



Antibiyotik Uygulamalarına Kısa Bakış

İntraperitoneal Uygulamalar



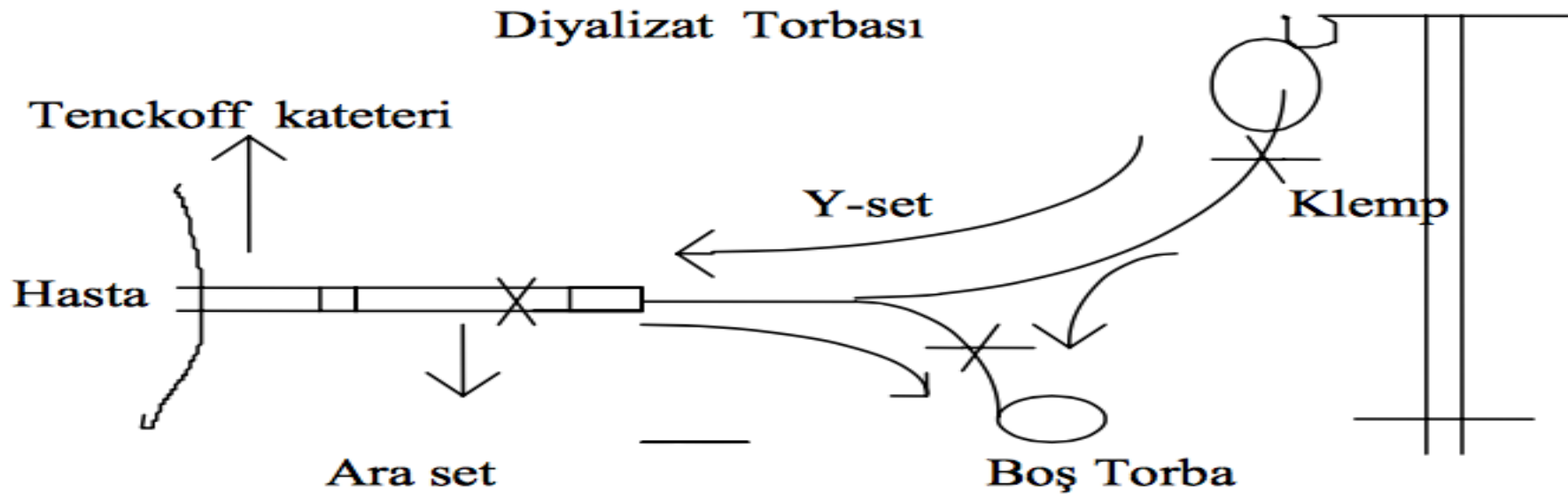
Uzm Dr Ayşe KAYA KALEM

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

28/12/2016



Sürekli ayakta periton diyalizi (SAPD) (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, CAPD)





Sürekli Devirli Periton Diyalizi (Continuous Cyclic Automated Peritoneal Dialysis, CCPD)

Gece, 8-12 saat sürede
Alet aracılığı ile (peritoneal cyclers)
1,5-3 saat beklemeli
3-5 diyalizat değişimi
Gündüz periton boşluğunda diyalizat bulunur

- Peritonit;
 - 1.3 epizot/ 1 hasta yılı (her hasta yılında 0,06-1,66 epizot)
 - Morbidite ve mortalite (%18)
 - PD sonlanması (%43)
- Enfeksiyon riski açısından fark bulunmamış

ISPD GUIDELINES/RECOMMENDATIONS

ISPD PERITONITIS RECOMMENDATIONS: 2016 UPDATE ON PREVENTION AND TREATMENT

1983 - 1993 - 1996 - 2000 - 2005 - 2016

Philip Kam-Tao Li,¹ Cheuk Chun Szeto,¹ Beth Piraino,² Javier de Arteaga,³ Stanley Fan,⁴ Ana E. Figueiredo,⁵
Douglas N. Fish,⁶ Eric Goffin,⁷ Yong-Lim Kim,⁸ William Salzer,⁹ Dirk G. Struijk,¹⁰
Isaac Teitelbaum,¹¹ and David W. Johnson¹²

PERİTON DİYALİZİNE SEKONDER PERİTONİT TEDAVİSİ

- Antimikrobiyal tedavi,
- Kateter çekilmesi
- Periton lavajı, ürokinaz, fibrinolitik tedavi

PERİTON DİYALİZİNE SEKONDER PERİTONİT AMPİRİK TEDAVİSİ

- En kısa sürede,
- Merkez spesifik, gram pozitif ve negatif etkenleri
- Antibiyotik tedavi rejimlerinin birbirine üstünlüğü yok
- Ancak yeterli prospektif, karşılaştırılmalı klinik çalışma yok

İmipenem	=	sefazolin + seftazidim
Sefepim	=	vankomisin + netilmisin
Sefazolin + netilmisin	=	sefazolin + seftazidim
Vankomisin + netilmisin	=	sefepim
Netilmisin	=	seftazidim

Leung CB. Perit Dial Int 2004; 24:440–6.
Wong KM. Am J Kidney Dis 2001; 38:127–31.
Lui SL. Kidney Int 2005; 68:2375–80.

PERİTON DİYALİZİNE SEKONDER PERİTONİT TEDAVİSİ

- Sistemik sepsis bulgusu olmadıkça,
 - IP antibiyotik uygulaması
 - Üstünlüğü klinik çalışmalar ile gösterilememiş (IB)
- **İntermittant (günde bir kez) ya da continuous (tüm değişimlerde)** antibiyotik uygulaması;
 - Tedavi başarısı, relaps açısından eş
- En az 6 saat peritoneal kavitede antibiyotik kalmalıdır

Fish R, Perit Dial Int 2012; 32:332–8

Wong KM. Am J Kidney Dis 2001; 38:127–31

UpToDate

Intraperitoneal Komibine Antibiyotik Kullanımı

- VAN, AG ve SS
 - Biyoaktivite kaybı olmadan
- AG + Penisilin; kimyasal inhibisyon
- VAN + Seftazidim; en az 1 litre diyaliz sıvısına koyulmalı,
- Farklı enjektörler kullanılmalı

TABLE 3
Intraperitoneal Antibiotic Dosing Recommendations for Treatment of Peritonitis

	Intermittent (1 exchange daily)	Continuous (all exchanges)
Aminoglycosides		
Amikacin	2 mg/kg daily (252)	LD 25 mg/L, MD 12 mg/L (253)
Gentamicin	0.6 mg/kg daily (254)	LD 8 mg/L, MD 4 mg/L (255,256)
Netilmicin	0.6 mg/kg daily (233)	MD 10 mg/L (257)
Tobramycin	0.6 mg/kg daily (253)	LD 3 mg/kg, MD 0.3 mg/kg (258,259)
Cephalosporins		
Cefazolin	15–20 mg/kg daily (260,261)	LD 500 mg/L, MD 125 mg/L (254)
Cefepime	1,000 mg daily (262,263)	LD 250–500 mg/L, MD 100–125 mg/L (262,263)
Cefoperazone	no data	LD 500 mg/L, MD 62.5–125 mg/L (264,265)
Cefotaxime	500–1,000 mg daily (266)	no data
Ceftazidime	1,000–1,500 mg daily (267,268)	LD 500 mg/L, MD 125 mg/L (236)
Ceftriaxone	1,000 mg daily (269)	no data
Penicillins		
Penicillin G	no data	LD 50,000 unit/L, MD 25,000 unit/L (270)
Amoxicillin	no data	MD 150 mg/L (271)
Ampicillin	no data	MD 125 mg/L (272,273)
Ampicillin/Sulbactam	2 gm/1 gm every 12 hours (274)	LD 750–100 mg/L, MD 100 mg/L (253)
Piperacillin/Tazobactam	no data	LD 4 gm/0.5 gm, MD 1 gm/0.125 gm (275)
Others		
Aztreonam	2 gm daily (242)	LD 1,000 mg/L, MD 250 mg/L (243,244)
Ciprofloxacin	no data	MD 50 mg/L (276)
Clindamycin	no data	MD 600 mg/bag (277)
Daptomycin	no data	LD 100 mg/L, MD 20 mg/L (278)
Imipenem/Cilastatin	500 mg in alternate exchange (244)	LD 250 mg/L, MD 50 mg/L (236)
Ofloxacin	no data	LD 200 mg, MD 25 mg/L (279)
Polymyxin B	no data	MD 300,000 unit (30 mg)/bag (280)
Quinupristin/Dalfopristin	25 mg/L in alternate exchange ^a (281)	no data
Meropenem	1 gm daily (282)	no data
Teicoplanin	15 mg/kg every 5 days (283)	LD 400 mg/bag, MD 20 mg/bag (229)
Vancomycin	15–30 mg/kg every 5–7 days ^b (284)	LD 30 mg/kg, MD 1.5 mg/kg/bag (285)
Antifungals		
Fluconazole	IP 200 mg every 24 to 48 hours (286)	no data
Voriconazole	IP 2.5 mg/kg daily (287)	no data

LD = loading dose in mg; MD = maintenance dose in mg; IP = intraperitoneal; APD = automated peritoneal dialysis.

^a Given in conjunction with 500 mg intravenous twice daily (281).

^b Supplemental doses may be needed for APD patients.

IP Vankomisin

- İntermittant (günde bir),
- 15–30 mg/kg, her 5–7 günde,
- %90 emilim
- Sistemik toksisite nadir;
 - Eozinofili, DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)
 - IgE aracılı hipersensitivite
 - Eozinofilik peritonit

- Serum düzeyi takibi; tedavi 4.gününde,
 - <15 mikrog/ml ise; 5.gün dozu uygulanır ve her 5 günde bir tedaviye devam edilir*
 - >15 mikrog/ml ise; 7. günde sonraki doz uygulanır ve her 7 günde bir tedaviye devam edilir*

* Royal Cornwall hospitals, NHS, Clinical Guideline for the Treatment of CAPD Peritonitis.

İP Aminoglikozid

- İntermittent doz (günde bir),
- Uzun süreli kullanımından kaçınılmalı,
- Heparin ile karıştırıldığında stabilitesi azalır

Lye WC. Perit Dial Int 1999; 19:357-60
Baker RJ. Am J Kidney Dis 2003; 41:670-5.

- Düzey takibi, renal toksite, ototoksite
 - Sefazolin + netilmisin - sefazolin + seftazidim
 - 14. günde idrar çıkışında ve rezidü renal fonksiyonda anlamlı azalma olmuş, ancak 4 hafta sonra eski değerlere geri dönmüş
 - Tekrarlayan peritonit atakları, renal fonksiyonda azalma ile ilişkili
- Gentamisin ile tedavi devam edecekse; 3, 6,10. günde düzey ölçümü
 - <2 microg/ml ise; tedaviye devam edilmeli
 - >4 ise; gentamisin kesilmesi önerilmekte

Royal Cornwall hospitals, NHS, Clinical Guideline for the Treatment of CAPD Peritonitis.
Lui SL. Kidney Int 2005; 68:2375–80.

İP Sefalosporinler

- Her değişimde > günde bir
- Sefazolin; 500 mg/L tek doz uygulama, 24 saat yeterli düzey
- Heparin ile karıştırıldığında stabilitesi korunuyor

İP Kinolonlar

- Oral siprofloksasin ve moksifloksasin,
- Oral fosfat bağlayıcıları; biyoyararlanımında azalma
- Etkin düzey için 24 saat
- İP, yeterli çalışma yok
 - Düşük kaliteli 2 çalışmada, kür oranlarında İP > oral
 - Tedavi başarısızlığı, her iki grupta yüksek ve eş

İP Teikoplanin

- İP uygulama sonrası serum düzeyi = iv uygulama,
- İv uygulama sonrası, İP düzeyler yetersiz,
- 15 mg/kg 5 gün ara ile
- Doz önerileri (CAPD peritoniti);
 - İlk hafta, 20 mg/L her değişime, 2. hafta 20mg/L ardışık diyalizata, 3. hafta sadece gece değişimine,
 - 15 mg/kg, 7 gün ara ile

Murray BE, Nannini EC: 'Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds): Principles and Practice of Infectious Disease, 7.edition' p.457-59, Churchill Livingstone, Philadelphia (2010)
Royal Cornwall hospitals, NHS, Clinical Guideline for the Treatment of CAPD Peritonitis

İP İmipenem

- 500 mg ardışık diyalizata
- 250 mg/L yükleme, 50 mg/L idame doz
- 1 gr iv yükleme dozu sonrası; 20mg/2L – 100 mg/2L,
 - Kür

İP Meropenem

- İP 1 gr/gün,
- 125 mg/L, her değişimde
 - Dirençli mikroorganizmalar ile tedavide güvenli ve etkili bulunmuş
- Değişik diyalizat sıvılarında (%1,36, %2,27 physianeal) 6 saat stabil,

İP Linezolid

- Periton diyalizat sıvısında stabil,
- 3 olguda, iv uygulama ile duyarlı mikroorganizma ile peritonit tedavisinde, terapötik olduğu bildirilmiş

İP Daptomisin

- Continuous (her değişime)
- 100 mg/L yükleme, 20 mg/L idame

- 200 mg/gün *
 - 5.gün; IP konsantrasyon 6,3- 23,4 mg/L arasında
 - 5.gün, plazma konsantrasyon 13-15,3 mg/L arasında
 - Stafilokok ve streptokok peritonitinde yeterli düzey sağlanabilirken,
 - Enterokok peritonitinde yeterli düzey sağlanamayabilir
- İn vitro, *E.faecalis* (ATCC 29212) suşunda, daptomisin, linezolid ve ampisilin etkinliği
 - Daptomisin yüksek aktivite, ampisilin ve linezolid düşük aktivite gösterdiği tespit edilmiş,
 - Diyaliz solüsyonları, antibiyotik aktivitesine olumsuz etki göstermektedir

*Peyro Saint Paul L. Perit Dial Int. 2016
McGuire AL. Perit Dial Int. 2015

İP Tigesiklin

- Periton diyaliz solusyonlarında stabilite,
 - %1,5 glukoz, %7,5 icodextrin, %1,5 glukoz nötral pH
 - 2 microg/ml tigesiklin
 - 4°, 25° ve 37°
 - 216., 72., 8. saat
 - Başlangıç dozun >%90 tespit edilmiş.

APD, İP antibiyotik uygulaması

- Antibiyotik hızlı klerensi ve yeterli terapötik düzey
- SAPD geçiş yapılması önerilir,
- İntermittant (günde bir) doz uygulaması için yeterli veri yok,
- Ancak intermittant uygulama önerilir

APD için IP antibiyotik dozları

İLAÇ	IP DOZ
Sefazolin	20 mg/kg, her gün uzun değişimde
Sefepim	1 gr, her gün, tek değişimde
Flukonazol	200 mg, 24-48 saatte bir, günde tek değişimde
Tobramisin	Yükleme dozu (YD) 1.5 mg/kg uzun değişimde, 0,5 mg/kg, her gün, uzun değişimde
Vankomisin	YD 30 mg/kg, uzun değişimde, sonrasında 15 mg/kg, uzun değişimde, 3-5 günde bir (serum seviyesi >15 mg/ml)
Gentamisin	İlk diyalizata 8 mg/L Daha sonraki diyalizatlara 4 mg/L

Antifungal Tedavi

- Flukanazol 200 mg, 24-48 saatte, oral = IV= IP
- Vorikonazol 2,5 mg/kg/gün
- İntermittant (günde bir)
- Kaspofungin, veri yetersiz
- Amfoterisin B; kimyasal peritonit ve karın ağrısı
- Flusitozin, ölümcül renal toksite

Kinolon ile kombinasyon, fungal etkinliği arttırmaktadır



Stabilite



Gentamisin; 14 gün
Sefazolin; 14 gün
Seftazidim; 7 gün
Sefepim; 14 gün
Meropenem; 14 gün

Vankomisin; 28 gün,
Gentamisin, 14 gün
Sefazolin; 8 gün
Seftazidim; 4 gün
Meropenem; 2 günde %20 azalma

Teşekkürler