



# GESTION DES ANTIBIOTIQUES CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL

## **Miet Schetz**

Département de Soins Intensifs, Hôpital Universitaire, Herestraat 49.  
3000 Leuven - Belgique. E.mail : [marie.schetz@uz.kuleuven.be](mailto:marie.schetz@uz.kuleuven.be)

## **INTRODUCTION**

Les patients hospitalisés aux unités de soins intensifs sont souvent atteints d'infections sévères, ce qui explique pourquoi les antibiotiques sont parmi les médicaments les plus souvent prescrits en réanimation. Une antibiothérapie précoce et adéquate s'est révélée déterminante pour la mortalité associée aux infections graves [1]. Ceci implique non seulement un antibiotique qui est actif contre les germes présents mais également un schéma de dosage qui tient compte aussi bien de la pharmacocinétique que de la pharmacodynamie de l'antibiotique. Une insuffisance rénale aiguë (IRA) affecte 4 % à 25 % des malades en réanimation. Dans les cas les plus sévères un recours aux techniques d'épuration extrarénale est nécessaire. Il est évident que la perte de fonction rénale exige une adaptation de la posologie des antibiotiques à élimination rénale importante. Cependant, ne considérer que la diminution de la fonction rénale est souvent insuffisante. En effet, l'IRA fait fréquemment partie d'une insuffisance multiviscérale et beaucoup d'autres aspects de l'état critique des patients en réanimation peuvent influencer la pharmacocinétique. C'est pourquoi un dosage correct des antibiotiques nécessite une approche individualisée, d'autant plus que la situation clinique peut changer rapidement. L'application d'une épuration extrarénale augmente encore la complexité. Ce chapitre discutera les principes généraux qui doivent permettre au clinicien de réduire les risques d'une antibiothérapie inappropriée chez les patients de réanimation atteints d'une IRA.

## **1. PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIE EN RÉANIMATION**

Les paramètres pharmacocinétiques des médicaments peuvent montrer des altérations considérables chez les patients en soins intensifs. Les altérations les plus fréquentes sont une augmentation du volume de distribution (Vd) de médicaments hydrophiles due à une expansion du volume extracellulaire, une modification de la liaison protéique (hypoalbuminémie, acidose,...) et une diminution de la clairance due à une insuffisance hépatique et/ou rénale [2-4].

Une posologie correcte d'un antibiotique nécessite également l'adaptation de concepts pharmacodynamiques [3-7]. La bactéricidie des bêta-lactamines, des glycopeptides et des oxazolidinones est lente (temps-dépendant). Le déterminant majeur de leur efficacité est le pourcentage de temps entre deux administrations avec des taux sériques au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) (Temps > CMI). Les fluoroquinolones et les aminosides sont des agents concentration-dépendants, qui tuent d'autant plus vite et plus intensément les bactéries que leur concentration sérique est plus élevée. Le paramètre pharmacodynamique le plus prédictif de leur efficacité thérapeutique est le rapport entre la Cmax et la CMI (Cmax/CMI) ou le rapport entre l'aire sous la courbe (ASC) et la CMI (ASC/CMI). Afin d'atteindre ces concentrations-pics élevées, le schéma posologique optimal des antibiotiques concentration-dépendants consiste en l'administration de doses élevées avec des intervalles prolongés entre deux administrations. Des schémas posologiques basés sur la pharmacodynamie augmentent non seulement l'efficacité thérapeutique, mais réduisent également la toxicité et le développement de résistance bactérienne [3].

## **2. EPURATION EXTRA-RÉNALE**

L'élimination de médicaments au cours d'une épuration extrarénale dépend des caractéristiques de la molécule et du traitement [8-12].

### **2.1. VOLUME DE DISTRIBUTION**

Il est évident que seule la fraction du médicament qui circule dans le compartiment plasmatique est disponible à une élimination extrarénale. Autrement dit, pour la plupart des médicaments qui ont un volume de distribution large, une épuration extrarénale ne nécessitera pas d'adaptation de la posologie. Même si le médicament est éliminé, la concentration plasmatique sera peu modifiée due à une libération continue de réserves tissulaires [13].

### **2.2. DIFFUSION OU CONVECTION**

Bien que certains médicaments puissent être adsorbés à la membrane, la majeure partie de l'élimination se fait au travers de la membrane. Ce transport de solutés peut utiliser la diffusion ou la convection.

#### **2.2.1 LE PRINCIPE D'ÉPURATION LIÉ À L'HÉMOFILTRATION**

C'est la convection où un ultrafiltrat, contenant l'eau plasmatique et les solutés, est produit par un gradient de pression transmembranaire. Le transport de solutés par convection est indépendant du poids moléculaire pour toutes les molécules dont le poids moléculaire est inférieur au «cut-off» de la membrane, qui se situe aux environs de 20 à 30 000 daltons pour les membranes utilisées actuellement. La majorité des médicaments ont un poids moléculaire en dessous de ce cut-off. La capacité d'une molécule de traverser la membrane d'hémofiltration est exprimée dans le coefficient de partage (S) ou le rapport entre la concentration du médicament dans l'ultrafiltrat (Cf) et dans le plasma (Cp) :  $S = C_f/C_p$

Le déterminant majeur du coefficient de partage est la fraction de la molécule liée aux protéines (FL) et, en pratique clinique, S peut être estimé par la fraction non-liée (1-FL) du médicament :  $S = (1-FL)$

En hémofiltration avec post-dilution, où le liquide de substitution est administré en aval du filtre, la clairance d'un médicament ( $Cl_{HFpost}$ ) dépend du débit d'ultrafiltration ( $Q_f$ ) et du coefficient de partage et peut être calculée comme suit :  $Cl_{HFpost} = S \times Q_f$

En prédilution, où le liquide de substitution est administré en amont du filtre, la clairance doit être corrigée pour la dilution pré-filtre [14] :

$$Cl_{HFpre} = S \times Q_f \times Q_b / (Q_b + Q_{s_{pre}})$$

$Q_b$  : flux sanguin

$Q_{s_{pre}}$  : débit de substitution en prédilution

### 2.2.2. PENDANT LA DIALYSE

Pendant la dialyse, le transport de solutés est basé sur un phénomène diffusif qui est dû au gradient de concentration entre le sang et le liquide de dialyse. Le transport transmembranaire par diffusion peut être quantifié par la saturation du liquide de dialyse ( $S_d$ ), qui est dérivée de la même façon que le coefficient de partage en divisant la concentration dans le liquide de dialyse ( $C_d$ ) par la concentration dans le plasma ( $C_p$ ) :  $S_d = C_d / C_p$

Puisque la diffusion est un processus qui est sensible au poids moléculaire des solutés,  $S_d$  dépend non seulement de la liaison aux protéines et des interactions entre le médicament et la membrane, mais également du poids moléculaire du médicament, des dimensions des pores, de l'épaisseur et de la surface de la membrane (caractéristiques de flux), et du rapport entre le flux sanguin ( $Q_b$ ) et le flux du liquide de dialyse ( $Q_d$ ). Ce rapport détermine le temps qui sera disponible pour la diffusion et influence particulièrement l'élimination de molécules plus larges comme la vancomycine, la teicoplanine, la daptomycine et la colistine qui demandent plus de temps pour saturer le liquide de dialyse. Ceci implique que pour un débit similaire ( $Q_f = Q_d$ ), la clairance de vancomycine sera plus élevée avec l'hémofiltration qu'avec l'hémodialyse [8]. En dialyse continue où le rapport  $Q_d/Q_b$  est bas, les petites molécules ont assez de temps pour saturer le liquide de dialyse et la liaison aux protéines devient le déterminant majeur de  $S_d$ . Cependant, pour les molécules plus larges,  $S_d$  est généralement inférieur à la fraction libre.

En hémodialyse continue, la clairance extracorporelle dépend de  $S_d$  et du  $Q_d$  et peut être calculée comme suit :  $Cl_{HD} = S_d \times Q_d$

La combinaison de convection et de diffusion complique le calcul de la clairance extracorporelle, dû aux interactions entre les deux mécanismes de transfert qui résultent en une surestimation de la clairance [15].

En conclusion, les clairances extracorporelles de médicaments durant des épurations extrarénales continues peuvent être calculées avec la connaissance du débit d'ultrafiltration / de liquide de dialyse et de la liaison aux protéines. Néanmoins, ces calculs supposent une liaison aux protéines normale et l'absence d'interactions médicament-membrane. En plus, en dialyse continue, ces calculs ne tiennent pas compte de l'effet que le poids moléculaire, le débit du liquide de dialyse, la membrane et les dépôts de protéines peuvent avoir sur la saturation du liquide de dialyse.

### 3. CONTRIBUTION DE CHACUNE DES CLAIRANCES

L'importance clinique de l'élimination extracorporelle d'un médicament dépend de sa contribution à la clairance totale, qui correspond à la somme de toutes les clairances « régionales » (extracorporelle, hépatique, rénale, autres voies, ...). Cette contribution est quantifiée par la clairance fractionnelle extracorporelle (FrEC) [8, 9] :

- $FrEC = Cl_{EC} / Cl_{EC} + Cl_{NR} + Cl_R$
- $Cl_{EC}$  = clairance extracorporelle
- $Cl_{NR}$  = clairance non-rénale
- $Cl_R$  = clairance rénale résiduelle

Une clairance régionale ne sera cliniquement importante que si sa contribution à la clairance totale dépasse les 25 %. Cela signifie que la clairance extracorporelle d'un médicament ne sera pas cliniquement importante (et ne nécessite donc pas d'adaptation de la posologie) si :

- La clairance extracorporelle est basse suite à une liaison aux protéines élevée ou d'un débit de filtration ou de dialyse peu important.
- L'élimination hépatique du médicament est prédominante.
- Le patient a une clairance rénale résiduelle importante, ce qui peut être le cas si le traitement extracorporel est utilisé pour des indications non-rénales.

Comme règle générale, les médicaments qui ont une élimination rénale importante nécessitent fréquemment une adaptation de la posologie durant une épuration extrarénale, surtout si leur Vd est limité et leur liaison protéique peu élevée. Il est évident que cette adaptation doit également respecter les principes de pharmacodynamie.

### 4. CONDUITE PRATIQUE PROPOSÉE

#### 4.1. UNE APPROCHE PRATIQUE À L'ADAPTATION DE LA POSOLOGIE DES ANTIBIOTIQUES EN IRA POURRAIT ÊTRE LA SUIVANTE

##### 4.1.1. DOSE DE CHARGE

La dose de charge initiale dépend seulement du Vd et doit être suffisamment élevée pour atteindre la cible pharmacodynamique. Les patients en réanimation ont souvent une expansion du compartiment extracellulaire, ce qui nécessite une augmentation de la dose de charge pour les antibiotiques à distribution essentiellement plasmatique comme les aminosides [2, 4]. Pour les antibiotiques à élimination principalement non rénale, une adaptation supplémentaire de la posologie n'est pas nécessaire, même si le malade est sous épuration extrarénale.

##### 4.1.2. LES MALADES ATTEINTS D'UNE INSUFFISANCE RÉNALE

La dose d'entretien des médicaments qui présentent une élimination rénale importante, doit être adaptée sans courir le risque d'échec thérapeutique. Ceci nécessite une réduction de la dose ou une prolongation de l'intervalle entre deux administrations. Pour les antibiotiques temps-dépendants, il est préférable de garder le rythme d'administration et de diminuer la dose individuelle, tandis que pour les antibiotiques concentration-dépendants, une administration plus espacée sera plus appropriée. Plusieurs sources d'information sur l'adaptation de la posologie en insuffisance rénale sont disponibles. Hélas, elles ne sont pas toujours concordantes [16].

#### 4.1.3. LES PATIENTS EN ÉPURATION EXTRARÉNALE

Ils auront besoin d'une adaptation de la posologie pour tous les médicaments dont la FrEC dépasse 0,25.

### 4.2. LES ETAPES 2 ET 3 PEUVENT UTILISER PLUSIEURS MÉTHODES

#### 4.2.1. UNE PREMIÈRE POSSIBILITÉ EST DE CONSULTER LA LITTÉRATURE DISPONIBLE

Néanmoins, les données sont limitées et fréquemment non généralisables à cause de l'hétérogénéité des malades et la multiplicité de modalités d'épuration extrarénale.

#### 4.2.2. UNE DEUXIÈME MÉTHODE CONSISTE À BASER LE DOSAGE D'ANTIBIOTIQUES SUR LA CLAIRANCE TOTALE DE CRÉATININE (CLCREAT)

La Clcreat représente la somme de la clairance extracorporelle et la clairance résiduelle du malade. Durant une hémofiltration continue la Clcreat égalise le débit d'ultrafiltration (Qf), tandis que le débit du liquide de dialyse (Qd) représente la Clcreat durant une hémodialyse continue. Les débits d'ultrafiltration et de dialyse qui étaient utilisés autrefois résultaient en une Clcreat entre 10 et 25 mL.min<sup>-1</sup>. Cependant, l'hémofiltration moderne utilise des débits plus élevés qui correspondent à une Clcreat entre 25 et 50 mL.min<sup>-1</sup>. Comme la plupart des firmes pharmaceutiques fournissent des directives de dosage basées sur la Clcreat, cette méthode est très simple et peut être utilisée dans la majorité des situations cliniques.

Elle résultera en une posologie inadéquate pour les médicaments à réabsorption importante et un surdosage de médicaments à sécrétion tubulaire importante. Un exemple du premier est la fluconazole, qui dans le rein normal subit une réabsorption tubulaire importante, ce qui résulte en une clairance rénale de 20-25ml/min. Puisque l'épuration ne remplace que la filtration glomérulaire et non pas la fonction tubulaire, la posologie de fluconazole durant une épuration extracorporelle avec une certaine Clcreat devra être plus élevée que chez un malade à insuffisance rénale à Clcreat comparable. En effet, la clairance de fluconazole durant une épuration extrarénale peut être plus importante que chez des malades à fonction rénale normale [17]. Un exemple de la deuxième situation est l'acyclovir donc la clairance rénale dépasse la filtration glomérulaire due à une sécrétion tubulaire. L'élimination extracorporelle de ce médicament est donc moins importante que pour un patient à insuffisance rénale à Clcreat comparable et, en conséquence, sa posologie doit être moins élevée.

#### 4.2.3. AUTRES MÉTHODES

D'autres ont proposé une approche beaucoup plus complexe, qui part de la dose anurique ou l'intervalle d'administration anurique avec des adaptations basées sur la FrEC [8, 9] :

- Dose de maintien = dose anurique / (1 - FrEC)
- Intervalle d'administration = intervalle anurique x (1 - FrEC)

#### 4.2.4. MÉDICAMENTS À MARGE THÉRAPEUTIQUE ÉTROITE OU AUX CIBLES PHARMACODYNAMIQUES SPÉCIFIQUES

Pour ceux-ci, il est indispensable de mesurer les taux plasmatiques. Ceci est le cas pour les aminosides dont la bactéricidie concentration-dépendante exige des concentrations-pic élevées, tandis que les concentrations résiduelles doivent

être basses pour éviter la toxicité. Le suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine est surtout important pour assurer son efficacité.

## **5. APPLICATION SUR QUELQUES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES**

### **5.1. BÊTA-LACTAMINES**

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques principalement temps-dépendants, ce qui explique la tendance à utiliser des perfusions prolongées ou continues, surtout pour les bêta-lactamines à demi-vie courte. La cible pharmacocinétique des bêta-lactamines est le  $T > CMI$ , qui doit être au moins 50 % pour les pénicillines, 60 - 70 % pour les céphalosporines et 40 % pour les carbapénèmes. D'autres auteurs ont suggéré que pour une bactéricidie optimale un  $T > CMI$  de 100 % avec une concentration libre des bêta-lactamines de 4 à 5 fois la CMI est nécessaire [7]. Ceci est particulièrement conseillé pour des infections graves, des sites infectés peu accessibles, des bactéries à susceptibilité réduite et des malades à défenses naturelles affaiblies.

Vu le  $V_d$  limité, la dose de charge des bêta-lactamines doit tenir compte d'une expansion du volume extracellulaire chez les malades en réanimation [2, 4]. L'élimination de la plupart des bêta-lactamines est corrélée à la filtration glomérulaire, ce qui nécessite une réduction de la posologie chez les malades présentant une insuffisance rénale. Afin de maintenir des concentrations au-dessus de la CMI, une réduction de la dose individuelle sera préférée à une administration plus espacée. La liaison protéique des bêta-lactamines varie considérablement, ce qui explique une élimination extracorporelle variable. Assurer une concentration adéquate des bêta-lactamines sera particulièrement difficile avec des traitements à haute efficacité, comme la dialyse intermittente, l'hémofiltration à haut volume ou les traitements semi-continus comme le SLED (sustained low-efficiency dialysis). La toxicité des bêta-lactamines est limitée et, afin d'assurer des taux efficaces, les doses peuvent être augmentées jusqu'à 30 % au dessus de la dose estimée sans risque d'effets toxiques.

### **5.2. FLUOROQUINOLONES**

La bactéricidie des fluoroquinolones est plutôt concentration-dépendante. Aussi bien le rapport  $C_{max}/CMI$  que l' $ASC/CMI$  ont été corrélés à leur efficacité. La cible thérapeutique dépend du pathogène et est le plus souvent un  $ASC/CMI$  au-dessus de 125 pour les germes gram négatifs et au-dessus de 30 à 40 pour les germes gram positifs [4].

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques lipophyliques à large diffusion tissulaire et intracellulaire (volume de distribution  $1,5$  à  $3 \text{ L.kg}^{-1}$ ) et les malades à expansion extracellulaire n'ont donc pas besoin d'une augmentation de la dose de charge [4]. Une adaptation de la posologie chez les malades en insuffisance rénale est seulement nécessaire pour les fluoroquinolones dont la contribution de la clairance rénale à l'élimination totale dépasse les 25 à 30 % (lévofloxacine, ciprofloxacine, ofloxacine). Pour ces derniers, une prolongation de l'intervalle est préférable à une diminution de la dose individuelle [18].

La liaison protéique des fluoroquinolones est généralement faible (20 à 40 %) et la clairance non-rénale est variable. La  $FrEC$  doit être déterminée pour chaque médicament individuel. Les fluoroquinolones n'ont pas de toxicité dose-dépendante ce qui permet une augmentation de 30 % au-dessus de la

dose recommandée afin de garantir un effet clinique efficace sans risques importants.

### 5.3. GLYCOPEPTIDES

Les glycopeptides ont une activité bactéricide plutôt temps-dépendante. Aussi bien le T > CMI (100 %) que le rapport ASC/CMI (>400) ont été proposés comme facteurs prédictifs de leur efficacité thérapeutique [4]. Historiquement des Cmin entre 5 et 15 mg.L<sup>-1</sup> étaient recommandés pour la vancomycine, mais récemment cette valeur a été augmentée jusqu'à 20 à 25 mg.L<sup>-1</sup> pour les infections « difficiles » en raison de l'apparition de souches de *S. Aureus* résistants à la méticilline (SARM) avec CMI élevée. La néphrotoxicité décrite autrefois était surtout due aux impuretés et la néphrotoxicité de la vancomycine purifiée est devenue faible. Aussi, l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique est surtout d'assurer son efficacité.

Chez les malades en réanimation, une expansion extracellulaire nécessite une dose de charge de la vancomycine plus élevée (au moins 15 à 20 mg.kg<sup>-1</sup>) [4]. L'élimination de la vancomycine étant en prédominance rénale (80 à 90 %), une insuffisance rénale exige une diminution substantielle de la dose de maintien, en préférant une diminution de la dose individuelle.

La vancomycine a une fixation protéique de 30 à 50 % et, son élimination étant de prédominance rénale, une élimination extracorporelle sera probablement significative. Puisque la vancomycine est une molécule dont le poids moléculaire est élevé (PM1450), son élimination extracorporelle est plus importante avec une thérapie convective que diffusive [8]. Ceci renforce encore l'importance d'un suivi thérapeutique individualisé.

### 5.4. AMINOSIDES

Bien que les aminosides étaient un peu passés à l'arrière-plan, l'apparition croissante de germes multirésistants a mené à leur réapparition [19]. Les aminosides sont des antibiotiques concentration-dépendants dont la cible pharmacodynamique est la Cmax/CMI, tandis que leur toxicité est corrélée à l'exposition, exprimée par la Cmin ou l'ASC, de là leur administration en doses uniques journalières.

Etant hydrophile, le volume de distribution des aminosides se situe entre 0,1 et 0,3 L.kg<sup>-1</sup> mais est souvent augmenté chez les malades en réanimation [2-4], ce qui nécessite une augmentation de la dose de charge. Pour la gentamicine et la tobramycine, des doses de 5 à 7 mg.kg<sup>-1</sup> (amikacine 20 à 30 mg.kg<sup>-1</sup>) ont été proposées, afin d'atteindre des taux plasmatiques de 10 à 20 mg.L<sup>-1</sup> (40 à 60 mg.L<sup>-1</sup>) [2, 19]. Ceci est particulièrement important si la présence de germes résistants est à craindre. L'adaptation de la posologie chez les malades en insuffisance rénale est inévitablement un compromis entre l'efficacité et la toxicité [19, 20] et consiste en une prolongation de l'intervalle entre deux administrations. Ceci nécessite une approche individualisée, aidée par un suivi thérapeutique pharmacologique.

Puisque les aminosides ont une liaison protéique peu élevée et une élimination à prédominance rénale, l'usage d'une épuration extrarénale permet une élimination significative et l'administration précoce d'une dose suivante. Chez un malade sous hémodialyse intermittente, il est conseillé d'administrer les aminosides quelques heures avant le traitement extracorporel [13]. Ceci permet

des Cmax adéquates suivies d'une réduction rapide des taux plasmatiques et, en conséquence, une toxicité réduite. Vu la marge thérapeutique étroite, le monitoring des taux plasmatiques, effectué dès les premières doses, est indispensable afin d'assurer un traitement efficace et non-toxique.

## **CONCLUSION**

La posologie correcte des antibiotiques chez les malades en réanimation demande de prêter attention aux altérations pharmacocinétiques induite par l'état critique et la défaillance d'organes et aux caractéristiques pharmacodynamiques des différentes classes d'antibiotiques. L'application d'une épuration extrarénale complique la gestion des antibiotiques, ce qui est d'autant plus le cas si le traitement est intermittent.

L'adaptation de la posologie durant une épuration extrarénale continue peut suivre plusieurs méthodes. La méthode la plus simple est une posologie basée sur la clairance de la créatinine totale. Sa performance est acceptable pour la plupart des antibiotiques et ne nécessite pas la connaissance des paramètres pharmacocinétique du médicament.

D'autre part, il faut reconnaître que chez les malades en réanimation d'autres sources de variabilité pharmacocinétique peuvent s'avérer aussi importantes que le traitement extrarénal et que tous les essais cliniques montrent une grande variabilité inter-individuelle. En plus, ces sources de variabilité, incluant les altérations de la liaison protéique, du volume de distribution et de la clairance non rénale, sont peu quantifiables. En vue de cette notion d'incertitude, le clinicien devra faire recours au maximum au monitoring pharmacologique, particulièrement pour les antibiotiques à marge thérapeutique étroite.

Puisque, pour la plupart des malades en réanimation, les conséquences d'une antibiothérapie inadéquate sont beaucoup plus graves que les effets nuisibles d'un surdosage, en l'absence de taux plasmatiques, il est préférable d'aller vers des doses plus élevées. Ceci sera d'autant plus important pour les infections graves, les pathogènes à sensibilité réduite et les malades à défenses naturelles affaiblies.

---

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-474
- [2] Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:1009-1034
- [3] Garraffo R, Lavrut T. Signification clinique des corrélations pharmacocinétique / pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation. *Réanimation* 2005;14:264-275
- [4] Roberts JA, Lipmann J. Antibacterial dosing in intensive care. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:755-773
- [5] Bourgoin A, Martin C. Bases pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'antibiothérapie probabiliste. *Ann Fr Anesth Réan* 2004;23:626-630
- [6] Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, et al. Pharmacokinetics – pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis* 2007;44:79-86
- [7] Roberts JA, Paratz J, Paratz E, Krueger WA, Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:11-18

- 
- [8] Reetze-Bonorden P, Bohler J, Keller E. Drug dosage in patients during continuous renal replacement therapy: pharmacokinetic and therapeutic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:362-379
- [9] Schetz M, Ferdinande P, Van den Berghe G, et al. Pharmacokinetics of continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 1995;21:612-620
- [10] Bugge JF. Pharmacokinetics and drug dosing adjustments during continuous venovenous hemofiltration or hemodiafiltration in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:929-934
- [11] Schetz M. Drug dosing in continuous renal replacement therapy: general rules. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:645-651
- [12] Levraut J, Orban JC. Pharmacocinétique des antibiotiques et épuration extrarénale continue. *Réanimation* 2005;14:519-527
- [13] Mueller BA, Pasko DA, Sowinski KM. Higher renal replacement therapy dose delivery influences on drug therapy. *Artificial Organs* 2003;27:808-814
- [14] Clark WR, Hamburger RJ, Lysaght MJ. Effect of membrane composition and structure on solute removal and biocompatibility in hemodialysis. *Kidney Intern* 1999;56:2005-2015
- [15] Brunet S, Leblanc M, Geadah D, et al. Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates. *Am J Kidn Dis* 1999;34:486-492
- [16] Vidal L, Shavit M, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *BMJ* 2005;331:263-266
- [17] Bergner R, Hoffmann M, Riedel KD, et al. Fluconazole dosing in continuous veno-venous haemofiltration (CVVHF): need for a high daily dose of 800 mg. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1019-102
- [18] Czock D, rasche FM. Dose adjustment of ciprofloxacin in renal failure: reduce the dose or prolong the dosing interval? *Eur J med Res* 2005;10:145-148
- [19] Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Loui A. Back to the future: Using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis* 2007;45:753-760
- [20] Czock D, Giehl M, Keller F. A concept for pharmacokinetic-pharmacodynamic adjustment in renal impairment: the case of aminoglycosides. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:367-375