

Dosering av antibiotika ved nedsatt nyrefunksjon

Pasientgruppen med sykdommer som fører til akutt eller kronisk nyresvikt er økende. Eldre som fysiologisk har en redusert nyrefunksjon med normal kreatininverdi, utgjør i tillegg en økende pasientpopulasjon. Behandling med antibakterielle midler krever at man forstår de spesielle farmakokinetiske forhold og kan vurdere toksisitetsrisikoen.

Ved redusert nyrefunksjon kan farmakokinetikken av antibiotika endres i form av

- redusert biotilgjengelighet
- redusert proteinbinding
- redusert distribusjonsvolum
- redusert eliminering

Den praktisk viktigste enkeltkomponenten er nyrenes reduserte glomerulusfiltrasjon, som fører til forlenget halveringstid i plasma og forsinket eliminering av de fleste antibiotika (1, 2). Derav følger risiko for toksiske konsentrasjoner når ny dose gis eller når mikrobiologisk aktive metabolitter akkumuleres.

Glomerulusfiltrasjonsraten kan beregnes omtrentlig ved bestemmelse av kreatininclearance (Cl_{kr}) etter følgende formel:

$$Cl_{kr} \text{ (ml/min)} = \frac{140 - \text{alder (år)} \times \text{vekt (kg)}}{0,8 \times \text{serumkreatinin } (\mu\text{mol/l})}$$

For kvinner reduseres den beregnede verdi med 15 %.

Vannløselige antibiotika som benzylpenicillin og aminoglykosider utskilles helt vesentlig renalt og parallelt med kreatininclearance. Aminoglykosider må dosejusteres allerede ved kreatininclearance < 80 ml/min. Benzylpenicillin, som har god terapeutisk bredde og er lite toksisk, behøver dosejustering først ved kreatininclearance < 50 ml/min. Lipofile antibiotika som kefalosporiner, sulfonamider og kloksacillin konverteres til vannløselige metabolitter, som oftest i leveren, og utskilles deretter via nyrene, ev. også via galle og tarm. For noen midler, som f.eks. cefotaksim eller ciprofloksacin, kan ekstrarenale mekanismer overta en større del av utskillingen ved nyresvikt. Dosereduksjon er nødvendig ved kreatininclearance i området 50–20 ml/min. Noen få antibiotika som rifampicin, doksycyklin, erytromycin og metronidazol elimineres hovedsakelig

Elisabeth von der Lippe
elisabeth.vonderlippe@ulleva.no
 Infeksjonsmedisinsk avdeling
 Medisinsk klinikk
 Ullevål universitetssykehus
 0407 Oslo

ved ekstrarenale mekanismer og kan gis enten uten hensyn til nyrefunksjonen eller med behov for dosereduksjon først ved terminal nyresvikt.

Tabeller med forslag til dosereduksjon av antimikrobielle midler i forhold til nyrefunksjonen betraktes som veiledende (tab 1, tab 2) (3, 4). Ved akutt nyreskade og fluktuierende nyrefunksjon bør dosetilpasning av antimikrobielle midler med liten terapeutisk bredde, f.eks. aminoglykosider, kontrolleres med serumkonsentrasjonsmålinger. For pasienter i dialyse gjelder egne retningslinjer.

Valg av antibiotika ved nyresvikt

Det bør foreligge en grundig pasientvurdering og klar behandlingsindikasjon før antimikrobiell behandling iverksettes (5, 6). Midler uten nyretoksisk effekt foretrekkes hvis de gir et like godt behandlingsalternativ. Den første dosen må være normalt stor. Dette er spesielt viktig når rask terapeutisk effekt ønskes. Vedlikeholdsdoser reduseres for antimikrobielle midler med betydelig renal utskilling. For antibiotika med kort halveringstid velges oftest en dosereduk-

sjon, for midler med lang halveringstid en forlengelse av doseintervallet. Kombinasjon av begge fremgangsmåter brukes ofte ved langtkommet nyresvikt. Andre faktorer, som akkumulering av aktive metabolitter, risiko for alvorlige toksiske bivirkninger og praktiske hensyn som timeintervaller og tilgjengelige tablettstyrker er det viktig å ta hensyn til.

Enkelte antibiotika

Benzylpenicillin blir utskilt i nyrene ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Midlet er lite toksisk, men dosereduksjon er påkrevd ved kreatininclearance < 50 ml/min, for peroralt penicillin ved < 10 ml/min. Renale bivirkninger som allergisk angitt og interstitiell nefritt er sjeldne.

Kloksa- og dikloksacillin utskilles ved nyresvikt også via galleveier. Dosereduksjon er aktuell ved kreatininclearance < 30 ml/min. Ved kombinert lever- og nyresvikt bør alle penicillinpreparater dosejusteres.

Mecillinam utskilles hovedsakelig uendret i urinen. Halveringstiden øker betydelig ved nyresvikt. Dette fører til akkumulering av mecillinam i serum i løpet av de første behandlingsdøgn. Imidlertid er midlet lite toksisk, og forlengelse av doseintervallet er først indisert ved kreatininclearance < 25 ml/min.

Aminoglykosider har en smal terapeutisk bredde og betydelig risiko for nefrotoksitet (2–20 %). Netilmicin synes å være noe mindre nefrotoksisk enn gentamicin, mens streptomycin har minst nefrotoksisk effekt. Nyreskaden er ofte reversibel, men kan være irreversibel ved nekrose i proksimale tubuli. Hypotensjon, leversykdom og bruk av furosemid gir økt risiko for aminoglykosidtoksitet. Det er ikke vist nyreskade etter en normal stor startdose, senere doser reduseres i forhold til kreatininclearance. Den totale behandlingstiden bør ikke overskride 10–14 dager. Serumkonsentrasjonsmålinger er et viktig hjelpemiddel for videre dosering.

Kefalosporiner blir hovedsakelig utskilt via nyrene. Cefotaksim metaboliseres til dels i leveren til en mikrobiologisk aktiv metabolitt. Også cefalotin omdannes delvis til en metabolitt, men med mindre antimikrobiell aktivitet. Ceftriaxon blir i betydelig grad utskilt i galle, og dosereduksjon er påkrevd bare ved terminal nyresvikt. Ceftazidim har betydelig redusert utskilling ved redusert nyrefunksjon og må dosejusteres

Hovedbudskap

- Nedsatt nyrefunksjon som følge av alder, akutt eller kronisk nyresvikt av ulike årsaker gir endringer i farmakokinetikk av antimikrobielle midler. Noen antimikrobielle midler kan i seg selv utløse eller forverre nyresvikten
- For lav eller for høy dosering av antibiotika hos pasienter med nyresvikt er et vanlig problem i klinisk praksis. Adekvate serum- og vevsspeil kan oppnås ved dosering som tar hensyn til pasientens vekt, alder og kreatininclearance

Tabell 1 Dosering av perorale antibiotika ved nedsatt nyrefunksjon hos voksne (3, 4)

Antibiotikum	Halveringstid, normalt	Halveringstid terminal nyresvikt	Normaldose mg peroralt	Doser i mg ved kreatininclearance 80–50 ml/min	Doser i mg ved kreatininclearance 50–10 ml/min	Doser i mg ved kreatininclearance < 10 ml/min
Amoksisicillin	0,9	5–20	250–500 × 3–4	Uendret	250 × 3	250–500 × 1
Azitromycin	68	68	500 × 1	Uendret	Uendret	Ikke dokumentert
Cefaleksin	0,5–1,2	5–30	250–500 × 4	250–500 × 4	250–500 × 3	250 × 1
Ciprofloksacin	3–6	6–9	250–750 × 2	Uendret	250–500 × 2	250 × 2
Dikloksacillin	0,7	1–2,2	500–1 000 × 4	Uendret	500 × 4	500 × 3
Doksycyklin	14–24	18–30	100 × 1 (2)	Uendret	Uendret	100 × 1
Erytromycin	1,4	5–6	250–500 × 4	Uendret	Uendret	Halv dose
Etambutol	4	7–15	15 mg/kg × 1	Uendret	15 mg/kg/36 t	15 mg/kg/48 t
Fenoksymetylpenicillin	0,6	4,1	650–1 300 × 3–4	Uendret	Uendret	0,3–0,65 g × 3
Isoniazid	0,7–4	2–10	300 × 1	Uendret	Uendret	Halv dose
Klindamycin	2–3	2–3,5	150–300 × 3–4	Uendret	Uendret	Uendret
Klaritromycin	2,3–6	22	250–500 × 2	250 × 2	250 × 1–2	250 × 1
Kloksacillin	0,4–0,8	0,8–2,3	500–1 000 × 4	Uendret	500 g × 4	500 × 3
Mecillinam	0,8–1,2	4,5	200–400 × 3	Uendret	Uendret	200 × 2–3
Metronidazol	6–14	8–15	400 × 3	Uendret	Uendret	Uendret
Nalidiksinsyre	1,1–2,5	21	1 000 × 4	Uendret	Kontraindisert	Kontraindisert
Nitrofurantoin	0,5	1	50 × 3–4	Uendret	Uendret	Kontraindisert
Ofloksacin	5–8	16–28,4	200–400 × 2	Uendret	200 × 1	100 mg × 1
Pyrazinamid	9–10	26	25 mg/kg × 1	Uendret	Uendret	12,5 mg/kg × 1
Rifampicin	2–5	2–5	450–600 × 1	Uendret	Uendret	Uendret
Tetrasyklin	6–10	57–108	250 × 4	Uendret	Kontraindisert	Kontraindisert
Trim/sulfa	9–13	20–49	160 + 800 × 2	160 + 800/18 t	160 + 800/24 t	160 + 800/24 t

allerede ved mindre alvorlig nyresvikt. Doseintervallene for de enkelte kefalosporiner må forlenges ved kreatininclearance i området 50–20 ml/min, og dosereduksjon er i tillegg påkrevd ved terminal nyresvikt. Cefalo-

tin kan en sjelden gang føre til akutt tubulær nekrose eller interstitiell nefritt. Derimot er det lite sannsynlig at cefalotin kombinert med aminoglykosider utløser eller forverrer aminoglykosidrelatert nyreskade.

Av karbapenemer bør imipenem-dosen bør reduseres ved kreatininclearance < 50 ml/min pga. kramperisiko. Cilastatin-komponenten har en betydelig lengre halveringstid ved nedsatt nyrefunksjon, men de kliniske kon-

Tabell 2 Dosering av parenterale antibiotika ved nedsatt nyrefunksjon hos voksne (3, 4)

Antibiotikum	Halveringstid(t), normalt	Halveringstid(t), terminal nyresvikt	Normaldose mg intravenøst	Doser i mg ved kreatininclearance 80–50 ml/min	Doser i mg ved kreatininclearance 50–10 ml/min	Doser i mg ved kreatininclearance < 10 ml/min
Ampicillin	0,7–1,4	7,4–21	500–2 000 × 4	Uendret	1 000–2 000 × 3	1 000–2 000 × 2
Benzylpenicillin	0,6	6–20	650–3 000 × 4	Uendret	650–1 800 × 3	650–1 300 × 3
Cefalotin	0,5–0,9	3–8	2 000 × 4	Uendret	1 000–2 000 × 3	1 000–2 000 × 2
Cefotaksim	0,9–1,7	15–35	2 000 × 3	Uendret	2 000 × 2	2 000 × 1
Ceftazidim	1,4	11,9–35	2 000 × 3	2 000 × 3–2	2 000 × 2–1	2 000 × 1/48 t
Ceftriaxon	5,4–11	12–18,2	1 000–2 000 × 1–2	Uendret	1 000–2 000 × 1	1 000 × 1
Cefuroksim	1–2	20	750–1 500 × 3	Uendret	750–1 500 × 2	750–1 500 × 1
Ciprofloksacin	3–6	6–9	200–400 × 2	Uendret	Uendret	200 × 1
Dikloksacillin	0,7	1–2,2	1 000–2 000 × 4	Uendret	500–1 000 × 4	500–1 000 × 3
Gentamicin	2–3	24–60	1,5–2 mg/kg × 3	2–2,5 mg/kg × 2	2–3 mg/kg × 1	1–1,25 mg/kg/24–48 t
Imipenem	0,8–1	3,5	500–1 000 mg × 4	500 × 3–4	500 × 3	250 × 2
Klindamycin	2–3	2–3,5	Uendret	Uendret	Uendret	Uendret
Kloksacillin	0,4–0,8	0,8–2,3	1 000–2 000 × 4	Uendret	500–1 000 × 4	500–1 000 × 3
Meropenem	0,8–1	6–20	500–1 000 × 3	Uendret	500–1 000 × 2	500 × 1
Metronidazol	6–14	8–15	Uendret	400 × 2	Uendret	Uendret
Netilmicin	2–2,5	30	2–2,5 mg/kg × 3	2–2,5 mg/kg × 2	2–3 mg/kg × 1	1–1,25 mg/kg/24–48 t
Ofloksacin	4–8	16–28,4	200–400 × 2	Uendret	100 × 2	100 × 1
Piperacillin/tazobactam	0,7–1,1	1,9–3,5	4 000 × 4	Uendret	2 250 × 4	2 250 × 3
Teicoplanin	40–70	125	6 mg/kg × 1	Uendret	6 mg/kg/48 t	6 mg/kg/72 t
Tobramycin	2–3	5–70	1,5–2 mg/kg × 3	2–2,5 mg/kg × 2	2–3 mg/kg × 1	1–1,25 mg/kg/24–48 t
Vankomycin	4–6	44–406	1 000 × 2	1 000 × 1	1 000 mg/24–72 t	1 000 mg/72–96 t

sekvenser av dette er ukjent. Meropenem medfører ikke kramperisiko ved nyresvikt, men halveringstiden forlenges betydelig ved kreatininclearance < 50 ml/min. Det kan være en indikasjon for å øke doseintervallet.

Blant kinoloner bør nalidiksinsyre unngås ved kreatininclearance < 50 ml/min. Nedsatt utskilling i urinen fører til utilstrekkelig behandlingseffekt, og akkumulering av metabolitter øker faren for bivirkninger, bl.a. nevrotoksisitet. Ofloksacin utskilles hovedsakelig via nyrene og må derfor dosereduseres ved kreatininclearance < 50 ml/min. Ciprofloksacin metaboliseres til 30–50 % i leveren og noe i tarm og kan derfor doseres normalt, inntil kreatininclearance 20 ml/min. Ved langt kommet nyresvikt gis redusert dose hver 12. time. Forsiktighet bør utvises ved tablettbehandling hos eldre, som har en bedre absorpsjon med derav følgende økt biotilgjengelighet av ciprofloksacin enn yngre individer.

Tetrasykliner øker urinstoffproduksjonen og kreatininverdier, med ledsagende forverring av kliniske symptomer på nyresvikt. De bør derfor unngås som behandlingsalternativ. Doksycyklin metaboliseres i betydelig grad via leveren og kan derfor brukes, unntatt ved terminal nyresvikt.

Utvikling av nyresvikt under behandling med trimetoprim-sulfametoksazol er en følge av akutt tubulær nekrose, skyldes oftest sulfakomponenten og er som regel reversi-

bel. Den opptrer nesten utelukkende hos pasienter med preeksisterende nyreskade. Trimetoprim hemmer den tubulære sekresjon av kreatinin med forbigående og reversibel kreatininstigning. Nedsatt nyrefunksjon ansees som en relativ kontraindikasjon mot bruk av trimetoprim-sulfametoksazol.

Nitrofurantoin er kontraindisert ved nedsatt nyrefunksjon. Utskilling i urin avtar proporsjonalt med kreatininclearance. Ved kreatininclearance < 50 ml/min faller konsentrasjonen i urinen under terapeutiske verdier for de fleste mikrober, mens konsentrasjonen i serum øker til toksiske verdier. Eldre er spesielt utsatt for toksiske bivirkninger.

Metronidazol nedbrytes i leveren og gastrointestinaltractus, men metabolittene utskilles i urinen. Toksiske bivirkninger som følge av akkumulasjon av metabolitter er ikke beskrevet, og midlet brukes derfor uten restriksjoner ved nyresvikt.

Makrolidene erytromycin og klindamycin blir i beskjeden grad utskilt i urinen. Det er sett enkelte tilfeller av reversibel hørselskade ved bruk av høydosert erytromycin hos pasienter med langt kommet nyresvikt. Erytromycin bør derfor muligens reduseres ved bruk av høye doser ved kreatininclearance < 10 ml/min.

Klaritromycin utskilles 30–40 % i urinen. Dosereduksjon blir derfor anbefalt ved kreatininclearance < 40 ml/min. Dokumentasjon med hensyn til toksiske bivirkninger forelig-

ger ikke. Også for azitromycin mangler dokumentasjon med hensyn til behandling ved nyresvikt.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved St. Olavs Hospital og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge.



Se også kunnskapspørve på www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

1. Gleckman R. Antibiotic concerns in the elderly. *Inf Dis Clin North Am* 2000; 9: 575–90.
2. Vennerød AM, red. *Norsk Legemiddelhandbø* for helsepersonell 2001. Oslo: Norsk legemiddelhandbø I/S, 2001.
3. Kucers A, Gorwe S, Grayson ML, Høy J. *The use of antibiotics*. 5. utg. Oxford: Butterworth Heinemann, 1997.
4. Mandell GL, Bennett JE. *Principles and practice of infectious diseases*. Bd.1. 5. utg. London: Churchill Livingstone, 2000.
5. *Smittevernloven – bruk av antibiotika i sykehus*. IK 2737. Oslo: Statens helsetilsyn, 2001.
6. Livornese L. Use of antibacterial agents in renal failure. *Inf Dis Clin North Am* 2000; 14: 371–90.

○