

Ciddi İnfeksiyonlarda Uzun Süreli İnfüzyon Daha mı İyi?

Kanıt Ne?

Dr. Fatih TEMOÇİN

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

Antibiyotikler



Hasta



Bakteriler



PK

EDMA

C_{\max} , EAA, T

PK/PD indeksi

$T > M_{IK}$

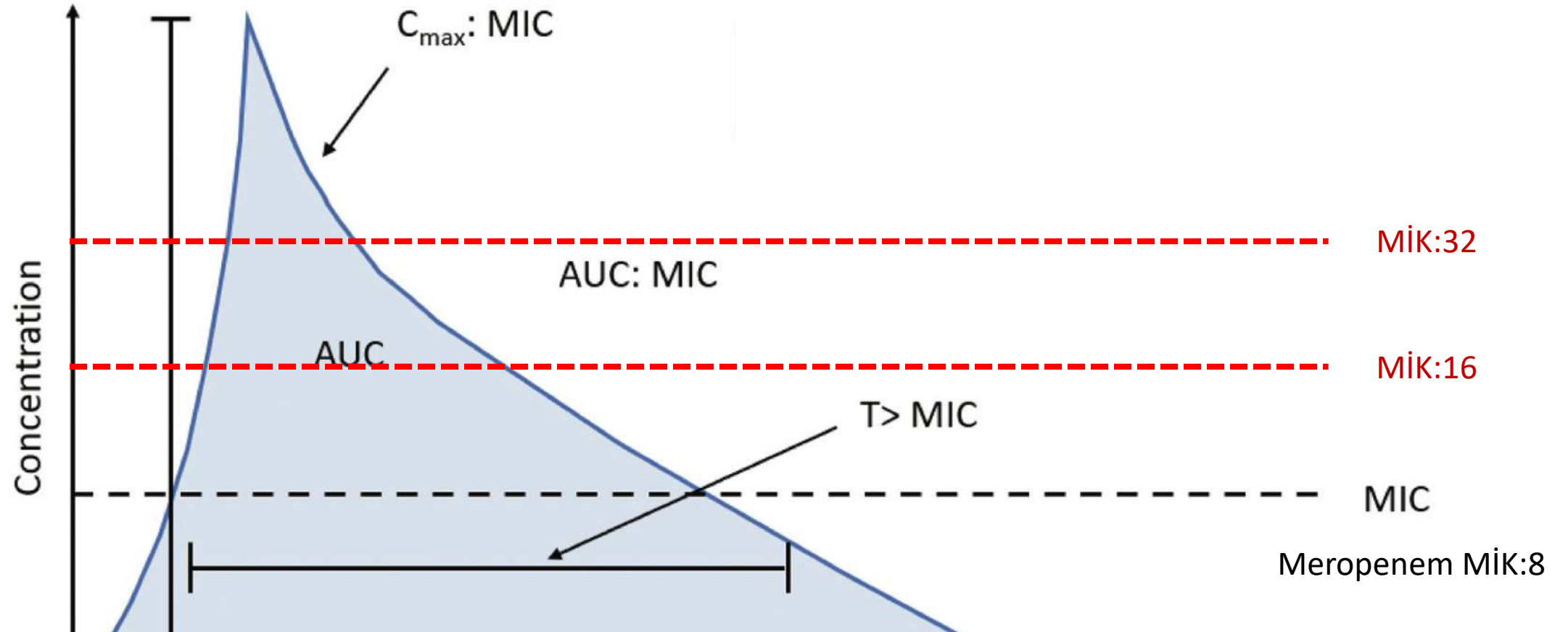
C_{\max} / M_{IK}

EAA / M_{IK}

PD

Etki = M_{IK}

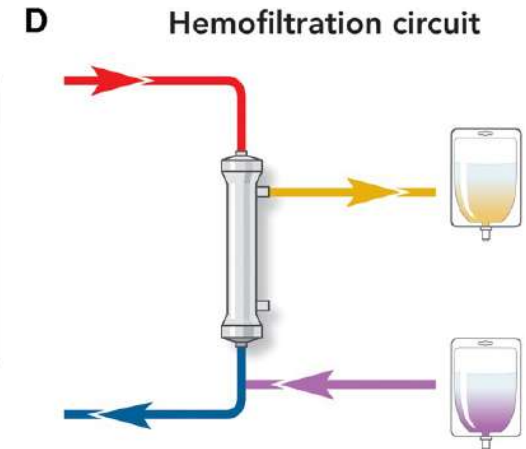
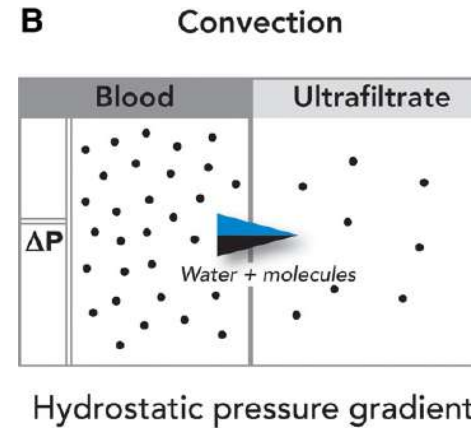
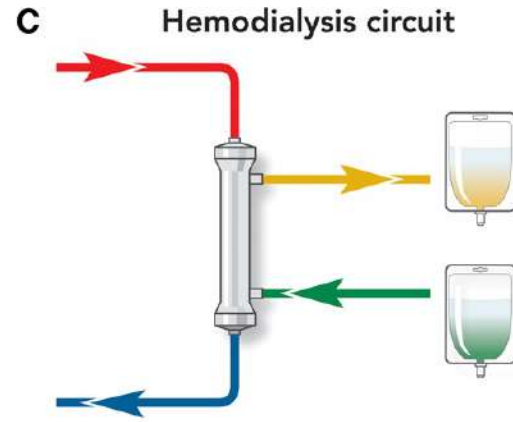
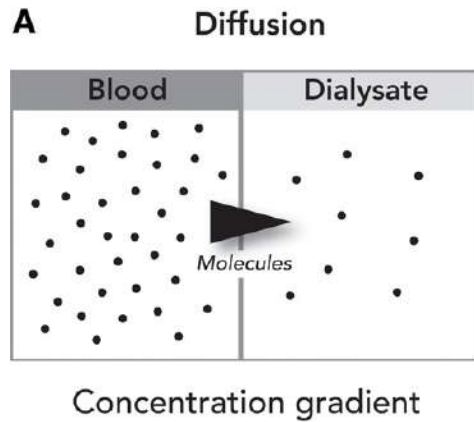
Toksisite



Renal Replasman Tedavileri

Aralıklı Hemodiyaliz
(IHD)

Sürekli Renal Replasman
Tedavileri (CRRT)



T>MIK

Sefalosporinler
Penisilinler
Karbapenemler
Vankomisin
Klaritromisin
Linezolid
Tigesiklin
Doksisiklin

C_{maks}/MIK

Aminoglikozitler
Florokinolonlar
Metronidazol
Telitromisin
Daptomisin

EAA/MIK

Florokinolonlar
Vankomisin
Tigesiklin
Aminoglikozitler
Azitromisin
Linezolid
Tetrasiklinler

Beta-laktam antibiyotiklerde PK-PD hedefleri

%40
 $fT > MIC$

%100
 $fT > MIC$

%50
 $fT > 4xMIC$

%100
 $fT > 4xMIC$

1. Craig WA. 1998. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 26:1–12. <https://doi.org/10.1086/516284>.
2. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti I, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J, Study D, DALI Study. 2014. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? Clin Infect Dis 58:1072–1083. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu027>.
3. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Roberts JA. 2017. Identifying “at-risk” patients for sub-optimal beta-lactam exposure in critically ill patients with severe infections. Crit Care 21:283. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1871-2>.

Meropenem Target Attainment and Population Pharmacokinetics in Critically Ill Septic Patients with Preserved or Increased Renal Function

Böbrek Fonksiyonu Korunmuş veya Artmış Kritik Septik Hastalarda Meropenem Hedefine Ulaşma ve Popülasyon Farmakokinetiği

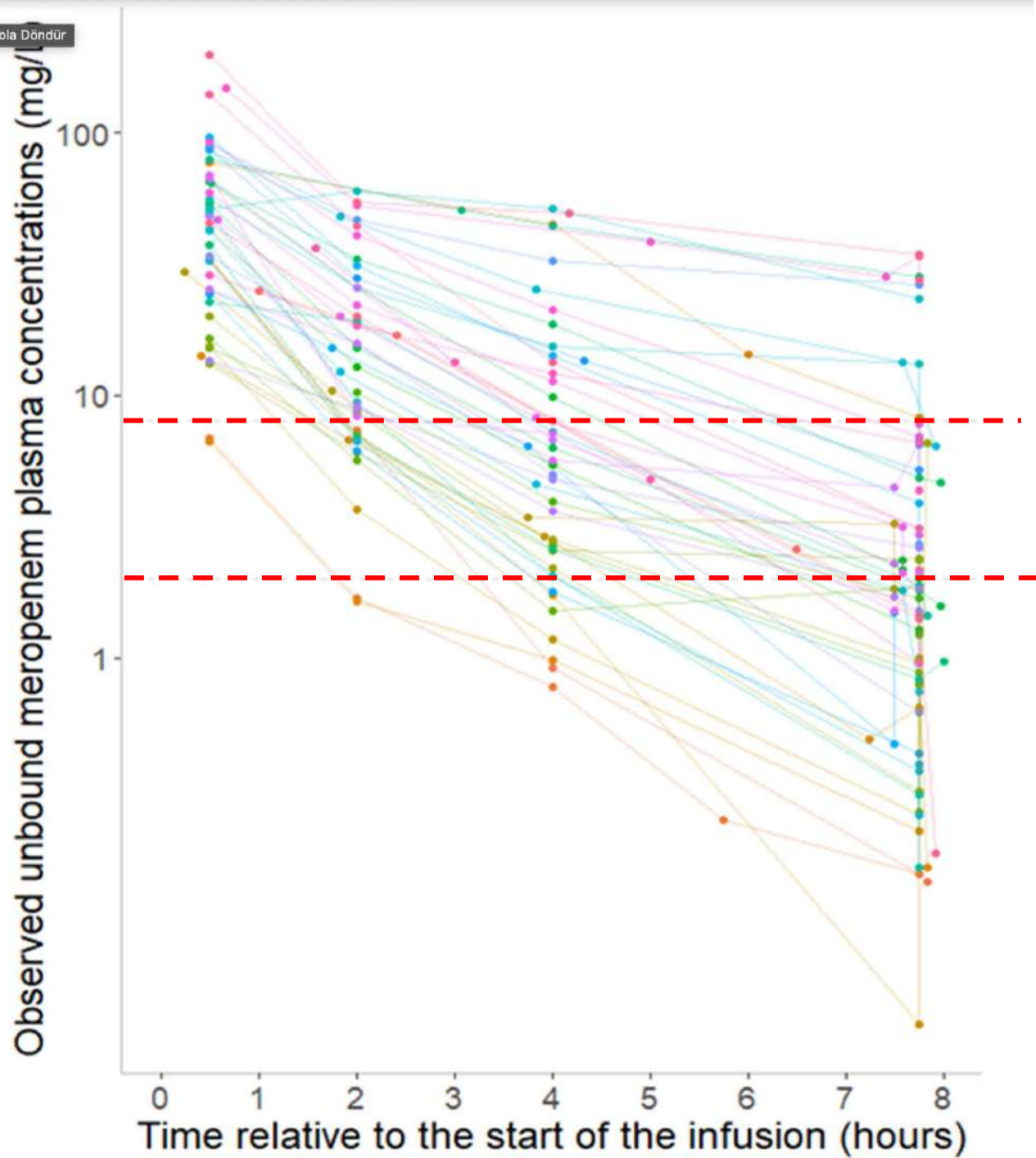
58
hasta

345
Örnek

39 hasta 3x1 gr Meropenem
19 hasta 3x2 gr Meropenem

30 dk infüzyon

PK/PD hedefine ulaşma
%100 $fT_{>MIC}$ ve **%100 $fT_{>4xMIC}$** 'e



$\%100 fT_{>MIC}$
 $\%46$

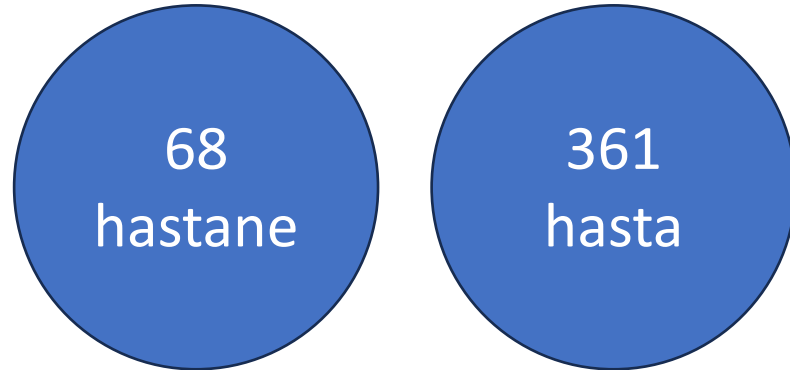
$\%100 fT_{>4xMIC}$
 $\%11$

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

Yoğun Bakım Hastalarında Antibiyotik Düzeylerinin Belirlenmesi: Mevcut β -Laktam Antibiyotik Dozları Kritik Hastalar İçin Yeterli mi?



Kritik hastalarda β -laktam antibiyotik dozajının önerilen konsantrasyonlara ulaşip ulaşmadığını ve antibiyotik konsantrasyonlarının hasta sonucuna etkisi

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) |

Table 1. Definitions Used for Pharmacokinetic/Pharmacodynamic and Clinical Endpoints

| PK/PD Target | Description |
|--------------------------|--|
| 50% $fT_{>MIC}$ | Free drug concentration maintained above MIC of the known or suspected pathogen for at least 50% of dosing interval. This was considered to be the most conservative PK/PD target. |
| 50% $fT_{>4\times MIC}$ | Free drug concentration maintained above a concentration 4-fold higher than the MIC of the known or suspected pathogen for at least 50% of dosing interval. |
| 100% $fT_{>MIC}$ | Free drug concentration maintained above MIC of the known or suspected pathogen throughout the entire dosing interval. |
| 100% $fT_{>4\times MIC}$ | Free drug concentration maintained above a concentration 4-fold higher than the MIC of the known or suspected pathogen throughout the entire dosing interval. |

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% |

Pozitif klinik sonuç, %50 $fT_{>MIC}$ ve %100 $fT_{>MIC}$ oranlarıyla ilişkiliydi.
(sırasıyla OR, 1,02 ve 1,56; P < 0,03)

Antibiyotik dozu

Uygulama sıklığı ve süresi

Aralıklı bir infüzyon

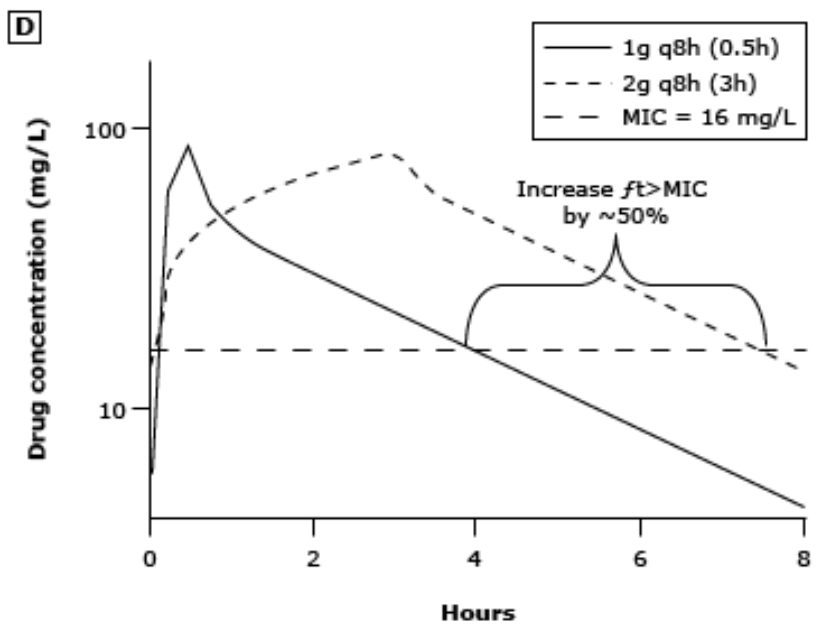
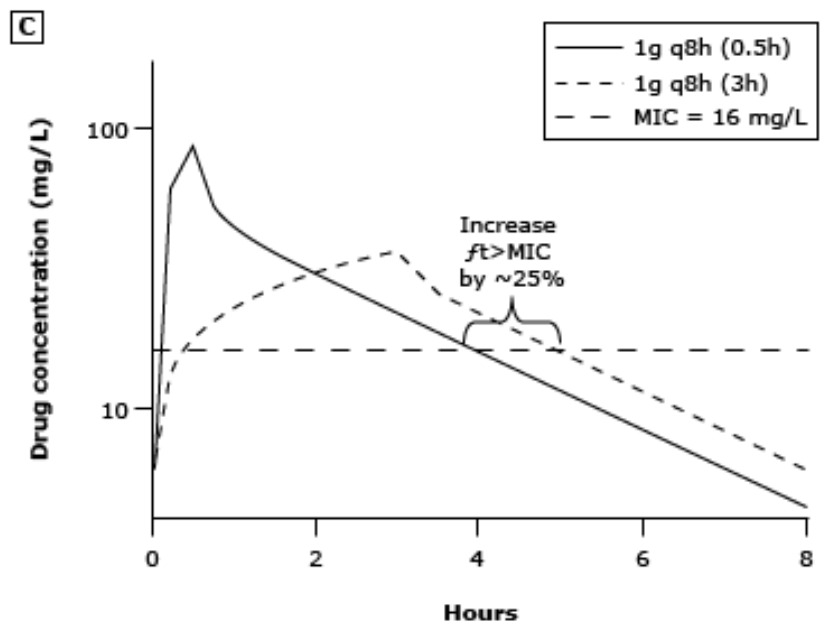
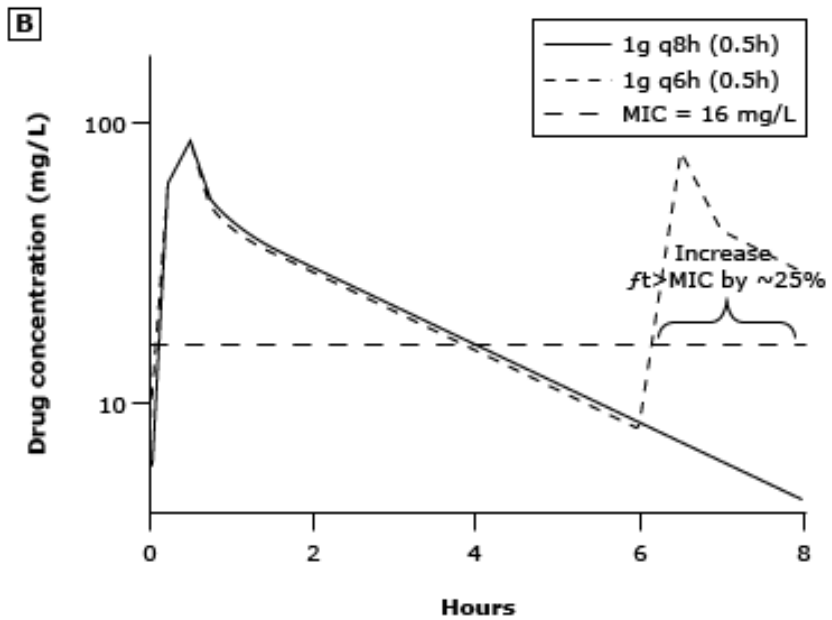
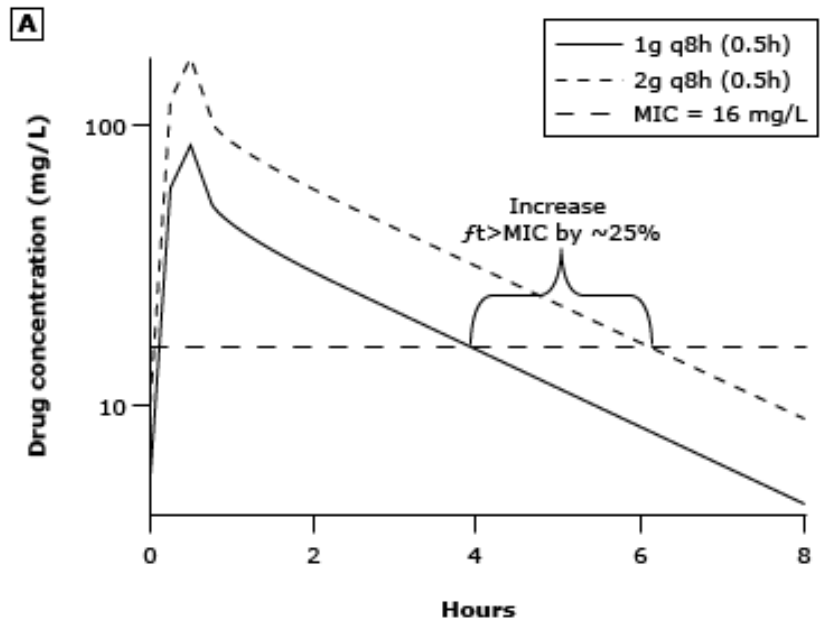
Her seferinde 15-60 dakika süren bir infüzyon

Uzamış (Uzun) infüzyon

≥3 saatlik aralıklı infüzyonlar

Sürekli infüzyon

24 saatlik sabit oranlı infüzyonlar





Evaluation of Empirical Dosing Regimens for Meropenem in Intensive Care Unit Patients Using Population Pharmacokinetic Modeling and Target Attainment Analysis

Guohua An,^a C. Buddy Creech,^b Nan Wu,^a Roger L. Nation,^c Kenan Gu,^d Demet Nalbant,^a Natalia Jimenez-Truque,^b William Fissell,^a Stephanie Rolsma,^b Pratish C. Patel,^f Amy Watanabe,^g Nicholas Fishbane,^g Carl M. J. Kirkpatrick,^c Cornelia B. Landersdorfer,^c Patricia Winokur^h

Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında Meropenem İçin Ampirik Dozaj Rejimlerinin Popülasyon Farmakokinetik Modelleme ve Hedefe Ulaşma Analizi Kullanılarak Değerlendirilmesi

130 hastadan 8 kez serum Meropenem konsantrasyonu

Hedefe Ulaşma Olasılığı

Bu çalışmanın amaçları

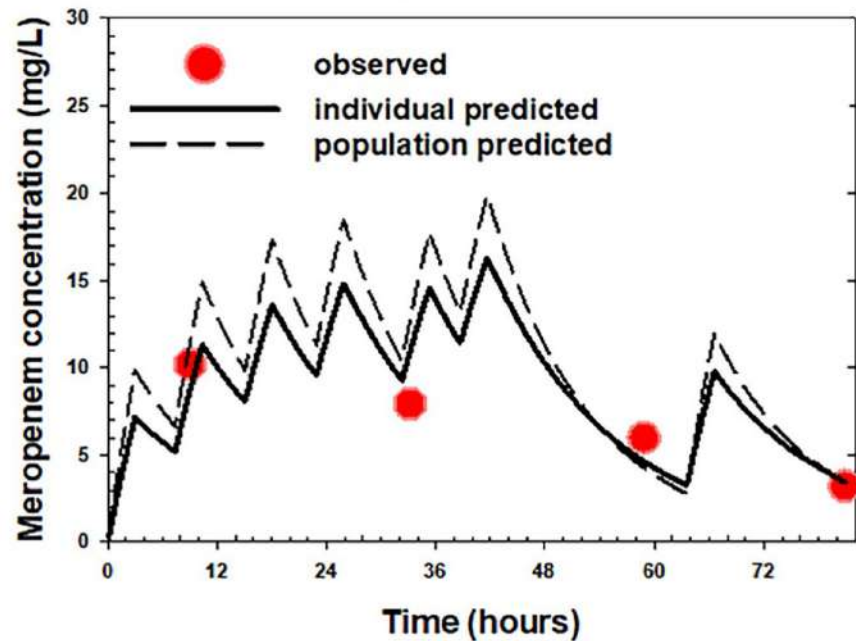
Çalışma popülasyonundaki meropenem eğilimini kantitatif olarak karakterize ederek popülasyon PK modellemesi yapmak

Modelleme ve simülasyon sonuçlarına dayalı ampirik doz önerileri sağlamak.

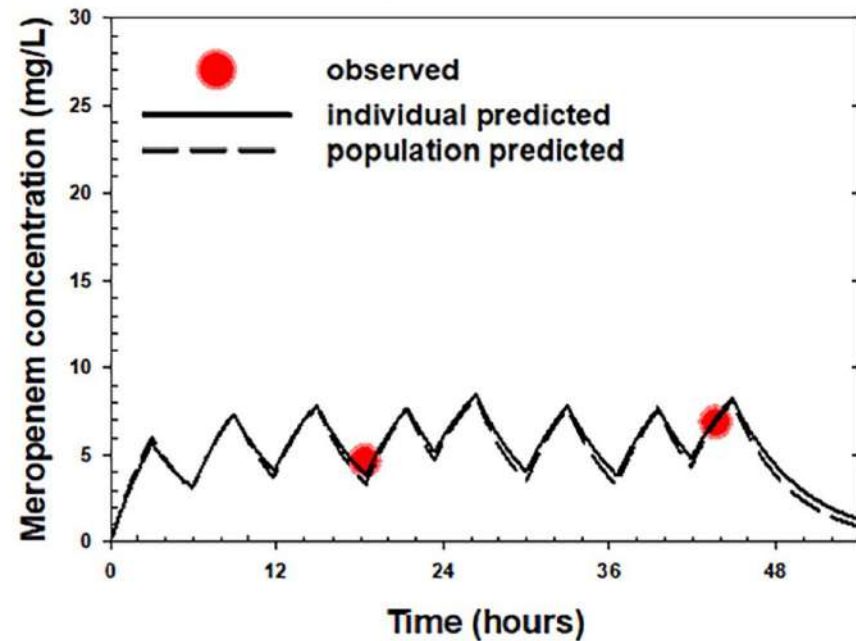
TABLE 1 Clinical characteristics of study patients receiving meropenem therapy ($n = 130$)

| Characteristic | Median (IQR) or n (%) |
|-------------------------------|--|
| CL _{CR,TBW} (mL/min) | 87 (50–128) |
| CL _{CR,LBW} (mL/min) | 56 (33–86) |
| Total body wt (kg) | 85 (69–107) |
| Lean body wt (kg) | 57 (46–66) |
| Age (yrs) | 63 (53–71) |
| Sex | 54 females (47), 60 males (53) |
| Race | 9 Black/African American (8), 104 white (91), 1 multiple (1) |
| Ethnicity | 112 not Hispanic (98), 2 not reported (2) |
| Acute kidney injury | 43 (38) |
| Sepsis | 54 (47) |
| Septic shock | 33 (29) |
| Hepatic function | 17 normal (15), 42 not normal (37), 55 missing (48) |
| SOFA | 7 (4–9) |
| Mechanical ventilation | 61 (54) |

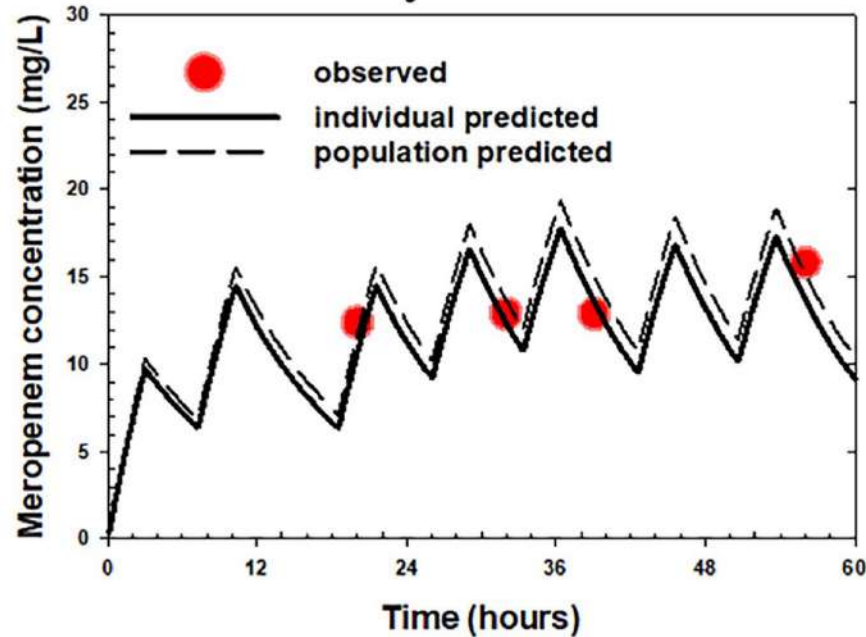
Subject ID: 1123



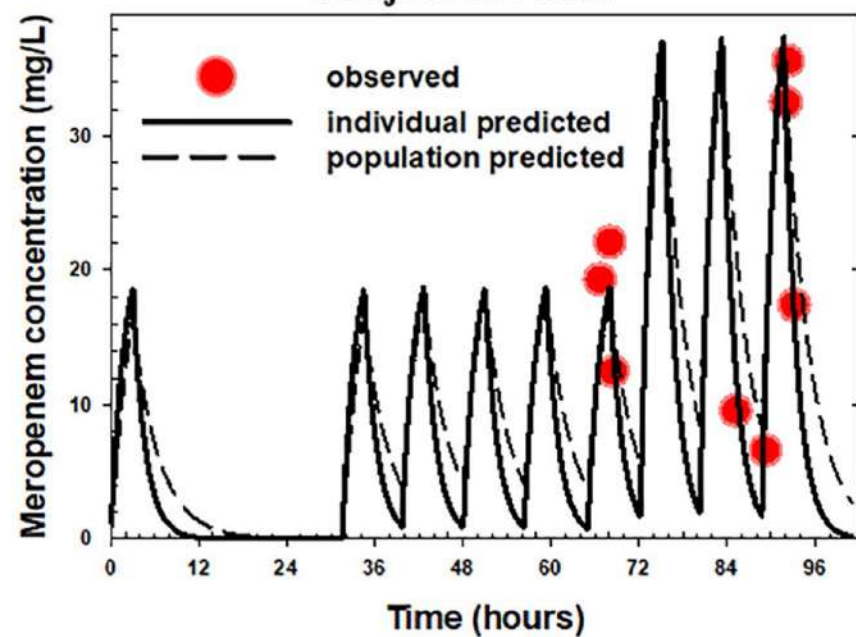
Subject ID: 1142



Subject ID: 1167



Subject ID: 1227



Metod

Monte Carlo simülasyon sonuçlarına dayalı olarak, aşağıdaki üç PK/PD hedefiyle geniş bir MİK aralığında her bir meropenem dozlama rejimi için PTA hesaplanmıştır

%40 f T>MİK
%100 f T>MİK
%100 f T>4MİK

Toplamda 16 farklı doz rejimi değerlendirildi. Aralıklı infüzyonlarla (30 dakika) veya uzun süreli infüzyonlarla (3 saat)

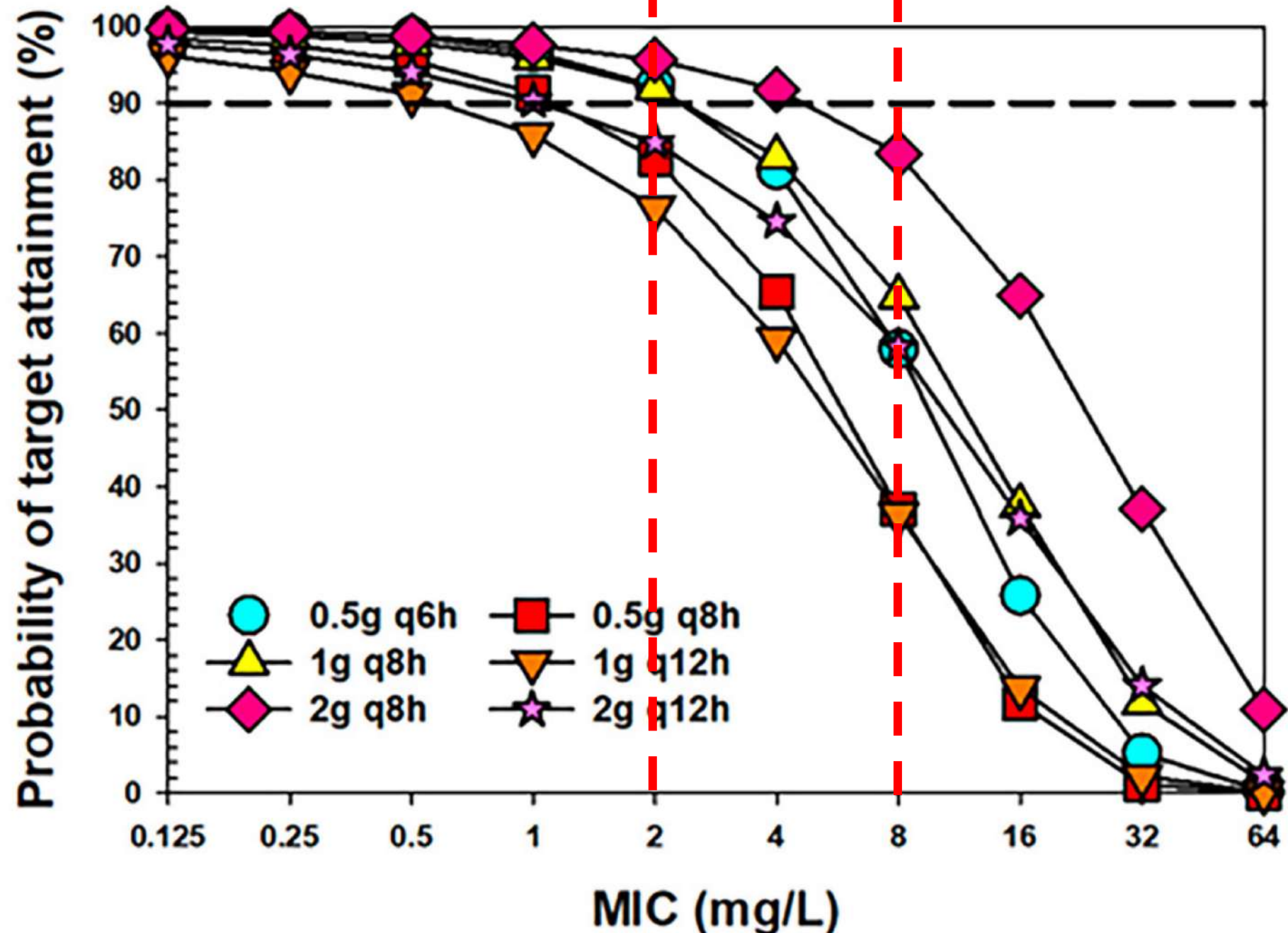
0,5 g Q6sa veya Q8sa,
1 g Q8sa veya Q12sa
2 g Q8sa veya Q12sa
2, 4, 6 veya 8 g sürekli infüzyon.

PTA >%90 ise hedefe ulaşma başarılı kabul ediliyor

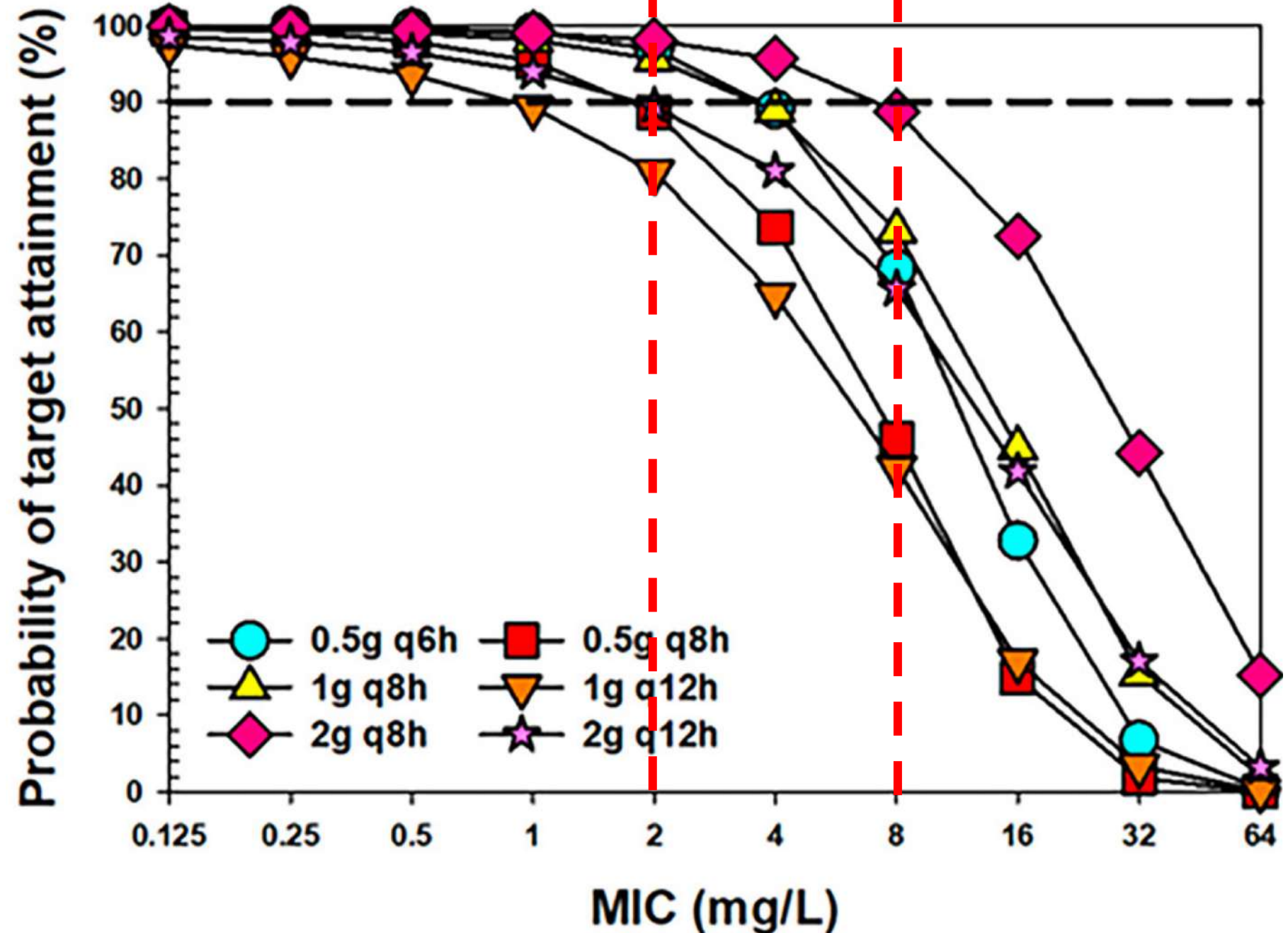
MİK değerleri 0,125 ila 64 mg/L arasında değişmiştir

Antibakteriyel etki için PTA'ya ek olarak, meropenem kaynaklı toksisite olasılığı da değerlendirildi.

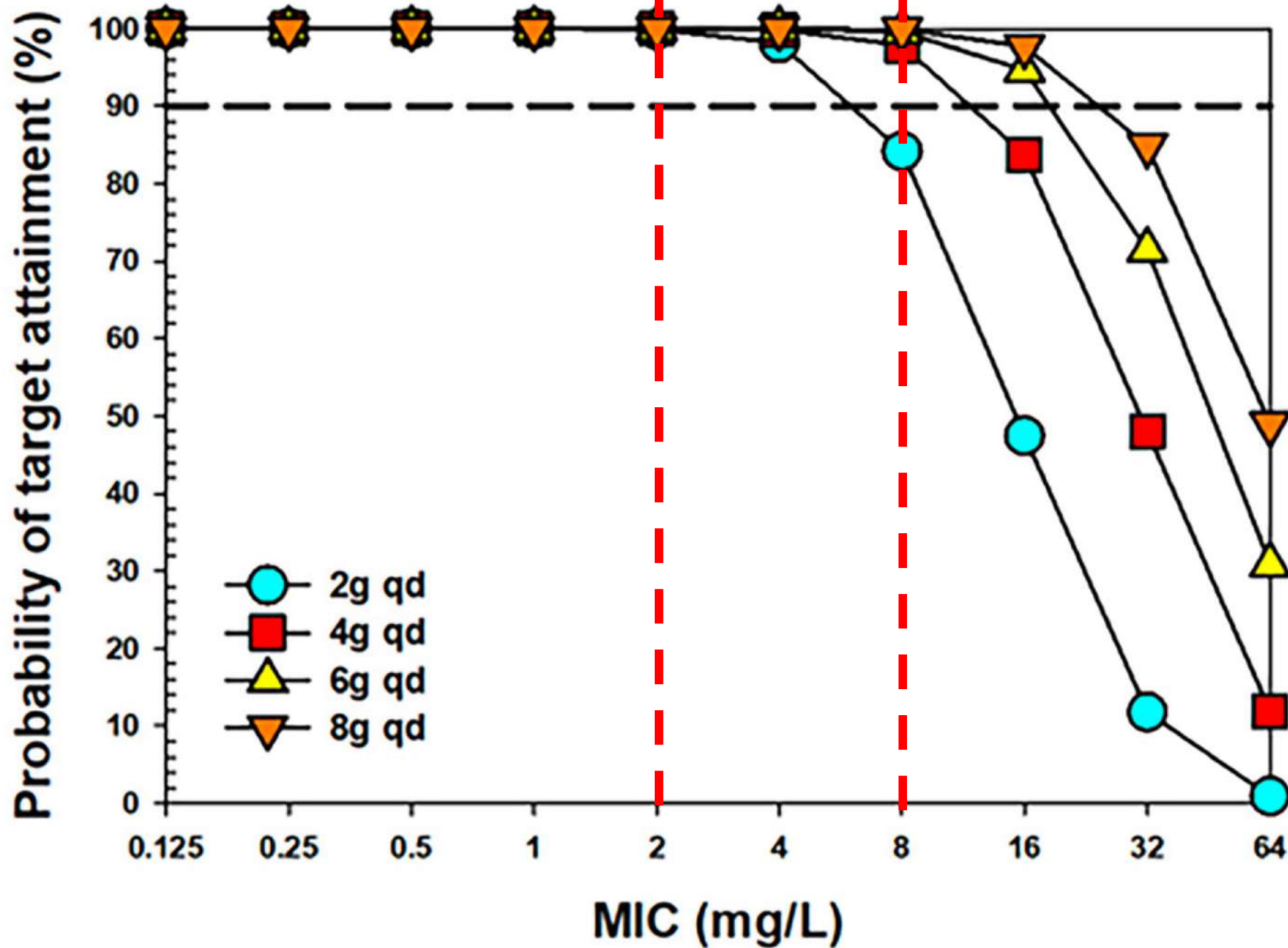
Intermittent infusion (30-minute infusion)



Prolonged infusion (3-hour infusion)



Continuous infusion (24-hour infusion)



| | | Target 100 % of T>MIC | | | | | | | | | |
|------------------------|----------------------|-----------------------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Dosing Regimen | CL _{CR} | MIC (mg/L) | | | | | | | | | |
| | | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 |
| 1g q8h 30-min infusion | all | Green | Green | Green | Green | Green | Yellow | Orange | Red | Red | Red |
| | less than 60 mL/min | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Orange | Red | Red |
| | 60 to 129 mL/min | Green | Green | Green | Green | Green | Yellow | Orange | Red | Red | Red |
| | 130 mL/min and above | Green | Green | Green | Yellow | Orange | Orange | Red | Red | Red | Red |
| 2g q8h 30-min infusion | all | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Yellow | Orange | Red | Red |
| | less than 60 mL/min | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Orange | Red | Red |
| | 60 to 129 mL/min | Green | Green | Green | Green | Green | Yellow | Orange | Red | Red | Red |
| | 130 mL/min and above | Green | Green | Green | Green | Yellow | Orange | Orange | Red | Red | Red |
| 2g q8h 3-h infusion | all | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Yellow | Orange | Red | Red |
| | less than 60 mL/min | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Orange | Red | Red |
| | 60 to 129 mL/min | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Orange | Red | Red |
| | 130 mL/min and above | Green | Green | Green | Green | Green | Yellow | Orange | Red | Red | Red |
| 4g qd 24-h infusion | all | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Yellow | Red | Red |
| | less than 60 mL/min | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Orange | Red | Red |
| | 60 to 129 mL/min | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Yellow | Red | Red |
| | 130 mL/min and above | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Orange | Red | Red |
| 6g qd 24-h infusion | all | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Orange | Red |
| | less than 60 mL/min | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Orange |
| | 60 to 129 mL/min | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Orange | Red |
| | 130 mL/min and above | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Green | Yellow | Red | Red |



Population Pharmacokinetic Model and Dosing Simulation of Meropenem Using Measured Creatinine Clearance for Patients with Sepsis

Shiori Fukumoto, BS,* Masayuki Ohbayashi, PhD,* Akira Okada, PhD,† Noriko Kohyama, PhD,* Tatsuro Tamatsukuri, PhD,‡ Hideki Inoue, MD, PhD,§ Akihito Kato, MD, PhD,¶ Toru Kotani, MD, PhD,|| Hironori Sagara, MD, PhD,§ Kenji Dohi, MD, PhD,¶ and Mari Kogo, PhD*

Sepsisli Hastalar İçin Ölçülen Kreatinin Klirensi Kullanılarak Meropenem Popülasyon Farmakokinetik Modeli ve Doz Simülasyonu

İntravenöz meropenem alan 31 sepsis hastasından 100 serum örneği alınıyor.

Hedefe ulaşma olasılığı;

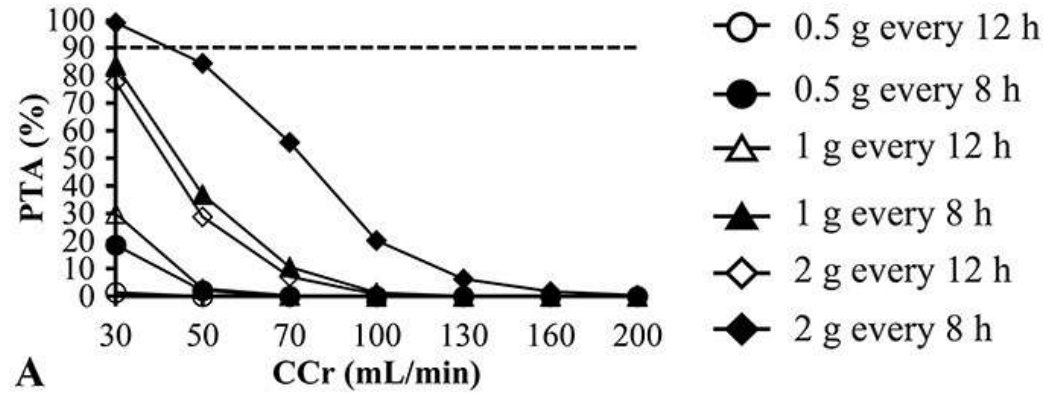
Monte Carlo simülasyonları kullanılarak 10.000 sanal hastaya dayalı olarak minimum inhibitör konsantrasyonun (% T > MIC) %50 üzerinde bir süreye ulaşma olasılığını gösterir.

TABLE 3. PTA for Meropenem Regimens Achieving 50% T > MIC in Patients with Sepsis Based on CCr

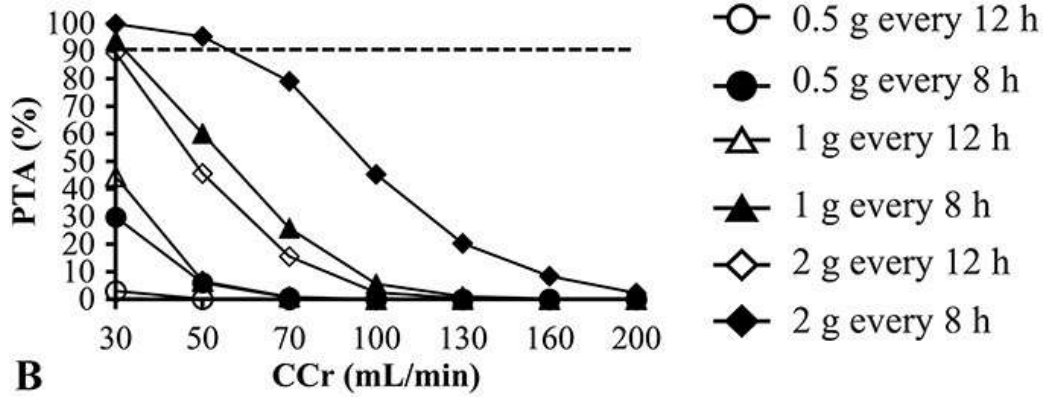
| CCr (mL/min)/dosing regimen | PTA (%) of 50% T > MIC at the Indicated MIC (µg/mL) | | | | | |
|--------------------------------|---|-----|-----|-----------|----|----|
| | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 |
| CCr 50–84 | | | | | | |
| 1 g every 8 h (0.5-h infusion) | 100 | 100 | 100 | 92 | 34 | 0 |
| CCr 85–99 | | | | | | |
| 1 g every 8 h (0.5-h infusion) | 100 | 100 | 99 | 78 | 15 | 0 |
| 1 g every 8 h (3-h infusion) | 100 | 100 | 100 | 98 | 40 | 0 |
| CCr 100–129 | | | | | | |
| 1 g every 8 h (0.5-h infusion) | 100 | 100 | 94 | 53 | 4 | 0 |
| 1 g every 8 h (3-h infusion) | 100 | 100 | 100 | 92 | 16 | 0 |
| CCr 130–159 | | | | | | |
| 1 g every 8 h (0.5-h infusion) | 100 | 99 | 83 | 31 | 1 | 0 |
| 1 g every 8 h (8-h infusion) | 100 | 100 | 100 | 97 | 13 | 0 |
| CCr 160–200 | | | | | | |
| 1 g every 8 h (0.5-h infusion) | 100 | 95 | 64 | 13 | 0 | 0 |
| 1 g every 8 h (8-h infusion) | 100 | 100 | 100 | 90 | 4 | 0 |

Meropenem MiK 4 mcg/mL
Hedef; %100 ft > MiK

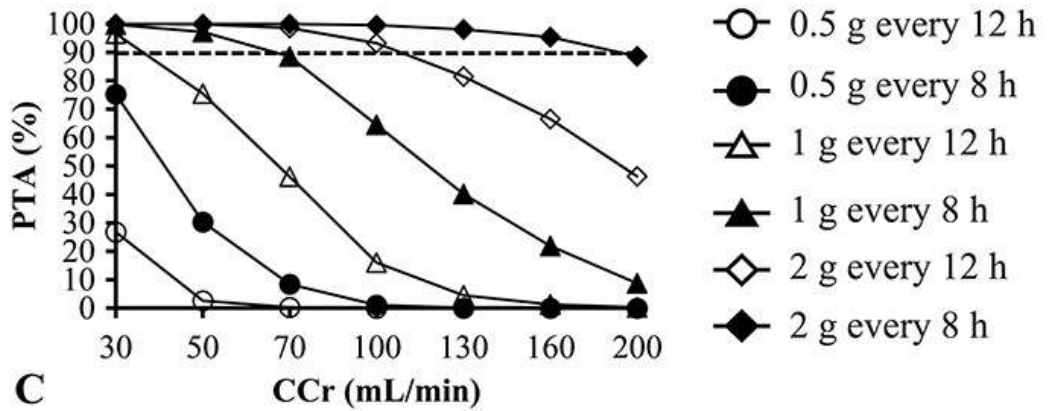
Intermittent infusion



Prolonged infusion



Continuous infusion



Simülasyon çalışmaları

uzamış infüzyonun hedefe ulaşma olasılığının daha yüksek olduğunu gösteriyor.

Clinical Outcomes With Extended Versus Intermittent Infusion of Anti-Pseudomonal Beta-Lactams in Patients With Gram-Negative Bacteremia

Nikki N. Tran,^{1,2} Ryan P. Mynatt,² Keith S. Kaye,^{3,4} Jing J. Zhao,⁴ and Jason M. Pogue⁵

Gram-Negatif Bakteriyemili Hastalarda Anti-Psödomonal Beta-Laktamların Uzatılmış ve Aralıklı İnfüzyonu ile Klinik Sonuçlar

30 dakikalık infüzyon
134 hasta

3 saatlik infüzyon
134 hasta

Sefepim, piperasillin/tazobaktam veya meropenemle tedavi edilen hastalar

Aşağıdaki kriterlerin tümü karşılanırsa hastalar dahil edilmeye uygundu:

- (1) yaş ≥ 18 yıl
- (2) Hedef antibiyotiğe duyarlı bir izolat ile belgelenmiş Gram-negatif monomikrobiyal bakteriyemi
- (3) İnfeksiyonun başlangıcından itibaren 24 saat içinde tedavi ve ≥ 48 saat devam etti.

Aşağıdaki kriterlerden herhangi birini karşıladıkları takdirde hastalar hariç tutuldu:

- (1) Gram-pozitif bir organizma veya maya ile ek infeksiyon
- (2) İndeks enfeksiyonunun tedavisi için antibiyotik kullanıyor olmak

Hastalar aşağıdaki kriterlere göre her infüzyon grubu 1:1 ile eşleştirilmiştir:

- (1) Şiddetli sepsis veya septik şok varlığı
- (2) Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) durumu
- (3) Bakteriyemi kaynağı
- (4) Etken patojen

| Primary Outcomes Hours, Median (IQR) | Intermittent Infusion n = 134 | Extended Infusion n = 134 | P Value |
|---|--------------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Time to clinical stability | n = 92 52.8 (35.6–116.0) | n = 81 30.0 (10.1–43.0) | <.001 |
| Time to defervescence | n = 45 30.0 (15.4–46.4) | n = 39 6.5 (2.3–15.9) | <.001 |
| Time to WBC normalization | n = 62 73.6 (41.5–176.0) | n = 52 39.3 (27.7–82.6) | .002 |
| Secondary Outcomes | ... | | |
| In-hospital mortality, n (%) | 0 (0.0) | 4 (3.0) | .12 |
| Infection-related mortality, n (%) | 0 (0.0) | 1 (0.7) | 1.00 |
| Treatment failure, n (%) | 13 (9.7) | 1 (0.7) | <.001 |
| Recurrence of bloodstream infection, n (%) | 9 (6.7) | 0 (0.0) | <.001 |
| LOS from study drug start, days, median (IQR) | 9.0 (6.0–15.0) | 6.0 (4.0–9.0) | .002 |
| ICU LOS from study drug start, days, median (IQR) | n = 56 5.0 (3.0–9.0) | n = 56 3.0 (3.0–5.0) | <.001 |
| Recurrence due to resistant isolate, n (%) | 2 (1.5) | 0 (0.0) | .50 |

| Outcomes Stated by Study Drug | Cefepime | | | Piperacillin/Tazobactam | | | Meropenem | | |
|--|---------------------------------|--------------------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------|----------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | Intermittent n = 79 | Extended n = 79 | <i>P</i> Value | Intermittent n = 34 | Extended n = 34 | <i>P</i> Value | Intermittent n = 21 | Extended n = 21 | <i>P</i> Value |
| Time to clinical stability, hours, median (IQR) | n = 53 47.0 (31.8– 66.0) | n = 44 30.2 (10.0– 39.1) | .05 | n = 24 65.2 (41.2– 107.7) | n = 21 23.9 (7.5–43.0) | .02 | n = 15 144.5 (60.4– 274.9) | n = 16 37.0 (13.8– 66.0) | .001 |
| Time to defervescence, h, median (IQR) | n = 33 30.0 (11.9– 46.4) | n = 21 5.4 (2.6–14.5) | .002 | n = 9 37.0 (15.4– 45.1) | n = 10 3.0 (1.4–17.8) | .09 | n = 4 24.5 (18.8–54.0) | n = 8 13.7 (10.7– 20.7) | .10 |
| Time to WBC normalization, hours, median (IQR) | n = 33 59.1 (40.9– 150.2) | n = 29 34.6 (27.5– 67.1) | .04 | n = 17 67.5 (42.4– 123.8) | n = 15 43.0 (22.9– 124.9) | .49 | n = 14 194.9 (96.4– 275.2) | n = 10 51.3 (28.0– 81.9) | .004 |
| Treatment failure, n (%) | 8 (10.1) | 0 (0.0) | .01 | 5 (14.7) | 1 (2.9) | .20 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1.00 |
| LOS from study drug start, days, median (IQR) | 8.0 (5.0–12.0) | 5.0 (4.0–8.0) | .001 | 10.0 (7.0–16.0) | 8.0 (5–9) | .05 | 12.0 (8.0–17.0) | 8.0 (6.0–10.0) | .01 |
| Recurrence of BSI, n (%) | 7 (8.9) | 0 (0.0) | .01 | 1 (2.9) | 0 (0.0) | 1.00 | 1 (4.8) | 0 (0.0) | 1.00 |

| Outcomes Stratified by Source | Urine Source | | | Non-Urine Sources | | |
|--|-----------------------------|----------------------------|---------|-----------------------------|----------------------------|---------|
| | Intermittent n = 68 | Extended n = 68 | P Value | Intermittent n = 66 | Extended n = 66 | P Value |
| Time to clinical stability, hour, median (IQR) | n = 51 47.3 (32.2–99.5) | n = 39 31.9 (15.5–42.2) | .02 | n = 41 62.7 (37.9–133.6) | n = 42 24.0 (7.4–43.3) | .001 |
| Time to defervescence, hour, median (IQR) | n = 28 34.1 (24.3–45.4) | n = 18 8.7 (5.1–20.3) | .001 | n = 17 29.8 (15.0–46.6) | n = 21 2.6 (1.5–14.2) | .02 |
| Time to WBC normalization, hour, median (IQR) | n = 32 62.1 (40.2–168.1) | n = 30 34.6 (24.1–69.6) | .02 | n = 30 95.2 (43.0–180.6) | n = 22 48.9 (30.0–92.1) | .09 |
| Treatment failure, n (%) | 4 (5.9) | 1 (1.5) | .37 | 9 (13.6) | 0 (0.0) | .003 |
| LOS from study drug start, days, median (IQR) | 8.0 (5.0–12.0) | 6.0 (4.0–8.0) | .001 | 10.0 (7.0–17.0) | 8.0 (5.0–9.0) | .003 |
| Recurrence of BSI, n (%) | 7 (10.3) | 0 (0.0) | .01 | 2 (3.0) | 0 (0.0) | .50 |

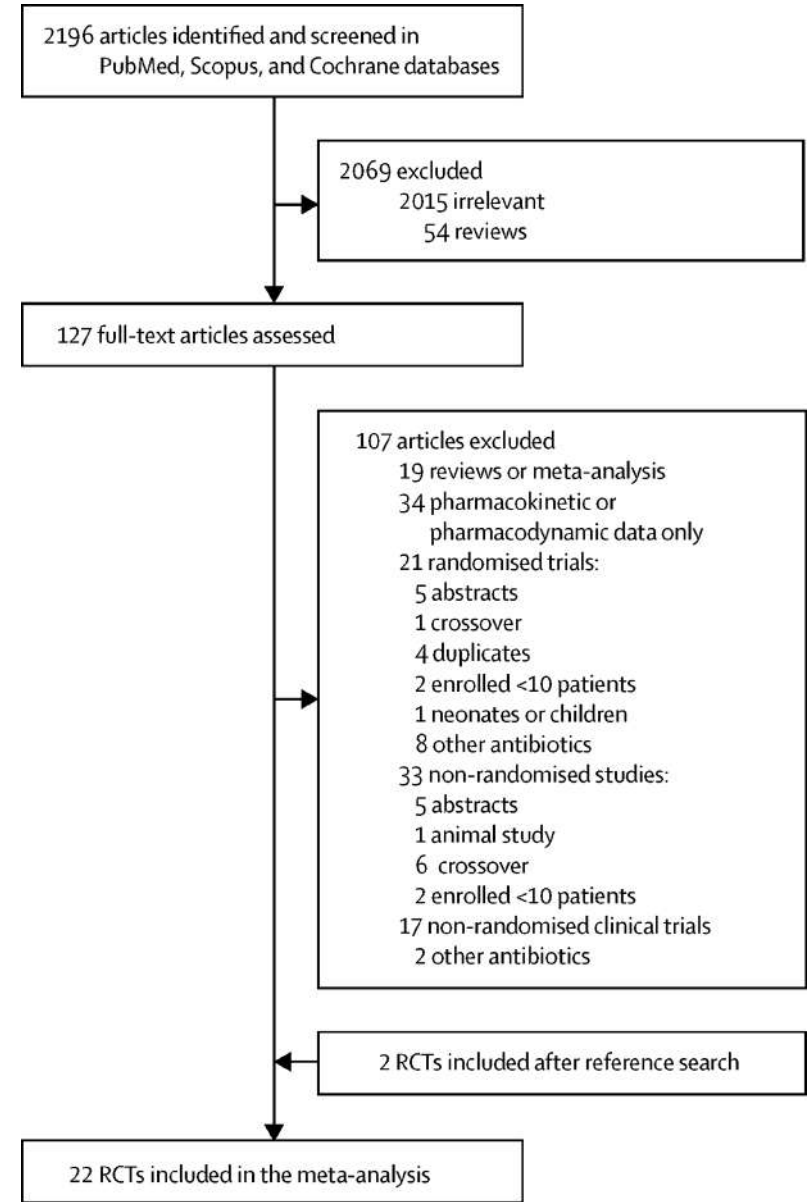
Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials

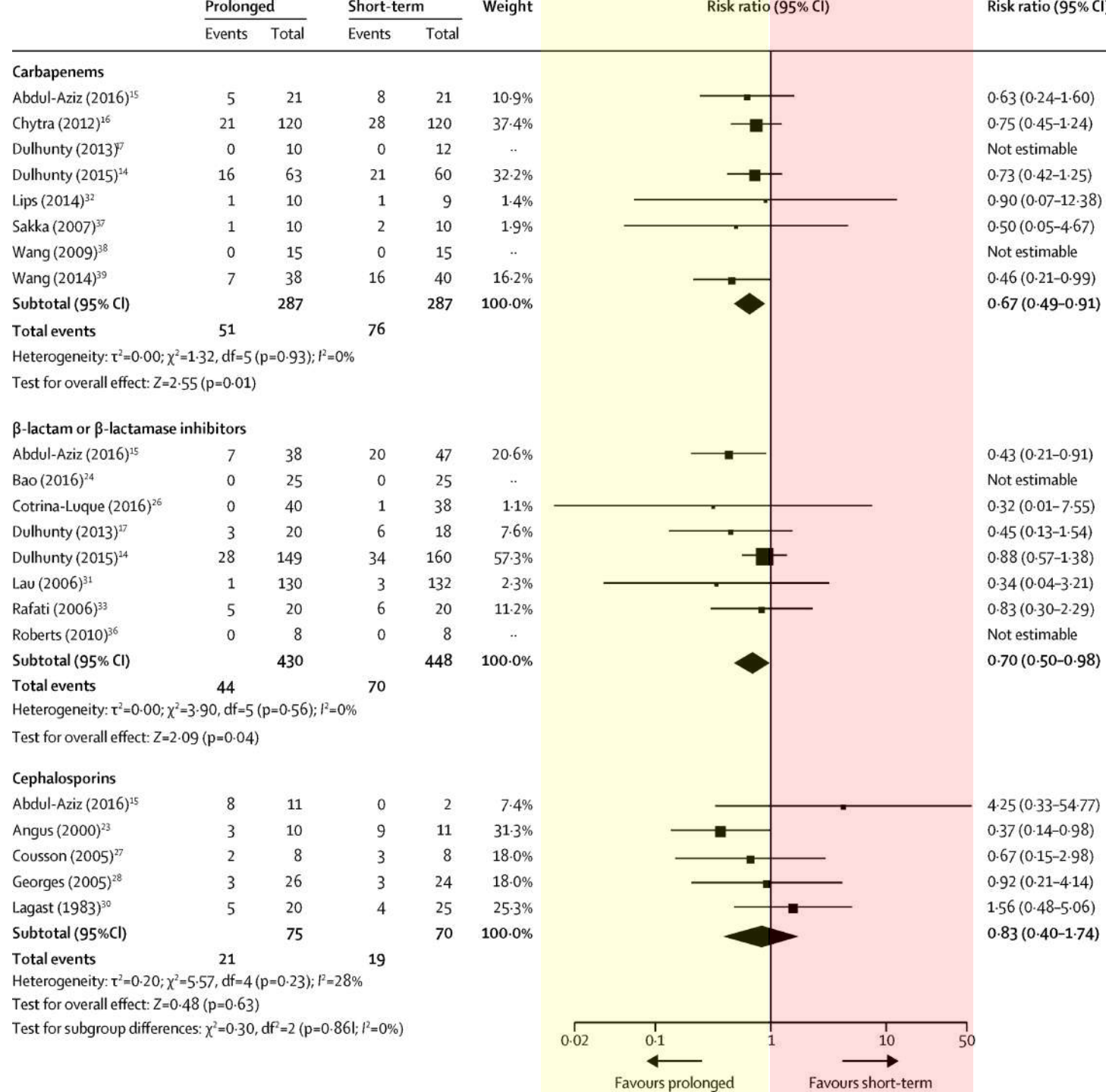
Sepsis hastalarında uzun süreli ve kısa süreli intravenöz antipsödomonal β -laktam infüzyonu: randomize çalışmaların sistematik incelemesi ve meta-analizi

22
RÇT

1876
Hasta

Bu meta-analizi yapmaktaki birincil amaç, antipsödomonal β -laktamların uzun süreli infüzyonunun, kısa süreli uygulamaya (≤ 60 dakika) kıyasla sepsisli hastaların mortalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek





- Sepsisli hastalarda antipsödomonal β -laktamların uzun süreli infüzyonu, kısa süreli infüzyona göre daha düşük mortalite ile ilişkili bulunmuş
 - Klinik iyileşme sürelerinde ise anlamlı fark saptanmamış

Extended vs Bolus Infusion of Broad-Spectrum β -Lactams for Febrile Neutropenia: An Unblinded, Randomized Trial

Ron Ram,^{1,2} Yael Halavy,² Odella Amit,^{1,2} Yael Paran,^{2,3} Eugene Katchman,^{2,3} Bruria Yachini,¹ Svetlana Kor,¹ Irit Avivi,^{1,2} and Ronen Ben-Ami^{2,3}

¹Bone Marrow Transplantation Unit, Tel Aviv Medical Center, ²Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, and ³Infectious Diseases Unit, Tel Aviv Medical Center, Israel

Febril Nötropeni için Geniş Spektrumlu β -Laktamların Uzatılmış ve Bolus İnfüzyonu: Körlenmemiş, Randomize Bir Çalışma

Febril nötropenisi olan yüksek riskli hastalarda Piperasilin-tazobaktam veya seftazidimin 4 saatlik infüzyonu ile 30 dk infüzyonunu karşılaştırmak

Yavaş infüzyon kolunda
43 hasta

Bolus infüzyon kolunda
48 hasta

Piperasillin-tazobaktam 3 x 4,5 g
Seftazidim 3 x 2 gr

Birincil sonlanım noktası

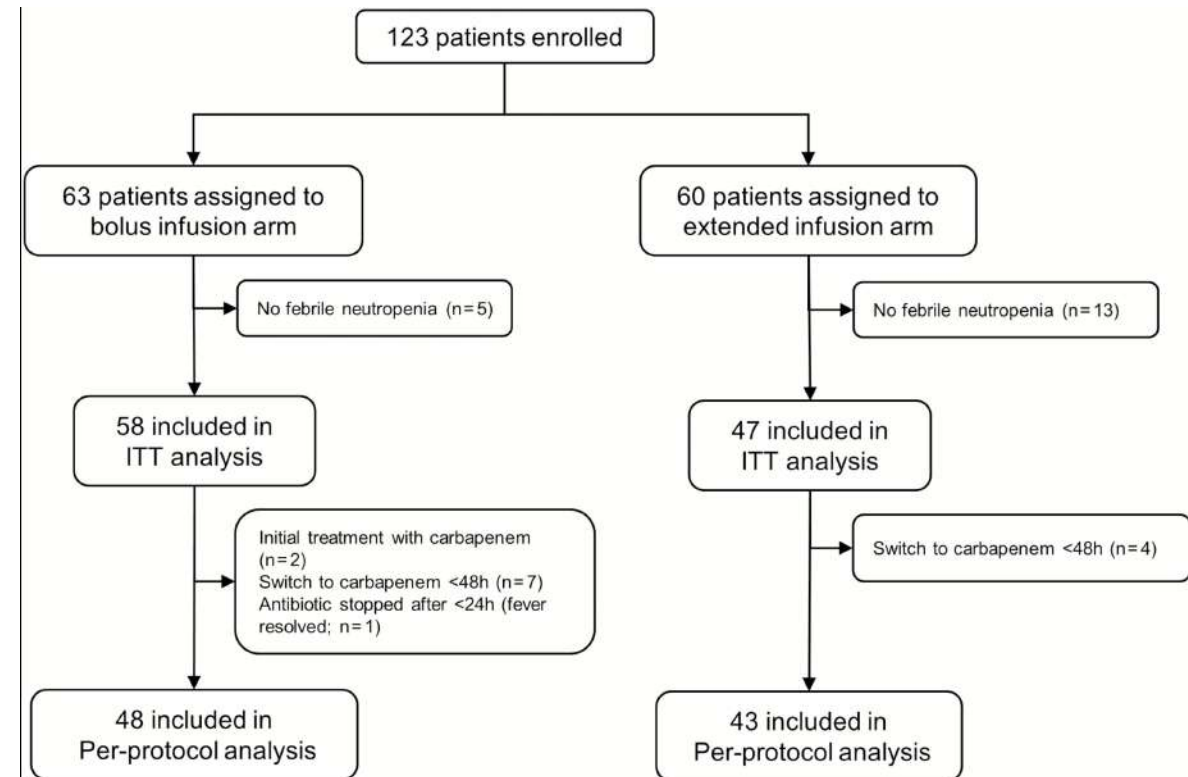
Ateşin düşmesi

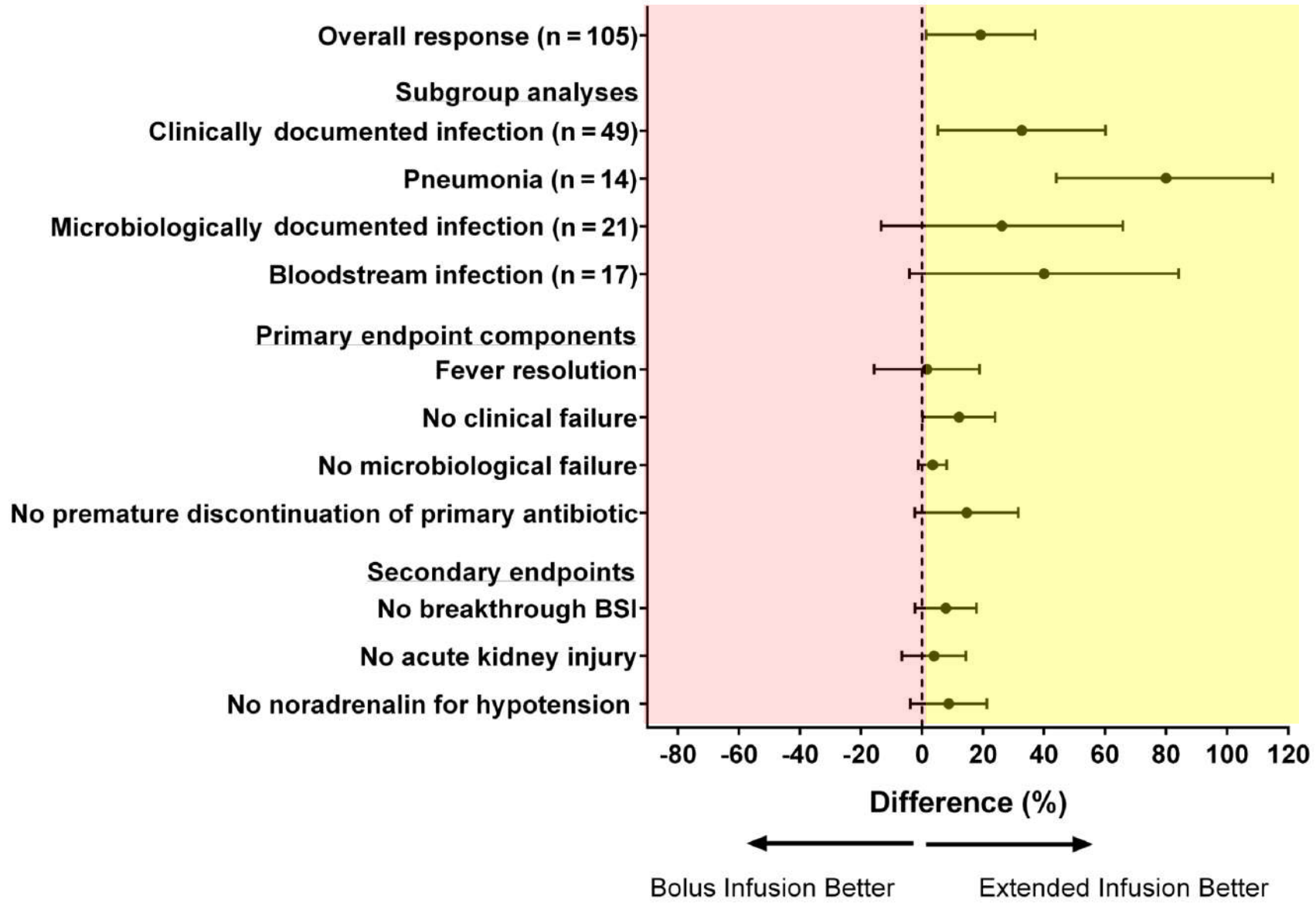
Steril kan kültürleri

Klinik belirti ve semptomların düzelmesi

Antibiyotik rejiminde değişiklik gerekmemesi

Kreatinin klirensi 40 mL/dak'dan az olan hastalar çalışma dışı bırakılmış.





Birincil çıktılarda uzamış infüzyon daha iyi olsa da istatistiki anlamlılık yok

Continuous vs Intermittent Meropenem Administration in Critically Ill Patients With Sepsis

The MERCY Randomized Clinical Trial

Giacomo Monti, MD; Nikola Bradić, MD; Matteo Marzaroli, MD; Aidos Konkayev, MD, PhD; Evgeny Fominskiy, MD; ¹

Sepsisli Kritik Hastalarda Sürekli ve Aralıklı Meropenem Uygulaması

Soru;

Meropenemin sürekli uygulanması, sepsisli kritik hastalarda aralıklı uygulamaya kıyasla mortalite ve ilaca dirençli bakterilerin ortaya çıkmasını azaltır mı?

Sürekli infüzyon
303 hasta

3 gr 24 saat infüzyon

Aralıklı infüzyon
304 hasta

3x1 gr standart infüzyon

4
ülke

26
hastane

31
YBÜ

Çift kör, randomize kontrollü çalışma

Dahil etme kriterleri

(Kriterlerinin tümü mevcut olmalıdır)

1. En az 18 yaşında olmak
2. Meropenem ile tedaviye başlanması
3. Yoğun bakım ünitesine yatış
4. Sepsis veya Septik şokun varlığı

Dışlama kriterleri

(en az biri mevcutsa dışlanır)

1. Karbapenem tedavisini alıyor olmak
2. İlaça alerjik reaksiyon
3. SAPS II'nin 65'ten fazla olmasıyla tanımlanan düşük hayatta kalma şansı
4. Kazanılmış immün yetmezlik sendromu
5. İmmünoşpresan veya uzun süreli kortikosteroid tedavisi

Birincil sonuç

28. günde tüm nedenlere bağlı ölümlerin ve Tüm ilaçlara dirençli veya yoğun olarak ilaca dirençli bakterilerin ortaya çıkması

İkincil sonuçlar

28. günde antibiyotiksiz günler, yoğun bakım ünitesinden çıkış ve 90. günde tüm nedenlere bağlı ölüm

Table 1. Baseline Characteristics^a

| | Continuous administration (n = 303) | Intermittent administration (n = 304) |
|---|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Age, mean (SD), y | 65.5 (14.0) | 63.4 (15.0) |
| Sex, No. (%) | | |
| Female | 108 (36) | 95 (31) |
| Male | 195 (64) | 209 (69) |
| Race and ethnicity, No. (%) | (n = 292) | (n = 295) |
| Asian | 8 (2.7) | 8 (2.7) |
| Black | 2 (0.7) | 1 (0.3) |
| Hispanic or Latino | 7 (2.4) | 8 (2.7) |
| White | 275 (94) | 278 (95) |
| Comorbidities, No. (%) ^b | | |
| Diabetes | 68 (23) | 83 (28) |
| Chronic kidney disease ^c | 57 (19) | 49 (16) |
| Active cancer | 27 (9) | 38 (13) |
| Antibiotic therapy within 3 mo before randomization, No. (%) | 202 (67) | 199 (65) |
| Body mass index, median (IQR) ^d | 26 (23-30) | 26 (23-30) |
| Tracheal tube or tracheostomy, No. (%) ^b | 221 (74) | 221 (74) |
| Sepsis, No. (%) ^e | 116 (38) | 122 (40) |
| Septic shock, No. (%) ^f | 187 (62) | 182 (60) |
| Known infection site, No. (%) ^b | 205 (70) | 189 (64) |
| Respiratory tract | 96 (33) | 99 (33) |
| Gastrointestinal tract | 28 (9.6) | 24 (8.1) |
| Catheter-related bloodstream | 28 (9.6) | 15 (5.1) |
| Genitourinary tract | 16 (5.5) | 12 (4.1) |
| Other | 33 (11) | 35 (12) |
| SARS-CoV-2 infection, No. (%) | 33 (11) | 40 (13) |
| Clinical severity, median (IQR) | | |
| Simplified Acute Physiology Score II ^g | 44 (35-55) | 43 (34-53) |
| Sequential Organ Failure Assessment score ^h | 9 (6-11) | 9 (6-11) |
| Time from hospital admission to randomization, median (IQR), d | 9 (4-18) | 8 (3-17) |
| Time from intensive care unit admission to randomization, median (IQR), d | 5 (1-11) | 5 (1-10) |

Microbiological characteristics, No./total (%)^f

Gram-negative^g

| | | |
|------------------------------|--------------|--------------|
| <i>Klebsiella</i> species | 72/246 (29) | 59/222 (27) |
| <i>Pseudomonas</i> species | 48/246 (20) | 44/222 (20) |
| <i>Escherichia coli</i> | 44/246 (18) | 44/222 (20) |
| <i>Acinetobacter</i> species | 28/246 (11) | 22/222 (9.9) |
| Enterobacter | 13/246 (5.3) | 15/222 (6.8) |
| Other | 41/246 (17) | 38/222 (17) |

Gram-positive^g

| | | |
|----------------------------------|--------------|-------------|
| Coagulase-negative Staphylococci | 58/116 (50) | 49/103 (48) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 16/116 (14) | 25/103 (24) |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 18/116 (16) | 12/103 (12) |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 14/116 (12) | 6/103 (5.8) |
| Other | 10/116 (8.6) | 13/103 (13) |

Anaerobes

| | |
|---|---|
| 0 | 0 |
|---|---|

Table 3. Primary Outcome, Secondary Outcomes, and Post Hoc Exploratory Outcomes^a

| | Continuous administration (n = 303) | Intermittent administration (n = 304) | Difference (95% CI) | Unadjusted relative risk (95% CI) | P value |
|--|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Primary outcome, No. (%) | | | | | |
| Composite of all-cause mortality and emergence of pandrug-resistant ^b or extensively drug-resistant ^c bacteria at 28 d | 142 (47) | 149 (49) | Absolute, -2.1 (-10.1 to 5.8) | 0.96 (0.81 to 1.13) | .60 |
| Components of the primary outcome | | | | | |
| All-cause mortality at 28 d | 91 (30) | 99 (33) | Absolute, -2.5 (-9.9 to 4.8) | 0.92 (0.73 to 1.17) | .50 |
| Emergence of pandrug-resistant ^b or extensively drug-resistant ^c bacteria at 28 d | 68/288 (24) ^d | 70/280 (25) ^d | Absolute, -1.4 (-8.4 to 5.7) | 0.94 (0.71 to 1.26) | .70 |
| Secondary outcomes | | | | | |
| 90-d mortality, No. (%) | 127 (42) | 127 (42) | Absolute, 0.1 (-7.7 to 8.0) | 1.00 (0.83 to 1.21) | .97 |
| Alive and free from antibiotics at 28 d, median (IQR), d ^e | 3 (0 to 15) | 2 (0 to 15) | Mean, 0.4 (-0.9 to 1.7) | | .57 |
| Alive and free from intensive care unit at 28 d, median (IQR), d ^f | 0 (0 to 19) | 0 (0 to 19) | Mean, 0.6 (-1.0 to 2.2) | | .40 |
| Post hoc exploratory outcomes | | | | | |
| Length of intensive care unit stay, median (IQR), d | 11 (5 to 22) | 11 (5 to 23) | Mean, -0.2 (-3.2 to 2.8) | | .93 |
| Length of intensive care unit stay among those who survived to 28 d, median (IQR), d | 12 (6 to 23) | 12 (7 to 27) | Mean, -1.0 (-3.0 to 1.0) | | .42 |
| Length of hospital stay, median (IQR), d | 21 (12 to 38) | 22 (10 to 40) | Mean, -0.3 (-4.3 to 3.6) | | .99 |
| Length of hospital stay among those who survived to 28 d, median (IQR), d | 26 (16 to 45) | 30 (17 to 56) | Mean, -3.6 (-9.0 to 1.8) | | .14 |
| Readmission to intensive care unit, No. (%) | 27/215 (13) ^g | 18/199 (9.0) ^g | Absolute, 3.5 (-2.4 to 9.5) | 1.39 (0.79 to 2.44) | .25 |

Meropenem MİK'i yüksek olan
Hastalık şiddeti yüksek veya düşük olan hastalarda
birincil sonuçların farklılık gösterdiği herhangi bir alt grup tanımlamadı.

MERCY çalışmasında 28 günlük ölüm oranı, aralıklı infüzyon grubuna kıyasla sürekli infüzyon grubunda daha düşüktü.

Dolayısıyla bu sonuçların güncellenmiş bir meta-analize eklenmesi, daha önce bildirilen mortalite faydalarını çürütmek yerine destekleyecektir.

Ayrıca meropenem 3gr sürekli infüzyonun standart dozlamaya göre toksisite farkı yoktu

International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists

Lisa T. Hong¹ | Kevin J. Downes² | Alireza FakhriRavari¹ |
Jacinda C. Abdul-Mutakabbir^{1,3} | Joseph L. Kuti⁴ | Sarah Jorgensen⁵ |
David C. Young⁶ | Mohammad H. Alshaer⁷ | Matteo Bassetti⁸ |
Robert A. Bonomo^{9,10} | Mark Gilchrist¹¹ | Soo Min Jang¹ | Thomas Lodise¹² |
Jason A. Roberts^{13,14,15,16} | Thomas Tängdén¹⁷ | Athena Zuppa² | Marc H. Scheetz^{18,19}

Uzatılmış infüzyonlu beta-laktam antibiyotiklerin kullanımına ilişkin uluslararası fikir birliği önerileri

Amerikan Klinik Eczacılık Koleji, İngiliz Antimikrobiyal Kemoterapi Derneği, Kistik Fibrozis Vakfı, Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, Yoğun Bakım Tıbbi Derneği ve İnfeksiyon Hastalıkları Eczacıları Derneği tarafından onaylanmıştır.

17 çalışma yazarı, 7 dernek desteği ile 5 grup oluşturulmuş

Grup 1; FK/PD

Grup 2; Klinik sonuçlar

Grup 3; TDM

Grup 4; Pediatrik hastalar ve obezite dahil özel popülasyonlar

Grup 5; Böbrek fonksiyonlarında değişiklik olan özel popülasyonları

Oylama ile 12 PICO sorusu belirlenmiş ve sorulara yanıtlar gruplar tarafından oluşturulduktan sonra oylanmış

**Mortaliteyi veya klinik iyileşmeyi artırmak için yetişkin hastalarda ciddi enfeksiyonların tedavisinde
SI dozuna göre PI β -laktam antibiyotikler tercih edilmeli mi?**

Ağır erişkin hastalarda, özellikle de gram-negatif enfeksiyonları olanlarda, mortaliteyi azaltmak veya klinik iyileşmeyi artırmak için β -laktam antibiyotikleri uzun infüzyonla kullanmayı öneriyoruz.

Şartlı öneri; kanıtların kesinliği çok düşük (Panel oyu bu tavsiye lehine 17-0)

RCT'lerdeki mortalite oranı, uzun süreli uygulama yöntemlerinde daha düşüktü, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi

A protocol for a phase 3 multicentre randomised controlled trial of continuous versus intermittent β -lactam antibiotic infusion in critically ill patients with sepsis:

BLING III

BLING III, çok merkezli 70 yoğunbakım ünitesinde yürütülen
Piperasilin-tazobaktam veya meropenemle tedavi edilen sepsisli 7000 hasta
Sürekli veya aralıklı infüzyon karşılaştırması

Birincil sonuç, randomizasyondan sonraki 90 gün içinde tüm nedenlere bağlı ölümdür.

İkincil sonuçlar

Randomizasyondan sonraki 14. günde klinik iyileşme

Yeni infeksiyon

Çoklu dirençli organizma ile kolonizasyon

Randomizasyondan sonra 14 güne kadar *C. difficile* ishali

Tüm nedenlere bağlı YBÜ mortalitesi ve tüm nedenlere bağlı hastane mortalitesidir.

Üçüncül sonuçlar yoğun bakımda kalış süresi, hastanede kalış süresi ve mekanik ventilasyon süresi ve randomizasyondan sonra 90 güne kadar renal replasman tedavisinin süresidir.

Sonuç olarak

- Kılavuzlar ve klinik uygulamalar, süregelen fayda olasılığı ve zararın bulunmaması göz önüne alındığında, koşullar izin verdiğinde β -laktam antibiyotiklerin uzun süreli dozda verilmesini öneriyor.
- İstatistiksel olarak anlamlı fayda randomize olmayan çalışmalarla desteklenmiş ancak RCT'lerle desteklenmemiştir.
- Çalışmalar toksisite açısından fark olmadığını göstermiş
- Beta-laktamlar için TDM şu an için uygun değil.

Ciddi İnfeksiyonlarda Uzun Süreli İnfüzyon Daha mı İyi?
Kanıt Ne?

TEŞEKKÜRLER

Dr. Fatih TEMOÇİN

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