

Amikacin - dosering

Dosering av amikacin vid behandling av infektioner
orsakade av gramnegativa bakterier

Referensgruppen för **RAF**
antibiotikafrågor

Innehåll

1. Rekommendationer, sammanfattning
2. Laddningsdos/engångsdos
3. Fortsatt behandling
4. Behandlingskontroll
5. Kinetikdata
6. Referenser

Övervikt

För patienter med BMI >28 används korrigerad kroppsvikt:

$0,4 \times (\text{faktisk kroppsvikt} - \text{ideal kroppsvikt}) + \text{ideal kroppsvikt}$.

1. Rekommendationer, sammanfattning

Laddningsdos

Kreatininclearance >20-30 ml/min

Normal dos: 15 mg/kg

Svår sepsis/septisk chock (IVA-patienter): 25-30 mg/kg

Neutropen feber: 20 mg/kg

Kreatininclearance <20-30 ml/min

Undvik behandling med amikacin till patienter med gravt nedsatt njurfunktion om det finns andra likvärdiga preparat med mindre risk för njurtoxicitet. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker dosrekommendation och dosen måste avgöras individuellt beroende på infektionens allvarlighetsgrad och patientens njurfunktion. Normalt kan 7,5 mg/kg ges, t ex till stabil patient med urinvägsinfektion. Högre laddningsdos kan övervägas särskilt vid svår sepsis/septisk chock och vid infektionsfokus utanför urinvägarna.

Underhållsdosering och behandlingskontroll

Vid behov av fortsatt behandling doseras amikacin beroende på resultat av koncentrationsbestämningar som tas efter 1 och 24 h. Doseringsintervall på 24-48 h eftersträvas.

Följande riktvärden rekommenderas:

- C_{max} (30 min efter avslutad 30 min-infusion, dvs 1 timme efter start av infusionen) ska vara >32-64 mg/L. Det högre värdet gäller vid behandling av bakterier med MIC 8 mg/L.
- Dalvärdet ska vara <5 mg/L och kontrolleras normalt första gången efter 24 h. Vid behandling av kritiskt sjuka patienter kan högre dalvärden (<10 mg/L) tolereras. Avvakta med ny dos tills svaret på koncentrationsbestämningen har kommit.

2. Laddningsdos

Följande dosering har rekommenderats: 25-30 mg/kg vid svår sepsis/septisk chock (IVA-patienter),¹ 20 mg/kg till patienter med neutropen feber,² och 15 mg/kg till övriga patienter.³ För dosering till patienter med nedsatt njurfunktion som inte får dialys saknas evidens.

För patienter med BMI >28 rekommenderas att man använder korrigerad kroppsvikt: $0,4 \times (\text{faktisk kroppsvikt} - \text{ideal kroppsvikt}) + \text{ideal kroppsvikt}$.¹

Ideal kroppsvikt (män) = 50 kg + 0.9 kg per cm kroppslängd över 152 cm

Ideal kroppsvikt (kvinnor) = 46 kg + 0.9 kg per cm kroppslängd över 152 cm

Den högre dosen till IVA-patienter och neutropena patienter är motiverad därför att:

- IVA-patienter har ökad distributionsvolym och ökad renalt clearance vilket resulterar i lägre antibiotikakoncentrationer särskilt i det initiala skedet.
- Gramnegativa infektioner med fokus utanför urinvägar är vanligare hos dessa patienter och lägre koncentrationer av amikacin uppnås vid infektionsplatsen i dessa fall.
- *Acinetobacter* spp. och *Pseudomonas aeruginosa* är vanligare agens hos dessa patienter och MIC-värdena hos dessa arter ligger generellt högre jämfört med t ex *Escherichia coli* och *Klebsiella pneumoniae*.

3. Fortsatt behandling

Dosering vid fortsatt behandling med amikacin måste individualiseras beroende på resultat av koncentrationsbestämningar, MIC-värdet hos orsakande bakterier samt infektionens allvarlighetsgrad och fokus.

Vid behandling av urinvägsinfektion orsakad av ESBL-producerande *E. coli* med lågt MIC-värde för amikacin kan man t ex använda lägre doser än vid behandling av vårdrelaterad pneumoni eller bakteremi som orsakas av *Pseudomonas* med MIC 8 mg/L. Vikten av att uppnå höga C_{max} är störst vid allvarliga infektioner och vid behandling av bakterier med höga MIC-värden.

Följande exempel kan användas som riktmärken:

Normal njurfunktion, ej IVA-patienter

Normal dosering är 15 mg/kg x 1.³

Neutropen feber, normal eller nedsatt njurfunktion

Följande doseringsmall har föreslagits baserat på en studie av patienter med hematologisk sjukdom och neutropen feber.² Observera att målvärdet för C_{max} är inom det högre intervallet (>60 mg/L):

Kreatininclearance:	Dosering:
80-130	20 mg/kg var 24 h
60-80	22 mg/kg var 36 h
40-60	20 mg/kg var 36 h
20-40	20 mg/kg var 48 h
10-20	17 mg/kg var 48 h

Hemodialys

5 mg/kg efter dialys rekommenderas i FASS, vilket troligen är för låg dos. Amikacin-clearance är ca 35 ml/min under hemodialys och serumkoncentrationen är ca 27% lägre efter dialys jämfört med före dialys.⁴

Septiska IVA-patienter, ej CRRT (continuous renal replacement therapy)

Vid dosering 25 mg/kg uppnåddes C_{max} (30 min efter avslutad 30-min infusion) på ca 73 mg/L och dalvärde efter 24 h på 6,7 mg/L (2-15 mg/L). Alla patienter uppnår med den doseringen målet C_{max}/MIC >8 om bakterien har MIC 4 mg/L eller lägre vilket är fallet för den stora majoriteten *E. coli* och *K. pneumoniae*. Högre vikt ökar chansen för adekvata C_{max} om man doserar efter den faktiska kroppsvikten. Om man istället använder korrigerad kroppsvikt jämnas skillnaderna i chansen att uppnå adekvata C_{max} ut mellan patienter med olika kroppsvikt, men då behövs 28 mg/kg korrigerad kroppsvikt för att uppnå målvärdet hos 70% av patienterna. Bara hälften av patienterna har dalvärden <5 mg/L efter 24 timmar med denna dosering och doseringsintervallet måste i många fall förlängas till 36-48 timmar¹

Septiska IVA-patienter, CRRT

25 mg/kg resulterade i C_{max} >64 hos 9 av 13 patienter (69%). Bara 3/13 (23%) hade då dalvärden <5 mg/L efter 24 timmar (mediantiden för att uppnå koncentration <5 mg/kg beräknades till 32 timmar). En dos på 10 respektive 15 mg/kg skulle hos dessa patienter resultera i C_{max} på 27 resp 41 mg/L vilket är för lågt vid behandling av bakterier med MIC 8 mg/L. CRRT motsvarar kreatininclearance på ca 20-50 ml/min. Författarna rekommenderar att man vid långvarig amikacinbehandling använder CRRT med höga flöden vilket möjliggör behandling med adekvata C_{max} och dalvärden <5 mg/L inom 24-48 timmar.⁵

4. Behandlingskontroll

C_{max}

Med *C_{max}* avses S-koncentrationen 30 min efter avslutad 30-min infektion. Målet för maximal effekt är $C_{max}/MIC > 8$. Eftersom MIC-värdena för amikacin hos känsliga målpatogener ofta är 4-8 mg/L bör man eftersträva en *C_{max}* på >32-64 mg/L. Lägre *C_{max}* är ofta tillräcklig vid behandling av *E. coli* och *K. pneumoniae*, särskilt vid urinvägsfokus, medan högre *C_{max}* ofta är nödvändigt vid behandling av *A. baumannii* och *P. aeruginosa*, särskilt vid fokus utanför urinvägarna.

Dalvärde

Dalvärdet bör vara <10 mg/L enligt FASS och FDA, men ett lägre målvärde på <5 mg/L har använts i flera senare studier och är troligen adekvat i de flesta fall.^{1,2} Förutsatt att låga dalvärden uppnås innan nästa dos ges är risken för njurtoxicitet liten. Vid behandling av kritiskt sjuka patienter kan man tolerera ett högre dalvärde upp till 10 mg/L eftersom en suboptimal behandling av infektionen i sig kan orsaka organskada i dessa fall. Med de högre doser som rekommenderas vid behandling av IVA-patienter kommer doseringsintervallet att behöva förlängas till >24 h (ofta 36-48 h) hos majoriteten av patienterna för att uppnå ett dalvärde <5 mg/L.

5. Kinetikdata

C_{max}

24 mg/L vid dosering 7,5 mg/kg och normal njurfunktion³

47 mg/L vid dosering 15 mg/kg och normal njurfunktion³

34 mg/L vid dosering 15-20 mg/kg till septiska IVA-patienter¹

75 mg/L vid dosering 20 mg/kg till patienter med hematologisk sjukdom och neutropen feber²

73 mg/L vid dosering 25 mg/kg till septiska IVA-patienter¹

Proteinbindning

0-11%³

Halveringstid

2 h vid normal njurfunktion³

4,8 h hos äldre patienter⁶

5-6 h hos hematologpatienter med neutropen feber²

6,5 h hos septiska IVA-patienter med CRRT (med högt effluent flöde, median 65 ml/kg/h och min-max 45-90 ml/kg/h)⁵

Elimination

Ca 90% återfinns i urin inom 8 h och 98% inom 24 h vid normal njurfunktion.³

6. Referenser

1. Taccone FS. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Critical Care*. 2010;14:R53.
2. Tod M. Population Pharmacokinetic Study of Amikacin Administered Once or Twice Daily to Febrile, Severely Neutropenic Adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42: 849–856.
3. www.FASS.se
4. Armstrong DK, Hemodialysis of amikacin in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1988;16:517-20.
5. Taccone FS. Pharmacokinetics of a loading dose of amikacin in septic patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37:531-5.
6. Maller R. Amikacin once daily: a new dosing regimen based on drug pharmacokinetics. *Scand J Infect Dis*. 1990;22:575-9.