

# Farmakokinetikk av piperacillin hos kritisk syke pasienter - evaluering av standard doseringsregimer

Vladimir Jovanovic



Masteroppgave i klinisk farmasi

Farmasøytisk institutt

45 studiepoeng

Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2018



# Farmakokinetikk av piperacillin hos kritisk syke pasienter - evaluering av standard doseringsregimer

Vladimir Jovanovic



Veiledere

Hilde Sporseem, cand.pharm, Sykehusapotekene Oslo,  
farmasøytiske tjenester, Ullevål

Anders Åsberg, professor ved Seksjon for Farmasøytisk  
Biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

© Vladimir Jovanovic

2018

Farmakokinetikk av piperacillin hos kritisk syke pasienter - evaluering av standard doseringsregimer

Vladimir Jovanovic

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

# Sammendrag

**Hensikt:** Formålet med denne studien er å undersøke i hvilken grad kritisk syke pasienter som ligger på en intensiv avdeling får en adekvat piperacillin-behandling basert på behandlingsmål i relevante studier. Samtidig vil studien bidra til å bedre forståelsen av farmakokinetiske endringer av piperacillin hos kritisk syke pasienter.

Dette skal nås gjennom måling av piperacillin-konsentrasjoner i plasma- og dialysatprøver. Pasientdata samles inn fra pasientjournal og legemiddelkurve for å kartlegge kovarianter som kan beskrive farmakokinetikken av piperacillin. Basert på disse dataene skal de farmakokinetiske parameterne ( $V_d$ ,  $CL$ ,  $t_{1/2}$ ,  $f_{T>MIC}$ ) estimeres ved hjelp av en farmakokinetisk populasjonsmodell. Ut fra dette vil det være mulig å undersøke sammenheng mellom farmakokinetiske parameterne av piperacillin og innsamlet pasientdata samt oppnåelse av behandlingsmålene.

**Problemstilling:** Risikoen for underdosering av piperacillin er større hos kritisk syke pasienter enn andre pasientgrupper på grunn av endret farmakokinetikk hos kritisk syke pasienter. For lave plasmakonsentrasjoner av piperacillin kan føre til økt dødelighet hos disse pasientene.

Kritisk syke pasienter som får kontinuerlig nyreerstattende behandling (CRRT) kan være særlig utsatt for underdosering. Dette skyldes at vannløselige legemidler som piperacillin elimineres ved CRRT.

**Metode:** Studien ble utført som en prospektiv observasjonsstudie på Oslo Universitetssykehus, Ullevål ved avdelingene Generell Intensiv og Nevrointensiv i perioden fra august 2017 til mai 2018. Studien inkluderte pasienter eldre enn 18 år fordelt på to grupper avhengig av om de hadde akutt nyresvikt eller ikke. Pasientene med akutt nyresvikt fikk CRRT. Pasienter som hadde akutt eller kronisk nyresvikt uten behov for CRRT var ikke en del av studien.

Studieperioden ble definert som første 72 timer etter oppstart med piperacillin/tazobactam (PIPTAZ). Piperacillin/tazobactam ble gitt som infusjoner over 30 minutter under hele studieforløpet. Dosering var 4/0,5 g piperacillin/tazobactam hver 6. eller 8. time.

Plasma- og dialysatprøver ble tatt 24, 48 og 72 timer etter behandlingsoppstart.

Farmakokinetiske parameterne av piperacillin ble estimert ved hjelp av en farmakokinetisk populasjonsmodell og resultatene ble analysert for å finne signifikante kovarianter.

Behandlingsmålene ble definert som 100%  $fT > 16\text{mg/L}$  og  $\geq 50\%$   $fT > 64\text{mg/L}$ .

**Resultater:** 22 pasienter var inkludert i studien, hvorav 4 pasienter fikk CRRT. Studien inkluderte 64% menn og middelerdi for alder var 54 år. De fleste pasienter hadde traume (41%), postoperative komplikasjoner (27%) og septikemi (18%) som innleggelsesårsak.

Det ble funnet signifikant korrelasjon mellom kreatinin-clearance (CrCL) og piperacillin-clearance, mellom pasientenes høyde og piperacillin-clearance og mellom plasma-albumin og halveringstid av piperacillin.

Ingen av pasientene fikk behandling som nådde behandlingsmålene 100%  $fT > 16\text{mg/L}$  og  $\geq 50\%$   $fT > 64\text{mg/L}$  under hele oppfølgingsperioden. Pasienter med  $\text{CrCL} \geq 130\text{mL/min}$  (augmented renal clearance - ARC) fikk behandlingen som oppnådde lavest  $fT > 16\text{mg/L}$  og  $fT > 64\text{mg/L}$ , 35% og 12% i alle målingene for  $fT > 16\text{mg/L}$  og  $fT > 64\text{mg/L}$ . Den høyeste forekomsten av  $\text{CrCL} \geq 130\text{mL/min}$  ble funnet hos pasienter med traume, sepsis og postoperative komplikasjoner som innleggelsesårsak.

**Konklusjon:** Studien indikerer at dagens retningslinjer for bruk av PIPTAZ hos kritisk syke pasienter er utilstrekkelig og at det behøves endringer i doseringsregimene. Det anbefales bruk av terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM) som et verktøy for dosejustering hvor PIPTAZ kan administreres oftere, over lengre tid eller som kontinuerlig infusjon, spesielt hos pasienter med økt CrCL. Tidligere studier bekrefter høyere grad av oppnåelse av behandlingsmål ved justering av dose basert på TDM.

Pasienter med  $\text{CrCL} \geq 130\text{mL/min}$  (ARC) er en spesielt sårbar pasientgruppe med stor risiko for å bli underdosert. Det anbefales daglig monitorering av CrCL hos alle kritisk syke pasienter som får behandling med PIPTAZ. I stedet for å måle CrCL fra 24-timers døgnurin kan det vurderes å måle CrCL fra 2, 8 eller 12 -timers urin. Pasienter med traume, sepsis og postoperative komplikasjoner som innleggelsesårsak er spesielt sårbare for å utvikle ARC og må derfor følges nøye opp i forhold til CrCL.

Denne studien gir samtidig grunnlag for at det trenges videre forskning for å kunne fastsette retningslinjer for dosering av PIPTAZ hos kritisk syke pasienter.

# Abstract

**Aim of the study:** The purpose of this study is to examine the extent of adequate piperacillin treatment based on treatment goals in relevant studies in critically ill patients admitted to an intensive care unit. The study should also contribute to and give us a better understanding of changes in pharmacokinetics of piperacillin in critically ill patients.

This will be examined by measuring piperacillin concentrations in plasma and dialysate samples. Patients' data that consists of laboratory test results and patient medical records will be used to map co-variables that can describe the pharmacokinetics of piperacillin. Based on these, the pharmacokinetic parameters ( $V_d$ ,  $CL$ ,  $t_{1/2}$ ,  $fT > MIC$ ) will be estimated by using a population pharmacokinetic model. Based on this, it will be possible to investigate the relationship between the pharmacokinetic parameters of piperacillin and collected patients' data, as well as the achievement of the treatment goals.

**Hypothesis:** The risk for underdosage of piperacillin is higher in critically ill patients than in other patient groups as a result of altered pharmacokinetics in these patients. Too low plasma concentrations of piperacillin can lead to increased mortality in these patient group.

Critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy (CRRT) may be particularly prone to underdosage. This is because water-soluble drugs such as piperacillin are eliminated by continuous renal replacement therapy.

**Materials and methods:** The study was conducted as a prospective observational study in General Intensive and Neuro-intensive department at Oslo University Hospital, Ullevål hospital over a period from August 2017 to May 2018. The study included patients over 18 years of age assigned to two groups based on whether they suffered from acute renal failure or not. Patients with acute renal failure underwent CRRT. Patients with acute or chronic renal failure who didn't need CRRT were not a subject of the study.

Study period was defined as the first 72 hours after starting therapy with piperacillin/tazobactam (PIPTAZ). During the whole course of the study piperacillin/tazobactam was administered as 30-minute infusion. Dosage was 4/0,5 g piperacillin/tazobactam every 6 or 8 hours.

Plasma and dialysate samples were taken 24, 48 and 72 hours after the start of the treatment. Pharmacokinetic parameters were estimated using a population pharmacokinetic model and results were analyzed to find significant co-variables. Goals of treatment were defined as 100%  $fT > 16\text{mg/L}$  and  $\geq 50\%$   $fT > 64\text{mg/L}$ .

**Results:** 22 patients were included in the study, 4 of whom underwent CRRT. The study included 64% men. The mean value for age was 54 years. The majority suffered from trauma (41%), postoperative complications (27%) and septicemia (18%) as reason for admission.

Significant correlation was found between creatinine clearance (CrCL) and piperacillin clearance, as well as between height and piperacillin clearance and between plasma albumin and elimination half-life of piperacillin.

None of the patients received a treatment that resulted in reaching the treatment goals 100%  $fT > 16\text{mg/L}$  and  $\geq 50\%$   $fT > 64\text{mg/L}$  over the entire follow-up period. Patients with  $\text{CrCL} \geq 130 \text{ mL/min}$  (augmented renal clearance - ARC) received the treatment that reached lowest  $fT > 16\text{mg/L}$  and  $fT > 64\text{mg/L}$ , 35% and 12% for all measurements respectively. The highest incidence of  $\text{CrCL} \geq 130\text{mL/min}$  was in patients who suffered from trauma, sepsis and postoperative complications upon admission.

**Conclusion:** The study indicates that present guidelines for use of PIPTAZ in critically ill patients are inadequate and need changes in dosage regimen. The use of therapeutic drug monitoring (TDM) is recommended as a tool for dose adjustments so PIPTAZ could be administered more often, for a longer period of time or as continuous infusion, especially in patients with increased CrCL. Earlier studies confirmed a higher degree of achievement of treatment goals by adjusting dose based on TDM.

Patients with  $\text{CrCL} \geq 130\text{mL/min}$  (ARC) are a very vulnerable group with a high risk for underdosage. Daily monitoring of CrCL in all critically ill patients receiving PIPTAZ is recommended. It can be considered to measure CrCL from 2, 8 or 12 hours urine, instead of measuring CrCL from 24 hours urine. Patients suffering from trauma, sepsis and postoperative complications as reason for admission are particularly prone to developing ARC and must therefore be closely monitored for changes in CrCL.

This study also provides the fundamentals for further research in order to establish guidelines for dosing PIPTAZ in critically ill patients.



# Forord

Denne masteroppgaven ble gjennomført på Oslo Universitetssykehus, Ullevål i perioden fra august 2017 til mai 2018.

Først og fremst vil jeg takke alle som var med på å planlegge dette prosjektet og gjorde det mulig å gjennomføre. Jeg vil gjerne bruke denne anledningen til å takke alle ansatte på avdelingene Generell Intensiv og Nevrointensiv ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål for et godt arbeidsmiljø. Jeg har aldri før opplevd så stor profesjonalisme og dedikasjon til jobben som skal gjøres. Dere er til stor inspirasjon for oss alle!

Takk til alle ansatte på Medisinsk biokjemisk avdeling og Seksjon for klinisk farmakologi ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål og tiden vi tilbrakte sammen. Jeg følte meg alltid velkommen hos dere.

Takk til avdeling for farmasøytiske tjenester Sykehusapoteket Ullevål for et hyggelig selskap på startfasen i oppgaven og for nyttige og fine diskusjoner.

Takk til alle mine kollegaer på avdeling Sykehusleveranser ved Sykehusapoteket Lørenskog. Jeg vet at jeg til tider kunne jeg virke uinteressert på grunn av hvor sliten jeg var. Og en spesiell stor takk til dere som hjalp meg med rettskriving og korrigerer, dette satte jeg stor pris på.

Takk til prosjektleder Elin Helset for et godt samarbeidet og innspill og herved ønsker jeg en vellykket studiegjennomføring.

Jeg vil rette en enormt stor takk til mine veiledere Hilde Sporsem og Anders Åsberg uten dere hadde jeg trolig ikke klart å gjennomføre masteren. Hilde, jeg kan ikke sette stor nok pris på ditt engasjement og veiledning under hele prosessen. Dette har vært en utrolig lærerik periode for meg. Anders, du er uten tvil en rollemodell for meg og din oppfatning av ting kan ikke sammenlignes med noe. Du var alltid flere skritt foran meg og akkurat når jeg trengte hjelp, hadde du allerede svar. Takk for alle konstruktive innspill til oppgaven og responstiden som kunne måles i nanosekunder!

Takk til venner og familien min for støtten. Det har trolig vært veldig vanskelig for dere å holde kontakt med meg i løpet av denne intense studieperioden.

Sist, men ikke minst ønsker jeg å takke min kjære kone Dijana Vasic Jovanovic for all støtten, motivasjonen, tålmodigheten og forståelsen du viste gjennom hele perioden.

Oslo, 28.05.2018

Vladimir Jovanovic

# Liste over forkortelser

ARF - akutt nyresvikt

ARC - augmented renal clearance hvor kreatinin-clearance er  $\geq 130\text{mL/min}$

AUC - arealet under kurven

CL - clearance

CL<sub>CRRT</sub> – clearance ved bruk av CRRT

CL<sub>R</sub> - renal-clearance

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute

CL<sub>TOTAL</sub> - total-clearance

C<sub>max</sub> - maksimal antibiotika plasmakonsentrasjon etter administrasjon

C<sub>min</sub> - minimal antibiotika plasmakonsentrasjon etter administrasjon

CrCL - kreatinin-clearance

CRF - case report form, oppfølgings dokumenter for hver pasient

CRRT - kontinuerlig nyreerstattende behandling

CVVH - kontinuerlig venovenøs hemofiltrasjon

CVVHD - kontinuerlig venovenøs hemodialyse

CVVHDF - kontinuerlig venovenøs hemodiafiltrasjon

DIPS - Distribuert Informasjons- og Pasientdatasystem i Sykehus

eGFR - estimert glomerulær filtrasjon

EUCAST - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FD - farmakodynamikk

FK - farmakokinetikk

$fT > 4 \times \text{MIC}$  - tiden hvor plasmakonsentrasjon av antibiotikum forblir over 4 ganger MIC

$fT > \text{MIC}$  - tiden hvor plasmakonsentrasjon av antibiotikum forblir over MIC

GCS - Glasgow coma scale

IHD - internittende hemodialyse

$k_e$  – eliminasjonskonstant

LCMSMS - Liquid chromatography with mass spectrometry

MAP - Mean Arterial Pressure

MIC - Minimum inhibitory concentration (minste hemmende konsentrasjon)

MRM - Multipel reaction monitoring

NordicAST - Nordic Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

$p$  - signifikantnivå

PAE - postantibiotisk effekt

PBP - proteinbindende proteiner

PIP - piperacillin

PIPTAZ - piperacillin/tazobactam kombinasjon

pKa - syrekonstant

RIFLE - Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease

$r_s$  - Spearman's korrelasjons koeffisient

SAPS II - Simplified Acute Physiology Score II

$S_c$  - sievingkoeffisient

$S_d$  - metningskoeffisient

SOFA - Sepsis-related organ failure assessment

SVK - sentralt venekateter

$t_{1/2}$  - halveringstid

TAZ – tazobactam

TDM - terapeutisk legemiddelmonitorering (Therapeutic Drug Monitoring)

$V_d$  - distribusjonsvolum (volume of distribution)

# Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	17
1.1	Introduksjon.....	17
1.2	Farmakokinetiske utfordringer hos kritisk syke pasienter som får antibiotikabehandling .....	19
1.2.1	Biotilgjengelighet .....	19
1.2.2	Distribusjon .....	19
1.2.3	Clearance.....	20
1.2.4	Akutt nyresvikt og kontinuerlig nyreerstattende behandling .....	22
1.2.5	Beregning av clearance ved bruk av kontinuerlig nyreerstattende behandling..	24
1.3	Farmakodynamiske mål ved antibiotikabehandling .....	25
1.4	Fastsettelse av kliniske brytningspunkter .....	26
1.5	Grunnlag for fastsettelse av kliniske endepunkter.....	27
1.6	Piperacillin-tazobactam .....	29
1.6.1	Generelt om betalaktamantibiotika og piperacillin-tazobactam.....	29
1.6.2	Kjemisk struktur og egenskaper .....	30
1.6.3	Indikasjon .....	31
1.6.4	Dosering .....	32
1.6.5	FK-egenskaper av PIPTAZ .....	32
1.7	Hensikt.....	33
2	Metode og materiale.....	34
2.1	Studiedesign.....	34
2.2	Studiegjennomføring .....	36
2.2.1	Stuedsted .....	36
2.2.2	Pasientinkludsjon .....	36
2.2.3	Studieforløpet etter inkludsjon .....	37
2.2.4	Bearbeiding av studierelatert prøver .....	40
2.2.5	Bestilling av blod- og urinprøvesvar .....	40
2.2.6	Registrering av data.....	41
2.2.7	Analysering av prøvene.....	42
2.2.8	Farmakokinetisk populasjonsanalyse av piperacillin .....	43
2.3	Statistiske metoder.....	44

3	Resultater.....	45
3.1	Pasienter.....	45
3.2	Piperacillin farmakokinetikk .....	46
3.2.1	Effekten av kreatinin-clearance på piperacillin-clearance .....	48
3.2.2	Effekten av høyde, vekt, BMI og BSA på farmakokinetiske parameterne av piperacillin.....	49
3.2.3	Effekten av plasma-albumin på halveringstid av piperacillin .....	50
3.3	Farmakodynamiske resultater.....	51
4	Diskusjon.....	53
4.1	Farmakodynamiske behandlingsmål av piperacillin hos kritisk syke pasienter .....	53
4.2	Farmakokinetiske endringer av piperacillin hos kritisk syke pasienter.....	55
5	Konklusjon .....	59
	Litteraturliste .....	60
6	Appendiks.....	65

## Liste over figurer

Figur 1 - Continuous Venovenous Hemodialysis (CVVHD)[26].....	23
Figur 2 - FK- og FD-parametere for antibiotika på en konsentrasjon vs. tid kurve. $T_{>MIC}$ , tiden hvor konsentrasjon av antibiotikum forblir over MIC i en doseringsperiode; $C_{max}$ , maksimal antibiotika konsentrasjon; $AUC_{0-24}$ , areal under konsentrasjon-tidskurven i en 24-timers tidsperiode.[28] .....	25
Figur 3 - Kjemisk struktur av Piperacillin: [2S-[2 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ (S*)]]-6-[[[(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)carbonyl-amino]phenylacetyl]amino] -3,3 - dimethyl - 7 -oxo - 4 - thia - 1 - azabicyclo-[3.2.0]heptane - 2 - carboxylic acid.....	30
Figur 4 - Kjemisk struktur av Tazobactam: [2S-(2 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 5 $\alpha$ )]-3-methyl-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid,4,4-dioxide .....	30
Figur 5: Multifiltrat fra Fresenius.....	38
Figur 6 - Skjematisk framstilling av Fresenius Multifiltat[54] .....	39
Figur 7 – Rotina 420R sentrifuge .....	40
Figur 8 – Forhold mellom CrCL (mL/min) og $CL_{TOTAL}(PIP)$ (mL/min) for alle pasienter. Antall målinger = 39. Alle målingene i løpet av hele pasientens oppfølgingstid ble brukt for korrelasjon .....	48
Figur 9 – Forhold mellom høyde (cm) og $CL_{TOTAL}(PIP)$ - total-clearance av piperacillin. Antall målinger=47. Alle målingene i løpet av hele pasientens oppfølgingstid ble brukt for korrelasjon.....	49
Figur 10 - Forhold mellom $t_{1/2}$ (h) og albumin (g/L). Antall målinger = 56. Alle målingene i løpet av hele pasientens oppfølgingstid ble brukt for korrelasjon .....	50



# 1 Innledning

## 1.1 Introduksjon

Til tross for stor fremgang innenfor intensivbehandling de siste årene, finnes det ingen retningslinjer på hvordan antibiotika skal doseres hos kritisk syke pasienter.

Det skyldes at dagens retningslinjer for bruk av antibiotika i sykehus hovedsakelig baserer seg på studier som er gjennomført på friske individer. Det som disse studiene ikke tar hensyn til er sykdommens kompleksitet og fysiologiske forandringer som oppstår hos kritiske syke pasienter.[1]

Kritisk syke pasienter har et vesentlig annerledes farmakokinetikk enn andre pasientgrupper, og det inkluderer blant annet endringer i proteinbinding og totalt kroppsvann. Dette kan resultere i forandret legemidlets fordeling i kroppen og utskillelse fra kroppen. Akutte tilstander som nyre- og leversvikt kan forandre legemidlets distribusjon og eliminasjon i kroppen, mens sepsis-indusert hypotensjon kan føre til nedsatt penetrasjon av antibiotika til infisert vev. Noen kritisk syke pasienter uten signifikant organsvikt kan derimot ha forhøyet kreatinin-clearance etterfulgt av økt utskillelse av vannopløselige antibiotika.[2]

En særlig utsatt gruppe er kritisk syke pasienter med akutt nyresvikt (ARF) med behov for kontinuerlig nyreerstattende behandling (CRRT) som gjør antibiotikadosering enda mer komplisert. Selv om CRRT er livreddende fordi det blant annet renser kroppen for toksiner og avfallsstoffer, kan dialyse øke medikamentets utskillelse. Dette fører til subterapeutiske antibiotikanivåer hos 25-60% av pasienter som får CRRT, til tross for samme dosering som gir forutsigbare og stabile antibiotikakonsentrasjoner hos friske frivillige individer.[3]

Det som er avgjørende for denne pasientgruppen er rett antibakteriell administrasjon i rett tid og kjennskap til infeksjonens årsak. Antibiotikabehandling bør startes så tidlig som mulig for å øke sjansen for overlevelse. Oppstart med effektiv antibakteriell terapi innen den første timen etter utvikling av sepsis-utløst hypotensjon er forbundet med 80% overlevelse ved pasientens utskrivelse. For hver ekstra time behandling blir utsatt etter de første 6 timer, faller overlevelse i gjennomsnitt med rundt 8%.[4]

Selve effekten av antibiotikabehandlingen er vanskelig å måle hos kritisk syke pasienter på grunn av kontinuerlige forandringer i sykdomsforløpet. Farmakokinetiske måle-parameterne avhengig av antibiotikakonsentrasjon skal dermed være hovedfokus i denne oppgaven. For å oppnå best mulig effekt av antibiotikabehandling må konsentrasjoner av antibiotika være innenfor det terapeutiske vindu. Underdosering av antibiotika kan resultere i nedsatt bakteriedrap, behandlingssvikt og utvikling av bakteriell resistens, mens overdosering kan resultere i legemiddelindusert toksisitet. I motsetning til andre typer legemidler, kan det ta noen dager etter behandlingsoppstart av antibiotika før effekten kan bekreftes. Dosering skal derfor være utformet for å opprettholde antibiotikakonsentrasjoner over minste hemmende konsentrasjon (MIC) og i dette tilfellet er det tid over MIC ( $fT > MIC$ ) som er viktig måleparameter.[5] Minste hemmende konsentrasjon (MIC) er definert som den minste konsentrasjonen av antibiotika som hemmer ytterligere bakterievekst utført i et *in-vitro* miljø. Det brukes for å bestemme mikrobiell følsomhet mot antibiotika fra bakterieisolatet.[6]

## 1.2 Farmakokinetiske utfordringer hos kritisk syke pasienter som får antibiotikabehandling

Effektiv konsentrasjon av legemidlet er dens ubundet konsentrasjon på virkestedet. Denne konsentrasjonen opprettes fra et komplisert forhold mellom dose, biotilgjengelighet, distribusjon (proteinbinding og distribusjonsvolum), og clearance (metabolisme og utskillelse).

### 1.2.1 Biotilgjengelighet

I intensivavdelinger er intravenøs tilførsel av medikamenter foretrukket administrasjonsvei. For det første skyldes det en endret blodgjennomstrømming som oppstår under livstruende tilstander som sirkulatorisk sjokk hvor kroppen prioriterer blodforsyning til hjerte og hjerne. Som følge av dette blir gastrointestinale organer og subkutant vev nedprioritert og dermed vil absorpsjon fra de organene skje i mindre grad. Mellom 40% og 60% av de kritisk syke pasientene kan oppleve obstipasjon eller langsom tømming grunnet kirurgiske inngrep, postoperativ ileus, traume, brannskader, sepsis eller etter administrasjon av opioider.[7] For det andre sørger intravenøs administrasjonsvei for 100% biotilgjengelighet ved å unngå absorpsjon over kroppens membraner og førstepassasjemetabolisme.[8]

### 1.2.2 Distribusjon

Distribusjon er en reversibel farmakokinetisk prosess som betegner et legemiddels fordeling mellom det sirkulatoriske systemet og kroppens vev. Den er avhengig av legemidlets syrekonstant ( $pK_a$ ), lipidløselighet og bindingsgrad til proteiner på den ene siden og pH-verdi i plasma, kroppens fettvev og plasmaproteiner på den andre siden.

#### Distribusjonsvolum

Distribusjonsvolum ( $V_d$ ) defineres som legemidlets fordeling mellom plasma og kroppens vev ved distribusjons likevekt. Legemidler med et stort  $V_d$  har høy vevsaffinitet og lav konsentrasjon i blodet. Dermed blir bare en liten andel igjen av legemidlet i blodbanen tilgjengelig til kroppens og ekstrakorporale eliminasjonsmekanismer.

Forandringer i væskebalansen hos kritisk syke pasienter kan bli forårsaket av ødemer. Forekomsten av ødemer er særlig høy hos pasienter med traume eller sepsis. En av årsakene for utvikling av ødemer kan være økt kapillær permeabilitet som oppstår ved sepsis. Ekstravaskulær væskeakkumulering kan også oppstå som resultat av lavt osmotisk trykk ved alvorlig hypoalbuminemi. I tillegg kan pågående væskebehandling hos disse pasientene føre til ytterligere ekstravasering i omkringliggende vev. Dermed kan den faktiske Vd hos kritisk syke pasienter avvike i stor grad fra verdier oppnådd hos friske frivillige mennesker eller andre pasientgrupper. [9, 10]

## **Proteinbinding**

Det er en fri fraksjon av legemidlet som utløser en effekt. Mange faktorer kan påvirke fri fraksjon av legemidlet. Blant dem er hypoalbuminemi som oppstår hos omtrent 40% av kritisk syke pasienter.[11] Hos pasienter med sepsis eller brannskader kan albumin forlate den systemiske sirkulasjonen på grunn av økt kapillær permeabilitet. Dette gir svært uforutsigbar farmakokinetikk hvor andel av ubundet legemiddel kan øke betydelig. Til tross for at den frie fraksjonen av legemidlet økes, fører det ikke nødvendigvis til en bedre effekt. Dette gjelder spesielt for antibiotikum som har  $fT > MIC$  virkning. En forhøyet andel av den frie fraksjonen kan derimot øke distribusjon av vannløselige legemidler til interstitiell væske etterfulgt av lavere plasmakonsentrasjon av legemidlet.[12]

### **1.2.3 Clearance**

Kroppens total-clearance ( $CL_{TOTAL}$ ) er summen av clearance (CL) i de enkelte systemer og omfatter blant annet hepatiske, renale og pulmonale eliminasjonsveier. De fettløselige legemidlene skilles ut metabolisert eller umetabolisert via gallen, mens vannløselige legemidler hovedsakelig har en renal-clearance ( $CL_R$ ).[13]

Kritisk syke pasienter har ofte redusert myokardfunksjon, som fører til betydelig nedsatt organperfusjon og svikt i mikrovaskulær sirkulasjon. Dette kan føre til enten redusert eller forandret legemiddel CL. Redusert CL kan føre til økt legemiddeltoksisitet ved økning fra terapeutiske til toksiske legemiddelkonsentrasjoner. Forandret CL kan oppstå ved svikt i det organet som er hovedansvarlig for utskillelse. I det tilfellet kan andre organer ta over legemiddelets CL. Et eksempel på dette er ciprofloksacin som kan ha økt transintestinal CL, mens ticarcillin og piperacillin kan ha økt biliær CL som følge av nyresvikt.[2]

For å unngå akkumulering av vannløselige legemidler og deres potensielle toksisitet ved ARF, er det viktig med adekvat dosereduksjon. Samtidig er det også viktig å følge nøye med på uforutsette endringer i nyrefunksjon. Økt nyrefunksjon kan monitoreres ved å måle 2, 8, 12 eller 24-timers kreatinin-clearance i urinen (CrCL). Siden CrCL er assosiert med utskillelse av vannløselige legemidler, vil legemidlets clearance øke ved forhøyet CrCL.[2]

Kritisk syke pasienter har en tendens til å utvikle «augment renal-clearance» (ARC), en tilstand som er karakterisert ved forhøyet CrCL (>130 mL/min). For disse pasientene vil det vanlige doseringsregimet av vannløselige antibiotika være utilstrekkelig, og disse pasientene vil kunne bli underdosert.[14]

## 1.2.4 Akutt nyresvikt og kontinuerlig nyreerstattende behandling

Akutt nyresvikt (ARF) er en tilstand som oppstår brått og hvor nyrene mister sin funksjon til å filtrere ut avfallsstoffer og overskuddsvæske. Det utvikler seg vanligvis som en komplikasjon av underliggende grunner som sepsisindusert hypovolemi, sirkulasjonssvikt, eller nefrotoksiske stoffer og er ofte et viktig ledd i utviklingen av multiorgansvikt hos kritisk syke pasienter.[15] Det er estimert at 2-7% av innlagte pasienter blir rammet av ARF, med forekomst så høy som 35% hos kritisk syke pasienter.[16] I følge en studie fra Morgera et al. er ARF forbundet med høy sykehusdødelighet på 31%, hvor så mange som 41% av overlevende pasienter får nedsatt nyrefunksjon og 10% har fortsatt behov for regelmessig dialysebehandling etter utskrivning.[17] I en annen studie fra Rikshospitalet hadde 4,5% av pasienter som overlevde ARF behov for regelmessig dialysebehandling, med mortaliteten så høy som 41% innen 60 dager etter første dialysebehandling.[18]

Kombinasjonen av sepsis og ARF er vanlig hos kritisk syke pasienter og er forbundet med høy dødelighet. Ifølge en stor multisenterstudie vil 5-6% av pasientene på en intensivavdeling diagnostisert med akutt nyresvikt, ha behov for kontinuerlig nyreerstattende behandling (CRRT). Sepsis var medvirkende årsak til rundt 50% av pasienter med ARF, og dødelighet var 60% som følge av ARF.[19]

Ifølge en annen stor multisenterstudie hadde 20% av pasienter som utviklet ARF behov for CRRT for å kompensere nyrenes manglende funksjon.[20] CRRT er en ekstrakorporal prosess hvor pasientens blod renses for uremiske toksiner og syre-base balansen gjenopprettes. I intensivsammenheng er CRRT foretrukket behandling over intermitterende dialyse (IHD) siden intensivpasienter er hemodynamisk ustabile. Behandlingen foregår kontinuerlig og er skånsom for pasienter på grunn av sin lav hastighet på væsketrekk. Ulempen er kontinuerlig antikoagulering, vanskelig pasientmobilisering og uforutsigbar utskillelse av vannløselige legemidler.[21]

CRRT-behandling er imidlertid ikke standardisert og det er store forskjeller ved bruk av CRRT blant institusjoner, samt inter- og intrapasient variasjoner i forhold til CRRT-dose. Dette fører til store variasjoner i CL av de vannløselige legemidlene som vanligvis skilles ut via nyrene.[22]

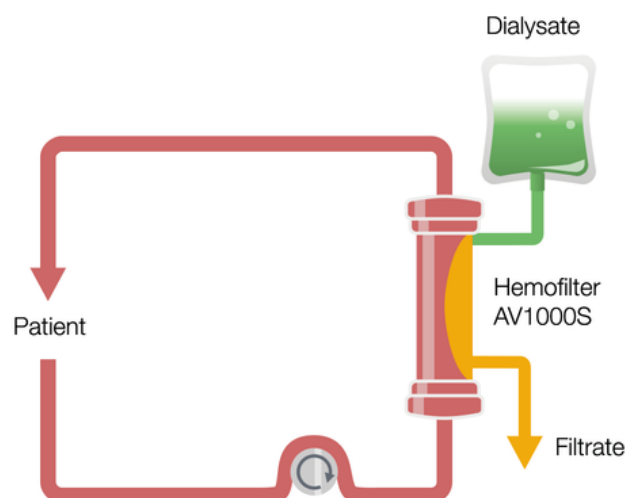
Dersom et vannløselig legemiddel skal bli filtrert/utskilt ved bruk av CRRT, må legemidlet være i sin frie (ubundet) legemiddelform. Legemidler med høy proteinbinding fjernes i liten

grad av CRRT. Det skyldes proteinets størrelse og ladning, noe som hindrer fri passering av proteinbundet legemiddel gjennom CRRT-filtermembran.[23] Pore-størrelsen i filtrets membran er avgjørende for hvilke molekyler som kan passere. Molekyler større enn 30 kDa, som for eksempel albumin, kan ikke passere filteret, likesom i en fysiologisk nyre.[24] Legemidler med proteinbinding  $> 80\%$  vil derfor ikke utskilles i vesentlig grad ved bruk av CRRT.[22] Like viktig for legemiddeleliminasjon via CRRT er legemidlets distribusjon i kroppen. Legemidler med høy  $V_d$  ( $> 1L/kg$ ) befinner seg i liten grad i blodbanen og dermed vil kun en liten mengde av legemiddelet skilles ut via CRRT.[22]

I tilfeller hvor legemiddelele sine  $CL_R$  er større enn tredjedel av kroppens  $CL_{TOTAL}$ , kan nyrefunksjon ha stor betydning for legemiddeleliminasjon. Legemiddeleliminasjon via CRRT kan ha like stor betydning for kroppens  $CL_{TOTAL}$  som  $CL_R$ , og det kan ofte føre til nødvendige dosejusteringer av legemidlene.[25]

Det finnes flere teknikker av CRRT-behandling som baserer seg enten på diffusjon - kontinuerlig venovenøs hemodialyse (CVVHD), konveksjon - kontinuerlig venovenøs hemofiltrasjon (CVVH) eller en kombinasjon av begge to - kontinuerlig venovenøs hemodiafiltrasjon (CVVHDF). I tillegg kan de brukes på forskjellige måter, i forhold til type filter, hastighet, hemodialysevæske osv.

CVVHD er diffusjonsbasert CRRT-behandling. På den ene siden pumpes blod gjennom blodkammer av filteret, mens på den andre siden av filteret slippes dialysevæske i motsatt retning. På den måten opprettholdes diffusjonsgradient og utskillelse gjennomføres (Figur 1).



Figur 1 - Continuous Venovenous Hemodialysis (CVVHD)[26]

CVVH er konveksjonsbasert CRRT-behandling. Blodet som blir pumpet gjennom blodkammeret av filteret blir presset ut fra filtermembran ved bruk av trykk. Filtrat som oppstår på den måten må kompenseres med tilførsel av hemofiltrasjonsvæske som kan bli koblet på dialyseapparat før filterkammer («pre-dilution» metode), etter («post-dilution» metode), eller kan bli koblet i begge ender («pre-and postdilution» metode).

CVVHDF kombinerer begge teknikkene, både difusjon og konveksjon. Blod og dialysevæske strømmer i motsatte retninger langs filtermembran. Avfallsstoffer diffunderer fritt via filtermembran på grunn av forskjellige konsentrasjonsgradienter. I tillegg blir væskemengden ytterligere filtrert bort på grunn av trykk. Væsketapet kan kompenseres med hemofiltrasjonsvæske enten før eller etter filterkammeret.

### 1.2.5 Beregning av clearance ved bruk av kontinuerlig nyreerstattende behandling

$CL_{CRRT}$  er avhengig av behandlingsintensitet (dose), teknikk og sieving- og metningskoeffisient. Både sieving- og metningskoeffisient er avhengig av proteinbinding og jo høyere proteinbinding desto lavere sievingkoeffisient eller metningskoeffisient.

Sievingkoeffisient ( $S_c$ ) beskrives som legemidlets evne til å passere gjennom filters membran i ultrafiltrat. Den gjenspeiler forholdet mellom legemiddelkonsentrasjon i ultrafiltratet og plasma og regnes ut ved bruk av CVVH, CVVHDF.

$$S_c = \frac{\text{Konsentrasjon Ultrafiltrat}}{\text{Konsentrasjon Plasma}}$$

Metningskoeffisient ( $S_d$ ) beskrives legemidlets evne til å diffundere fritt gjennom filters membran. Den viser oss forholdet mellom legemiddelkonsentrasjon i filtrat og plasma og regnes ut ved bruk av CVVHD.[22]

$$S_d = \frac{\text{Konsentrasjon Dialysefiltrat}}{\text{Konsentrasjon Plasma}}$$

$S_d$  eller  $S_c = 1$ : fri passasje av legemiddel;  $S_d$  evt.  $S_c = 0$ : ingen passasje av legemiddel

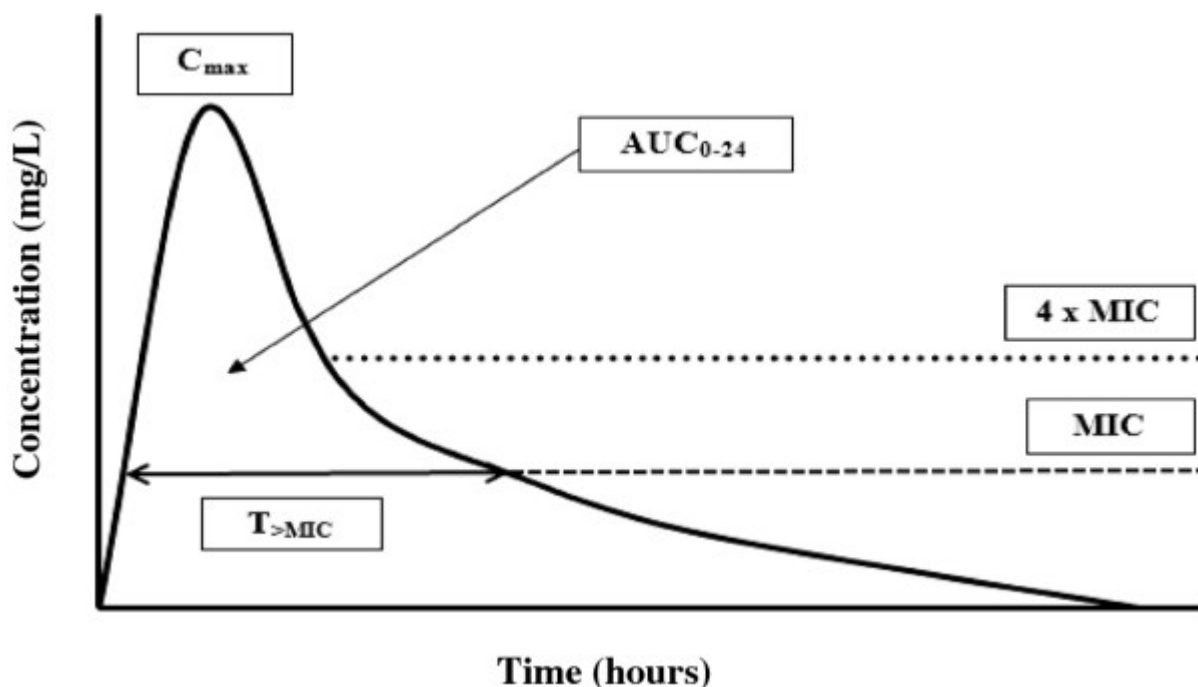
$CL_{CRRT}$  regnes ut med følgende formel ved bruk av CVVHD:

$CL_{CRRT} = Q_d \times S_d$ ,  $Q_d$  – dialyse hastighet (mL/min),  $S_d$  - metningskoeffisient.[22]



## 1.3 Farmakodynamiske mål ved antibiotikabehandling

Farmakodynamikk (FD) beskriver legemidlets farmakologiske effekt ved eksponering på dens virkested. I denne sammenhengen beskrives FD mål av antibiotika som tilnærme mellom antibiotikumets farmakokinetiske (FK) egenskaper og dens evne til å drepe eller hemme veksten av bakterielle patogener (Figur 2).[27]



Figur 2 - FK- og FD-parametere for antibiotika på en konsentrasjon vs. tid kurve.  $T_{>MIC}$ , tiden hvor konsentrasjon av antibiotikum forblir over MIC i en doseringsperiode;  $C_{max}$ , maksimal antibiotika konsentrasjon;  $AUC_{0-24}$ , areal under konsentrasjon-tidskurven i en 24-timers tidsperiode.[28]

Antibiotika viser antibakteriell effekt som baserer seg på to grunnlag. Første gruppen er betegnet som konsentrasjonsavhengig hvor bedre effekt forventes ved høyere antibiotikakonsentrasjoner. Hos denne gruppen er forhold mellom maksimum konsentrasjon ( $C_{max}$ ) og MIC-verdi en viktig måleparameter ( $C_{max}/MIC$ ). Andre gruppen viser imidlertid ikke noe bedre effekt ved høyere konsentrasjoner og maksimal effekt er allerede nådd ved konsentrasjoner som er 4 - 5 ganger så høye som MIC-verdi. Dermed er effekt i stor grad avhengig av tiden hvor konsentrasjon er høyere enn MIC-verdi ( $fT_{>MIC}$ ). Det finnes også tredje gruppe hvor både  $C_{max}/MIC$  og  $fT_{>MIC}$  av antibiotikumet er avgjørende for effekt. Denne gruppen har klinisk effekt avhengig av forhold mellom arealet under kurven (AUC) i løpet av 24-timers periode og MIC ( $AUC_{0-24}/MIC$ ).[29]

Postantibiotisk effekt (PAE) er vedvarende virkning av antibiotikum når dens konsentrasjon har sunket under MIC-verdi. Det er dokumentert blant annet hos betalaktam-antibiotika. Aktiviteten var bekreftet i timene som kom etter dens eksponering til gram-positiv bakterier, men den hadde lite eller nesten ingen effekt mot gram-negative bakterier. Denne effekten bør tas i betraktning med forbehold siden noen bakteriearter ikke er følsomme for PAE.[30]

## 1.4 Fastsettelse av kliniske brytningspunkter

Siden bakteriell resistens mot antibiotika har blitt et økende problem i senere tid, ble det utarbeidet kliniske brytningspunkter som veiledning.[31] Bakterier kan deles i tre kategorier på grunn av sin følsomhet mot antibiotika: sensitive (S), intermediære (I) og resistente (R), og grenseverdier mellom disse kategoriene kalles brytningspunkter. Kliniske brytningspunkter blir fastsatt etter en velstandardisert metode for følsomhetstesting av uavhengige internasjonale organisasjoner: EUCAST, «Nordic Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing» (NordicAST) og «Clinical and Laboratory Standards Institute» (CLSI) blant andre. Bakterier som viser MIC-verdier høyere enn brytningspunktet for resistente bakterier, gir høy sannsynlighet for terapivikt. I Norge er følgende bakteriearter mest utbredte etter «Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober» (NORM) sin rapport fra 2016: *Echerihia coli*, *Staphylococcus aureus* og *Klebsiella spp.*[32] Felles for alle disse bakterieartene er MIC-verdi 16mg/L for PIP som brytningspunktet for resistente bakterier ifølge EUCAST. Følsomhetstester med piperacillin (PIP) ble utført sammen med standardkonsentrasjon på 4mg/L for tazobactam (TAZ).

## 1.5 Grunnlag for fastsettelse av kliniske endepunkter

Det finnes ikke noen konsensus for hvilke plasmakonsentrasjoner av PIP som er adekvate for kritisk syke pasienter. Det skyldes at det ikke er mulig å måle den FD effekten av antibiotikabehandlingen direkte. I stedet baserer antibiotikabehandlingen seg på oppnåelse av behandlingsmålet ved å opprettholde tilstrekkelige antibiotikakonsentrasjoner i blodet.

Den antibakterielle aktiviteten er avhengig av PIP-plasmakonsentrasjonene. PIP beholder sin bredspektede aktivitet mot betalaktamase-produserende bakterier så lenge plasmakonsentrasjonen av TAZ er over 4mg/L. TAZ sin utskillelse følger utskillelsen av PIP. Det er også blitt påvist at TAZ akkumuleres i forhold til PIP i kroppen ved bruk av CRRT. Derfor er det lite sannsynlig at TAZ-konsentrasjoner faller så lavt at det mister sin betalaktamase-hemmende effekt så lenge PIP-konsentrasjoner er tilstrekkelige for behandling.[33, 34]

PIP viser antibiotisk effekt som er tidsavhengig ved å ha konsentrasjoner som er over MIC-verdien til bakterien. De er store uoverensstemmelser i det faglige miljøet om hvor høye PIP-konsentrasjoner og hvor lang tid over MIC-verdien de trenger å være for å gi maksimal effekt. Norske retningslinjer anbefaler at penicilliner bør ha konsentrasjoner over MIC-verdien ( $fT > MIC$ ) i minst 50% av behandlingstiden, med forbehold ved alvorlige infeksjoner hvor  $fT > MIC$  bør være minst 65% av behandlingstiden.[35]

De fleste anbefalinger som støtter 40%-50% av  $fT > MIC$  har sitt grunnlag i en publisert studie fra 1998.[30] Dette forklares med at betalaktamantibiotika har postantibiotisk effekt (PAE) ved lavere konsentrasjoner enn MIC-verdien. På andre siden har betalaktamer PAE for gram-positiv staphylococci, streptococci og enterococci, men viser ikke PAE mot gram-negativ bakterier, bortsett fra karbapenemer. Derfor kan det være aktuelt å ha behandlingsmålet 100%  $fT > MIC$  i tilfelle hvor PIP blir brukt for behandling av infeksjoner med gram-negativ bakterier. I samme studien ble det konkludert med at betalaktamer oppnår maksimal effekt ved konsentrasjoner som er 4-5 ganger høyere enn MIC-verdien.

I de senere årene har det kommet nye anbefalinger hvor behandlingsmålet 50-100%  $fT > 4xMIC$  ble brukt som FD mål hos kritiske syke pasienter grunnet deres FK forandringer. Ved å vedlikeholde konsentrasjoner på 4-5xMIC under hele behandlingen, kunne

sannsynligheten for suboptimale plasmakonsentrasjoner reduseres. Samtidig ville høyere konsentrasjoner forbedre distribusjon og penetrasjon av PIP i vev hvor infeksjonsfokus kan være.[36]

Denne studien tar i utgangspunktet behandlingsmålet 100%  $fT > 16\text{mg/L}$  som primær endepunkt og behandlingsmålet  $\geq 50\%$   $fT > 64\text{mg/L}$  som sekundær endepunkt med hensyn til optimal behandling hos kritiske syke pasienter.[37]

## 1.6 Piperacillin-tazobactam

### 1.6.1 Generelt om betalaktamantibiotika og piperacillin-tazobactam

Piperacillin (PIP) tilhører betalaktamantibiotika som er en av de meste foreskrevne antibiotika i verden. PIP er et bredspektret penicillinsom har økt effekt på gramnegative mikrober i forhold til andre penicilliner.[38] Betalaktamantibiotika inneholder en betalaktamring som er primært bindingspunkt for bakterielle penicillinbindende proteiner (PBP). PBP har en viktig funksjon i dannelsen av celleveggen og etter at betalaktamringen fester seg til PBP, hemmes oppbyggingen av peptidoglykaner og dannelsen av celleveggen. Dermed lekker celleinnhold ut og bakterien dør.[39] PIP, sammen med andre betalaktamer, viser baktericid effekt som er tidsavhengig, der plasmakonsentrasjonen må være over MIC for å oppnå maksimal effekt.

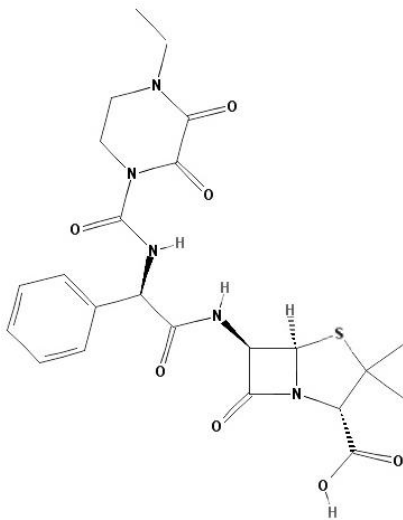
Tazobactam (TAZ) er en betalaktamasehemmer som har lite antibakteriell aktivitet administrert alene. Bakterielle resistensmekanismer utgjør fortsatt en stor utfordring for adekvat antibiotikabehandling. En av de viktigste resistensmekanismene mot betalaktamer er enzymet betalaktamase som blir produsert av bakteriene. Betalaktamase inaktiverer betalaktamringen ved å hydrolysere den. Dermed ble det tatt i bruk betalaktamasehemmere sammen med betalaktamantibiotika. Betalaktamasehemmere har høyere affinitet for betalaktamaser enn betalaktamantibiotika. Inaktivering av betalaktamaser oppstår når betalaktamasehemmere fester seg til dem.[40]

PIP gis sammen med TAZ for å forbedre den antibakterielle profilen mot betalaktamaseproduserende bakterier. Ifølge en undersøkelse fra Folkehelseinstituttet utgjorde betalaktamer nesten halvparten av all antibiotika som ble brukt i norske sykehus i høst 2015.[41] PIPTAZ er på andre plass av bredspektrede antibiotika som ble brukt i norske sykehus våren 2016.[42]

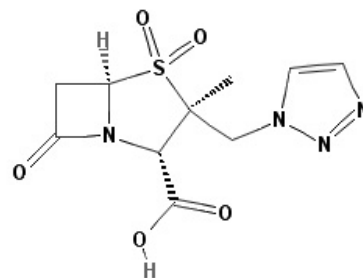
## 1.6.2 Kjemisk struktur og egenskaper

Piperacillin (PIP) er medlem av ureidopenicillin-gruppen, hvor kjemisk struktur består av benzylopenicillin og piperazinring koblet sammen via ureidogruppe (Figur 3). I likhet med andre benzylopenicilliner, er PIP utsatt for inaktivering av bakteriell betalaktamase og kombineres den med betalaktamasehemmer.[43]

Tazobactam (TAZ) er en irreversibel betalaktamasehemmer med betalaktamring som grunnstruktur (Figur 4). Det stammer fra sulbactam og regnes med å være mer potent enn sulbactam. TAZ brukes ofte i kombinasjon med PIP i forhold 1 del av TAZ mot 8 deler av PIP.[44]



Figur 3 - Kjemisk struktur av Piperacillin:  
[2S-[2 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ (S\*)]]-6-[[[(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)carbonyl-amino]phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid



Figur 4 - Kjemisk struktur av Tazobactam: [2S-(2 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 5 $\alpha$ )]-3-methyl-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid,4,4-dioxide

PIPTAZ blir produsert som et hvitt til gråhvitt pulver til infusjonsvæske. Begge stoffene er veldig hydrofile med pKa-verdier 2,1 for TAZ og 4,14 for PIP.[45] De distribueres i de fleste vev og kroppsvæsker, og passerer over i cerebrospinalvæsken ved inflammasjon.[46]

### 1.6.3 Indikasjon

Ifølge preparatomtale for «Piperacillin/Tazobactam» fra «Stragen»[46] er behandling reservert for følgende infeksjoner hos voksne:

1. alvorlig sykehuservervet eller respiratorrelatert pneumoni
2. alvorlig sykehuservervet urinveisinfeksjoner
3. intraabdominale infeksjoner
4. hud- og bløtdelsinfeksjoner
5. som følge av ytterligere komplikasjoner med disse infeksjoner.

Ifølge «Nasjonal faglige retningslinje for antibiotikabruk i sykehus»[35] er PIPTAZ indisert ved sterk mistanke om resistente mikroorganismer og for følgende infeksjoner:

1. sepsis (med organsvikt) med ukjent fokus, -empiriske regimer
  - a. ved alvorlig nyresvikt hvor aminoglykosider er kontraindisert
  - b. ved høy lokal forekomst av gentamicinresistens
2. sepsis (med organsvikt) med mistenkt fokus, -empiriske standardregimer
  - a. ved mistanke om postoperativ bukinfeksjon
3. sykehuservervet pneumoni med risiko for multiresistent bakterier, -empirisk standardregime
4. abdominale infeksjoner
  - a. abdominal infeksjon
  - b. sekundær peritonitt
  - c. kolecystitt
  - d. divertikulitt

Aktivitet overfor gram-negative bakterier er lik aktiviteten hos karboksipenicilliner med utvidet spekter overfor *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia* sp., *Enterobacter* sp. og *Enterococcus faecalis*. Videre har den økt dekning mot anaerobe bakterier, og av alle ureidopenicilliner er PIP mest aktiv mot *Pseudomonas aeruginosa*. Derimot viser den mindre aktivitet mot Streptokokker i enn naturlige penicilliner eller ampisillin.[43]

## 1.6.4 Dosering

Ifølge «Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus» er dosering 4g PIP og 0,5 TAZ hver 8. eller 6. time avhengig av pasientens tilstand og infeksjonsgrad.[35]

I preparatomtale for «Piperacillin/Tazobactam» fra «Stragen» står følgende anbefaling for dosering og dosetilpasning ved nedsatt nyrefunksjon[46]:

	Vanligste dosering	CrCL (mL/min) ≥ 40	CrCL (mL/min) 20 - 40	CrCL (mL/min) <20
PIPTAZ	4/0,5 g x 3-4	Uendret	4/0,5 g x 3	4/0,5 g x 2

Men det finnes ikke noen nasjonale anbefalinger ved bruk av CRRT og heller ikke for kritisk syke pasienter.

## 1.6.5 FK-egenskaper av PIPTAZ

PIP og TAZ har 298 mg/L og 34 mg/L henholdsvis som  $C_{max}$  etter 4g/0,5g infusjon som gis i halv time. Begge stoffene fordeler seg raskt mellom blodbane og kroppsvæsker og penetrer godt til vev som tarmslimhinner, galleblære, lunger, galle og skjellet.[46]

Vd for PIP er mellom 0,18 og 0,30 L/kg, og Vd for TAZ er mellom 0.18 og 0.331 L/kg.[47]

Proteinbinding ligger mellom 20% og 30% for både PIP og TAZ, og dermed er det rundt 70-80% av ubundet form av legemiddelet som utøver den farmakologiske effekten.[47]

Utskillelse foregår hovedsakelig via nyrene ved hjelp av glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. 60-80% av PIP kan finnes igjen i uendret form i urin, mens TAZ kan finnes igjen i inntil 80% av administrert dose. PIP, TAZ og des-etyl-piperacillin (produkt av metabolisme) utskilles også i gallen.[47]

$t_{1/2}$  øker betydelig hos pasienter med lavere CrCL og det kan forventes fra 2 til 4 ganger økt  $t_{1/2}$  hos pasienter med 20ml/min CrCL.  $t_{1/2}$  hos pasienter med levercirrhose kan øke med 25% og 18% for PIP og TAZ henholdsvis.[46]

Andel av  $CL_{CRRT}$  i  $CL_{TOTAL}$  varierte mellom 30% og 50% for PIP og mellom 30% og 70% for TAZ. Største til minste andelen i  $CL_{TOTAL}$  hadde CVVHDF, CVVH og CVVHD henholdsvis. Samtidig ble økning i dialysedose etterfulgt av økning i  $CL_{CRRT}$ . [48-52]



## 1.7 Hensikt

Formålet med denne studien er å undersøke i hvilken grad kritisk syke pasienter som ligger på en intensiv avdeling får en adekvat piperacillin-behandling basert på behandlingsmål i relevante studier. Samtidig vil studien bidra til å bedre forståelsen av farmakokinetiske endringer av piperacillin hos kritisk syke pasienter.

Dette skal nås gjennom måling av piperacillin-konsentrasjoner i plasma- og dialysatprøver. Pasientdata samles inn fra pasientjournal og legemiddelkurve for å kartlegge kovarianter som kan beskrive farmakokinetikken av piperacillin. Basert på disse dataene skal de farmakokinetiske parameterne ( $V_d$ ,  $CL$ ,  $t_{1/2}$ ,  $fT > MIC$ ) estimeres ved hjelp av en farmakokinetisk populasjonsmodell. Ut fra dette vil det være mulig å undersøke sammenheng mellom farmakokinetiske parameterne av piperacillin og innsamlet pasientdata samt oppnåelse av behandlingsmålene.

## 2 Metode og materiale

### 2.1 Studiedesign

Denne studien er en del av en større klinisk studie med tittel «Farmakokinetikk av sentrale antiinfektiva hos intensivpasienter, med spesiell fokus på pasienter med akutt nyresvikt og behov for Kontinuerlig Nyreerstattende behandling (CRRT)» (PharmacoCRRT2012 - NCT01582360 at [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)). Studien er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) med Dr med Elin Helset, Oslo universitetssykehus, Ullevål som studieansvarlig.

Studien er en prospektiv observasjonsstudie. Formålet med studien var å undersøke farmakokinetiske endringer av piperacillin hos kritisk syke pasienter, samt å undersøke om standard doseringsregimer av piperacillin fører til adekvate plasma konsentrasjoner hos denne pasientgruppen. I tillegg var studien kvantitativ, åpen og ikke randomisert. Den ble utført i perioden fra august 2017 til mai 2018.

I begynnelsen av studien ble det utarbeidet pasientperm for hver enkel pasient som skulle inkluderes i studien. Permen inneholdte CRF (case report form) og prøvetakingsskjemaer, samt grundige arbeidsbeskrivelser for både sykepleiere og den ansvarlige studentent/farmasøyten som skulle delta i studien. CRF ble utarbeidet for overordnede PharmacoCRRT2012-studien. Prøvetakingsskjemaet ble utarbeidet for denne studien uavhengig av CRF for å ha oversikt over de innsamlede prøvene.

I tillegg fantes det også ferdigutfylte skjemaer for analysering av urinprøvene. Disse skjemaene fulgte urinprøvene som ble sendt til avdeling for medisinsk biokjemi ved Ullevål for å beregne CrCL.

Sensitive personlige opplysninger ble innsamlet på en måte som tilfredsstilte alle kravene for oppbevaring og håndtering av forskningsmateriale. Dokumentasjon ble anonymisert ved å nummerere pasientene under utfylling av CRF. Pasientenes perm samt med all relevant dokumentasjon ble oppbevart låst i et skap/skuff med nøkkel.

Pasientens dokumentasjon som inneholdte personlige opplysninger, ble oppbevart atskilt i et annet skap/skuffe låst. Dokumentasjonen inneholde blant annet pasientens prøvesvar fra

Distribuert Informasjons- og Pasientdatasystem i Sykehus (DIPS), intensivstatus, medisinkurvet fra MetaVision og loggføring til CVVHD-innstillingene.

Det fantes også en oversikt som kunne koble sammen pasientnummer fra CRF-ene med personlige pasientopplysninger. Den ble også oppbevart låst og helt atskilt fra all annen dokumentasjon.

Mikrobiologisk avdeling ved Ullevål ble informert om alle pasientene som ble inkludert i studien. Prøvematerialet som ble sendt til dem, skulle brukes for å regne ut MIC-verdiene til et potensiell bakteriefunn. Disse MIC-verdiene skulle brukes i den overordnede kliniske studien for å beregne  $fT > MIC$  på de isolerte bakterieartene.

MIC-verdien som ble brukt for å beregne  $fT > MIC$ , ble tatt fra «European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing» (EUCAST) sine kliniske brytningspunkter for mest utbredte bakteriearter i Norge.

## 2.2 Studiegjennomføring

### 2.2.1 Studiested

Studiested var Generell Intensiv og Nevrointensiv ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Generell Intensiv har primært ansvar for kirurgiske intensivpasienter (lokalfunksjon) og har traumatologiansvar for alle store skader og ulykker for hele Helse Sør-Øst (regionalfunksjon). Pasientgruppen varierer fra hardt skadde pasienter til postoperativ pasienter med alvorlige komplikasjoner. Generell Intensiv har normalt kapasitet til 10 intensivpasienter. Nevrointensiv er primært ansvarlig for nevrokirurgiske intensivpasienter, hvorav en stor del er øyeblikkelig hjelp. Største pasientgruppe er pasienter med traumatisk hodeskade, nakke- og ryggmargskade. Nevrointensiv har 6 sengeplasser på døgnbasis hvorav 2-3 av sengene er reservert pasienter med alvorlige hodeskader som skal ha tidlig rehabilitering i intensivforløpet.

### 2.2.2 Pasientinkludering

Inklusjonskriteriene for denne studien var pasienter som ble innlagt på Generell Intensiv- og Nevrointensivavdeling og eldre enn 18 år. Antibiotikabehandling med PIPTAZ måtte pågå i minst 72 timer. Pasientene var delt i to grupper avhengig om de trengte CRRT (CRRT pasientgruppe) eller ikke (non-CRRT pasientgruppe). Pasienter som hadde akutt eller kronisk nyresvikt uten behov for CRRT var ikke en del av studien (f. eks. IHD).

Studiedeltakelsen måtte være godkjent og signert av pasienten selv hvis pasienten var våken og samtykkekompetent. De fleste pasienter var imidlertid ikke samtykkekompetente ved inkludering og samtykke ble innhentet når pasienten var i bedring og samtykkekompetent. I andre tilfeller ble skriftlig samtykke innhentet fra nærmeste pårørende. Da pasienten var i bedring og samtykkekompetent, ble pasienten informert om studien og deltakelse i studien bekreftet.

Pårørende og pasientene kunne reservere seg mot deltakelsen etter at prøveinnsamling har begynt. All relevant dokumentasjon og prøvene hadde blitt makulert etter det.

### 2.2.3 Studieforløpet etter inklusjon

Det var studieansvarlig student som ble informert når en pasient kunne inkluderes i studien. Pasienten som oppfylte alle kriteriene for inklusjon, ble tildelt egen pasientperm. Innhold av pasientpermen skulle gjennomgås sammen med sykepleieren som var ansvarlig for pasienten. Sykepleieren ble informert om hvordan PIPTAZ infusjonen skulle gis, hvordan døgnurin skulle samles og hvordan prøvemateriale til mikrobiologisk avdeling skulle håndteres. Det var også forklart til sykepleieren hvilke doser som ble valgt for prøvetaking. I tillegg måtte dialysefilteret skiftes i løpet av 6 timer etter inklusjon hvis det var mer enn 6 timer gammelt. Dette var aktuelt hvis pasienten tilhørte CRRT pasientgruppen.

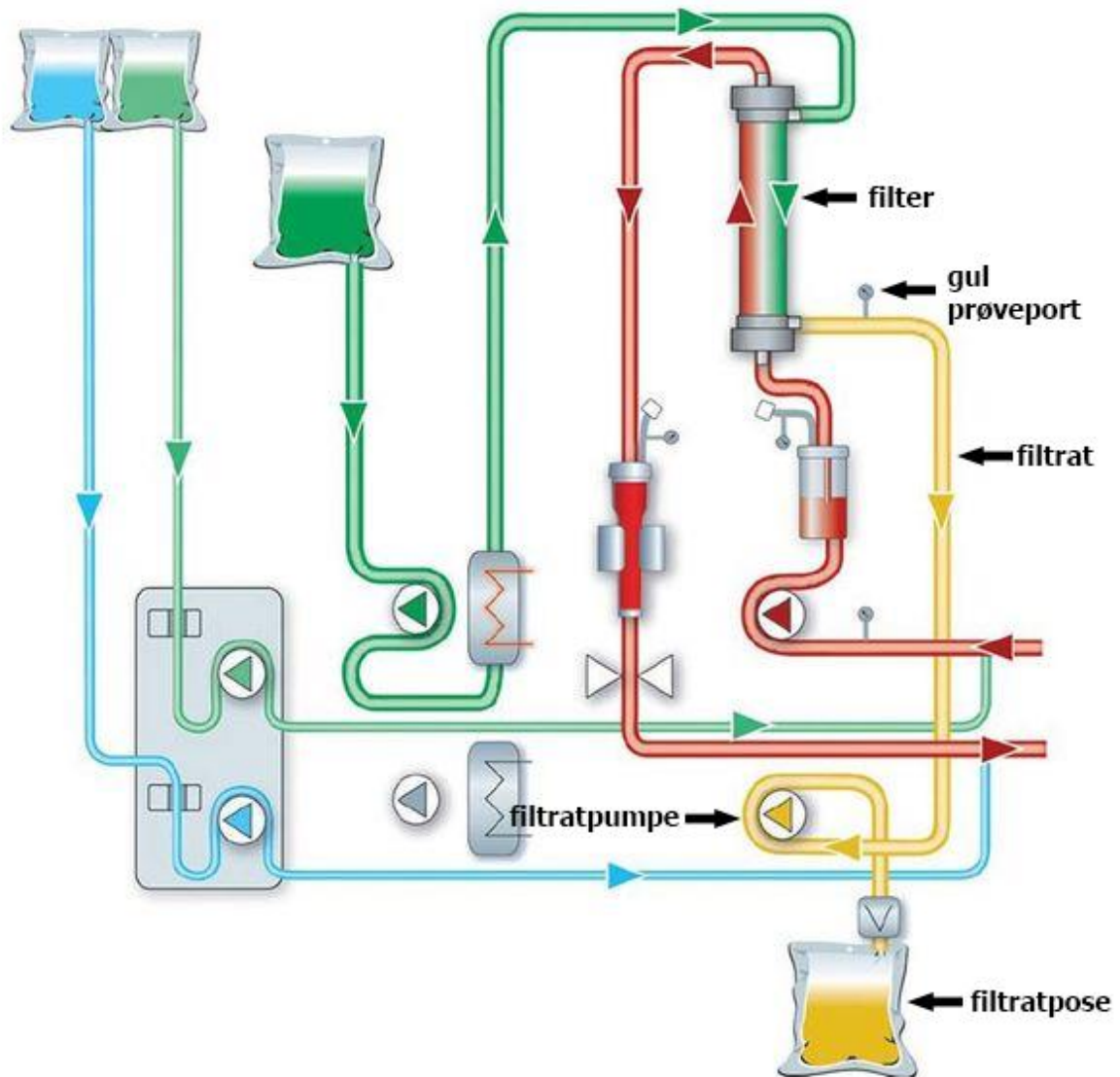
Studieperioden ble definert som første 72 timer etter oppstart med PIPTAZ. Prøvene ble tatt ved dosene som skulle administreres 24, 48 og 72 timer etter behandlingsoppstarten. I noen tilfeller måtte tidspunktet for prøvetaking forskyves. Det skyldes delvis åpningstider til avdeling for medisinsk biokjemi hvor videre bearbeiding av prøvene ble utført og delvis for å inkludere pasienter som hadde oppstart med PIPTAZ på en helg. Det viktigste var å begynne med prøvesamlingen så snart som mulig etter 24 timer etter oppstarten.

Døgnurin ble samlet hvert døgn i løpet av hele studieperioden. Etter pasientinkludering ble urin samlet fra inklusjonstidspunktet til kl. 05.30 dagen etter. Deretter skulle urin bli samlet hvert døgn neste 2 påfølgende døgn. Innsamlingen skulle avsluttes den dagen det var den siste dosen for prøvetaking. Ved sending av urin til medisinsk biokjemi ble det brukt forhånds utfylte skjemaer som lå i pasientperm.

Alle pasienter i studien har fått 4000 mg PIP og 500 mg TAZ fra produsent «Stragen» som var utblandet i 100ml 9mg/ml Natriumklorid. Vanlig behandlingsforløp bestod av 3 til 4 ganger daglig første døgn, deretter 3 til 4 ganger daglig for pasienter uten CRRT og 3 ganger daglig for pasienter med CRRT. Doseringsintervall var i forhold til bestemmelse fra ordinerende lege etter indikasjon. Under hele studieforløpet ble PIPTAZ gitt som infusjon over 30 minutter.



Dialysatprøvene besto av 4 ml dialysefiltrat på et prøveglass uten tilsetning, og prøvene ble tatt fra gul prøveport på slangen mellom filter og filtratpumpe, dvs. før filtratposen (Figur 6).



Figur 6 - Skjematisk framstilling av Fresenius Multifiltat[54]

For å notere all relevant informasjon ved prøvetaking, skulle det benyttes på forhånd utarbeidet skjema for prøvetaking. På skjemaet skulle det aller først fylles ut informasjon om forrige dose for å avverge mulig avvik i dosering. Etter dette kontrollpunktet kunne det fortsettes med utfylling om den aktuelle dose som klokkeslett for oppstart av infusjon, varighet og aktuell dosering. Klokkeslett for prøvetakinger for både før og en halv time etter avsluttet infusjon ble også fylt ut på skjemaet.

## 2.2.4 Bearbeiding av studierelatert prøver

Prøvene ble bearbeidet på et laboratorium ved Medisinsk biokjemisk avdeling, Ullevål. Alle prøvene ble bearbeidet innen 1 time etter prøvetaking.

Blodprøvene ble sentrifugert med omdreiningshastighet på 2000 g i 10 minutter ved å bruke sentrifuge «Rotina 420R» (Figur 7 [55]). Etter sentrifugering ble 1ml plasma avpipetert i 2 små prøveglass, hvorav et prøveglass ble oppbevart som reserve.



Figur 7 – Rotina 420R sentrifuge

Dialysatprøvene ble ikke sentrifugert og 1 ml dialysat ble avpipetert i 2 små prøveglass, hvorav ett av dem ble oppbevart som reserve.

Både PIP og TAZ er kjent for å være veldig ustabile i plasmaprøver etter prøvetaking. I forhold til en studie fra Arzuaga et al. er plasmaprøver og ultrafiltratprøver stabile i romtemperatur i 4 timer og i 8 timer henholdsvis. Plasmaprøvene viste seg å være stabile på -20°C og -80°C i minst 2 måneder.[56] Dermed ble alle prøvene fraktet på is til de ble sentrifugert og pipetert for den øverste væsken (supernatanten). Plasmaprøvene ble umiddelbart lagt i fryser på -80°C og oppbevart der til de ble analysert.

## 2.2.5 Bestilling av blod- og urinprøvesvar

Hver morgen sendte ansvarlig sykepleier blodprøver til avdeling for medisinsk biokjemi ved Ullevål. Blant analysene som ble bestilt, var følgende analyser viktig for vurdering av nyrefunksjon: estimert glomerulær filtrasjon (eGFR), plasma-kreatinin og plasma-urea. eGFR ble beregnet ved å bruke CKD-EPI formelen.[57] For vurdering av leverfunksjon ble følgende analyser bestilt: INR, plasma-albumin og plasma-bilirubin. Antall leukocytter og CRP-verdi ble bestilt for kunne indentifisere akutte infeksjoner.



Spotprøve fra døgnsurin ble analysert for kreatininkonsentrasjon i urin og CrCL ble beregnet etter det. Det var følgende formelen som ble brukt for å beregne CrCL:

$$CrCL(mL/min) = \frac{\text{UrinKreatinin}(\mu\text{mol/L})}{\text{PlasmaKreatinin}(\mu\text{mol/L})} \times \frac{\text{Urinvolum}(mL)}{\text{Urinsamling}(min)}$$

## 2.2.6 Registrering av data

Utfylling av CRF-ene for hver pasient foregikk fortløpende under pasientens opphold. CRF-ene er delt i følgende segmenter:

- Inklusjonsskjema
- Oppfølgingsskjema ved inklusjon
- Oppfølgingsskjema etter 24 timer
- Oppfølgingsskjema etter 48 timer
- Oppfølgingsskjema etter 72 timer
- Legemiddellisteskjema
- Skjema for uønsket behandlingsrelatert hendelse
- Skjema for alvorlig uønsket behandlingsrelatert hendelse
- Studieavslutningsskjema med bekreftelse fra studieansvarlig

For å fylle ut CRF var det nødvendig med bruk av flere kilder.

DIPS er en elektronisk pasientjournal som brukes i sykehus. Den er et viktig ledd i informasjonsflyten mellom forskjellige avdelinger hvor pasientrelatert data blir registrert. For det meste ble DIPS brukt for avlesing av prøvesvar. Det inkluderte informasjon som eGRF, plasma-kreatinin, plasma-karbamid, INR, plasma-albumin, plasma-bilirubin, urin-kreatinin og CrCL blant annet. Prøveresultatene for PIP ble også avlest fra DIPS.

MetaVision er elektronisk kurve som blir brukt for å forordne legemidler av lege, dokumentere det som ble gitt av sykepleiere og følge opp pasientens væskebalanse og temperatur blant annet. MetaVision ble brukt for å lese av data som «Glasgow coma scale» (GCS), PiO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> og «Mean Arterial Pressure» (MAP) når det skulle fastsettes «Sepsis-related organ failure assessment» (SOFA)-score. SOFA er oppfølgings parameter i intensivavdeling for å kartlegge pasientens organsvikt.

Legemiddelliste i CRF ble også utfylt ved å lese medisinkurven fra MetaVision.

Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) score er et verktøy for å score alvorlighetsgrad av pasientens tilstand ved innleggelse i intensivavdeling.[58] Denne var også en del av CRF-en, nemlig oppfølgingskjema ved inklusjon. Denne informasjonen ble hentet ut ved hjelp av legesekretær i avdelingene etter pasientens utskrivning fra intensivavdeling.

Årsak til innleggelsen, årsak til akutt nyresvikt og «Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease» (RIFLE) kriterium ble vurdert av lege. RIFLE klassifisering sier noe om alvorlighetsgrad av akutt nyresvikt. Klassifiseringen baserer seg på endringer i plasma-kreatinin eller GFR og mengde/volum av døgnurin (urinproduksjon).[59]

CVVHD innstillingene, som for eksempel blodhastighet, dialyseudose og væsketrekk, ble registrert fra dialyse loggføringsskjema som ble utfylt av sykepleier.

Til slutt ble all dataene fra CRF-ene registrert i Medinsight. Medinsight er en database som blir brukt for registrering og elektronisk oppbevaring av sensitive personopplysninger. Den gjenspeiler data som fantes i CRF-ene. På den måten er det mulig å lage rapporter fra aidentifisert data for videre statistisk bearbeiding.

## 2.2.7 Analysering av prøvene

### Kromatografi og deteksjon

Seksjon for klinisk farmakologi ved Ullevål har utført alle relevante analyser i forhold til studien. PIP ble analysert med «Liquid chromatography with mass spectrometry» (LCMSMS). Mobilfase A var 0,1% HCOOH i H<sub>2</sub>O og mobilfase B var 0,1% HCOOH i ACN. En 10 cm C18 kolonne med 1,7 µm partikler ble benyttet. Mobilfasehastigheten var 0,6 ml/min, og total analysetid var 3,7 min. Deteksjon av analyttene ble gjort MSMS der en benyttet «Multipel reaction monitoring» (MRM) på utvalgte masseoverganger.

Kalibreringskurven var for PIP i målområdet 0,5-800 µmol/L. Standardkurven av PIP ble tilpasset en førstegradsligning med vektning 1/X. Modellen viste seg tilfredsstillende basert på en vurdering av residualplot og korrelasjonskoeffisientene (> 0,99).

Målemetoden hadde en bias på < 20 og en intermediær presisjon på < 10%.

## Prøveopparbeidelse

Prøveopparbeidelsen var en enkel proteinfelling etter tilsetning av intern standard. Etter at pasientprøvene ble tint fra  $-80^{\circ}\text{C}$  grader, ble det pipettert  $50\ \mu\text{L}$  som ble blandet med  $25\ \mu\text{L}$  av internstandard bruksløsning. Utblanding ble utført på ristemaskin i 10 sekunder. Videre ble tilsatt  $150\ \mu\text{L}$  av Acetonitril, Isocratic grade for liquid chromatography LiChrosolv® (kald) og blandet sammen i 10 sekunder på ristemaskin. Til slutt ble blandingen sentrifugert i 10 min ved 13500 rpm på sentrifuge WWR Microstar.

### 2.2.8 Farmakokinetisk populasjonsanalyse av piperacillin

Den farmakokinetiske analysen av piperacillin ble utført med en ikke-parametriske adaptiv grid metode ved hjelp av R-programmet Pmetrics (v. 1.5.1). Basert på litteratur ble en 2-kompartiment strukturell modell valgt. Modellen ble parametrisert basert på  $V_d$  og  $CL$ . Initialt ble alle tre dager for hver pasient analysert samlet og  $eGFR$  og  $CrCL$  ble inkludert som kovarianter på clearance. I videre analyser ble hver dag for hver pasient analysert som en uavhengig "individ" for å se på utvikling i clearance over de 3 dagene pasientene ble studert. Også i denne fasen ble  $eGFR$  og  $CrCL$  inkludert som kovariater på clearance. Piperacillin clearance via CRRT ble inkludert i modellen basert på individuell dialysestrøm og metningskoeffisienten og tid som disse pasientene var koblet til CRRT-behandlingen.

Valg av endelig modell ble basert på en samlet vurdering av endring i Akaike informasjonskriterier (aic), individuelle plot, populasjons- og individ bias og impresisjon.

De farmakokinetiske parameterne ble rapportert for hver pasient/"individ".

Den endelige modellen ble brukt for å estimere individuelle piperacillin plasmakonsentrasjon versus tidskurver over de 3 studiedagene for hver pasient/"individ". Basert på disse estimatene og pasientens faktiske dosering ble tid over MIC kalkulert for 2 ulike MIC-nivåer;  $16\ \text{mg/L}$  og  $64\ \text{mg/L}$ , respektive. Resultatene fra denne analysen ble presentert som total tid over MIC og % av tiden over MIC.

## 2.3 Statistiske metoder

Hver datakategori ble undersøkt om den hadde normalfordeling ved å analysere histogrammet og utføre Shapiro-Wilk test på dataene. Normalfordelt data ble presentert som middelvei (mean) med 95% konfidensintervall (95% CI) og data som ikke var normalfordelt ble presentert som median med indre kvartilbredde (IQR). Mann-Whitney-test ble brukt ved sammenligning av medianverdier fra to grupper. Kruskal Wallis test ble utført for å sammenligne medianverdier fra flere grupper. Spearman's korrelasjons ( $r_s$ ) test ble brukt for å undersøke om korrelasjonen mellom variabler var statistisk signifikant. Signifikantnivå ( $p$ ) ved tosidige tester var 5%. Data ble analysert med IBM SPSS Statistics 25.

# 3 Resultater

## 3.1 Pasienter

Demografiske data er presentert i Tabell 1. 22 pasienter ble inkludert i studien, hvorav 18 pasienter ikke hadde behov for CRRT og 4 pasienter hadde ARF og ble behandlet med CRRT. Studien hadde flere menn (64%) enn kvinner (36%), og pasientens gjennomsnittsalder var 54,2 år. De fleste pasientene hadde traume (41%) som innleggesårsak, etterfulgt av postoperative komplikasjoner (27%), septikemi (18%), kardiovaskulær (9%) og pneumoni (4%). Detaljert oversikt over demografiske data ligger i Appendiks (Tabell 8).

Tabell 1 – Demografiske data ved pasientinnleggelse

	Total (n=22)
Menn, n (%)	14 (63,6)
Alder, mean (95% CI)	54,2 (47,4 - 60,9)
Vekt (kg), mean (95% CI)	86,8 (80,1 - 93,4)
Høyde (cm), mean (95% CI)	174,5 (169,9 - 179)
SAPS II, mean (95% CI)	29,6 (25,1 - 34,1)
Diagnose, n (%)	
Kardiovaskulær	2 (9,1)
Pneumoni	1 (4,5)
Septikemi	4 (18,2)
Traume	9 (40,9)
Postoperative komplikasjoner	6 (27,3)
Blodprøvesvar	
eGFR (mL/min), mean (95% CI)	84,09 (70,23 - 97,9)
p-kreatinin (µmol/L), median (IQR)	76 (64,2 - 106)
p-albumin (g/L), mean (95% CI)	30,4 (28,2 - 32,7)

Individdata for hver pasient i studien er presentert i Appendiks (Tabell 11-14). Hos en pasient fra non-CRRT pasientgruppen og en pasient fra CRRT pasientgruppen var behandling med PIPTAZ avsluttet etter 24-timer på grunn av ikke-følsomme bakterier. To pasienter i non-CRRT pasientgruppen ble flyttet fra Generell Intensiv til Gastrokirurgisk sengepost på andre behandlingsdag dvs. før 72-timers observasjonstid var ferdig. Prøvene fra alle disse pasientene ble allikevel analysert for de dagene pasientene fikk PIPTAZ og resultatene er inkludert i oppgaven. Totalt ble det tatt 55 bunn-blodprøver, 55 topp-blodprøver, 17 ekstra-blodprøver, 9 bunn-dialysatprøver og 9 topp-dialysatprøver fordelt på tre dager. I non-CRRT

pasientgruppen ble det utelatt en måling av bilirubin og en måling av CRP. I samme pasientgruppen ble det ikke målt høyde på 4 pasienter.

En bunn-blodprøve fra en pasient i non-CRRT pasientgruppen ble ikke tatt fordi doseringsregimet ble endret og prøvetakings tidspunkt ikke forskjøvet i henhold til det. En topp-blodprøve fra en annen pasient i non-CRRT pasientgruppen ble ikke tatt fordi pasienten ble operert ved prøvetakings tidspunkt. To dialysatprøver ble ikke tatt hos en pasient fra CRRT pasientgruppen fordi CRRT-behandlingen ble seponert før prøvetakings tidspunkt.

CrCL ble målt og beregnet hos alle pasientene i non-CRRT pasientgruppen minst en gang i løpet av pasientens oppfølgingstid, bortsett fra hos en pasient hvor døgnurin ikke ble samlet i løpet av oppfølgingsperioden. Dermed ble CrCL målt og beregnet ut i 34 av 46 mulige perioder hos pasientene i non-CRRT pasientgruppen. I CRRT pasientgruppen ble CrCL målt og beregnet hos en pasient andre og tredje oppfølgingsdag.

Signifikant forskjell ( $p=0,021$ ) i forhold til CrCL ble funnet mellom pasienter fra begge pasientgruppene på grunnlag av innleggelsesårsak. CrCL er signifikant høyere hos pasienter med septikemi (median= 225mL/min, IQR=195-254mL/min) og traume (median= 189mL/min, IQR= 103-226mL/min) som innleggelsesårsak enn pasienter med andre innleggelsesårsak. (Tabell 7)

## 3.2 Piperacillin farmakokinetikk

PIP median FK-data for respektive grupper er presentert i Tabell 2. Alle FK-dataene presentert i denne oppgaven er basert på total plasmakonsentrasjon (både bundet og ubundet til proteiner) av PIP. Det var stor inter- og intraindividuell variasjon i FK parametere i begge grupper. Alle rapporterte FK parametere varierte fra dag til dag under oppfølgingstiden (Tabeller 11-14, Appendiks).

Det ble funnet signifikant forskjell mellom FK-parametere når alle pasientene ble sammenlignet på grunnlag av innleggelsesårsak (Tabell 16, Appendiks).  $CL_{TOTAL}$  var høyeste i gruppen med pasienter som hadde traume som innleggelsesårsak (median=356mL/min, IQR=177-397mL/min).

Tabell 2 – Farmakokientiske parameterne for piperacillin under hele pasientens oppfølgingstid. Alle målingene ble brukt for å regne ut verdiene. Totalt antall målinger =56, manglet=10. Verdiene i tabellen er utrykt som median og IQR.

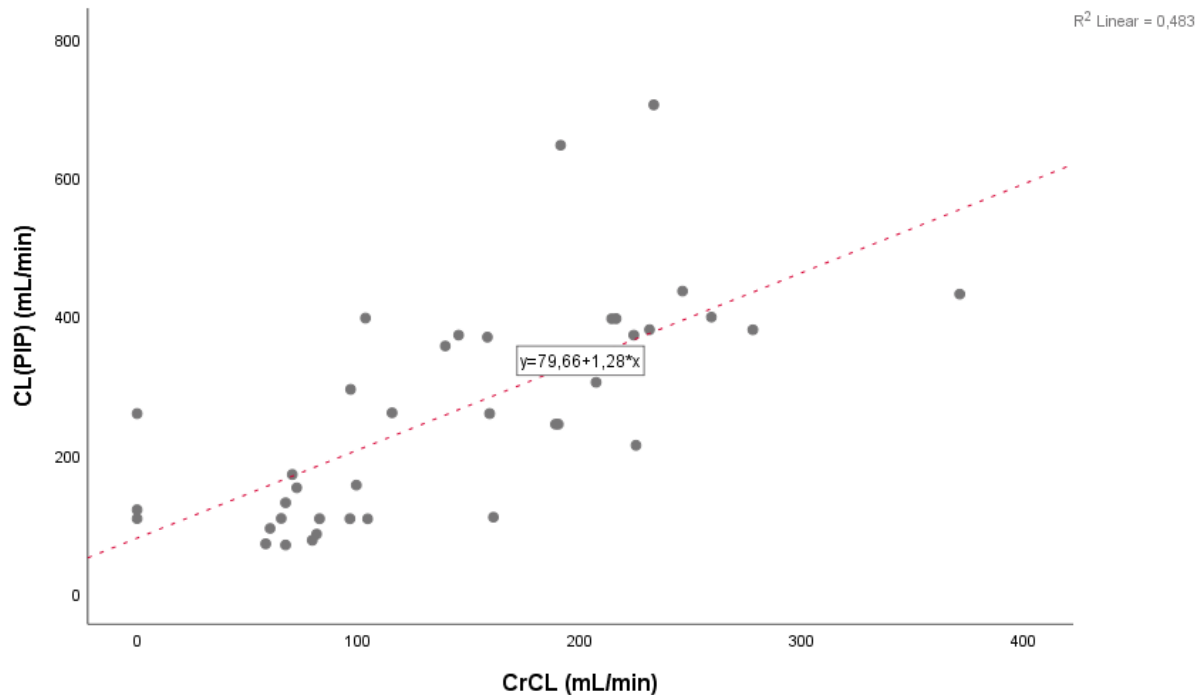
	non-CRRT pasientgruppe (antall målinger=46, manglet=8)	CRRT pasientgruppe (antall målinger=10, manglet=2)	<i>P</i>
Vd (L)	23,3 (16,3 - 39,9)	21,2 (11,9 - 29,1)	0,565
Vd (L/kg)	0,29 (0,2 - 0,37)	0,21 (0,13 - 0,3)	0,079
$k_e$ ( $h^{-1}$ )	0,645 (0,281 - 1,049)	0,468 (0,208 - 0,653)	0,071
$t_{1/2}$ (time)	1,1 (0,7 - 2,5)	1,5 (1,1 - 3,4)	0,071
CL <sub>TOTAL</sub> (mL/min)	277,3 (109,4 - 374,5)	114,1 (85,4 - 176,6)	0,021
CL <sub>CRRT</sub> (mL/min)		29,3 (21,8 - 33,3)	-

*Vd(L) – absolutt distribusjonsvolum av PIP, Vd (L/kg) – distribusjonsvolum av PIP korrigert for vekt,  $k_e(h^{-1})$  – eliminasjonskonstant,  $t_{1/2}(h)$  – halveringstid av piperacillin, CL<sub>TOTAL</sub> – clearance av piperacillin, CL<sub>CRRT</sub> – teoretisk beregnet CRRT-clearance av piperacillin basert på dialysehastighet og metningskoeffisient*

Pasientene ble behandlet med CRRT i 20,5 timer per dag (median=20,5, IQR=18-23,2). Median for dialysehastighet var 33,3 ml/min med metningskoeffisient på 0,83 (IQR=0,74-0,97) for alle dagene av pasientens oppfølgingstid. Det ble ikke funnet noen signifikant korrelasjon mellom metningskoeffisient og dialysehastighet som ble brukt ( $r_s = -0,312$ ,  $p = 0,414$ ) eller mellom metningskoeffisient og plasma-albuminkonsentrasjon ( $r_s = -0,326$ ,  $p = 0,391$ ). (Dataene er ikke presentert i oppgaven)

### 3.2.1 Effekten av kreatinin-clearance på piperacillin-clearance

Det ble funnet positiv korrelasjonen mellom CrCL og CL<sub>TOTAL</sub> for hver enkel dag ( $r_s = 0,765$ ,  $p < 0,001$ ) når pasienter fra begge gruppene ble analysert sammen (Figur 8). Korrelasjon var enda høyere når pasienter fra non-CRRT pasientgruppen ble analysert alene ( $r_s = 0,791$ ,  $p < 0,001$ ). (Dataene er ikke presentert i oppgaven)



Figur 8 – Forhold mellom CrCL (mL/min) og CL<sub>TOTAL</sub>(PIP)(mL/min) for alle pasienter. Antall målinger = 39. Alle målingene i løpet av hele pasientens oppfølgingstid ble brukt for korrelasjon

CL<sub>TOTAL</sub>(PIP) korrelerte også i stor grad med eGFR ( $r_s = 0,588$ ,  $p < 0,001$ ) og kreatinin ( $r_s = -0,469$ ,  $p < 0,001$ ) når pasienter fra begge grupper ble analysert sammen. (Dataene er ikke presentert i oppgaven)

I non-CRRT pasientgruppen var forekomsten av ARC 43% for alle målingene i løpet av hele oppfølgingstiden. Det ble funnet signifikant forskjell i forhold til  $k_e$ (PIP),  $t_{1/2}$ (PIP) og CL(PIP) mellom pasienter med og uten ARC (Tabell 3).

Tabell 3 – FK parameterne hos non-CRRT pasientgruppen. Pasientene ble ytterligere fordelt på pasienter med og uten ARC. Totalt antall målinger=39, manglet = 27. Verdiene i tabellen er uttrykt som median og IQR.

	pasienter med CrCL < 130 mL/min (antall målinger=19)	pasienter med CrCL ≥ 130 mL/min (antall målinger=20)	<i>p</i>
Vd (L)	24 (15,7 - 29,8)	23,1 (17,4 - 32)	0,857
Vd (L/kg)	0,24 (0,15 - 0,33)	0,29 (0,2 - 0,37)	0,365
$k_e$ (h <sup>-1</sup> )	0,354 (0,212 - 0,648)	0,989 (0,688 - 1,214)	<0,001
$t_{1/2}$ (time)	1,9 (1,1 - 3,3)	0,7 (0,6 - 1)	<0,001
CL <sub>TOTAL</sub> (mL/min)	108 (93,6 - 171,5)	372,6 (270,6 - 398)	<0,001

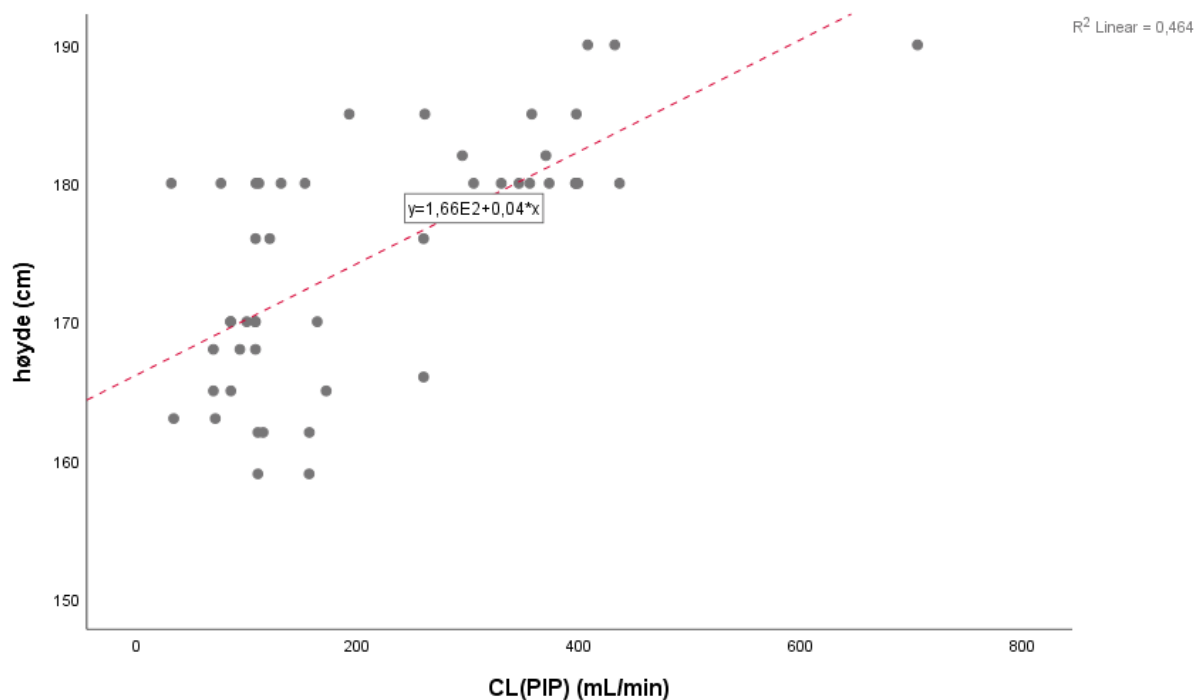


### 3.2.2 Effekten av høyde, vekt, BMI og BSA på farmakokinetiske parameterne av piperacillin

Det ble undersøkt korrelasjon mellom FK-parameterne av piperacillin og variabler som beskriver kroppsstørrelse: høyde (cm), vekt (kg), kroppsmasseindeks – BMI (kg/m<sup>2</sup>) og overflateareal – BSA (m<sup>2</sup>). For beregning av BSA ble det brukt Du Bois formell[60].

Vd(L) viste svak korrelasjon med høyde ( $r_s=0,334$ ,  $p=0,022$ ), BSA ( $r_s=0,316$ ,  $p=0,031$ ), vekt ( $r_s=0,241$ ,  $p=0,073$ ) og BMI ( $r_s=-0,009$ ,  $p=0,953$ ) for alle pasientene i begge pasientgruppene. (Dataene ble ikke presentert i oppgaven)

Høyde hadde en sterk positiv korrelasjon med CL<sub>TOTAL</sub> ( $r_s = 0,642$ ,  $p<0,001$ ) for alle pasientene når begge pasientgruppene ble analysert sammen (Figur 9).

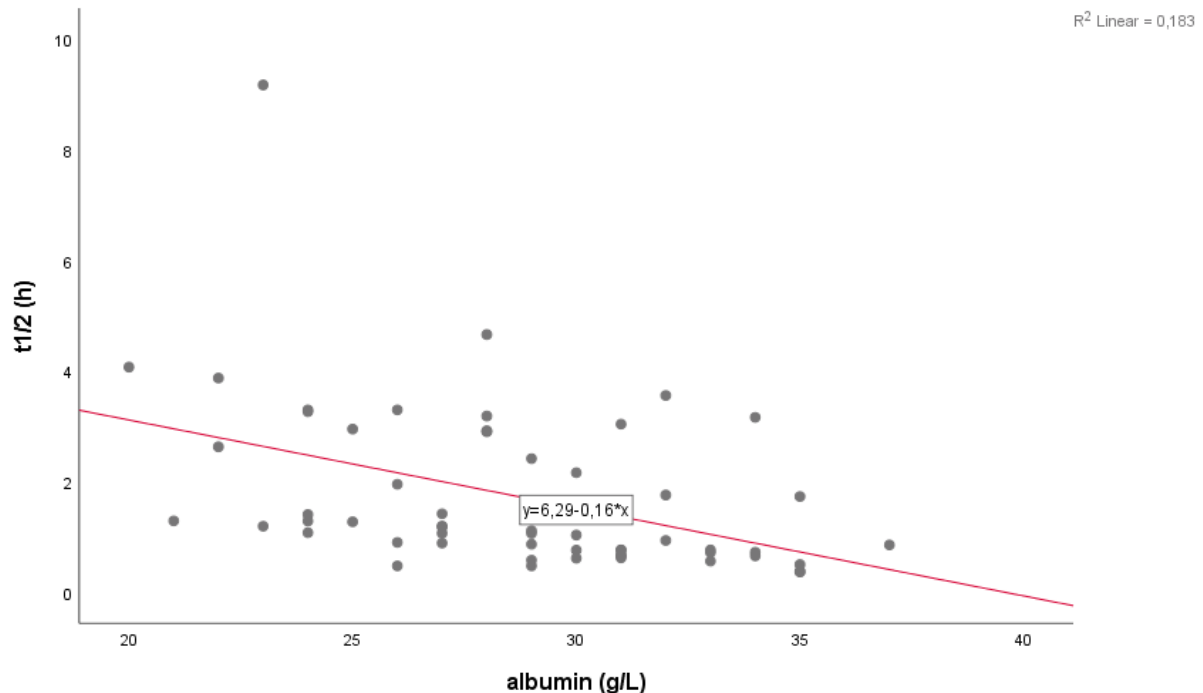


Figur 9 – Forhold mellom høyde (cm) og CL<sub>TOTAL</sub>(PIP) - total-clearance av piperacillin. Antall målinger=47. Alle målingene i løpet av hele pasientens oppfølgingsstid ble brukt for korrelasjon

En svak korrelasjon ble også funnet mellom CL<sub>TOTAL</sub> og BSA ( $r_s= 0,369$ ,  $p=0,011$ ). Mellom andre parameterne ble det ikke funnet noen signifikant korrelasjon. (Dataene ble ikke presentert i oppgaven)

### 3.2.3 Effekten av plasma-albumin på halveringstid av piperacillin

Albumin korrelerte med  $V_d(L/kg)$  ( $r_s = -0,275$ ,  $p = 0,041$ ),  $t_{1/2}$  ( $r_s = -0,533$ ,  $p < 0,001$ ) og  $CL_{TOTAL}(PIP)$  ( $r_s = -0,359$ ,  $p = 0,007$ ). Høyeste korrelasjonen ble funnet mellom albumin og  $t_{1/2}$  ( $r_s = -0,533$ ,  $p < 0,001$ ) (Figur 10).



Figur 10 - Forhold mellom  $t_{1/2}$  (h) og albumin (g/L). Antall målinger = 56. Alle målingene i løpet av hele pasientens oppfølgingsstid ble brukt for korrelasjon

Forekomsten av hypoalbuminemi (albumin < 25 g/L) [61] var 20% i begge pasientgruppene i løpet av hele oppfølgingsstiden. Pasientene fra begge pasientgruppene ble fordelt på de som hadde hypoalbuminemi og de som ikke hadde det. Det ble funnet signifikant forskjell mellom pasienter med og uten hypoalbuminemi i forhold til  $t_{1/2}$ , hvor  $t_{1/2}$  var betydelig høyere hos pasienter med hypoalbuminemi (Tabell 4).

Tabell 4 – Farmakokinetiske parametrene for piperacillin mellom pasienter som hadde albumin < 25 g/L og pasienter som hadde albumin > 25 g/L i begge pasientgruppene. Totalt antall målinger = 56, manglet = 10. Verdiene i tabellen er uttrykt som median og IQR

	pasienter med albumin < 25 g/L (antall målinger=11)	pasienter med albumin ≥ 25 g/L (antall målinger=45)	p
$V_d$ (L)	30,4 (25,2 - 33,5)	22,3 (15,8 - 28,3)	0,019
$V_d$ (L/kg)	0,37 (0,29 - 0,42)	0,25 (0,17 - 0,31)	0,015
$k_e$ ( $h^{-1}$ )	0,263 (0,179 - 0,537)	0,737 (0,337 - 1,034)	0,002
$t_{1/2}$ (time)	2,6 (1,3 - 3,9)	0,9 (0,7 - 2)	0,002
$CL_{TOTAL}$ (mL/min)	107,6 (85,4 - 304,5)	244 (109,8 - 380,4)	0,42

### 3.3 Farmakodynamiske resultater

Ingen av pasientene oppfylte kravene for 100%  $fT > 16\text{mg/L}$  24 timer etter oppstart av behandlingen med PIP. Derimot oppnådde tre pasienter det ene målet på  $\geq 50\%$   $fT > 64\text{mg/L}$  etter 24 timer (Tabell 15, Appendiks).

Behandlingen hos fem pasienter oppfylte kravene for 100%  $fT > 16\text{mg/L}$  mellom 24 og 48 timer etter oppstart av behandlingen med PIP. Samtidig oppfylte behandlingen hos fire pasienter kravene for  $\geq 50\%$   $fT > 64\text{mg/L}$  i løpet av samme periode (Tabell 15, Appendiks).

Behandlingen hos en pasient oppfylte kravene for 100%  $fT > 16\text{mg/L}$  mellom 48 og 72 timer etter oppstart av behandlingen med PIP. Samtidig oppfylte behandlingen hos to pasienter kravene for  $\geq 50\%$   $fT > 64\text{mg/L}$  i løpet av samme periode (Tabell 15, Appendiks).

Ingen av pasientene har klart å oppfylle kravene for 100%  $fT > 16\text{mg/L}$  og  $\geq 50\%$   $fT > 64\text{mg/L}$  under hele 72-timers oppfølgingsperioden. Behandlingen hos fire pasienter oppnådde andre behandlingsdag både kravene for 100%  $fT > 16\text{mg/L}$  og  $\geq 50\%$   $fT > 64\text{mg/L}$  (Tabell 15, Appendiks).

Plasmakonsentrasjonene av PIP i forhold til  $fT > 16\text{mg/L}$  og  $fT > 64\text{mg/L}$  var høyere hos pasientene i CRRT pasientgruppen enn hos pasientene i non-CRRT pasientgruppen. Det ble funnet statistisk signifikant forskjell mellom gruppene i forhold til bunn-konsentrasjon ( $p=0,025$ ), hvor pasienter fra non-CRRT pasientgruppen hadde signifikant lavere bunn-konsentrasjoner enn pasienter fra CRRT pasientgruppen. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell mellom non-CRRT og CRRT pasientgruppen i forhold til  $\%fT > 16\text{mg/L}$  ( $p=0,345$ ) eller  $\%fT > 64\text{mg/L}$  ( $p=0,171$ ). (Tabell 5)

Tabell 5 – Farmakokinetiske parametrene relatert til FD av piperacillin for hele oppfølgingsperioden. Verdiene i tabellen er uttrykt som median og IQR. Antall mulige målinger var 54 for non-CRRT pasientgruppen (3 dager x 18 pasienter) og 12 for CRRT pasientgruppen (3 dager x 4 pasienter). n - antall målinger som ble tatt, m - antall målinger som manglet

	non-CRRT pasienter	n (m)	CRRT pasienter	n (m)	p
bunn-konsentrasjon (mg/L)	2,5 (1,4 - 29,1)	45 (9)	22,1 (8,9 - 34,3)	10 (2)	0,025
topp-konsentrasjon (mg/L)	102,5 (67,8 - 136,9)	45 (9)	122,7 (93,2 - 140,5)	10 (2)	0,169
$fT > 16\text{mg/L}$ (%)	43,3 (34,6 - 99,9)	46 (8)	76,7 (59,8 - 91,7)	10 (2)	0,345
$fT > 64\text{mg/L}$ (%)	15,8 (11 - 38,5)	46 (8)	23,3 (17,9 - 32,1)	10 (2)	0,171

Alle FD relatert parameterne for PIP viste signifikant korrelasjon med CrCL. Korrelasjonen mellom  $fT > 16\text{mg/L}$  og CrCL og mellom  $fT > 64\text{mg/L}$  og CrCL var  $r_s = -0,587$  ( $p < 0,001$ ) og  $r_s = -0,539$  ( $p < 0,001$ ). Korrelasjonen mellom bunn-konsentrasjon og CrCL og mellom topp-konsentrasjon og CrCL var  $r_s = -0,712$  ( $p < 0,001$ ) og  $r_s = -0,647$  ( $p < 0,001$ ). (Dataene er ikke presentert i oppgaven)

Det ble funnet signifikant forskjell mellom pasienter med og uten ARC i forhold til  $fT > 16\text{mg/L}$  ( $p < 0,001$ ) og  $fT > 64\text{mg/L}$  ( $p = 0,001$ ) i non-CRRT pasientgruppen.

Behandlingsmålene  $fT > 16\text{mg/L}$  og  $fT > 64\text{mg/L}$  ble oppnådd hos pasienter med ARC i betydelig mindre grad enn hos pasienter uten ARC (Tabell 6).

*Tabell 6 - Forhold mellom pasienter med og uten ARC og oppnådde  $fT > 16\text{mg/L}$  og  $fT > 64\text{mg/L}$  i non-CRRT pasientgruppen, verdiene i tabellen er uttrykt som median og IQR. n - antall målinger. Antall målinger som manglet første behandlingsdag = 9, antall målinger som manglet andre behandlingsdag = 5, antall målinger som manglet tredje behandlingsdag = 6. Totalt antall mulige målinger = 54.*

	CrCL (mL/min) < 130ml/min n=14	CrCL (mL/min) $\geq$ 130ml/min n=20	p
$fT > 16\text{mg/L}$ (%)	98,3 (71,6 - 100)	34,6 (28,3 - 38,7)	<0,001
$fT > 64\text{mg/L}$ (%)	36,2 (17,1 - 52,5)	11,9 (7,9 - 15,8)	0,001

Som tidligere nevnt i oppgaven, hadde pasienter med traume og septikemi som innleggelsesårsak høyeste CrCL. Det var akkurat disse to gruppene hvor behandlingen hadde oppnådd laveste  $fT > 16\text{mg/L}$  og  $fT > 64\text{mg/L}$  (Tabell 7).

*Tabell 7 - Forhold mellom pasienter fra begge pasientgruppene fordelt på innleggelsesårsak og CrCL (mL/min),  $fT > 16\text{mg/L}$  og  $fT > 64\text{mg/L}$ . Antall pasienter første behandlingsdag = 19, antall pasienter andre behandlingsdag = 19, antall pasienter tredje behandlingsdag = 18. n - antall målinger som ble tatt, m - antall målinger som manglet. Totalt antall mulige målinger = 56*

	CrCL (mL/min)	n (m)	$fT > 16\text{mg/L}$	n (m)	$fT > 64\text{mg/L}$	n (m)
Kardiovaskulær	0 (0 - 43,5)	4 (1)	80 (37,9 - 97,5)	5 (0)	24,2 (12,9 - 37,9)	5 (0)
Pneumonia	68,5 (65 - 68,5)	2 (1)	100 (99,2 - )	3 (0)	39,2 (38,3 - )	3 (0)
Postop kompl	82,3 (67 - 82,3)	9 (3)	84,2 (46,7 - 99,2)	12 (0)	22,5 (13,5 - 52,5)	12 (0)
Septikemi	225 (195,4 - 253,9)	6 (6)	57,1 (35,8 - 91)	12 (0)	20 (8,3 - 31,7)	12 (0)
Traume	189,3 (103,7 - 225,7)	18 (6)	37,5 (29,2 - 63,7)	24 (0)	13,3 (10 - 18,7)	24 (0)
p	0,021		<0,001		0,029	

## 4 Diskusjon

### 4.1 Farmakodynamiske behandlingsmål av piperacillin hos kritisk syke pasienter

I denne studien var ingen pasienter som fikk behandling som oppnådde både behandlingsmål 100%  $fT > 16\text{mg/L}$  og  $\geq 50\%$   $fT > 64\text{mg/L}$  under hele oppfølgingstiden.

Behandlingsmålet 100%  $fT > 16\text{mg/L}$  ble oppnådd hos 26% av pasientene (5 av 19 pasienter) andre behandlingsdag og 6% av pasientene tredje behandlingsdag (1 av 18 pasienter). I 6 av 56 målinger (11%) ble behandlingsmålet 100%  $fT > 16\text{mg/L}$  for PIP konsentrasjoner i blodet oppnådd (Tabell 15, Appendiks).

Behandlingsmålet  $\geq 50\%$   $fT > 64\text{mg/L}$  ble oppnådd hos 16% av pasientene (3 av 19 pasienter) første behandlingsdag, 21% av pasientene (4 av 19 pasienter) andre behandlingsdag og 11% av pasientene (2 av 18 pasienter) tredje behandlingsdag. I 9 av 56 målingene (16%) ble behandlingsmålet  $\geq 50\%$   $fT > 64\text{mg/L}$  for PIP konsentrasjoner oppnådd (Tabell 15, Appendiks).

Behandlingen i denne studien gir en dårlig prognose for pasientoverlevelse siden høy  $fT > \text{MIC}$  er den viktigste prediktor for behandlingseffekt.[5] Dette er spesielt viktig for pasienter med sepsis. Hos de pasientene faller overlevelse betydelig for hver time effektiv antibiotikabehandling blir utsatt.[62]

En tidligere studie viser behandlingsmål  $\geq 50\%$   $fT > 4 \times \text{MIC}$  ble oppnådd hos 44% av pasientene (12 av 27 pasienter). Høyere andel av oppnådde behandlingsmål kan forklares med bruk av lavere MIC-verdier enn i denne studien.[63]

En annen studie viste at 33% av pasientene (2 av 6 pasienter) hadde oppnådd behandlingsmålet 100%  $fT > 4 \times \text{MIC}$ . MIC-verdien som ble brukt var 2mg/L. Denne studien brukte lavere MIC-verdier som kan forklare høyere oppnådd behandlingsmål. [64]

I studien fra Zander et al. hadde 40% av pasientene (24 av 60 pasienter) oppnådd behandlingsmålet  $\geq 50\%$   $fT > 90\text{mg/L}$  første behandlingsdag. MIC-verdien som ble satt var 90mg/L i stedet for 64 mg/L på grunn av 30% av PIP finnes bundet til proteiner. Studien

hadde pasienter med lavere CrCL (median = 60mL/min, IQR = 24-119mL/min) enn denne studien (median=161mL/min, IQR=100-268mL/min) som kan forklare høyere oppnåelse av behandlingsmålet.[37]

I en cohort studie fra Roberts et al. ble det rapportert at 49% av pasientene (53 av 109 pasienter) oppnådde behandlingsmålet  $\geq 50\% fT > 4 \times \text{MIC}$  og 67% av pasientene (73 av 109 pasienter) oppnådde behandlingsmålet  $100\% fT > \text{MIC}$ . Studien viser høyere oppnåelse for begge behandlingsmålene enn denne studien, og forklaring ligger antakeligvis i lavere MIC-verdier (mean = 8mg/L, median 2mg/l). [65]

Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell i oppnådde behandlingsmål i forhold til ulike doseringsregimer (3 eller 4 ganger daglig). I stedet for å bruke oftere dosering med intermitterende infusjon (30 min) av PIPTAZ, kan det vurderes behandling med lengre infusjonstid, eventuelt kontinuerlig infusjon kombinert med TDM. Disse administrasjonsmåtene kan være fordelaktige hos kritisk syke pasienter i forhold til å kunne opprettholde PIP-konsentrasjon over MIC-verdi under hele behandlingsforløpet.[28]

Første behandlingsdag oppnådde PIP-behandlingen hos 5 pasienter fra non-CRRT pasientgruppen og 2 pasienter fra CRRT pasientgruppen  $90\% - 100\% fT > 16\text{mg/L}$ . Samme oppnåelse av  $90\% - 100\% fT > 16\text{mg/L}$  hadde PIP-behandlingen hos 4 pasienter fra non-CRRT pasientgruppen på tredje behandlingsdag. Det ble funnet at hos alle pasientene hvor behandlingen oppnådde  $\geq 90\% fT > 16\text{mg/L}$ , var sannsynligheten stor for å oppnå det andre behandlingsmålet  $\geq 50\% fT > 64\text{mg/L}$  samtidig. Dette indikerer at behandlingsmål  $\geq 90\% fT > \text{MIC}$  kan brukes alene som behandlingsmål når PIPTAZ administreres som infusjon over 30 minutter..

CRRT-pasientgruppen hadde høyere  $fT > 16\text{mg/L}$  og  $fT > 64\text{mg/L}$  enn non-CRRT pasientgruppen. Samtidig ble behandlingsmålet  $100\% fT > 16\text{mg/L}$  oppnådd hos en av fire pasienter og behandlingsmålet  $\geq 50\% fT > 64\text{mg/L}$  ble ikke oppnådd hos noen pasienter. Dette funnet baserer seg på et lite antall pasienter i CRRT pasientgruppen og må tas med forbehold. Denne studien er en interim-analyse fra den større kliniske studien «PharmacoCRRT2012» (NCT01582360 at [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) og ingen konklusjon kan trekkes om denne pasientgruppen før flere pasienter inkluderes og studien avsluttes.

I en studie fra Roberts et al. oppnådde de bedre resultater med behandlingsmålet 100%  $fT > 4-5 \times MIC$  ( $MIC = 2 \text{ mg/L} - 8 \text{ mg/L}$ ) etter at PIPTAZ doseringen ble justert ved hjelp av terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM). 23% av pasientene oppnådde behandlingsmålet uten behov for noen justering, 49% av pasientene fikk oppjustert dosering og 28% av pasientene fikk nedjustert dosering. Oppjusteringer i doseringsregime kunne være: høyere dose, oftere dosering, administrering over lengre tid eller kontinuerlig infusjon. Ulempen ved bruk av TDM for doseringjustering av PIPTAZ er at det tar lang tid for å få resultatene av blodprøvene og det er veldig resurskrevende. [38] Andre studier har sett på kontinuerlig infusjon av PIPTAZ eller administrering over lengre tid som en alternativ behandling. [66-68] Disse studiene konkluderer også med at dette kan være fordelaktig for kritisk syke pasienter.

Det ble funnet korrelasjon mellom CrCL og PIP-konsentrasjoner ( $r_s = -0,712$ ,  $p < 0,001$  for  $C_{\max}$  og  $r_s = -0,647$ ,  $p < 0,001$  for  $C_{\min}$ ), mellom CrCL og  $fT > 16 \text{ mg/L}$  ( $r_s = -0,587$ ,  $p < 0,001$ ) og mellom CrCL og  $fT > 64 \text{ mg/L}$  ( $r_s = -0,539$ ,  $p < 0,001$ ). Pasienter med ARC er en særlig utsatt gruppe for å bli underdosert med behandlingen som oppnådde 35% og 12% i alle målingene for  $fT > 16 \text{ mg/L}$  og  $fT > 64 \text{ mg/L}$  henholdsvis. Sammenlignet med en studie fra Udy et al. som tar i utgangspunkt denne pasientgruppen, viser resultatene fra Udy et al. det samme korrelasjonen mellom  $CL_{\text{TOTAL}}(\text{PIP})$  og CrCL. Studien inkluderte 48 pasienter hvorav 46% av pasientene hadde CrCL  $> 130 \text{ mL/min}$  på et tidspunkt under studiens forløp.[69]

## 4.2 Farmakokinetiske endringer av piperacillin hos kritisk syke pasienter

Resultatene fra denne studien viser en betydelig høyere Vd for både pasienter fra non-CRRT pasientgruppen (median=23L, IQR=16-40L) og pasienter fra CRRT pasientgruppen (median=21L, IQR=12-29L) enn i studien fra Sörgel et al.[70] Studien ble utført på seks friske frivillige hvor 4/0,5 g PIPTAZ ble administrert som infusjon over en halv time. Tilsvarende resultater ble målt i studien fra Bulitta et al. med 4 friske frivillige hvor 4g PIP ble administrert som 5-minutters infusjon[71]

Forhøyet Vd hos vannløselige antibiotika kan skyldes kapillærlekkasje og væskeskift hos septiske pasienter.[72] Hos pasienter med ascites ble økt Vd observert som resultat av ekstravasering i omkringliggende vev. Dette kunne videre føre til lavere antibiotikakonsentrasjoner av vannløselige betalaktamer i blodbanen og infisert vev.[73] Bruk

av væskebehandling hos kritisk syke pasienter kan også føre til økning i ekstracellulær væske og forhøyet Vd av vannløselige betalakamantibiotika, som observert i behandling med cefpirome.[74]

Endring i pasientvekt hadde en svak korrelasjon med Vd(L) i denne studien ( $r_s=0,241$ ,  $p=0,073$ ), mens BMI korrelerte ikke med Vd(L) ( $r_s= -0,009$ ,  $p=0,953$ ). Det samme ble konkludert i studien fra Sturm et al som inkluderte 9 pasienter med sykkelig fedme hvor 4/0,5g PIPTAZ ble administrert over 30min.[75] Derimot hadde høyde korrelasjon med Vd og  $CL_{TOTAL}$  i denne studien. Forhøyet Vd hos pasientene i denne studien kan korrelere med høyde på grunn av økning i kroppsstørrelsen og det.

Pasienter med hypoalbuminemi fra denne studien hadde signifikant høyere  $t_{1/2}$  enn pasienter uten hypoalbuminemi (Tabell 4). En svak korrelasjon mellom albumin og FK-parameterne ble beskrevet i en systematisk litteraturstudie fra Ulldemolins et al.[12] Hypoalbuminemi kan føre til en økning i antibiotikumets distribuering i vev, og som følge av dette føre til en høyere Vd. Samtidig kan hypoalbuminemi føre til økt legemiddel CL på grunn av høyere konsentrasjoner av ubundet legemiddelfraksjon. Dette gjelder hovedsakelig legemidler som har en høy proteinbindingsgrad. PIP har rundt 30% proteinbinding, men viser allikevel korrelasjon med albumin-konsentrasjoner.

Målt  $CL_{TOTAL}(PIP)$  hos non-CRRT pasientene (median= 277,3 mL/min, IQR= 109,4-374,5mL/min) var høyere, mens  $CL_{TOTAL}(PIP)$  hos pasienter fra CRRT pasientgruppen (median= 114,1, IQR= 85,4 mL/min – 176,6 mL/min) var lavere enn målt i studien fra Sörgel et al.[70]

Korrelasjon mellom CrCL og  $CL_{TOTAL}(PIP)$  har allerede vært diskutert i andre studier.[14, 69, 76-80] Denne studien bekrefter en sterk korrelasjon mellom CrCL og  $CL_{TOTAL}(PIP)$  ( $r_s = 0,765$ ,  $p<0,001$ ). Resultatene viser en noe svakere korrelasjon mellom eGFR og  $CL_{TOTAL}(PIP)$  ( $r_s = 0,588$ ,  $p<0,001$ ). Dette kan gi mulighet til å kunne estimere  $CL_{TOTAL}(PIP)$  ved hjelp av eGFR når CrCL ikke er tilgjengelig.

I denne studien ble ARC registrert i 43% av alle CrCL-målingene i non-CRRT pasientgruppen. 50% av pasientene (11 av 22 pasienter) hadde ARC på et tidspunkt under hele oppfølgingsperioden. Disse resultatene tilsvarer resultatene fra en studie fra Huttner et al.[81] hvor ARC ble registrert hos 65% av de kritisk syke pasientene. Samme studien har



beskrevet at subterapeutiske konsentrasjoner av vannløselige betalaktam-antibiotika kunne predikeres basert på CrCL hos pasienter med ARC.

Som beskrevet tidligere i oppgaven, hadde pasientene med ARC høyere  $CL_{TOTAL}(PIP)$  i forhold til pasientene uten ARC. Den største forekomsten av ARC var hos pasienter med sepsis (100%, 3 av 3 pasienter) og traume (75%, 6 av 8 pasienter), etterfulgt av pasienter med postoperative komplikasjoner (40%, 2 av 5 pasienter) som innleggelsesårsak. I studien fra Bakke et. al ble det også konkludert med at traume pasienter har størst risiko for å utvikle ARC.[82] I andre studier er det også funnet at yngre pasienter med høyere overflateareal (BSA) hadde høyere CrCL, spesielt de med traume, postoperative komplikasjoner[81, 83] og sepsis som innleggelsesårsak[84]. Doseringen av PIPTAZ bør derfor justeres ved å måle CrCL hos kritisk syke pasienter for å unngå for lave PIP-konsentrasjoner.

### **Styrker ved denne studien**

Det er ikke mange studier som har pasientoppfølging så lenge som 72 timer etter oppstart med PIPTAZ behandling. De fleste studier har resultater basert på plasmakonsentrasjoner i forhold til en PIPTAZ dose. Disse studiene har manglet monitorering av pasientens tilstand og dens utvikling over tid. Dette kunne ha dannet sterkere korrelasjoner mellom FK parameterne av PIP og biokjemiske markører.

En av styrkene ved denne studien var at det i studien ble registrert mellom 20 og 30 forskjellige pasient-relatert parametere hver dag, i tillegg til demografiske data som ble registrert ved pasientinkludering. Dette har gjort det mulig å sammenligne parameterne på tvers av PIP-konsentrasjoner,  $fT > MIC$ ,  $CL_{TOTAL}(PIP)$  og  $Vd(PIP)$  for å finne sammenheng mellom dem.

CrCL ble målt fra 24-timers døgnurin i motsetning til noen andre studier hvor CrCL ofte ble avledet fra Cockcroft–Gault formel. Dette har bidratt til mer nøyaktige målinger og høyere korrelasjon mellom CrCL og FK-resultatene for PIP.

### **Svakheter ved denne studien**

Det er opprinnelig mål med studien var å inkludere flere pasienter i CRRT pasientgruppen. Men i løpet av studiens tid var det mulig å bare inkludere 4 pasienter i denne pasientgruppen. Dette skyldes at pasienter ble rekruttert kun fra et sykehus i perioden fra oktober 2017 til mars

2018. Derfor kan ingen konklusjon trekkes om denne pasientgruppen før flere pasienter inkluderes og kliniske studien «PharmacoCRRT2012» avsluttes.

PIP-konsentrasjoner var uttrykt som totalkonsentrasjon i plasma. Siden det er rundt 30% av PIP som finnes bundet til serumproteiner, er PIP som finnes i sin frie og aktive form betydelig mindre. Behandlingsmålene som er oppnådd i denne studien kunne ha vært oppnådd i enda mindre grad om det hadde vært brukt kun ubundet konsentrasjon av PIP for analysering.

I denne studien ble det brukt kliniske brytningspunkter fra EUCAST for fastsettelse av behandlingsmålene. Individuelle bakterielle MIC kunne ha gitt høyere oppnådde  $fT > MIC$  og dermed bedre resultater med PIP-behandlingen. Dette kommer til å bli diskutert når overordnende kliniske studien avsluttes og resultatene publiseres.

Det finnes ingen enighet om hvilke behandlingsmål som bør brukes for å måle effekt av antibiotikabehandlingen hos kritisk syke pasienter. Behandlingsmålene 100%  $fT > 16\text{mg/L}$  og 50%  $fT > 64\text{mg/L}$  er satt som ganske ambisiøse mål og det er mulig at et lavere behandlingsmål kunne ha gitt tilfredsstillende behandling av pasientene.

## 5 Konklusjon

Studien indikerer at dagens retningslinjer for bruk av PIPTAZ hos kritisk syke pasienter er utilstrekkelig og at det behøves endringer i doseringsregimene. Det anbefales bruk av TDM som et verktøy for dosejustering hvor PIPTAZ kan administreres oftere, over lengre tid eller som kontinuerlig infusjon, spesielt hos pasienter med økt CrCL. Tidligere studier bekrefter høyere grad av oppnåelse av behandlingsmål ved justering av dose basert på TDM.

Pasienter med ARC er en spesielt sårbar pasientgruppe med stor risiko for å bli underdosert. Det anbefales daglig monitorering av CrCL hos alle kritisk syke pasienter som får behandling med PIPTAZ. I stedet for å måle CrCL fra 24-timers døgnurin kan det vurderes å måle CrCL fra 2, 8 eller 12 -timers urin. Pasienter med traume, sepsis og postoperative komplikasjoner som innleggelsesårsak er spesielt sårbare for å utvikle ARC og må derfor følges nøye opp i forhold til CrCL.

Denne studien gir samtidig grunnlag for at det trenges videre forskning for å kunne fastsette retningslinjer for dosering av PIPTAZ hos kritisk syke pasienter.

# Litteraturliste

1. Roberts, J.A., et al., *Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions*. *Lancet Infect Dis*, 2014. **14**(6): p. 498-509.
2. Roberts, J.A. and J. Lipman, *Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient*. *Crit Care Med*, 2009. **37**(3): p. 840-51; quiz 859.
3. Fissell, W.H., *Antimicrobial dosing in acute renal replacement*. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2013. **20**(1): p. 85-93.
4. Kumar, A., et al., *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. *Crit Care Med*, 2006. **34**(6): p. 1589-96.
5. Asín-Prieto, E., A. Rodríguez-Gascón, and A. Isla, *Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents*. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2015. **21**(5): p. 319-329.
6. Andrews, J.M., *Determination of minimum inhibitory concentrations*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2001. **48**(suppl\_1): p. 5-16.
7. Smith, B.S., et al., *Introduction to Drug Pharmacokinetics in the Critically Ill Patient*. *Chest*, 2012. **141**(5): p. 1327-1336.
8. Boucher, B.A., G.C. Wood, and J.M. Swanson, *Pharmacokinetic Changes in Critical Illness*. *Critical Care Clinics*, 2006. **22**(2): p. 255-271.
9. Roberts, J.A., F.S. Taccone, and J. Lipman, *Understanding PK/PD*. *Intensive Care Medicine*, 2016. **42**(11): p. 1797-1800.
10. Pea, F., P. Viale, and M. Furlanut, *Antimicrobial therapy in critically ill patients: A review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability*. *Clinical Pharmacokinetics*, 2005. **44**(10): p. 1009-1034.
11. Wong, G., et al., *Protein Binding of  $\beta$ -Lactam Antibiotics in Critically Ill Patients: Can We Successfully Predict Unbound Concentrations?* *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2013. **57**(12): p. 6165-6170.
12. Ulldemolins, M., et al., *The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients*. *Clinical Pharmacokinetics*, 2011. **50**(2): p. 99-110.
13. Levy, G., *Pharmacokinetics in renal disease*. *The American Journal of Medicine*, 1977. **62**(4): p. 461-465.
14. Udy, A.A., et al., *Subtherapeutic Initial  $\beta$ -Lactam Concentrations in Select Critically Ill Patients*. *Chest*, 2012. **142**(1): p. 30-39.
15. Lameire, N., W. Van Biesen, and R. Vanholder, *Acute renal failure*. *The Lancet*, 2005. **365**(9457): p. 417-430.
16. Network, T.V.N.A.R.F.T., *Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury*. *New England Journal of Medicine*, 2008. **359**(1): p. 7-20.
17. Morgera, S., et al., *Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2002. **40**(2): p. 275-279.
18. Witczak, B.J., A. Åsberg, and A. Hartmann, *Akutt dialysetrengende nyresvikt ved Rikshospitalet i 1998*. *Tidsskrift for Den norske legeförening*, 2001. **121**(10): p. 1216-1219.
19. Uchino, S., et al., *Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study*. *Jama*, 2005. **294**(7): p. 813-8.
20. Clec'h, C., et al., *Multiple-center evaluation of mortality associated with acute kidney injury in critically ill patients: a competing risks analysis*. *Crit Care*, 2011. **15**(3): p. R128.

21. Os, I. *Metodebok for indremedisinere*. 2012 hentet 06.11.2017 fra]; Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/metodebok/nyresykdommer/hemodialys-e-hd>.
22. Choi, G., et al., *Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy*. Crit Care Med, 2009. **37**(7): p. 2268-82.
23. Ulldemolins, M., et al., *Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy*. Crit Care, 2014. **18**(3): p. 227.
24. Ricci, Z., S. Romagnoli, and C. Ronco, *Renal Replacement Therapy*. F1000Research, 2016. **5**: p. F1000 Faculty Rev-103.
25. Laake, J.H. and J.F. Bugge, *Akutt nyresvikt hos intensivpasienter*. Tidsskrift for Den norske legeförening, 2010. **130**(2): p. 158-161.
26. Care, F.M., *Continuous renal replacement therapy (CRRT) setups*. 2018.
27. Craig, W.A., *Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of  $\beta$ -lactams, glycopeptides, and linezolid*. Infectious Disease Clinics of North America, 2003. **17**(3): p. 479-501.
28. Abdul-Aziz, M.H., et al., *Continuous beta-lactam infusion in critically ill patients: the clinical evidence*. Ann Intensive Care, 2012. **2**: p. 37.
29. Craig, W., *Pharmacodynamics of antimicrobial agents as a Basis for Determining Dosage Regimens*. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1993. **12**(1): p. S6-S8.
30. Craig, W.A., *Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men*. Clinical Infectious Diseases, 1998. **26**(1): p. 1-12.
31. EUCAST, T.E.C.o.A.S.T.-. *Clinical breakpoints*. 2018 [cited 13.05.2018; Available from: <http://www.eucast.org>.
32. mikrober, N.-N.o.f.a.h. *Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober årsrapport*. 2016 16.04.2018]; Available from: <https://unn.no/fag-og-forskning/norsk-overvakingssystem-for-antibiotikaresistens-hos-mikrober>.
33. Trotman, R.L., et al., *Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy*. Clin Infect Dis, 2005. **41**(8): p. 1159-66.
34. Mueller, S.C., et al., *Pharmacokinetics of Piperacillin-Tazobactam in Anuric Intensive Care Patients during Continuous Venovenous Hemodialysis*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002. **46**(5): p. 1557-1560.
35. Helsedirektoratet. *Nasjonale retningslinjer for bruk av antibiotikum i sykehus*. 2013 hentet 11.03.2018 fra]; Available from: <https://helsedirektoratet.no/Retningslinjer/Antibiotika%20i%20sykehus.pdf>.
36. Sime, F.B., et al., *Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review*. Ann Intensive Care, 2012. **2**: p. 35.
37. Zander, J., et al., *Piperacillin concentration in relation to therapeutic range in critically ill patients--a prospective observational study*. Crit Care, 2016. **20**: p. 79.
38. Roberts, J.A., et al., *Therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactams in critically ill patients: proof of concept*. International Journal of Antimicrobial Agents, 2010. **36**(4): p. 332-339.
39. Waxman, D.J. and J.L. Strominger, *Penicillin-binding proteins and the mechanism of action of  $\beta$ -lactam antibiotics*. Annual Review of Biochemistry, 1983. **Vol. 52**: p. 825-869.
40. Maiti, S.N., R.P. Kamalesh Babu, and R. Shan, *Overcoming Bacterial Resistance: Role of  $\beta$ -Lactamase Inhibitors*, in *Heterocyclic Antitumor Antibiotics*, M. Lee, Editor. 2006, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 207-246.

41. Folkehelseinstituttet. *Prevalensundersøkelsen i sykehus høsten 2015 - Bruk av systemiske antiinfektiva*. 2016 hentet 11.03.2018 fra]; Available from: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/nois/om-prevalensundersokelsene-av-helse/>.
42. Holen, O., et al., *Broad-spectrum antibiotics in Norwegian hospitals*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2017. **137**(5): p. 362-366.
43. Micromedex, I. *Piperacillin: Martindale*. 2018 [cited 2018 16.04.2018]; Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>.
44. Micromedex, I. *Tazobactam: Martindale*. 2018 [cited 2018 16.04.2018]; Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>.
45. Sorgel, F. and M. Kinzig, *The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam*. J Antimicrob Chemother, 1993. **31 Suppl A**: p. 39-60.
46. Felleskatalogen. *Piperacillin/Tazobactam Stragen - 4 g / 0.5 g - Preparatomtale (SPC)*. 2018 [cited 2018 16.04.2018]; Available from: <https://www.felleskatalogen.no/>.
47. Ashley, C. and A. Dunleavy, *The Renal drug handbook : the ultimate prescribing guide for renal practitioners*. 4th ed. ed. 2014, London: Radcliffe Publishing.
48. Arzuaga, A., et al., *Influence of renal function on the pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in intensive care unit patients during continuous venovenous hemofiltration*. J Clin Pharmacol, 2005. **45**(2): p. 168-76.
49. Connor, M.J., Jr., et al., *Therapeutic drug monitoring of piperacillin-tazobactam using spent dialysate effluent in patients receiving continuous venovenous hemodialysis*. Antimicrob Agents Chemother, 2011. **55**(2): p. 557-60.
50. Kohama, H., et al., *Pharmacokinetics and outcome of tazobactam/piperacillin in Japanese patients undergoing low-flow continuous renal replacement therapy: dosage considerations*. Clin Pharmacol, 2017. **9**: p. 39-44.
51. Mueller, S.C., et al., *Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam in anuric intensive care patients during continuous venovenous hemodialysis*. Antimicrob Agents Chemother, 2002. **46**(5): p. 1557-60.
52. Valtonen, M., et al., *Elimination of the piperacillin/tazobactam combination during continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2001. **48**(6): p. 881-885.
53. Care, F.M. *multiFiltratePRO*. 16.04.2018]; Available from: <https://www.freseniusmedicalcare.com/en/healthcare-professionals/acute-therapies/multifiltratepro/>.
54. Care, F.M., *Treatment kit options for multiFiltrate therapies*.
55. Benelux, H. *Rotina 420R sentrifuge*. 16.04.2018]; Available from: <http://www.hettichbenelux.com/en/products/centrifuges/tabletop-centrifuges/rotina-420-r>.
56. Arzuaga, A., et al., *Quantitation and stability of piperacillin and tazobactam in plasma and ultrafiltrate from patients undergoing continuous venovenous hemofiltration by HPLC*. Biomed Chromatogr, 2005. **19**(8): p. 570-8.
57. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Annals of Internal Medicine, 2009. **150**(9): p. 604-612.
58. Le Gall, J., S. Lemeshow, and F. Saulnier, *A new simplified acute physiology score (saps ii) based on a european/north american multicenter study*. JAMA, 1993. **270**(24): p. 2957-2963.
59. Hoste, E.A., et al., *RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis*. Critical Care, 2006. **10**(3): p. R73.

60. Du Bois, D. and E.F. Du Bois, *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. 1916. [New York] :. p. 303-11; discussion 312.
61. *Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study*. BMJ, 2006. **333**(7577): p. 1044.
62. Dellinger, R.P., et al., *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012*. Crit Care Med, 2013. **41**(2): p. 580-637.
63. Taccone, F.S., et al., *Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock*. Crit Care, 2010. **14**(4): p. R126.
64. Patel, B.M., et al., *Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in burns patients--a one-year prospective study*. Ther Drug Monit, 2012. **34**(2): p. 160-4.
65. Roberts, J.A., et al., *DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current  $\beta$ -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?* Clinical Infectious Diseases, 2014. **58**(8): p. 1072-1083.
66. Yusuf, E., H. Spapen, and D. Piérard, *Prolonged vs intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: A narrative and systematic review*. Journal of Critical Care, 2014. **29**(6): p. 1089-1095.
67. Kaufman, S.E., R.W. Donnell, and W.S. Hickey, *Rationale and evidence for extended infusion of piperacillin-tazobactam*. Am J Health Syst Pharm, 2011. **68**(16): p. 1521-6.
68. Roberts, J.A., et al., *Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis--bolus versus continuous administration?* Crit Care Med, 2009. **37**(3): p. 926-33.
69. Udy, A.A., et al., *Are standard doses of piperacillin sufficient for critically ill patients with augmented creatinine clearance?* Crit Care, 2015. **19**: p. 28.
70. Sörgel, F. and M. Kinzig, *Pharmacokinetic characteristics of piperacillin/tazobactam*. Intensive Care Medicine, 1994. **20**(3): p. S14-S20.
71. Bulitta, J.B., et al., *Nonlinear pharmacokinetics of piperacillin in healthy volunteers--implications for optimal dosage regimens*. Br J Clin Pharmacol, 2010. **70**(5): p. 682-93.
72. Gonçalves-Pereira, J. and P. Póvoa, *Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of  $\beta$ -lactams*. Critical Care, 2011. **15**(5): p. R206.
73. Pinder, M., R. Bellomo, and J. Lipman, *Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill*. Anaesth Intensive Care, 2002. **30**(2): p. 134-44.
74. Lipman, J., et al., *Low ceftiorome levels during twice daily dosing in critically ill septic patients: pharmacokinetic modelling calls for more frequent dosing*. Intensive Care Medicine, 2001. **27**(2): p. 363-370.
75. W., S.A., et al., *Pharmacokinetic Analysis of Piperacillin Administered with Tazobactam in Critically Ill, Morbidly Obese Surgical Patients*. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 2014. **34**(1): p. 28-35.
76. Casu, G.S., et al., *Can changes in renal function predict variations in  $\beta$ -lactam concentrations in septic patients?* International Journal of Antimicrobial Agents, 2013. **42**(5): p. 422-428.
77. Patel, N., et al., *Identification of optimal renal dosage adjustments for traditional and extended-infusion piperacillin-tazobactam dosing regimens in hospitalized patients*. Antimicrob Agents Chemother, 2010. **54**(1): p. 460-5.
78. Conil, J.-M., et al., *Influence of renal function on trough serum concentrations of piperacillin in intensive care unit patients*. Intensive Care Medicine, 2006. **32**(12): p. 2063-2066.

79. Carlier, M., et al., *Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used?* Crit Care, 2013. **17**(3): p. R84.
80. Asin-Prieto, E., et al., *Population pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy: application to pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis.* J Antimicrob Chemother, 2014. **69**(1): p. 180-9.
81. Huttner, A., et al., *Augmented renal clearance, low  $\beta$ -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: An observational prospective cohort study.* International Journal of Antimicrobial Agents, 2015. **45**(4): p. 385-392.
82. Bakke, V., et al., *Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients: a prospective observational study.* Acta Anaesthesiol Scand, 2017. **61**(6): p. 627-635.
83. Fuster-Lluch, O., et al., *Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients.* Anaesth Intensive Care, 2008. **36**(5): p. 674-80.
84. Baptista, J.P., et al., *A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance.* Crit Care, 2011. **15**(3): p. R139.



# 6 Appendiks

Tabell 8 - Demografiske data ved innleggelse for alle pasienter, fordelt på non-CRRT og CRRT pasientgruppen

	Total (n=22)	non-CRRT pasientgruppe (n=18)	CRRT pasientgruppe (n=4)
Menn, n (%)	14 (63,6)	12 (66,7)	2 (50)
Alder, mean (95% CI)	54,2 (47,4 - 60,9)	53,9 (56,4 - 61,4)	55,5 (26,9 - 84,1)
Vekt (kg), mean (95% CI)	86,8 (80,1 - 93,4)	84 (77,4 - 90,6)	99,2 (71,8 - 126,7)
Høyde (cm), mean (95% CI)	174 (170 - 179)	175 (169 - 180)	174 (160 - 188)
SAPS II, mean (95% CI)	29,6 (25,1 - 34,1)	29,1 (23,8 - 34,3)	32 (18,1 - 45,9)
Diagnose, n (%)			
Kardiovaskulær	2 (9,1)	1 (5,6)	1 (25)
Pneumoni	1 (4,5)	1 (5,6)	
Septikemi	4 (18,2)	3 (16,7)	1 (25)
Traume	9 (40,9)	7 (38,9)	2 (50)
Postoperative komplikasjoner	6 (27,3)	6 (33,3)	
RIFLE, n (%)			
Normal funksjon	18 (81,8)	18 (100)	
Injury	3 (13,6)		3 (75)
Failure	1 (4,5)		1 (25)
Årsak til ARF, n (%)			
Rabdomyolyse	1 (4,5)		1 (25)
Septikemi	2 (9,1)		2 (50)
Multiorgansvikt	1 (4,5)		1 (25)
Biokjemiske markører			
eGFR (mL/min), mean (95% CI)	84 (70 - 98)	94 (83 - 106)	39 (9 - 70)
p-kreatinin (µmol/L), median (IQR)	76 (64,2 - 106)	72 (61,7 - 85)	149 (117,2 - 250,7)
p-karbamid (mmol/L), mean (95% CI)	7,3 (6 - 8,7)	7 (5,4 - 8,6)	8,8 (5,9 - 11,8)
INR, median (IQR)	1,1 (1 - 1,2)	1,1 (1,0 - 1,3)	1,1 (1,0 - 1,2)
p-albumin (g/L), mean (95% CI)	30 (28 - 33)	31 (29 - 34)	27 (21 - 33)
p-bilirubin (µmol/L), median (IQR)	14 (8 - 28,5)	18 (8 - 28,5)	9,5 (6 - 26,5)
CRP, median (IQR)	212 (113 - 308)	208 (114 - )	243 (78 - )
Leukocytter (10 <sup>9</sup> /L) > 12, n (%)	9 (40,9)	7 (38,9)	2 (50)

Tabell 9 - Demografiske data for non-CRRT pasientgruppen i løpet av 72-timers behandlingstid

	24 timer (n=15)	48 timer (n=16)	72 timer (n=15)
Doserings intervall 6 timer, n (%)	8 (53)	11 (69)	12 (80)
Doserings intervall 8 timer, n (%)	7 (47)	5 (31)	3 (20)
SOFA-score, median (IQR)	4 (3 - 7)	3,5 (1 - 7)	2 (1 - 6)
<b>Nyrefunksjon</b>			
urin (ml), mean (95% CI)	2537,7 (1922,1 - 3153,2)	2553,2 (2243,4 - 2860,1)	2884,7 (2495,2 - 3274,1)
eGFR (mL/min), mean (95% CI)	94 (80 - 108)	98 (85 - 111)	101 (89 - 114)
kreatinin (µmol/L), mean (95% CI)	71,5 (59,5 - 83,5)	69,9 (60,8 - 79)	68,5 (60,8 - 79)
CrCl (mL/min), median (IQR)	160,7 (99,6 - 268,3)	158,7 (72 - 210,5)	130 (85,7 - 222,7)
karbamid (mmol/L), mean (95% CI)	7,5 (6,2 - 8,8)	6,7 (5,4 - 7,9)	6,7 (5 - 8,4)
<b>Leverfunksjon</b>			
INR, median (IQR)	1,1 (1,1 - 1,3)	1,1 (1 - 1,3)	1,1 (1 - 1,3)
albumin (g/L), mean (95% CI)	29 (28 - 31)	28 (26 - 31)	29 (27 - 32)
bilirubin (µmol/L), median (IQR)	16 (8 - 26)	12,5 (6,25 - 22,7)	14 (8 - 19)
<b>Piperacillin-konsentrasjoner</b>			
plasma-bunnkonsentrasjon (mg/L), median (IQR)	2,4 (1,4 - 31,7)	4,5 (1,8 - 28,8)	2,5 (1,3 - 18,3)
plasma-toppkonsentrasjon (mg/L), median (IQR)	75,5 (63,7 - 139,7)	105,8 (73,7 - 136,5)	106,6 (76,2 - 136,4)

Tabell 10 - Demografiske data for CRRT pasientgruppen i løpet av 72-timers behandlingstid

	24 timer (n=4)	48 timer (n=3)	72 timer (n=3)
interval 6 timer, n (%)	3 (75)	3 (100)	2 (66,7)
interval 8 timer, n (%)	1 (25)		1 (33,3)
sofa, median (IQR)	6 (5,2 - 7,5)	6 (6 - 6)	5 (5 - 5)
vekt (kg), mean (95% CI)	98,5 (72,4 - 124,6)	97,3 (44,6 - 150)	96,3 (45,3 - 147,3)
<b>Nyrefunksjon</b>			
urin (ml), mean (95% CI)	633,7 (0 - 1768,8)	380 (0 - 1200,9)	970,3 (0 - 4370,6)
eGFR (mL/min), mean (95% CI)	33 (14 - 53)	40 (0 - 95)	47 (0 - 119)
kreatinin (µmol/L), mean (95% CI)	190,5 (62,5 - 318,5)	177,3 (0 - 455)	166,7 (0 - 455,88)
CrCL (mL/min), median (IQR)	0 (-)	40,5 (0 - )	35,0 (0 - )
karbamid (mmol/L), mean (95% CI)	10,3 (5,4 - 15,2)	8,8 (0 - 19)	8,9 (0 - 20,5)
<b>Leverfunksjon</b>			
INR, median (IQR)	1,1 (1 - 1,2)	1,1 (1 - )	1 (1 - )
albumin (g/L), mean (95% CI)	28 (21 - 36)	26 (15 - 37)	28 (15 - 40)
bilirubin (µmol/L), mean (95% CI)	21 (3,1 - 38,9)	21,3 (0 - 67)	23,3 (0 - 70,2)
<b>Piperacillin-konsentrasjoner</b>			
plasma-bunnkonsentrasjon, median (IQR)	34,4 (12 - 55,6)	24,9 (19,2 - )	9,8 (6,2 - )
dialysat-bunnkonsentrasjon, median (IQR)	31 (10,3 - 54,1)	23,1 (17,7 - )	7,9 (7,9 - )
plasma-toppkonsentrasjon, median (IQR)	135,8 (101,7 - 157,2)	117 (93,7 - )	117,5 (84,3 - )
dialysat-toppkonsentrasjon, median (IQR)	133,5 (97,2 - 162,1)	102,5 (93,2 - )	78,7 (69,3 - )

Tabell 11 - Individdata for alle pasienter ved innleggelsen. **kjønn**, **alder** – pasientalder (år), **årsak** – årsak til pasientinnleggelsen: 1- Kardiovaskulær, 2 - Pneumoni, 3 - Postoperative komplikasjoner, 4 - Septikemi, 5- Traume, **ARF** – årsak til akutt nyresvikt: 1- Multiorgansvikt, 2- Rabdomyolyse, 3- Septikemi, **BF** – Blodflow, **DF** – dialysevæske flow., **DI** – doserings intervall (time), **vekt** (kg), **høyde** (cm), **saps II** – SAPS II score, **urin** – døgnurin (mL), **egfr** – eGFR(mL/min), **kreat** – plasma-kreatinin (µmol/L), **karb** – karbamid (mmol/L), rifle – RIFLE score, **inr**, **albu** – plas,a-albumin (g/L), **bili** – bilirubin (µmol/L), **temp >38,5** – kroppstemperatur over 38,5, **HR >90** – hjertefrekvens over 90, **RF >20** – respirasjonsfrekvens over 20, **Leuko >12** – leukocytter over 12\*10<sup>9</sup>, **CRP**- C-reaktivt protein (mg/L). UN – verdien ikke tilgjengelig

<i>id</i>	<i>kjønn</i>	<i>alder</i>	<i>årsak</i>	<i>ARF</i>	<i>BF</i>	<i>DF</i>	<i>DI</i>	<i>vekt</i>	<i>høyde</i>	<i>saps II</i>	<i>urin</i>	<i>egfr</i>	<i>kreat</i>	<i>karb</i>	<i>rifle</i>	<i>inr</i>	<i>albu</i>	<i>bili</i>	<i>temp &gt;38,5</i>	<i>HR &gt;90</i>	<i>RF &gt;20</i>	<i>Leuko &gt;12</i>	<i>CRP</i>
<b>non-CRRT pasienter</b>																							
1	M	71	5				8	88	185	54	530	72	92	13,6	1	1,1	28	18	nei	ja	ja	ja	95,2
2	K	66	3				8	81	166	20	660	115	30	11,3	1	1,1	32	23	nei	ja	ja	ja	77,1
3	M	79	2				6	92	180	34	1530	76	84	6,3	1	1,1	33	6	nei	nei	nei	nei	294,2
4	K	65	3				8	109	168	29	110	67	80	9,5	1	3	26	31	nei	ja	nei	ja	480,9
5	K	57	5				6	72	UN	28	430	103	50	7,5	1	1	29	4	ja	nei	nei	nei	118,5
6	M	36	5				6	81	UN	38	1020	117	68	3,5	1	1,5	36	14	ja	ja	nei	nei	172,6
7	M	66	3				8	97	UN	30	595	90	76	12,5	1	1,2	29	7	nei	ja	nei	nei	194,3
8	K	32	3				6	65	159	8	500	75	88	2	1	1,1	36	10	ja	ja	ja	nei	117,1
9	M	43	4				8	115	180	25	195	75	105	7,1	1	1,2	32	57	ja	ja	nei	nei	300,5
10	K	43	4				6	69	162	15	105	84	75	5,2	1	1,4	30	29	nei	ja	ja	nei	221,6
12	K	67	1				8	75	163	28	335	45	109	7,2	1	1	40	10	nei	ja	ja	ja	116,1
13	M	64	3				8	92	182	33	300	100	61	8,3	1	1,3	38	UN	nei	ja	ja	ja	384,9
14	M	43	5				6	83	190	15	330	113	65	3,5	1	1	30	4	nei	ja	ja	nei	316,5
15	M	53	3				8	81	180	31	350	99	76	6,6	1	1,1	22	106	nei	nei	nei	ja	252,7
17	M	42	5				6	84	180	36	525	113	67	3,8	1	1,2	36	20	ja	nei	nei	nei	110
18	M	70	5				6	69	170	29	90	91	69	7,6	1	1,3	23	28	ja	ja	nei	ja	233,1
20	M	30	4				6	76	UN	28	1005	127	62	5,7	1	1,2	35	20	ja	UN	UN	nei	90,6
21	M	43	5				6	83	180	42	720	133	44	5,2	1	1	27	9	ja	ja	nei	nei	349,5
<b>CRRT pasienter</b>																							
11	K	35	4	3	100	2000	6	82	170	31	100	42	139	11,6	2	1,1	22	10	ja	ja	ja	ja	78,1
16	M	59	5	1	120	2500	8	98	185	30	250	63	110	8	3	1,1	31	5	nei	ja	nei	ja	UN
22	K	50	5	3	100	2000	6	94	165	23	110	32	160	7,5	2	1	26	32	nei	ja	nei	nei	242,6
23	M	78	1	2	120	2500	6	123	176	44	0	18	281	8,3	2	1,2	29	9	ja	ja	ja	nei	566,7

Tabell 12 – Individdata for alle pasienter ved 24 timer etter oppstart. **kjønn**, **DI** – Doseringsintervall (time), **sofa** – SOFA score, **høyde** (cm), **vekt** (kg), **urin** - døgnurin (mL), **egfr** – eGFR(mL/min), **kreat** – plasma-kreatinin (µmol/L), **CrCL** – kreatinin-clearance (mL/min), **karb** – karbamid (mmol/L), **inr**, **albu** – plasma-albumin (g/L), **bili** – bilirubin (µmol/L), **Vd** – distribusjonsvolum av piperacillin (L/kg), **t1/2** – halveringstid av piperacillin (h<sup>-1</sup>), **CLpip** – piperacillin-clearance (mL/min), **SK** – sieving koeffisient, **CLcr<sub>rt</sub>** – kalkulert CRRT-clearance av piperacillin (mL/min), **Cmin** – bunn-konsentrasjon av piperacillin (mg/L), **Cmax** – topp-konsentrasjon av piperacillin (mg/L), **fT> 16mg/L** – prosent av tid over 16mg/mL, **fT> 64mg/L** – prosent av tid over 64mg/mL. UN – verdien ikke tilgjengelig

nr	kjønn	DI	sofa	høyde	vekt	urin	egfr	kreat	CrCL	karb	inr	albu	bili	Vd	t1/2	CLpip	SK	CLcr <sub>rt</sub>	Cmin	Cmax	fT> 16mg/L	fT> 64mg/L
<b>non-CRRT pasienter</b>																						
1	M	8	3	185	88	2700	67	98	103	13,04	1,1	27	19	0,56	1,42	397,16			1,94	55,9	37,5	0,83
2	K	8	5	166	81	2250	110	34	159	10,1	1,1	29	26	0,3	1,07	259,35			1,08	99,37	42,5	15,83
3	M	6	5	180	92	3485	66	94	UN	6,1	1,1	31	6	0,32	3,04	110,85			27,17	126,8	99,17	39,17
4	K	8	4	168	114	1390	61	86	67	9	1,6	32	44	0,19	3,56	69,7			31,73	170,79	99,17	44,17
5	K	6	7	UN	72	3335	106	46	224	7,2	1	31	6	0,34	0,76	372,6			1,59	71,42	39,17	12,08
6																						
7																						
8																						
9	M	8	7	180	114	1695	76	103	UN	7,5	1,4	24	24	0,37	1,41	345,32			3,84	61,59	35	4,17
10	K	6	4	162	69	2300	102	64	160,7	6,5	1,3	28	8	0,4	2,92	109,8			42,59	139,74	99,17	60
12	K	8	1	163	75	5185	46	107	UN	8,2	1,1	34	16	0,12	3,16	33,97			31,05	223,58	95,83	27,5
13	M	8	0	182	92	750	93	73	96,3	10	1,4	30	8	0,17	0,62	294,28			1,41	66,25	46,67	13,46
14	M	6	4	190	83	2180	113	65	371	6,7	1	31	3	0,31	0,68	431,77			0,8	63,66	36,67	11,04
15	M	8	4	180	77	1980	102	71	UN	6	1,1	23	105	0,33	9,17	31,73			53,83	171,83	99,17	78,33
17	M	6	8	180	84	2420	119	59	UN	3,5	1,2	34	13	0,27	0,73	355,1			1,52	53,83	38,33	12,5
18	M	6	7	170	69	1500	97	60	UN	7,7	1,3	27	47	0,13	1,18	85,18			34,21	111,27	88,33	18,33
20	M	6	3	UN	76	3750	128	60	277,7	5,4	1,2	31	20	0,29	0,66	380,36			0,96	75,56	35,83	13,33
21	M	6	6	180	83	3145	123	53	259	5,5	1	29	15	0,24	0,58	398,6			2,42	69,35	30	11,67
<b>CRRT pasienter</b>																						
11	K	6	8	170	82	550	38	152	UN	13,1	1,2	23	11	0,11	1,2	85,35	0,97	32,33	34,31	139,74	89,17	18,33
16	M	8	5	185	98	1665	45	145	UN	12,7	1,1	35	23	0,29	1,73	192,2	0,92	38,33	4,52	91,61	56,67	16,67
22	K	6	6	165	93	220	34	154	UN	6,7	1	28	36	0,3	4,66	69,76	0,98	24,5	62,62	163,03	99,17	72,5
23	M	6	6	176	121	100	16	311	0	8,9	1,1	28	14	0,25	3,19	107,75	0,83	34,58	34,47	131,98	99,17	48,33

Tabell 13 - Individdata for alle pasienter ved 48 timer etter oppstart. **kjønn**, **DI** – Doserings intervall (time), **sofa** – SOFA score, **høyde** (cm), **vekt** (kg), **urin** - døgnurin (mL), **egfr** – eGFR(mL/min), **kreat** – plasma-kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ ), **CrCL** – kreatinin-clearance (mL/min), **karb** – karbamid (mmol/L), **inr**, **albu** – plasma-albumin (g/L), **bili** – bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ ), **Vd** – distribusjonsvolum av piperacillin (L/kg), **t1/2** – halveringstid av piperacillin ( $h^{-1}$ ), **CLpip** – piperacillin-clearance (mL/min), **SK** – sieving koeffisient, **CLcrtr** – kalkulert CRRT-clearance av piperacillin (mL/min), **Cmin** – bunn-konsentrasjon av piperacillin (mg/L), **Cmax** – topp-konsentrasjon av piperacillin (mg/L), **fT> 16mg/L** – prosent av tid over 16mg/mL, **fT> 64mg/L** – prosent av tid over 64mg/mL. UN – verdien ikke tilgjengelig

nr	kjønn	DI	sofa	høyde	vekt	urin	egfr	kreat	CrCL	karb	inr	albu	bili	Vd	t1/2	Clpip	SK	CLcrtr	Cmin	Cmax	fT> 16mg/L	fT> 64mg/L
<b>non-CRRT pasienter</b>																						
1	M	8	1	185	88	3030	79	85	139	11,5	1,1	24	19	0,38	1,08	356,89			1,92	70,91	37,5	7,5
2																						
3	M	6	6	180	92	2875	56	108	65	6,9	1,1	29	6	0,25	2,42	108,05			29,35	115,42	100	52,5
4	K	6	1	168	114	2540	60	88	60	8,6	2	26	24	0,14	1,95	93,65			UN	152,16	80	20,83
5	K	6	7	UN	76	3295	108	44	188,7	7,2	1,1	35	6	0,1	0,38	244,04			2,51	126,28	27,5	15,83
6	M	6	8	UN	81	3220	126	57	190	3,8	1,1	35	11	0,1	0,38	244,04			4,53	82,29	27,5	15,83
7																						
8	K	6	5	159	65	3125	99	70	UN	2,2	1,6	28	25	0,43	2,9	109,89			24,01	123,18	100	63,33
9	M	8	0	180	114	2230	101	82	207	6,3	UN	24	14	0,3	1,29	304,49			4,7	54,86	35,83	6,67
10	K	6	1	162	69	2800	108	60	UN	5,9	1,2	25	7	0,42	2,95	114,63			31,62	129,91	100	45,83
12	K	8	1	163	75	3515	55	93	58	8,6	1,1	29	10	0,09	1,12	71,45			20,34	237,56	80	18,33
13	M	8	4	182	92	1825	93	73	158	8,9	UN	31	4	0,22	0,63	369,6			1,27	90,57	28,33	11,67
14	M	6	1	190	83	1760	123	53	233	6,4	UN	33	4	0,53	0,72	704,85			0,87	47,87	26,67	0
15	M	8	2	180	81	1900	105	66	79	4,1	1,1	20	25	0,33	4,07	76,55			28,78	145,95	100	55
17	M	6	8	180	88	2120	118	60	UN	4,4	1,1	31	11	0,25	0,77	329,4			1,76	83,33	40,83	15,83
18	M	6	7	170	69	1975	96	62	104	8,8	1,3	24	33	0,44	3,27	107,5			37,99	138,71	100	55
20	M	6	3	UN	76	2407	126	63	225,1	6,9	1,3	33	16	0,29	0,77	335,11			1,32	96,27	43,33	15,83
21	M	6	7	180	84	2235	121	55	214	6,4	1	26	14	0,2	0,48	396,33			2,05	53,83	30	13,33
<b>CRRT pasienter</b>																						
11	K	6	6	170	80	600	46	130	UN	12,4	1,1	21	7	0,23	1,29	163,44	0,99	33	19,25	93,68	70,83	26,67
16																						
22	K	6	6	165	91	540	59	97	81	4,3	1	30	42	0,08	1,04	85,49	0,74	18,5	24,89	127,84	85,83	25,83
23	M	6	6	176	121	0	16	305	0	9,7	1,1	27	15	0,2	1,07	259,35	0,55	22,92	31,78	116,97	60,83	24,17

Tabell 14 - Individdata for alle pasienter ved 72 timer etter oppstart. **kjønn**, **DI** – Doserings intervall (time), **sofa** – SOFA score, **høyde** (cm), **vekt** (kg), **urin** - døgnurin (mL), **egfr** – eGFR(mL/min), **kreat** – plasma-kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ ), **CrCL** – kreatinin-clearance (mL/min), **karb** – karbamid (mmol/L), **inr**, **albu** – plasma-albumin (g/L), **bili** – bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ ), **Vd** – distribusjonsvolum av piperacillin (L/kg), **t1/2** – halveringstid av piperacillin ( $h^{-1}$ ), **CLpip** – piperacillin-clearance (mL/min), **SK** – sieving koeffisient, **CLcrtr** – kalkulert CRRT-clearance av piperacillin (mL/min), **Cmin** – bunn-konsentrasjon av piperacillin (mg/L), **Cmax** – topp-konsentrasjon av piperacillin (mg/L), **fT> 16mg/L** – prosent av tid over 16mg/mL, **fT> 64mg/L** – prosent av tid over 64mg/mL. UN – verdien ikke tilgjengelig, NA – verdien er ikke aktuelt

nr	kjønn	DI	sofa	høyde	vekt	urin	egfr	kreat	CrCL	karb	inr	albu	bili	Vd	t1/2	Clpip	SK	CLcrtr	Cmin	Cmax	fT> 16mg/L	fT> 64mg/L
<b>non-CRRT pasienter</b>																						
1	M	8	2	185	88	2340	86	79	115	9,1	1,1	27	23	0,31	1,2	260,46			1,84	94,2	44,17	12,5
2																						
3	M	6	1	180	92	2875	60	102	72	6,9	1,1	30	5	0,31	2,16	152,32			18,27	107,13	100	38,33
4	K	6	1	168	115	3260	70	77	82,3	9,3	1,2	26	22	0,27	3,3	107,66			36,95	133,01	99,17	52,5
5	K	6	5	UN	72	2800	102	53	231,1	7,3	1,2	34	8	0,3	0,66	380,41			0,8	80,22	35,83	13,33
6	M	6	7	UN	78	3130	134	49	191	3,3	1	37	9	0,62	0,86	646,63			2,52	106,1	33,33	0
7	M	6	4	UN	103	2515	64	104	UN	15,4	1,3	32	9	0,3	0,94	380,57			4,94	64,18	45	10,83
8	K	6	1	159	58	3960	101	69	98,9	3,4	1,4	26	16	0,21	0,9	156,09			36,07	144,92	90,83	32,5
9	M	8	0	180	115	2250	111	68	246	5	1,2	25	14	0,42	1,28	436,08			1,32	53,31	33,33	0
10	K	6	1	162	69	4525	107	61	UN	5,3	1,1	27	7	0,17	0,89	156,27			16,25	159,41	91,67	33,33
12																						
13																						
14	M	6	0	190	83	2100	121	55	UN	5,7	1	35	3	0,21	0,5	407,37			0,37	56,41	24,17	10
15	M	8	0	180	81	3050	105	66	67	3,6	1,1	22	15	0,37	2,63	130,76			13,92	116,97	97,5	34,17
17	M	6	8	180	87	3355	116	62	145	4,9	1	30	13	0,28	0,76	372,6			1,37	UN	28,33	9,17
18	M	6	7	170	66	2045	96	62	96	9	1,4	24	33	0,47	3,3	107,66			36,33	135,08	99,17	51,67
20	M	6	3	UN	76	2205	127	62	225	6,8	1,3	33	14	0,14	0,57	213,57			1,13	140,26	43,33	23,33
21	M	6	6	180	83	2860	119	58	216	5,8	0,9	29	19	0,2	0,48	396,36			1,88	102,48	22,5	10
<b>CRRT pasienter</b>																						
11	K	6	5	170	79	2536	50	121	UN	10,9	1	22	7	0,42	3,87	99,84	0,82	27,33	9,83	84,36	82,5	21,67
16																						
22	K	8	5	165	91	375	74	80	70	3,6	1,1	29	44	0,14	0,87	171,46	NA	NA	6,21	142,85	66,67	22,5
23	M	6	5	176	119	0	16	299	0	12,3	1,1	32	19	0,15	1,76	120,54	0,75	31,25	10,45	117,49	15	7,5

Tabell 15 – Oppnådde fT> 16mg/L og fT>64mg/L hos alle pasientene under hele oppfølgingstid.

id	24 timer etter behandlingsoppstart				48 timer etter behandlingsoppstart				72 timer etter behandlingsoppstart			
	% fT>16mg/L	oppnådd 100% fT>16mg/L	% fT>64mg/L	oppnådd ≥50% T>64mg/L	% fT>16mg/L	oppnådd 100% fT>16mg/L	% fT>64mg/L	oppnådd ≥50% T>64mg/L	% fT>16mg/L	oppnådd 100% fT>16mg/L	% fT>64mg/L	oppnådd ≥50% T>64mg/L
<b>non-CRRT pasientgruppe</b>												
1	37,5		0,83		37,5		7,5		44,17		12,5	
2	42,5		15,83									
3	99,17		39,17		100	1	52,5	1	100	1	38,33	
4	99,17		44,17		80		20,83		99,17		52,5	1
5	39,17		12,08		27,5		15,83		35,83		13,33	
6					27,5		15,83		33,33		0	
7									45		10,83	
8					100	1	63,33	1	90,83		32,5	
9	35		4,17		35,83		6,67		33,33		0	
10	99,17		60	1	100	1	45,83		91,67		33,33	
12	95,83		27,5		80		18,33					
13	46,67		13,46		28,33		11,67					
14	36,67		11,04		26,67		0		24,17		10	
15	99,17		78,33	1	100	1	55	1	97,5		34,17	
17	38,33		12,5		40,83		15,83		28,33		9,17	
18	88,33		18,33		100	1	55	1	99,17		51,67	1
20	35,83		13,33		43,33		15,83		43,33		23,33	
21	30		11,67		30		13,33		22,5		10	
<b>Total antall pasienter</b>				<b>2</b>		<b>5</b>		<b>4</b>		<b>1</b>		<b>2</b>
<b>CRRT pasientgruppe</b>												
11	89,17		18,33		70,83		26,67		82,5		21,67	
16	56,67		16,67									
22	99,17		72,5	1	85,83		25,83		66,67		22,5	
23	99,17		48,33		60,83		24,17		15		7,5	
<b>Total antall pasienter</b>				<b>1</b>		<b>0</b>		<b>0</b>		<b>0</b>		<b>0</b>

% fT>16mg/L – prosent av tid over 16mg/L, % fT>64mg/L – prosent av tid over 64mg/L, oppnådd 100% fT>16mg/L – antall pasienter som hadde oppnådd behandlingsmålet 100% fT>16mg/L, oppnådd ≥50% fT>64mg/L – antall pasienter som hadde oppnådd behandlingsmålet ≥50% fT>64mg/L



Tabell 16 – Farmakokinetiske parameterne fordelt på innleggesårsak. Total antall målinger=56, manglet=10

	Kardiovaskulær antall målinger=5	Pneumoni antall målinger=3	Postoperative komplikasjoner antall målinger=12	Septikemi antall målinger=12	Traume antall målinger=24	p
Vd(L)	18,4 (8,1 - 26,9)	28,5 (22,6 - )	24,6 (16,9 - 29,2)	25 (13,6 - 33,9)	23,5 (16,6 - 30)	0,657
Vd(L/kg)	0,15 (0,11 - 0,22)	0,31 (0,24 - )	0,28 (0,19 - 0,33)	0,29 (0,18 - 0,41)	0,29 (0,2 - 0,37)	0,178
ke	0,394 (0,218 - 0,643)	0,286 (0,228 - )	0,309 (0,199 - 0,759)	0,534 (0,301 - 0,871)	0,903 (0,58 - 1,153)	0,024
t1/2	1,8 (1,1 - 3,2)	2,4 (2,2 - )	2,3 (0,9 - 3,5)	1,3 (0,8 - 2,5)	0,767 (0,6 - 1,2)	0,024
CL(mL/min)	108 (53 - 190)	111 (108 - )	120 (81 - 285)	188 (111 - 343)	356 (177 - 397)	0,021

