätta koncentrationer beror av infusionstid.

Infusionstidens betydelse studerades i en annan iransk studie på 45 patienter med VAP (ventilator associated pneumonia) och augmented renal clearance. Normaldos om 1 g respektive dubbel dos om 2 g gavs som infusion under 3 h (doseringsintervall 8 h). PK/PD-target om 50% fT>MIC nåddes endast för 13 respektive 40 % av studiepopulationen. Vid dos på 1 g och infusionstid på 6 h uppnåddes målet om 50% fT>MIC för 100 % av studiepopulationen, varför man drar slutsatsen att förlängd infusion snarare än dosökning är att rekommendera för patienter med ARC¹⁸.

Generellt ses i studier vid akut njursvikt/ARC stora interindividuelle koncentrationsvariationer varför TDM (therapeutic drug monitoring) rekommenderas för kritiskt sjuka patienter^{4, 9, 22}.

Definitionen av njurfunktionsnedsättning skiljer sig åt i olika studier, liksom doser och vid vilken grad av nedsatt njurfunktion reducerad dos skall tillämpas¹⁷. Vidare rör det sig om heterogena patientgrupper, få studiepersoner för respektive njurfunktionsintervall, olika doseringsintervall och infusionstider, vitt skilda PK/PD-targets samt varierande mikrobiella mål (MIC), där det finns mer data på multiresistenta bakterier (se tabell 5). Detta gör det svårt att dra slutsatser ifrån studierna. I De Vrooms reviewartikel¹⁷ ifrågasätts bruket av justerade doser vid njursvikt trots avsaknad av evidens och samtidigt kända risker med underdosering i form av terapivikt, ökad mortalitet och resistensutveckling.

Vid granskning av studierna framkommer att konsensus rörande PK/PD mål för meropenem är kontroversiellt. För kritiskt sjuka patienter har föreslagits 100% fT>MIC, men så höga PK/PD-mål som upp till 100% fT>4MIC förekommer^{4, 6, 7, 8}. I synnerhet vid infektioner orsakade av *Pseudomonas* och *Acinetobacter* förespråkas särskilt hög exponering. Så hög exponering medför dock risk för toxicitetsrelaterade biverkningar.

Flertalet artikelförfattare^{8, 17, 18} konkluderar att evidensbaserat underlag för njurfunktionsreducerade antibiotikadoser till stor del saknas, vilket är i enlighet med vår hypotes.

I Burger's schweiziska studie⁹ på IVA-patienter simulerades sannolikhet att uppnå meropenemkoncentration motsvarande 100% fT>MIC vid olika doseringsregimer och i relation till MIC (cut off för S om 2 mg/L (gramnegativer) enligt EUCAST).

I Burgers studie simulerades vid meropenem 1 g x 3 och GFR 60–90 sannolikhet för 100%fT>MIC till 79 %, vid GFR 30-60 1 g x 2 till 76 % och vid GFR 15–30, 0,5 g x 3 eller 1,5 g x 2, till ca 98 % (infusionstid 30 minuter)⁹. I STRAMA-appen rekommenderas meropenem 1 g x 3 vid GFR >20 ml/min, därunder sänkning till 1 g x 2.

Således simulerades i studien andra doser/dosintervall i relation till njurfunktion än STRAMA-appens vilket försvårar en jämförelse, men då STRAMA-appens doser i de lägre njurfunktionsintervallen är högre än studiens, nås sannolikt målet om 100%fT>MIC i högre utsträckning med STRAMA-appens doser, i synnerhet då majoriteten av bakterierna med vårt i Sverige gynnsamma resistensläge har ett lägre MIC än 2 mg/L för meropenem. Vid kontinuerlig infusion och MIC 2 mg/L erhöles 100% sannolikhet för 100%fT>MIC vid dygnsdos på 1,5 g vid GFR 15–30, 2 g vid GFR 30–60 och 3 g vid GFR >60 inklusive vid ARC⁹.

I granskade studier (se tabell 5) med varierande PK/PD-targets har i flertalet lägre meropenemdoser och glesare doseringsintervall jämfört med STRAMA-appen tillämpats. I flera av studierna resonerar man kring att föreslagna doser sannolikt ger tillräcklig koncentration vid känsliga bakterier, dvs låga MIC-värden.

I en nyligen publicerad svensk studie på IVA-patienter²¹ demonstreras betydelsen av vilket MIC-värde som används för beräkning av PK/PD-måluppfyllelse, för meropenem, andel fT>MIC. I många studier beräknas PK/PD-måluppfyllelse baserat på MIC sett till worst case scenario (MIC_{wcs}). Detta är inte tillämpligt i en population med övervägande lågt resistensläge för beslut om empirisk behandling, då PK/PD-mål beräknat utifrån MIC_{wcs} ger sämre måluppfyllelse än vad som sannolikt föreligger i praktiken.

EUCAST⁵ anger PK/PD-mål om 35–55%fT>MIC för att säkerställa tillfredsställande avdödning vid gramnegativa infektioner, något lägre vid grampositiva infektioner. Att beakta är också vilken antibiotikakoncentration som kan förväntas i infektionshärden, då denna är lägre än den fria serumkoncentrationen. Till exempel rapporteras meropenempenetration i lungvävnad motsvara 40 % av serumkoncentrationen för meropenem¹⁸.

För tidsberoende antibiotika skulle dalkoncentration(C_{min})>MIC för aktuell bakterie betyda 100% fT>MIC (i serum). Resistensbestämning enligt EUCASTs metodik besvaras enligt SIR-tillhörighet och vanligen inte som individuellt MIC. Så länge resultat av testningen är S innebär resultatet dock att isolatet tillhör vildtypen, det vill säga saknar förvärvade resistensmekanismer, och är lika med eller lägre än ECOFF. ECOFF (epidemiological cut off value) utgör det MIC-värde som avgränsar vildtypen från populationer med förvärvade resistensmekanismer²². ECOFF kan därför i avsaknad av MIC-värde för aktuell bakterie användas för beräkning av T>MIC.

Slutsats

Evidensbaserat underlag för njurfunktionsjusterad dosering av meropenem är begränsat. Stor variation sett till studieupplägg, studiepopulation, doser, doseringsintervall, infusionstid, PK/PD-targets, GFR-gränser samt mikrobiellt target (MIC) försvårar möjligheten att dra slutsatser från befintligt material. Studier innefattar ofta kritiskt sjuka IVA-vårdade patienter med infektioner

orsakade av bakterier med höga MIC-värden och mer sällan den "vanliga" slutenvårdspatienten i en svensk vårdmiljö med övervägande beskedligt resistensläge.

STRAMA-appens doser är i jämförelse med andra guidelines relativt höga vilket i kombination med Sveriges ännu gynnsamma resistensläge mot meropenem talar för att föreslagna doser sannolikt skapar förutsättningar för klinisk behandlingseffekt hos majoriteten av patienter med kronisk njurfunktionsnedsättning, förutsatt känsliga bakterier.

Kliniskt utfall på lite längre sikt i form av utläkning, komplikationer, vårdtid samt mortalitet saknas nästan helt i studieunderlaget, vilket torde vara en intressant faktor för vidare studier.

Referenser

1. Janusinfo, janusinfo.se [Njurfunktion | Janusmed](#)
2. Stanford Health Care Antimicrobial Dosing Reference Guide, [Drug \(stanford.edu\)](#)
3. FASS Meropenem [Resultat - FASS Vårdpersonal](#)
4. Taccone, Fabio Silvio et al. "Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock." *Critical care (London, England)* vol. 14,4 (2010): R126. doi:10.1186/cc9091
5. EUCAST [Meropenem Rationale Document 2.0 20210101.docx \(eucast.org\)](#)
6. Del Bono, Valerio et al. "Meropenem for treating KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Should we get to the PK/PD root of the paradox?." *Virulence* vol. 8,1 (2017): 66-73. doi:10.1080/21505594.2016.1213476
7. Kitzes-Cohen, Ruth et al. "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients." *International journal of antimicrobial agents* vol. 19,2 (2002): 105-10. doi:10.1016/s0924-8579(01)00474-5
8. Hassanpour, Rezvan et al. "Evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of meropenem in critically ill patients with acute kidney disease." *European journal of clinical pharmacology* vol. 77,6 (2021): 831-840. doi:10.1007/s00228-020-03062-0
9. Burger, Raphaël et al. "Effect of renal clearance and continuous renal replacement therapy on appropriateness of recommended meropenem dosing regimens in critically ill patients with susceptible life-threatening infections." *The Journal of antimicrobial chemotherapy* vol. 73,12 (2018): 3413-3422. doi:10.1093/jac/dky370
10. Cockcroft, D W, and M H Gault. "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine." *Nephron* vol. 16,1 (1976): 31-41. doi:10.1159/000180580
11. SBU, gul rapport, nr 214 [Skattning av njurfunktion, Methods to Estimate and Measure Renal Function \(Glomerular Filtration Rate\) \(sbu.se\)](#)
12. Chimata, M et al. "Pharmacokinetics of meropenem in patients with various degrees of renal function, including patients with end-stage renal disease." *Antimicrobial agents and chemotherapy* vol. 37,2 (1993): 229-33. doi:10.1128/AAC.37.2.229
13. Leroy, A et al. "Pharmacokinetics of meropenem in subjects with renal insufficiency." *European journal of clinical pharmacology* vol. 42,5 (1992): 535-8. doi:10.1007/BF00314864
14. Christensson, B A et al. "Pharmacokinetics of meropenem in subjects with various degrees of renal impairment." *Antimicrobial agents and chemotherapy* vol. 36,7 (1992): 1532-7. doi:10.1128/AAC.36.7.1532

15. Rubino, Christopher M et al. "Single-Dose Pharmacokinetics and Safety of Meropenem-Vaborbactam in Subjects with Chronic Renal Impairment." *Antimicrobial agents and chemotherapy* vol. 62,3 e02103-17. 23 Feb. 2018, doi:10.1128/AAC.02103-17
16. Leroy, A et al. "Pharmacokinetics of meropenem (ICI 194,660) and its metabolite (ICI 213,689) in healthy subjects and in patients with renal impairment." *Antimicrobial agents and chemotherapy* vol. 36,12 (1992): 2794-8. doi:10.1128/AAC.36.12.2794
17. de Vroom, Suzanne L et al. "Does dose reduction of renally cleared antibiotics in patients with impaired renal function lead to adequate drug exposure? A systematic review." *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vol. 27,3 (2021): 352-363. doi:10.1016/j.cmi.2020.11.032
18. Razzazzadeh, Sareh et al. "Investigation of pharmacokinetic and clinical outcomes of various meropenem regimens in patients with ventilator-associated pneumonia and augmented renal clearance." *European journal of clinical pharmacology* vol. 78,5 (2022): 823-829. doi:10.1007/s00228-022-03291-5
19. Eyler, Rachel F et al. "Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury." *Nature reviews. Nephrology* vol. 7,4 (2011): 226-35. doi:10.1038/nrneph.2011.12
20. Smekal, Anna-Karin et al. "Swedish multicentre study of target attainments with β -lactams in the ICU: which MIC parameter should be used?." *The Journal of antimicrobial chemotherapy* vol. 78,12 (2023): 2895-2901. doi:10.1093/jac/dkad327
21. EUCAST Meropenem MIC/ECOFF [MIC EUCAST](#)
22. Smekal, Anna-Karin et al. "Low attainment to PK/PD-targets for β -lactams in a multi-center study on the first 72 h of treatment in ICU patients." *Scientific reports* vol. 12,1 21891. 19 Dec. 2022, doi:10.1038/s41598-022-25967-9
23. Cheatham, S Christian et al. "Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in hospitalized patients." *Pharmacotherapy* vol. 28,6 (2008): 691-8. doi:10.1592/phco.28.6.691
24. Hong, Lisa T et al. "International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists." *Pharmacotherapy* vol. 43,8 (2023): 740-777. doi:10.1002/phar.2842
25. Haddad, Natalie A et al. "Incidence and Predictive Factors Associated with Beta-Lactam Neurotoxicity in the Critically Ill: A Retrospective Cohort Study." *Neurocritical care* vol. 37,1 (2022): 73-80. doi:10.1007/s12028-022-01442-1