

Kære Læsere af DASAIM's E-journal Club.

Så nærmer sommeren sig det er derfor tid til næste indlæg.

Artiklen der skal læses er

Crit Care. 2016 Apr 4;20(1):79. doi: 10.1186/s13054-016-1255-z.

Piperacillin concentration in relation to therapeutic range in critically ill patients - a prospective observational study.

<http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1255-z>

Der findes ligeledes en medfølgende editorial

We need to optimize piperacillin-tazobactam dosing in critically ill patients - but how?

<http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1348-8>

Baggrund

Antibiotika er en af hyppigste lægemidler administreret i kritisk syge patienter og dosis administreres efter generelle anbefalede doseringer. Piperacillin-tazobactam er et hydrofilt lægemiddel og udskilles primært gennem nyrerne, hvorfor dosis nedsættes i patienter med nyresvigt. Tidligere småstudier har vist store variationer i serum-piperacillin, hvilket kan resultere i underbehandling og problemer med udvikling af resistens. Blandt andet har et studie vist, at 3 daglige doser af piperacillin-tazobactam, som det anbefales på [medicin.dk](http://www.medicin.dk), hyppigt var associeret med subterapeutisk niveau trods nedsat nyrefunktion.

Metode

Studiet er et prospektivt, observationelt single-centerstudie. Patienter (n=6) med svær infektion indlagt på Intensivafdelingen, Universitetshospitalet i München i perioden september 2013 til september 2014 blev inkluderet. Patienterne fik 4 g/0,5 g piperacillin-tazobactam 2 eller 3 gange dagligt afhængigt af nyrefunktionen. Blodprøver blev taget før, under og efter piperacillin-tazobactam administration. Nyrefunktionen blev vurderet ved kreatinin clearance og 24 timers døgnurinopsamling. 28 dages mortalitet, antallet af dage ude af intensivafdelingen målt på dag 28 og CRP blev korreleret til piperacillin-koncentrationen i serum.

Kriterierne for opfyldelse af sufficient dosis var

Enten piperacillin over 22.5 mg/l i 100% af tiden (kriterium 1) eller at piperacillin var over 90 mg/l i mindst 50% af tiden (kriterium 2)

Dette på baggrund af antagelsen om, at minimal inhibitory concentration (MIC) var 16 mg/l, og en proteinbinding på 30%.

Den procentvise tid blev angivet ud fra flg. Som er kopieret fra artiklen for ikke at miste noget i oversættelsen.

For the determination of the percentage of time the PIP concentrations remained above 90 mg/L or 22.5 mg/L, we connected the different determined PIP concentration points between two consecutive PIPTAZ administrations and determined the time point at which the PIP concentration fell below 90 mg/L or 22.5 mg/L, respectively.

Resultater

Der blev taget median 29 (IQR 20-33) blodprøver til måling af piperacillin koncentrationen fra hver patient. De hyppigste årsager til infektion var pneumoni (n=36) og peritonit (n=7). Median APACHE II score var 24 (IQR 18–31).

10 patienter blev behandlet med dialyse.

Der var stor heterogenitet i de målte inter-patient piperacillin koncentrationer. På dag 1 varierede koncentrationerne fra 0.18 til 167 mg/l, og variationen var større på de følgende dage. Variationen i niveauerne afhang af nyrefunktionen; således var der mindre variation i patienter med nedsat nyrefunktion.

I patienter med høj kreatinin-clearance havde ingen patienter serum piperacillin over anbefalet niveau, mens næsten alle patienter med lav kreatinin-clearance (CrCl < 30ml/min) havde serum piperacillin over anbefalet niveau.

I patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (CrCl >65 mL/min og 30–65 mL/min) var det kun henholdsvis 0% og 50% der havde serum piperacillin over anbefalet niveau.

80% af patienterne i dialyse havde serum piperacillin over anbefalet niveau.

Serum piperacillin havde ingen relation med 28 dages mortalitet eller antallet af dage ude af intensivafdelingen.

Discussion

Patienter indlagt på intensiv med svær infektion udviser meget stor variation i piperacillinkoncentration i serum.

Studiet viste at der er en stærk sammenhæng mellem nyrefunktionen og serum piperacillin.

Specielt i patienter med kun mild eller moderat nedsat nyrefunktion (CrCl >65 mL/min and 30–65 mL/min) og piperacillin-tazobactam administreret 3 gange dagligt var der stor risiko for subterapeutiske niveauer i forhold til kriterierne anvendt i studiet.

Men det kan kraftigt diskuteres om de i studiet stillede kriterier er relevante, interessant er det at forfatterne i studiet ikke opgiver MIC værdier på deres egne isolater.

Hos patienter uden positive bakteriefund anvendes *P. aeruginosa* MIC breakpoint, som skeller en følsom fra en resistens population af bakterier = 16 mg/L, svt til studiet. Men da *P. aeruginosa* ikke kan forklare alle dyrkningsnegative patienter vil en meget stor del af patienterne være betydeligt overbehandlet ud fra et drabseffekt perspektiv, hvis man bruger kriterierne i studiet, og de er derved fejlagtigt placeret i gruppen med subterapeutiske niveauer.

Eksempler på MIC værdier for andre bakterier er oplyst af mikrobiologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital viser MIC værdier langt under 16mg/ml som er studiets kriterie.

MIC for H. influenzae, streptokokker og stafylokker (dog afhængig her af tazobactam) er 0,064 mg/L - mens E. coli, Klebsiella og andre enterobacteriaceae vil have et niveau på ca. 8 mg/L og anaerobe bakterier ca. 1 mg/L.

Det meget lave antal patienter med piperacillin under terapeutisk niveau skal derfor tages med forsigtighed og skal ikke stille spørgsmåltegn ved valget af Piperacillin-tazobactam, men studiet kan lede til refleksion over om der skal være tættere kontrol med serumniveauerne af administrerede antibiotika hos kritisk syge patienter.