

Neden Uzun İnfüzyon? Hangi Doz? Hangi Süre? Antibiyoterapide Uzun İnfüzyonun İncelikleri

Dr. Nazlım Aktuğ Demir

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD
naktugdemir@yahoo.com



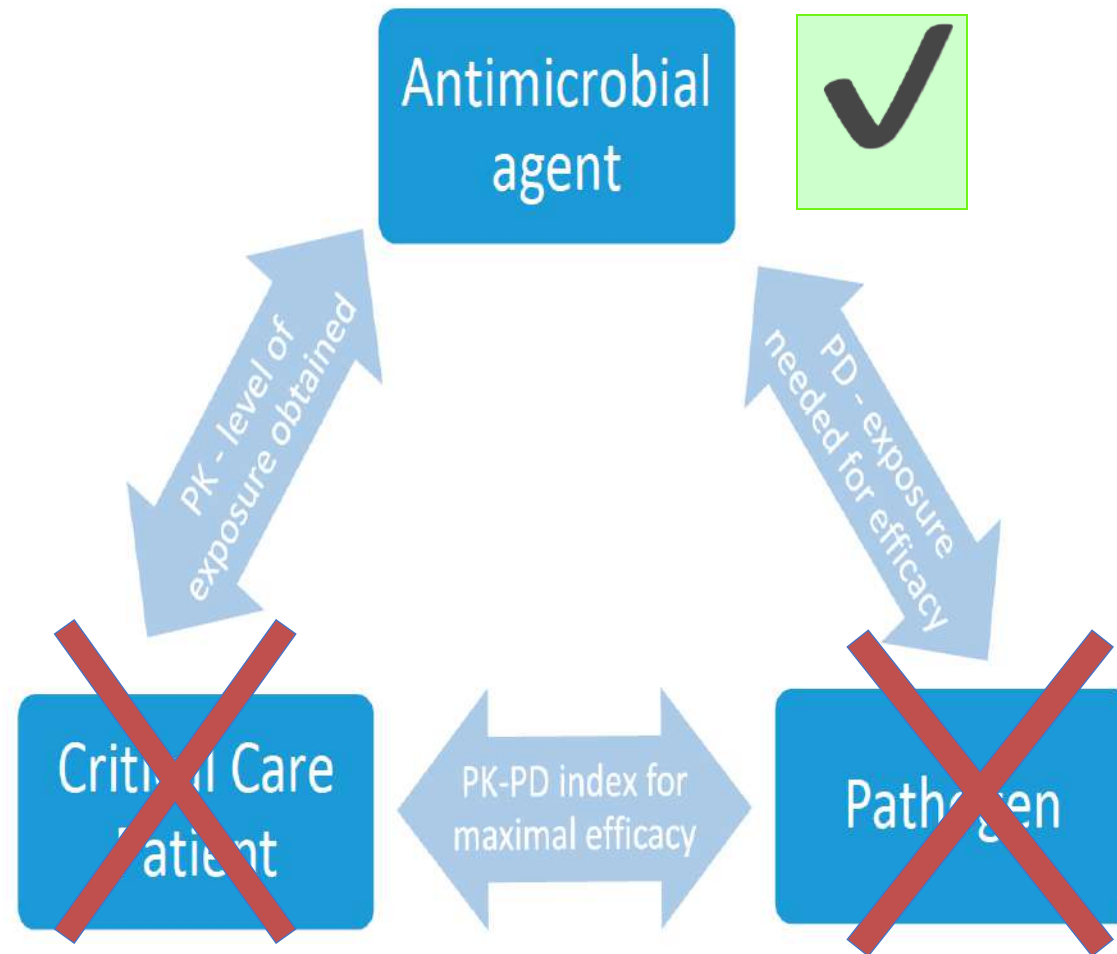
- Uzun infüzyon nedir?
- Neden uzun infüzyon ? - Hangi antibiyotikler uygun?
- Avantaj-dezavatajları nelerdir?
- Kılavuzlar ne diyor?
- Çalışmalar ne diyor?



Uzun infüzyon (Prolong,Long,Extended Infusion) nedir?

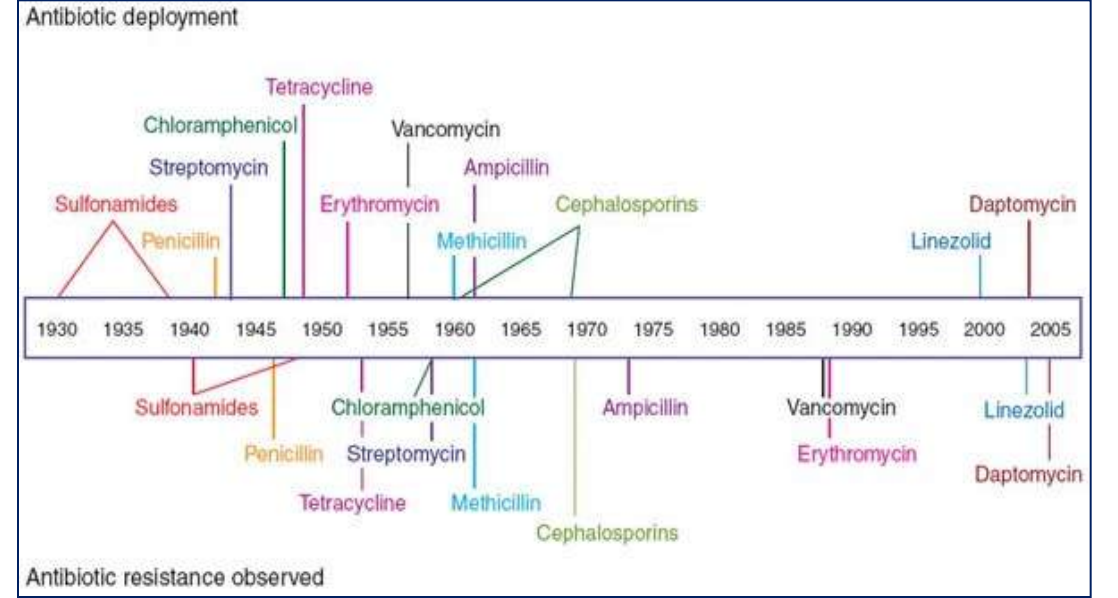
- **Aralıklı infüzyon;** 20 ila 60 dakika (ortalama 30 dak) süren infüzyon
- **Uzamış (Uzun,Uzatılmış) infüzyon;** ≥ 3 saatlik aralıklı infüzyonlar
- **Sürekli infüzyon;** 24 saatlik sabit oranlı infüzyonlar

Neden uzun infüzyon ? Hangi antibiyotikler uygun?



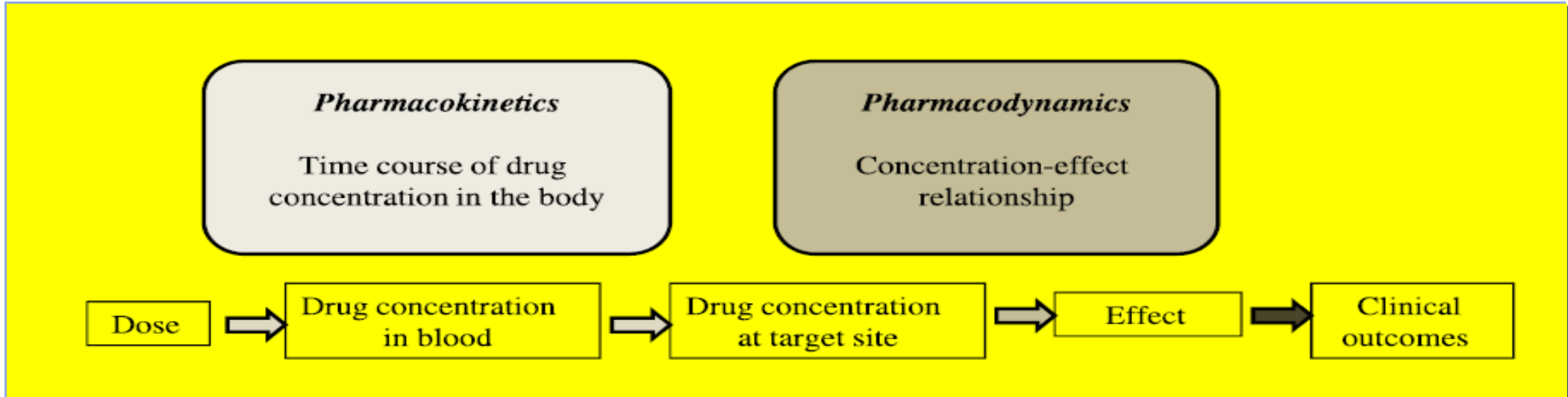


Son 30 yıldır yeni bir antibiyotik grubu keşfedilmedi.



- Patojen direncindeki artışlar ve artan MİK'lerin yanı sıra son 10 yılda piyasaya sürülen sınırlı sayıdaki yeni antibiyotik ajanlar, klinisyenleri olumlu klinik sonuçlar elde etmek için çabaları

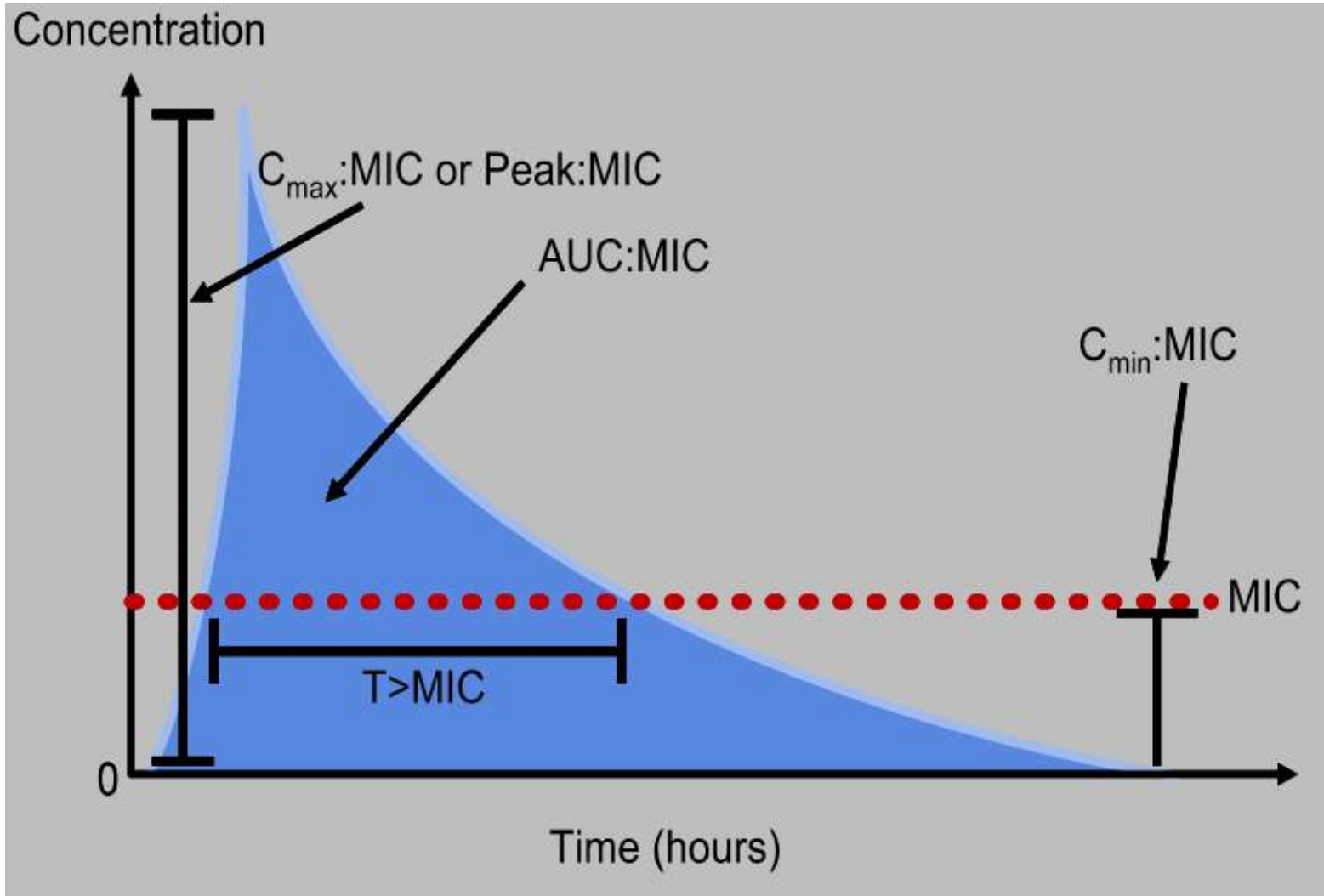
- ❖ İlaçların Farmakokinetik (PK)- Farmakodinamik (PD) parametreleri
- ❖ Serum ilaç düzeylerinin saptanması
- ❖ Hastaya özgü ilaç dozu hesaplamalarının yapılabileceği programlara erişme



- **Zaman bağımlı antibiyotikler;** ilaç serum konsantrasyonunun minimum inhibitor konsantrasyonun ($T > MİK$) üzerinde kaldığı sürenin etkililiğın en iyi prediktörü olduğu zamana bağı antibiyotiklerdir.
- **Konsantrasyon bağımlı antibiyotikler;** konsantrasyona bağı antibiyotikler olarak sınıflandırılır ve etkinliği, minimum inhibitor konsantrasyonun ($C_{max}/MİK$) üzerindeki en yüksek plazma ilaç konsantrasyonu ile belirlenir.

Tablo 1. Antibiyotiklerin etki şekillerine göre gruplandırımı⁽¹¹⁾.

Zamana bağı etki gösterenler	Konsantrasyona bağı etki gösterenler
Beta-laktamlar	Aminoglikozidler
Makrolidler	Florokinolonlar
Klindamisin	Ketolidler
Glikopeptidler	Metronidazol
Oksazolidinonlar	
Glisilsiklinler	



- $T > MIC$
- C_{max}/MIC
- AUC/MIC

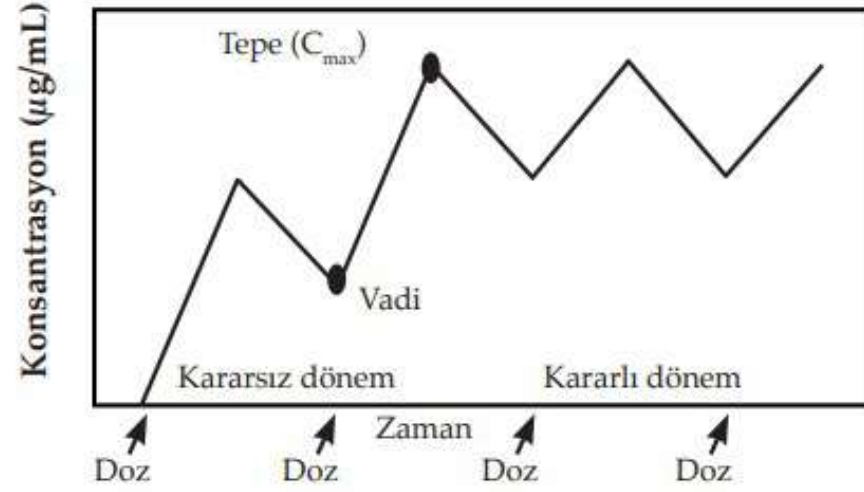
Serbest ilaç konsantrasyonu
MIC

- Maruz kalma süresi, yaygın olarak, serbest ilaç konsantrasyonunun patojenin MİK'in üzerinde kaldığı doz aralığının yüzdesi olarak ölçülür (%fT >MIC).
- Maksimum bakterisidal etki, serbest ilaç konsantrasyonu, dozlama aralığının % 40 ila 60'ı için patojenin MİK'in yaklaşık dört kat aştığında elde edilir.
- En yüksek düzeyde bakteriyolojik ve klinik iyileşme sağlamak için PK-PD hedefi olarak dozlama aralığının %100'ü için etken bakterilerin MİK'in 4-8 katı arasındaki serbest plazma konsantrasyonu

*MacVane SH, Kuti JL, Nicolau DP. Prolonging β -lactam infusion: a review of the rationale and evidence, and guidance for implementation. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43:105.

*Guilhaumou et al. *Critical Care* (2019) 23:104

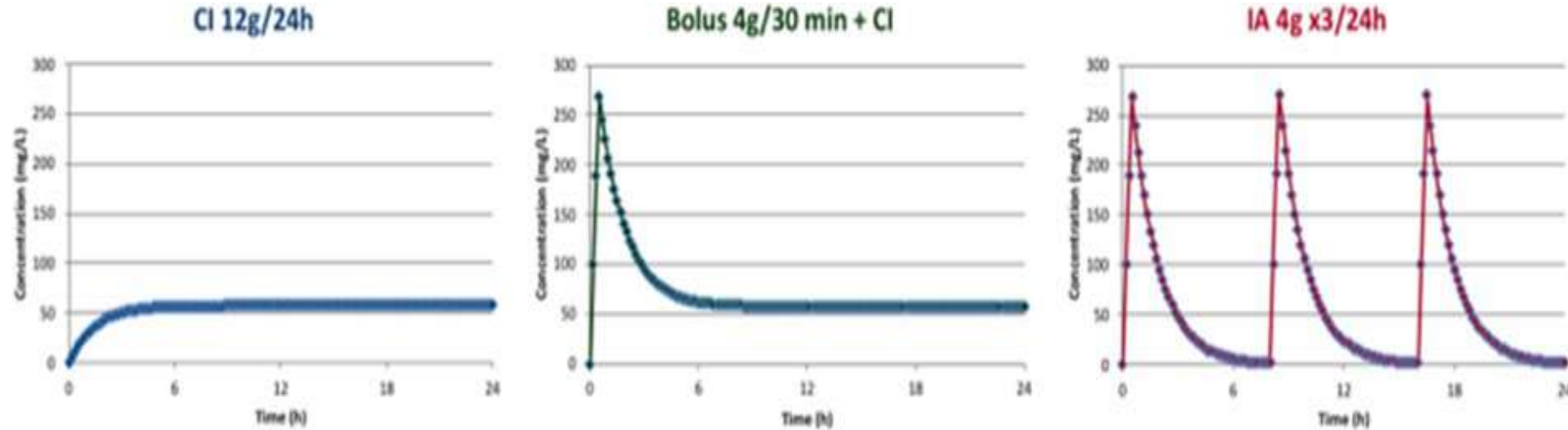
Antibiyotiklerin vücutta zaman içinde değişen konsantrasyonu



Şekil 1. Antibiyotiklerin vücutta değişen konsantrasyonu.



- Günlük 12g piperasilin dozu için simüle edilmiş plazma konsantrasyonları



- Sürekli veya uzamış antibiyotik infüzyonlarının etkinliğini değerlendiren çalışmalar genellikle zamana bağlı antibiyotikleri içerir.
- Zamana bağlı antibiyotiklerin daha kısa bir yarı ömre sahip olması nedeniyle ilaç serum konsantrasyonunun bir sonraki planlanmış aralıklı infüzyondan önce MİK altına düşeceği endişesi ortaya çıkmıştır.

Tablo 1. Antibiyotiklerin etki şekillerine göre gruplandırımı⁽¹¹⁾.

Zamana bağlı etki gösterenler	Konsantrasyona bağlı etki gösterenler
Beta-laktamlar	Aminoglikozidler
Makrolidler	Florokinolonlar
Klindamisin	Ketolidler
Glikopeptidler	Metronidazol
Oksazolidinonlar	
Glisilsiklinler	

- **Beta-laktam antibiyotikler;** Uzun süreli bir infüzyon uygulama stratejisi, özellikle patojenler daha yüksek MİK gösterdiğinde mikrobiyolojik ve klinik iyileşmeyi artırabilir.

DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?

Jason A. Roberts,^{1,2} Sanjoy K. Paul,^{3,4} Murat Akova,⁵ Matteo Bassetti,⁶ Jan J. De Waele,⁷ George Dimopoulos,⁸ Kirsi-Maija Kaukonen,⁹ Despoina Koulenti,^{1,8} Claude Martin,^{10,11} Philippe Montravers,¹² Jordi Rello,¹³ Andrew Rhodes,¹⁴ Therese Starr,² Steven C. Wallis,¹ and Jeffrey Lipman^{1,2}; for the DALI Study^a

¹Burns Trauma and Critical Care Research Centre, University of Queensland, ²Royal Brisbane and Women's Hospital, ³Clinical Trials and Biostatistics Unit, QIMR Berghofer Medical Research Institute, and ⁴Queensland Clinical Trials and Biostatistics Centre, School of Population Health, University of Queensland, Brisbane, Australia; ⁵School of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey; ⁶Azienda Ospedaliera Universitaria Santa Maria della Misericordia, Udine, Italy; ⁷Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; ⁸Attikon University Hospital, Athens, Greece; ⁹Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland; ¹⁰Hospital Nord, Marseille; ¹¹AzuRea Group, and ¹²Centre Hospitalier Universitaire Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Université Paris VII, France; ¹³CIBERES, Vall d'Hebron Institut of Research, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; and ¹⁴St George's Healthcare NHS Trust and St George's University of London, United Kingdom

(See the Editorial Commentary by Craig on pages 1084-5.)

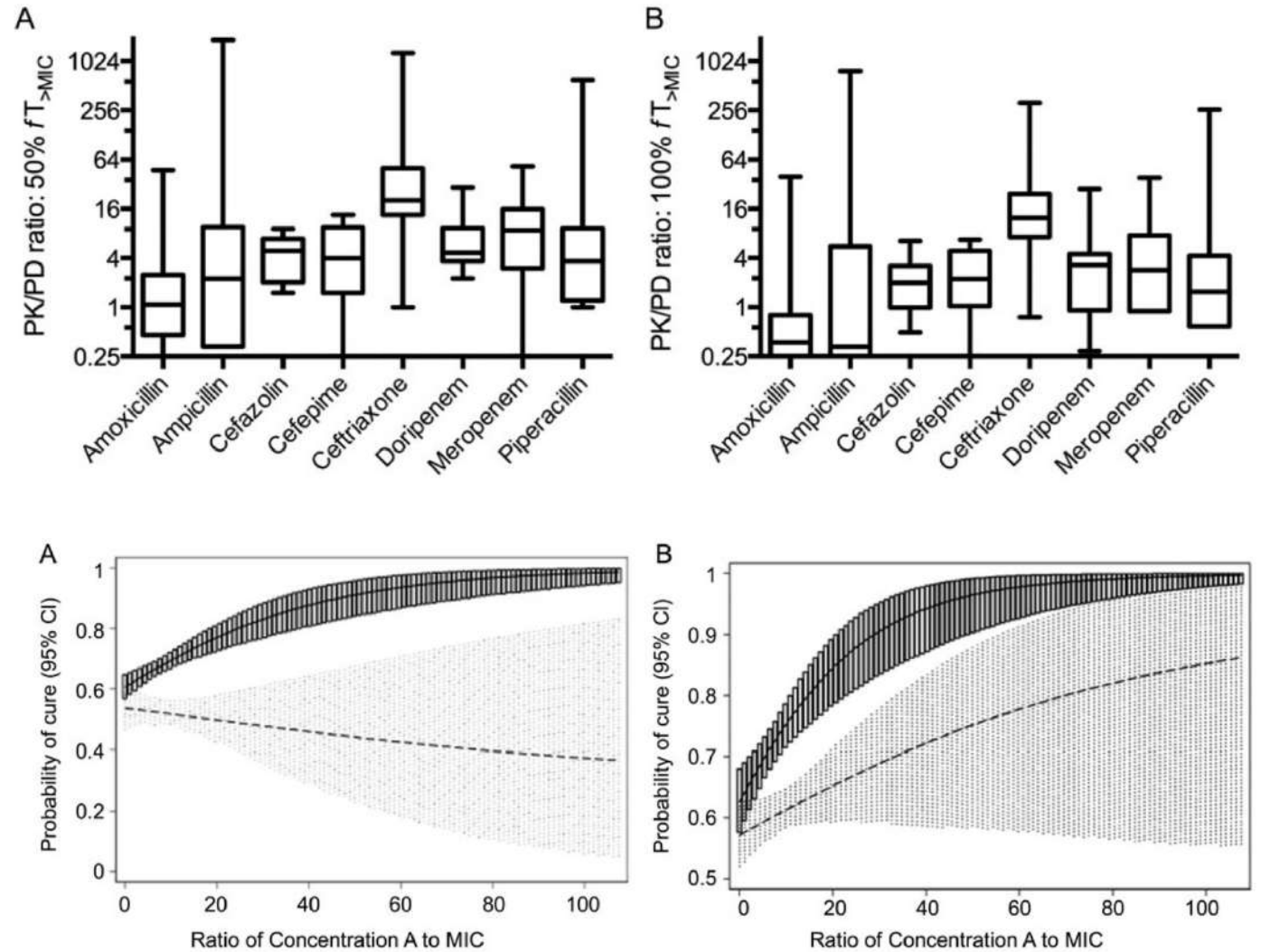
Background. Morbidity and mortality for critically ill patients with infections remains a global healthcare problem. We aimed to determine whether β -lactam antibiotic dosing in critically ill patients achieves concentrations associated with maximal activity and whether antibiotic concentrations affect patient outcome.

Methods. This was a prospective, multinational pharmacokinetic point-prevalence study including 8 β -lactam antibiotics. Two blood samples were taken from each patient during a single dosing interval. The primary pharmacokinetic/pharmacodynamic targets were free antibiotic concentrations above the minimum inhibitory concentration (MIC) of the pathogen at both 50% ($50\% fT_{>MIC}$) and 100% ($100\% fT_{>MIC}$) of the dosing interval. We used

➤ Prospektif, çok uluslu, farmakokinetik nokta prevalans çalışması

➤ 248 hasta, %33 uzun infüzyon

➤ Çalışma popülasyonunda hastalık klinik tablosu ağır hastalar dahil edilmiş (ortanca APACHE II skoru 18).



Uzun infüzyon tedavisi alan hastaların farmakodinamik hedefe ulaşma olasılığı daha yüksek saptanmış (% 93'üne karşı %80).

- Hastalardan alınan plazmada ölçülen amoksisilin, ampisilin, sefazolin, sefepim, seftriakson, doripenem, meropenem ve piperasilin konsantrasyonlarında, bir hastadan diğerine 100 kat değişebilen konsantrasyonlarla, önemli ölçüde değişkenlik gözlenmiştir.
- Bu çalışma aynı zamanda bu değişkenliğin klinik yanıt üzerindeki etkisini de bildirmiş, düşük plazma beta-laktam konsantrasyonu, pozitif klinik sonuç olasılığının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Clinical outcomes of extended versus intermittent administration of piperacillin/tazobactam for the treatment of hospital-acquired pneumonia: a randomized controlled trial

H. Bao^{1,3} · Y. Lv^{2,3} · D. Wang^{2,3} · J. Xue^{1,3} · Z. Yan^{1,3}

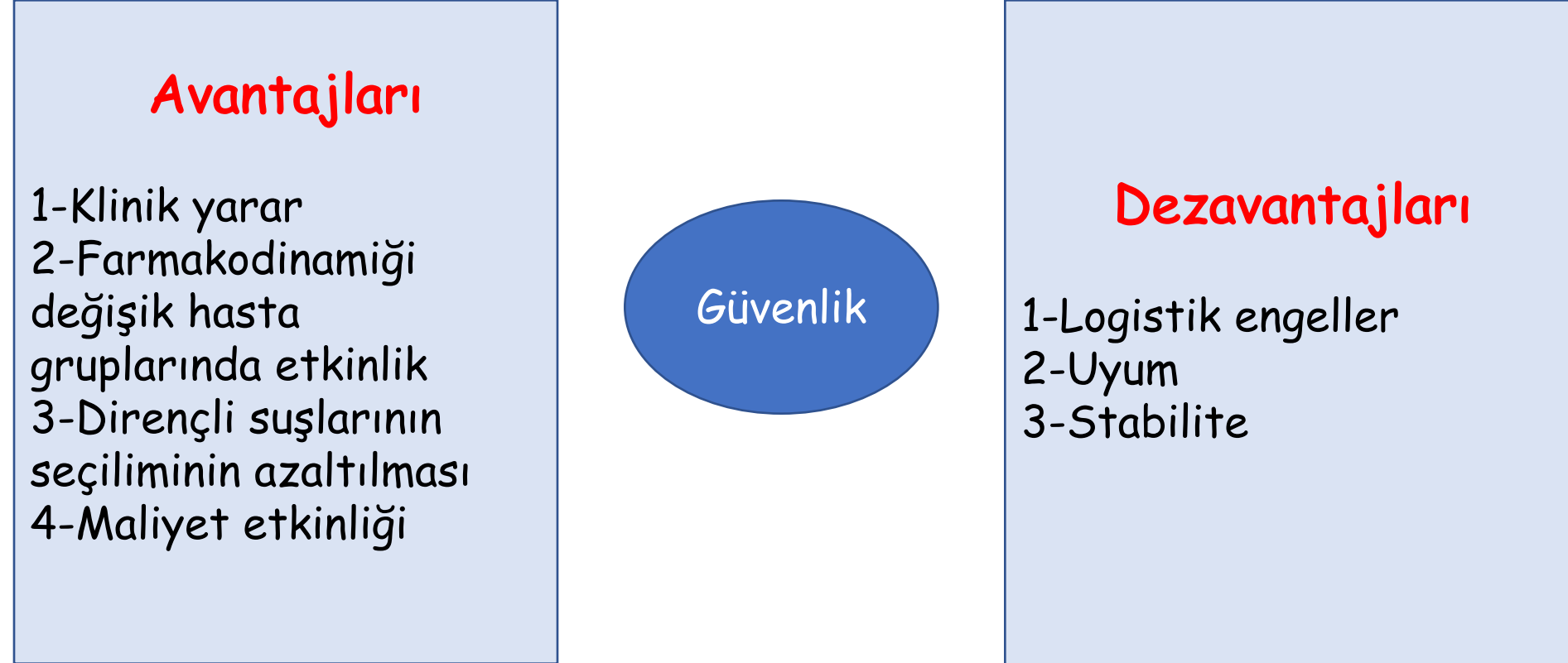
- Çin
- Sağlık bakım ilişkili pnömoni
- 25 hasta 30 dak infüzyon, 25 hasta 3 saatlik infüzyon 4x4.5 gr TZP

Table 4 Calculated pharmacodynamic results for both groups

Parameters	Piperacillin MIC (mg/L)	Extended infusion	Intermittent infusion
%fT>MIC (mean ± S.D.)	4	100 ± 0	81.48 ± 3.97
	8	98.73 ± 2.31	53.29 ± 8.23
	16	93.04 ± 6.51	42.15 ± 5.56
%fT>4×MIC (mean ± S.D.)	4	94.29 ± 8.26	40.31 ± 4.18
	8	87.02 ± 9.70	36.35 ± 6.48
	16	73.65 ± 6.29	29.73 ± 4.21

- Uzun infüzyon kolunda %fT>MIC yaklaşık %100, %98.73 ve %93.04
- Aralıklı infüzyon kolunda sırasıyla %81.48, %53.29 ve %42.15

Avantaj-dezavantajları nelerdir?



*Falagas ME, et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2013;56:272

*Teo Jat et al. Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2014; 43:403

Güvenlik

- Uzun süreli infüzyonlar, aralıklı dozlamaya göre daha yüksek serum ve doku ilaç konsantrasyonları sağlar ve bu da ilaç toksisitesi hakkında endişelere yol açabilir.
- Beta-laktam ilaçları genel olarak iyi tolere edilir ve uzun süreli infüzyon stratejileri, aralıklı dozlamadan daha fazla toksisite riskine sahip görünmemektedir.
- Mevcut veriler, uzun süreli infüzyon stratejileri ile advers olaylar hakkında sınırlı bilgi sağlar. Advers olayları inceleyen çalışmalarda, uzun süreli ve aralıklı infüzyon stratejileri arasında advers reaksiyonların insidansında önemli bir fark görülmemiştir.

*Falagas ME, et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2013; 56:272.

*Teo J, et al. Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2014; 43:40

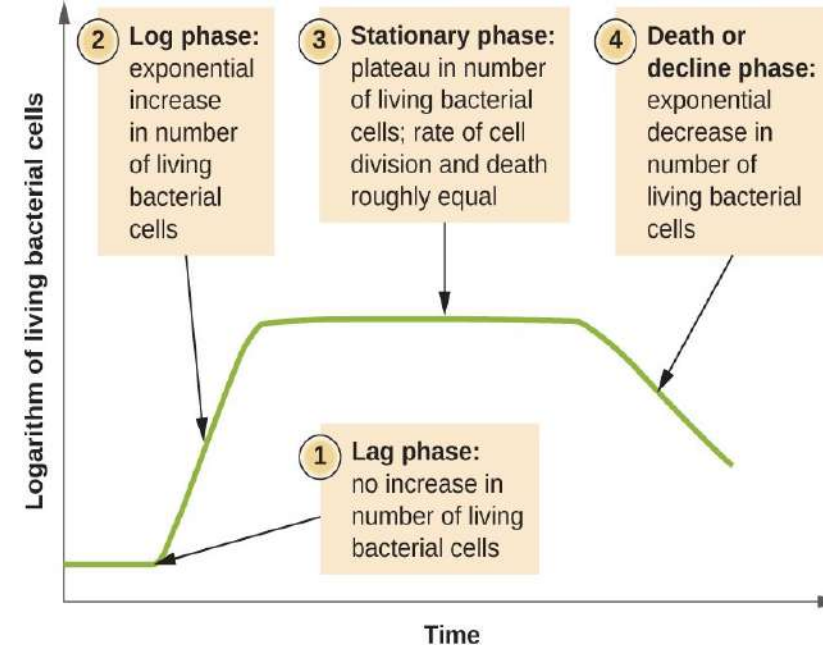
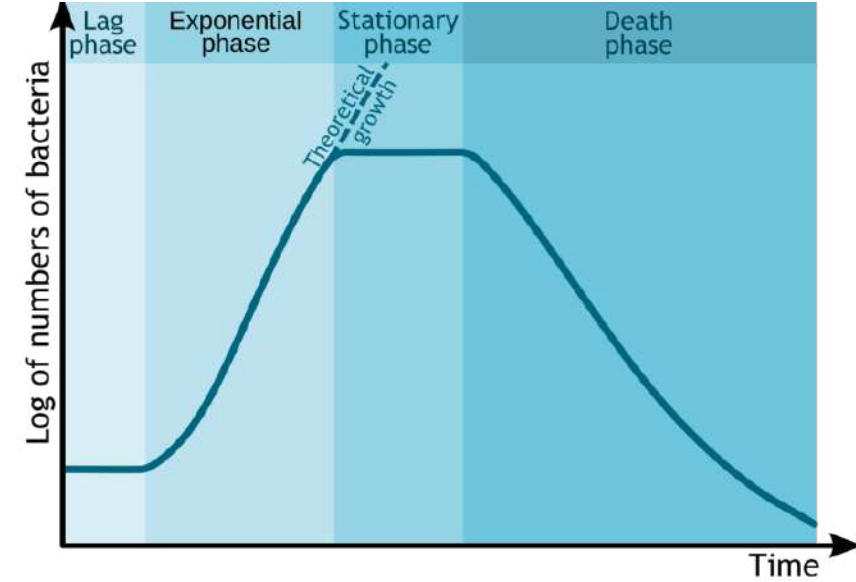
*Cotner SE, et al. Influence of β -Lactam Infusion Strategy on Acute Kidney Injury. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61

Dirençli suşlarının seçiliminin azaltılması

➤ Uzun infüzyonlar, antibiyotığın serum ve doku seviyeleri MİK'in altında daha kısa süreler sağlar.

➤ Böylece, dozlar arasında daha az bakteri üremesi meydana gelir ve daha hızlı bakteri eradikasyonu gerçekleşir.

➤ Hızlı bakteri öldürme, azaltılmış organizma yükü ve alt MİK antibiyotik konsantrasyonlarının varlığında azaltılmış süre, patojenlerin yeni genetik veya kromozomal direnç genlerini (örneğin, AmpC beta-laktamazlar) fırsatlarının azalmasına neden olabilir.



Maliyet

- Uzun süreli infüzyon stratejilerinin ekonomik yararları, birkaç, tek merkezli, gözlemsel çalışmada belirtilmiştir.
- Bir çalışma, 650 yataklı bir hastanede kullanılan uzun süreli piperasilin-tazobaktam infüzyonunun, yıllık satın alma maliyetlerini yılda yaklaşık 68.750 ila 137.500 ABD doları arasında azaltabileceğini tahmin etmiştir.
- Sanford USD Tıp Merkezi'nde yürütülen bir başka çalışmada piperasilin-tazobaktamı 30 dakikalık standart infüzyon yerine 4 saatlik UI şeklinde uygulayınca 24 aylık sürede tasarruf sağlamıştır. (387,980,62 \$) Ayrıca bu uygulama ile hastane yatış süresi 0.6 gün azaltarak ek maliyet tasarrufu sağlamıştır. (1,689,48\$)

*Buck C, Bertram N, Ackermann T, et al. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam: intermittent dosing versus continuous infusion. Int J Antimicrob Agents 2005; 25:62.

*Florea NR, Kotapati S, Kuti JL, et al. Cost analysis of continuous versus intermittent infusion of piperacillin-tazobactam: a time-motion study. Am J Health Syst Pharm 2003; 60:2321.

*Nicasio AM, Eagye KJ, Nicolau DP, et al. Pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice in patients with ventilator-associated pneumonia. J Crit Care 2010; 25:69

Lojistik engeller

- İntravenöz pompanın daha uzun süre kullanılmasını gerektirir. Kateterle ilişkili enfeksiyon riskleri ve diğer potansiyel komplikasyonlar artabilir.
- Hastaların, infüzyonda kesintilere ve ilaç dağılımının bozulmasına yol açabilecek prosedürler için üniteyi terk etmeleri gerekebilir.

Uyumluluk

- Uzun süreli beta-laktam infüzyonu için kullanılan aynı intravenöz yoldan diğer intravenöz ilaçların uygulanması, uyumluluk sorunları nedeniyle zor olabilir.
- Klinik eczacılar, ilaç planlaması ve uyumluluk
- Uyumluluk [piperasilin-tazobaktam](#) ve [vankomisin](#) birlikte uygulanmasında yaygın bir uyumluluk sorunu ortaya çıkar .

*** Lexicomp.com

*Leung E, Venkatesan N, Ly SC, Scheetz MH. Physical compatibility of vancomycin and piperacillin sodium-tazobactam at concentrations typically used during prolonged infusions. Am J Health Syst Pharm 2013; 70:1163.

*O'Donnell JN, Venkatesan N, Manek M, et al. Visual and absorbance analyses of admixtures containing vancomycin and piperacillin-tazobactam at commonly used concentrations. Am J Health Syst Pharm 2016; 73:241

Stabilite

- İlaçlar uzun bir süre boyunca uygulanıyorsa, bu süre boyunca stabil kalmalıdır ve bu nedenle tüm ilaçlar uzun süreli infüzyonlar için uygun değildir.
- Beta-laktamların stabilitesi, ilacı sulandırmak için kullanılan intravenöz sıvının türünden, nihai çözeltinin konsantrasyonundan ve saklama sıcaklığından etkilenebilir.

*Patel PR, Cook SE. Stability of meropenem in intravenous solutions. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54:412.

*Venugopalan V, Manigaba K, Borgert SJ, et al. Training a Drug to Do New Tricks: Insights on Stability of Meropenem Administered as a Continuous Infusion. *Microbiol Insights* 2018; 11:1178636118804549.

* Meropenem. In: *ASHP's Extended Stability for Parenteral Drugs, 6th*, Caryn Dellamorte Bing and Anna Nowobilski-Vasilios (Ed), 2017.

*Williams DN, Raymond JL. Community-based parenteral anti-infective therapy (CoPAT). Pharmacokinetic and monitoring issues. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35:65

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



Stability of antimicrobial agents in an elastomeric infusion pump used for outpatient parenteral antimicrobial therapy



Mutsumi Akahane^a, Yuki Enoki^{a,*}, Reika Saiki^a, Yukitaka Hayashi^a, Kana Hiraoka^a, Kyoka Honma^a, Marina Itagaki^a, Mai Gotoda^a, Kozue Shinoda^a, Satomi Hanyu^a, Yuna Hamamura^a, Taichi Miyajima^a, Chihiro Ito^a, Kazuaki Taguchi^a, Shunsuke Uno^b, Yoshifumi Uwamino^b, Osamu Iketani^b, Naoki Hasegawa^b, Kazuaki Matsumoto^a

- **Amaç:** Ayaktan parenteral antimikrobiyal oluşturulması ve yaygınlaştırılması için infüzyon solüsyonunda çözünen antimikrobiyallerin uzun süreli stabilitesi gereklidir. Bu çalışmada, infüzyon solüsyonlarında çözünen antimikrobiyal ajanların stabilitesini değerlendirilmiş.
- **Yöntemler:** Antimikrobiyal ajanlar infüzyon solüsyonlarında eritilmiş ve polipropilen tüp veya elastomerik infüzyon pompasında 25 °C ve 31.1 °C'de 24 saat veya 4 °C'de 10 gün tutulmuş. Stabilite, yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile ölçülmüş.

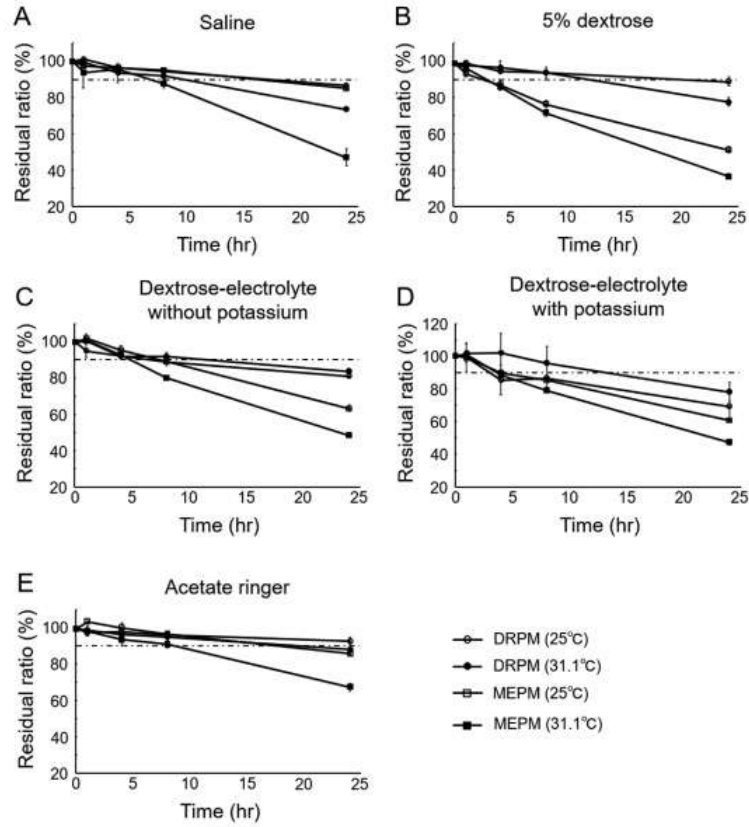


Figure 2. The stability of DRPM and MEPM at 25 °C and 31.1 °C. DRPM and MEPM were dissolved in each infusion solution and was kept at 25 °C or 31.1 °C for 24 h. The residual ratios of DRPM and MEPM at 25 °C and 31.1 °C were determined by HPLC. (A) saline, (B) 5% dextrose solution, (C) dextrose-electrolyte solution without potassium chloride, (D) dextrose-electrolyte solution with potassium chloride, and (E) acetate ringer solution. Dash line indicates 90% of residual ratio. Data are expressed as mean \pm S.D (n = 3).

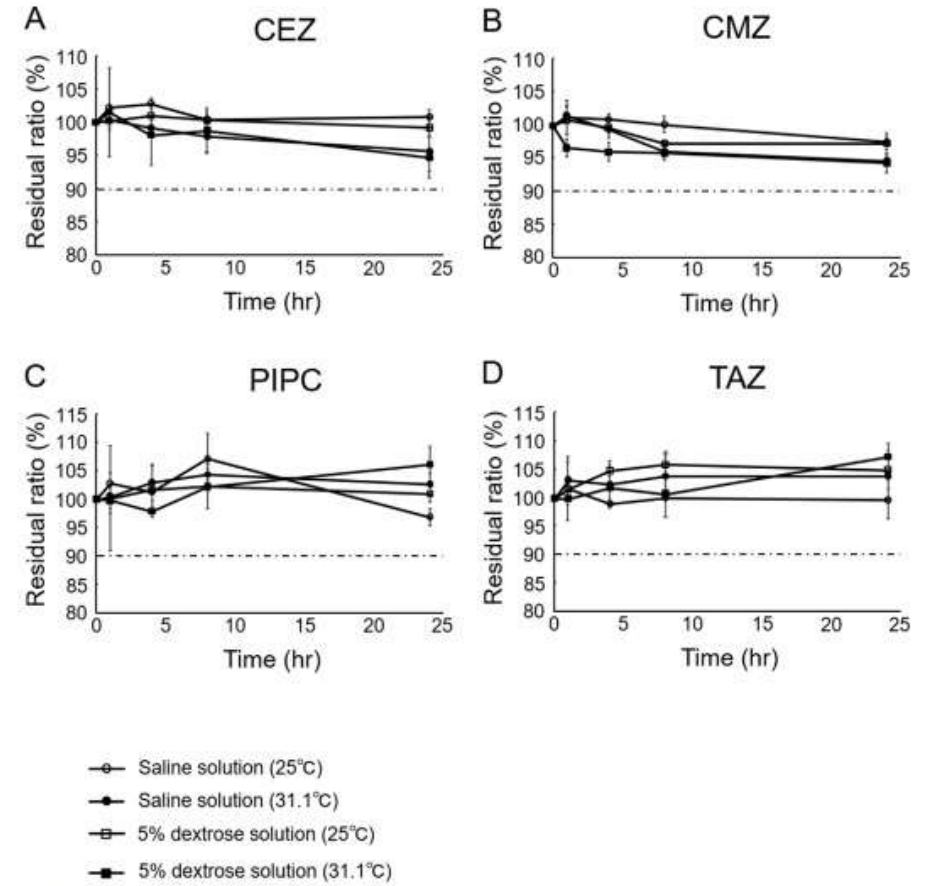


Figure 1. The stability of CEZ, CMZ, PIPC, and TAZ at 25 °C and 31.1 °C. CEZ, CMZ, PIPC, and TAZ were dissolved in saline solution and 5% dextrose solution, and were kept at 25 °C or 31.1 °C for 24 h. The residual ratio of (A) CEZ, (B) CMZ, (C) PIPC, and (D) TAZ were determined by HPLC. Dash line indicates 90% of residual ratio. Data are expressed as mean \pm S.D (n = 3).

- CEZ, CMZ ve PIP/TAZ salin veya %5 dekstroz solüsyonunda çözünmüş halde sürekli infüzyon pompaları ile APAT'ta kullanılabilir.
- Doripenem ve meropenem 31.1 °C'de hiçbir infüzyon solüsyonunda stabil değildir.



KLİMİK MOBİL

31
Etkinlik Takvimi

Duyurular

Haberler

Tablolar

Hesaplamalar

Rehberler

Aşı Uygulaması

Oylama Uygulaması

← Tablolar

- Uzamış İnfüzyonla Verilmesi Önerilen Doz
- Kronik Karaciğer Hastalarında MELD Skorlaması
- Kronik Karaciğer Hastalarında Child-Pugh Skorlaması
- Gebelik Kategorisine Göre Antibiyotikler

← Uzamış İnfüzyonla Verilmesi Önerilen Doz

Antibiyotik

-- Seçiniz --

Göster Sıfırla

← Uzamış İnfüzyonla Verilmesi Önerilen Doz

Antibiyotik

Meropenem



Göster Sıfırla

Sonuç

Uzamış infüzyonla verilmesi önerilen doz:

- CrCl \geq 50: 2g, 3 saatlik IV infüzyonla 8 saatte bir
- CrCl 30-49: 1g, 3 saatlik IV infüzyonla 8 saatte bir
- CrCl 10-29: 1g, 3 saatlik IV infüzyonla 12 saatte bir

Continuous, Prolonged Infusion Dosing

Contents >  

Doripenem

Minimum Stability	@ 37°C: 8 hr (in NS) @ 25°C: 24 hr (in NS) @ 4°C: 24 hr (in NS)
Recommended Dose by Prolonged Infusion	<ul style="list-style-type: none"> ■ If CrCl ≥ 50: 500 mg (over 4 hr) q8h ■ If CrCl 30-49: 250 mg (over 4 hr) q8h ■ If CrCl 10-29: 250 mg (over 4 hr) q12h
Comments	Based on a single study (<i>Crit Care Med</i> 36:1089, 2008).



Meropenem

Minimum Stability	@ 37°C: <4 hr @ 25°C: 4 hr @ 4°C: 24 hr
Recommended Dose by Prolonged Infusion	<ul style="list-style-type: none"> ■ If CrCl ≥ 50: 2 gm (over 3 hr) q8h ■ If CrCl 30-49: 1 gm (over 3 hr) q8h ■ If CrCl 10-29: 1 gm (over 3 hr) q12h
Comments	Initial 1 gm dose reasonable but not used by most investigators (<i>Intensive Care Med</i> 37:632, 2011).

Piperacillin-Tazobactam

Minimum Stability	@ 37°C: 24 hr @ 25°C: 24 hr @ 4°C: ND
Recommended Dose by Prolonged Infusion	<p>Initial dose: 4.5 gm over 30 min, then 4 hrs later start:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ If CrCl ≥ 20: 3.375 gm (over 4 hr) q8h ■ If CrCl < 20: 3.375 gm (over 4 hr) q12h
Comments	Reasonable to begin first infusion 4 hrs after initial dose (<i>Clin Infect Dis</i> 44:357, 2007; <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 54:460, 2010). In obese patients (>120 kg) with normal renal function, it may be necessary to increase the dose to 6.75, or even 9 gm over 4 hrs q8h to achieve adequate Tazobactam levels: <i>Int J Antimicrob Agents</i> 41:52, 2013.

Continuous, Prolonged Infusion Dosing

Contents >  

Comments	Reasonable to begin first infusion 4 hrs after initial dose (<i>Clin Infect Dis</i> 44:357, 2007; <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 54:460, 2010). In obese patients (>120 kg) with normal renal function, it may be necessary to increase the dose to 6.75, or even 9 gm over 4 hrs q8h to achieve adequate Tazobactam levels: <i>Int J Antimicrob Agents</i> 41:52, 2013.
-----------------	---

Temocillin

Minimum Stability	@ 37°C: 24 hr @ 25°C: 24 hr These apply to Temocillin 4 gm/48 mL dilution (<i>J Antimicrob Chemother</i> 61:382, 2008).
Recommended Dose by Continuous Infusion	<p>Initial dose: 2 gm over 30 min, then immediately begin:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ If CrCl >50: 6 gm (over 24 hr) daily ■ If CrCl 31-50: 3 gm (over 24 hr) daily ■ If CrCl 10-30: 1.5 gm (over 24 hr) daily ■ If CrCl <10: 750 mg (over 24 hr) daily ■ CVVH: 750 mg (over 24 hr) daily
Comments	Offers higher probability of reaching desired PK/PD target than conventional q8h dosing. This study not designed to assess clinical efficacy (<i>J Antimicrob Chemother</i> 70:891, 2015).

Vancomycin

Minimum Stability	@ 37°C: 48 hr @ 25°C: 48 hr @ 4°C: 58 days (at conc 10 µg/mL)
Recommended Dose by Continuous Infusion	Initial dose 15-20 mg/kg (rate 10-15 mg/min), then 30-40 mg/kg (max 60 mg/kg) over 24 hours daily
Comments	<ul style="list-style-type: none"> ■ Adjust dose to target steady-state concentration of 20-25 µg/mL. Higher concentrations (30-40 µg/mL) achieved with more aggressive dosing increase the risk of nephrotoxicity (<i>Clin Micro Inf</i> 19:E98, 2013). ■ Calculate AUC₂₄ by multiplying the steady-state concentration by 24. A concentration of 20-25 µg/mL equates to an AUC₂₄ of 480-600 µg/mL x hr. ■ Vancomycin administration by continuous infusion is gaining acceptance as a treatment option. Target concentrations are more rapidly achieved with less variability, and the risk of nephrotoxicity appears to be similar to or lower than intermittent infusion (<i>Am J Health Syst Pharm</i> 2020;77:835). ■ Because of incompatibilities with other drugs used in critically ill patients, it will be necessary to use multiple IV lines when vancomycin is administered by continuous infusion.

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021

Kılavuzlar ne diyor?

Recommendation

25. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using prolonged infusion of beta-lactams for maintenance (after an initial bolus) over conventional bolus infusion.

Weak recommendation, moderate quality of evidence.

TABLE 3.

Guidance for PK/PD-Based Dosing for Specific Drug Classes

Drug or Drug Class	PK/PD Index Associated With Bacterial Killing or Efficacy	Drug Concentration Target	Considerations for Optimized Dosing*	Reference Number
Antibacterials				
Aminoglycosides	$AUC_{0-24}/MIC; C_{max}/MIC$	AUC 70–100 C_{max}/MIC 8–10	Use extended interval dosing with patient weight and kidney function	237
Beta-lactams	$fT_{>MIC}$	$C_{min} > MIC$	Use prolonged infusions, consider patient weight and kidney function	253
Colistin	AUC_{0-24}/MIC	Unspecified	Use patient weight and kidney function	259
Daptomycin	$AUC_{0-24}/MIC; C_{max}/MIC$	$AUC_{0-24}/MIC > 200$	Use patient weight and kidney function	237
Fluoroquinolones	$AUC_{0-24}/MIC; C_{max}/MIC$	AUC_{0-24}/MIC 80–125	Use kidney function	237
Vancomycin	AUC_{0-24}/MIC	AUC_{0-24}/MIC 400	Use patient weight and kidney function	260
Antifungals				
Fluconazole	AUC_{0-24}/MIC	AUC_{0-24}/MIC 100	Use patient weight and kidney function	261
Posaconazole	AUC_{0-24}/MIC	C_{min} 1–4 mg/L	Use formulation-specific dose	261
Voriconazole	AUC_{0-24}/MIC	C_{min} 2–6 mg/L	Use patient weight	261

Last updated March 7, 2022, and posted online at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>. Please check website for most updated version of this guidance.

Last updated March 7, 2022, and posted online at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>. Please check website for most updated version of this guidance.

Question 1: What are preferred antibiotics for the treatment of infections caused by MDR *P. aeruginosa*?

Recommendation: When *P. aeruginosa* isolates test susceptible to traditional non-carbapenem β -lactam agents (i.e., piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefepime, aztreonam), they are preferred over carbapenem therapy. For infections caused by *P. aeruginosa* isolates not susceptible to any carbapenem agents but susceptible to traditional β -lactams, the administration of a traditional agent as high-dose extended-infusion therapy is suggested, after antibiotic susceptibility testing results are confirmed. For patients with moderate to severe disease or poor source control with *P. aeruginosa* isolates resistant to carbapenems but

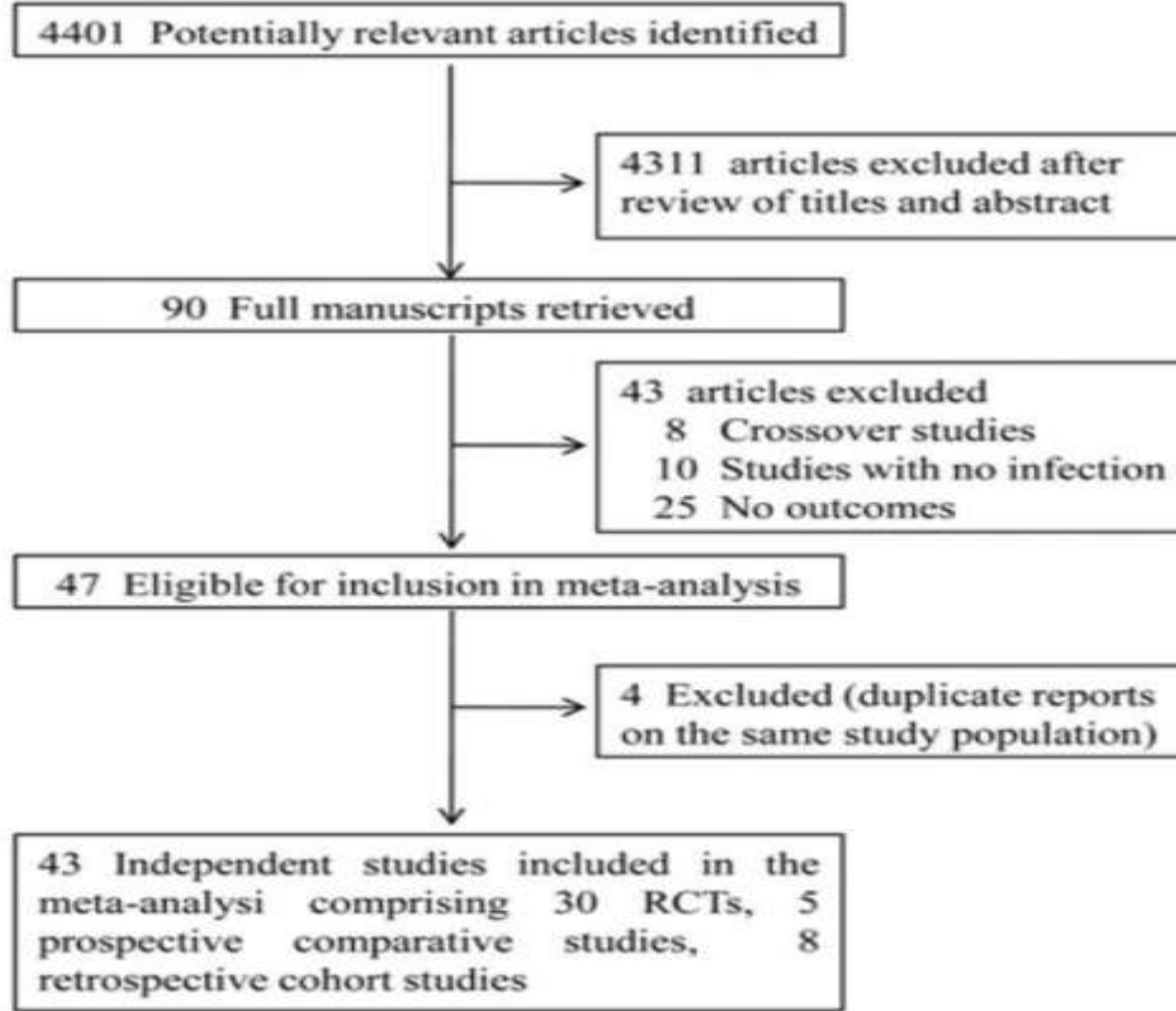
meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-meropenem, and ceftolozone are also preferred treatment options for pyelonephritis and cUTIs caused by CRE resistant to both ertapenem and meropenem.

Systematic Review

Prolonged versus Intermittent and Severe Infections: A Meta-Analysis

Jieyu Luo, MD^{1*}; Jinli Liao, MD^{1*}; Ruibin Cai, MD¹; Jingjing
Zhihao Liu, MD^{1*}

- Bu analizin c...
infüzyonun al...
sonuçlara yol c...
- Tüm nedenler...
skoru 15 'ten...
ve konsantras...
infüzyon açısıll...

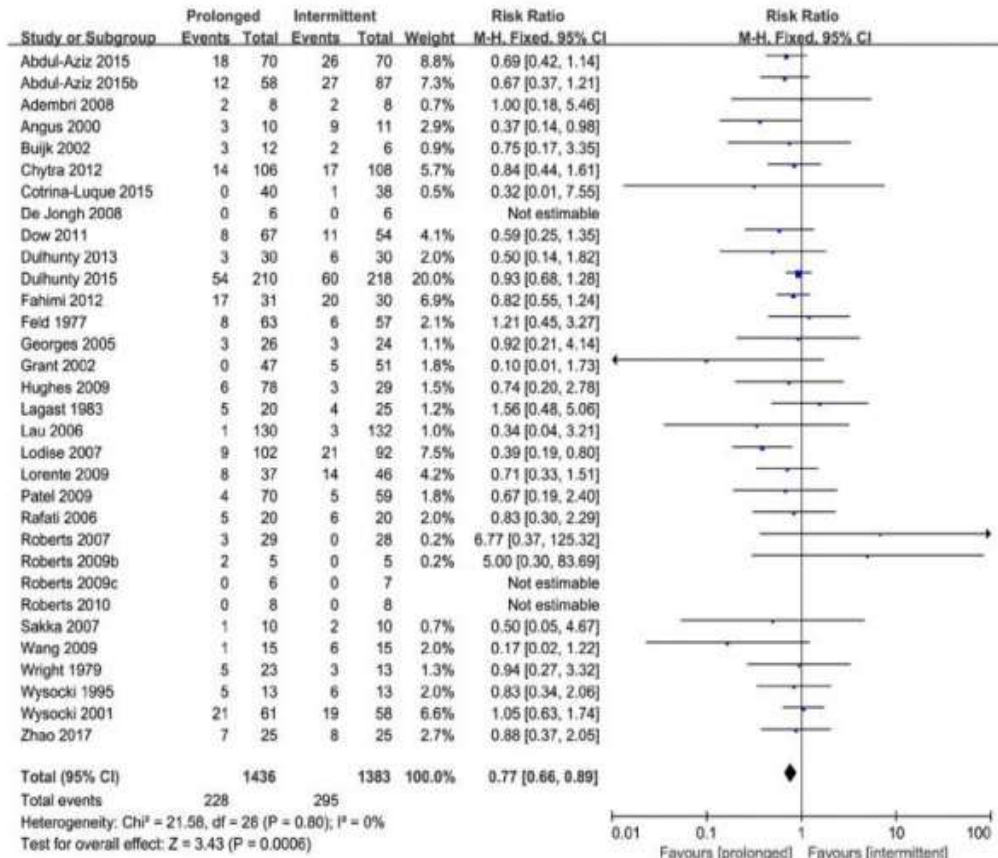


ror?

ra aralıklı
daha iyi

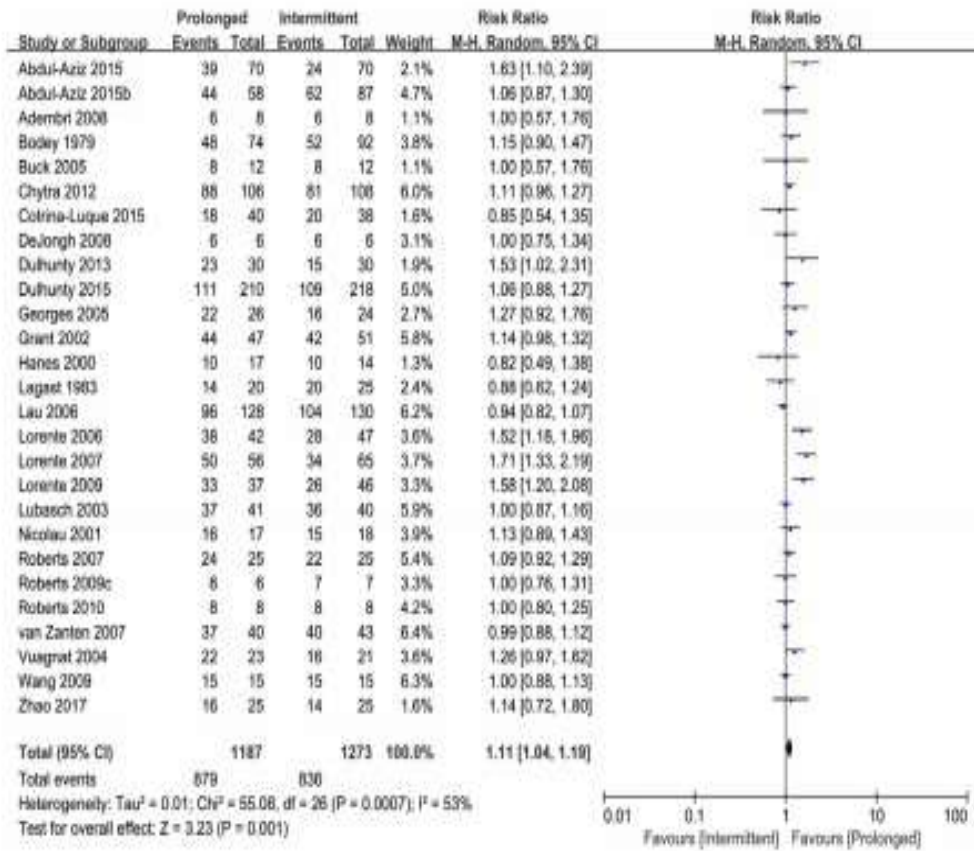
r, APACHE
;in zamana
ve aralıklı

1 Ocak 1980 - 31 Ağustos 2018



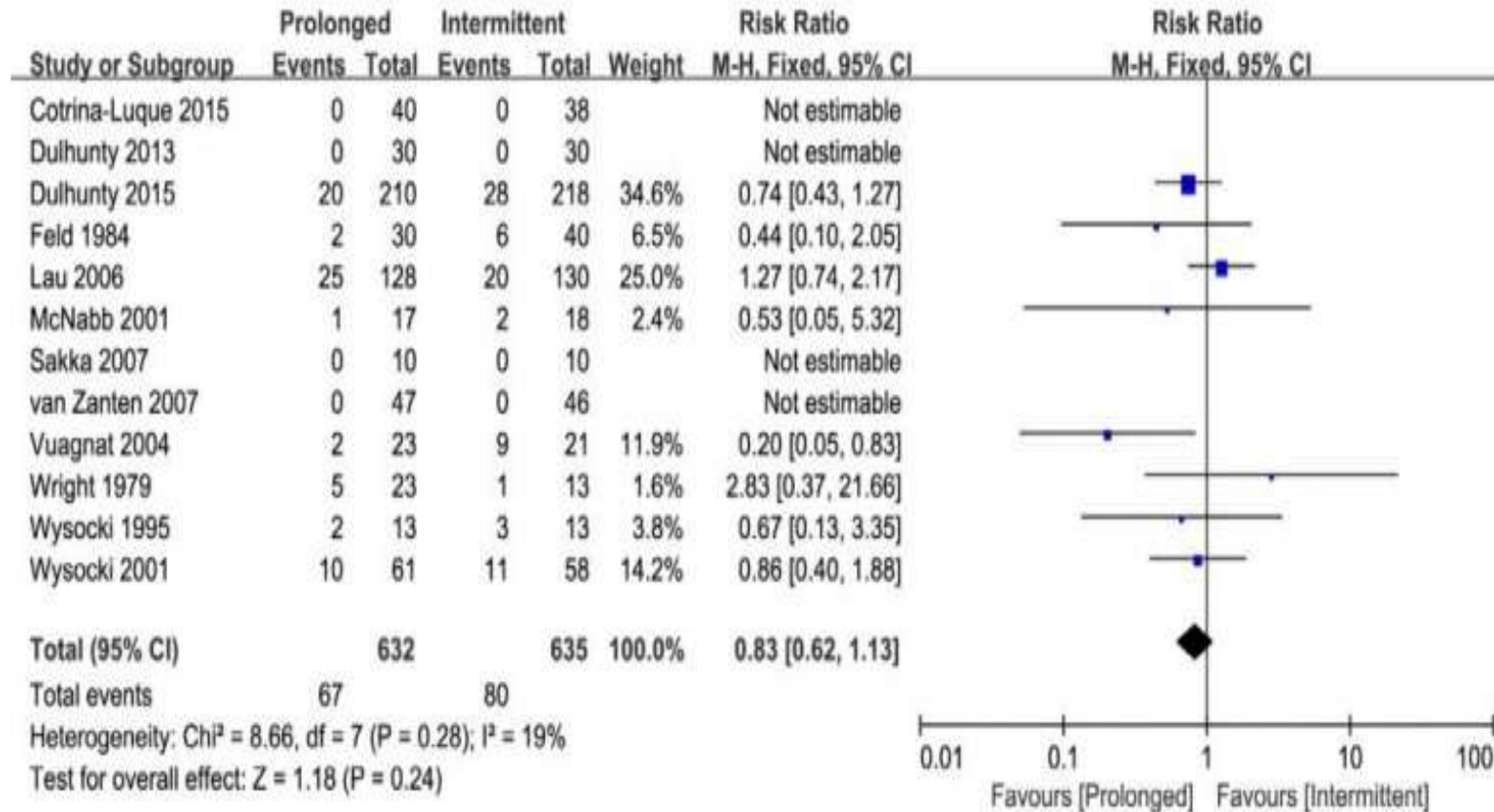
- Toplam 32 çalışma, sonuç olarak tüm nedenlere bağlı ölümleri bildirmiştir.
- Uzun süreli infüzyon koluna kayıtlı 1436 hasta arasında 228 , aralıklı infüzyon kolundaki 1383 hasta arasında 295 ölüm saptanmıştır.
- Uzun süreli infüzyonda istatistiksel olarak anlamlı bir mortalite avantajı olduğunu göstermiştir.

(A)



➤ Mortalite sonuçlarına benzer şekilde, klinik iyileşmede de RKÇ olmayanlarda (RR=1.33, %95 GA 1.13-1.57) ve RKÇ'lerde (RR=1.07, %95 CI 1.01-1.13) istatistiksel olarak anlamlı bir avantaj tespit edilmiştir.

- Çalışma kolları arasında ciddi antibiyotik yan etkileri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Şekil 5; RR= 0.83, %95 CI=0.62-1.13).

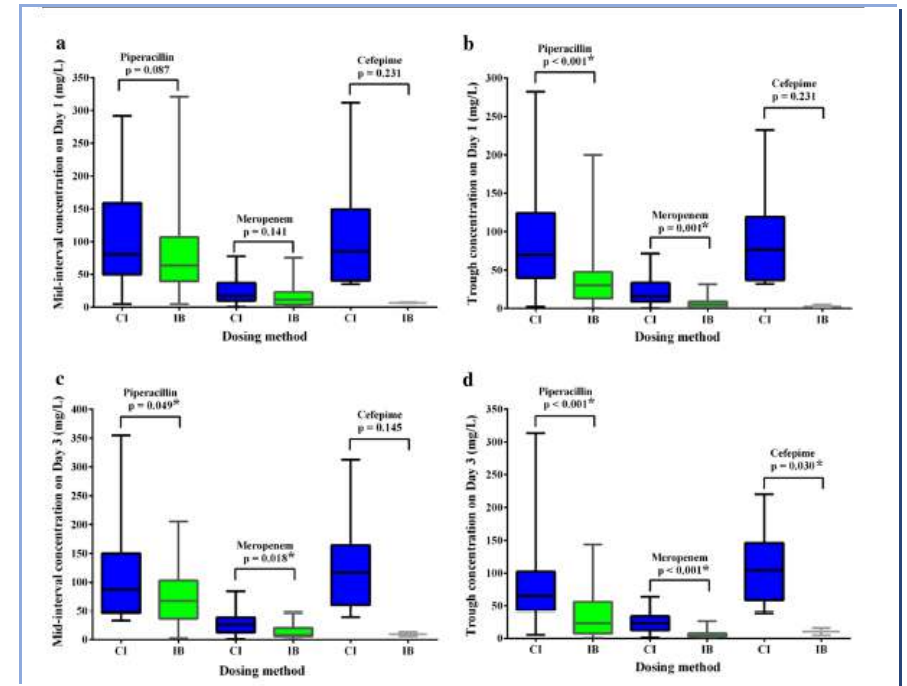


- On iki çalışma, antibiyotik uygulaması sırasında yan etkiler bildirmiştir. Antibiyotikle ilişkili advers ilaç olayları genellikle hafif düzeydedir ve hiçbiri mortalite ile ilişkili değildir.
- Sonuç olarak meta-analiz uzamış infüzyonun, düşük yan etki ,düşük hastane mortalitesi ,daha yüksek klinik iyileşme ile ilişkili olabileceğini göstermektedir .
- Kritik hastalığa sahip, sepsis ve APACHE skoru >15 olan uzamış hastalar infüzyondan en fazla faydayı görebilir.



Mohd H. Abdul-Aziz
Helmi Sulaiman
Mohd-Basri Mat-Nor
Vineya Rai
Kang K. Wong
Mohd S. Hasan
Azrin N. Abd Rahman
Janattul A. Jamal
Steven C. Wallis
Jeffrey Lipman
Christine E. Staatz
Jason A. Roberts

Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis



- 2 merkezli, açık etiketli, prospektif randomize kontrollü
- Betalaktam antibiyotiklerin uzun infüzyon ve aralıklı bolus dozu ağır hastalığı olan (kritik hasta RRT almayan sepsis)
- Birincil sonuç antibiyotik kesildikten 14-30 gün sonra klinik iyileşme
- İkincil sonuçlar PK/PD hedefe ulaşma

Table 2 Primary and secondary endpoints by treatment arm in the intention-to-treat population and the subgroups of interest

Primary endpoint	Intervention (n = 70)	Control (n = 70)	Absolute difference (95 % CI)	Significance (p value) ^{a,b}
Clinical cure for ITT population, n (%)	39 (56)	17 (24) (34)	22 (-0.4 to -0.1)	0.011
Clinical cure by antibiotic, n (%) ^c				
Piperacillin/tazobactam	22 (58)	6 (32)	26 (-0.4 to -0.1)	0.016
Meropenem	14 (67)	24 (38)	29 (-0.5 to 0.1)	0.064
Cefepime	3 (27)	20 (50)	23 (-0.3 to 0.7)	1.000
Clinical cure by concomitant antibiotic treatment, n (%) ^d				
Yes	14 (42)	11 (31)	3 (-0.3 to 0.2)	0.802
No	25 (68)	6 (17)	29 (-0.6 to 0.2)	0.001
Clinical cure by site of infection, n (%) ^e				
Lung	25 (68)	11 (31)	14 (-0.3 to 0.2)	0.022
Clinical cure by <i>A. baumannii</i> genotype, n (%) ^f				
Yes	14 (42)	11 (31)	3 (-0.3 to 0.1)	0.052
No	25 (68)	6 (17)	29 (-0.3 to 0.2)	0.655
Secondary endpoints	Intervention (n = 70)	Control (n = 70)	Absolute difference (95 % CI)	Significance (p value) ^{a,b}
PK/PD target attainment, n (%) ^g				
50 % <i>fT</i> _{>MIC} on day 1	56 (90)	49 (70)	7 (-0.2 to 0.1)	0.194
100 % <i>fT</i> _{>MIC} on day 1	55 (90)	47 (68)	8 (-0.4 to -0.1)	<0.001
50 % <i>fT</i> _{>MIC} on day 3	56 (90)	49 (70)	7 (-0.2 to 0.1)	0.194
100 % <i>fT</i> _{>MIC} on day 3	55 (90)	36 (51)	19 (-0.4 to -0.1)	<0.001
ICU-free days	23 (21-25)	17 (0-24)	6 (-1 to 9)	0.378
ICU survivors ^h	23 (21-25)	21 (14-24)	2 (-1 to 3)	0.824
Ventilator-free days	23 (21-25)	14 (0-24)	9 (-1 to 18)	0.043
ICU survivors ⁱ	23 (21-25)	21 (0-25)	2 (-3 to 7)	0.076
14-day survival, n (%)	56 (80)	50 (71)	9 (-0.2 to 0.1)	0.237
30-day survival, n (%)	52 (74)	44 (63)	11 (-0.3 to 0.1)	0.145
WCC normalisation days	3 (2-7)	8 (4-15)	5 (1 to 5)	<0.001

Uzun infüzyon uygulaması daha yüksek klinik iyileşme oranları ve daha iyi PK/PD hedefine ulaşma

Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis

Young R. Lee¹ · Pamela D. Miller¹ · Saeed K. Alzghari² · Delilah D. Blanco³ · Jackson D. Hager¹ · Kailey S. Kuntz¹

- Beta-laktam antibiyotiklerin uzun infüzyonu daha iyi tedavi ile ilişkilidir.
- Solunum yolu enfeksiyonu olan kritik hastalarda en fazla fayda saptanmış, sepsisli ağır hastalarda faydalı olduğu görülmüştür.
- Ölüm oranlarında fark yoktur ölüm oranlarını etkileyen başka önemli faktörlerin de olduğunu düşündürmektedir.

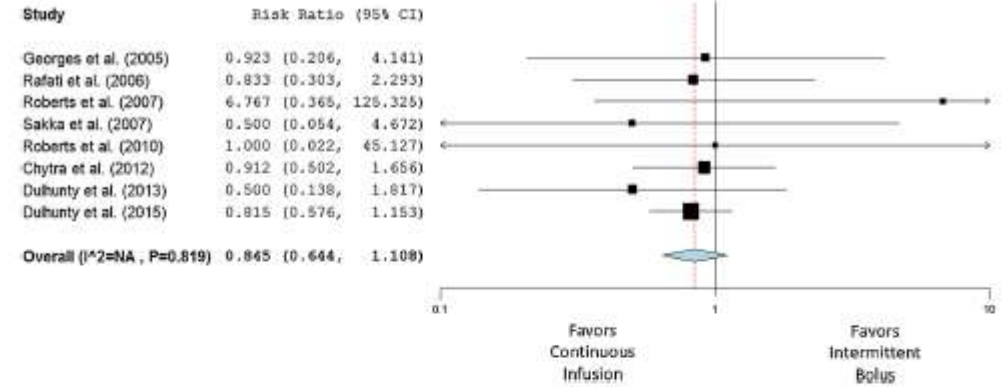


Fig. 7 Forest plot of mortality of intermittent bolus vs. continuous infusion of beta-lactam antibiotics

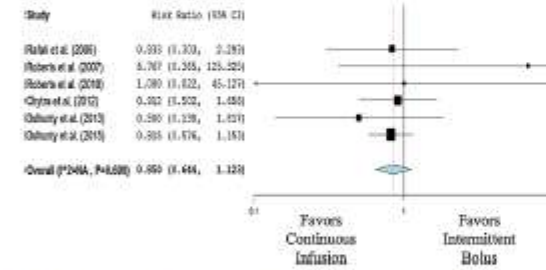


Fig. 8 Forest plot of subgroup analysis of septic patients in the mortality meta-analysis of intermittent bolus versus continuous infusion of beta-lactam antibiotics

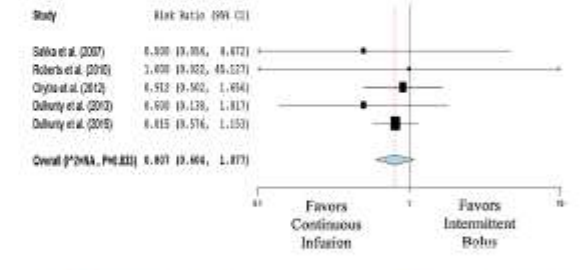
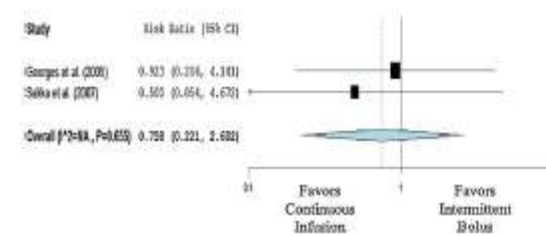
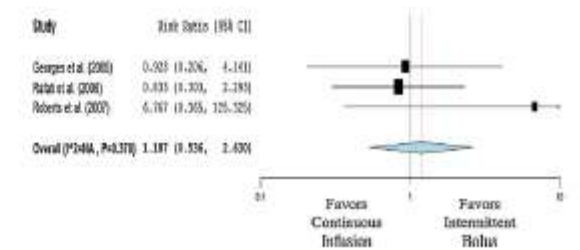


Fig. 10 Forest plot of subgroup analysis of patients with high mortality risk in the mortality meta-analysis of intermittent bolus versus continuous infusion of beta-lactam antibiotics



STUDY PROTOCOL

Open Access

Efficacy of extended infusion of β -lactam antibiotics for the treatment of febrile neutropenia in haematologic patients: protocol for a randomised, multicentre, open-label, superiority clinical trial (BEATLE)



J. Laporte-Armargos¹, C. Gudiol^{1,2,3,4*}, M. Arnan⁵, P. Puerta-Alcalde⁶, F. Carmona-Torre⁷, M. Huguet⁸, A. Albasanz-Puig^{1,3}, R. Parody⁵, C. Garcia-Vidal⁶, J. L. del Pozo⁷, M. Batlle⁸, C. Tebe⁹, R. Rigo-Bonnin¹⁰, C. Muñoz¹¹, A. Padullés^{1,2}, F. Tubau^{1,3}, S. Videla^{1,4}, A. Sureda⁵ and J. Carratalà^{1,2,3}

- BEATLE çalışması faz IV, randomize, çok merkezli, açık etiketli
- Sefepim, piperasilin-tazobaktam ve meropenem.
- Hastalar (1:1) randomize
- Birincil sonuç: Klinik yanıt 5 gün içinde ateş düşmesi
- İkincil sonuç: -Bakteri klirensi
 - İnflamatuvar marker yanıtı
 - 30 günlük mortalite
 - PK/PD hedef

Table 2 Participant timeline of the study

Visits	Eligibility visit	Visit 0	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5*	Visit 6
Time points	Admission to NF onset	0	+1 day 12-36 hours	+2 days	+3 days	+4 days	+5 days	+30 ± 3 days
Eligibility screening	✓	✓						
Informed consent	✓							
Personal and clinical data	✓							
Vital signs		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Physical examination		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Blood test		✓	✓	✓	✓		✓	
PK blood test			✓	✓ (†)	✓ (‡)			
Blood cultures and other cultures		✓						
Blood cultures in case of bacteraemia			✓	✓	✓	✓	✓	
Antibiotic therapy study		✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Antimicrobial treatment		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Other medications		✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Adverse reactions		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

*: From day 5, daily blood cultures will be performed for any patients with bacteraemia until clearance of bacteraemia.

†: Visit 2 [if not possible, to be done at visit 3 or 4].

‡: Visit 3 [if not possible, to be done at visit 4 or 5, consecutive to visit 2 samples].

- FEN'li hematolojik hastalarda beta-laktam antibiyotiklerin uzun infüzyon uygulanması klinik olarak daha etkilidir.
- Yüksek riskli hastalar için günlük rutin uygulama bu şekilde değiştirebilir.

REVIEW

Open Access



Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation—SFAR)

Romain Guillaumou¹, Sihem Benaboud², Youssef Bennis³, Claire Dahyot-Fizeller⁴, Eric Dailly⁵, Peggy Gandia⁶, Sylvain Goutelle⁷, Sandrine Lefeuvre⁸, Nicolas Mongardon⁹, Claire Roger¹⁰, Julien Scala-Bertola¹¹, Florian Lemaître¹² and Marc Garnier¹³✉

- Fransız Eczacılık Tedavi Derneği ve Fransız Anestezi Yoğun Bakım Tıbbi Derneği tarafından bir araya getirilen 18 uzman
- Ocak 2000'den Ocak 2018'e kadar olan dönemi kapsayan kapsamlı bir literatür araştırması her alan için iki uzman tarafından yürütülmüştür.
- Birincil kriterler: Mortalite ve PK-PD hedefine ulaşılması
- İkincil kriterler: Klinik iyileşme, mikrobiyolojik iyileşme, mekanik ventilasyonsuz günler, YBÜ kalış süresi ve olumsuz yan etki insidansı

➤ Kritik hastalarda beta-laktam uygulamasına ilişkin en önemli mesajlar:

***Bu popülasyondaki PK değişkenlik oluşturacak birçok etkenin dikkate alınması (albümin, kilo, kreatin ...)

*** En yüksek düzeyde bakteriyolojik ve klinik iyileşme sağlamak için PK-PD hedefi olarak dozlama aralığının %100'ü için etken bakterilerin MİK'in 4-8 katı arasındaki serbest plazma konsantrasyonu

***Kritik hastalarda, yüksek MİK'e sahip bakteri varlığında alt solunum yolu enfeksiyonu ve sepsis durumunda klinik iyileşme başarısını artırmak için sürekli veya uzun süreli beta-laktam antibiyotik uygulamasının kullanılması

*** PK-PD hedef başarısını iyileştirmek için terapatik doz takibi kullanılması

Sonuç olarak;

- Uzun infüzyon betalaktam antibiyotiklerin kullanım stratejilerini destekleyen yüksek kaliteli, randomize kontrollü çalışmalar mevcut olmasa da, bu uygulama farmakodinamik ilkelere ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen klinik kanıtlara dayanmaktadır.
- Klinik veriler, bu uygulamanın en azından kritik hastalık gibi belirli durumlarda gram negatif enfeksiyonlar için geleneksel aralıklı infüzyonlardan daha etkili olduğunu göstermektedir.
- Ek olarak bu uygulama, ilaç direncinin ortaya çıkmasının azalmasına ilişkin teorik bir fayda ve ekonomik faydalarla desteklenmektedir.



06 ŞUBAT 2023

7.4



04:15

Geçmiş olsun

#TÜRKİYEM

**Beni Türk Hekimlerine
Emanet Ediniz...**

**Mustafa Kemal
ATATÜRK**

M. Atatürk

