

Antibiyotiklerin Uzamış İnfüzyonu Çare mi?

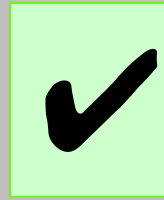
DR ALPAY AZAP

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

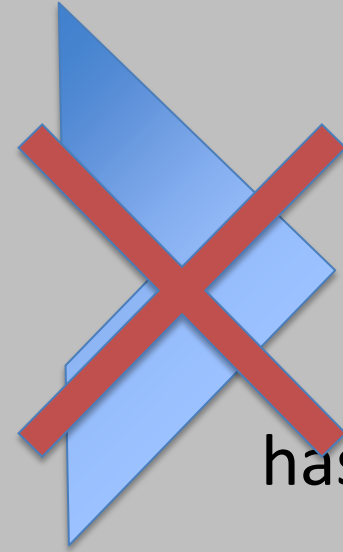
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD



bakteri



antibiyotik



hasta

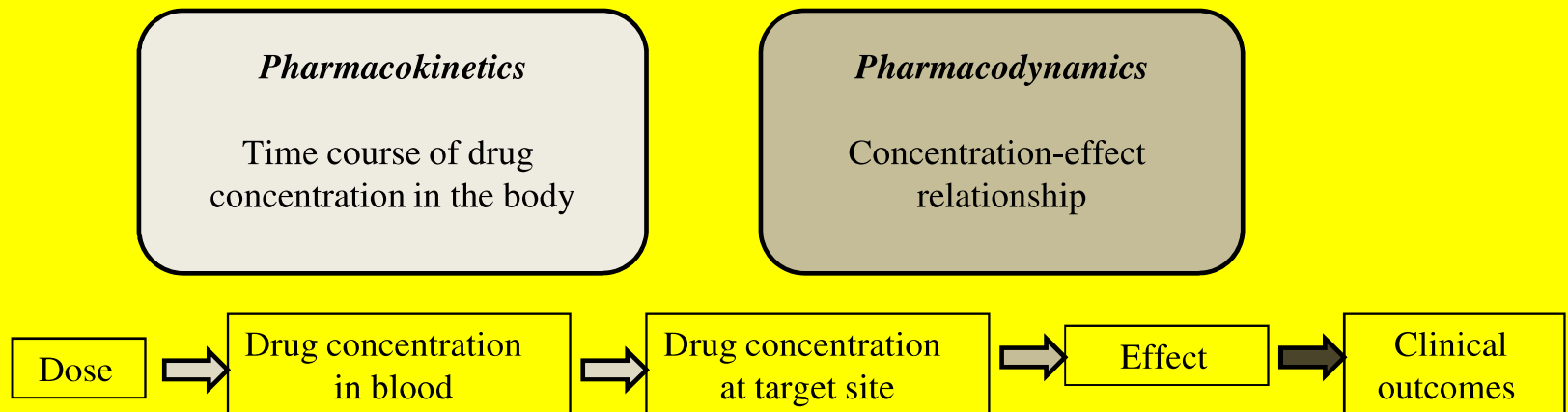
Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları Yeterli mi?

Farmakokinetik

Uygulanan ilaca vücudun etkisi

Farmakodinamik

Uygulanan ilacın vücuda etkisi

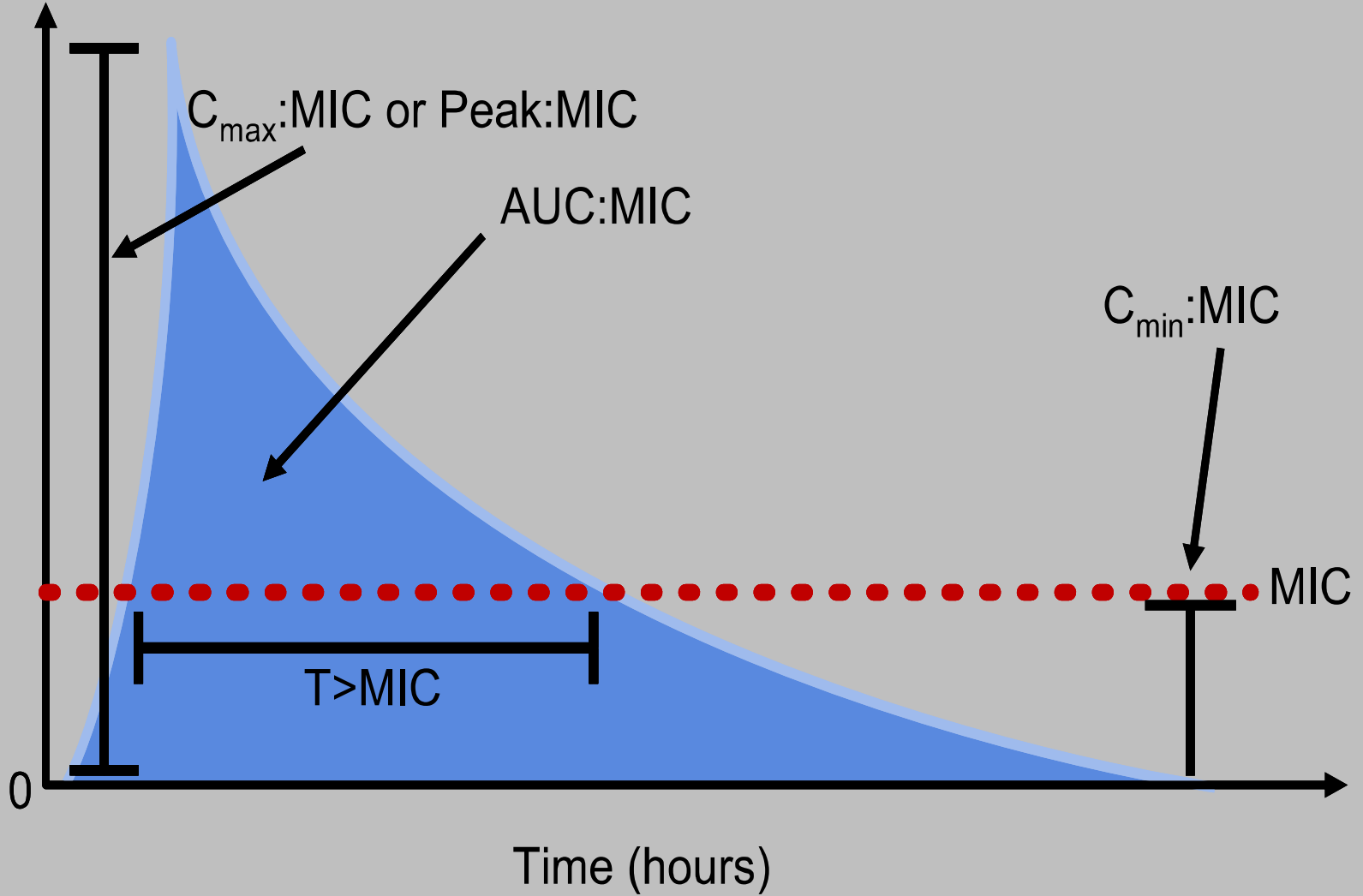


Farmakodinamik

Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK):

- ☹ İnvitro belirlenir
- ☹ Statik bir parametredir
- ☹ Öldürücü etkiyi göstermez
- ☹ 18-24 saat sonundaki durumu gösterir
- ☹ Antibiyotik sonrası etkiyi göstermez

Concentration



Asıl etkiyi gösteren serbest ilaç!

Proteine bağlanma ↑

Etkin konsantrasyon ↓

$C_{\max}$ / MİK

Florokinolonlar
Aminoglikozitler
Metronidazol
Telitromisin
Daptomisin
Q/D

T / MİK

Penisilinler
Sefalosporinler
Aztreonam
Karbapenemler
Vankomisin
Eritromisin
Klaritromisin
Linezolid
Tigesiklin
Doksisiklin
Klindamisin

AUC / MİK

Florokinolonlar
Vankomisin
Tigesiklin
Aminoglikozitler
Azitromisin
Linezolid
Tetrasiklinler
Q/D

Belirleyici Olan MİK ?

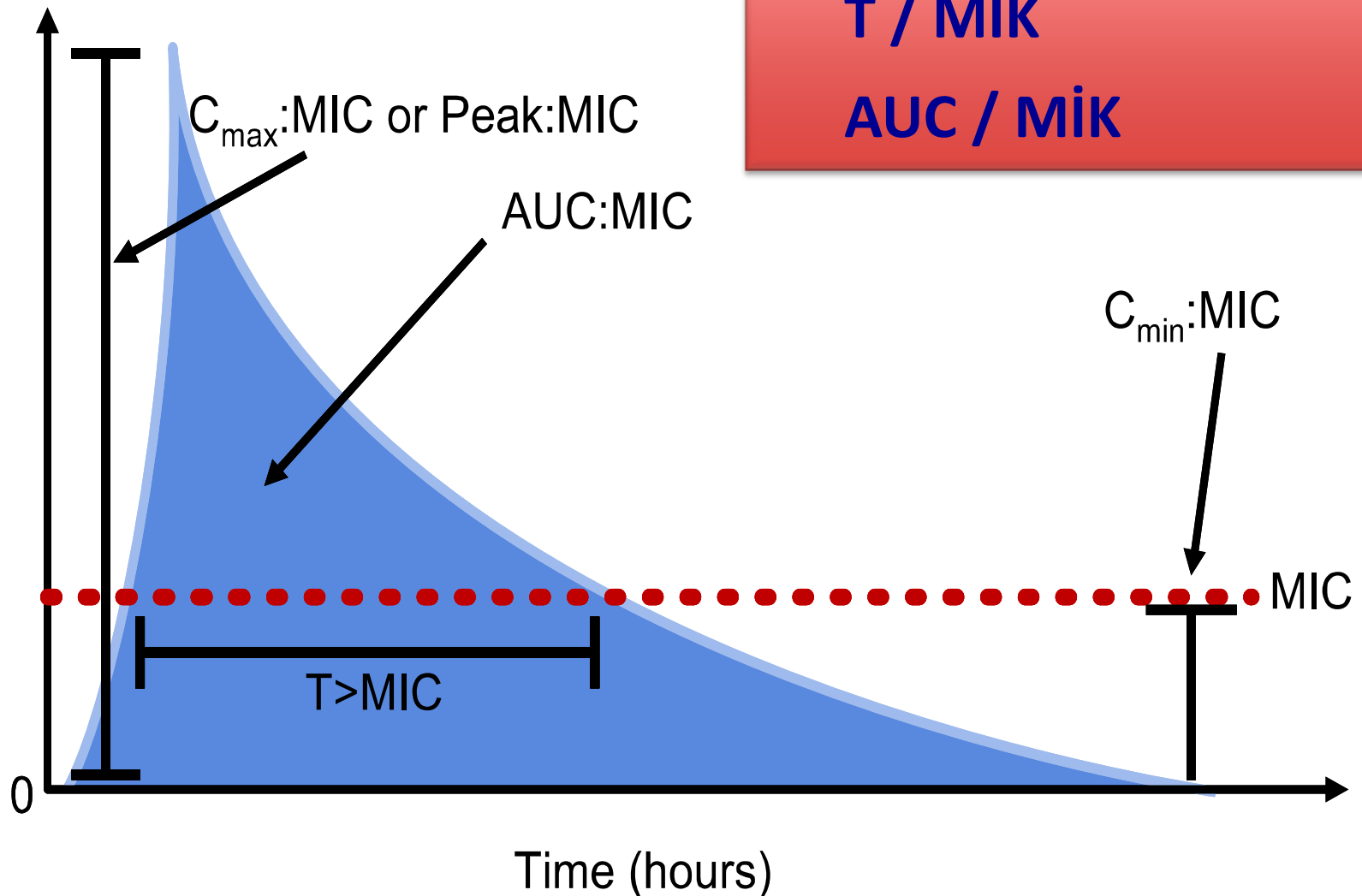
FD PARAMETRELER

$C_{\max}$ / MİK

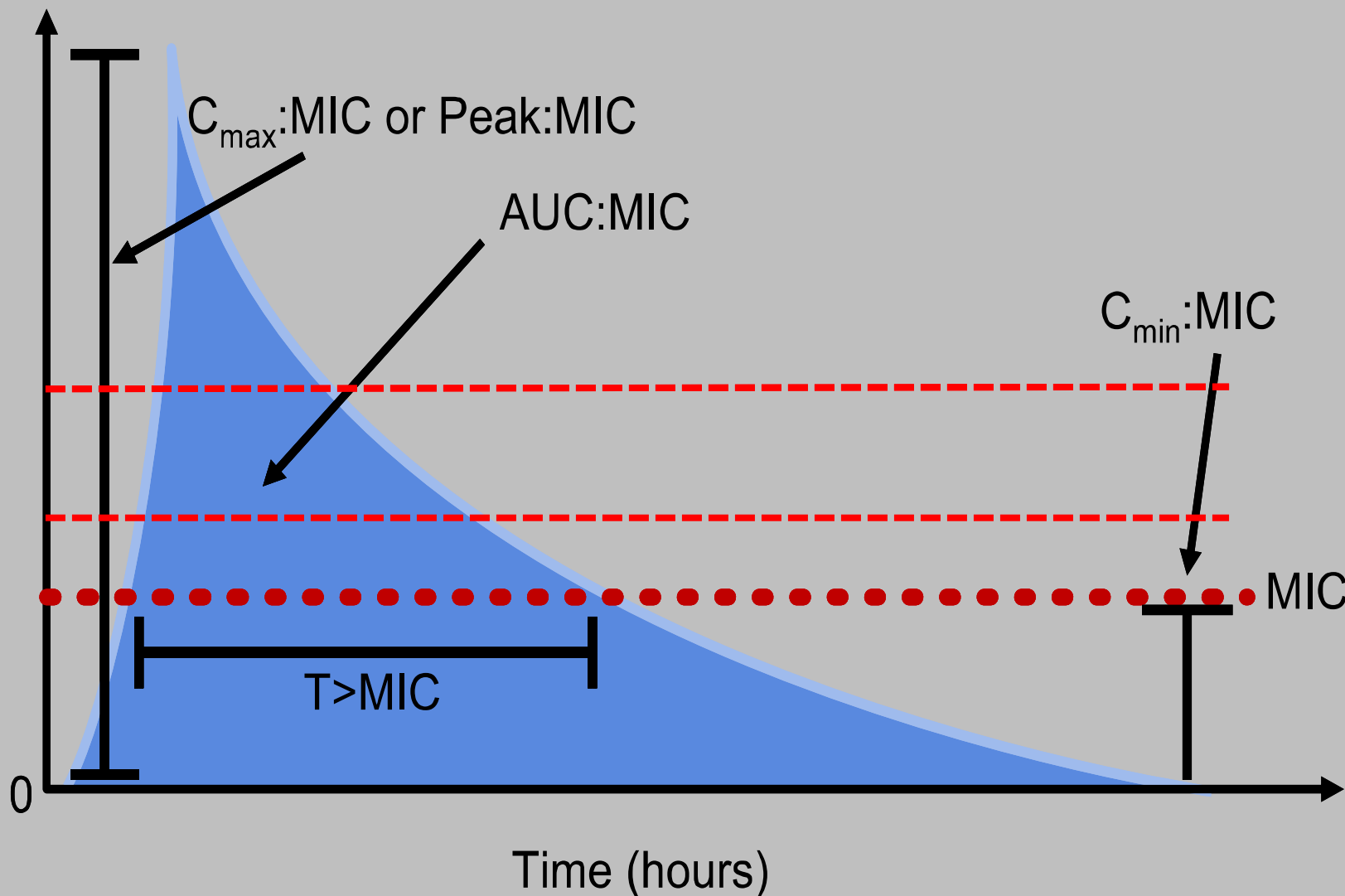
T / MİK

AUC / MİK

Concentration



Concentration



Monte Carlo Simülasyon Testi (MCS)

Kişiler arası farmakokinetik farklılıkları simüle ederek

$C_{\max}$, T ve AUC

tahmin etmeye yarayan matematik modelleme yöntemidir.

Hedef (FD) Değerlere Ulaşma Olasılığı (PTA)

Değişen MİK değerlerine karşılık konsantrasyon-zaman eğrisinde hedeflenen FD değerlere ulaşabilme olasılığı

BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

SÜRE BAĞIMLI ÖLDÜRÜCÜLER:

- ✓ Konsantrasyondan bağımsız etki
- ✓ PBP açılması anlık değil Zaman içerisinde gerçekleşir !
- ✓ T / MİK tüm beta-laktamlarda aynı değil

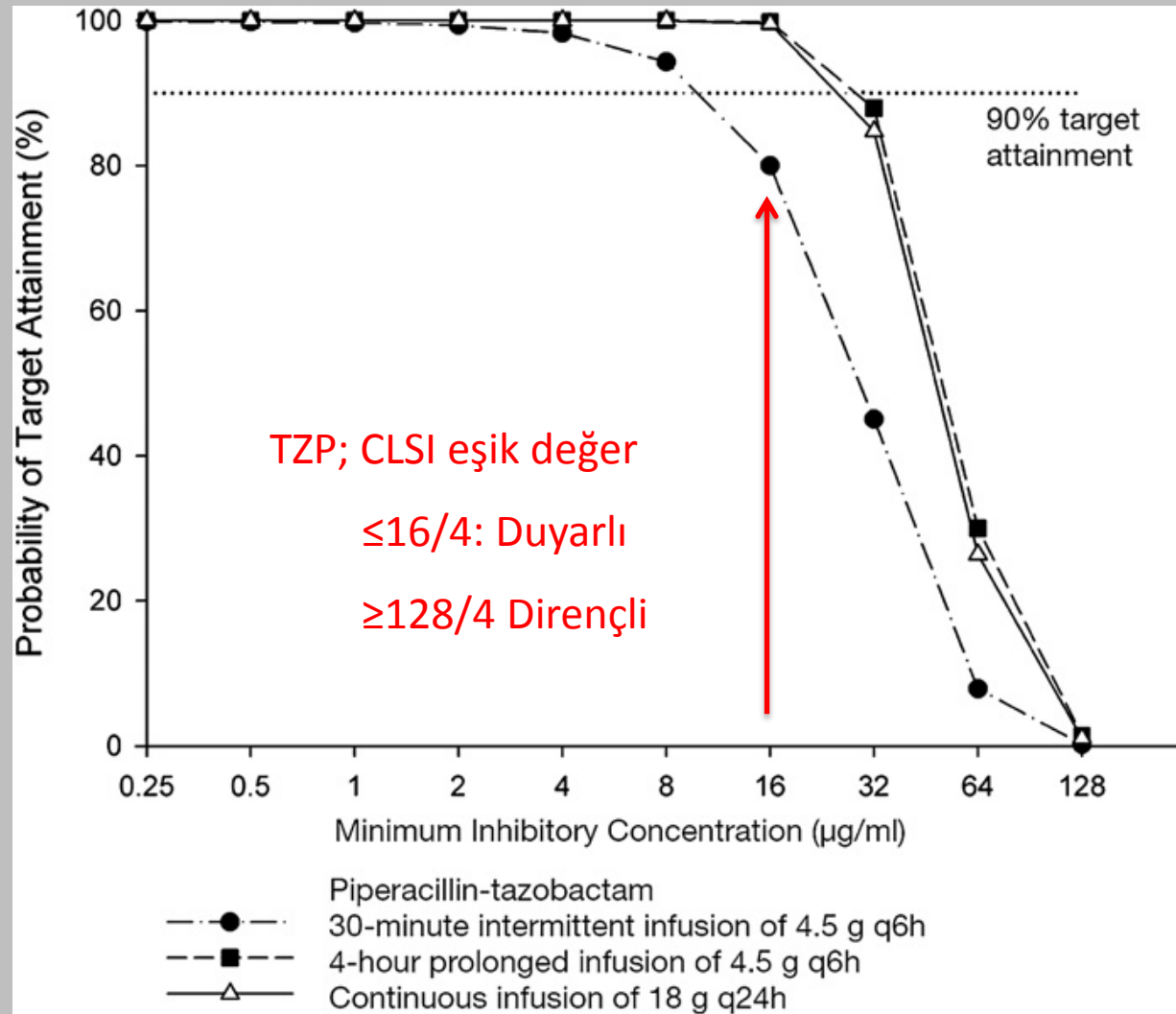
Statik etki:

Penisilin %30, Sefalosporinler %40, Karbapenemler %20

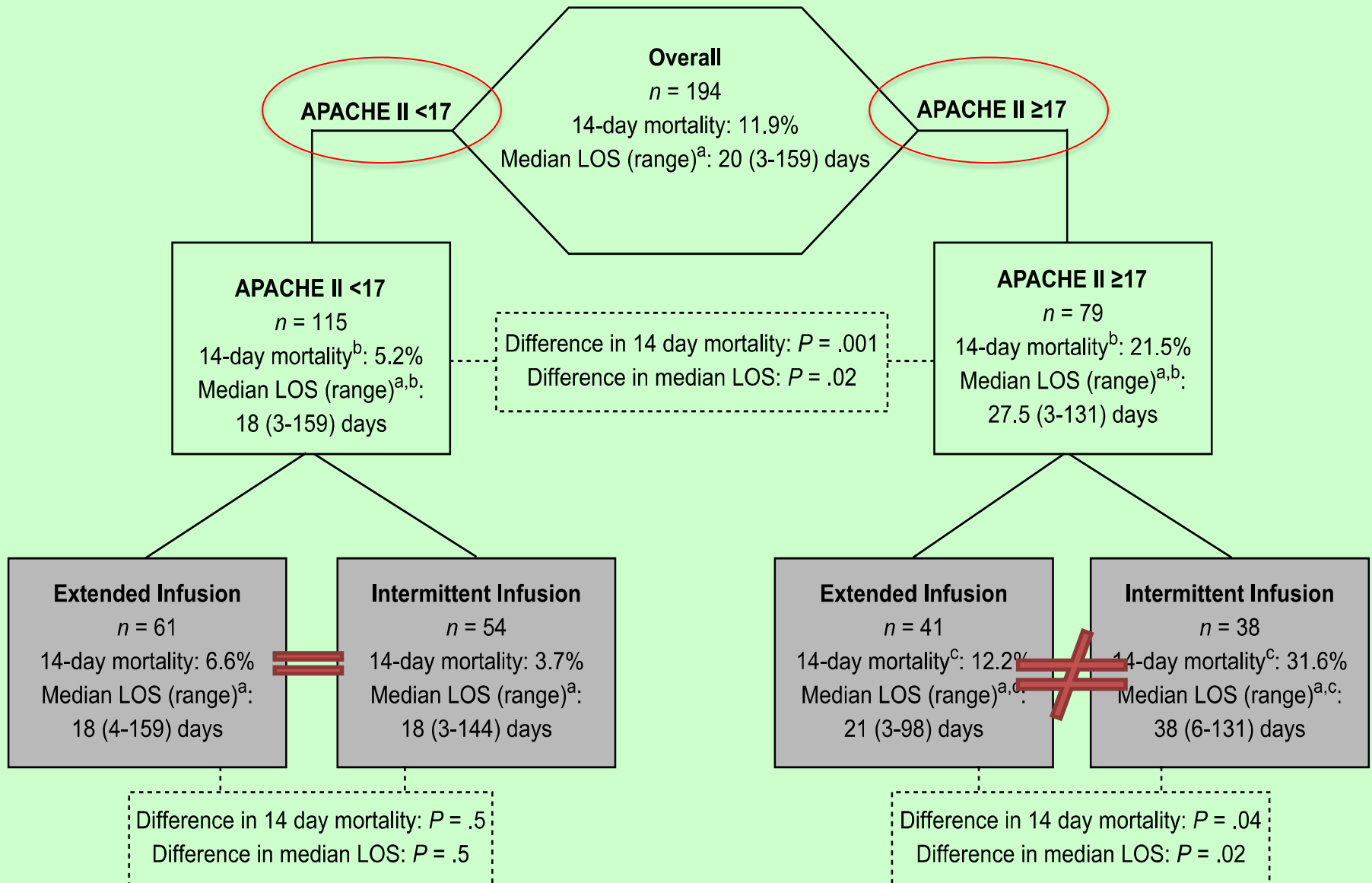
Sidal etki:

Penisilin %50, Sefalosporinler %60-70, Karbapenemler %40

Beta-laktamların Sürekli İnfüzyonu



TZP 4-6 x 3.375 0.5-1 saat infüzyon vs 3 x 3.375 4 saat infüzyon



Çok merkezli, retrospektif çalışma

YBÜ, Farklı Gram (-) patojenler

TZP aralıklı infüzyon vs sürekli infüzyon

Sağ kalımda 3 gün uzama, yatış süresinde kısalma

Pharmacotherapy 2011;31:767-75

Prospektif, HKP çalışması

Doz aralığının %70'i boyunca düzey ölçümü

MİK'in altına düşerse doz artırımı

Sağ kalımda uzama, yatış süresinde kısalma

Eur Resp J 2009;34:394-400

Meta-analiz sonuçları:

Beta-laktamların uzamış infüzyonunun klinik faydası YOK!!!

Crit Care Med 2009;37:2071-8

BMC Infect Dis 2011;11:8

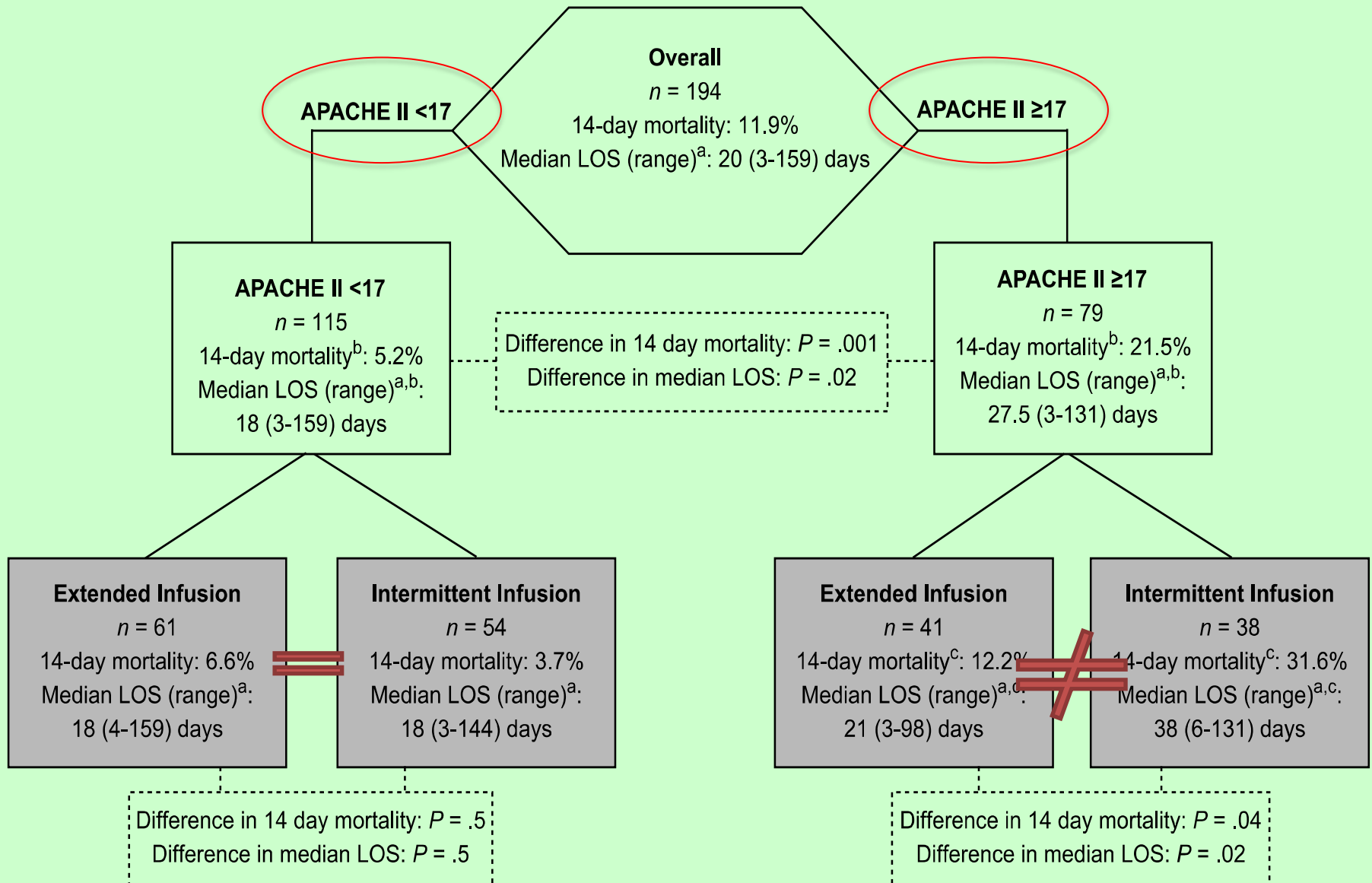
Lancet Infect Dis 2005;5:581-9

Farklı antibiyotikler bir arada değerlendirilmiş

Aralıklı infüzyon yapılan hastalara daha yüksek doz AB verilmiş

Çalışmalar hafif seyirli hasta gruplarında

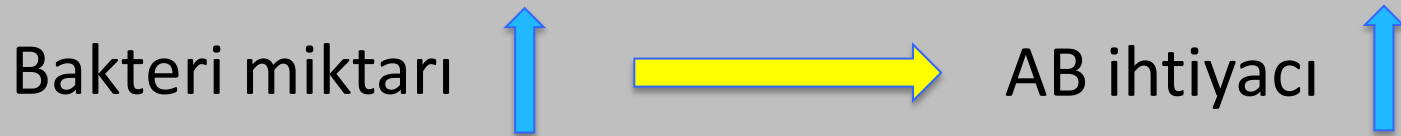
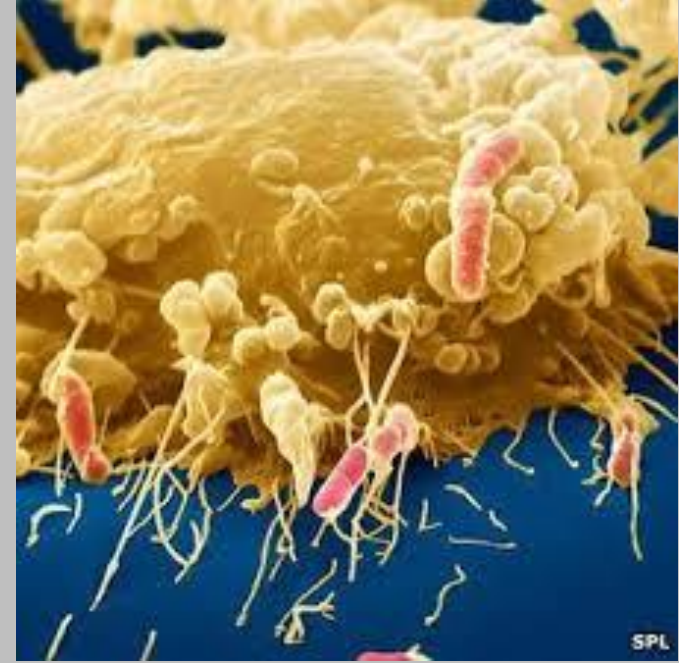
TZP 4-6 x 3.375 0.5-1 saat infüzyon vs 3 x 3.375 4 saat infüzyon



Hasta seçimi önemli!

Ağır hastalar antibiyotiğe daha çok ihtiyaç duyar!

Granülositlerin öldürme kapasitesi:
1-2 log₁₀ CFU/gram/gün



Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis

Matthew E. Falagas,^{1,2,4} Giannoula S. Tansarli,¹ Kazuro Ikawa,³ and Konstantinos Z. Vardakas^{1,2}

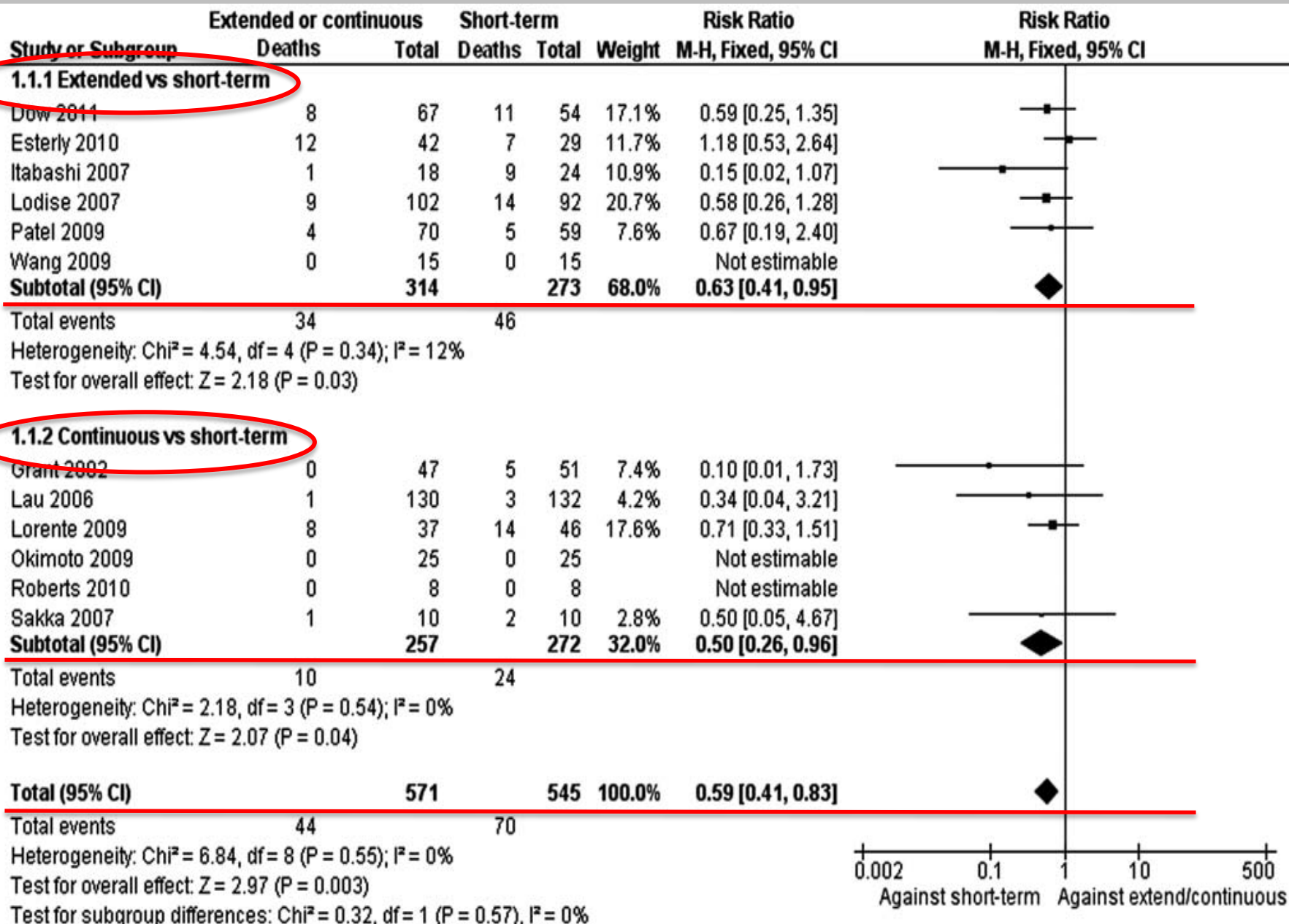
Metaanaliz: 14 çalışma 1229 hasta

Karbapenem ve TZP

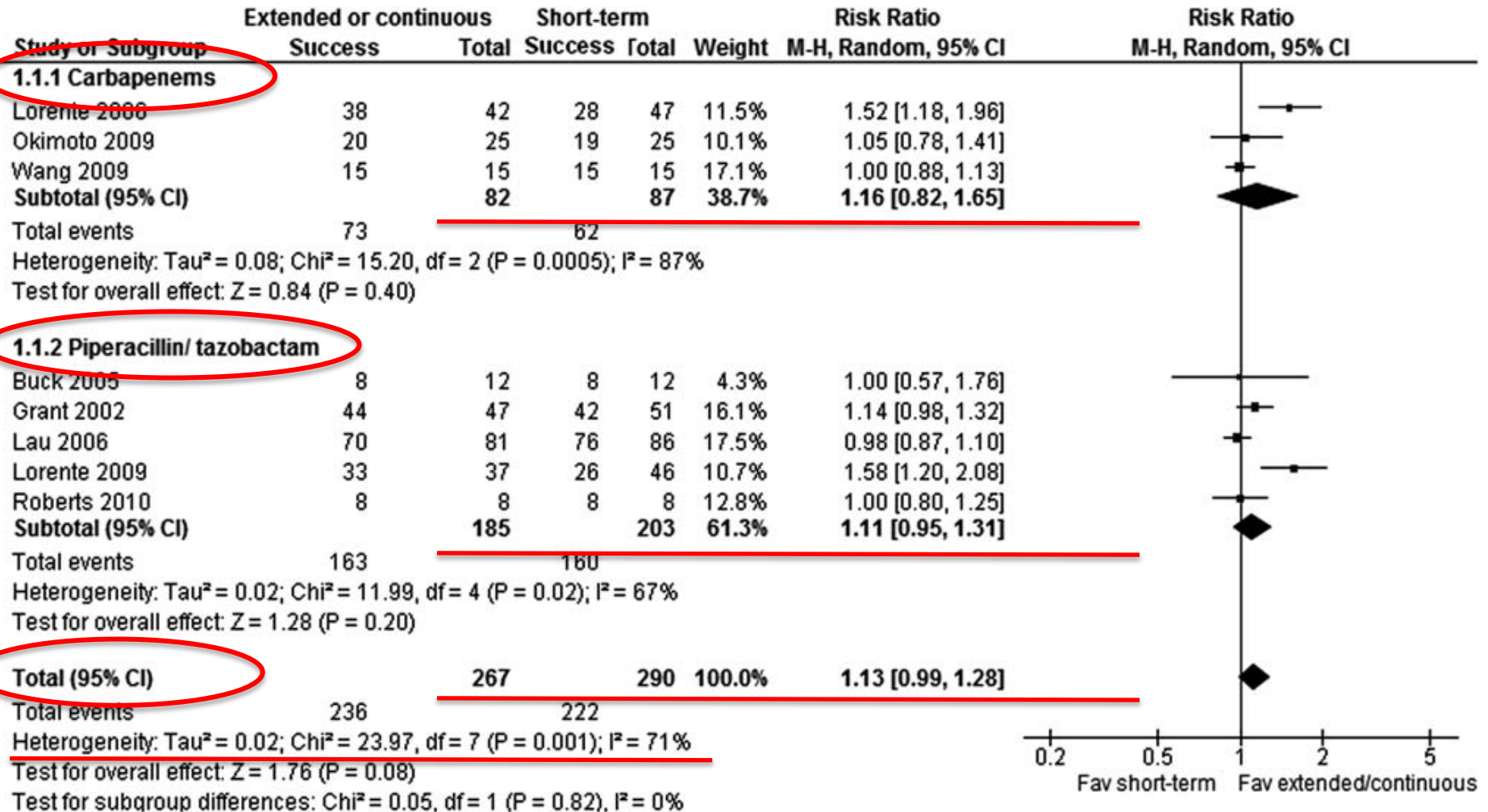
İnfüzyon süresi: uzamış (>3 saat) veya sürekli (24 saat)

vs kısa (20-60 dk)

Mortalite:



Klinik yanıt ?



“Prolonged vs intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: a narrative and systematic review”

J Crit Care 2014 Dec;29(6):1089-95

29 Çalışma: 18 RKÇ, 11 Gözlemsel

2209 hasta

Mortalite azalır: $RR=0.66$, %95 CI 0.53-0.83

Klinik başarı artar: $RR=1.12$, %95 CI 1.03-1.21

Gözlemsel: Mortalite: $RR=0.57$, %95 CI 0.43-0.76;

Klinik Başarı: $RR=1.34$, %95 CI 1.02-1.76

RKÇ: Mortalite $RR = 0.83$, %95 CI 0.57-1.21;

Klinik Başarı: $RR = 1.05$, %95 CI 0.99-1.12.

“Yüksek MİK değerine sahip bakterilerle infekte kritik hastaların tedavisinde uzamış infüzyonun etkisini gösterebilmek için RKÇ yapılmalıdır”

Effect of meropenem administration in extended infusion on the clinical outcome of febrile neutropenia: a retrospective observational study

J Antimicrob Chemother. 2014 Sep;69(9):2556-62

Geriye dönük, gözlemsel çalışma

AML veya KHN alıcısı FEN hastaları

MEM 3x1 g (4 saat infüzyon) vs MEM 3x1 gr kısa (30 dk) infüzyon

5. Günde tedavi başarısı 52/76 (%68.4) vs 36/88 (%40.9); $P < 0.001$

Uzamış infüzyon başarıyı belirliyor: OR: 3.13, %95 CI 1.61-6.10

Ek antibiyotik başlanma oranı: 20/76 (%26.3) vs 44/88 (%50.0); $P = 0.002$

Uzamış infüzyon kolunda; Ateş yanıtı daha hızlı ($P = 0.021$)

CRP düşüşü daha hızlı ($P = 0.037$)

Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Using Extended-Infusion Antimicrobial Regimens

Pharmacotherapy 2015;35(1):54–58

25 yaşında kadın hasta dilate KMP

LVAD ve RVAD cihazı birlikte uygulanmış

Post op komplikasyonlar (ABY, ARDS, entübasyon...)

Post op 113. günde *P. aeruginosa* bakteremisi (PET: VAD'lerde tutulum)

Sefepim başlanıyor. Kültürler: Negatifleşiyor

Sefepim tedavisinin 26. gününde *P. aeruginosa* üremesi.

MEM + AK 1 hafta ardından MEM 3 hafta

MEM tedavisinin 28.gününde *P.aeruginosa* üremesi

Sefepim 2g/gün (KBY) 3 saat infüzyon + Kolistin: Kan kültürleri:Üreme Yok

Tedavinin 13. günü: Kan kültürleri *P. aeruginosa*

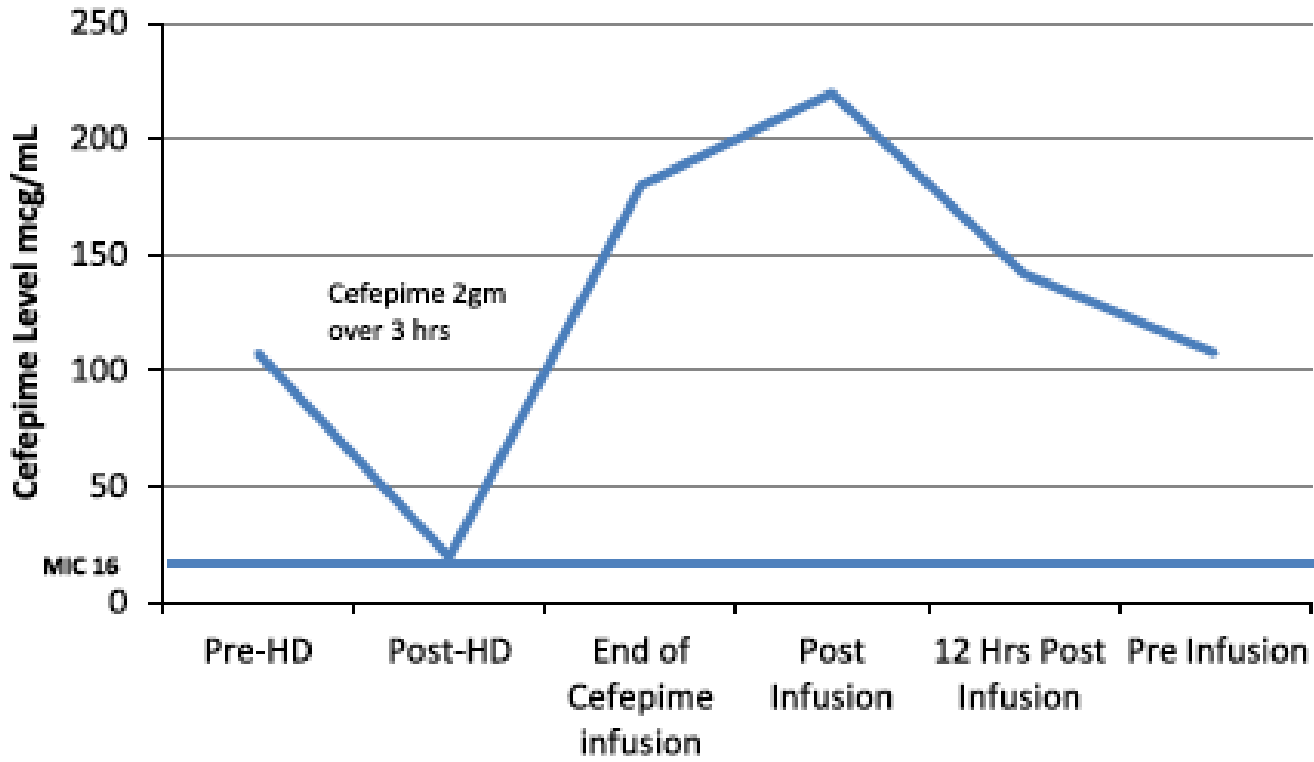
Table 1. Antimicrobial Susceptibilities and MICs for *Pseudomonas aeruginosa* Blood Isolates During the Patient's Hospitalization

Antimicrobial	Hospital Day 124 ^a	Hospital Day 150 ^a	Hospital Day 178 ^b (MIC [μ g/ml])	Hospital Day 191 ^b (MIC [μ g/ml])
Amikacin	S	S	S (≤ 4)	S (≤ 4)
Cefepime	S	I	S (8)	I (16)
Ciprofloxacin	S	I	S (1)	I (2)
Gentamicin	S	S	S (≤ 1)	S (≤ 1)
Imipenem	S	S	R (8)	R (8)
Piperacillin/tazobactam	S	R	I (32/4)	I (32/4)
Aztreonam	S	R	S (8)	R (> 32)
Colistin	Not tested	Not tested	S (1)	S (0.25)
Meropenem	S	S	R (8)	R (8)

MIC = minimum inhibitory concentration; S = susceptible; I = intermediate; R = resistant.

^aSusceptibility was determined by Kirby-Bauer disk diffusion.

^bMICs were determined by broth microdilution.



Kan kültürleri: Pozitif

Hasta 40 gün sonra (post op 221. gün) eksitus

Use of meropenem by continuous infusion to treat a patient with a Bla(kpc-2)-positive *Klebsiella pneumoniae* blood stream infection

Surg Infect (Larchmt). 2011;12(4):325-7.

58 yaşında erkek hasta

Aort diseksiyonu sonrası ABY, YBÜ yatışı

Bakteremi: Bla(kpc-2)-positive *Klebsiella pneumoniae*

MEM 2g 8 saat infüzyon x 3, 6 hafta tedavi

Bakteriyolojik eradikasyon

Hasta taburcu, tdv sonrası 21. ayda hayatta

Continuous infusion meropenem and ticarcillin-clavulanate in pediatric cystic fibrosis patients

Pediatr Pulmonol. 2014 Mar;49(3):302-6

13 yaşında kistik fibrozis olgusu

Çoklu antibiyotik tedavileri ve yatış öyküsü

MDR *Inquilinus limosus*

MEM 0.5-6 g sürekli infüzyon + Tobramisin

SFT başlangıç değerlerine dönmüş.

Ataklar arasında uzama yok!

Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial

Joel M. Dulhunty,¹ Jason A. Roberts,¹ Joshua S. Davis,² Steven A. R. Webb,³ Rinaldo Bellomo,⁴ Charles Gomersall,⁵ Charudatt Shirwadkar,⁶ Glenn M. Eastwood,⁴ John Myburgh,⁷ David L. Paterson,⁸ and Jeffrey Lipman¹

Clinical Infectious Diseases 2013;56(2):236–44

Prospektif, çok merkezli (5 YBÜ), çift kör, RKÇ

TZP, TİK-Klav, Meropenem

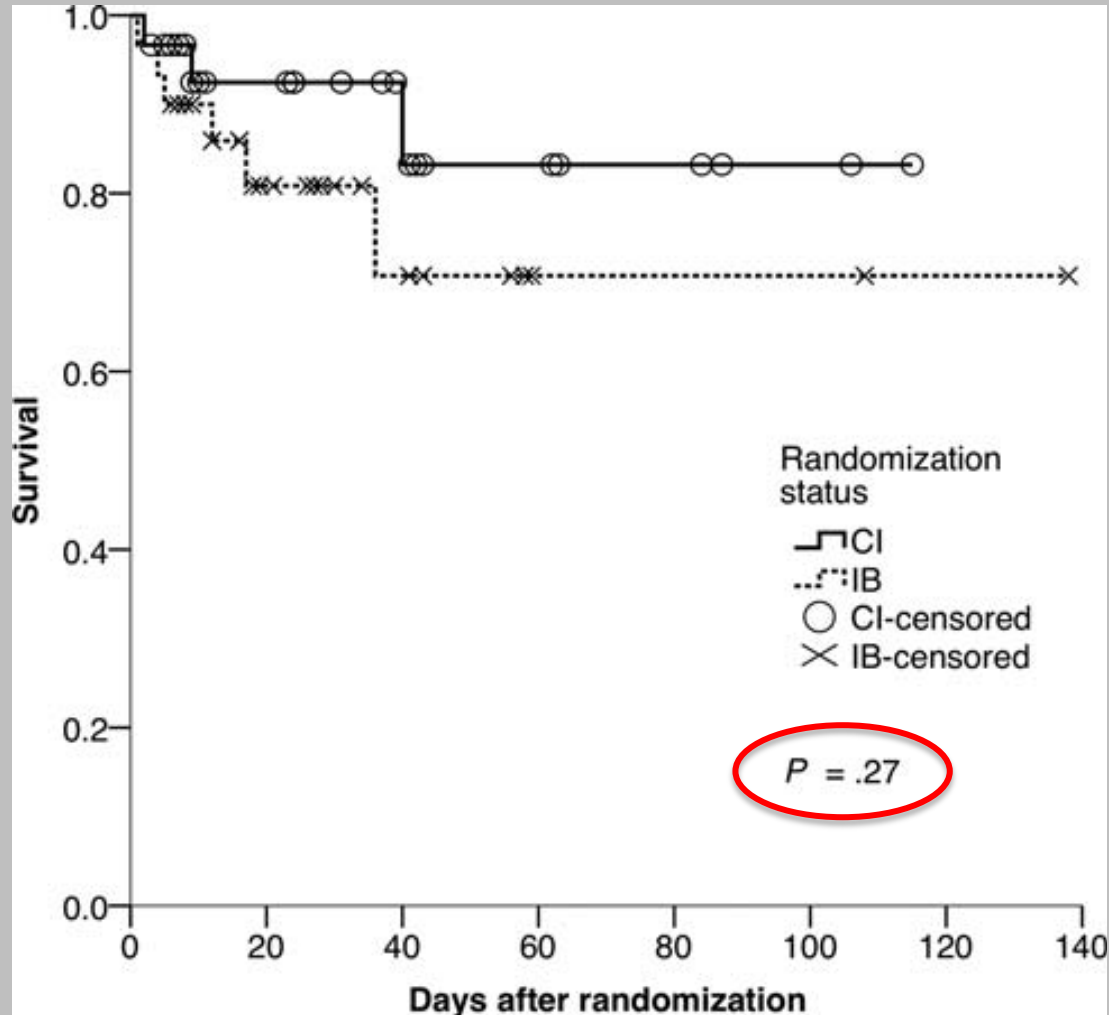
Septik şok gelişen 60 hasta: 30 hasta infüzyon, 30 hasta bolus

Tedavinin 3. ve 4. günlerinde serum plato düzeyleri ölçülmüş

Hedef: MİK üzerinde konsantrasyon elde etme !!!

Sürekli infüzyon yapılan hastalarda;
AB>MİK ve klinik yanıt oranı daha yüksek

Yanıt süresi, Hastanede kalış ve sağkalım farklı değil



Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial

Crit Care 2012 Jun 28;16(3):R113

Açık etiketli randomize çalışma, 240 hasta (120 vs 120)

YBÜ hastaları, altta yatan hastalıklar, APACHE skorları, önceden AB kullanımı, birlikte kullanılan antibiyotikler, bakteri direnç profili benzer
MEM 2g yükleme sonrası 1g 6 saat infüzyon x 4 (toplam 6g, 24s infüzyon)
MEM 3 x 2g (30 dakika)

Klinik Yanıt : % 83.0 vs % 75.0; P = 0.180

Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial

Crit Care 2012 Jun 28;16(3):R113

Mikrobiyolojik eradikasyon: %90.6 vs. %78.4; $P = 0.020$

Çok değişkenli analiz:

infüzyon mikrobiyolojik yanıtı belirleyen tek faktör: OR: 2.99 %95CI:1.05-8.44

YBÜ'de kalış süresi: 10 (7 -14) gün vs 12 (7-19) gün; $P = 0.044$

MEM kullanım süresi: 7 (6-8) gün vs 8 (7-10) gün; $P = 0.035$

Kullanılan toplam MEM dozu: 24 (21-32) gr vs 48 (42-60) gr; $P < 0.0001$

Standard versus prolonged doripenem infusion for treatment of gram-negative infections

Ann Pharmacother. 2013;47(7-8):999-1006

200 hasta, retrospektif, 106 kısa, 94 uzamış infüzyon

Doripenem 3x500 mg 1 s infüzyon vs 4 s infüzyon

Tüm hastalar: Klinik başarı, tedavi süresi ve yatış süreleri benzer ($P=0.336$)

Yatış süresi ve bakteriyolojik eradikasyon farksız

Ağır hastalarda klinik yanıt: %47.6 vs % 72.2, $P=0.017$)

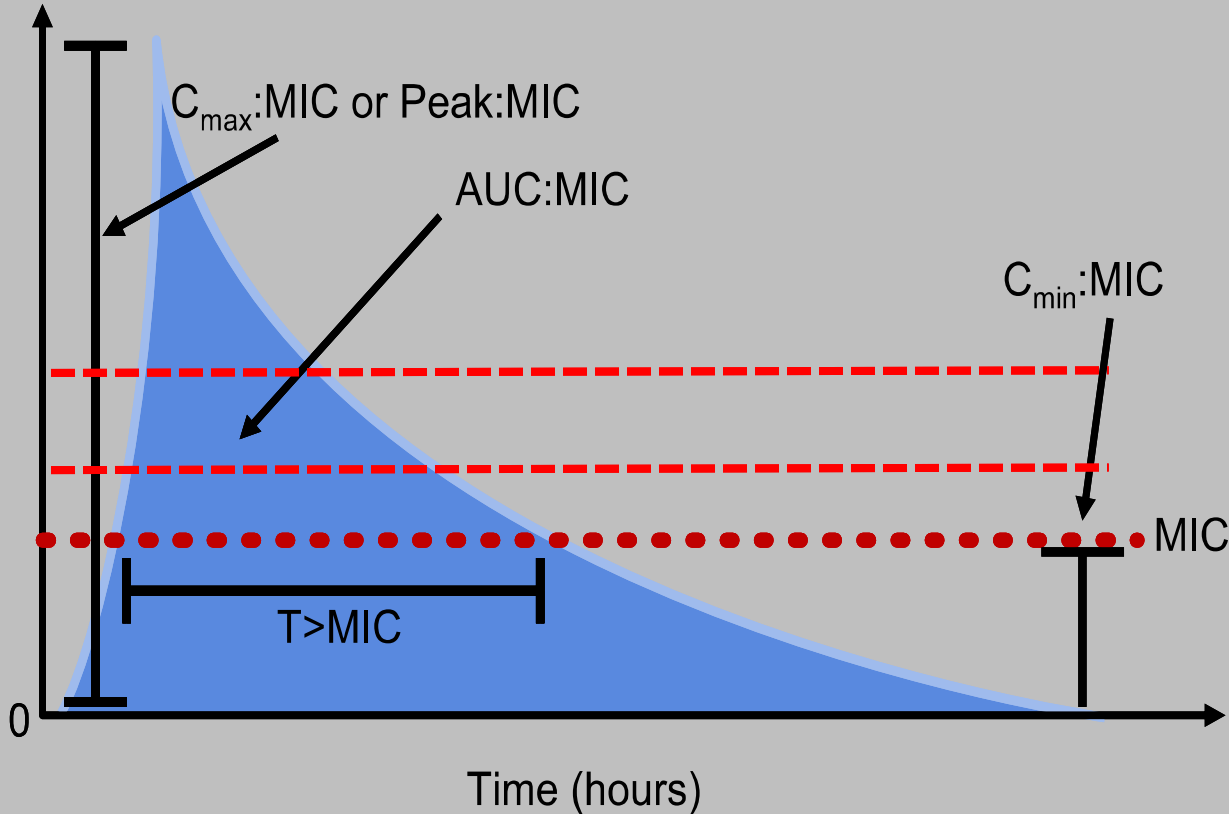
Ağır hastalarda kısa infüzyon klinik yanıtsızlığı 5.5 kat artırıyor!

Kısa infüzyon uygulanan ağır hastalarda 90 gün içinde infeksiyon tekrarı ve ölüm olasılığı daha fazla; $P<0.05$

SONUÇ:

Uzamış infüzyon özellikle ağır hastalarda daha başarılı
Dirençli bakteri tedavisi ile ilgili yeterli RKÇ çalışma yok ama PD temeli sağlam

Concentration



Personelin eğitimi (infüzyon setinin yıkanması vb)

Bir damar yolunun bu işe ayrılması

İlacın stabilitesi

Crit Care Clin 27 (2011) 77–93

Table 1
Room temperature and refrigerator stability of commonly used beta-lactam antibiotics

Antibiotic	Concentration	Room Temperature (h) (25° C)	Refrigerated (d) (4° C–5° C)
Ampicillin	<30 mg/mL	8	3
Cefepime	<280 mg/mL	24	7
Ceftazidime	20 mg/mL	24	7
Ceftriaxone	100 mg/mL	72	10
Doripenem	20 mg/mL	24	10
Imipenem	5 mg/mL	4	1
Meropenem	20 mg/mL	4	1
Nafcillin	40 mg/mL	24	4
Oxacillin	100 mg/mL	24	3
Penicillin G	500,000 units/mL	24	7
Piperacillin-tazobactam	20 mg/mL	24	7

A blurred background image of a rainbow with a bright light source, possibly the sun, creating a lens flare effect. The colors of the rainbow are soft and out of focus, with a prominent blue and white light source in the upper right quadrant.

Teşekkürler....

KİNOLON GRUBU ANTİBİYOTİKLER

Konsantrasyona bağlı etki gösterirler: $C_{\max}/MİK$

$AUC/MİK$ klinik yanıtla korele

Siprofloksasin $AUC/MİK$

>125 ise mikrobiyolojik yanıt: %86 klinik yanıt: %82

<125 ise mikrobiyolojik yanıt: %26 klinik yanıt: %42

<100 ise direnç gelişimi sık

Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1073–81.

Table 3. General PK characteristics of fluoroquinolone antibiotics and possible changes that can occur during fluid shifts in critically ill patients

Fluoroquinolone	Vd (L/kg)	Increased Vd with Fluid Shifts?	Decreased C_{max} with Fluid Shifts?	Plasma $T_{1/2}$ (hrs)	Protein Binding	Altered CL with Renal Dysfunction?	Normal Dose	Dose Adjustment in Renal Dysfunction?
Ciprofloxacin (157–159)	1.2–2.7	No	Yes	3 (4–5 hrs in the elderly)	20% to 40%	No	IV 400 mg 8 hourly	Yes
Levofloxacin (109–111)	0.92–1.36	No	Yes	6–8.9	24% to 38%	Yes	500–750 mg daily (May increase to 1000 mg daily in critically ill patients with sepsis)	a) CrCL = 20–49 mL/min → 250–500 mg daily; b) CrCL is 10–19 mL/min → 250–500 mg 48-hourly
Moxifloxacin (160–162)	2.45–3.55	No	Yes	9.3–15.6	39% to 52%	No	400 mg daily	No
Gatifloxacin (163, 164)	1.98–2.31	No	Yes	6.5–9.6	20%	Yes	400 mg daily	CrCL ≤40 mL/min → 400 mg initial dose followed by 200 mg 24-hourly

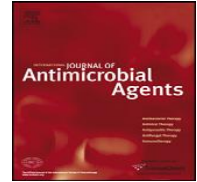
PK, pharmacokinetic; CL, clearance; CrCL, creatinine CL; C_{max} , maximum concentration; IV, intravenous.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



Ciprofloxacin use in critically ill patients: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches

Jean-Marie Conil^{a,b}, Bernard Georges^{a,b}, Anne de Lussy^a, Dalia Khachman^{c,d}, Thierry Seguin^a, Stéphanie Ruiz^a, Pierre Cougot^a, Olivier Fourcade^b, Georges Houin^c, Sylvie Saivin^{b,c,*}

70 YBÜ hasta

800 mg/gün siprofloksasin

MİK = 1 olan suşlarda; %10 olguda $C_{\max}/MİK > 8$

$AUC/MİK: 42.0 \pm 36$

Hastalar arası farklılık fazla

Düzey takibi yapılarak verilmeli

Optimizing ciprofloxacin dosing in intensive care unit patients through the use of population pharmacokinetic–pharmacodynamic analysis and Monte Carlo simulations

Dalia Khachman^{1–3}, Jean-Marie Conil^{4,5}, Bernard Georges^{4,5}, Sylvie Saivin^{3,5}, Georges Houin³, Pierre-Louis Toutain^{1,2} and Celine M. Laffont^{1,2*}

J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1798–1809

YBÜ, 102 hasta, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*

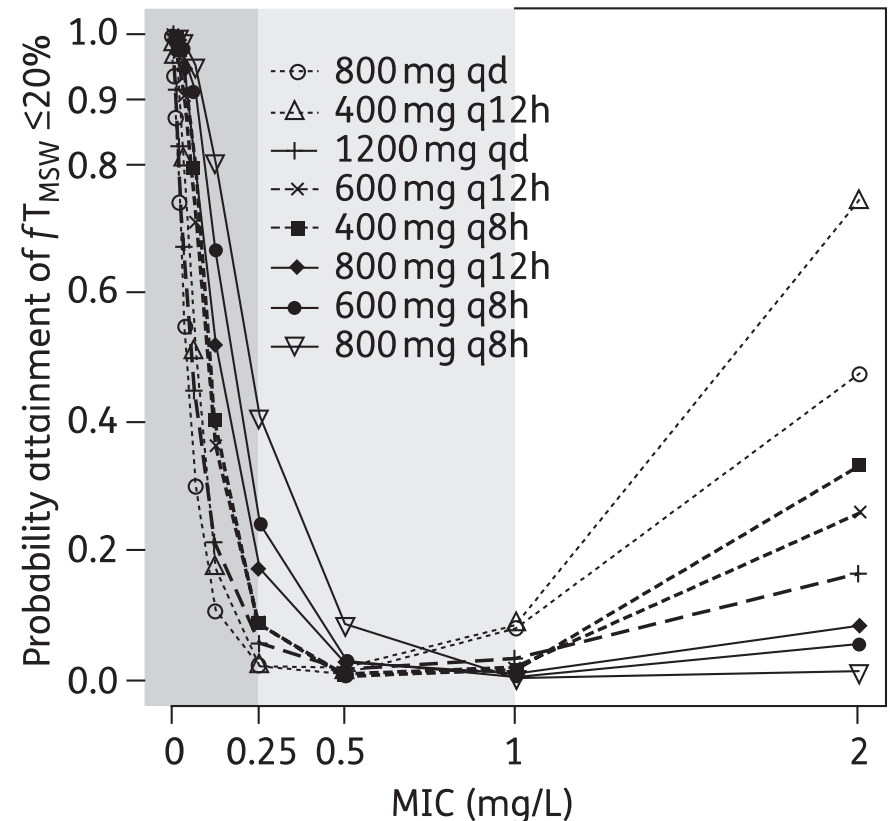
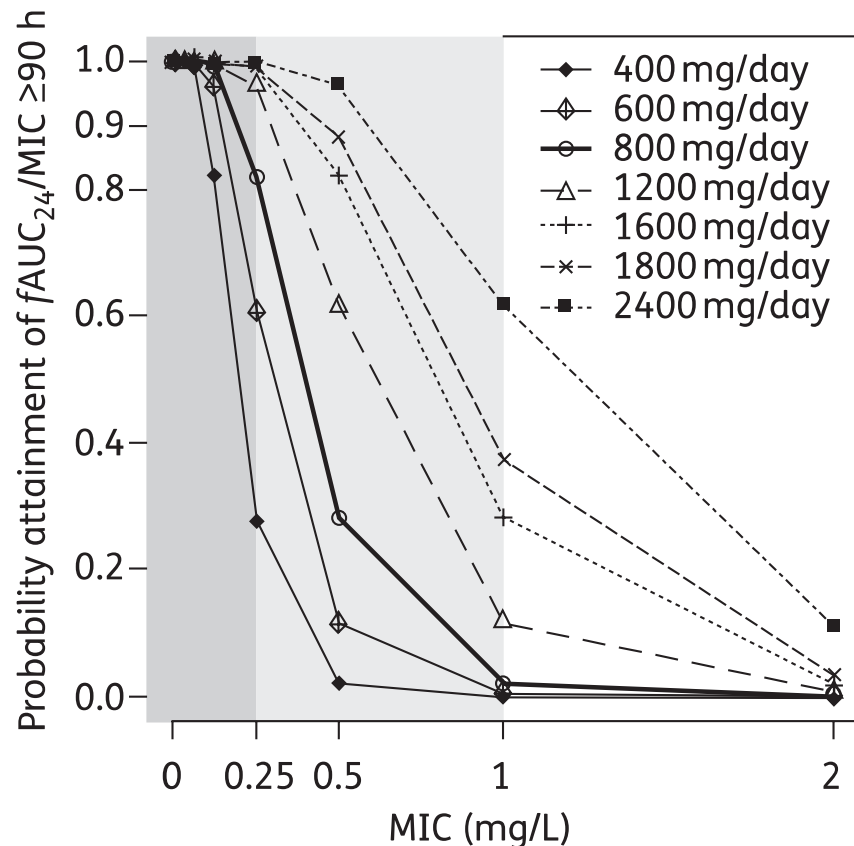
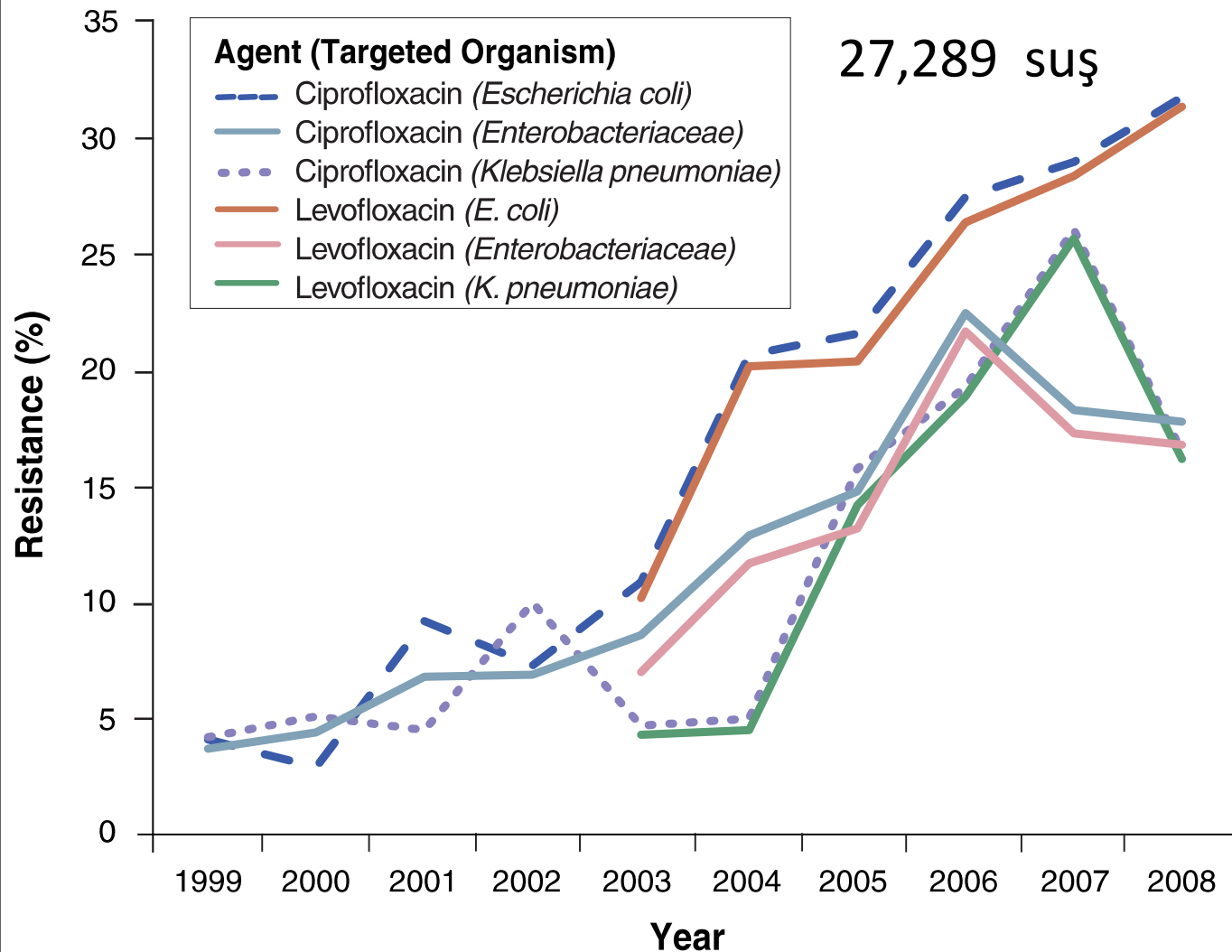
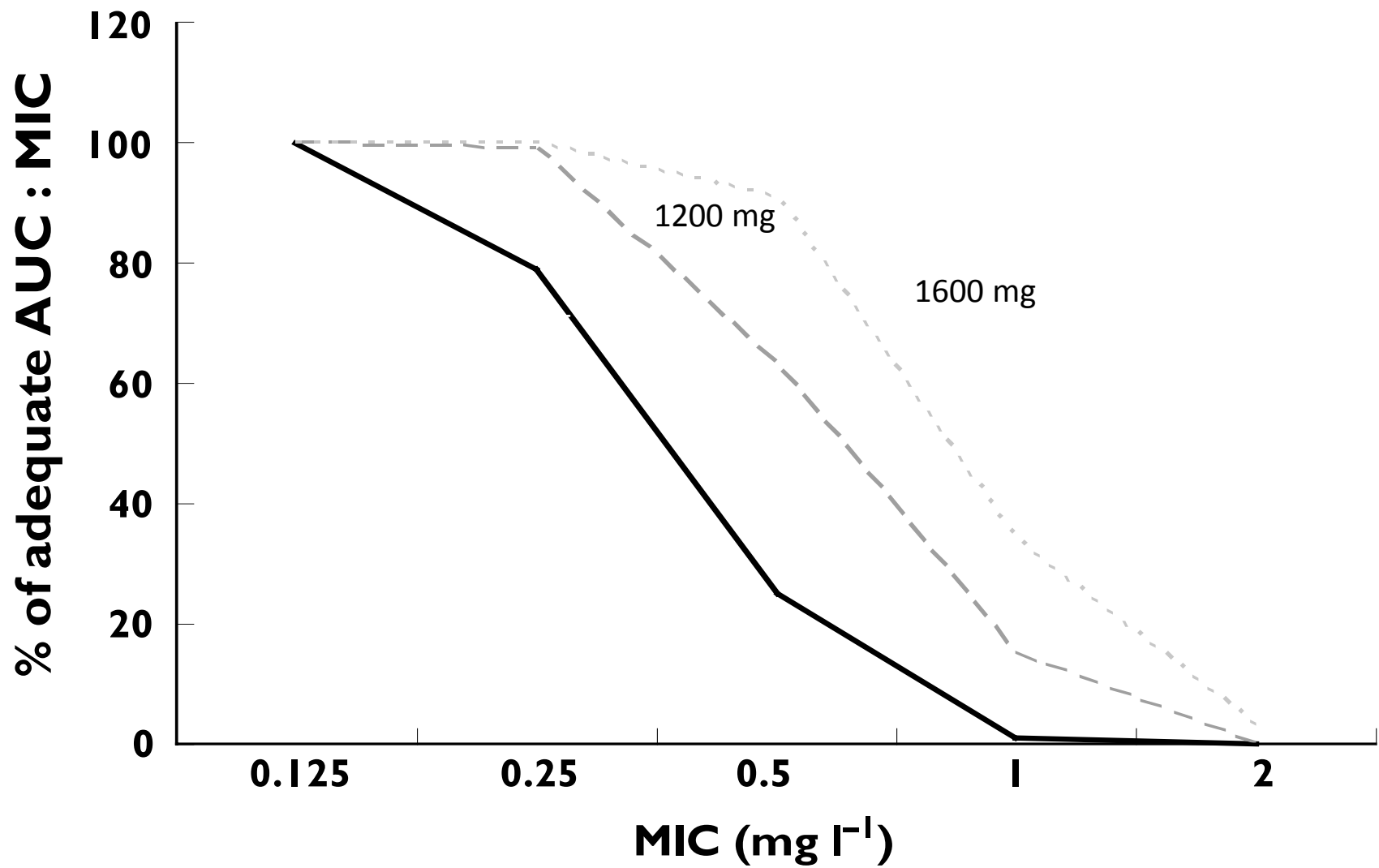


Figure 1. Resistance of selected gram-negative organisms to ciprofloxacin and levofloxacin, 1999–2008, based on surveillance data from Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) program.⁹





GNAB'e bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu,

Siprofloksasin 2x200 vs 2x400 vs 3x400 mg/gün

- ✓ $AUC/MİK \geq 250$ başarı %91.4
- ✓ $AUC/MİK < 250$ başarı %28.6 ($p = 0.001$).
- ✓ $AUC/MİK < 250$ olan rejimlerde başarısızlık 27.8 kat fazla

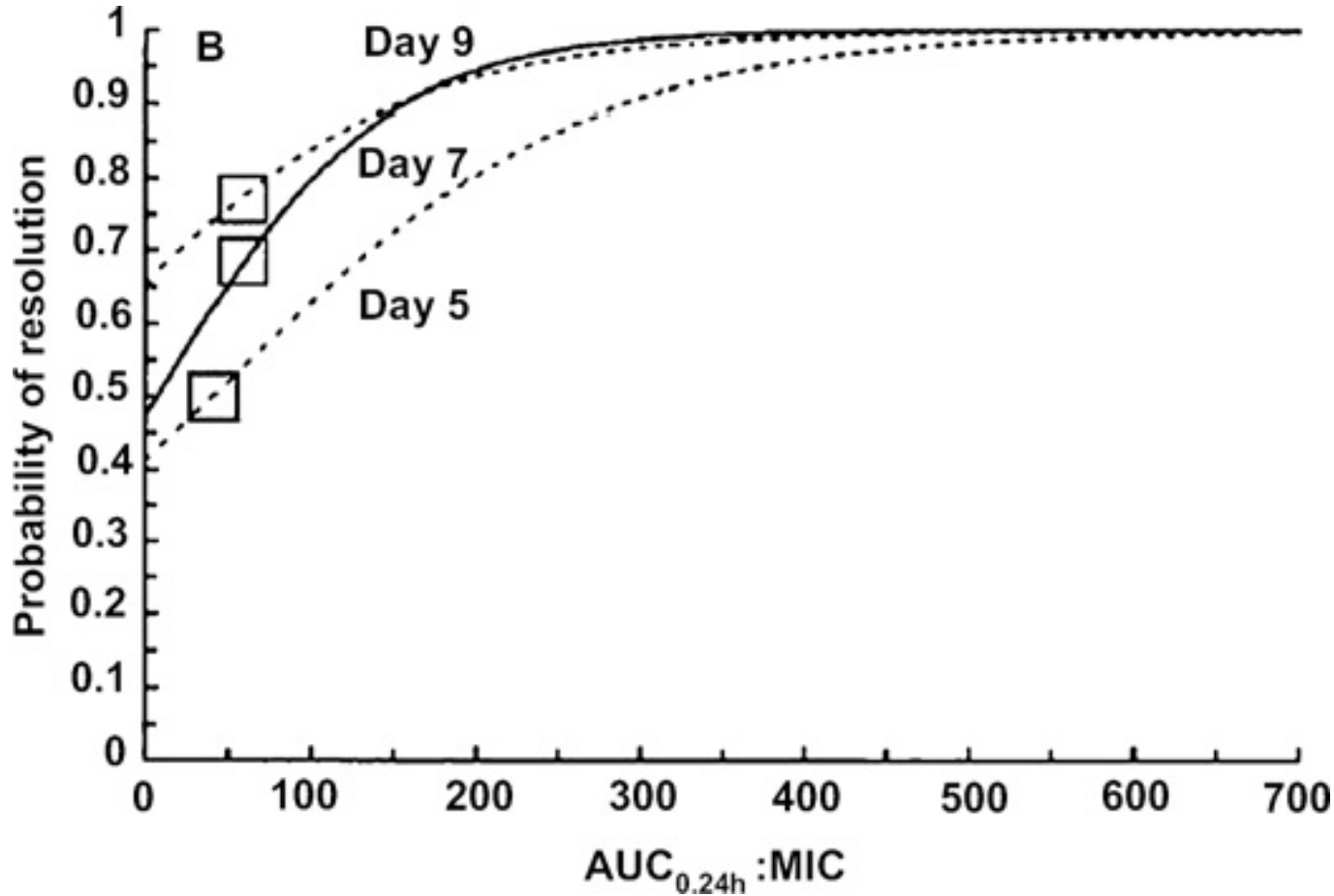
J Antimicrob Chemother. 2010; 65:1725-32.

$MİK \geq 0.5$ mg/L ise

uygulanan rejimlerden hiç biri $AUC/MİK \geq 250$ elde edemez!!!

AMİNOGLİKOZİD GRUBU ANTİBİYOTİKLER

Etkiyi belirleyen: AUC/MİK



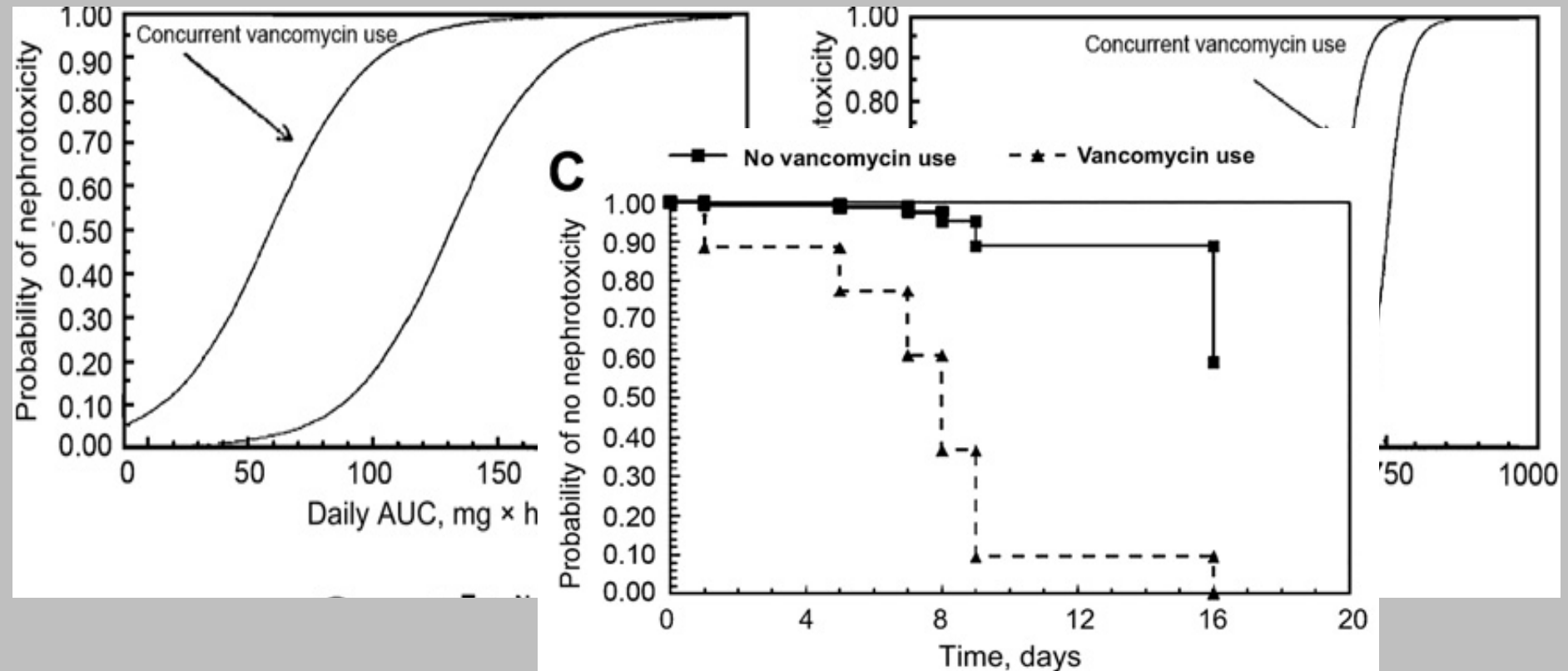
Yan Etki: Nefrotoksisite

AGA'ler glomerüllerden filtre olur

Proksimal renal tübüler epitel hücrelerine aktif transportla girer

Aktif transport doygunluğa ulaşabilen özelliiktir:

Günde tek doz verilmeli !



Dağılım hacmi ve Cre_{kl} AGA düzeyini belirler

Mutlaka vücut ağırlığına göre doz hesaplanmalı

Obez Hastalar;

Çoğunlukla çalışma dışında tutulan grup

Dağılım hacmi artar (kiloyla orantılı değil!), Cre_{kl} değişmez

Aminoglikozid doz hesabı ağırlığı:

$$ADHA = \text{İdeal VA} + 0.4 (\text{Aktüel VA} - \text{İdeal VA})$$

Yanık Hastaları;

Birinci faz: Dağılım hacmi ve Cre_{kl} azalır

İkinci faz: (48.saat-haftalar) Dağılım hacmi ve Cre_{kl} artar

Düzen takibi ile AGA verilmeli.

Travma Hastaları;

Genç, hiperdinamik hastalar

Dağılım hacmi ve Cre_{kl} genellikle artar

Düzen takibi ile yüksek dozda AGA verilmeli.

AGA'lar;

- ✓ Dirençli bakteri infeksiyonlarında
- ✓ Günde tek seferde
- ✓ Hastaya göre (V_d , Cre_{kl}) doz ve aralık ayarlanarak
- ✓ Düzey takibi yapılarak
- ✓ Yedi günden kısa kullanılabilir
- ✓ İnhalasyonla verilebilir???

VANKOMİSİN

Süre Bağımlı Antibiyotik: Sürekli İnfüzyon?

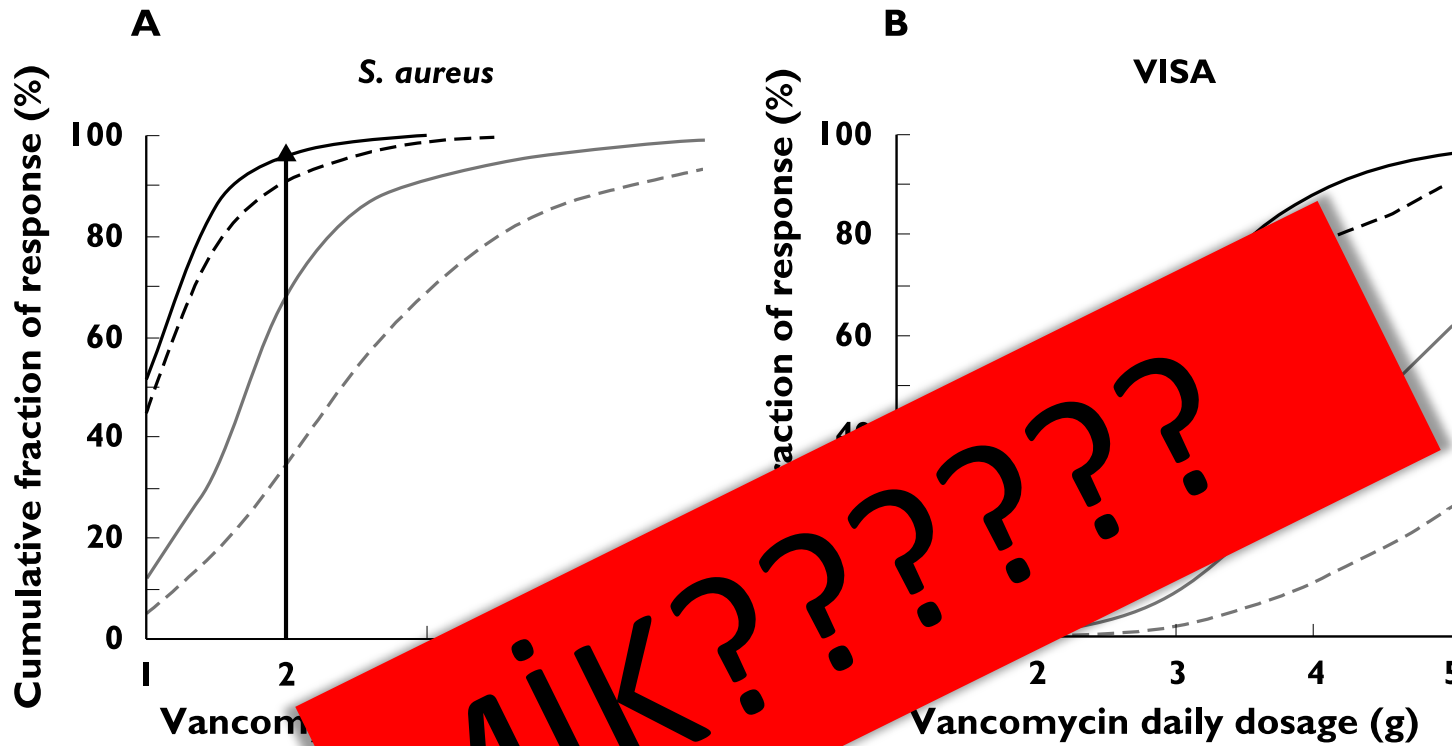
Etkiyi belirleyen: $AUC/MİK \geq 400$ olmalı!

191 YBÜ hastasından elde edilen veriler, MCS ile uyarlanmış

Vankomisin klirensi yaş ve Cre_{kl} ile ilişkili

Farklı yaştan farklı Cre_{kl} hasta grupları değerlendirilmiş:

65 yaş ve 60 ml/dk sınır alınarak 4 grup oluşturulmuş



< 65 yaş, $Cre_{kl} > 60$ ml/dk 2 gr ile hedefe ulaşma olasılığı :% 33

≥ 65 yaş, $Cre_{kl} \leq 60$ ml/dk 2 gr ile hedefe ulaşma olasılığı: % 95

%90 ulaşabilmek için gerekli doz:

< 65 yaş, $Cre_{kl} \leq 60$ ml/dk 2000 mg/gün $Cre_{kl} > 120$ ml/dk 4000 mg/gün

≥ 65 yaş $Cre_{kl} \leq 60$ ml/dk 1750 mg/gün $Cre_{kl} > 120$ ml/dk 3000 mg/gün

GUIDELINE

Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring

Düzey Takibi:

- ✓ Üç günden uzun süre Va kullanacak hastalara yapılmalı (BII)
- ✓ Yüksek doz verilenler, aşırı kilolu veya zayıflar, BFT bozulanlar, hemodinamik dengesi bozuk olanlar, Vd değişikliği olanlarda baştan itibaren düzey takibi yapılmalı (C1-III)
- ✓ $AUC/MİK \geq 400$ hedeflenmeli, AUC rutin ölçmeye gerek yok (BII)
- ✓ Plato düzeyleri AUC ve nefrotoksite için yeterli (BII)

Va Düzey Takibi-2

- ✓ Va plato düzeyine kararlı düzeye ulaşınca (4. veya 5. dozdan önce) bakılmalı (BII) BFT bozuk hastalarda bu süre uzar!!!
- ✓ Stabil hastalarda haftada bir ölçüm yeterlidir. Hemodinamisi bozuk hastalar, BFT değişikliği olanlar, yüksek doz kullananlar, nefrotoksik ilaç alanlar daha sık ölçülmeli (C1-III)
- ✓ Plato düzeyine dozdan ½ saat önce, tepe düzeyine infüzyon bitiminden 1-2 saat sonra bakılmalıdır (C1-III)
- ✓ Plato düzeyi 10-20 µg/ml olmalı (BII) (Ağır inf.da 15-20 µg/ml)
- ✓ >20 µg/ml plato düzeyi nefrotoksiteyi artırır
- ✓ <10 µg/ml plato düzeyi direnç gelişimi ve yanıtıslığa neden olur

Va Pozoloji

- ✓ 2 x 15-20 mg/kg dozda verilmeli. Her bir doz 2 gramı geçmemeli
- ✓ Kalp yetmezliği veya dehidrate hastalarda bu doz fazla olabilir!
- ✓ Ağır hastalarda 25-30 mg/kg dozla yükleme yapılmalı (C1-III)
- ✓ İnfüzyon süresi > 1g/saat olmalı (“red-man” sendromu!!!)
- ✓ 6-8 saate bir uygulama yapılması plato düzeyinde hataya yol açar
- ✓ Sürekli infüzyonla verilmesi önerilmez (DI)
- ✓ MİK düzeyi ≥ 2 olan suşlar için alternatif tedavi düşünülmeli (C1-III)

Va Pozoloji: Böbrek Yetmezliği

- ✓ Böbrek fonksiyonları bozuk hastalara standart veya düşük doz 24 saat veya daha uzun aralıklarla verilmeli (C1-III)
- ✓ Kararlı duruma ulaşmak için yükleme yapılmalı (C1-III)
- ✓ Düzey takibi yerine nomogramlar kullanılmamalı (B-III)
- ✓ Hemodiyaliz hastasına 20-25 mg/kg yükleme yapıldıktan sonra her diyaliz sonrasında 500 mg (7,5-10 mg/kg) verilmeli (C1-III)
- ✓ Haftalık dozlar yetersiz düzeye sebep olur. Haftalık verme (DI)
- ✓ Düzey ölçümüne birinci hafta sonunda başlanmalı, düzey için serum örneği diyalizden önce alınmalı (C1-III)

Table 2 VCM dosing according to renal function (nomogram targeted comparatively high trough concentration)

	Initial dose	Maintenance dose							
Vandecasteele et al. [92]	25–30 mg/kg	Estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m ²) (chronic kidney disease stage)							
		≥90 (0)	60–89 (2)		45–59 (3A)	30–44 (3B)	15–29 (4)		<15 (5)
		15–20 mg/ kg q 12 h	20–30 mg/kg q 24 h		15–20 mg/ kg q 24 h	10–15 mg/ kg q 24 h	7–10 mg/kg q 24 h		10 mg/kg q 48 h
Thomson et al. [62]	<60 kg: 1 g 1.5 g 60–90 kg: 2.0 g > 90 kg:	Creatinine clearance (ml/min)							
		>110	90–110	75–89	55–74	40–54	30–39	20–29	<20
		1.5 g q 12 h	1.25 g q12 h	1.0 g q 12 h	0.75 g q 12 h	0.5 g q 12 h	0.75 g q 24 h	0.5 g q 24 h	0.5 g q 48 h

Va Pozoloji: Renal replasman tedavisi/SAPD

- ✓ Kararlı duruma ulaşmak için yükleme (25-30 mg/kg) yapılmalı (C1-III)
- ✓ Sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon (CVVHDF) sırasında Va klirensi çok artacağından her 24s bir 7.5-10 mg/kg ile idame edilmeli (B-III)
- ✓ CVVHDF başka amaçla yapılıyorsa daha yüksek doz Va (düzey takibine göre) verilmeli (C1-III)
- ✓ SAPD hastalarına İV yerine intraperitoneal (iP) Va (30 mg/kg/haftada bir) verilmeli (BII)
- ✓ SAPD peritonit tedavisinde 5-7 günde bir iP 15-30 mg/kg Va verilmeli. Günde >100 mL idrar çıkışı varsa doz %25 artırılmalı (BII)

Are Vancomycin Trough Concentrations Adequate for Optimal Dosing?

Michael N. Neely,^{a,b} Gilmer Youn,^a Brenda Jones,^a Roger W. Jelliffe,^{a,b} George L. Drusano,^c Keith A. Rodvold,^d Thomas P. Lodise^e

University of Southern California, Keck School of Medicine, Los Angeles, California, USA^a; Laboratory of Applied Pharmacokinetics and Bioinformatics (LAPKB), Children's Hospital of Los Angeles, Los Angeles, California, USA^b; Institute for Therapeutic Innovation, College of Medicine, University of Florida, Lake Nona, Florida, USA^c; Colleges of Pharmacy and Medicine, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, USA^d; Albany College of Pharmacy and Health Sciences, Albany, New York, USA^e

Yetişkinlerdeki en geniş en çok örnekle yapılan farmakokinetik çalışma

1. BFT normal hastalarda bile hastalar arası varyasyon çok yüksek
2. Vankomisin plato düzeyi ölçümü AUC tahmini için yetersiz
3. Böbrek yetmezliğini önlemek için $AUC < 700$ olmalı (MİK=2 ise ?!!!)
4. Doğru ölçüm için doğru zamanda örnek almak çok önemli ama nadiren mümkün!!!
5. AUC tahmini için bilgisayar programları (BestDose^R) kullanılmalı

POLİMİKSİN E (KOLİSTİN)

30 komponentten (Kolistin A ve Kolistin B ağırlıkta) oluşur

Kolistin methanasulfonat (CMS) kolistine dönüşür (aktif metabolit)

Etkinliği belirleyen Fd parametreler ? PK/PD yeni anlaşılıyor!

CMS'nin sürekli kolistine dönüşüyor olması ölçümü zorlaştırır

Proteine bağlanma, Kolistin A ve B için farklı: Aktif ilaç düzeyi?

Konsantrasyon bağımlı etki, AUC/MİK etkiyi belirliyor



NAN ALERT

RISK OF SERIOUS OR FATAL MEDICATION ERROR

June 29, 2011

The following alert about the risk of a serious medication error is based on information from the National Medication Error Reporting Program operated by the Institute for Safe Medication Practices [ISMP/ISMP].



Warning! Dosing confusion with colistimethate for injection.

Colistimethate for injection, USP, is a prodrug of colistin, a polymyxin E antibiotic, available for several decades for the treatment of gram-negative infections. While vials are labeled colistimethate for injection, FDA officially lists it on the FDA website as the sodium salt, colistimethate sodium.

Although its popularity has diminished over the years due to its potential for nephrotoxicity and neurotoxicity, its use has been increasing lately as a last resort treatment for multidrug-resistant organisms such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species.



MONASH University

Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

Faculty home	About us	Current students	Future students	PhD programs	Research	Innovative learning	Alumni community
Who we are	Our people	News	Events	Parkville campus	Contact us		

Polymyxins 2013 home

Program

Speakers

Registration

Abstracts

Conference dinner

Accommodation

Travel to Prato

Sponsors

Organising committee

Contact us

[Monash University](#) > [Pharm](#) > [About](#) > [Monash events](#)

1st International Conference on Polymyxins

2 - 4 May, 2013

Monash Centre in Prato, Italy

We invite you to attend this first-of-its-type conference to learn of the latest findings on the polymyxin antibiotics.

Colistin and polymyxin B became available in the clinic in the 1950s but fell out of favor, mainly due to concerns about their potential to cause kidney toxicity. They have now come back into use as 'last line' antibiotics for the treatment of infections caused by Gram-negative pathogens that are resistant to other available antibiotics. During the first several decades after they began to be used, there was little information on how to dose them most effectively. Over the last several years, substantial progress has been made in understanding how to optimize their clinical use.



2013 Conference Updates

Registration is now open

Download the [International Conference on Polymyxins information flyer \(pdf, 75.6kb\)](#).

The [conference program](#) will feature state-of-the-art presentations on a

Polymyxins: Wisdom Does Not Always Come With Age

Zahra Kassamali,¹ John C. Rotschafer,² Ronald N. Jones,³ Randall A. Prince,⁴ and Larry H. Danziger¹

¹Department of Pharmacy Practice, University of Illinois, Chicago; ²Department of Experimental and Clinical Pharmacology, University of Minnesota, Minneapolis; ³JMI Laboratories, North Liberty, Iowa; and ⁴Department of Clinical Sciences and Administration, University of Houston, Texas

Table 2. Colistimethate Sodium, Colistin, and Polymyxin B Doses in Units and Milligrams

Product	Conversion Factor ^a	Units	Milligrams
Polymyxin B	10 000 units/mg	15 000–25 000 units/kg/d	1.5–2.5 mg/kg/d
Coly-Mycin M	30 000 units colistin/mg 12 500 units CMS/mg	75 000–150 000 units CBA/kg/d	2.5–5.0 mg CBA/kg/d 6–12 mg CMS/kg/d
Colomycin ^b	30 000 units colistin/mg 12 500 units CMS/mg	42 857–85 714 units CMS/kg/d	1.5–2.9 mg CBA/kg/d 3.4–6.9 mg CMS/kg/d

Abbreviations: CBA, colistin base activity; CMS, colistimethate sodium.

^a A factor of 2.4 (30 000:12 500 units) is used to convert between CMS and colistin base [12].

^b Doses normalized to a 70-kg patient, the Colomycin package insert recommends 1–2 million units given 3 times daily to patients >60 kg.

Consistent Global Approach on Reporting of Colistin Doses to Promote Safe and Effective Use

TO THE EDITOR—Colistin, an “old” polymyxin antibiotic, is being used increasingly as a last-line therapy against infections caused by gram-negative bacteria that are resistant to other available antibiotics. Unfortunately, a multiplicity of ways of expressing doses is confounding the clinical use of colistin around the world. This is impacting the ability of clinicians to use the drug optimally to maximize the antibacterial effect, and it is compromising patient safety. At the First International Conference on Polymyxins, held in Prato, Italy, from 2 to 4 May 2013, this was one

CORRESPONDENCE • CID 2014:58 (1 January) • 139

1 milyon ünite kolistin = 80 mg kolistimetat sodyum = 30 mg kolistin baz

Kolistin Uygulaması:

Öldürücü etki geç başlıyor
Mutlaka yükleme yapılmalı!

1 x 300 mg yükleme dozunun 12 saat ardından

$Cr_{kl} > 70$ ml/dk	3 x 150-300 mg
Cr_{kl} 50- 70 ml/dk	2 x 150 mg
Cr_{kl} 30-50 ml/dk	2 x 125 mg
Cr_{kl} 10-30 ml/dk	2 x 75 mg
CAPD	1 x 150 mg
Diyaliz	2 x 75 mg
İntratekal	10 mg /gün



Teşekkürler....