



# 22. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

9-12 Mart 2022

Gloria Golf Resort Belek Antalya



## ECMO

# Zamanlaması, Etkinlikleri ve Antibiyotik Doz Ayarlaması

Dr. Bircan Kayaaslan

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

**22. KLİMİK KONGRESİ, 12 Mart 2022**

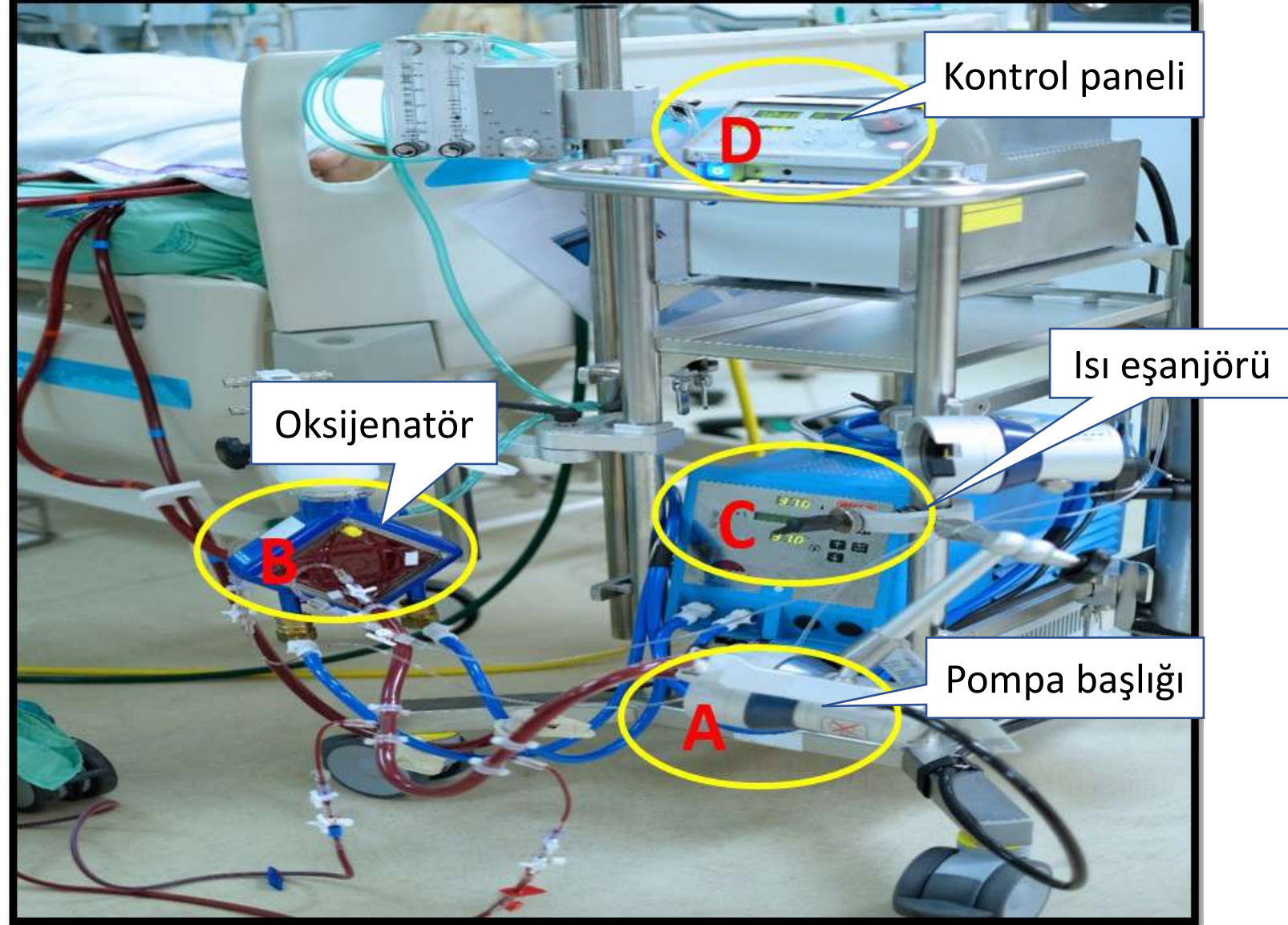
# ECMO

## (Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu)

- Konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen akut geri döndürülebilir kardiyopulmoner yetmezliği olan hastaların tedavisinde geçici yaşam destek sistemlerinden biri
- Solunum ya da dolaşım sistemini günlerce haftalarca destekler
- İlk olarak 1970'lerde-----→ 1990'lardan sonra yaygın
- Seçilmiş hastalarda **daha uzun sağkalım**

## ECMO

- Oksijenator
  - Isıtıcı
  - Bir pompadan oluşur
- 
- Büyük bir damardan kanülasyon aracılığı ile kanı ECMO devresine alıp
  - Oksijenizasyonunu sağlayıp
  - Yine büyük bir damar yolu aracılığı ile tekrar hastaya veriyor



# Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)

World's Largest Registry of ECMO Runs and ECLS Centers

[About Us](#)[Membership](#)[Registry](#)[COVID 19](#)[Award Of Excellence](#)[Resources](#)[Publications](#)[Education](#)

## ECMO

Toplam kaydedilen → 179.271

Erişkin → 88.104

COVID-19 → 13.142

Erişkin sağkalım → %48

## Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)

World's Largest Registry of ECMO Runs and ECLS Centers

Dr. Robert E. Taylor, MD, who is credited with developing extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in the 1960s and '70s. Dr. Taylor and continues to direct the Extracorporeal Life Support (ECLS) Laboratory at the University of Michigan.

ELSO is an international organization of clinicians, researchers, and industry professionals working together to advance the field of extracorporeal life support. Through its registry, ELSO provides a platform for original research, publications, and clinical practice. ELSO also provides a platform for real membrane oxygenation.

[DONATE](#)

### ELSO Live Registry Dashboard

Total Submitted  
Cases

179,271

Total Cases  
YTD

998

Total Submitted  
Cases YTD

728

[View Complete Live Registry Dashboard](#)



# ECMO Tipleri

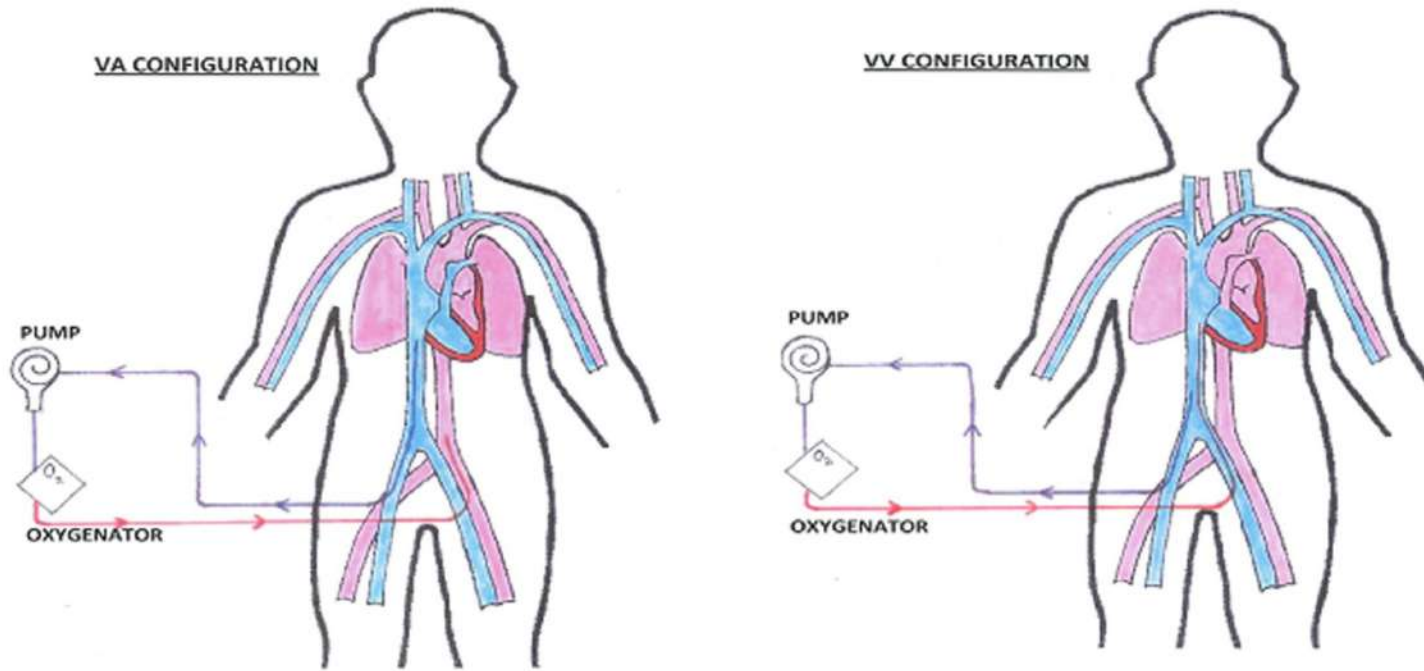


Fig. 1. Schematic representation of ECMO. In both modalities, blood is drained from the venous system (blue). In VA ECMO, it is returned to the arterial system (red). In VV ECMO, it is returned to the venous system. The direction of blood flow is indicated by arrows.

## VA-ECMO

Solunum ve dolaşım desteği

## VV-ECMO

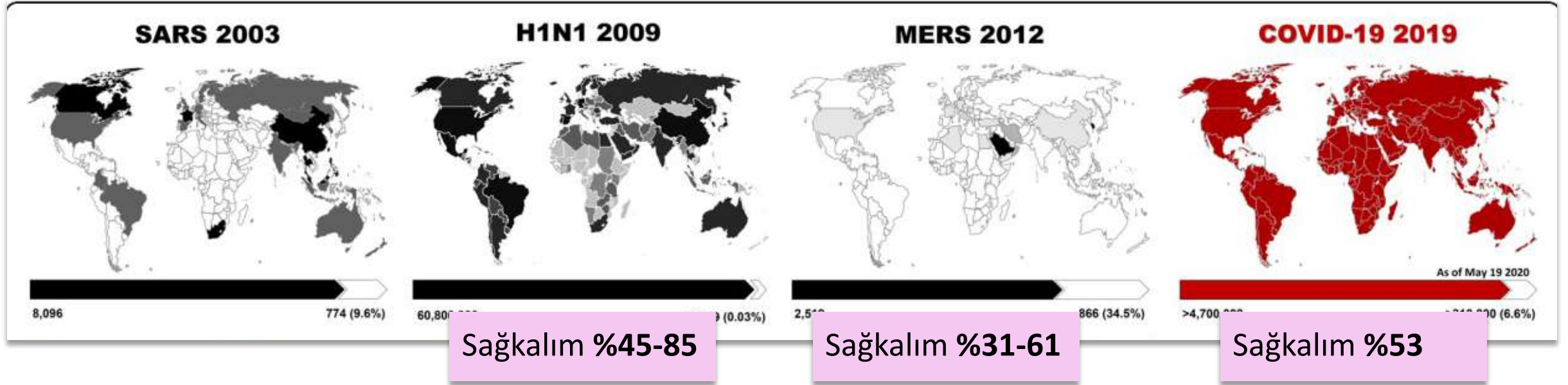
Sadece solunum desteği

# **KULLANIM ALANLARI ve ETKİNLİĞİ**

# ECMO ENDİKASYONLARI

| VA ECMO için endikasyonlar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | VV ECMO için endikasyonlar                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Genel Endikasyonlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Genel Endikasyonlar</b>                                                                                                                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Kardiyojenik şok</li><li>• Kardiyak cerrahi sonrası kardiyopulmoner baypastan ayrılamama</li><li>• Kalp ve kalp/akciğer transplantasyonu sonrası gelişen erken greft yetmezliği</li><li>• Şiddetli kardiyak depresyon ile birlikte sepsis tablosu</li><li>• İlaç doz aşımı/toksisitesi ile birlikte şiddetli kardiyak depresyon tablosu</li><li>• Miyokardit</li><li>• Geleneksel yöntemlere yanıtız kardiyak arrest</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Şiddetli viral / bakteriyel pnömoni</li><li>• ARDS</li><li>• Aspirasyon sendromları</li><li>• Akciğer transplantasyonundan sonra gelişen erken greft yetmezliği</li></ul> |
| <b>Kardiyak Endikasyonlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Diğer Endikasyonlar</b>                                                                                                                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Kronik kardiyomiyopati</li><li>• Pulmoner emboli</li><li>• Kardiyak travma</li><li>• Akut anafilaksi</li><li>• Yüksek riskli perkütan kardiyak girişimlere süreç desteği</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"><li>• Astım atağı</li><li>• Hava yolu tıkanıklığı</li><li>• Duman inhalasyonu</li><li>• Alveolar proteinozis</li><li>• Pulmoner kanama/masif hemoptizi</li></ul>                |

# Viral/Bakteriyel Pnömonilere Bağlı ECMO



Çoğunluğu pnömoni  
ve ARDS nedeniyle

- ECMO kurtarma tedavisi...
  - SARS-CoV (çok az veri)
  - MERS (az veri)
  - H1N1 (VV-ECMO'yu destekleyen daha çok veri)
  - COVID-19 → ARDS sık, çok daha fazla veri



# Conventional Ventilation or ECMO for Severe Adult Respiratory Failure



## Çok merkezli RKÇ - CESAR ÇALIŞMASI (İngiltere)

Erişkinde ağır ARDS'de konvansiyonel ventilasyon ile ECMO karşılaştırılması

### Hasta Seçimi:

- ✓ 18-65 yaş
- ✓ Şiddetli ancak potansiyel olarak reversible solunum yetmezliği  
(Murray skoru >3.0 veya pH <7.20)

### Murray score

= average score of all 4 parameters

| Parameter / Score                                      | 0                  | 1                                | 2                | 3                | 4           |
|--------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------|------------------|------------------|-------------|
| PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub><br>(On 100% Oxygen) | ≥300mmHg<br>≥40kPa | 225-299<br>30-40                 | 175-224<br>23-30 | 100-174<br>13-23 | <100<br><13 |
| CXR                                                    | normal             | 1 point per quadrant infiltrated |                  |                  |             |
| PEEP                                                   | ≤5                 | 6-8                              | 9-11             | 12-14            | ≥15         |
| Compliance<br>(ml/cmH <sub>2</sub> O)                  | ≥80                | 60-79                            | 40-59            | 20-39            | ≤19         |

# ARDS hastalarında ECMO'nun etkinliği

## CESAR Çalışması

|                                      | ECMO group<br>(n=90)* | Conventional<br>management<br>group (n=90) |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| Hospital of trial entry†             |                       |                                            |
| Conventional treatment centre        | 73 (81%)              | 75 (83%)                                   |
| Referral hospital                    | 17 (19%)              | 15 (17%)                                   |
| Men                                  | 51 (57%)              | 53 (59%)                                   |
| Age†                                 | 39.9 (13.4)           | 40.4 (13.4)                                |
| 18–30                                | 25 (28%)              | 23 (26%)                                   |
| 31–45                                | 29 (32%)              | 32 (36%)                                   |
| 46–65                                | 36 (40%)              | 35 (39%)                                   |
| Primary diagnosis†                   |                       |                                            |
| <u>Pneumonia</u>                     | 56 (62%)              | 53 (59%)                                   |
| Obstetric ARDS                       | 0                     | 0                                          |
| Other ARDS                           | 25 (28%)              | 26 (29%)                                   |
| Trauma including surgery within 24 h | 5 (6%)                | 7 (8%)                                     |
| Other                                | 4 (4%)‡               | 4 (4%)§                                    |

- 766 hasta taranmış, 180 hasta dahil
- 90 ECMO ve 90 konvansiyonel yönetim şekilde randomize edilmiş
- 68 hasta ECMO almaya aday olmuş
- Hastalar

**ECMO'da sekelsiz 6 aylık  
sağkalım konvansiyonel  
yöntemlere göre yüksek  
(%63 vs %47)**

# COVID-19 ve ECMO

- **ECMO endikasyonu sık**
  - **ARDS** (>%90 neden) (VV-ECMO)
  - **Miyokardiyal hasar** (VA-ECMO)
    - ✓ Miyokardit
    - ✓ Masif pulmoner emboli
    - ✓ Stres kardiyomiyopatisi
    - ✓ Aritmiler
    - ✓ Akut koroner sendrom



Maksimum fayda görecek  
uygun aday hastaların seçimi

# ELSO COVID-19 Rehberi

ASAIO Journal 2021



Guidelines

## **Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization**

JENELLE BADULAK<sup>1</sup>,\*† M. VELIA ANTONINI<sup>2</sup>,‡§ CHRISTINE M. STEAD,<sup>¶</sup> LARA SHEKERDEMIAN<sup>1</sup>,|| LAKSHMI RAMAN,<sup>#</sup>

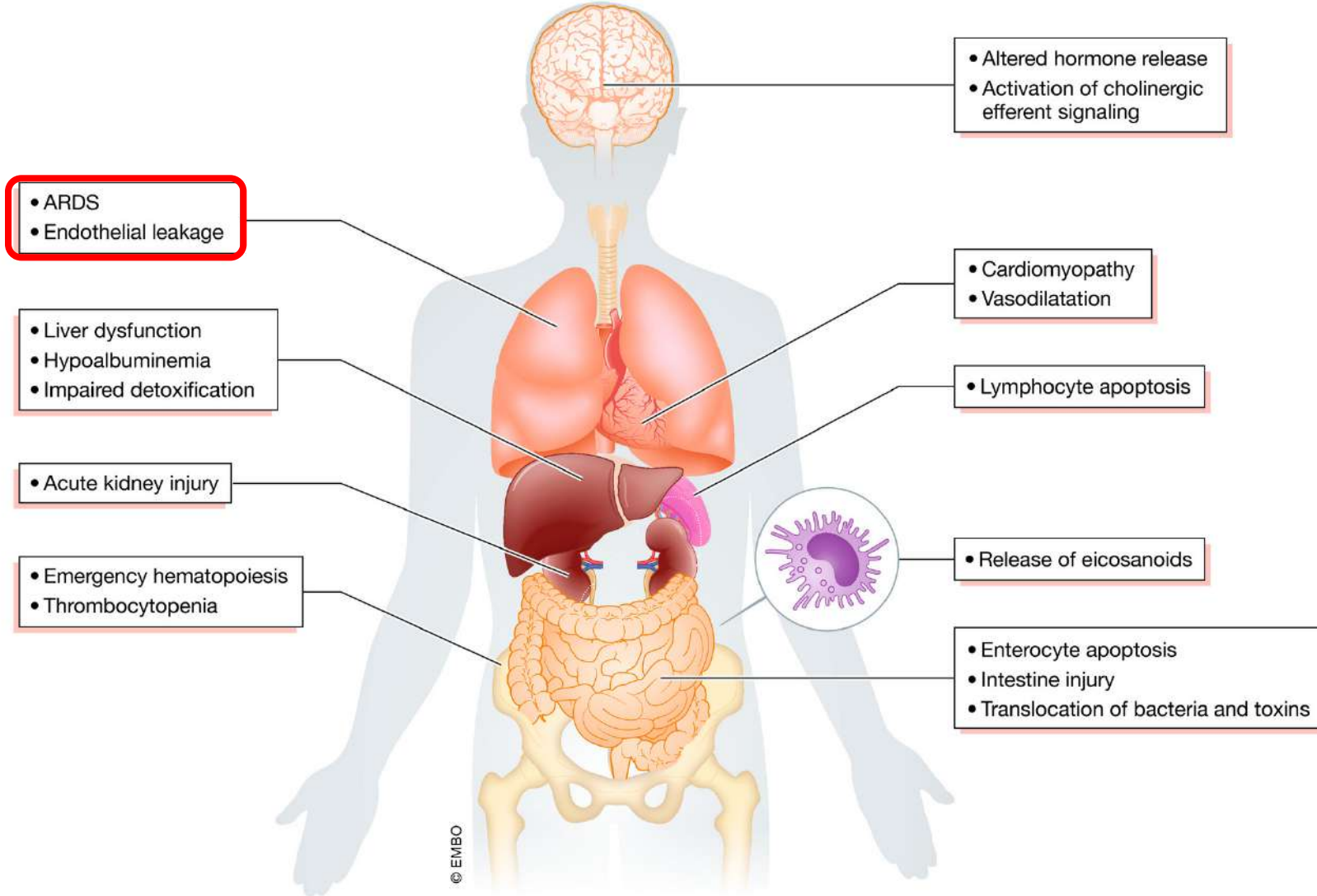
- Konvansiyonel seçme kriterleri COVID-19'lu hastalarda da uygulanır
- Ancak kontraendikasyonlar daha katı uygulanmalı
- Öncesinde ARDS'nin konvansiyonel tedavileri (ör. prone pozisyon) uygulanmalı

# COVID-19'da ECMO Etkinliği

- Sağkalım diğer **VV-ECMO** endikasyonu olan akut solunum yetmezliği sonuçları ile benzer, ancak COVID-19'da mortalite artış ile ilgili sinyaller var
- **VA-ECMO** → COVID-19 geçmiş verilerle benzer sağkalıma sahip olup olmadığı net bilinmiyor? ELSO endikasyonu sağlayanda VA-ECMO öneriyor



# Sepsis ve Septik Şok



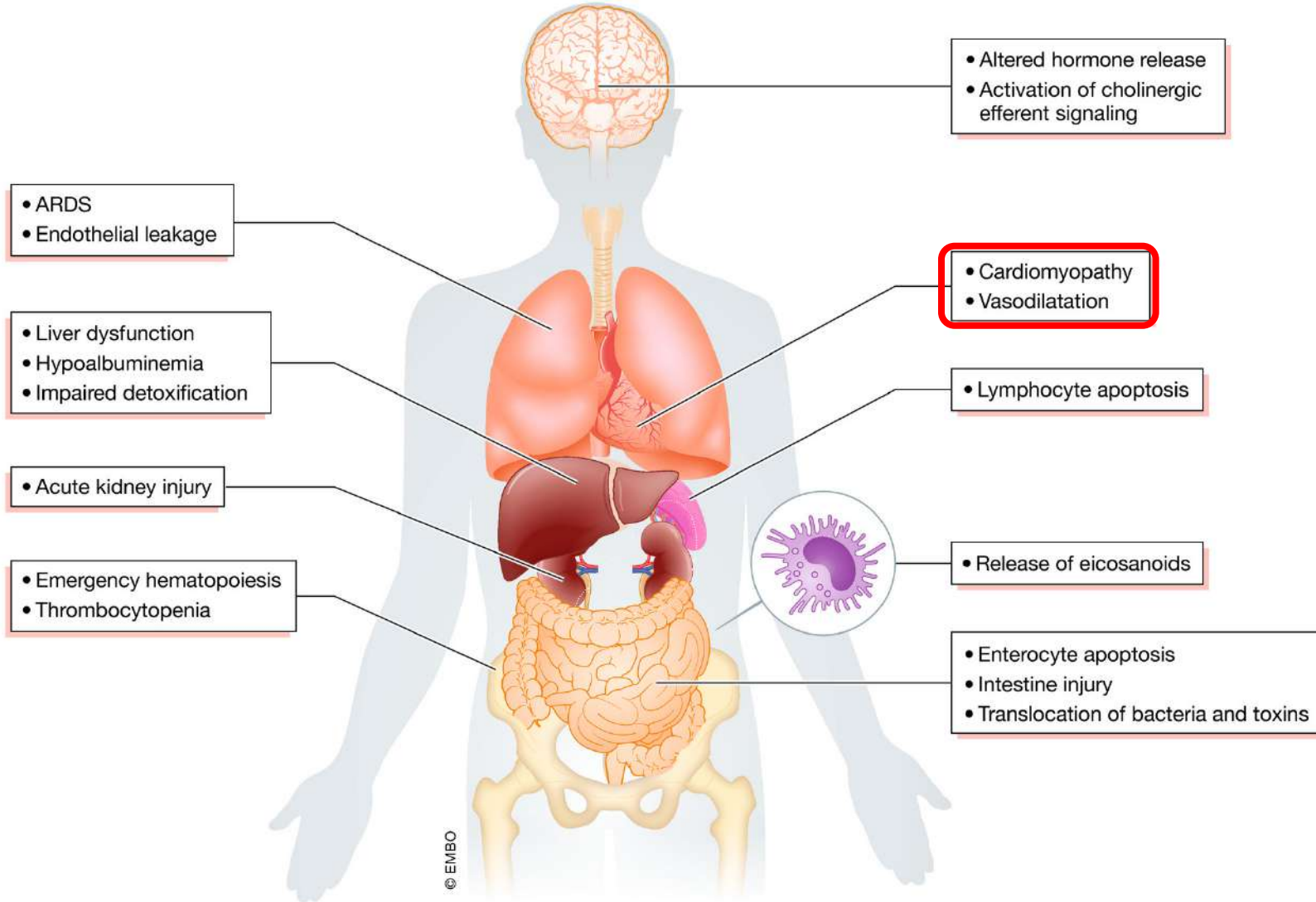
## SSC-2021 Rehberi

Erişkinlerde sepsise bağlı **ARDS**'de  
yeterli altyapıya sahip deneyimli  
merkezlerde geleneksel mekanik  
ventilasyon başarısız olduğun  
durumlarda



**VV- ECMO önerilir**

# Septik Şokta VA-ECMO'nun Etkinliği



**‘Septik kardiyomiopati’**  
(geri dönüşümlü)

+

**Arteriyel hipotansiyon**  
(Arteriolar vazodilatasyon,  
kapiller yatağa sızıntı)



**Dolaşım  
bozukluğu**

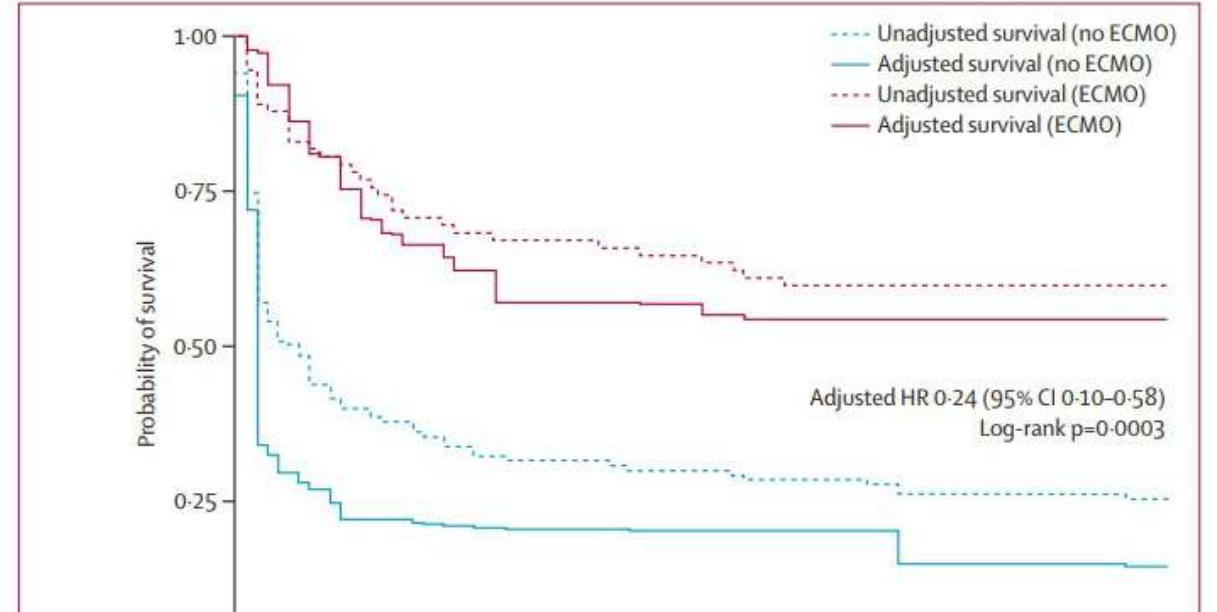
Kardiyopulmoner resüsitasyon gerekli ise  
ECMO uygulamasından kaçınmak gerekir

# Septik Şokta VA-ECMO'nun Etkinliği

- **Erişkin hastalarda** konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen septik şok hastalarında VA-ECMO tedavisi sonuçları hala çelişkili
- **Çocuk hastalarda** VA-ECMO kullanımı ile %50-75 survival oranları mevcut ve son kılavuzlarda septik şokun tedavi önerileri arasında
- SSC-2021 kılavuzunda VA-ECMO önerisine dair yorum yok

# Sepsis İlişkili Kardiyojenik Şokta VA-ECMO

- ECMO alan ve almayan septik şok
- VA-ECMO grubunda
  - Daha ciddi miyokardiyal disfonksiyon
  - Daha ciddi hemodinamik bozukluk
  - Daha yüksek SOFA skoru



- Özellikle **miyokardiyal depresyonu** olan ve yanıt vermeyen seçilmiş hastalarda ve oldukça deneyimli bir merkezde **VA-ECMO** düşünülebilir.

# **ECMO ZAMANLAMASI**

# ECMO Zamanlaması

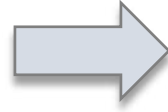
- Çok araştırılan bir konu
- ECMO endikasyonuna göre değişir
  - Kardiyojenik şok → Saatler içinde
  - ARDS → Günler içinde

Erken ECMO'da  
artmış sağkalım



# ARDS'de ECMO Zamanlaması

MV  
parametreleri



**ELSO 2017 ve 2020 TÜSAD ECMO rehberi**

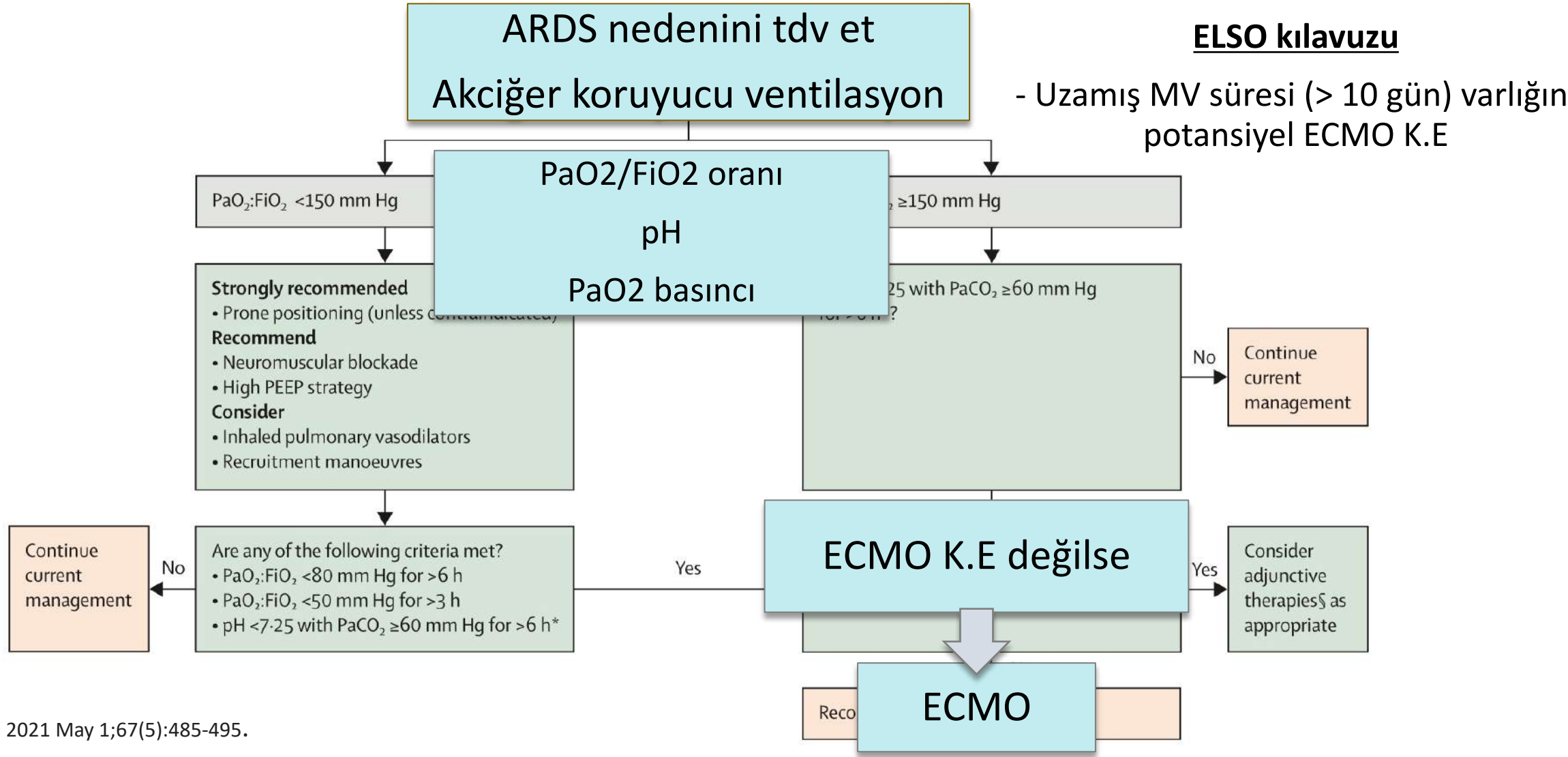
- Pre-ECMO MV süresi > 7 gün ise K.E olarak kabul ediyor.

## 1.2 Venovenöz Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonunun Kontrendikasyonları

Her hastanın kar ve zarar açısından bireysel olarak değerlendirilmesi gerektiğinden, ECMO desteği için kesin kontrendikasyon yoktur. Bununla birlikte, ECMO'ya rağmen kötü bir sonuçla ilişkili olan ve göreceli kontrendikasyon olarak kabul edilebilecek durumlar vardır<sup>1</sup>:

1. 7 gün veya daha uzun süre yüksek mekanik ventilasyon ihtiyacı ( $FiO_2 > 0.9$ , P plato > 30 cm H<sub>2</sub>O). Birçok merkez ventilasyon süresinin bir kontrendikasyon olmadığını düşünmektedir.
2. Majör farmakolojik immünosupresyon (mutlak nötrofil sayısı <400 / mm<sup>3</sup>)

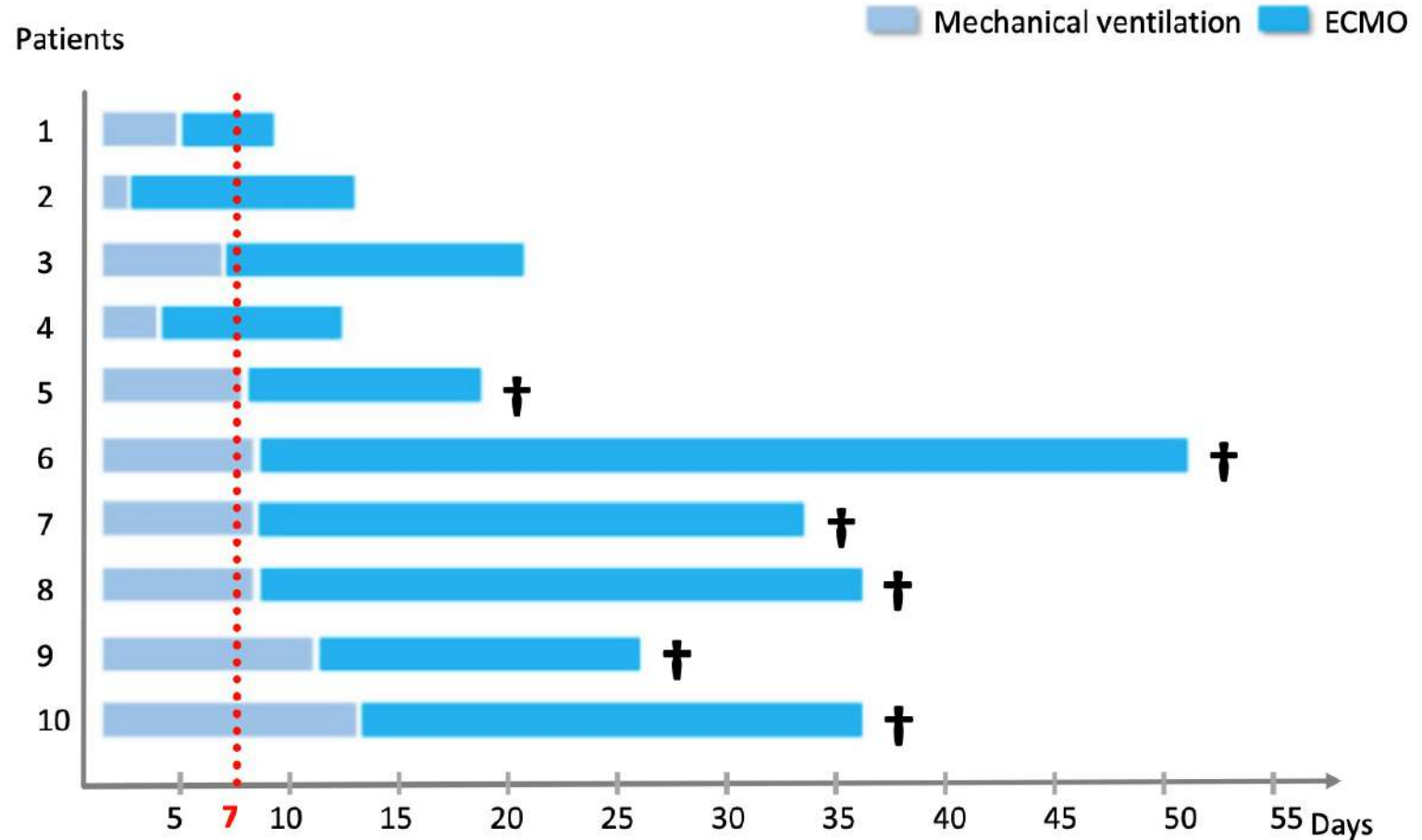
# COVID-19 ECMO Uygulaması



# COVID-19 ECMO Zamanlaması

137 ARDS hastası,  
10'u ECMO'ya bağlanmış

MV'de 7 günden sonra  
ECMO bağlananların  
hepsi ölmüş



**FIGURE 5** Time line of 10 ECMO patients with mechanical ventilation and ECMO durations

# Mortalite Risk Faktörleri

**Table 3**

**Factors associated with hospital mortality in multivariate logistic regression. All variables record the patients' characteristics before the implantation of venovenous extracorporeal membrane oxygenation. Results are presented after stepwise selection.**

|                                | $\beta$ coefficient |         |      |            |
|--------------------------------|---------------------|---------|------|------------|
| Initial model                  |                     |         |      |            |
| Hospital day > 5               | 0.49                | 0.40    | 1.63 | 0.52–5.07  |
| Mechanical ventilation day > 4 | 1.19                | 0.05    | 3.15 | 0.97–10.25 |
| Bacterial pneumonia            | 0.03                | 0.86    | 1.03 | 0.74–1.44  |
| Immunocompromised status       | 0.92                | 0.08    | 2.52 | 0.90–7.07  |
| Hematocrit $\leq$ 33%          | 0.23                | 0.63    | 1.26 | 0.50–3.22  |
| SOFA score > 9                 | 1.08                | 0.01    | 2.95 | 1.25–6.96  |
| Intercept                      | –1.78               | < 0.001 | 0.17 |            |
| Final model                    |                     |         |      |            |
| MV günü > 4                    | 1.55                | < 0.001 | 4.71 | 1.98–11.23 |
| Immunkompromizasyon            | 1.07                | 0.04    | 2.91 | 1.07–7.89  |
| SOFA score > 9                 | 1.15                | 0.01    | 3.16 | 1.36–7.36  |
| Intercept                      | –1.62               | < 0.001 | 0.20 |            |

**116** akut solunum yetmezliği nedeniyle VV-ECMO'ya bağlanan hasta

**58** (%50) bilinen patojenlerle gelişen pnömoni

**MV günü > 4**

**Immunkompromizasyon**

**SOFA score > 9**

Immunocompromised status includes hematologic malignancy, solid tumor, solid organ transplantation, liver cirrhosis Child B or C, or autoimmune diseases requiring long-term immunosuppressive therapy. Predicted mortality ( $y$ ) =  $e^X / (1 + e^X)$ .  $X = -1.62 + 1.55 \times (\text{MV day before VV-ECMO} > 4) + 1.07 \times (\text{immunocompromised status}) + 1.15 \times (\text{SOFA score before VV-ECMO} > 9)$ . CI = confidence interval, SOFA = sequential organ failure assessment, VV-ECMO = venovenous extracorporeal membrane oxygenation.

Cheng YT, et al. Medicine (Baltimore). 2016 Jul;95(30):e4380

# ECMO Mortalite Skoru

$$(\text{MV günü} > 4) \times 2 + (\text{immunokompromize durum}) \times 1 + (\text{SOFA score} > 9) \times 1$$

Alinan puanlar 0,1,2,3,4

**Table 4**

**Predicted and observed hospital mortalities of the RESP Score and the VV-ECMO mortality score in the patient cohort.**

|                         | Class I | Class II | Class III | Class IV | Class V | Score discriminative power (AUROC, 95% CI, <i>P</i> ) |
|-------------------------|---------|----------|-----------|----------|---------|-------------------------------------------------------|
| RESP score              | ≥ 6     | 3 to 5   | −1 to 2   | −5 to −2 | ≤ −6    |                                                       |
| Predicted mortality*    | 8%      | 24%      | 43%       | 67%      | 82%     | 0.69, 0.60–0.79, <i>P</i> < 0.001                     |
| Observed mortality      | 17%     | 33%      | 46%       | 82%      | 67%     |                                                       |
| VV-ECMO mortality score | 0       | 1        | 2         | 3        | 4       |                                                       |
| Predicted mortality†    | 18%     | 35%      | 56%       | 75%      | 88%     | 0.76, 0.67–0.85, <i>P</i> < 0.001                     |
| Observed mortality      | 21%     | 37%      | 41%       | 82%      | 92%     |                                                       |

# ECMO Zamanlaması

- **Pre-ECMO öncesi MV süresi**→ ECMO'da gelişen hastane mortalitesini göstermede iyi bilinen bir prediktör
- Uzamış MV süresi henüz net olarak belirlenmemiş
- Pre-ECMO süresini **7 gün ve altında** olacak şekilde sınırlandırılması artık bir konsensus olmuştur

Zhang Z, et al. Can Respir J. 2017;2017:1783857.

Cheng YT, et al. Medicine (Baltimore). 2016 Jul;95(30):e4380

Hemmila MR, et al. Ann Surg 2004;240:595–605.

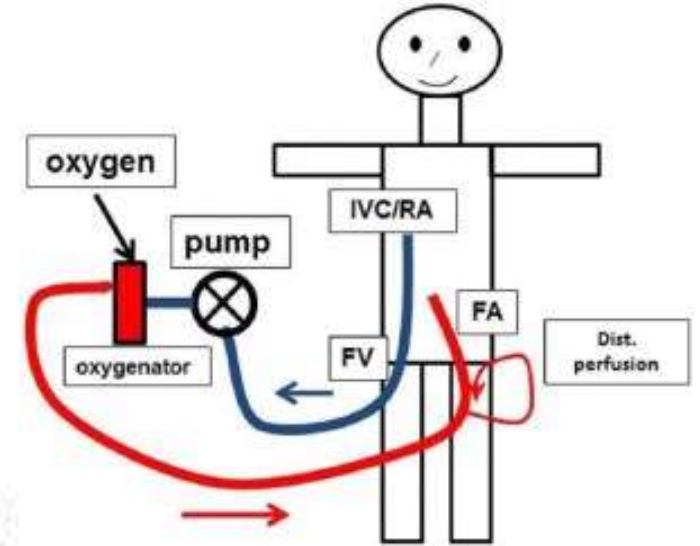
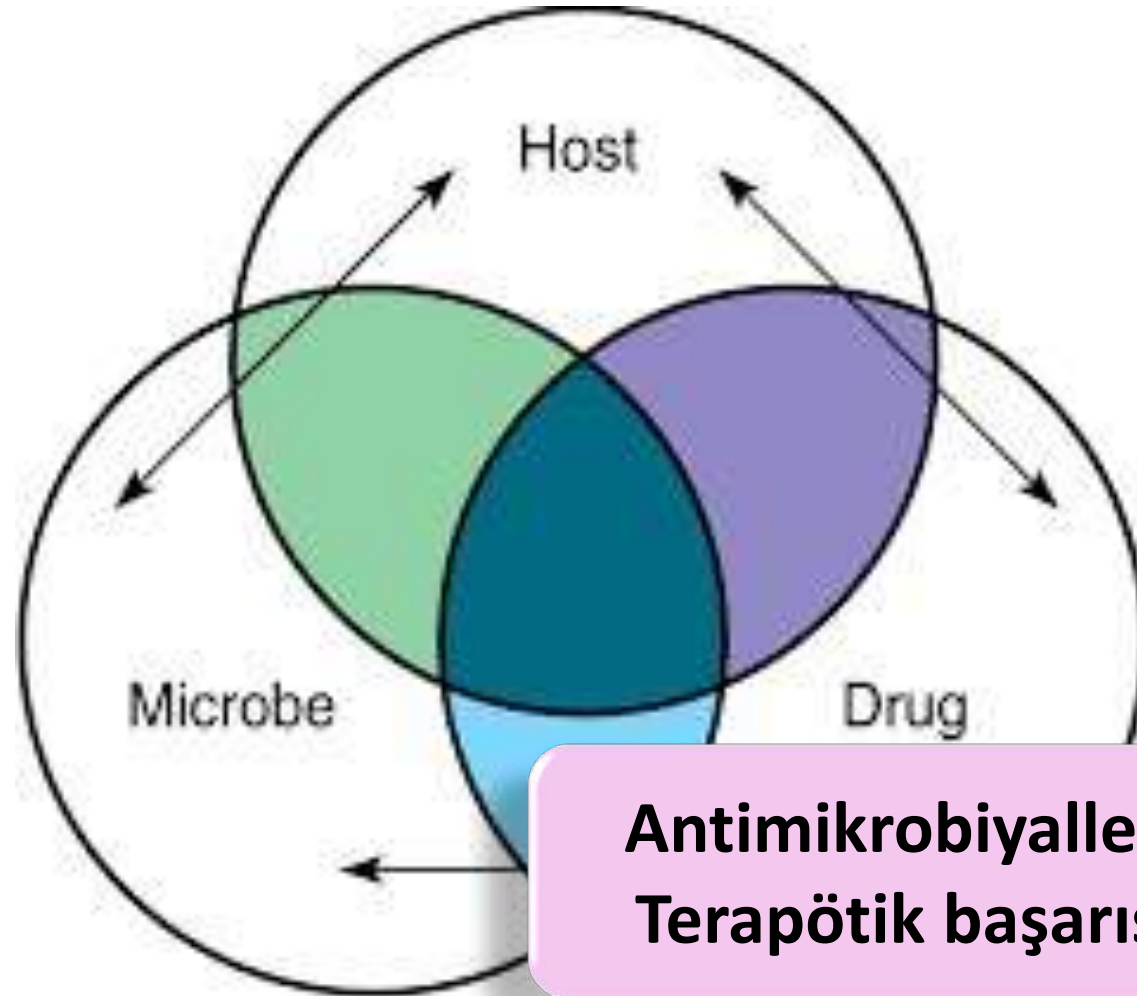
Schmidt M, et al. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189:1374–82.

Schmidt M, et al. Intensive Care Med 2013;39:1704–13

### **3. Antibiyotik Doz Ayarlaması**



# Artan Etkileşim: ECMO



**Antimikrobiyallerin FK çok değişken  
Terapötik başarısızlık veya toksisite**

# ECMO'da Antibiyotik Farmakokinetiği

## Temel Sorunlar

- Erişkin çalışması çok az
- Yenidoğan ve hayvan çalışmaları mevcut
  - ✓ Çelişkili sonuçlar
  - ✓ Erişkin ve YD fizyolojisi çok farklı
- Zamanla değişen ECMO teknolojisi



**Şu an ki verilerle bir rehber oluşturulamıyor**

# ECMO'da İlaç Farmakokinetiği

- **Dağılım hacmi genişler**
  - Hemodilüsyon (ekzojen kan gerekliliği, sık kan trans, devre akışı için kristaloid desteği ihtiyacı)
  - ECMO desteğine bağlı fizyolojik değişiklikler
- **İlacın klirensi ve eliminasyonu azalır**
  - ECMO hastalarında renal disfonksiyon sık (>%30)
  - Hepatotoksisite
  - Hipoksi ve organ perfüzyonunun bozulması
- **ECMO devreleri tarafından ilaç sekestrasyonu**
  - Devre komponent materyaline (silikon membran, polipropilen, PVC vs..)
  - İlacın fizikokimyasal özellikleri (moleküler boyut, iyonizasyon derecesi, lipofiliklik, plazma prot bağlanma )

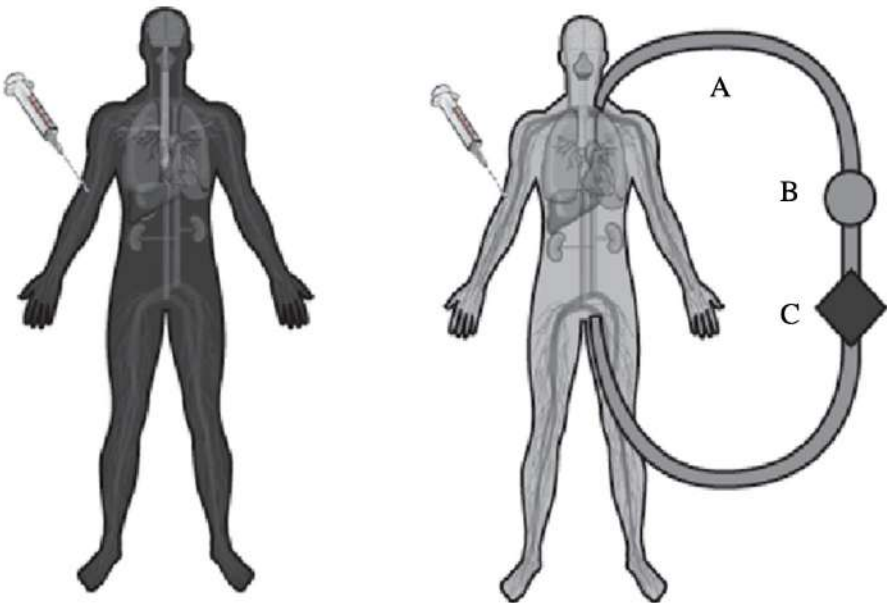


# Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation☆

Kiran Shekar FCICM<sup>a,\*</sup>, John F. Fraser PhD<sup>a</sup>, Maree T. Smith PhD<sup>b</sup>, Jason A. Roberts PhD<sup>c</sup>

741.e12

K. Shekar et al.



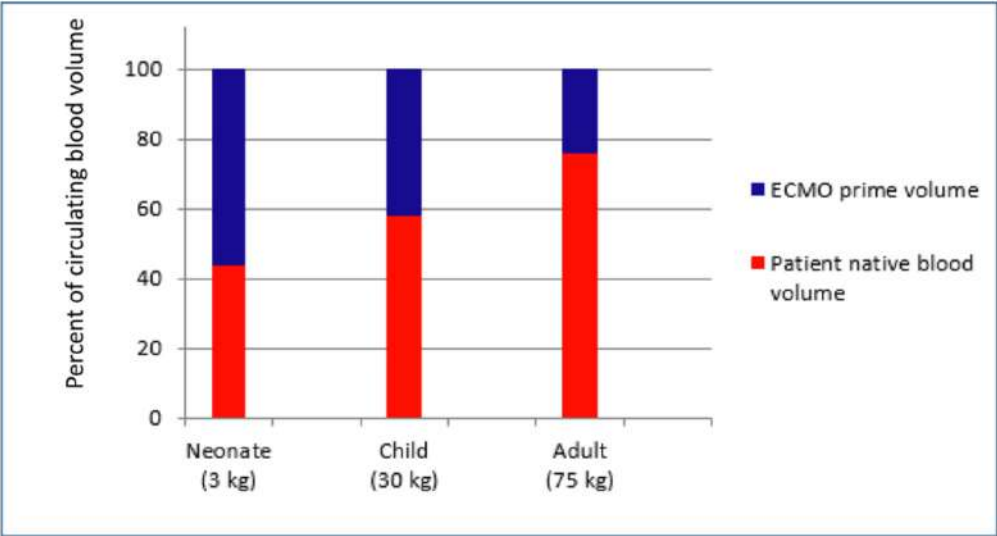
**Fig. 3** Significant sequestration of drugs in the ECMO circuit increases their volumes of distribution, leading to suboptimal drug concentrations in the body. A mere increase in administered dose for all drugs during ECMO may not suffice because the less sequestered drugs may reach toxic levels. A, PVC tubing. B, Pump head. C, Oxygenator.

Author Manuscript

Author Manuscript

Sherwin et al.

Page 20



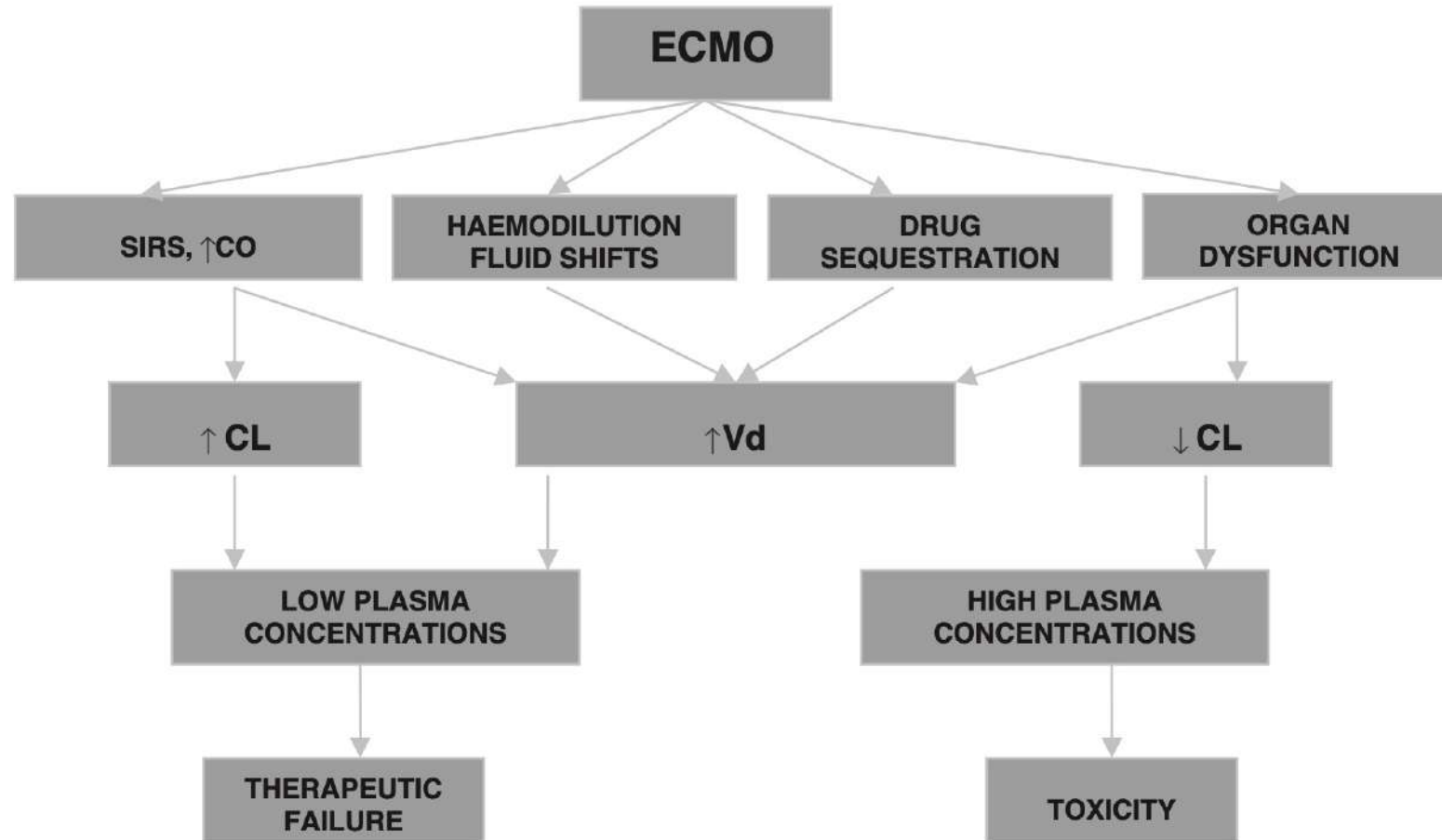
**Figure 2.** Age-dependent impact of ECMO prime volume on native blood volume for neonates, children, and adults on ECMO

**Table 2** Summary of PK changes during ECMO and their clinical implications

|                                | Changes in PK                                                                            | Therapeutic implication                         | Drugs affected                                                                                                      |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Priming/transfusion</u>     |                                                                                          |                                                 |                                                                                                                     |
| Hemodilution                   | ↑ Vd<br>↓ Cmax<br>↑ Free drug concentrations                                             | ↑ Loading dose<br>↑ Loading dose<br>↑ Frequency | Hydrophilic drugs, eg, β-lactams and aminoglycosides<br>Highly protein-bound drugs, eg, teicoplanin and ceftriaxone |
| <u>Circuit-related factors</u> |                                                                                          |                                                 |                                                                                                                     |
| Drug sequestration             | ↑ Vd<br>↓ Cmax                                                                           | ↑ Loading dose                                  | Lipophilic drugs, eg, fluoroquinolones fentanyl, and midazolam                                                      |
| Drug inactivation              | ↑ CL<br>↓ Bioavailability                                                                | ↑ Frequency regarding dose with circuit changes |                                                                                                                     |
| <u>Patient factors</u>         |                                                                                          |                                                 |                                                                                                                     |
| Systemic inflammation/sepsis   | ↑ Vd<br>↓ Cmax<br>↑ CL                                                                   | ↑ Loading dose                                  | Hydrophilic drugs, eg, β-lactams and glycopeptides                                                                  |
| Organ failures                 | ↓ CL<br>↑ Vd                                                                             | ↓ Frequency                                     | Renally or hepatically excreted drugs                                                                               |
| <u>Drug factors</u>            |                                                                                          |                                                 |                                                                                                                     |
| Hydrophilicity                 | ↑ Vd<br>↓ Cmax<br>↑↓ CL (dependent on renal function)                                    | ↑ Loading dose<br>↑↓ Frequency                  | For example, β-lactams aminoglycosides                                                                              |
| Lipophilicity                  | Vd largely unchanged<br>↑ Circuit sequestration<br>↓↑ CL (dependent on hepatic function) | ↑ Loading dose<br>↑ Frequency                   | For example, fluoroquinolones, macrolides, and propofol                                                             |

Cmax indicates peak concentrations.

# ECMO'da İlaç Farmakokinetiği



**Fig. 2** Impact of critical illness, inflammation, and ECMO on drug PK. SIRS indicates systemic inflammatory syndrome; CO, cardiac output.





# HHS Public Access

Author manuscript

*Clin Ther.* Author manuscript; available in PMC 2017 July 31.

Published in final edited form as:

*Clin Ther.* 2016 September ; 38(9): 1976–1994. doi:10.1016/j.clinthera.2016.07.169.

## **Pharmacokinetics and Dosing of Anti-Infective Drugs in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Review of the Current Literature**

- Derleme
- 1965-2016 arası literatür taranmış
- ECMO farmakokinetik çalışmaları
- Yaş gruplarına ayrılmış (0-28 gün, 29 gün-2 yaş, 2-18 yaş, > 18 yaş)
- • Antibiyotik, antiviral, antitüberküloz ve antifungal → FK ÇOK DEĞİŞKEN
- • ECMO'da antibiyotik konsantrasyonları değişken ancak standart şemalar da yeterli olabilir.



# Vankomisin

- ECMO'da en sık etkenlerden *S.aureus*'un yönetimi için önemli
- Erişkin çalışma sonuçlarına göre;
  - ECMO alan almayan hastalarda benzer FK özellik, ancak hedef konsantrasyona ulaşma süreleri uzun
  - 3 günlük konvansiyonel doza rağmen hastaların %95'inde vankomisin düzeyi subterapötik
  - ECMO'da standart doz verilir, ancak **30 mg/kg yükleme dozu** ile başlanmalı
  - Zamanla ECMO devrelerinin doyması nedeniyle **supra-terapötik** doz o.b
  - İnfüzyondan 2 ve 8-12 saat sonra ek doz gerekliliği için **TDM**

# Aminoglikozidler ve Kinolonlar

- **Aminoglikozidler→**

- ✓ Erişkin ECMO çalışması yok, YD çalışmaları (gentamisin) mevcut
- ✓ Dağılım hacmi artar, klirens azalır, y.ö uzar
- ✓ ECMO'da aminoglikozid alan hastalarda TDM (infüzyondan 2 ve 8-12 saat sonra ) yapılmalı,
- ✓ Gerektiğinde doz aralıklarının uzatılması önerilir

- **Kinolonlar→**

- ✓ ECMO devreleri ile sekestrasyon az, ihmal edilebilir,
- ✓ Yinede AUC/Cmax ile takip edilmeli

# Betalaktamlar

- **Betalaktamlar**→
  - **Hidrofillik**, değişen proteine bağlanma özellikleri
  - Gruplar arası farklılıklar
  - Veriler çelişkili?
  - Betalaktamların **FK özelliğini önemli ölçüde değiştirmedeği** gösterilmiş
  - ECMO almayan kritik hastalarda önerilen dozlama stratejileri uygulanabilir
  - **TDM** (fT>MIC) önerilir

# Betalaktamlar

- **Meropenem→**

- ECMO'da Vd artmış, CL azalmış olsa da meropenemde önemli FK değişimi yok
- Standart doz (3x1 gr) yeterli süre MIC >2 mg/L üzerinde kalmayı sağlıyor
- Daha dirençli m.o.larda (*P. aeruginosa*) MIC> 8 mg/L için yüksek doz (3x2 gr) kullanımının gerekli

- **İmipenem→**

- Vadi konsantrasyonu çok değişken
- Daha dirençli m.o.larda (*P. aeruginosa*) enfekte kritik hastalarda daha yüksek ile daha iyi yanıt elde edilir

# Betalaktamlar

- **Piperasilin-tazobaktam** →
  - ECMO ve non-ECMO benzer sonuçlar
  - 4x4.5 gr ile *P. aeruginosa* için sadece %40 hasta hedef etkinliğe ulaşabildi
  - MIC >2 mg/L üzerinde ancak sürenin %50'sinde kalabilmiş
  - Meropenem daha iyi bir seçenek
- **Sefotaksim** → Erişkin ECMO çalışması yok
- **Seftriakson** → >%85 proteine bağlanır, sekestrasyon daha fazla, TDM

# Linezolid ve Antitüberküloz Tedavi

## Linezolid→

- MIC > 1 mg/L olan daha dirençli m.o.larda 2x600 mg'dan daha yüksek dozlar gerekli

## Antitüberküloz ilaçlar→

- Olgu raporları var
- Bir olguda TDM yapılmış
- Etkin konsantrasyonu sağlayabilmek için
  - ✓ Rifampisin 1200 mg (23 mg/kg vs 10 mg/kg)
  - ✓ Pirazinamid 1500 mg (%50 fazla doz)
  - ✓ Etambutol 1200 mg (%50 fazla doz)

RESEARCH

Open Access



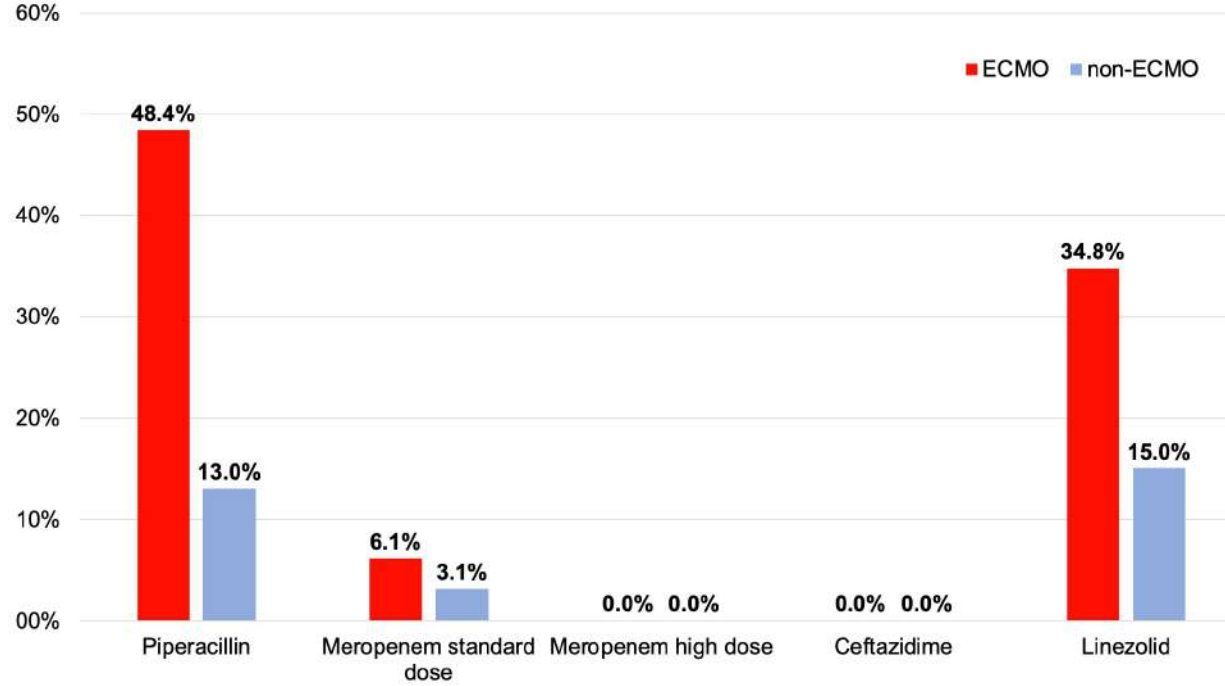
# Antibiotic therapeutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study

Dennis Kühn<sup>1,2†</sup>, Carlos Metz<sup>2†</sup>, Frederik Seiler<sup>2</sup>, Holger Wehrfritz<sup>2</sup>, Sophie Roth<sup>1</sup>, Mohammad Algodrah<sup>2</sup>,

- 2018-2019 yılları arasında, prospektif, gözlemsel, tek merkezli çalışma
- Almanya/Homburg'da, ECMO bağlanan(30)/bağlanmayan (75) ardışık 105 hasta
- Antibiyotik serum konsantrasyonları → Hedef konsantrasyona ulaşma oranı



# ECMO ve non-ECMO'da Hedef Antibiyotik Konsantrasyonuna Ulaşamama



**Fig. 1** Percentage of intensive care unit patients with and without ECMO support who did not reach pre-specified target serum concentrations (expressed in mg/L) during continuous application of selected antibiotics, southwest Germany, October 2018–December 2019

- Piperacillin,
- standart doz ve yüksek doz meropenem,
- seftazidim,
- linezolid (1800 mg)

- **Piperacillin:** ECMO alan %48 vs ECMO almayan %13
- **Linezolid:** ECMO alan %35 vs ECMO almayan %15
- **Seftazidim ve meropenem:** Gruplar arasında fark saptanmadı

**ECMO hastalarında hedef konsantrasyona ulaşmayan hasta oranı çok yüksek**

**Table 3**

Anti-infective pharmacokinetics and dosing in adults on ECMO. Many of the recommendations are based on a single case study or case series and must be used acknowledging this limitation.

| Drug                    | Volume of Distribution compared to non-ECMO patients | Clearance compared to non-ECMO patients | Standard Dosing in critically ill patients <sup>a, b</sup>                                      | Dosing Recommendations for patients on ECMO <sup>a</sup>                                      |
|-------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antibiotics</b>      |                                                      |                                         |                                                                                                 |                                                                                               |
| Azithromycin            | Decreased                                            | Unchanged                               | 500 mg q24h or 500 mg × 1 then 250 mg q24h                                                      | Standard dosing <sup>c</sup>                                                                  |
| Ethambutol              | Not reported                                         | Not reported                            | Weight 40–55 kg: 800 mg q24h<br>Weight 56–75 kg: 1200 mg q24h<br>Weight 76–90 kg: 1600 mg q24h  | 50% increase over standard dosing <sup>d</sup>                                                |
| Imipenem                | Not reported                                         | Not reported                            | 500–1000 mg q6–8h                                                                               | Standard dosing unless treating resistant organism <sup>e</sup>                               |
| Levofloxacin            | Not reported                                         | Not reported                            | 500–1000 mg q24h                                                                                | Standard dosing <sup>d</sup>                                                                  |
| Linezolid               | Unchanged                                            | Not reported                            | 600 mg IV q12h                                                                                  | Standard dosing unless MRSA MIC is >1mg/L <sup>f</sup>                                        |
| Meropenem               | Unchanged                                            | Unchanged                               | General: 500 mg q6h or 1 g q8h<br>Meningitis/Cystic Fibrosis: 2 g q8h                           | 1 g q8h for susceptible organisms (MIC ≤ 2)<br>2 g q8h for resistant organisms (MIC > 2 to 8) |
| Piperacillin/tazobactam | Unchanged                                            | Unchanged                               | 3.375 g q6h- 4.5 g q6–8h                                                                        | Standard dosing may be adequate for susceptible organisms                                     |
| Pyrazinamide            |                                                      |                                         | Weight 40–55 kg: 1000 mg q24h<br>Weight 56–75 kg: 1500 mg q24h<br>Weight 76–90 kg: 2000 mg q24h | 50% increase over standard dosing <sup>d</sup>                                                |
| Rifampin                | Not reported                                         | Not reported                            | Tuberculosis treatment: 10 mg/kg q24h                                                           | 20 mg/kg q24h <sup>e</sup>                                                                    |
| Tigecycline             | Unchanged                                            | Unchanged                               | 100 mg once then 50 mg q12h                                                                     | Standard dosing <sup>g</sup>                                                                  |
| Vancomycin              | Unchanged                                            | Unchanged                               | 15–20 mg/kg/dose q8–12h                                                                         | Standard dosing                                                                               |

**Azitromisin → Standart doz yeterli**

**Levofloksasin → Standart doz yeterli**

**Antitbc ilaçları → Doz artırımı**

**İmipenem, meropenem, LZD → dirençli m.o için yüksek doz**

# Antifungaller

- **Kaspofungin →**
  - ECMO devrelerinden ciddi sekestrasyonu olmaz
  - ECMO sırasında yeterli serum düzeyi sağlanıyor
- **Vorikonazol →**
  - Daha lipofilik, ECMO devresinde sekestrasyona uğruyor (%70)
  - Vadi seviyelerini korumak için **daha yüksek ilaç dozları** gerekli
  - Zamanla oluşan devre doygunluğu olabilir
  - İlaç toksisitesini önlemek için **başlangıçtaki yüksek doz**, daha sonra doz azaltımı
  - Bu dozlamayı yönlendirmek için vorikonazolün **TDM**'si önerilir.

|                          |              |              |                                                                          |                                                                      |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Anti-fungals</b>      |              |              |                                                                          |                                                                      |
| Liposomal Amphotericin B | Not reported | Not reported | 3–5 mg/kg q24h                                                           | Standard dosing <sup>h</sup>                                         |
| Caspofungin              | Not reported | Not reported | 70 mg on day 1 then 50 mg q24h Enzyme inducers <sup>i</sup> : 70 mg q24h | Definitive dosing recommendations cannot be made                     |
| Voriconazole             | Not reported | Not reported | 6 mg/kg q12h × 2 doses then 4 mg/kg q12h                                 | Definitive dosing recommendations cannot be made                     |
| <b>Anti-virals</b>       |              |              |                                                                          |                                                                      |
| Oseltamivir              | Unchanged    | Unchanged    | 75 mg or 150 mg enterally BID for severe illness                         | Standard dosing unless impaired renal function or enteral absorption |
| Ganciclovir              | Not reported | Not reported | 6 mg/kg q12h                                                             | Standard dosing <sup>j</sup>                                         |

**Oseltamivir, gansiklovir →**  
Standart doz yeterli

**Table 1** Summary of pharmacokinetic changes and potential dosing adjustments for antimicrobials during ECMO

| Drug (ref.)                  | N-octanol/water partition coefficient | Protein binding (%) | Anticipated/reported pharmacokinetic changes                                                                               | Dosing recommendations & comments                                                                                                                            |
|------------------------------|---------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antibiotics</b>           |                                       |                     |                                                                                                                            |                                                                                                                                                              |
| Aminoglycosides (41-45)      | <0.0                                  | <30                 | Minimal circuit drug sequestration; enlarged Vd; decreased CL                                                              | Insufficient data to recommend optimal dosing <sup>a</sup> ; TDM-guided dosing                                                                               |
| <b>Beta-lactams</b>          |                                       |                     |                                                                                                                            |                                                                                                                                                              |
| Ampicillin (24)              | 1.35                                  | 15-30               | Minimal to moderate circuit drug sequestration; enlarged Vd                                                                | Consider alternative agents; less drug loss in blood-primed vs. crystalloid-primed circuit                                                                   |
| Ceftriaxone (26,29)          | -1.7                                  | 95                  | Significant circuit drug sequestration; enlarged Vd                                                                        | Dosing similar to critically ill patients not on ECMO support; TDM-guided dosing                                                                             |
| Meropenem (46,47)            | -0.69                                 | 2                   | Minimal circuit drug sequestration; enlarged Vd; circuit drug loss due to stability issues associated with the carbapenems | Dosing similar to critically ill patients not on ECMO support; TDM-guided dosing; consider alternative dosing strategies (CI or EI dosing)                   |
| Piperacillin/tazobactam (46) | 0.67                                  | 30                  | Minimal circuit drug loss; enlarged Vd                                                                                     | Dosing similar to critically ill patients not on ECMO support; TDM-guided dosing; consider alternative dosing strategies (CI or EI dosing)                   |
| Fluoroquinolones (26,29)     | <2.3                                  | 20-40               | Minimal circuit drug sequestration                                                                                         | Dosing to optimise AUC <sub>0-24</sub> /MIC <sup>b</sup>                                                                                                     |
| Vancomycin (48-51)           | -3.1                                  | 50-60               | Minimal circuit drug sequestration; enlarged Vd                                                                            | Dosing similar to critically ill patients not on ECMO support; a loading dose 25-30 mg/kg followed by 30-40 mg/kg/day; TDM-guided dosing; consider CI dosing |
| <b>Antifungals</b>           |                                       |                     |                                                                                                                            |                                                                                                                                                              |
| Caspofungin (24,52,53)       | <0.17                                 | 97                  | Minimal to moderate circuit drug sequestration                                                                             | Insufficient and conflicting data; dosing adjustments may be required                                                                                        |
| Voriconazole (24,52)         | 1                                     | 58                  | Significant drug sequestration                                                                                             | Higher initial loading dose with higher daily doses; TDM-guided dosing to monitor circuit saturation                                                         |

<sup>a</sup>, due to major refinements in ECMO technology, earlier pharmacokinetic data and dosing recommendations may potentially be irrelevant to current practice; <sup>b</sup>, these may be achieved with a 400 mg 8-hourly or 600 mg 12-hourly for ciprofloxacin. ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; MIC, minimum inhibitory concentration; TDM, therapeutic drug monitoring.

**Aminoglikozid → TDM**

**Seftriakson → Standart doz, TDM**

**Piperasilin-tazobaktam → TDM**

**Vankomisin → Yüksek doz  
yükleme, yüksek doz devam?**

# Ne kalsın aklımızda.....

- ECMO akut kardiyopulmoner yetmezlikte ümit vadeden bir yaşam destek sistemi
- Enfeksiyon hastalıklarındaki etkinliği diğer endikasyonlar ile benzer
- COVID-19'da yaygın kullanım alanı bulmuştur
- Erken ECMO kullanımı artmış sağkalım ile ilişkili
- ECMO'da ilaç farmakokinetiği çok değişken, multifaktöriyel
- İlaçlar ile ilgili genel bir öneri yapmak şu an için mümkün değil
- En güvenli yöntem ilaç düzeyi takibi



***Teşekkürler....***