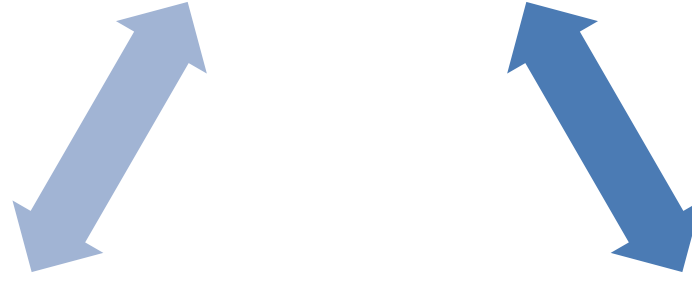


Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Antibiyotik Kullanım İlkeleri

Dr. Fatih TEMOÇİN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Antibiyotikler



Yoğun bakım
hastası



Bakteriler



PK

EDMA

C_{\max} , EAA, T

PK/PD indeksi

$T > MİK$

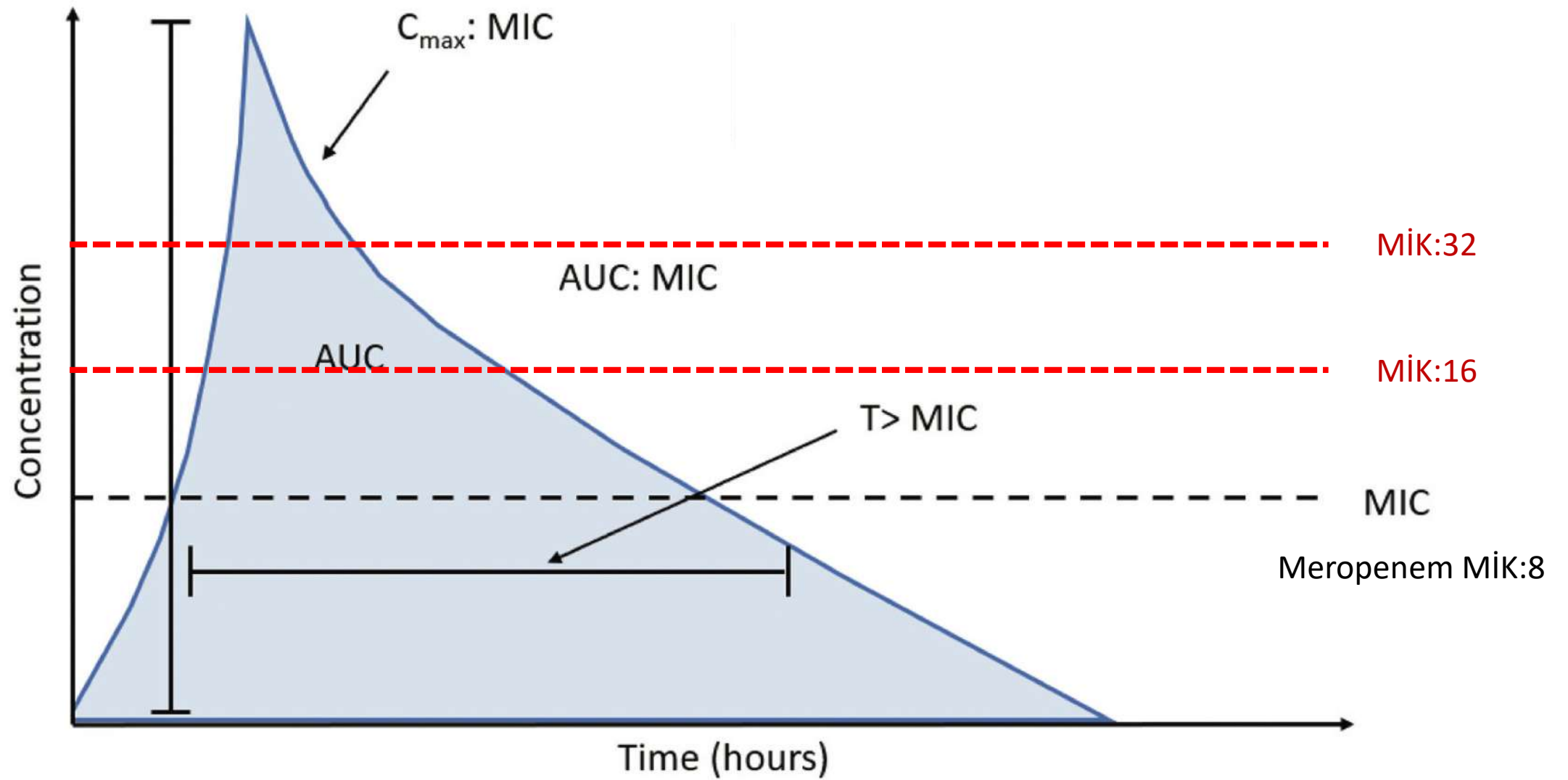
$C_{\max} / MİK$

$EAA / MİK$

PD

Etki= $MİK$

Toksisite



T>MIK

Sefalosporinler
Penisilinler
Karbapenemler
Vankomisin
Klaritromisin
Linezolid
Tigesiklin
Doksisiklin

C_{maks}/MIK

Florokinolonlar
Aminoglikozitler
Metronidazol
Telitromisin
Daptomisin

EAA/MIK

Florokinolonlar
Vankomisin
Tigesiklin
Aminoglikozitler
Azitromisin
Linezolid
Tetrasiklinler

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

<https://doi.org/10.1093/cid/ciu027>

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

Table 2. Clinical and Demographic Characteristics of Included Patients

Characteristic	All Patients (n = 361)	Patients Treated for Infection (n = 248)
Male sex, %	65	65
Age, y	61 (48–73)	60 (48–74)
Weight, kg	75 (65–85)	78 (65–86)
APACHE II score	18 (13–24)	18 (14–24)
SOFA score	5 (2–9)	6 (3–9)
Serum creatinine concentration, $\mu\text{mol/L}$	77 (53–134)	76 (53–144)
Calculated creatinine clearance, mL/min	80 (42–125)	82 (44–125)
Urinary creatinine clearance, mL/min	62 (31–107)	64 (32–103)

Antibiotic Data for Achievement of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Targets^a in Critically Ill Patients

Dosing and PK/PD Data	Antibiotic (No. of Patients)								Total (N = 361)
	Amoxicillin (n = 71)	Ampicillin (n = 18)	Cefazolin (n = 14)	Cefepime (n = 14)	Ceftriaxone (n = 33)	Doripenem (n = 13)	Piperacillin (n = 109)	Meropenem (n = 89)	
Dosage per 24 h ^{b, g}	6.0 (3.5–6.0)	12.0 (8.3–12.0)	3.0 (3.0–4.0)	6.0 (5.0–6.0)	2.0 (2.0–4.0)	1.75 (1.50–3.0)	12.0 (12.0–16.0)	3.0 (3.0–4.0)	
50% $fT_{>MIC}$ achieved	52.1%	55.6%	100.0%	78.6%	97.0%	100.0%	80.6%	95.0%	78.9%
50% $fT_{>4\times MIC}$ achieved	16.9%	27.8%	50.0%	50.0%	93.9%	69.2%	48.9%	68.8%	48.9%
100% $fT_{>MIC}$ achieved	18.3%	33.3%	78.6%	78.6%	93.9%	76.9%	67.0%	69.7%	60.4%
100% $fT_{>4\times MIC}$ achieved	11.3%	22.2%	14.3%	71.4%	87.9%	30.8%	30.3%	41.6%	35.0%

Böbrek Yetmezliği

Emilim

Dağılım

Metabolizma

Atılım

Toksisite

Yetersiz Doz



Böbrek yetmezliği

ABY

Serum kreatinin düzeyinde 48 saat içinde ≥ 0.3 mg/dl artış;
Serum kreatinin düzeyinde 7 gün içinde bilinen bazal değere göre ≥ 1.5 kat artışı;
Son 6 saat için idrar volüm < 0.5 ml/kg/saat olması

KBH

3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/ 1.73 m² nin altına inmesi durumu

ABY'nin evrelemesi ise serum kreatininine, KBH'nin evrelemesi GFR'ye dayanır.

Guidance for Industry

Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing

Table 1. Classifications of Renal Function^{a,b} for Dedicated Renal Impairment Studies

Description	Range of Values for Renal Function (mL/min)
Control (normal renal function)	≥ 90
Mild impairment	60-89
Moderate impairment	30-59
Severe impairment	15-29
Kidney failure ^c	<15 or dialysis patients on non-dialysis days



Single-Dose Pharmacokinetics and Safety of Meropenem-Vaborbactam in Subjects with Chronic Renal Impairment

Christopher M. Rubino,^a Sujata M. Bhavnani,^a Jeffery S. Loutit,^b Brooke Lohse,^b Michael N. Dudley,^b David C. Griffith^b

^aInstitute for Clinical Pharmacodynamics, Schenectady, New York, USA

^bThe Medicines Company, San Diego, California, USA

TABLE 1 Baseline demographics

Parameter ^a	Value for the parameter by renal function group ^b					
	Normal (n = 8)	Mild (n = 8)	Moderate (n = 8)	Severe (n = 8)	ESRD (n = 9)	Total (n = 41)
Sex (no. [%])						
Female	4 (50)	4 (50)	4 (50)	3 (37.5)		15 (36.6)
Male	4 (50)	4 (50)	4 (50)	5 (62.5)	9 (100)	26 (63.4)
Race (no. [%])						
White	7 (87.5)	5 (62.5)	5 (62.5)	2 (25.0)	3 (33.3)	22 (53.7)
Black or African American		3 (37.5)	2 (25.0)	5 (62.5)	5 (55.6)	15 (36.6)
Native American or Alaska Native			1 (12.5)		1 (11.1)	2 (4.9)
Other	1 (12.5)			1 (12.5)		2 (4.9)
Ethnicity (no. [%])						
Hispanic or Latino	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)		2 (22.2)	5 (12.2)
Not Hispanic or Latino	7 (87.5)	7 (87.5)	7 (87.5)	8 (100)	7 (77.8)	36 (87.8)

^aAge (yr)

ABY

KBH

ABY'de, antibiyotik eliminasyonunun KBH'ye kıyasla daha hızlı olduğu gösterilmiştir ve KBH popülasyonlarından elde edilen veriler doğrudan uygulanırsa yetersiz doz rejimlere katkıda bulunabilir

Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial

Hem komplike intra-abdominal enfeksiyonlar hem de komplike İYE için etkinlik çalışmalarında, CrCl 30-50 mL/dak arasında olan hastalarda klinik kür oranı kontrol kolundaki hastalardan daha düşüktü.

Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI)

Florian M Wagenlehner, Obiamiwe Umeh, Judith Steenbergen, Guojun Yuan, Rabih O Darouiche

Summary

Background Treatment of complicated urinary-tract infections is challenging due to rising antimicrobial resistance. We assessed the efficacy and safety of ceftolozane-tazobactam, a novel antibacterial with Gram-negative activity, in the treatment of patients with complicated lower-urinary-tract infections or pyelonephritis.

Does moderate renal impairment affect clinical outcomes in complicated intra-abdominal and complicated urinary tract infections? Analysis of two randomized controlled trials with ceftolozane/tazobactam

Ravina Kullar^{1*}, Florian M. Wagenlehner², Myra W. Popejoy¹, Jianmin Long¹, Brian Yu¹ and Ellie J. C. Goldstein^{3,4}

Orta derecede böbrek yetmezliği, komplike karın içi ve komplike idrar yolu enfeksiyonlarındaki klinik sonuçları etkiler mi? Seftolozane/tazobaktam ile iki randomize kontrollü çalışmanın analizi

Seftolozane/tazobaktam

UTI/İAE doz: 1.5 gr/8 saatte bir
CL_{CR} 30-50 doz: 750 mg/8 saatte bir

Gruplar arasındaki yaş farkı yanıt azalmasının sebebi olabilir. Seftazidim-Avibaktamda da olduğu gibi erken doz ayarlaması yanıt azalmasının sebebi olabilir.

cIAI MITT

cUTI mMITT

CL_{CR} >50 mL/min
(N = 770)

CL_{CR} 30-50 mL/min
(N = 36)

CL_{CR} >50 mL/min
(N = 737)

CL_{CR} 30-50 mL/min
(N = 58)

Kritik durumdaki hastalarda böbrek fonksiyonunun hidrasyon ve diğer önlemlerle iyileşip iyileşmeyeceği netleşene kadar tam doz önerin.

Renal Dosing of Antibiotics: Are We Jumping the Gun?

 Ryan L. Crass,^{1,*} Keith A. Rodvold,² Bruce A. Mueller,^{1,*} Manjunath P. Pai^{1,*}
¹Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, University of Michigan, Ann Arbor; ²Departments of Pharmacy Practice and Medicine, Colleges of Pharmacy and Medicine, University of Illinois at Chicago

Antibiotic renal dose adjustments are determined in patients with stable chronic kidney disease and may not translate to patients in late-phase trials and practice. Ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, and telavancin all carry precautionary statements for reduced clinical response in patients with baseline creatinine clearance of 30–50 mL/min, potentially due to unnecessary dose reduction in the setting of acute kidney injury (AKI). In this review, we discuss the regulatory landscape for antibiotics eliminated by the kidney and highlight the importance of the first 48 hours of therapy. Using a clinical database, we identified AKI on admission in a substantial proportion of patients with pneumonia (27.1%), intraabdominal (19.5%), urinary tract (20.0%), or skin and skin structure infections (9.7%) that resolved by 48 hours in 57.2% of cases. We suggest that deferred renal dose reduction of wide therapeutic index antibiotics could improve outcomes in patients with infectious diseases.

Keywords. acute kidney injury; creatinine clearance; kidney function; precision medicine; regulatory science.

Antibiyotiklerin Böbrek Dozlaması: Hedefi Atıyor muyuz?

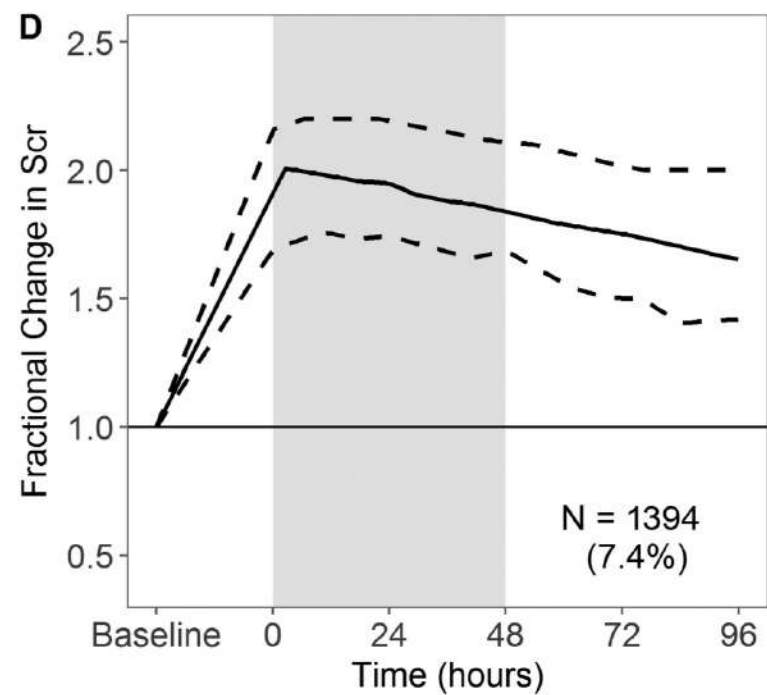
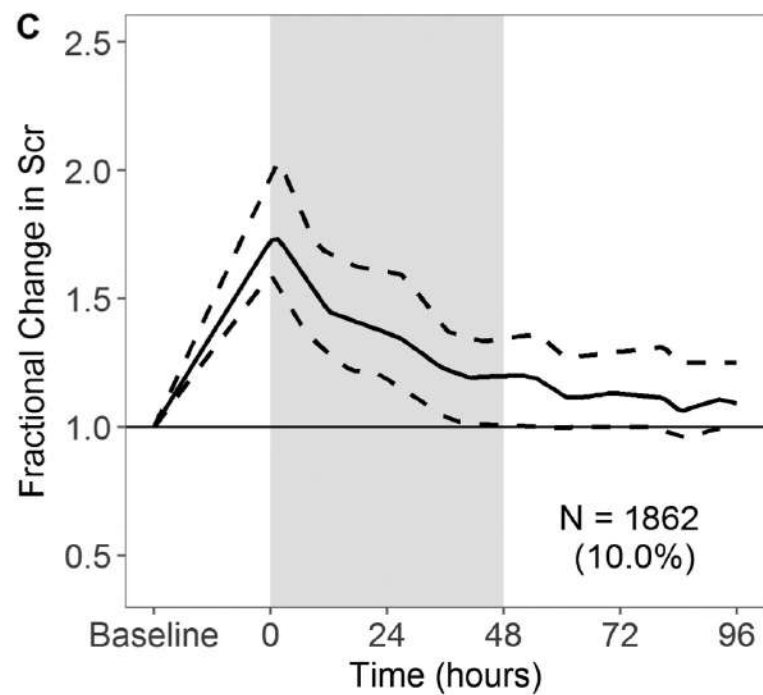
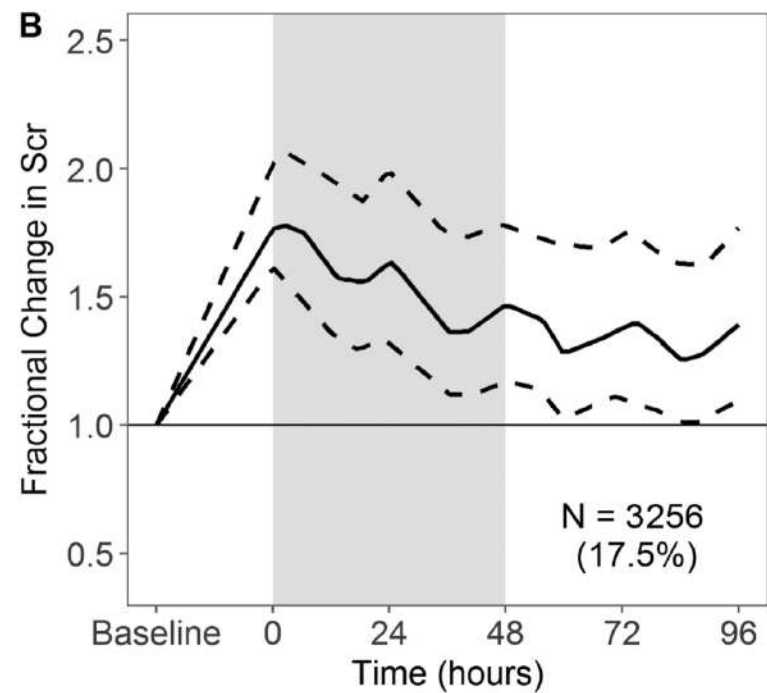
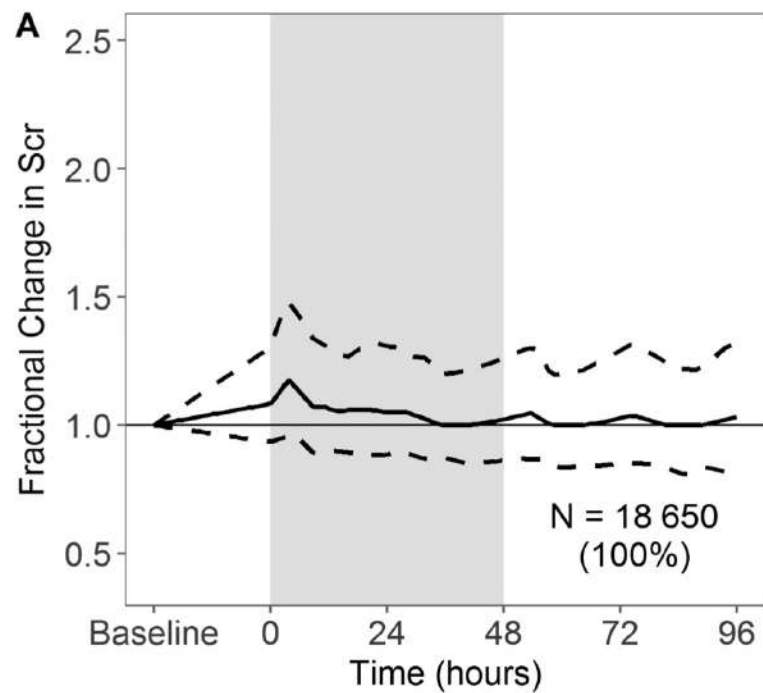
Ocak 2006 ile Nisan 2018 arasında Michigan Medicine'e başvuran ve enfeksiyon tanısı alan 18650 hasta inceleniyor

Orta derecede böbrek yetmezliği prevalansı %14,3

Başvuruda orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, %57,2'da 48 saat'de böbrek fonksiyonunda iyileşme vardı

Antibiyotik klinik çalışmalarında orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda görülen azalan klinik yanıtta rol oynamış olabileceği görüşünü desteklemektedir.

AKI Categories	All Patients (N = 18 650)	Pneumonia (n = 2130)	Complicated Intraabdominal Infection (n = 2965)	Complicated Urinary Tract Infection (n = 7650)	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection (n = 5905)
Any AKI ^a	3256 (17.5%)	578 (27.1%)	577 (19.5%)	1531 (20.0%)	570 (9.7%)
KDIGO stage ^a					
0	15394 (82.5%)	1552 (72.9%)	2388 (80.5%)	6119 (80.0%)	5335 (90.3%)
1	1697 (9.1%)	276 (13.0%)	279 (9.4%)	806 (10.5%)	336 (5.7%)
2	971 (5.2%)	188 (8.8%)	180 (6.1%)	445 (5.8%)	158 (2.7%)
3	588 (3.2%)	114 (5.4%)	118 (4.0%)	280 (3.7%)	76 (1.3%)
Transient AKI ^b	1862/3256 (57.2%)	267/578 (46.2%)	308/577 (53.4%)	923/1531 (60.3%)	364/570 (63.9%)



Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury

Josée Bouchard¹, Sharon B. Soroko¹, Glenn M. Chertow², Jonathan Himmelfarb³, T. Alp Ikizler⁴, Emil P. Paganini⁵ and Ravindra L. Mehta¹, Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group

¹Division of Nephrology and Hypertension, Department of Medicine, University of California San Diego, San Diego, California, USA; ²Division of Nephrology, Department of Medicine, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California, USA; ³Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, USA; ⁴Division of Nephrology, Department of Medicine, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA and ⁵Division of Nephrology, Department of Medicine, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA

Akut böbrek hasarı olan kritik hastalarda sıvı birikimi, sağ kalım ve böbrek fonksiyonlarının iyileşmesi

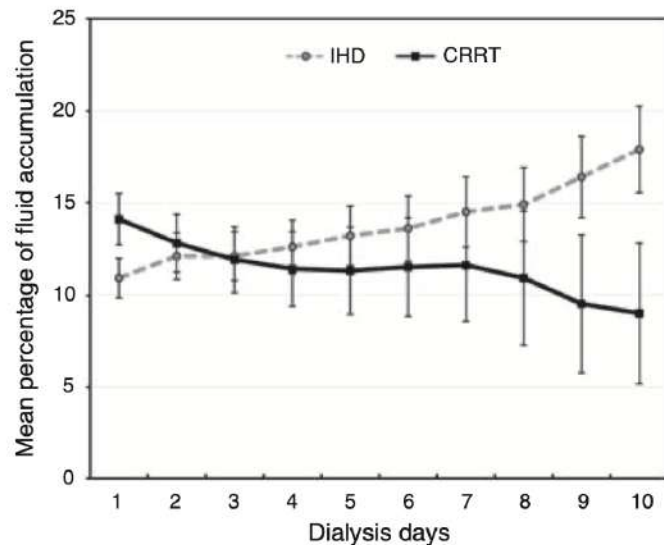
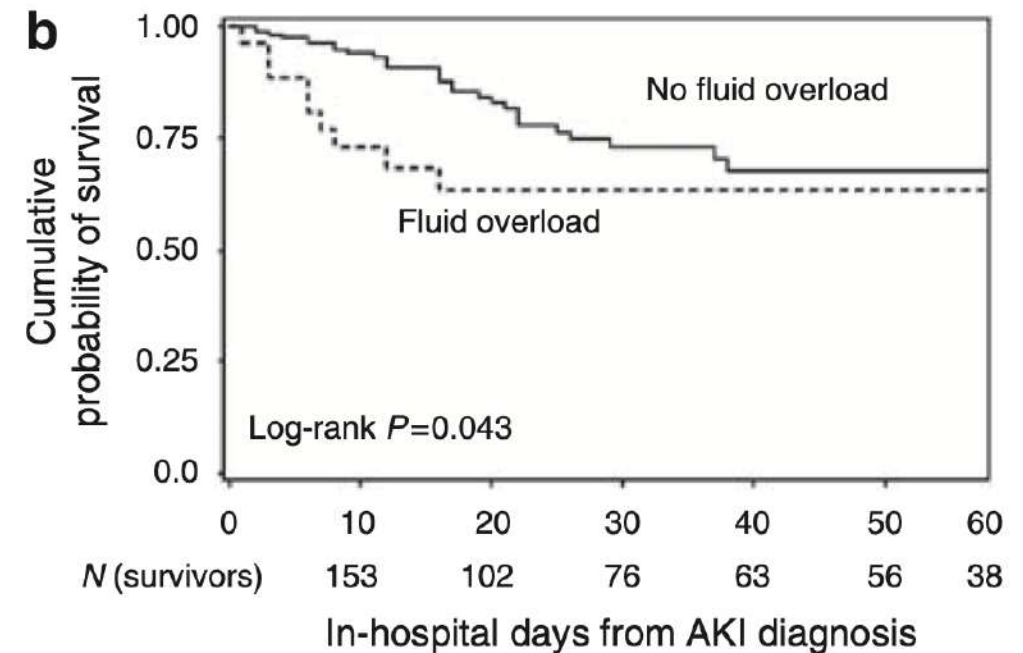
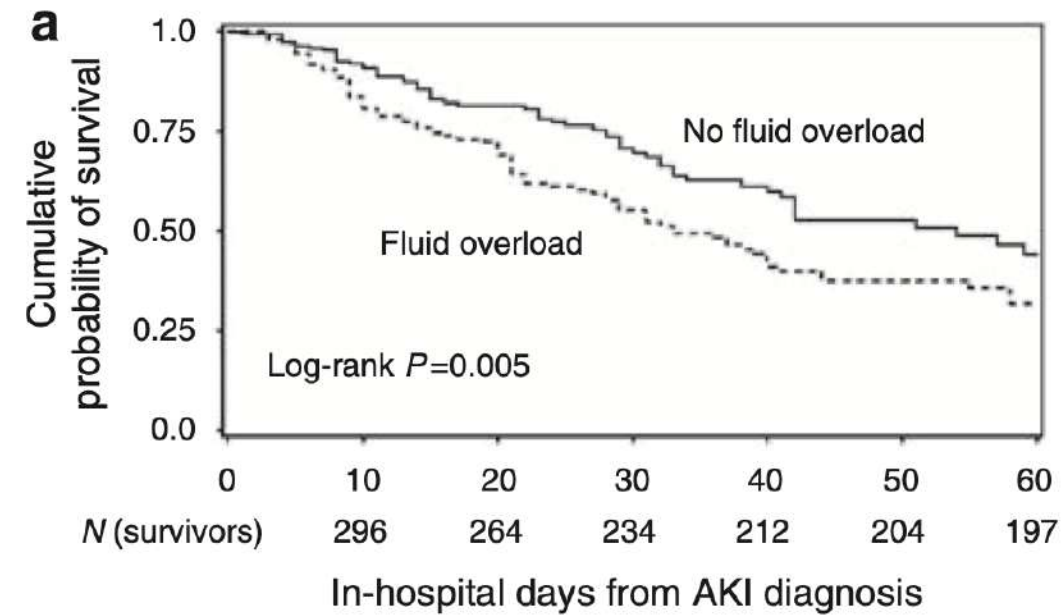


Figure 4 | Fluid accumulation over time in patients on continuous renal replacement therapy and on intermittent hemodialysis.



Hidrofilik Antibiyotikler



Aminoglikozitler
Beta-laktamlar
Linezolid
Glikopeptidler
Daptomisin
Kolistin

Lipofilik Antibiyotikler



Kinolonlar
Makrolidler
Linkozamidler
Tetrasiklinler
Tigesiklin
Metronidazol

Renal Replasman Tedavileri

Renal Replasman Tedavileri

Aralıklı Hemodiyaliz
(IHD)

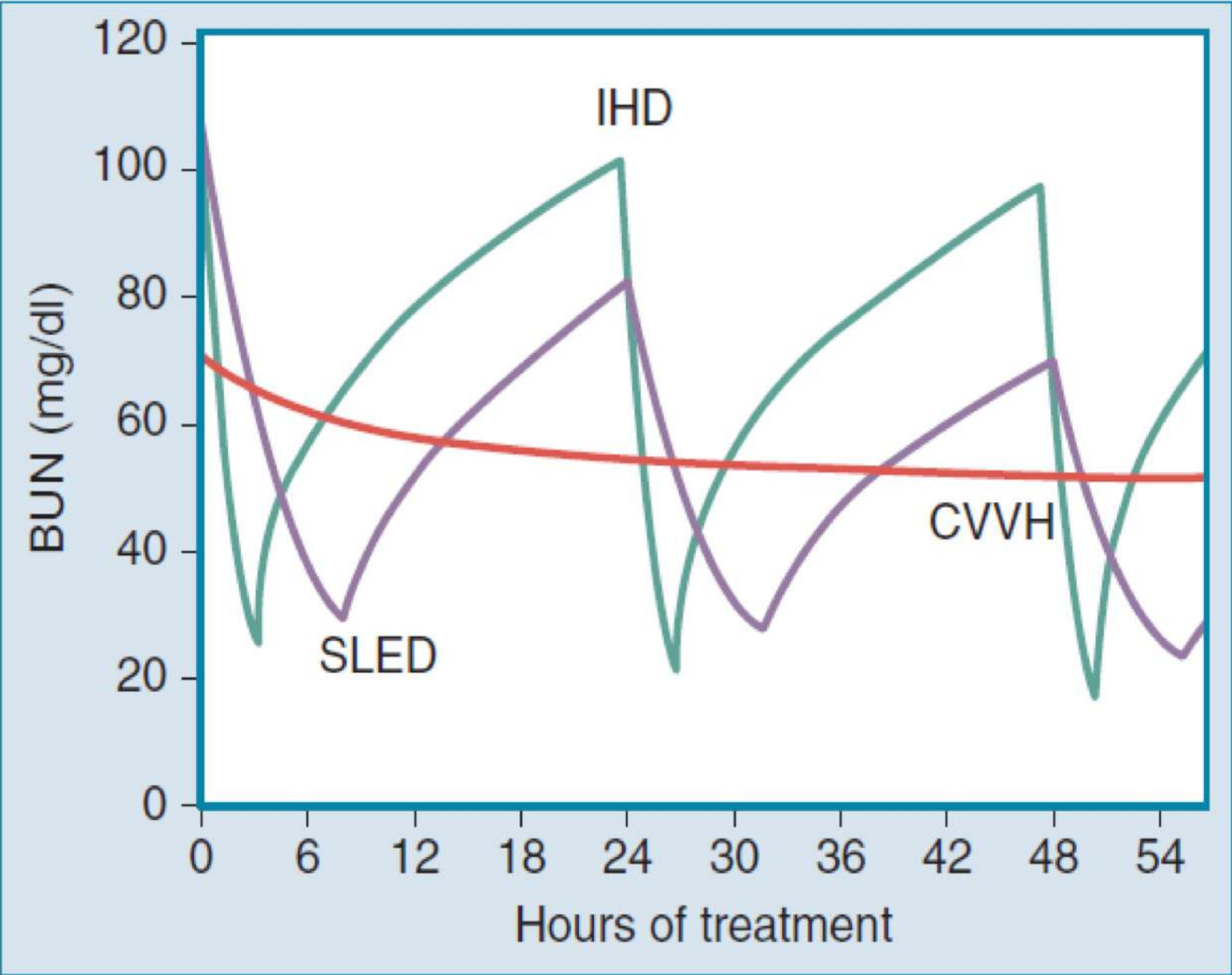
Sürekli Renal Replasman
Tedavileri (CRRT)

A

Daha hızlı sıvı çekilir ve solüt temizlenir.
Uygulama kısa süreli
Hemodinamiyi bozabilir
Küçük moleküllü antibiyotikler daha fazla temizlenir

B

24 saatte; toplam sıvı çekimi daha fazla olabilir.
Hemodinami daha stabil seyreder.
Sitokinlerin temizlenmesi
Büyük moleküllü antibiyotikler daha fazla temizlenir



Hemodiyalizle elimine edilemeyen antibiyotikler

Siprofloksasin

Azitromisin

Seftriakson

Klindamisin

Amfoterisin B

Rifampisin

Kloramfenikol

Tetrasiklin

Eritromisin

Aralıklı Hemodiyaliz (IHD)

Yetersiz doz riski, doz aşımı riskinden daha yüksektir.

Aralıklı hemodiyaliz ile tedavi edilen hastalarda antibiyotikler diyalizden sonra uygulanmalıdır.

Diyalizden sonraki doz çoğu zaman normal yükleme dozu olmalıdır.

Antibiyotik diyalizden önce uygulanacaksa, diyalizle uzaklaştırılacak miktar hesaba katılarak daha yüksek bir doz uygulanmalıdır.

Konsantrasyon bağımlı antibiyotikler diyalizden önce yüksek doz uygulanmalıdır.

Sürekli Renal Replasman Tedavileri (CRRT)

Sürekli venö-venöz hemofiltrasyon (CVVH)

Sürekli venö-venöz hemodiyaliz (CVVHD)

Sürekli venö-venöz hemodiafiltrasyon (CVVHDF)

Sürekli arterio-venöz hemofiltrasyon (CAVH)

Sürekli arterio-venöz hemodiyaliz (CAVHD)

Sürekli arterio-venöz hemodiyafiltrasyon (CAVHDF)

CVVHDF > CVVHD > CVVH > IHD > PD

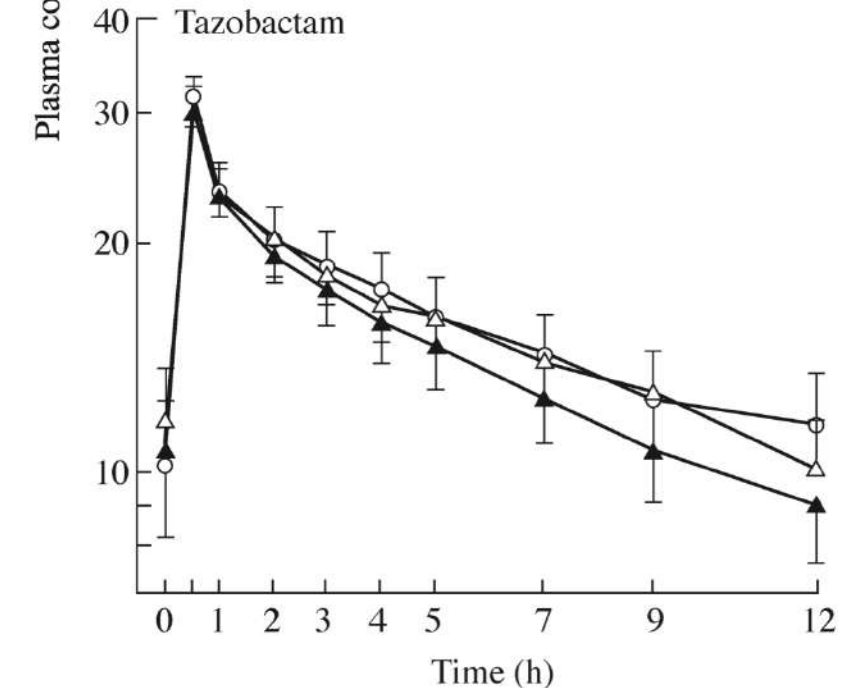
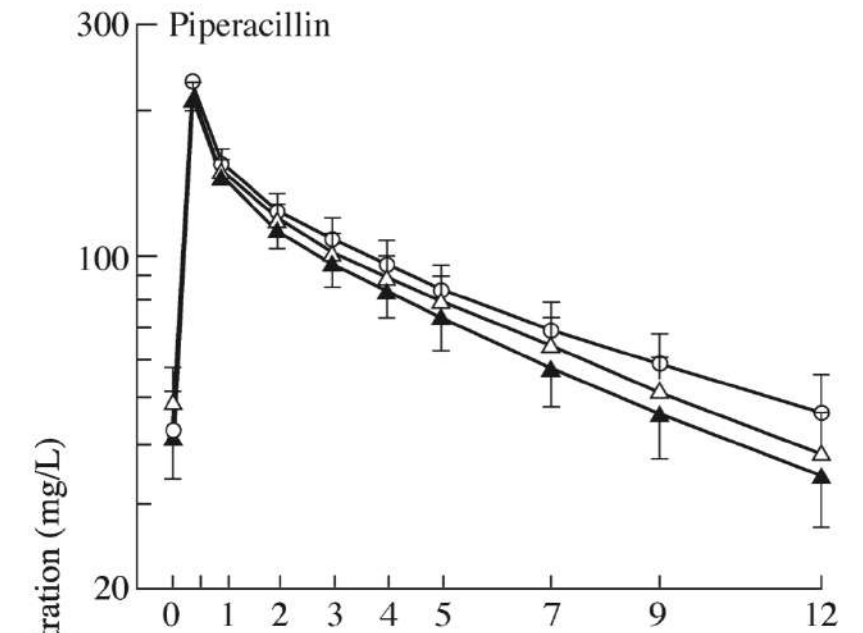
Elimination of the piperacillin/tazobactam combination during continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration in patients with acute renal failure

Matti Valtonen^{a*}, Eero Tiula^b, Olli Takkunen^c, Janne T. Backman^d and Pertti J. Neuvonen^d

Department of Medicine, Divisions of ^aInfectious Diseases and ^bNephrology, ^cDepartment of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Helsinki University Central Hospital, Helsinki; ^dDepartment of Clinical Pharmacology, University of Helsinki, Helsinki, Finland

Akut böbrek yetmezliği olan hastalarda sürekli venovenöz hemofiltrasyon ve hemodiafiltrasyon sırasında piperasilin/tazobaktam kombinasyonunun eliminasyonu

β -laktamların antibiyotik sonrası etkisinin klinik önemi belirsiz olduğundan, özellikle kritik hastalarda, plazma piperasilin/tazobaktam konsantrasyonunu tüm dozlama aralığı için MİK'lerin üzerinde tutmak uygun görünmektedir. Bu nedenle, CVVH veya CVVHDF tedavisi (2 L/saat) alan akut böbrek yetmezliği olan hastalarda, piperasilin 4 g ve tazobaktam 0,5 g önerilir.



Julia Langgartner
Antje Vasold
Thomas Glück
Michel Reng
Frieder Kees

Pharmacokinetics of meropenem during intermittent and continuous intravenous application in patients treated by continuous renal replacement therapy

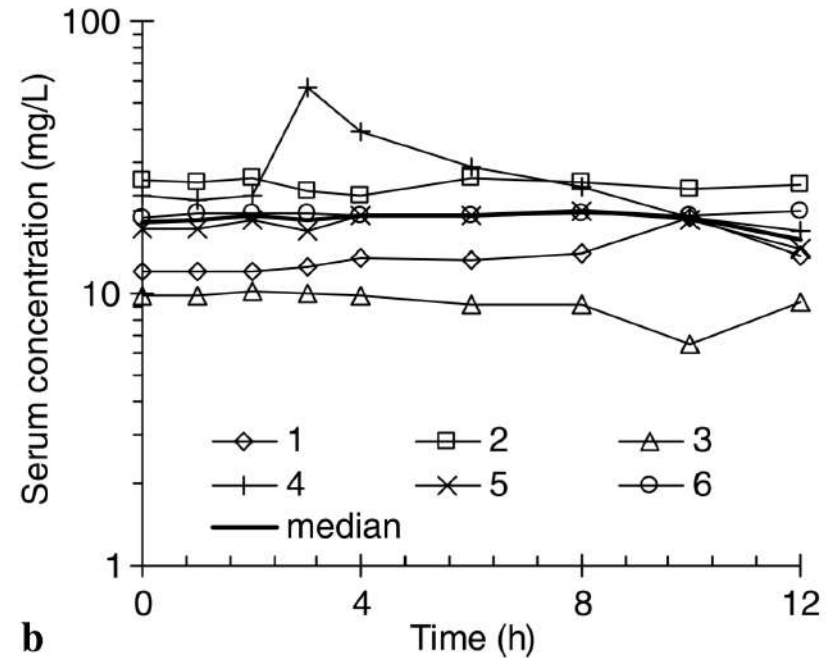
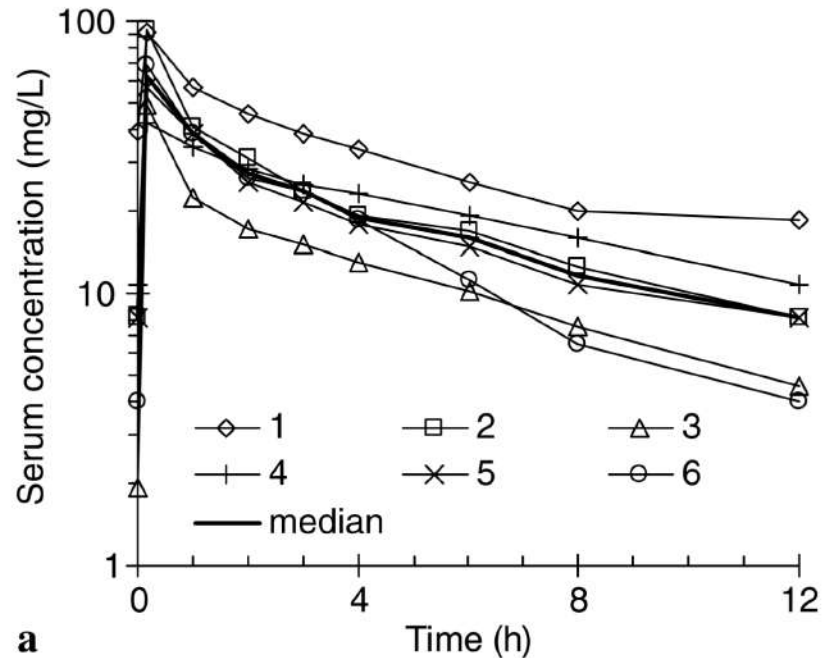
1. grup 6 hasta

2x1 gr, 10-20 dk

2. grup 6 hasta

0,5 gr yükleme
2 gr 24/saat
infüzyon

Sürekli renal replasman tedavisi alan hastalarda aralıklı ve sürekli intravenöz uygulama sırasında meropenemin farmakokinetiği



Review Article

Antibiotic Dosing for Critically Ill Adult Patients Receiving Intermittent Hemodialysis, Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy, and Continuous Renal Replacement Therapy: An Update

Brian M. Hoff, PharmD ¹, Jenana H. Maker, PharmD^{2,3}, William E. Dager, PharmD³, and Brett H. Heintz, PharmD^{4,5}

Aralıklı Hemodiyaliz, Uzun Süreli Aralıklı Renal Replasman Tedavisi ve Sürekli Renal Replasman Tedavisi Alan Kritik Durumdaki Yetişkin Hastalarda Antibiyotik Dozajı: Bir Güncelleme

Ocak 2008 ile Mayıs 2019 arasında IHD, PIRRT veya CRRT alan kritik hastalarda yaygın olarak kullanılan antibiyotikler için doz önerileri değerlendiriliyor

Sefepim, daptomisin, meropenem, piperacillin-tazobaktam ve vankomisin için PK/PD verilerini ve doz önerilerini yayınlayan çalışmalar dahil edildi.

Literatür değerlendirmesi IHD, PIRRT ve CRRT için ayrı çalışma ekipleri tarafından gerçekleştirilmiş.

Tüm çalışma üyeleri bu makalenin sentezi sırasında çalışmalarını yorumlamış.

- Böbrek replasman tedavisi yöntemi ve yöntemler arasındaki değişiklikler ilaç klerensini etkiler
- Klinisyenler günlük ve hatta saatlik değişikliklerin farkında olmalıdır.
- Rezidüel böbrek fonksiyonu olan hastalar, RRT'deki anürik hastalardan daha yüksek antimikrobiyal dozlara ihtiyaç duyar
- Yanıklar, kistik fibroz, gebelik vb durumlar enfeksiyon bölgesinde yetersiz konsantrasyonlara yol açabilir.
- Kritik durumdaki, yüksek riskli popülasyonlarda veya ciddi enfeksiyonları olanlarda ilk 24 saat boyunca (vankomisin veya aminoglikozitler hariç) tam doz kullanın
- Aminoglikozitler, konsantrasyona bağlı aktiviteyi optimize etmek ve toksisiteyi azaltmak için diyalizden önce dozlanabilir.

Drug	CVVH and CVVHD		CVVHDF	
	1-2 L/h	3+ L/h	1-2 L/h	3+ L/h
Cefepime (0.5-hour inf)	1 g q8h (1 L/h) 1 g q6h (2 L/h) ^b	1 g q6h ^{b,c}	1 g q8h (1 L/h) 1 g q6h (2 L/h) ^b	1 g q6h ^{b,c}
Daptomycin	6-8 mg/kg q24h	8 mg/kg q24h ^d	6-8 mg/kg q24h	8 mg/kg q24h ^d
Meropenem (3-hour inf)	500 mg q8h ^e	500 mg q8h ^e	500 mg q6-8h ^e	500 mg q6-8h ^e
Piperacillin/Tazobactam (4-hour inf) ^f	3.375 g q8h	3.375 g q8h ^g	3.375 g q8h	4.5 g q8h
Vancomycin	Load 20-25 mg/kg + 500-750 mg q12h with TDM adjustments	Load 20-25 mg/kg with TDM adjustments ^h	Load 20-25 mg/kg + 500-750 mg q12h with TDM adjustments	Load 20-25 mg/kg with TDM adjustments ^h

- Yoğun bakım hastalarında antibiyotik farmakokinetiği anlayışımızı ve gerçek zamanlı ölçümlere dayanan antibiyotik konsantrasyonlarını ayarlama yeteneğimizi geliştirmemiz gerekiyor.

Sonuç olarak

- Bir yükleme dozu – en azından normal bir bolus dozu kullanılmalıdır.
- GFR 60 ml/dk'nın üzerinde ise doz ayarlamasına gerek yoktur.
- Doz ayarlaması antibiyotik tedavisinin ilk 24 saatinde, hastta sepsis hastalarında ilk 48 saatinden önce yapılmamalıdır (Vankomisin ve Aminoglikozit hariç).
- Hemodiyalizden sonra, çıkarılan fraksiyonu yerine koymak için ek doz verilmelidir.
- Sürekli renal replasman tedavisi sırasında genellikle normal veya normale yakın bir doz önerilebilir.
- Kritik hastalarda zamana bağlı etki gösteren antibiyotiklerin sürekli infüzyonu, artan bir toksisite riski olmadan daha etkili dozlamaya izin verebilir.
- Antibiyotik düzey takibi standardize edilmelidir.

TEŞEKKÜRLER

Dr. Fatih TEMOÇİN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
fatih.temocin@omu.edu.tr