

Çok İlacı Dirençli Gram Negatif İnfeksiyonlarda Tedavi Optimizasyonu: Klinik Yanıtı Artırmak İçin Tedavilerin FK/FD Temelli Uygulanması

Dr. Öğr. Üyesi Aysel PEHLIVANLI

Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AbD,
Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Klinik Eczacılık ve İlaç Danışma Merkezi
Klinik Eczacılık PhD

Doç Dr. Tuğba YANIK YALÇIN

SBÜ Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

1 Mayıs 2026-Antalya

Sunu planı

1. Antimikrobiyal direnç ve tedavi optimizasyonunun önemi
2. Farmakokinetik/Farmakodinamik (FK/FD) temelli tedavi yaklaşımı
3. Kritik hastalarda doz optimizasyonunu etkileyen faktörler
4. Klinik olgular eşliğinde uygulama örnekleri
5. Terapötik ilaç izlemi (TDM) ve prediktif modeller
6. Sonuç ve pratik mesajlar

Antimikrobiyal Direncin Küresel Yükü

- Daha pahalı tedaviler
- Daha fazla hastanede kalış
- Artmış komplikasyon
- Artmış mortalite

➤ Etkili stratejilere ihtiyaç var

5 million deaths
2050 → 10 million/year



Etkili antibiyotik(ler) ??

Antibiotic	CRAB	CRPA (non-MBL)	CRE (non-CP)	CRE-KPC	CRE-OXA-48	CRE-MBL
New antibiotics						
Ceftolozane-tazobactam	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive
Ceftazidime-avibactam	Inactive	Active	Some/variable	Active	Active	Inactive
Meropenem-vaborbactam	Inactive	Inactive	Some/variable	Active	Inactive	Inactive
Imipenem-cilastatin-relebactam	Inactive	Active	Some/variable	Active	Inactive	Inactive
Plazomicin	Inactive	Some/variable	Active	Active	Active	Some/variable
Eravacycline	Active	Inactive	Active	Active	Active	Active
Cefiderocol	Active	Active	Active	Active	Active	Active
Old antibiotics						
Polymyxins	Active	Active	Active	Active	Active	Active
Aminoglycosides	Some/variable	Some/variable	Some/variable	Some/variable	Some/variable	Some/variable
Fosfomicin (IV)	Inactive	Some/variable	Some/variable	Some/variable	Some/variable	Some/variable
Aztreonam	Inactive	Some/variable	Inactive	Inactive	Inactive	Some/variable
Tigecycline	Active	Inactive	Active	Active	Active	Active

Kılavuzlar ne diyordu?

Patojen	İlk seçenek	Alternatif / Seçilmiş durumlar
KRE	Yeni BL/BLI ajanlar ile hedefe yönelik tedavi	Yüksek inokulum, ağır sepsis, sınırlı aktif ajan varsa kombinasyon
KRPA	Aktif yeni BL/BLI ajanları tercih	Kurtarma tedavi kombinasyonlar
KRAB	Sulbaktam-temelli rejimler ön planda	Kombinasyon çoğu durumda

Kombinasyon tedavisinde çelişkili sonuçlar:

PK/PD hedeflerinin sağlanıp sağlanmadığının bilinmemesi!





Pharmacologic optimization of antibiotics for Gram-negative infections

Christian M. Gill



How to optimize antibiotic pharmacokinetic/ pharmacodynamics for Gram-negative infections in critically ill patients

Aaron J. Heffernan^{a,b}, Fekade B. Sime^b,
Fabio S. Taccone^c, and Jason A. Roberts^{b,d,e}

Dirençli Gram-negatif infeksiyonlarda doğru antibiyotiği seçmek tek başına yetmez;

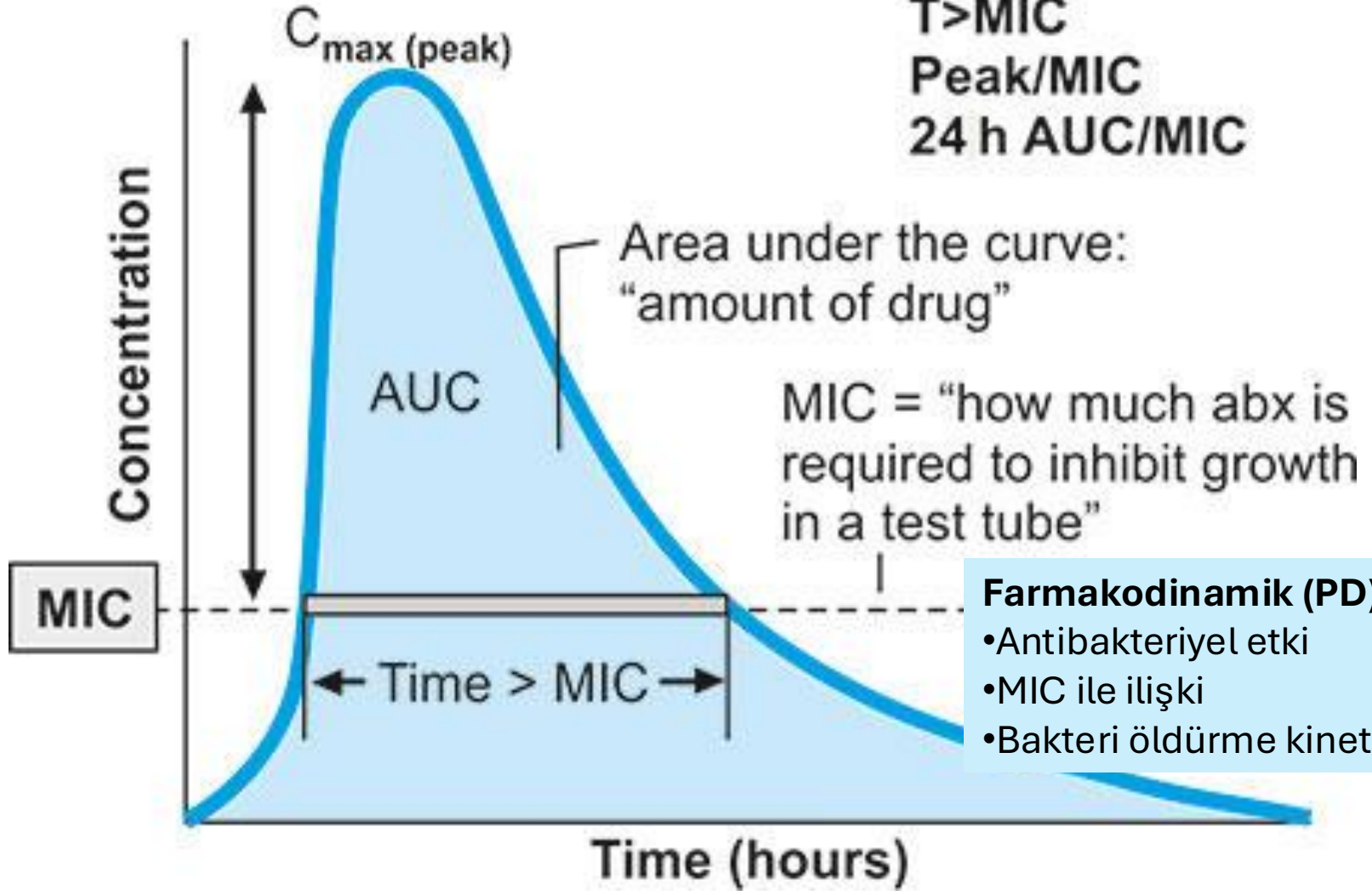
- İlacın hastaya
- Enfeksiyon odağına ve
- Fizyolojik duruma göre FK/FD mantığıyla optimize edilmesi gerekir

Pharmacokinetic/pharmacodynamic predictors of efficacy

Farmakokinetik (PK) – “Vücut ilaca ne yapar?”
• Emilim, dağılım (Vd), metabolizma, eliminasyon
• İlacın hedef dokuya ulaşan konsantrasyonu

PK/PD parameters

- T > MIC
- Peak/MIC
- 24 h AUC/MIC



Farmakodinamik (PD) – “İlaç bakteriye ne yapar?”
• Antibakteriyel etki
• MIC ile ilişki
• Bakteri öldürme kinetiği

Zaman bağımlı vs konsantrasyon bağımlı antibiyotikler

Temel Farmakodinamik farklar		
Özellik	Zaman Bağımlı	Konsantrasyon Bağımlı
Ana parametre	T > MIC	C_{max} / MIC
Etkinlik belirleyici	MIC üstünde kalma süresi	Pik konsantrasyon
Bakterisidal etki	Yavaş / süreye bağlı	Hızlı / doza bağlı
Post-antibiyotik etki (PAE)	Zayıf / yok	Belirgin

Dozlama Stratejileri	
Zaman Bağımlı (beta laktamlar, vankomisin)	Konsantrasyon Bağımlı (aminoglikozitler, kinolonlar, kolistin)
Sık dozlama	Yüksek doz
Sürekli / uzamış infüzyon	Geniş aralıklı doz
Amaç: süreyi artırmak	Amaç: pik değeri artırmak

Hidrofilik vs Lipofilik

Hidrofilik	Lipofilik
Ekstrasellüler sıvıda dağılır	Geniş doku penetrasyonu
Düşük Vd	Yüksek Vd
Renal eliminasyon baskın Beta-laktamlar Aminoglikozidler Glikopeptidler Kolistin Fosfomisin	Hepatik metabolizma daha önemli Fluorokinolonlar Makrolidler Linezolid Tigesiklin Rifampisin

Dar terapötik aralık vs geniş terapötik aralık

Özellik	Dar Terapötik Aralık (Narrow TI)	Geniş Terapötik Aralık (Wide TI)
Tanım	Etkin doz ile toksik doz birbirine çok yakın	Etkin doz ile toksik doz arasında geniş fark
Güvenlik marjı	Düşük	Yüksek
Doz hatasına tolerans	Çok düşük	Görece yüksek

Özellik	Dar Terapötik Aralık (vankomisin, aminoglikozitler vd)	Geniş Terapötik Aralık (beta laktamlar vd)
Toksisite riski	Yüksek	Düşük
Terapötik ilaç düzeyi izleme (TDM)	Gerekli	Genellikle gerekmez
Bireysel doz ayarı	Kritik	Daha esnek
İlaç etkileşimlerinden etkilenme	Belirgin	Daha az kritik

Olgu 1 - Bay ViP Asinetov



78 yaşında erkek hasta



Hipertansiyon, KOAH, obezite mevcut
(120kg, 175cm)



Akut SVO nedeniyle 10 gündür
yoğun bakımda



Ventilatör ilişkili pnömoni gelişimi



Etken: *Acinetobacter baumannii*
(çıkan sonuçlar PanR)
(kolistin duyarlılığı çalışılacak) 😞



Sulbaktam 3g q8h



Kolistin tedavisi
480 mg yükleme, 150 mg q12h idame



Ventilatör ilişkili pnömoni

Colistin Dosing Calculator

Weight:
* Use lower of ideal or actual body weight

120 kg

Creatinine clearance:
100 mL/min

Show dose in:

mg of CBA
IU of CMS

Calculate Clear

Colistin Dosing Calculator

Step 1: Loading Dose

Loading Dose (Weight × 4) = 480 mg CBA
Weight = 120 kg

Note:
The loading dose may exceed 300 mg CBA.
The first maintenance dose should be given
12 hrs later

Step 2: Maintenance Dose

Daily maintenance dose for CrCl >90:
PK Study Group = 360 mg CBA/day OR
EMA = 300 mg CBA/day

Note:
The maintenance dose is the maximum daily dose
which should be divided either bid or tid.

Fizyolojik Duruma Göre FK/FD Optimizasyonu

Kritik Hastalarda Standart Dozlama Neden Başarısız?

- Yoğun bakım hastalarındaki fizyolojik değişiklikler
 - Ödem
 - Kapiller kaçak
 - Hipoalbüminemiilaçların dağılım hacmi (V_d) ve klerensi değişir
- Ürün bilgilerinde önerilen standart dozlar
 - Genellikle sağlıklı gönüllülerden
 - bu dozlar kritik hastalarda terapötik hedeflere ulaşmada yetersiz
- "Doğru ilaç, doğru doz, tam zamanında" yaklaşımı önemli

Enfeksiyon Odağında Maruziyet ve Serbest İlaç Konsantrasyonu

- Antibiyotik etkinliği
 - yalnızca serumdaki toplam ilaç düzeyi ile değil
 - esas kısım, **serbest ilaç**
- Klinik başarı = serbest ilacın **enfeksiyon odağında** yeterli düzeye ulaşması
- Serumda yeterli antibiyotik **≠** enfeksiyon bölgesine yeterli geçiş

Özellikle

- Pnömoni: epiteliyal lining fluid (ELF)
- İdrar yolu enfeksiyonu: idrar konsantrasyonu
- İntraabdominal enfeksiyon: peritoneal alan/doku penetrasyonu
- Santral sinir sistemi enfeksiyonu: kan-beyin bariyeri

Clinical outcomes and pharmacokinetics/pharmacodynamics of intravenous polymyxin B treatment for various site carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections: a prospective observational multicenter study

Zhenwei Yu,¹ Huangdu Hu,² Xiaofen Liu,^{3,4} Jieqiong Liu,¹ Lingyan Yu,⁵ Anqi Wei,⁶ C
Zhuang,¹⁰ Yanfei Shen,¹¹ Xiaoxing Du,¹ Jianping Zhu,¹ Yi Yang,¹ Gang Liang,¹ Feng Guo

Enfeksiyon	AUC etkisi
LRTI	Anlamlı ilişki yok !
IAI	AUC ↑ → mortalite ↓ ✓
BSI	AUC >50 mg·h/L → daha iyi sağkalım

Kritik eşik

IAI için optimal AUC ≈ 76 mg·h/L

Çalışma özellikleri

- Prospektif, çok merkezli
- **n = 312 CRGNB enfeksiyonu**
- IV polimiksin B
- PK/PD analizi: **AUC temelli**

Akciğer enfeksiyonlarında **plazma konsantrasyonu**, klinik yanıtı yeterince açıklamıyor. Bu nedenle PK/PD hedefleri enfeksiyon bölgesine göre yeniden tanımlanmalı.

Polymyxin E, Colistin

Table of Contents >

Adult Dose

Usage	Dose
Loading dose	4 x (body wt in kg) IV x1 dose (over 30-60 min)
Maintenance	180 mg IV (over 30-60 min) q12h (if <u>CrCl</u> ≥90 mL/min)
Inhalation	See Inhalation Dosing & Therapy
Intrathecal	3.75-4.2 mg <u>CBA</u> daily (10 mg <u>CMS</u> daily) ⁵

Footnotes:

5 : Clin Infect Dis 2017;64:e34

Pediatric Dose

Usage	Dose (Age >28)
-------	----------------

Guide | Bookmarks | Calculator | Add-Ons | Account



Kolistinin Temel Özelliği

- Toksikite riski yüksek
- Hidrofilik ilaç
- Dağılımı sınırlı (düşük Vd)
- Yağ dokusuna gitmez



Ideal Body Weight and Adjusted Body Weight

Calculates ideal body weight (Devine formula) and adjusted body weight.

INSTRUCTIONS

To calculate tidal volume by ideal body weight, use the [ETT Depth and Tidal Volume Calculator](#).

When to Use ▾

Pearls/Pitfalls ▾

Why Use ▾

Sex

Female

Male

Height

Norm: 60 - 84

in ↕

weight

Norm: 2 - 330

lbs ↕



Polymyxin E, Colistin

Table of Contents >

Dose recommendation	ECMO-specific dose adjustment not required
Comments, references	Ref: Crit Care 2024;28:326.

Obesity Dosing Adjustment

Recommendation	Use ideal <u>BW</u>
Comments	Maximum colistin base activity 360 mg/day to limit risk of nephrotoxicity. Clinical data in obese patients limited and difficult to interpret (Pharmacotherapy 2023;43:226).

Adverse Effects

- Nephrotoxicity ([Pharmacotherapy 2015;35:28](#)):
 - Reversible acute tubular necrosis due to localization of drug in proximal tubular cells. [Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e02319-16](#)

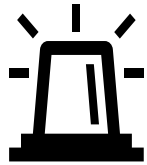
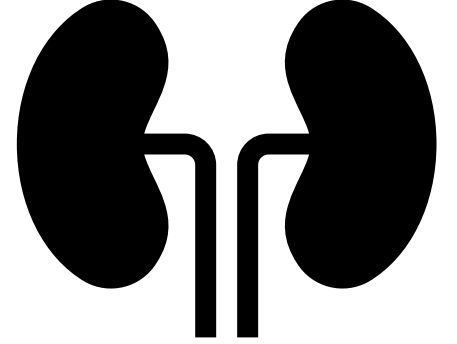
Guide | Bookmarks | Calculator | Add-Ons | Account

Obezitede İlaç Dağılımını Etkileyen Faktörler

Faktör	Değişiklik	Farmakokinetik Etki	Klinik Sonuç
Yağ dokusu artışı	↑	Lipofilik ilaçlarda Vd artar	Yükleme dozu ↑ gerekebilir
Toplam vücut suyu	Göreceli ↓	Hidrofilik ilaçlarda Vd sınırlı değişir	Standart doz genelde yeterli
Plazma proteinleri (albumin)	↔ / hafif ↓	Serbest ilaç fraksiyonu ↑	Etki/toksisite artabilir
Alfa-1 asit glikoprotein	↑	Bazik ilaçların bağlanması ↑	Serbest fraksiyon ↓
Kardiyak output	↑	Doku perfüzyonu ↑	Dağılım hızı artar
Bölgesel kan akımı	Yağ dokuda ↑	Lipofilik ilaç dağılımı ↑	Etki süresi uzayabilir
Karaciğer hacmi / kan akımı	↑	Dağılım + metabolizma etkilenir	İlaç düzeyi değişken
Böbrek fonksiyonu (GFR)	↑ (erken)	Hidrofilik ilaç klirensi ↑	Doz ihtiyacı artabilir
Kas kütlesi oranı	Göreceli ↓	Hidrofilik ilaç dağılımı ↓	Etki değişebilir
Vücut kompozisyonu heterojenliği	↑	PK öngörülebilirliği ↓	Bireyselleştirilmiş doz gerekli

Olgu 1- Bay VİP Asinetov (3. Gün)

- Sulbaktam + kolistin tedavisi altında
- Kreatinin: **0.8 → 1.8 mg/dL ↑**
- Nefrotoksisite gelişiyor



Şimdi ne yapalım?

Kolistini keselim mi?

Dozu mu azaltalım?

Farklı kombinasyon mu düşünelim?

Fizyolojik Duruma Göre FK/FD Optimizasyonu

Akut Böbrek Hasarında (AKI) Antibiyotik Dozlama

Klinik problem

- AKI → antibiyotik dozu genellikle düşürülür
- Ama bu yaklaşım her zaman doğru değildir

Kritik gerçek

- AKI hastalarının önerilen dozu
- İlk 48 saat için

Yaklaşım

- İlk 24–48 saat:
 - Daha agresif doz düşünülebilir
- Sonrasında:
 - Renal fonksiyon yeniden değerlendirilmeli
 - Doz dinamik olarak ayarlanmalı
- Terapötik ilaç izlemi (TDM) önerilir**

Risk

- Erken doz azaltımı →
 - Yetersiz ilaç maruziyeti
 - FK/FD hedeflerine ulaşamaması
 - Klinik başarısızlık

Özellikle riskli ajanlar

- β -laktamlar (geniş terapötik aralık → daha agresif doz gerekebilir)
- Aminoglikozidler (toksikite nedeniyle dikkatli yaklaşım gerekir)

Polimiksin B

Parametre	Polimiksin B	Polimiksin E (Kolistin)
Form	Aktif ilaç	Prodrug (CMS)
Aktivasyon	Gerekmez	CMS → Kolistin
Etki başlangıcı	Hızlı	Gecikmeli
Farmakodinamik	Konsantrasyon bağımlı	Konsantrasyon bağımlı
Biyoyararlanım	Oral yok, IV	Oral yok, IV (CMS)
Dağılım (Vd)	Orta	Orta / değişken
Plazma düzeyi	Öngörülebilir	Değişken
Protein bağlanma	Yüksek	Orta
Eliminasyon	Non-renal ağırlıklı	Renal (CMS)
Yarı ömür (t½)	~6-12 saat	Değişken
Renal doz ayarı	Genelde gerekmez	Gerekli
İdrar konsantrasyonu	Düşük	Yüksek (avantaj)
İYE kullanımı	Sınırlı	Tercih edilir
Nefrotoksisite	Var (nispeten daha az)	Daha belirgin
Nörotoksisite	Var	Var
PK öngörülebilirlik	Yüksek	Düşük
Klinik avantaj	Stabil PK, sistemik kullanım	İdrar yolu enfeksiyonları
Genel dezavantaj	İdrar kons. düşük	Değişken PK + renal bağımlılık



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag



Pharmacokinetics and pharmacodynamics of polymyxin B and proposed dosing regimens in elderly patients with multi-drug-resistant Gram-negative bacterial infections



Peile Wang^{a,b}, Dongmei Liu^a, Tongwen Sun^c, Xiaojian Zhang^{a,b}, Jing Yang^{a,b,*}

Çalışma Grubu: Dirençli Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonu olan 65 yaş ve üzeri (ortalama 73 yaş) kritik hastalar dahil edilmiştir

Albüminin Rolü: Albümin seviyesi, ilacın dağılım hacmi (V) üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahiptir; ancak toplam maruziyet (AUC) üzerindeki etkisi sınırlıdır

•**Doz Optimizasyon Önerileri:** Patojenin MIC değeri ≤ 0.5 mg/L olduğunda, günde iki kez **50 mg veya 75 mg sabit dozlar** terapötik hedeflere ulaşmak için yeterlidir.

•Yaşlılarda standart **vücut ağırlığı bazlı dozlama (1.25–1.5 mg/kg)**, sıklıkla hedef üstü maruziyete ve yüksek nefrotoksisite riskine yol açtığı için dikkatle uygulanmalıdır

Klinik Sonuç: Yaşlı hastalarda nefrotoksisiteyi dengelemek ve etkinliği korumak için sabit doz rejimleri (50–75 mg q12h) ve TDM ile izlem önerilmektedir

Olgu 1- Bay VİP Asinetov (4.Gün)

- Ertesi gün vizitte
- Kreatinin 3.5 mg/dL
- Oligüri (idrar çıkışı <100 cc/gün)
- Refrakter hiperkalemi (K: 6.2 mmol/L)
- Hasta CRRT ye alınmış....



Şimdi doz ayarı nasıl olmalı?

CRRT'nin etkisi

- İlaç klirensini artırabilir
- Farmakokinetiği değiştirir:
 - Dağılım hacmi \uparrow
 - Protein bağlanması değişir
 - Ekstrakorporeal klirens \uparrow

Gerçek durum

- CRRT \rightarrow ilacı uzaklaştırır
- \downarrow doz + \uparrow klirens \rightarrow **çok düşük ilaç düzeyi**

Klinik sonuçlar

- Tedavi başarısızlığı
- Direnç gelişimi
- Özellikle:
 - ceftolozane/tazobactam
 - ceftazidime/avibactamtedavisinde bu durum gösterilmiştir

Klinik öneri

- β -laktamlarda:
 - Normal dozlara yakın veya yüksek doz gerekebilir
- TDM mümkünse kullanılmalı

Antimikrobiyal	Sieving coefficient	Unbound Fraksiyon
Asiklovir	0.9	0.9
Amikasin	0.9	0.9
Amfoterisin	0.3	0.1
Ampisilin	0.7	0.8
Sefepim	0.9	0.8
Sefoperazon	0.3	0.1
Sefoksitin	0.6	0.5
Seftazidim	0.9	0.9
Siprofloksasin	0.8	0.7
Daptomisin	0.1	0.1
Gansiklovir	0.9	1.0
Gentamisin	0.8	0.9
İmipenem	1.0	0.8
Levofloksasin	0.8	0.8
Linezolid	0.8	0.7
Meropenem	0.9	0.9

yonda bir ilacın **filtreyi ne kadar geçebildiğini** gösteren temel PK

rasyonu / Plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonu

	Klinik yorum
er	CRRT ilacı çok temizler
	Orta düzey temizlenir
	CRRT etkisi minimal

Antimikrobiyal	Sieving coefficient	Unbound Fraksiyon
Metronidazol	0.8	0.8
Penisilin	0.7	0.5
Piperasilin	0.7	0.7
Sülfametoksazol	0.9	0.6
Tazobaktam	0.7	0.7
Vankomisin	0.8	0.9

ANTIMICROBIAL ORIGINAL RESEARCH PAPER



Antimicrobial dosing recommendations during continuous renal replacement therapy: different databases, different doses

Aysel Pehlivanli^{a,b} , Tuğba Yanik Yalçın^c , Fatma İrem Yeşiler^d , Helin Şahintürk^d ,
Özlem Kurt Azap^c , Pınar Zeyneloğlu^d  and Bilgen Başgut^{a,b} 

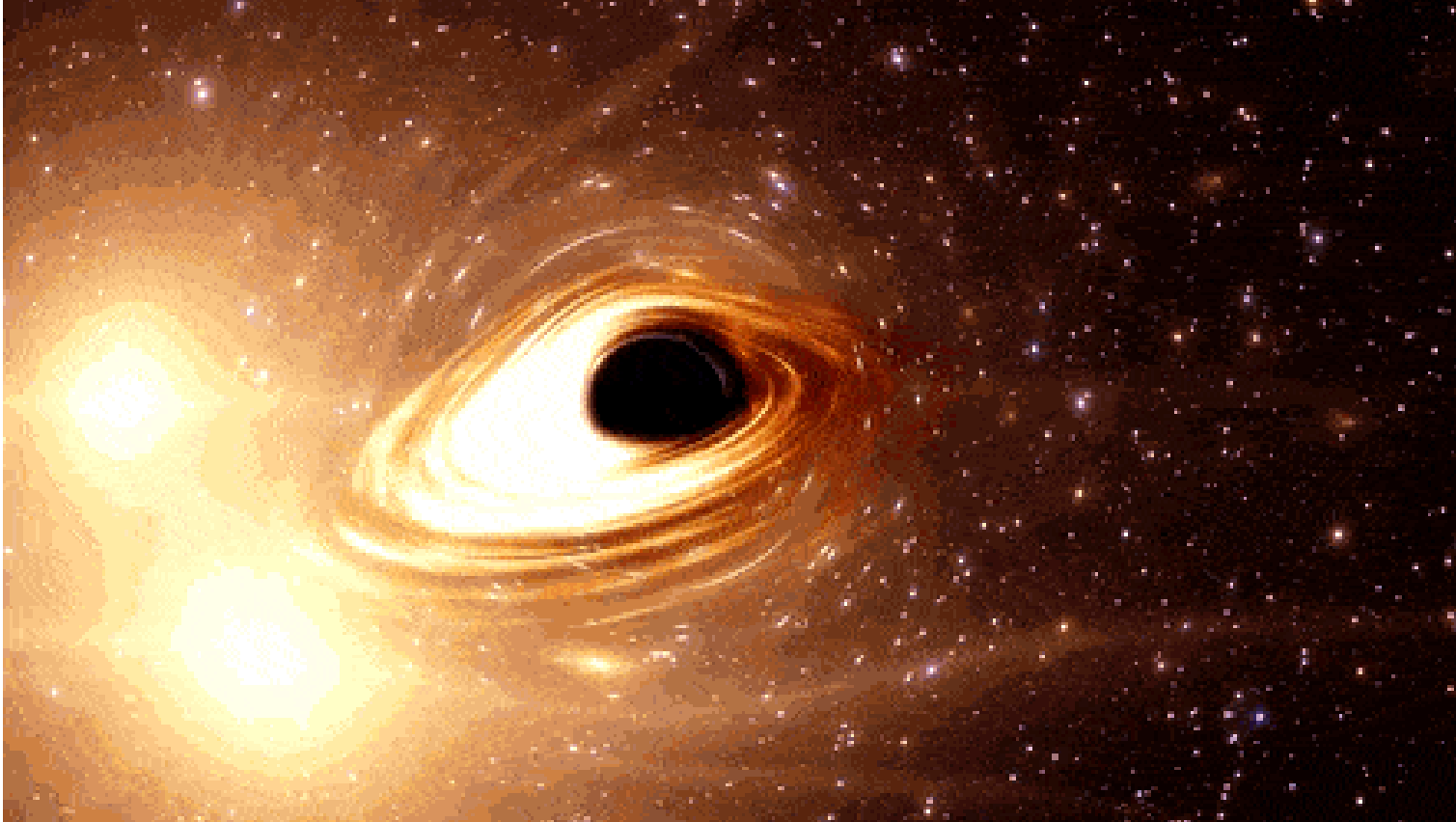
Table 5. Dosing recommendations agreed upon as a result of the expert panel meeting.

Antimicrobial Drug	CRRT (CVVHDF) Dosing
Acyclovir	Loading: -Maintenance: 10 mg/kg (Encephalitis 2 × 10 mg/kg)
Amikacin	Loading: 30 mg/kg Maintenance: 1 × 15 mg/kg
Cefepime	Loading: - Maintenance: 3 × 2 gr
Ceftazidime	Loading: - Maintenance: 3 × 2 gr
Ceftazidime avibactam	Loading: - Maintenance: 3 × 2.5 gr
Ciprofloxacin	Loading: 800 mg Maintenance: 3 × 400 mg
Colistin	Loading: 9 MIU (300 mg) Maintenance: 3 × 4.5 MIU (3 × 150 mg)
Daptomycin	Loading: -Maintenance: 1 × 6 mg/kg
Fluconazole	Loading: -Maintenance: 2 × 600 mg
Ganciclovir	Loading: -Maintenance: 1 × 2.5 mg/kg
Gentamicin	Loading: 11 mg/kg Maintenance: 1 × 5-7 mg/kg
Imipenem-cilastatin	Loading: -Maintenance: 4 × 500 mg
Levofloxacin	Loading: -Maintenance: 1 × 750 mg
Linezolid	Loading: -Maintenance: 3 × 600 mg
Meropenem	Loading: -Maintenance: 3 × 2 gr (over 3 hrs)
Oseltamivir	Loading: - Maintenance: 2 × 150 mg
Piperacillin tazobactam	Loading: 4.5 gr (over 30 min) Maintenance: 4 × 4.5 gr (over 4 hrs)
Teicoplanin	Loading: 2 × 15 mg/kg (3 doses) Maintenance: 2 × 600 mg
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Loading: 3 vials Maintenance: 3 × 2 vials
Vancomycin	Loading: 25 mg/kg Maintenance: 2 × 1000 mg

Kara deliğe doğru gitmeden çıkarayım sizi

CRRT kara deliği derin...

Doz azaltmak her zaman doğru değil.



Olgu 2 – Madam ARCadia



72 yaş kadın



Intrakraniyal kanama nedeni ile **opere**



Postop EVD ile takipli



Yatışın **15.** günü **linik kötüleşme**



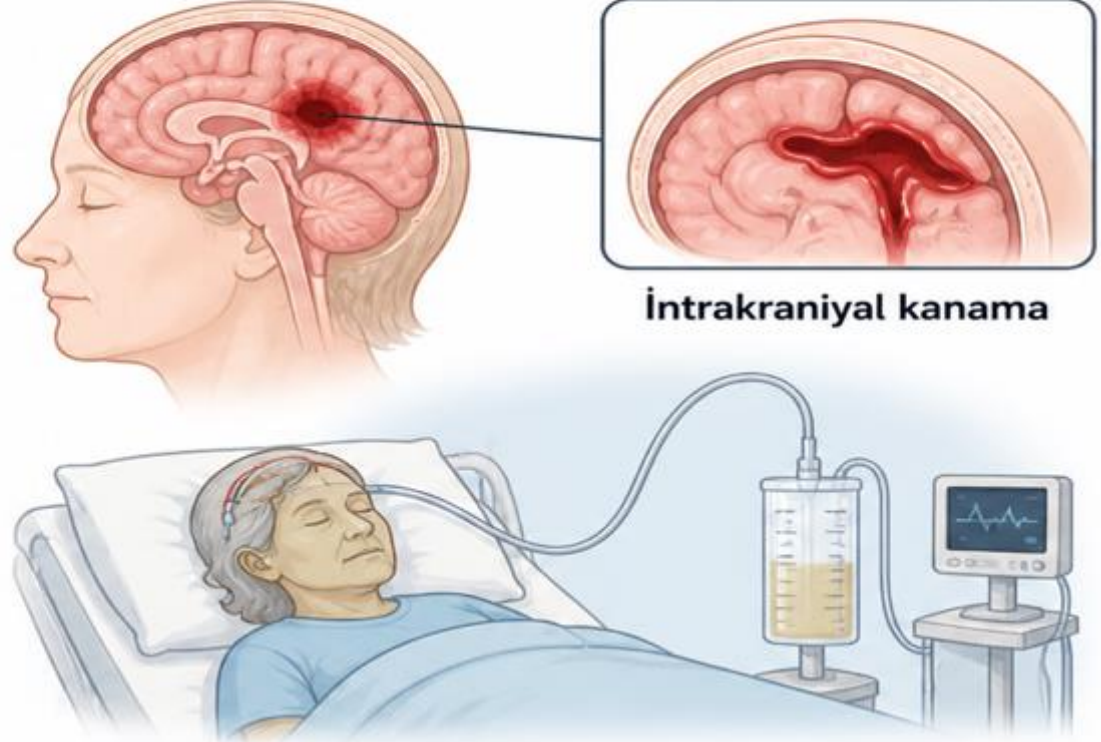
kültür sonuçları ve laboratuvar tetkikleri ile



Karbapenem dirençli ***Klebsiella pneumoniae*** menenjitisi tanı

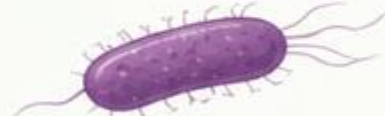


Seftazidim – avibaktam
2.5g q8h (2 saat infüzyon) başlandı



Postop EVD ile takipli

Karbapenem dirençli
Klebsiella pneumoniae



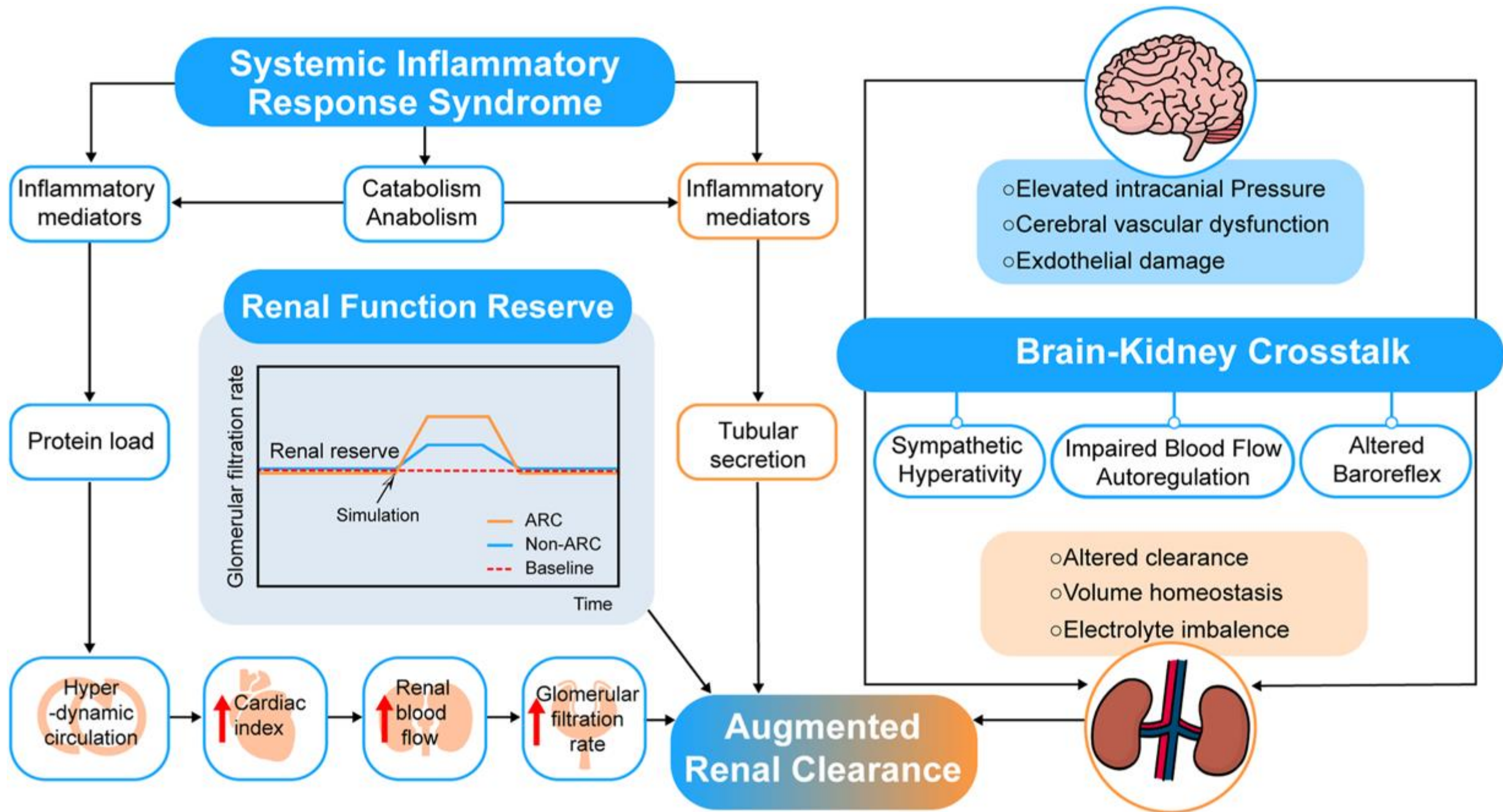
Menenjitisi tanı

Antibiyotik tedavisi



Seftazidim – avibaktam
2.5g q8h
(2 saat infüzyon)
başlandı

Serum kreatinin: 0.4 mg/dL , uygun doz mu?



Fizyolojik Duruma Göre FK/FD Optimizasyonu

Augmented Renal Clearance (ARC): Sessiz Yetersiz Doz Sorunu

ARC nedir?

- Kreatinin klirensinin artması (>130–170 mL/dk)
- Antibiyotiklerin hızla elimine edilmesi

Kimlerde görülür?

- Sepsis
- Travma
- Yanık
- Febril nötropeni
- Nörolojik yaralanmalar

Sorun

- Standart doz → yetersiz serum ve (özellikle **hidrofilik antibiyotikler**)
- FK/FD hedeflerine ulaşamaz

Çözüm

- ARC tanınmalı
- Gerekirse:
 - Daha yüksek doz
 - Uzatılmış infüzyon
 - Sürekli infüzyon
- TDM önerilir

Seftazidim-avibaktam Farmakinetiđi

Parametre	Seftazidim	Avibaktam
Biyoyararlanım	Oral yok	Oral yok
Dağılım (Vd)	~17 L	~18–25 L
Protein bağlanma	Düşük (~%10)	Çok düşük (~%5–8)
Doku penetrasyonu	İyi (akciğer, idrar, BOS sınırlı ↑ inflamasyonda)	Seftazidime benzer
Plazma yarı ömrü (t½)	~2 saat	~2–2.7 saat
Eliminasyon	Renal (glomerüler filtrasyon)	Renal (deđişmeden)
Metabolizma	Minimal	Minimal
Klerens	Kreatinin klirensi ile ilişkili	Kreatinin klirensi ile ilişkili
Doz ayarlama (renal)	Gerekli	Gerekli
PK/PD hedefi	T > MIC	Seftazidimi korur (enzim inhibisyonu)
İdrar konsantrasyonu	Yüksek	Yüksek
Lineer PK	Var	Var

Öneri: İnfüzyon süresinin 3 saate çıkarılması

Beta-laktamların uzun infüzyonla verilmesi, özellikle dirençli suşlarda ve artmış renal klerens (ARC) olan hastalarda doku konsantrasyonlarını ve sağkalımı artırır

Intensive Care Med

<https://doi.org/10.1007/s00134-026-08361-1>

GUIDELINES

Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2026



33



For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** using prolonged infusion of beta-lactams for maintenance (after an initial loading dose) over bolus administration.

2021 STATEMENT



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.

The pharmacokinetics/pharmacodynamics of ceftazidime/avibactam for central nervous system infections caused by carbapenem-resistant Gram-negatives: a prospective study

Ying Xu¹, Xuemei Luo ², Binbin Yuan³, Pei Liang², Ning Liu¹, Danjiang Dong¹, Weihong Ge² and Qin Gu ^{1*}

- **Çalışma Kapsamı:** Karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* (CRKP) ve *P. aeruginosa* (CRPA) kaynaklı MSS enfeksiyonu (menenjit/ventrikülit) olan 7 kritik hastada yürütülen prospektif bir FK/FD analizidir
- **Kan-Beyin Bariyeri (KBB) Penetrasyonu:** İlacın bariyeri orta ila iyi derecede geçtiği saptanmıştır
- **Klinik ve Mikrobiyolojik Sonuçlar:** Hastalarda %100 klinik başarı (semptomların düzelmesi ve BOS parametrelerinin iyileşmesi) sağlanmıştır

Mevcut veriler, **sistemik (IV) uygulamanın** BOS'ta yeterli konsantrasyon sağlamak için **yeterli** olduğunu, dolayısıyla **lokal (intratekal/intraventriküler) uygulamaya genellikle gerek kalmadığını** göstermektedir

Olgu 3 - Bay P. Monas



58 yaş erkek



Kolon **Ca** nedeni ile geçirilmiş operasyon ve hastane yatışı mevcut



Morbid obez (BMI 42)



Perfore divertikülit sonrası **intraabdominal sepsis**



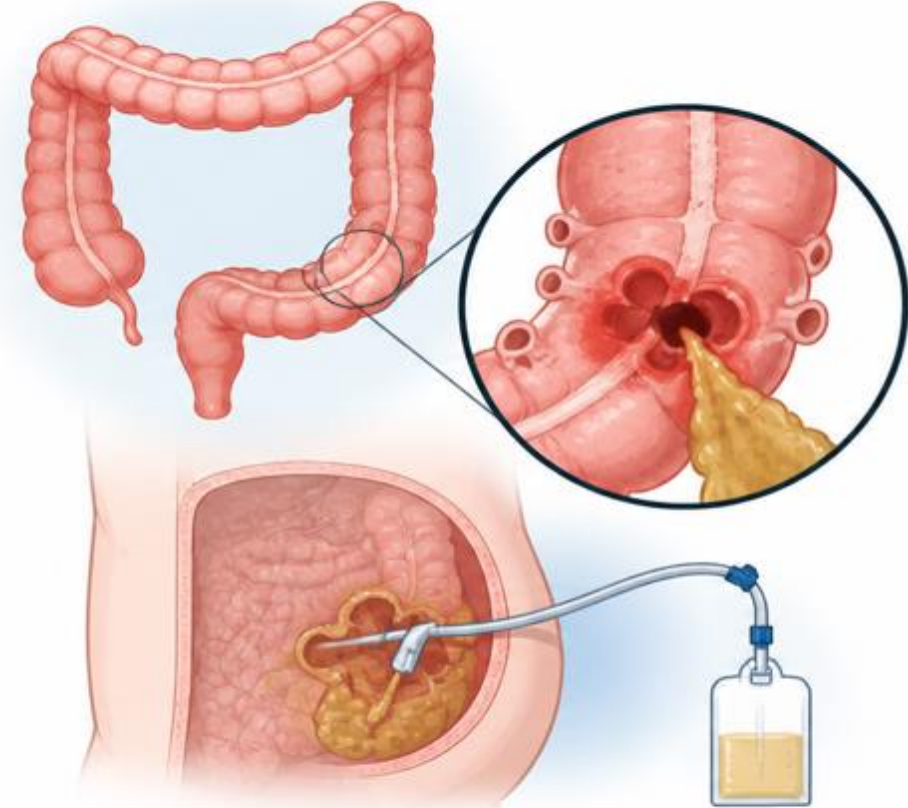
Drenaj yapıldı



DTR *Pseudomonas*



Meropenem 3x2 g iv +
Amikasin 1x1 g iv



Pseudomonas



Meropenem
3x2 g iv

+



Amikasin
1x1 g iv

Doz optimizasyonu önerilerin??

Meropenem Farmakokinetiği

Parametre	Özellik
Dağılım (Vd)	~0.25 L/kg
Protein bağlanma	Düşük (~%2)
Doku penetrasyonu	İyi (akciğer, idrar, intraabdominal, BOS – özellikle inflamasyonda ↑)
Plazma yarı ömrü (t _{1/2})	~1 saat (erişkin, normal renal fonksiyon)
Eliminasyon	Renal (glomerüler filtrasyon + tübüler sekresyon)
Metabolizma	Minimal (inaktif metabolit)
Klerens	Kreatinin klirensi ile ilişkili
Doz ayarlama (renal)	Gerekli
İdrar konsantrasyonu	Yüksek
PK/PD hedefi	T > MIC (zaman bağımlı)
Lineer PK	Var



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jantimicag



Enhancing meropenem therapy in critical care: A retrospective study of PK/PD target attainment and therapeutic drug monitoring



Jingli Liao^{a,b,†}, Chao Li^{a,†}, Jingxian Liu^{c,†}, Wei Wu^{a,b}, Xiaohui Huang^a, Yanfei Mao^{d,*}, Lixia Li^{a,*}

^aDepartment of Clinical Pharmacy, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China

^bDalian Medical University, Dalian, Liaoning Province, China

^cDepartment of Clinical Laboratory, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China

^dDepartment of Anesthesiology and SICU, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China

Ana Bulgular

- Klinik başarı: %56.6
- Bakteriyel eradikasyon: %39
- 30-gün mortalite: %20
- Kritik eşikler:
 - $C_{min} \geq 5.3$ mg/L
 - $C_{max} \geq 39.4$ mg/L
- $C_{min} < 6$ mg/L → başarısızlık riski ↑

• $C_{min} \geq 6$ mg/L → uzun infüzyon

Problem

- Kritik hastalarda **yüksek PK değişkenliği**
- Standart doz → **hedef dışı maruziyet (özellikle underdosing) riski!**

Klinik İyileştirme

- TDM ile doz bireyselleştirme**
- Uzatılmış infüzyon (≥ 2 saat) → etkinlik ↑**
- Renal fonksiyona göre doz ayarlama (özellikle ARC)

Uzun infüzyon önerilen antibiyotikler

Antibiyotik	PK/PD	Önerilen İnfüzyon Süresi
Meropenem	T > MIC	3 saat (2–4 saat)
Piperasilin-tazobaktam	T > MIC	4 saat
Sefepim	T > MIC	3–4 saat
Seftazidim	T > MIC	3 saat
Seftazidim-avibaktam	T > MIC	2–3 saat
Aztreonam	T > MIC	2–3 saat

Amikasin Farmakokinetiği

Parametre	Özellik
Dağılım (Vd)	~0.2–0.3 L/kg (hidrofilik)
Protein bağlanma	Çok düşük (<%10)
Doku penetrasyonu	Ekstrasellüler sıvıda iyi; BOS düşük (inflamasyonda ↑)
Plazma yarı ömrü (t _{1/2})	~2–3 saat (normal renal fonksiyon)
Eliminasyon	Renal (glomerüler filtrasyon)
Metabolizma	Yok (değişmeden atılır)
Klerens	Kreatinin klirensi ile paralel
Doz ayarlama (renal)	Gerekli
İdrar konsantrasyonu	Çok yüksek
PK/PD hedefi	C_{max} / MIC (konsantrasyon bağımlı)
Post-antibiyotik etki	Belirgin
Lineer PK	Var

Amikacin

Table of Contents)

Intraperitoneal Dosing Adjustment, CAPD

Intermittent (one exchange)	2 mg/kg daily
Continuous (all exchanges)	Not advised

Obesity Dosing Adjustment

Recommendation	Use adjusted <u>BW</u>
Comments	Use <u>TDM</u> to guide subsequent dose adjustments (Pharmacotherapy 2023;43:226).

Adverse Effects

- Amikacin, like all aminoglycosides, is associated with three major groups of adverse effects. See [Aminoglycosides, Overview](#) for details.
 - Nephrotoxicity (acute tubular necrosis)
 - Ototoxicity (cochlear and vestibular).
 - Enhancement of neuromuscular blockade

Guide Bookmarks Calculator Add-Ons Account

Durum	Kullanılacak ağırlık
Normal BMI	TBW
Obez (BMI ≥ 30)	AdjBW
Hidrofilik ilaçlar (örn. aminoglikozid)	AdjBW
Lipofilik ilaçlar	TBW'ye daha yakın

Ideal Body Weight and Adjusted Body Weight

Calculates ideal body weight (Devine formula) and adjusted body weight



INSTRUCTIONS

To calculate tidal volume by ideal body weight, use the [ETT Depth and Tidal Volume Calculator](#).

When to Use ▾

Pearls/Pitfalls ▾

Why Use ▾

Sex

Female

Male

Height

Norm: 60 - 84

in ↔

Actual body weight

Optional, for calculating adjusted body weight in obese patients

Norm: 2 - 330

lbs ↔

β -Lactam Therapeutic Drug Monitoring in Critically Ill Patients: Weighing the Challenges and Opportunities to Assess Clinical Value

Thomas J. Dilworth, PharmD¹

Kritik hasta yönetimi zor

Frequency Matrix of Factors That Could Influence Antibiotic Pharmacokinetics in β -Lactam Treatment Courses Greater Than or Equal to 48hr ($n = 1,204$).

	Vaso-pressor	Ino-trope	Mechan-ical Cir-culation	eGFR <20	eGFR 21-59	CRRT	eGFR 60-119	eGFR ≥ 120	Fluid Overload	Morbid Obesity	Surgical Drain
Vasopressor	836	241	33	42	296	205	274	12	139	105	103
Inotrope		259	31	9	91	91	66	1	48	27	27
Mechanical circulation			36	0	13	6	17	0	4	2	2
eGFR < 20 mL/min				61 ^a (5.1)	0	0	0	0	9	11	13
eGFR 21–59 mL/min					443	0	0	0	60	60	50
CRRT						229 ^a (19.0)	0	0	38	31	19
eGFR 60–119 mL/min							421	0	46 ^b (3.8)	37 ^b (3.1)	45 ^b (3.7)
eGFR ≥ 120 mL/min								38 ^c (3.2)	2 ^b (0.2)	4 ^b (0.3)	4 ^b (0.3)
Fluid overload									154 ^c (12.8)	5 ^b (0.4)	22 ^b (1.8)
Morbid obesity										143 ^c (11.9)	16 ^b (1.3)
Surgical drain											133 ^c (11.0)

Doz Aşımı Riski

Yetersiz doz riski

%25 hasta >48h AB kullanımı
en az 1 «yüksek doz» risk faktörü

%40 hasta >48h AB kullanımı
en az 1 «düşük doz» risk faktörü
%13 hasta ≥ 2 risk faktörü

CRRT = continuous renal replacement therapy, eGFR = estimated glomerular filtration rate.

^aOne pharmacokinetics (PK) variable with increased risk of overdosing.

^bPatients with increased risk of underdosing.

^cNumber of patients at risk of underdosing.

^dNumber (%).

^eIdentifies the patients at risk for underdosing who could potentially benefit from drug monitoring. For example, the number of patients with eGFR greater than or equal to 120 mL/min and fluid overload was two.

Düşük Doz ve Yüksek Doz Sonucu

Başlık	Suboptimal Doz (Yetersiz Doz)	Overdoz (Aşırı Doz)
Tanım	Hedef PK/PD'ye ulaşamaması	Terapötik aralığın aşılması
PK/PD durumu	T > MIC / Cmax / AUC hedefi sağlanamaz	Gereksiz yüksek maruziyet
Antibakteriyel etki	Yetersiz / başarısız	Maksimum (ama gereksiz)
Klinik sonuç	Tedavi başarısızlığı	Toksisite riski
Direnç gelişimi	Yüksek risk (seçilim baskısı)	Düşük (ama klinik fayda yok)
Enfeksiyon süresi	Uzar	Kısalabilir (ama maliyetli)
Toksisite	Düşük	Yüksek
Yan etki profili	Minimal	Nefrotoksisite, nörotoksisite vb.
Hastanede kalış	Uzar	Komplikasyonlara bağlı uzayabilir
Mortalite etkisi	Artabilir	Şiddetli toksisitede artabilir
Maliyet	Uzun tedavi → artar	Yan etki yönetimi → artar
Örnek risk	Dirençli suş seçimi	Organ toksisitesi (böbrek, SSS)

TDM herkese mi ya da hep iyi mi?

- Stabil hastada **PK öngörülebilir**
- Duyarlı patojen + düşük MIC → standart doz yeterli olabilir
- TDM:
 - Maliyetli
 - Erişilebilirlik
 - Zaman gecikmesi
 - Zamanlama, kaç defa?
 - Tedavinin sık değişmesi
 - Serum konsantrasyonu, dokuya ulaşma ???
 - Geniş terapötik aralık

Çeşitli Simülasyonlar...!!!!

Population **Pharmacokinetics** of Vancomycin in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy: Influence of Adsorptive Membranes.

Hirunsomboon C, Pathumarak A, Nosoongnoen W, Tharanon V, Sukkha S.

Clin Transl Sci. 2026 Mar; 10(3): 70511. doi: 10.1111/cts.127511

Ex vivo assessment and **simulation** to guide cefepime-taniborbactam dosing recommendations for patients receiving continuous renal replacement therapy.

Fouad A, McGrath C, Buyukyanbolu E, Kuti JL.

Antimicrob A

Utilizing an Opportunistic Clinical Study and Population-Based **Pharmacokinetic Models** to Identify Rational Empiric Dosing Regimens for Piperacillin-Tazobactam in Critically Ill Patients.

Reeder JA, Creech CB, Nation RL, Gu K, Nalbant D, Wu N, Jimenez-Truque N, Fissell W, Rolsma SL,

Fishbane N, Kirkpatrick CMJ, Patel PC, Watanabe A, Landersdorfer CB, Winokur P, An G.

J Clin Pharmacol. 2025 . Population **pharmacokinetic** modeling and **Monte Carlo simulation**-based dosing optimization of trimethoprim-sulfamethoxazole in critically ill patients.

Wang M, Li C, Fu X, Wang F, Zhou X, Zhang B, Xu W, Liang L, Lei Z, Qu H, Xie L, Zhong L, Zheng Y, Liu T.

TDM dışında kullanılan prediktif modeller

Model	Temel yaklaşım	Girdi verisi	Çıktı	Klinik kullanım	Örnek yazılım
PopPK (Population PK)	Popülasyon ortalaması + kovaryatlar	Yaş, kilo, CrCl	PK parametreleri, PTA	Ampirik doz	(Genelde gömülü; tek başına nadir)
PK/PD hedef modelleme	PK + MIC entegrasyonu	PK + MIC	Hedefe ulaşma olasılığı	Rejim seçimi	(Simülasyon araçları / akademik yazılımlar)
Monte Carlo simülasyonu	Stokastik simülasyon	PopPK + MIC dağılımı	PTA, CFR	Kılavuz geliştirme	(NONMEM, R tabanlı araçlar)
PBPK	Fizyolojik modelleme	Organ, doku parametreleri	Doku konsantrasyonu	Araştırma	Simcyp
Bayesian (a priori dozlama)	Prior (PopPK) + hasta verisi	Minimal klinik veri	Bireysel doz	Klinik doz optimizasyonu	DoseMeRx, InsightRX
Bayesian (ileri düzey, TDM entegrasyonlu)	Prior + ölçüm güncelleme	Klinik + ilaç düzeyi	Kişiselleştirilmiş PK	TDM ile birlikte	PrecisePK, MWPharm
Makine öğrenmesi (ML)	Veri odaklı tahmin	Klinik + lab + mikro	Yanıt / doz / risk	Gelişmekte	(Henüz standart yazılım yok; araştırma prototipleri)

Eve gidecek notlar

HASTA (kritik hasta)

FİZYOLOJİ

ARC | AKI | CRRT | Obezite

İLAÇ MARUZİYETİ

(Yetersiz ↔ Toksik)

PK/PD HEDEFİ

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

STRATEJİ

Uzatılmış infüzyon | Yüksek doz

ENFEKSİYON ODAĞI

Serum ≠ Doku

KLİNİK SONUÇ

Başarı ↔ Başarısızlık

Her hasta için *tedavi seçimi farklıdır*



İlginiz için teşekkürler