

ÖZELLİKLI HASTA GRUPLARINDA ANTİBİYOTİK DOZ DÜZENLEMESİ: OBEZ HASTALAR



Dr. İbrahim ERAYMAN

NEÜ Meram Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.



WHO- Obezite

- 1975-2020; 3 kat artış
- 1.9 milyar kişi fazla kilolu (650 milyon kişi obez -2016)
- > 18 yaş kişilerin %39' u kilolu ve % 13' ü obez

Table 1. Body Mass Index Classification¹

BMI, kg/m ²	WHO classification
< 18.50	Underweight
18.50–24.99	Normal weight
25.00–29.99	Overweight
30.00–34.99	Obese class I
35.00–39.99	Obese class II
≥ 40.00	Obese class III (alternative terms: morbidly obese, extremely obese)

BMI = body mass index; WHO = World Health Organization.

- ABD' de 60 yıl öncesine göre bugün; erişkinler yaşlılara göre 25 kg. daha fazla ağırlığa sahipler. Her üç kişiden biri obez
- Obezite; gebelik, yaş, cinsiyet, renal ve karaciğer yetmezlikleri gibi özel bir popülasyon olarak tanımlanmamıştır.
 - MRSA tedavisinde daptomisin kullanımında obez hastalar ürün etiketinde belirtildi; deri-deri ekleri infeksiyon tedavisinde özgün doz düzeltilmesi önerilmedi.
- Batı tipi beslenme ile birlikte son 2 dekatta obezite (VKİ> 30 kg/ m²) gelişmekte olan ülkelerde 3 kat arttı
- Gelişmiş batı ülkelerinde de azalmış fiziksel aktivite ve yüksek enerjili fast-food beslenme ile obezite prevalansı arttı.



Table 2

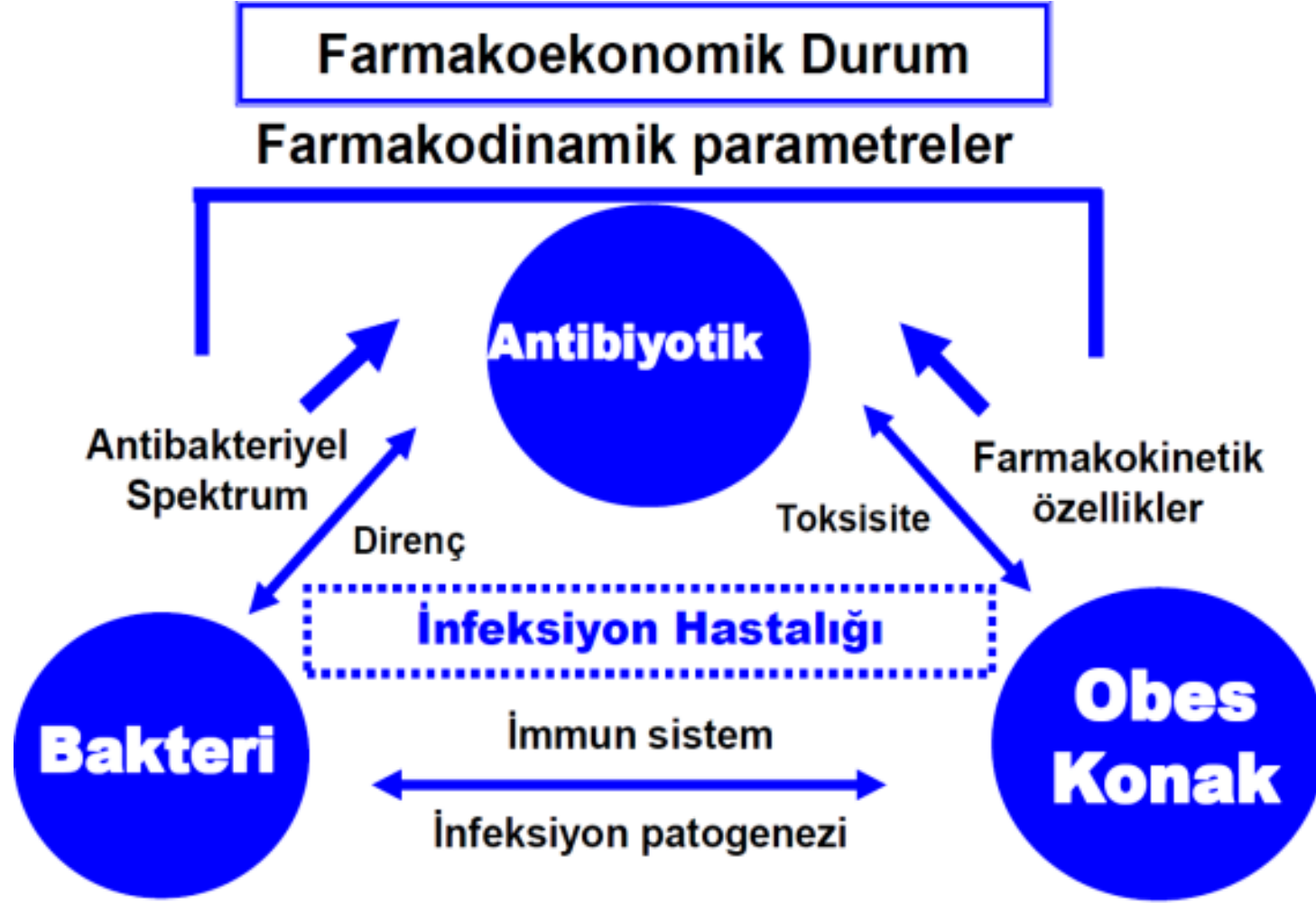
Commonly used body size descriptors.

Measurement method	Abbreviation	Definition	Estimation equation	Ref.
Body mass index	BMI	The most commonly used for obesity classification	$TBW \text{ (kg)}/Ht \text{ (m}^2\text{)}$	[35]
Total body weight	TBW	The total or actual body weight	Observed value (kg)	
Ideal body weight	IBW	A body size descriptor that relates height-weight combination to mortality for adult men and women [36,44]	Male, $49.9 + [0.89 \times (Ht \text{ (cm)} - 152.4)]$ Female, $45.4 + [0.89 \times (Ht \text{ (cm)} - 152.4)]$	[37]
Adjusted body weight	ABW	IBW plus a proportion of the difference between TBW and IBW, otherwise known as the dosing weight correction factor (DWCF). The DWCF reflects that drugs will distribute differently to the excess adipose tissue	$DWCF \times (TBW - IBW) + IBW$	[38]
Lean body weight	LBW	Body weight without adipose tissue	Male, $(9270 \times TBW)/(6680 + (216 \times BMI))$ Female, $(9270 \times TBW)/(8780 + (244 \times BMI))$	[39]
Body surface area	BSA	Often used to calculate doses in chemotherapy	$TBW^{0.425} \times Ht \text{ (cm)}^{0.725} \times 0.007184$	[40]
Fat free mass	FFM	Body components involving muscle, bone, organs and extracellular fluids are measured by BIA	Male, $(TBW \times 0.285) + (12.1 \times Ht \text{ (m)}^2)$ Female, $(TBW \times 0.287) + (9.74 \times Ht \text{ (m)}^2)$	[41]

Ht, height; BIA, bioelectrical impedance analysis.

Obezite

- Obezite sağlık sistemi için büyük bir sorun
 - Ek antibiyotik doz ihtiyaı
 - Hospitalizasyon
 - Hastanede kalış sresinde uzama
 - Artan direnç
 - Artan mortalite
 - Artan maliyet
- Bu popülasyonda öneriler yetersiz ve çalışma sonuçları heterojen yapıda
- Bakteremili hastalarda artan morbidite ve mortalite ile ilişkili
- Hasarlanmış immnfonksiyona neden olabilir



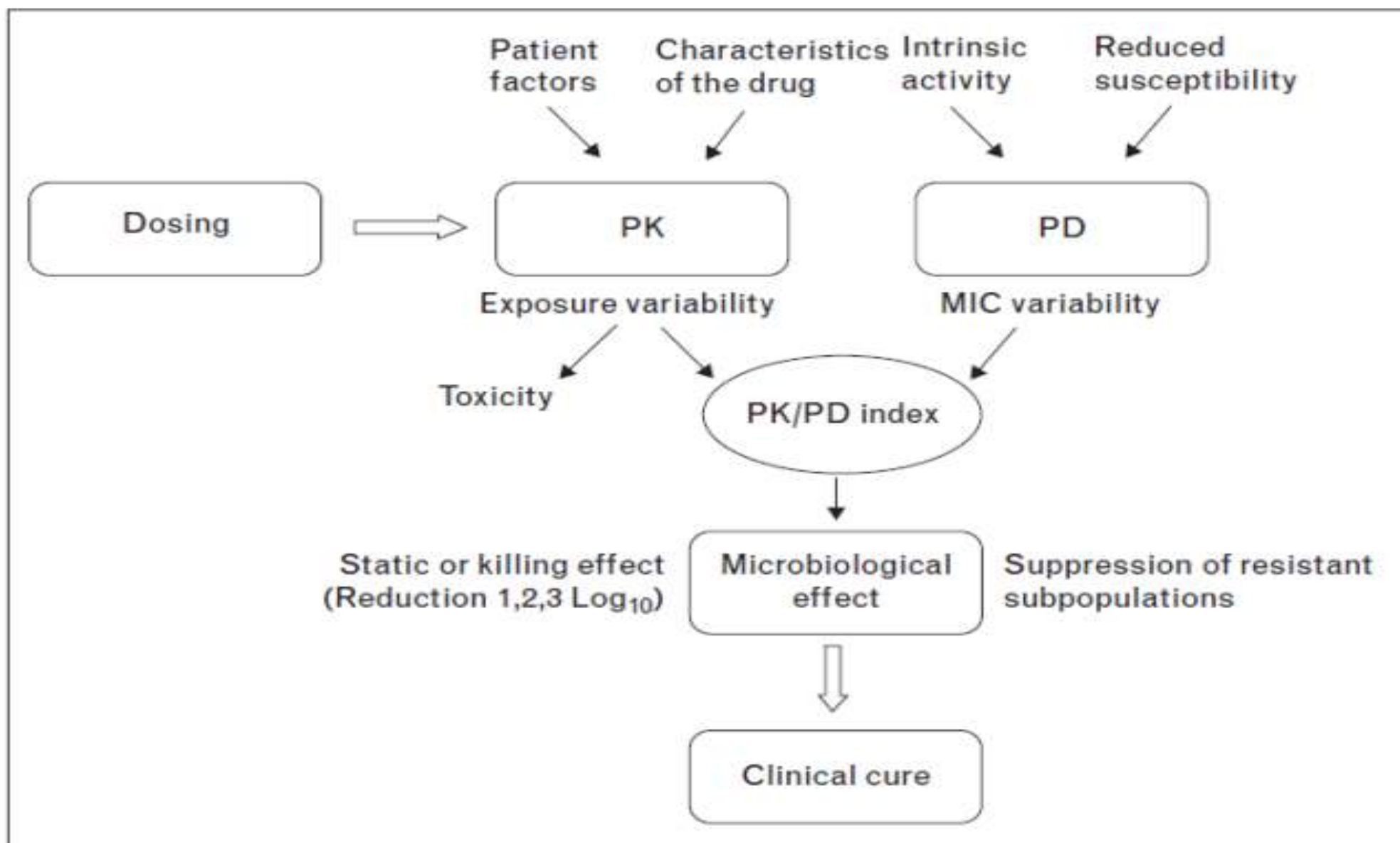
Obezite

- PK/PD parametreleri ve klinik sonuçlar etkilenir (antibiyotik konsantrasyonu)
 - Artan GFR (Böbrek volümü vücut kütlesi ile koreledir)
 - Artan Vd
- Antimikrobiyal tedavinin etkinliği ile çoğu zaman ilişkili bulunmuştur.
- Toplum ve hastane kökenli; özelliklede YBÜ' lerinde artan infeksiyonlar için önemli risk faktörüdür ve bu infeksiyonların tedavisi büyük zorluklara sahiptir.
- İnfeksiyon ve tedavi başarısızlığının önemli bir risk faktörüdür.
- Bu hasta grupları için çok az optimal doz düzenleme önerileri olmuştur.
- Optimal doz düzenlemeleri için antimikrobiyal PK özelliklerini bilmek hayati öneme sahiptir

- Obezitenin artan prevalansı YBÜ'lerinde kritik hastaların (Sepsis, septik şok...) antibiyotik doz düzenlemelerini gerekli kıldı.
- Obez hastalarda hidrofilik antibiyotiklerin (Beta laktamlar, vankomisin, daptomisin...) PK parametreleri daha çok değişime uğrar
 - Özellikle beta laktamlar büyük dağılım hacmine sahiptir(Vd)
 - Piperasilin-tazobaktam KL artar
 - Standart önerilen doz ile Doripenem Pd hedefleri başarılamaz

Journal of Critical Care 30 (2015) 518–524

International Journal of Antimicrobial Agents 47 (2016) 259–268



PK/PD

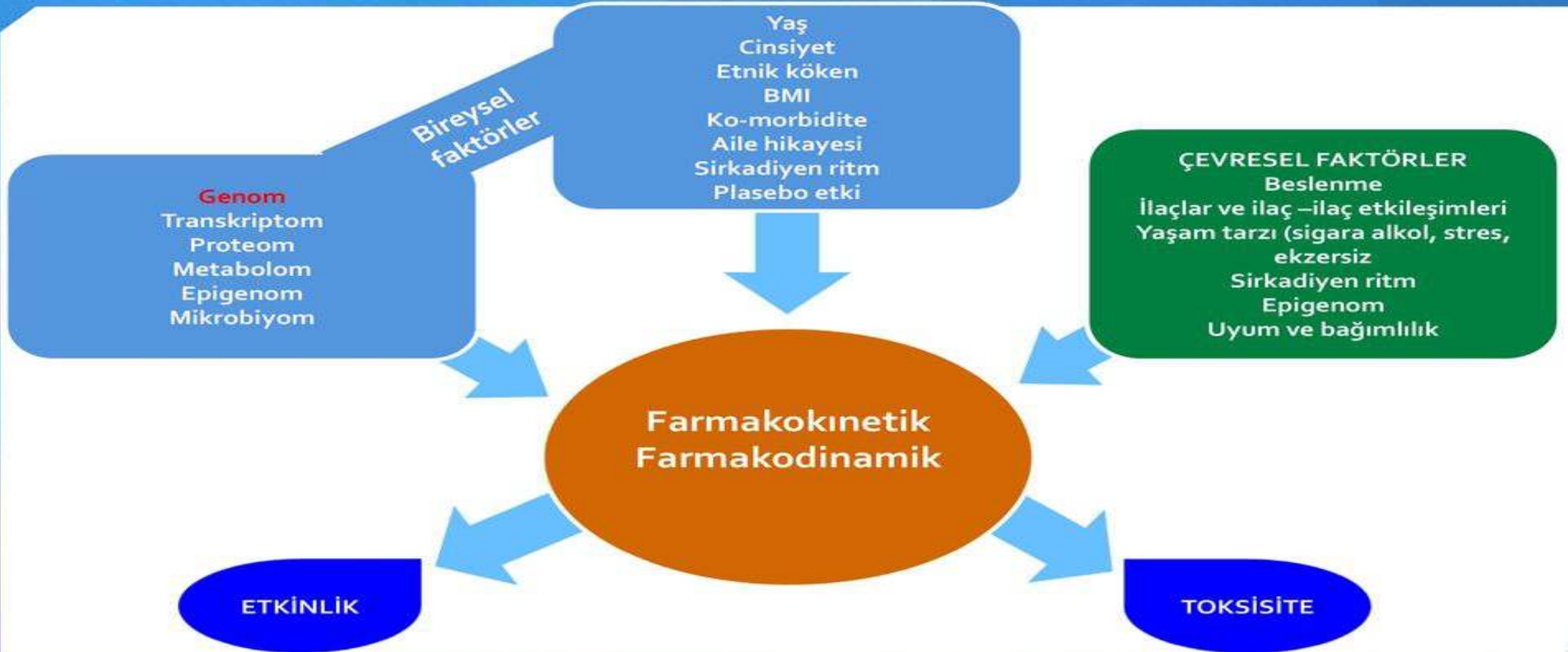
- Farmakokinetik (PK)

- Absorbsiyon
- Dağılım
- Metabolizma
- Atılım

- Farmakodinamik (PD)

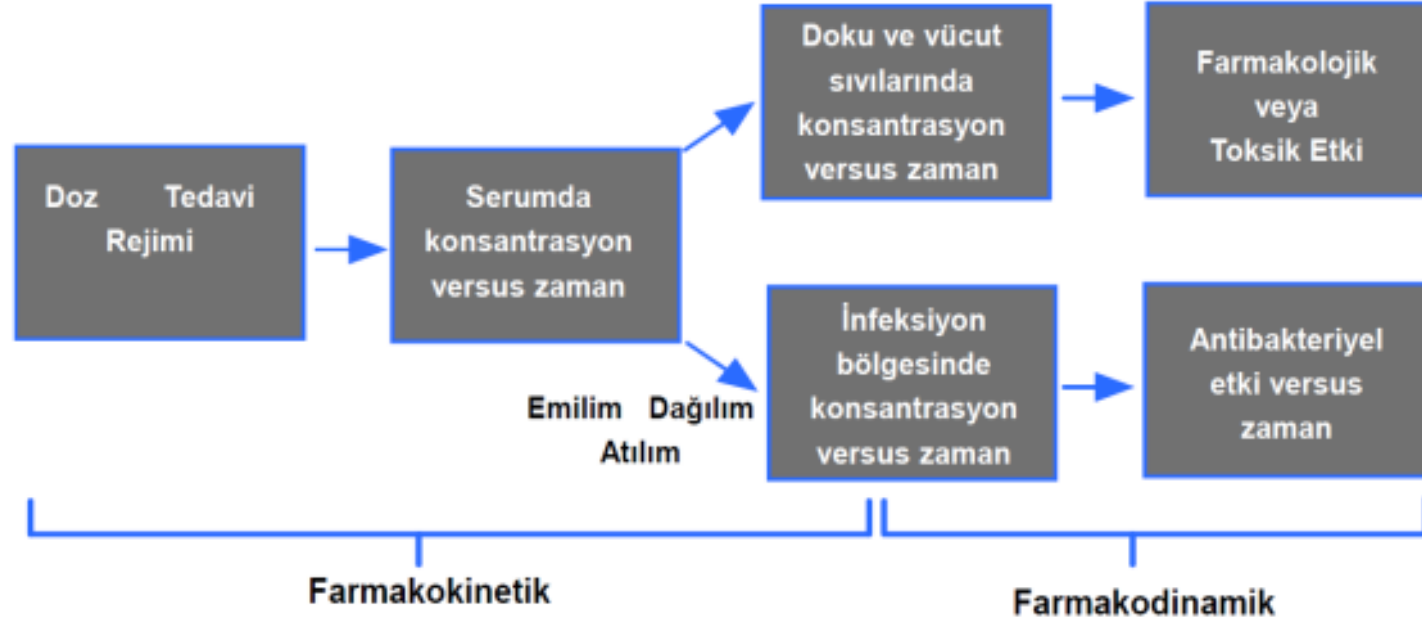
- Antimikrobiyal etki
- Postantibiyotik etki
- Toksik yan etkiler
- Preklinik infeksiyon modelleri

Kişiler arası ilaç yanıtını etkileyen faktörler



- Obez hastalarda optimal doz düzenlemesi Klirens (KL) ve PK/PD parametrelerine dayanır
- PK parametreleri birçok faktörden etkilenir
 - Yaş
 - Cinsiyet
 - Boy/ ağırlık
 - Renal ve karaciğer fonksiyonları
 - İlaç –ilaç etkileşimleri
 - İlaç-gıda etkileşimi
 - Farmakogenomik polimorfizm

Antibiyotik Dinamikleri



PK Değişiklikleri

- Bozulmuş absorpsiyon (Gecikmiş gastrik boşalma)
- Artan yağ doku ile lipofilik antibiyotiklerin Vd artar
- Yağsız kitledeki artış (artan ağırlığın % 20-40'nı oluşturur) ile hidrofilik antibiyotiklerin Vd artar
- Yağ dokunun kanlanması kardiyak outputun % 5'i ile olurken; yağsız kitle kardiyak outputun %73' ü ile kanlanır
 - Obezlerde yetersiz doku perfüzyonu ile subkutan yağ dokularda yetersiz antimikrobiyal konsantrasyonlar

- PK parametrelerindeki değişim ; PK/PD hedeflerine ulaşmada hayati öneme sahiptir (İnfeksiyonun başarılı tedavisi)
 - Dağılım hacmindeki değişim C_{max} 'ı etkiler
 - Artan klirens ile antibiyotiğin MİK üzerindeki süresi kısalır

Potential factors contributing to increased infection risk in obesity

- Comorbidities (e.g. vascular disease, diabetes mellitus)
- Obese utilize more healthcare services
- Immunological changes
- **Altered pharmacokinetics of antimicrobials**
- Anatomical and intraoperative factors contributing to wound-healing
- Challenges in skin disinfection preceding invasive procedures
- Increased risk of invasive procedures (e.g. caesarean section and urinary catheters)
- Changes in gut microbiota
- Adverse effects on pulmonary function

Pharmacokinetic changes in obesity

Change	Explanation
Absorption	Limited data indicating that gastric emptying may be delayed ¹⁰²
Distribution	Higher volume of distribution in obesity ⁷⁸ Increased blood volume in obesity ¹⁰³ Protein binding may be affected ¹⁰⁴
Metabolism	Obesity may affect cytochrome enzymes ⁷⁸
Excretion	Increased risk of renal clearance/renal dysfunction ⁷⁸

Population Pharmacokinetics of Piperacillin in Nonobese, Obese, and Morbidly Obese Critically Ill Patients

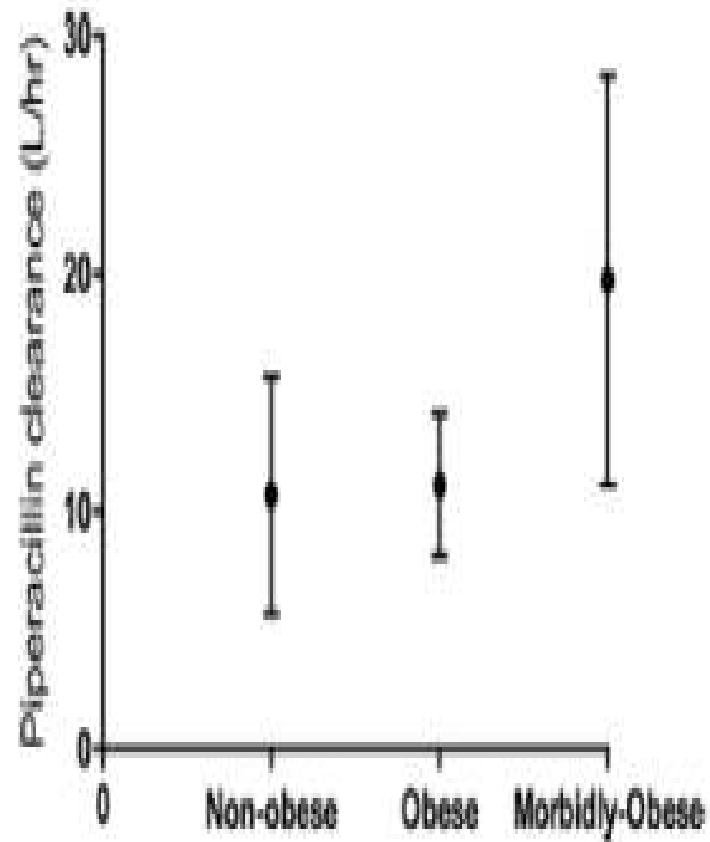


FIG 2 Effect of BMI class on piperacillin clearance.

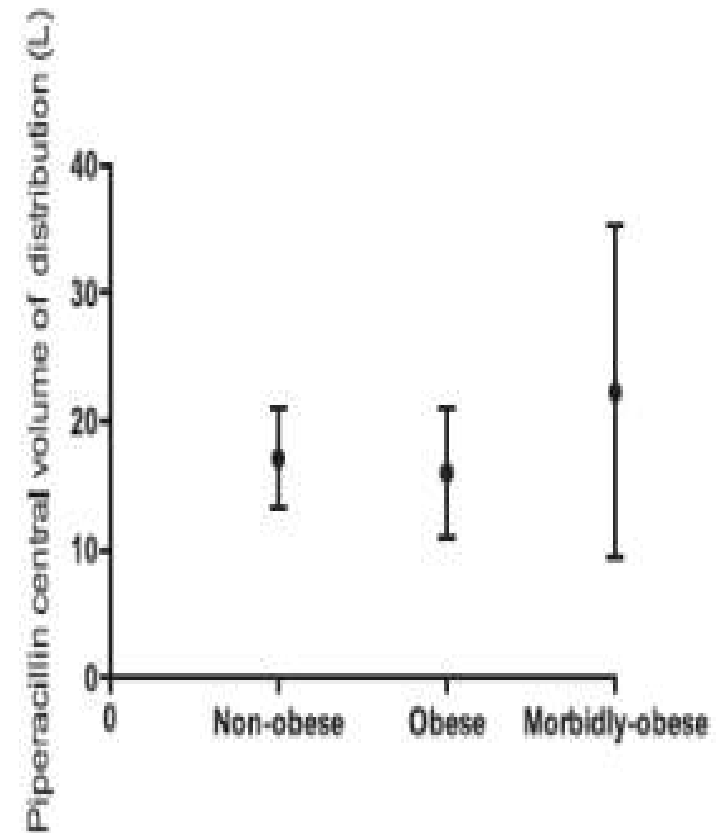
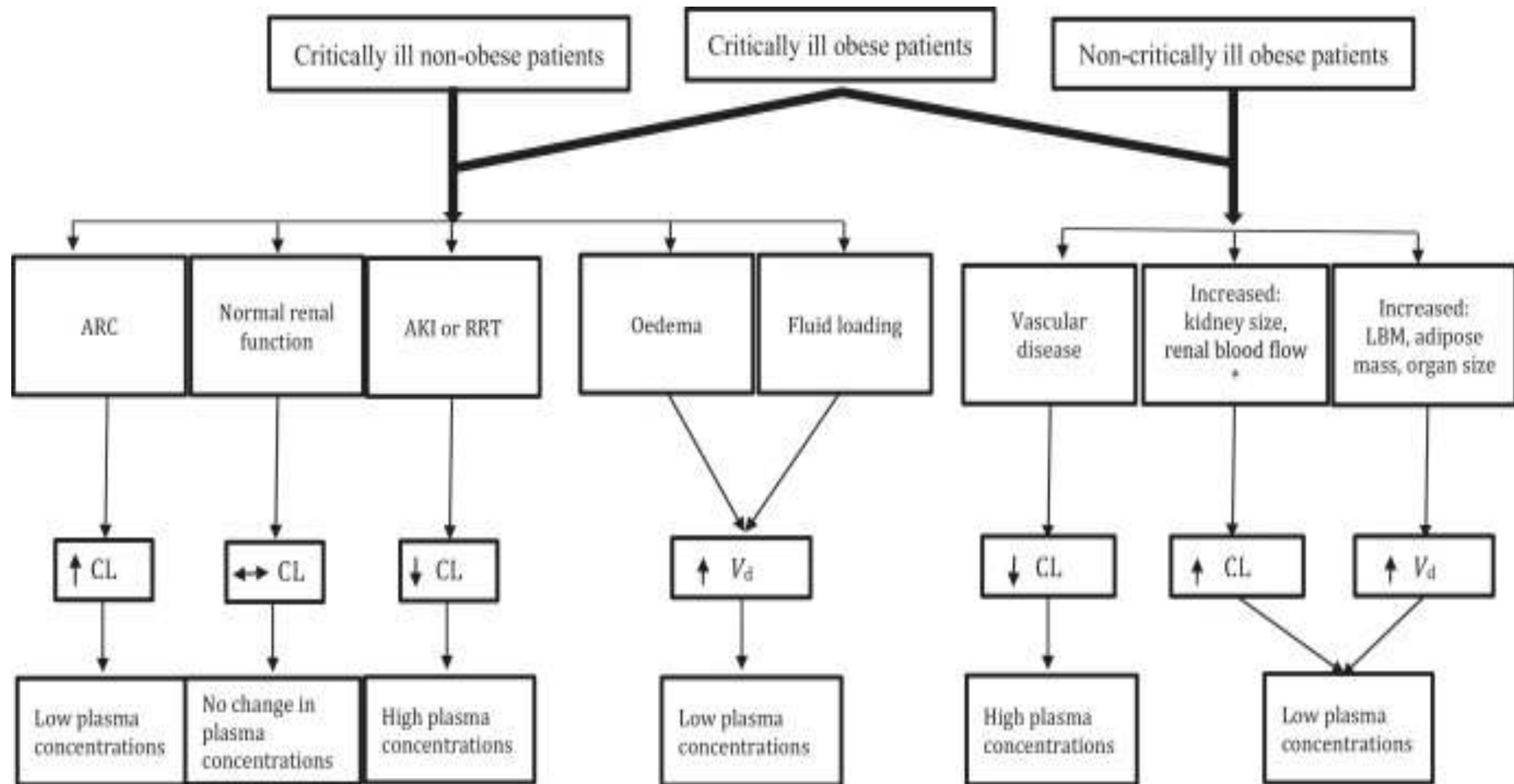


FIG 3 Effect of BMI class on the piperacillin volume of distribution of the central compartment.

- Kritik hastalarda antimikrobiyal PK patofizyolojik şartlarla değişirken ; obezite ile bu değişim daha da karmaşık bir durum oluşturur (KL ve Vd).
- Artan kardiak output, kompartmanlar arası sıvı değişimi, karaciğer ve renal fonksiyonlar kritik hastalarda PK parametrelerini etkiler
 - Sepsiste endotel disfonksiyonu ve kapiller kaçak dağılım hacmini etkileyerek normalden daha düşük hidrofilik antimikrobiyal konsantrasyonlara neden olur
- Kritik hastaların %40'ında hipoalbuminemi vardır; bağlanamayan antimikrobiyaller ekstravasküler kompartmana geçerler; ayrıca artan KL ile antimikrobiyal konsantrasyon azalır



- Obez hastalarda artan alfa asid-1 protein ve serbest yağ asitleri antibiyotiklerin bağlanma ve dağılım hacimlerini artarak veya azaltarak değiştirirler
- Obez olgularda ; artan böbrek hacmi ve kan akım hızı ile renal klirens artar; buda antibiyotik konsantrasyonunun azalması ile sonuçlanır.
- Geniş dağılım hacmine sahip lipofilik antibiyotikler için (Vd) en uygun tanımlayıcı TVA' dır (kg).

Hydrophilic antibiotics

Lipophilic antibiotics

Pharmacokinetics

- Generally have low volume of distribution.
- Are primarily cleared in kidneys.
- Have lower intracellular and tissue penetration.

- Generally have high volume of distribution.
- Are primarily cleared in the liver.
- Have higher intracellular and tissue penetration.

Changes in obesity

- Obesity has little effect of the antibiotic volume of distribution.
- Renal clearance is generally increased in obesity unless renal impairment is present.

- Obesity increases the antibiotic volume of distribution.
- Obesity have variable effects on hepatic clearance.

Dosing in obesity

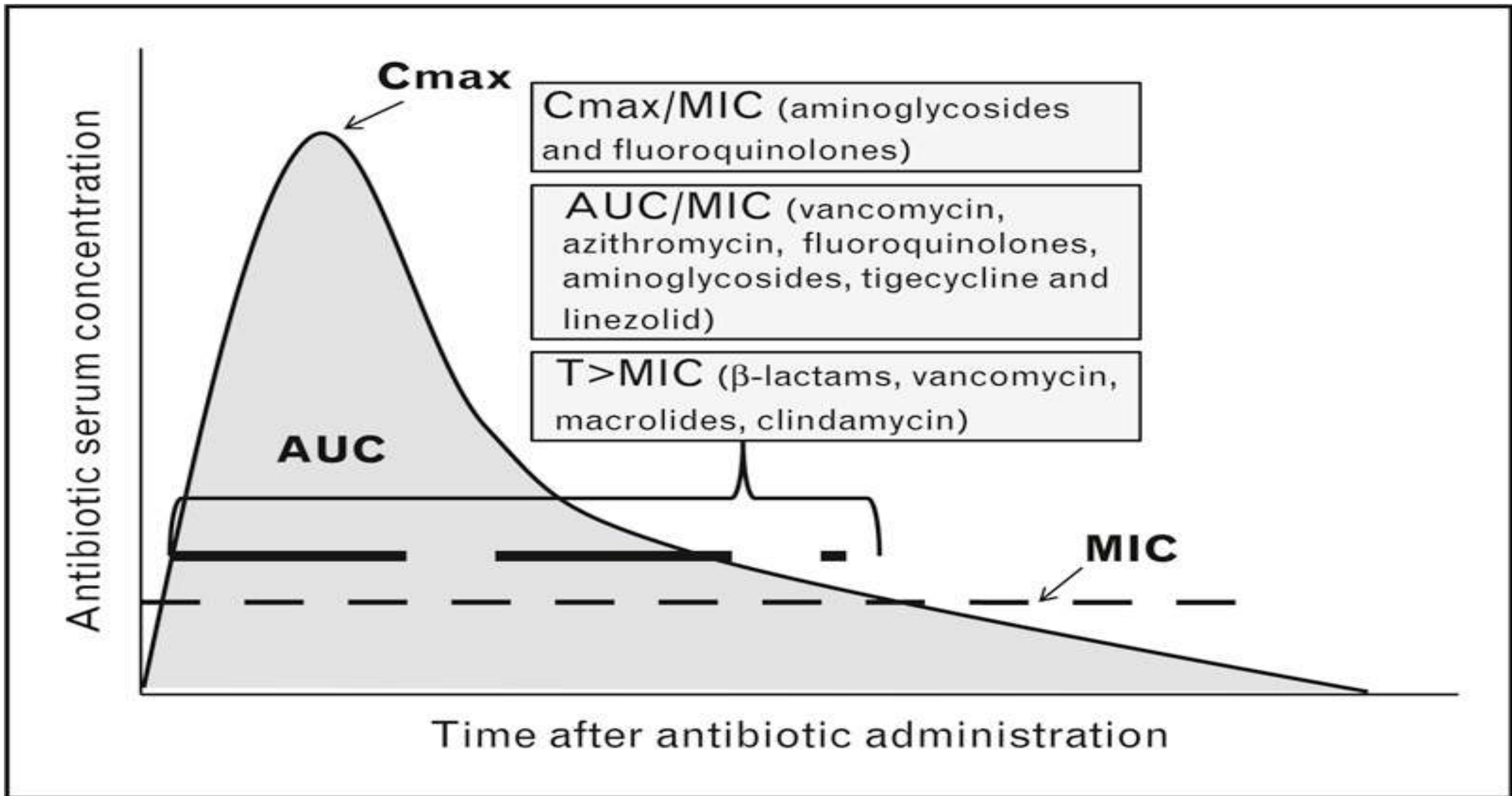
Ideal or adjusted body weight is generally used for dosing^a.

Total body weight is generally recommended for dosing^a.

Examples of antibiotics

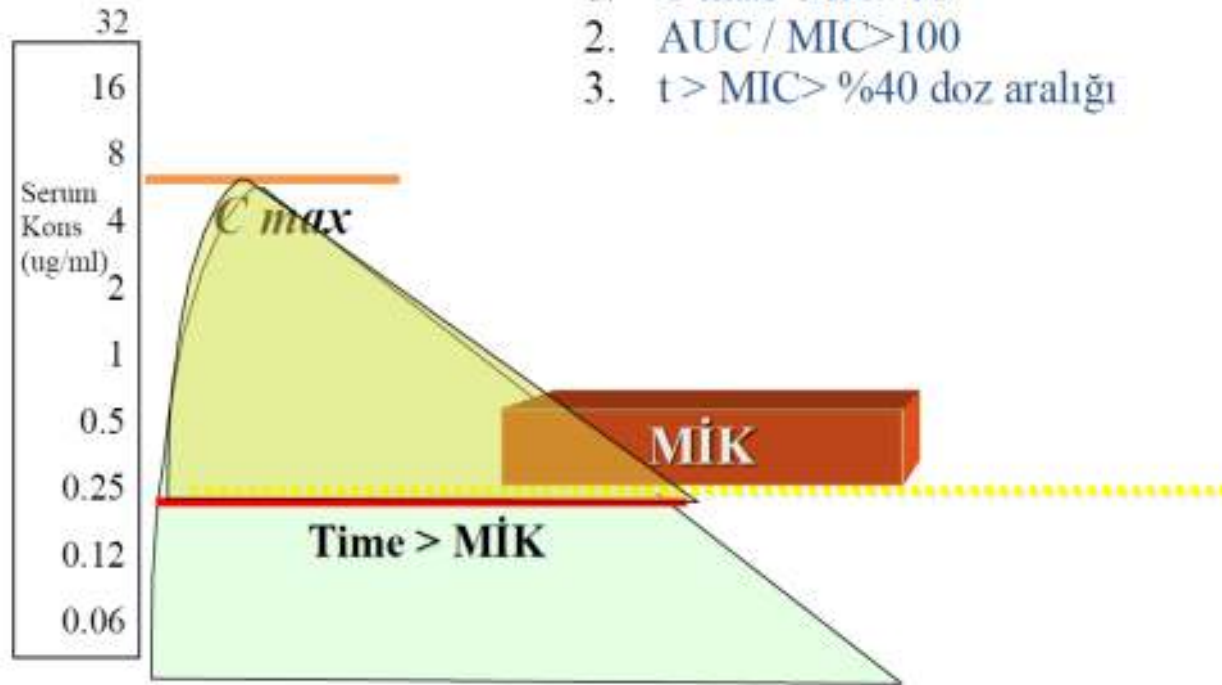
β -lactams (penicillins, cephalosporins, carbapenems)
Aminoglycosides
Vancomycin
Colistin

Fluoroquinolones
Macrolides
Tigecycline



- $T > \text{MİK}$: 24 saatte ilacın MİK üzerinde kaldığı sürenin kümülatif yüzdesidir. Zamana bağlı antibiyotik için en az % 40-50 olmalıdır.
- $\text{AUC} / \text{MİK}$: 24 saatlik periyotta MİK üzerinde bulunan toplam ilaç miktarıdır
- $\text{C}_{\text{max}} / \text{MİK}$: İlacın tepe konsantrasyonunun MİK' e oranı

PK/PD & MİK Etkisi



PK/PD correlation with efficacy

• $T > MIC$

- Penicillin
- Cephalosporins
- Carbapenems
- Monobactam
- Macrolides
- Clindamycin
- Oxazolidinones
- Glycylcyclines
- Flucytosine

• AUC or C_{max} / MIC

- Aminoglycosides
- Fluoroquinolones
- Metronidazole
- Daptomycin
- Ketolides
- Azithromycin
- Streptogramin
- Glycopeptides
- Amphotericin
- Fluconazole

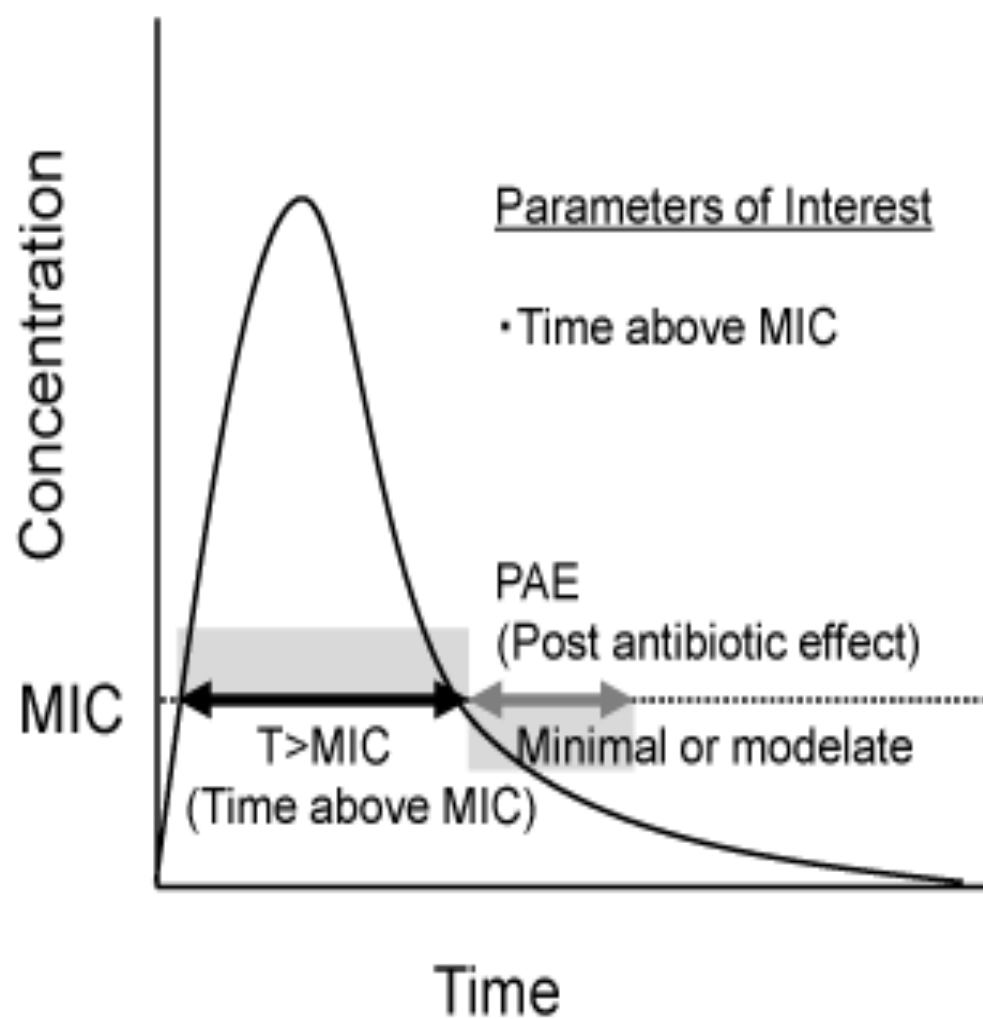
Tablo 1. Antibiyotiklerin etki şekillerine göre gruplandırımı⁽¹¹⁾.

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

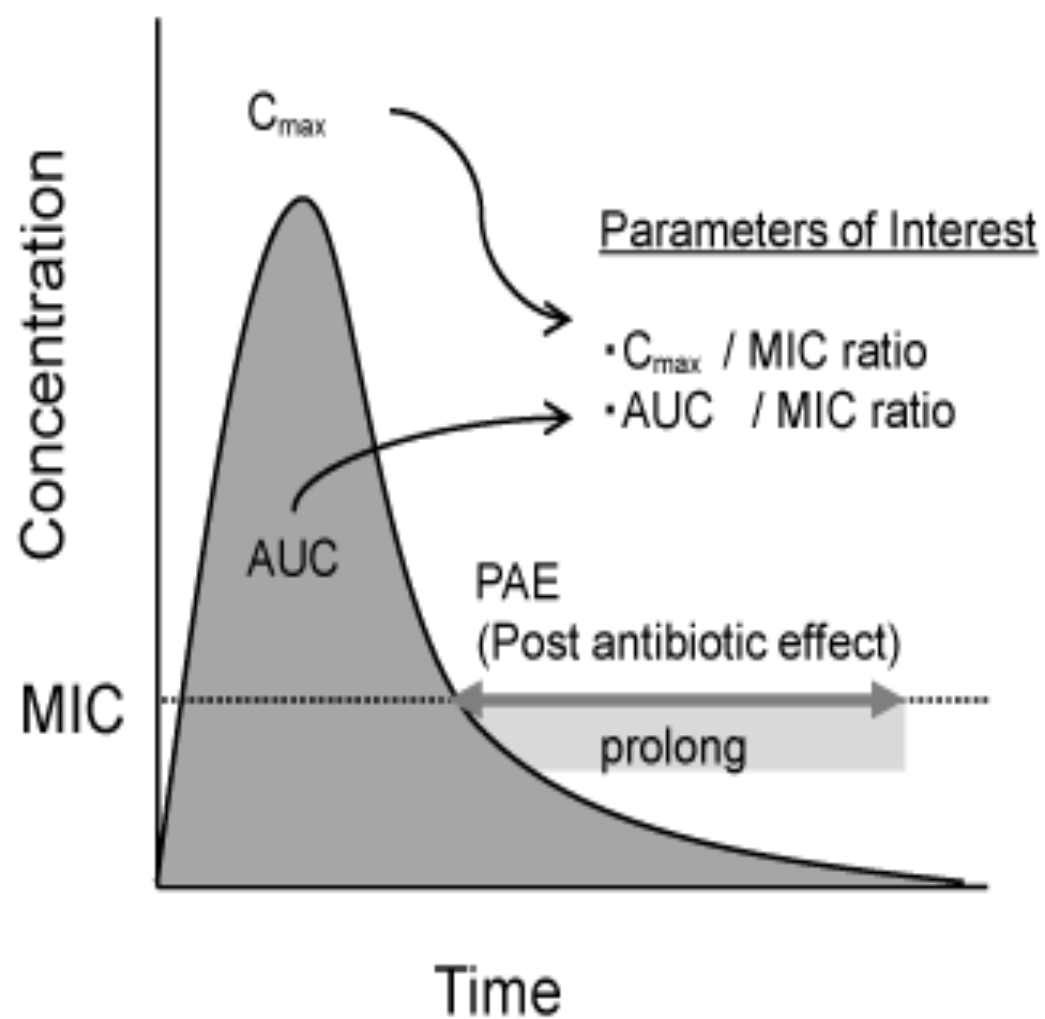
Tablo 2. Antibiyotiklerin etki şekillerine göre önemli PK/PD indeksleri^(3,8,11).

Etki şekli	Antibiyotik	PK/PD
Konsantrasyona bağımlı	Aminoglikozidler Florokinolonlar, Ketolidler, Daptomisin, Metronidazol	AUC/MİK C_{max} /MİK
Zamana bağımlı PAE az-orta	Beta-laktam Eritromisin Oksazolidinon Klindamisin	T>MİK
Zamana bağımlı PAE uzun	Glikopeptid Tetrasiklin Azitromisin Kinupristin/dalfoprisin	AUC/MİK

Time-dependent antibiotics



Concentration-dependent antibiotics



Sık kullanılan antibiyotiklerin ideal FK/FD değerleri

Antibiyotik	FK/FD Parametre	İdeal Değer
Penisilinler	T/MİK (%)	50-60
Sefalosporinler	T/MİK (%)	60-70
Karbapenemler	T/MİK (%)	40-50
Aminoglikozidler	C max/MİK	10
Kinolonlar	AUC/MİK	125 (Gram negatif bakteriler) 25-35 (Gram pozitif bakteriler)
Kinolonlar	C max/MİK	8-10
Tetrasiklinler	AUC/MİK	25
Vankomisin	AUC/MİK	400
Teikoplanin	C min/MİK	>10 ağır infeksiyon >20 derin yerleşimli infeksiyon
Klaritromisin	AUC/MİK	25
Azitromisin	AUC/MİK	25
Daptomisin	AUC/MİK	666
Tigesiklin	AUC/MİK	17.9
Linezolid	AUC/MİK	100
Kolistin	AUC/MİK	27.6-45.9

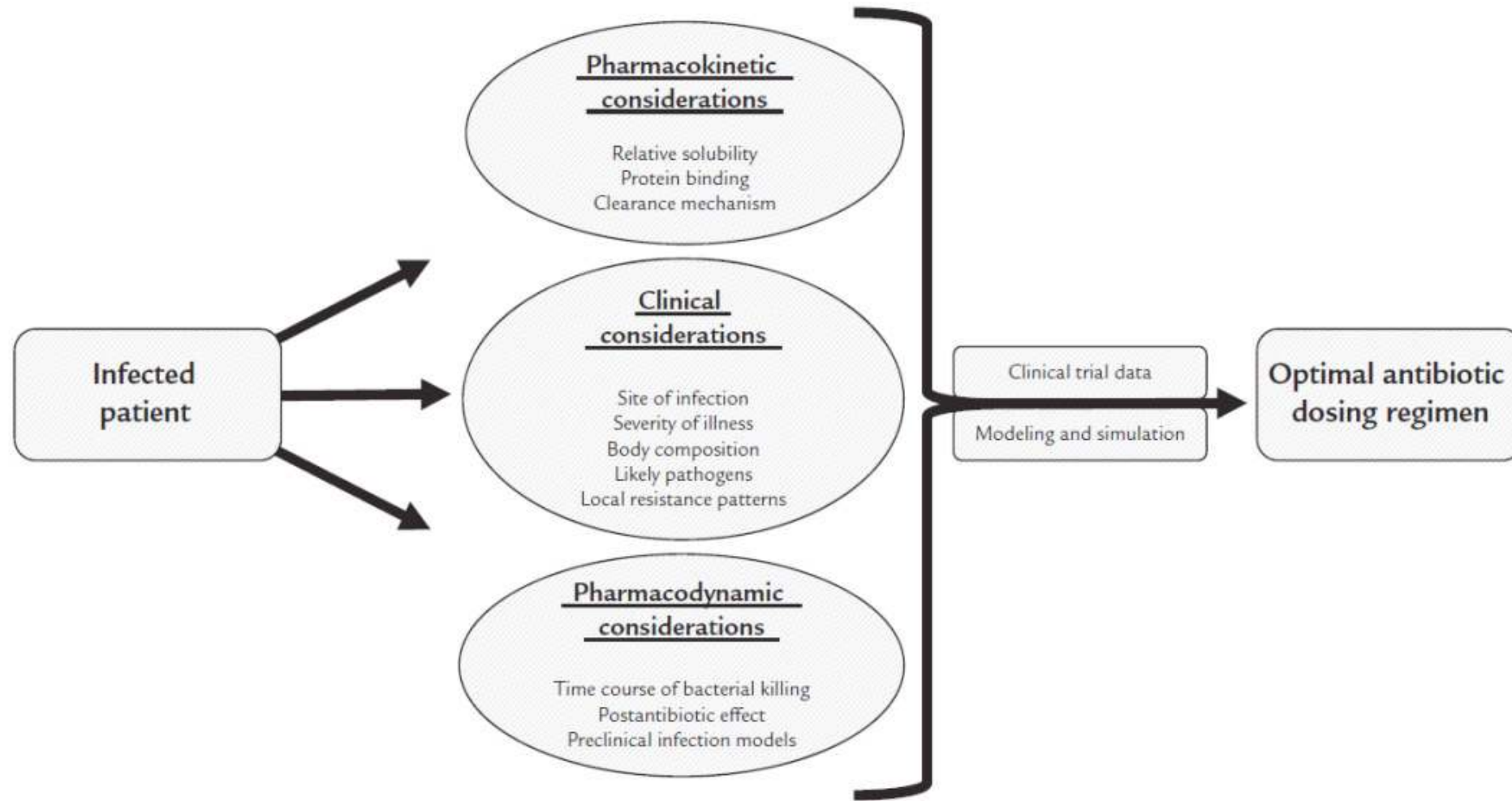


Figure. Approach to the infected patient for the provision of optimal antibiotic therapy.

- Konsantrasyona bağlı etki gösteren antimikrobiyaller; C_{max} ve AUC' nin belirli hedef değerlere ulaşması ile optimal tedavi başarısı sağlanır(PD hedef)
 - $C_{max} / MİK$ veya $AUC / MİK$ konsantrasyona bağlı etkili olan antimikrobiyaller için PK/ PD parametreleridir.
- $T > MİK$ veya $AUC / MİK$ zamana bağlı etkili olan antimikrobiyaller için PK/ PD parametreleridir.
 - Post antibiyotik etki az –orta ise $T > MİK$ nemlidir
 - Post antibiyotik etki daha uzun ise $AUC / MİK$ daha önemlidir.

Antimikrobiyal Tedavi

- Optimal doz stratejisini belirleyerek PD hedeflerini başarmak
- Yan etkilere neden olmadan ilaç seviyesini güvenli aralıkta tutmak
- Bir çok çalışmada Obez hastalarda sık kullanılan bir çok molekül için önerilen doz rejimlerinin yeterli olduğu saptandı.
 - Yinede yüksek MİK değerine sahip patojenler için daha yüksek dozların gerekli olduğu düşünülmektedir.

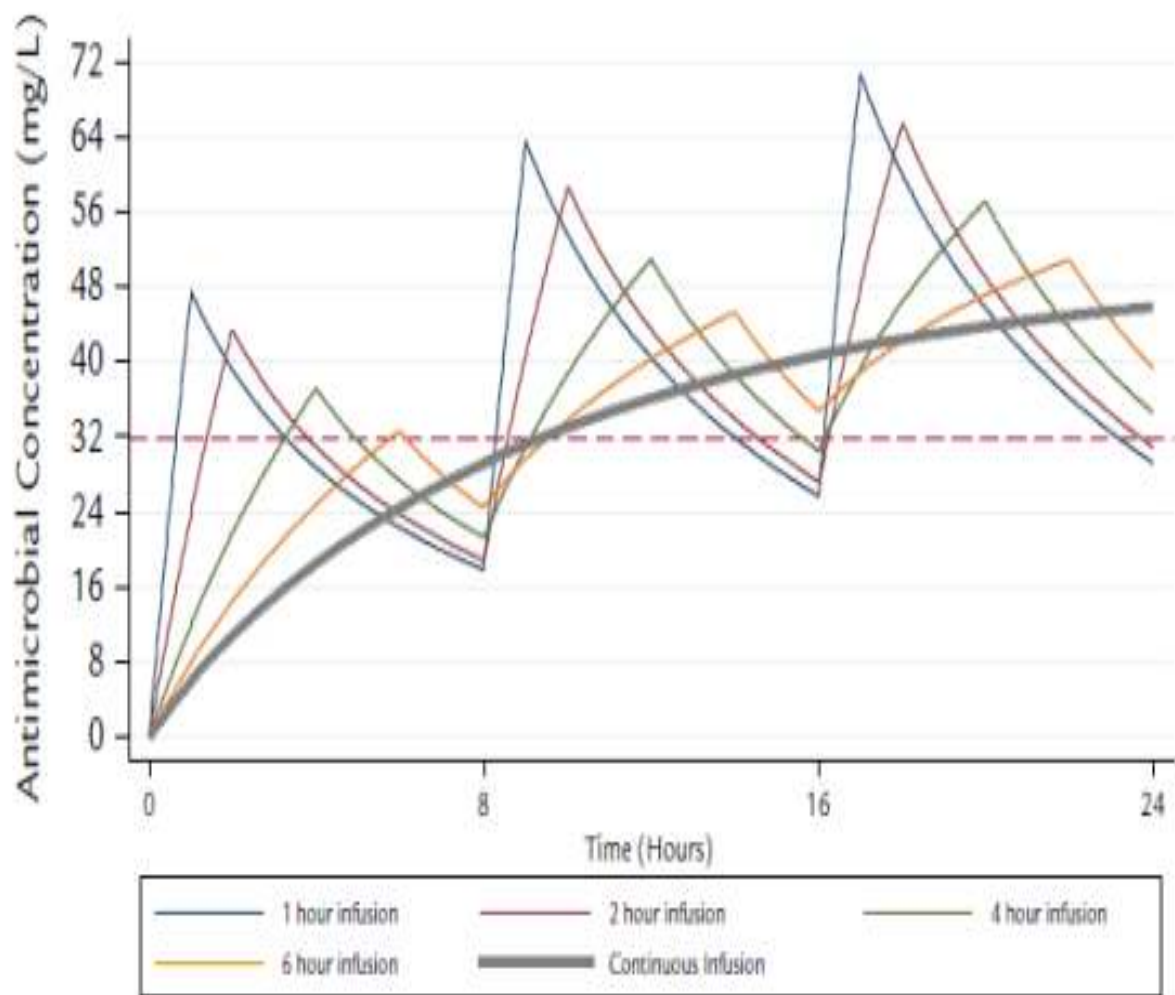


Figure 1. Simulated antimicrobial concentration-time profile by administering the same dose every 8 hours with variable rates of infusion over this 24-hour dosing period and a reference value of 32 mg/L.

Table 1

Physiochemical properties, pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) indices and pharmacokinetic (PK) characteristics of antimicrobial agents in obese and non-obese patients.

Physiochemical properties	Example antimicrobial classes ^a	PK/PD index	PK differences between non-obese and obese		Suggested weight-based dosing metric
			PK parameter	Non-obese	
Lipophilic	Fluoroquinolones	AUC ₀₋₂₄ /MIC or C _{max} /MIC	} V _d ^b CL	Large Primarily hepatic CL	Increased in obesity Increased or decreased CL dependent on hepatic function
	Glycylcyclines	AUC ₀₋₂₄ /MIC			
	Oxazolidinones	C _{max} /MIC			
	Macrolides	AUC ₀₋₂₄ /MIC			
Hydrophilic	β-Lactams	fT _{>MIC}	} V _d ^b CL	Small Primarily renal CL, variable according to renal function	Increased in obesity Increased or decreased CL dependent on renal function
	Aminoglycosides	C _{max} /MIC			
	Glycopeptides	AUC ₀₋₂₄ /MIC			
	Polymyxins	AUC ₀₋₂₄ /MIC			
	Lipopeptides	C _{max} /MIC or AUC ₀₋₂₄ /MIC			
	Fluconazole	C _{max} /MIC or AUC ₀₋₂₄ /MIC			

AUC₀₋₂₄, area under the concentration–time curve over 24 h; MIC, minimum inhibition concentration; C_{max}, peak drug concentration; V_d, volume of distribution; CL, drug clearance; LBW, lean body weight; fT_{>MIC}, time that the free concentration or unbound fraction of the antibiotic remains above the MIC; ABW, adjusted body weight.

^a For some classes, agents with different characteristics may exist (e.g. levofloxacin is more hydrophilic than other fluoroquinolones; ceftriaxone and cefazolin have comparatively much higher protein binding than other β-lactams including meropenem and cefepime).

^b For conceptual reasons, a small V_d is crudely classified to be <0.7 L/kg and a large V_d as ≥0.7 L/kg.

- Obez olgularda obez olmayanlara göre yüksek başlangıç dozları gerekebilir fakat doz düzenleme toplam ağırlıkları ile orantılı değildir. Bunun için sıklıkla kullanılan yaklaşım;
 - Total Vücut Ağırlığı (TVA), İdeal Vücut Ağırlığının (İVA) altındaysa TVA kullanılır
 - TVA, ideal vücut ağırlığına göre 1.2 kattan daha fazla değilse İVA kullanılır
 - $TVA > İVA$ (1.2 kat) ise Düzeltilmiş Vücut Ağırlığı (DVA) kullanılır
- Kritik hastalarda başlangıç dozu; iyi- kötü hastalık gözetilmeksizin sıklıkla TVA hesaplanarak uygulanması önerilir.

Beta Laktamlar

- Zamana bağlı etki gösterirler
- Ciddi infeksiyonlarda serbest konsantrasyonun % 40-100'ü doz aralığı boyunca MİK üzerinde olmalıdır ($T > MİK$)

Piperasilin -Tazobaktam

- 9 morbid obez (VKİ> 40), kritik hasta
- 4x 4.5 gr
- MİK 16 mg/ L
- PK/PD hedefleri bütün hastalarda başarıldı (% 100 T> MİK)
- Obez olmayanlarla karşılaştırıldığında
 - Vd 31 L vs 22.4 L
 - KL 13.7 L/ saat vs 6 L/ saat ; yazarlar bir çok morbid obez hasta için standart önerilen doz rejiminin yeterli olduğu görüşündeler.
- Başka bir çalışmada
 - Obez / obez olmayan kritik hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında ;
 - Vd 29.6 L vs 21.3 L
 - KL 5.4 L/ saat vs 3.2 L/ saat; yazarlar farkı istatistiksel anlamlı bulmasalarda TDM önerdiler.
- Başka bir çalışmada kritik olmayan obez/obez olmayan hastalarda
 - Vd 33L vs 21 L
 - KL 13.7 L/ saat vs 8.6 L/ saat; istatistiksel anlamlı değil

Sturm AW, Allen N, Rafferty KD, Fish DN, Toschlog E, Newell M, et al. Pharmacokinetic analysis of piperacillin administered with tazobactam in critically ill, morbidly obese surgical patients. *Pharmacotherapy* 2014;34:28–35.

Hites M, Taccone FS, Wolff F, Cotton F, Beumier M, De Backer D, et al. Case-control study of drug monitoring of β -lactams in obese critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:708–15.

Cheatham SC, Fleming MR, Healy DP, Chung CE, Shea KM, Humphrey ML, et al. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese patients. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:52–6.

Sefalosporinler

- Hidrofilik moleküllerdir
- Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar
- Yağlı dokulara penetresyon yetenekleri az olduğu için deri-deri ekleri infeksiyonlarında ve cerrahi proflakside etkinlikleri ile ilgili sorunlar yaşanabilir.
- Sefazolin bariatrik cerrahide %75 'den fazla hedef PD sahipti fakat TVA arttikça subkutan doku konsantrasyonları azaldı (Cerrahi alan infeksiyonu?)
- Obez olgularda sezeryan öncesi 2-4 gr sefazolin yeterli plazma konsantrasyonuna ulaşırsa subkutan yağ doku ve myometriumdaki konsantrasyonlar yetersizdi.
- Çalışmalar cerrahi proflakside sefazolin dozunun obez olgularda vücut ağırlıklarına göre artan dozda verilmesi gerektiğini gösteriyor. [Pharmacotherapy 2017;37\(11\):1415–1431](#)

Karbapenemler

- Ertapenem 1 gr/ gün ciddi DAI ve komplike intraabdominal infeksiyonlarda klinik olarak etkindi
 - Obez ve obez olmayan olgularda kür oranları benzerdi
 - Obezite tedavi yetersizliğinde risk faktörü olarak saptanmadı
- Komperatör ilaçla (Sefazolin) karşılaştırıldığı çalışmada 1gr/ gün Ertapenem ile daha az cerrahi alan infeksiyonu tanımlandı.
- İmipenem PK verileri yeterli değil, yüksek dozda (4gr/gün) renal ve konvüzyon yan etkiler izlenmeli

Surg Infect 2012;13:38–42.

Obes Surg 2013;23:911–9.

Meropenem

- Obez, obez olmayan ve morbid obez çalışmalarında standart önerilen dozun (% 50 T> MİK) hala PK/ PD hedeflerini gerçekleştirmede yeterli olduğunu gösteriyor
 - Daha az duyarlı patojenlerde yüksek doz veya uzamış infüzyon (3-4 saat) önerilebilir
- Hites ve ark.obez ve obez olmayan kritik hastalarda PK parametrelerini inceleyen çalışmalarında
 - Vd 40 L vs 27.9 L
 - KL 6.1 L/ saat vs 4.6 L/ saat ; sayısal farklılık olsada istatistiksel olarak anlamlı değildi
 - Otörler yinede kritik hastalarda TDM önerdiler
- Meropenemle yapılan çalışmalarda standart doz önerileri ile obez olgularda PD hedeflerine ulaşıldı(>%80)
 - Pseudomonas MİK 2mg/ L kritik obez hastalarda (>%90 T> MİK) saptandı.

Cheatham SC, Fleming MR, Healy DP, Chung EK, Shea KM, Humphrey ML, et al. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in morbidly obese patients hospitalized in an intensive care unit. J Clin Pharmacol 2014;54:324–30.

Hites M, Taccone FS, Wolff F, Cotton F, Beumier M, De Backer D, et al. Case-control study of drug monitoring of β -lactams in obese critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:708–15.

VANKOMİSİN

- Vd ; TVA ve eGFR ile orantılıdır
- Ampirik doz düzenleme stratejisi (> 100kg, normal GFR)
 - 2 gr yükleme, 2 veya 3X 1.5 gr idame dozu
 - 48 saat sonra TDM ile doz düzenleme (hedef konsantrasyonu 10-20 mg/ L)
- Başlangıç dozu ; kararlı konsantrasyona ulaşmak için TVA bazlı önerilir
(15-20 mg/kg)
- Takip dozlarının TDM ile yapılması önerilmektedir.
- Hall ve ark. Çok merkezli çalışmalarında 2gr/ gün doz düzenlemesi obez hastalarda tedavi edici konsantrasyonun ancak % 30 'una ulaşabildi.
- Obez hastalarda artan Vd ile TVA bazlı yükleme dozu önerilir.
- PK/PD hedefi AUC / MİK oranı > 400
- Kilo bazlı yükleme dozu , renal doz düzenleme ve TDM öneriliyor

Daptomisin

- Yüksek proteinlere bağlanma ile; kan dolaşım infeksiyonlarında çok iyi konsantrasyonlarda iken doku penetresyonu sınırlıdır
- Obez olgularda doz düzenlemesi ; özellikle myopati yan etkilerinden dolayı İVA veya DVA hesaplanarak verilmesi önerilir
- Artan CPK değerleri yakından izlenmelidir.

Linezolid

- İlk oral biyoyararlanımı % 100 olan MRSA etkin ajandır.
- Morbid obez ve düşük VKİ (Vücut Kitle İndeksi) karşılaştırmasında
 - kohortlar arasında AUC değeri benzer bulundu.
 - Vd TVA ile orantılı idi, bu nedenle tedavinin ilk dozu yüksek verilebilir
- Çalışmalarda TDM bazlı , % 50 daha fazla dozla başlamanın Cmax ve AUC için daha başarılı olacağı gösterilerek önerilmektedir
- Önerilen standart doz ile obez olgularda kötü klinik sonuçlar bildirilmedi
- Linezolid ve vankomisin MRSA tedavi çalışmalarında obez olgularda standart önerilen dozlarda klinik iyileşme ve advers olaylar farklı değildi.

Tigesiklin

- Diğer tetrasiklinler gibi büyük Vd (düşük plazma konsantrasyonu) ve uzun yarılanma ömrüne sahiptir
- Morbid obezlerde MRSA deri-deri ekleri infeksiyon tedavisinde yüksek doz tigesiklin ile obez olmayanlarla benzer PK değerlerine sahipti
- Yüksek doz uygulamalarda bulantı , kusma yan etkileri görüldü
- Vücut ağırlığına göre standart doz uygulamaları yeterli bulunmuştur.

Kinolonlar

- Siprofloksasin zaman ve konsantrasyona bağlı etki gösterir
- Klinik etkinliği en iyi belirleyen parametre AUC/ MİK oranıdır.
- Klinik alışma ve olgu bildirimlerinde obez / obez olmayan arasında tedavi başarısı açısından fark saptanmadı.
 - Yüksek MİK oranlarında kritik hastalarda doz artırılmasının önerilebilir
- Septik, sürekli renal replasman tedavisi alan ciddi enfeksiyonlu obez olgularda yüksek doz (3x 400mg) siprofloksasin tedavisi ile; > 90 kg olgularda yeterli iken, > 140 kg olgularda tedavi başarısızlığı saptandı.
- Levofloksasin dozunun Gram negatif enfeksiyonlarda kreatinin klirensi > 60 ml/ dk olgularda 750 mg/ gün yeterli olduğu öneriliyor.
- Moksifloksasin için obez olgularda doz düzenlemesinin gerekli olmadığı bir çok çalışmada gösterilmiştir.

Polimiksinler

- Konsantrasyon ve zamana bağlı etki gösterir
- Klinik etkinliği en iyi belirleyen parametre AUC/ MİK oranıdır.
- 105 kritik obez hastada Kolistin kilo bazlı yükleme dozu ile başlanması klinik ve nefrotoksisite açısından başarılı bulundu
- 8, 10 ve 14 hasta ile yapılan diğer çalışmalarda ; Kolistin TVA veya VKİ ilişkili dozların tedavi etkinliğinde rolü yoktu; Vd ve KL farklılıkları anlamlı değildi ve az vaka sayıları çalışmanın olumsuz yönleri idi.
- Yinede kolistin yükleme dozunun İVA' a göre başlanması ve maksimum günlük dozun 360 mg/ gün olması öneriliyor.
 - TVA ile başlanan dozlarda nefrotoksisite % 64 ve ortalama 5 gün içinde gelişti.
- Polimiksin B için veriler sınırlı; DVA ve maksimum günlük doz 200 mg öneriliyor.



Clinical and Microbiological Outcomes in Obese Patients Receiving Colistin for Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bloodstream Infection

Simon W. Lam,^a Vasiliios Athans^b

TABLE 1 Baseline patient, pathogen, and treatment characteristics

Characteristic ^a	Value for:		P value
	Nonobese (n = 90)	Obese (n = 77)	
Pathogen (n [%])			0.59
<i>P. aeruginosa</i>	28 (31.1)	22 (28.6)	
<i>K. pneumoniae</i>	36 (40)	28 (36.4)	
<i>A. baumannii</i>	23 (25.6)	26 (33.8)	
Other	3 (3.3)	1 (1.3)	
Colistin MIC (μg/ml) (median [IQR])	2.0 (0.5–2.0)	1.0 (0.5–2.0)	0.31
Time to receipt of colistin (h) (median [IQR])	66.2 (28.1–101.5)	53.4 (24.2–82.1)	0.32
Loading dose (n [%])	37 (41.1)	36 (46.8)	0.46
Dose (mg/kg IBW/day) (median [IQR])	2.9 (2.1–4.1)	3.7 (2.1–5.0)	0.03
Dose (mg/kg ABW/day) (median [IQR])	2.6 (1.6–3.7)	2 (1.3–2.8)	<0.001
Average daily dose (mg) (median [IQR])	194.0 (125–250)	212.5 (150–279.3)	0.049
Monotherapy (n [%])	14 (15.6)	9 (11.7)	0.47
Concomitant therapy (n [%])			
Aminoglycoside	30 (33.3)	29 (37.7)	0.56
Carbapenem	31 (34.4)	13 (16.9)	0.66
Tigecycline	35 (38.9)	33 (42.9)	0.60
Ceftazidime-avibactam	10 (11.1)	6 (7.8)	0.47
Ceftolozane-tazobactam	5 (5.6)	6 (7.8)	0.56
Duration of treatment (days) (median [IQR])	9.1 (5.5–12.0)	8.6 (4.8–12.8)	0.95

^aABW, actual body weight; BMI, body mass index; CCI, Charlson comorbidity index; CRRT, continuous renal replacement therapy; IBW, ideal body weight; ICU, intensive care unit; IHD, intermittent hemodialysis; IQR, interquartile range; LOS, length of stay; PBS, Pitt bacteremia score; SCr, serum creatinine; SOFA, sequential organ failure assessment.

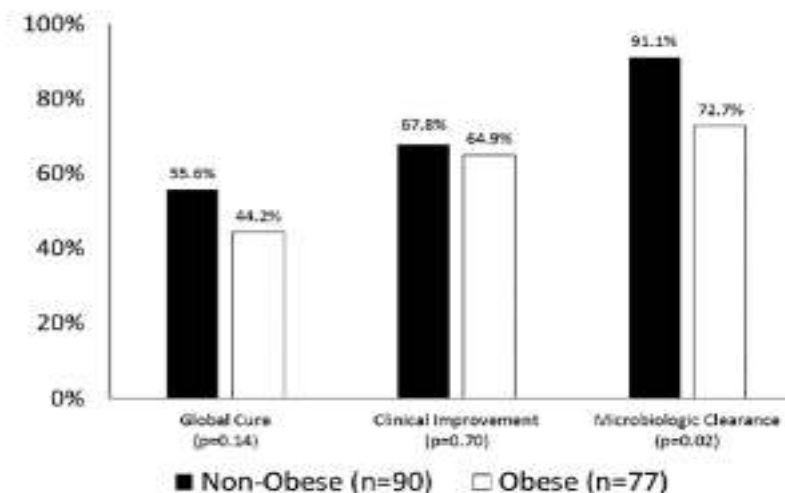


FIG 1 Primary and secondary outcome comparisons of obese and nonobese patients receiving colistin for the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative bacteremia.

TABLE 3 Secondary efficacy and safety outcomes

Outcome ^a	Value for:		
	Nonobese (n = 90)	Obese (n = 77)	P value
Day 7 mortality (n [%])	19 (21.1)	19 (24.7)	0.58
In-hospital mortality (n [%])	41 (45.6)	43 (55.8)	0.18
LOS, postbacteremia (days) (median [IQR])	14.0 (7.2–26.5)	12.8 (7.5–27.1)	0.50
AKI (n [%])	22 (43.1), n = 51	21 (53.8), n = 39	0.31
Stage 1	8 (36.4)	6 (28.6)	
Stage 2	6 (27.3)	6 (28.6)	
Stage 3	8 (36.4)	9 (42.9)	

^aAKI, acute kidney injury; IQR, interquartile range; LOS, length of stay.

Aminoglikozidler

- Başlangıç dozu düzeltilmiş vücut ağırlığı ile hesaplanmalı
- Ek doz önerileri TDM ile yapılması öneriliyor

- PK parametreleri vücut ağırlığı ile uyumlu olduğu için obez olgularda doz düzenlemesi önerilmez

- Seftarolin
- Oritavansin
- Dalbavansin
- Tigesiklin
- Tedizolid

Cerrahi Antibiyotik Proflaksisi (CAP)

- Vd proflaksi için oldukça önemlidir
- Veriler sınırlı
- Kan kaybı, doku perfüzyonu ve sistemik inflamasyon perioperatif PK parametrelerini etkilerler
- Forse ve ark.(1989) sefazolin 1 gr CAP amaçlı kullanımını morbid obez ve obez olmayanlarda karşılaştırıldı
 - Kan ve doku düzeyleri obes olgularda oldukça düşüktü ($p < 0.001$)
 - Bu çalışma SHEA /IDSA rehberinde profoksi için rehberlik yaptı.
- VKİ > 50 morbid obez olgularda gastrik cerrahide güncel öneriler yetersizdi.

Journal of Hospital Infection 85 (2013) 8–16

Forse RA, Karam B, MacLean LD, Christou NV. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery* 1989;106:750–756; discussion 756–757.

- Hani ve ark.randomize kontrollü, çok merkezli çalışmada
 - 1002 eklektif kolorektal cerrahi
 - 1 gr ertapenem veya 2gr sefotetan
 - Uygulanan antibiyotikten bağımsız VKİ> 30 (obes) olgularda yüzeysel insizyonel cerrahi alan infeksiyonu daha fazla saptandı.

- Faz 4, randomize kontrollü çalışma
 - Obez veya morbid obez meme kanserli hastalarda elektif cerrahi
 - 1 gr sulbaktam-ampisilin veya proflaksi almayan hastalar
 - Proflaksi grubunda cerrahi alan infeksiyonu % 4.8; kontrol grubunda % 13.7 (RR: 0.35)
 - Obez meme cerrahi operasyonlarında proflaksi cerrahi alan infeksiyonlarının önlenmesi ve maliyet etkin.

Gulluoglu BM, Guler SA, Ugurlu MU, Culha G. Efficacy of prophylactic antibiotic administration for breast cancer surgery in overweight or obese patients: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2013;257:37–43.

Table 1. Summary of the typical dosing regimens for major antimicrobial agents used to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Drug	Pharmacodynamic Predictor of Effect	Typical Adult Dosage	Dosing Considerations in Obesity
Vancomycin	AUC:MIC, $T_{>MIC}$	15 mg/kg IV every 12 hours ¹	Fixed-dosing strategy and TDM often used. Maintenance dose capped at 2 g per individual dose (> 133 kg)
Daptomycin	AUC:MIC, $C_{max}:MIC$	4 mg/kg IV every 24 hours	Fixed-dosing strategy may be applicable, unclear rationale to use > 500 mg/d (> 125 kg)
Ceftaroline	$T_{>MIC}$	600 mg IV every 12 hours	Dosage adjustment in obesity is unlikely
Telavancin	AUC:MIC, $C_{max}:MIC$	10 mg/kg IV every 24 hours	Fixed-dosing strategy may be applicable, unclear rationale to use > 1000 mg/d (> 100 kg)
Oritavancin	AUC:MIC	1200 mg IV once as a 3-hour infusion	Limited clinical experience, but dose adjustment in obesity is unlikely
Dalbavancin	AUC:MIC	1000 mg IV followed 1 week later by 500 mg IV	Two-dose therapy; limited clinical experience, but dose adjustment in obesity is unlikely
Tigecycline	AUC:MIC	100 mg IV, then 50 mg IV every 12 hours	Use of higher doses can be associated with an increased risk of nausea and vomiting
Linezolid	AUC:MIC, $T_{>MIC}$	600 mg IV/PO every 12 hours	Highly variable pharmacokinetic profile, initial daily doses could be 50% higher in morbidly obese patients
Tedizolid	AUC:MIC	200 mg IV/PO every 24 hours	Short-course therapy (6 days); limited clinical experience, but dose adjustment in obesity is unlikely

AUC:MIC = AUC-to-MIC ratio; $C_{max}:MIC$ = C_{max} -to-MIC ratio; TDM = therapeutic drug monitoring; $T_{>MIC}$ = time above the MIC.

Table 1 Summary of antibiotic characteristics for agents used to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections

Drug class	Drug	Pharmacodynamic target	Typical adult dosage	Dosage in obesity	Evidence to support altered dosing strategy*
Cephalosporin	Ceftaroline	T>MIC	600 mg IV every 12 hours	Consider 600 mg every 8 hours dosing if there is concern of inadequate exposure in severe MRSA infections	+
Lincosamide	Clindamycin	T>MIC	300–900 IV every 6–8 hours (maximum; 2,700 mg/day) 150–600 mg PO every 6 hours	Consider 900 mg every 8 hours or at least 10 mg/kg/day depending on infection severity	+
Glycopeptide	Vancomycin	AUC:MIC; T>MIC	Maintenance dose: 15–20 mg/kg IV every 8–12 hours	Consider 20–25 mg/kg loading dose, then 10–15 mg/kg IV every 12 hours (maximum single dose of 2 g and maximum total daily dose of 4.5 g); adjusted by TDM for AUC targets Consider empiric dosing nomogram by Crass et al followed by TDM for AUC targets ⁴⁸	+++
Lipoglycopeptide	Dalbavancin	AUC:MIC	1,000 mg IV followed by 500 mg IV one week later OR 1,500 mg IV once	No dosage adjustment	+
	Oritavancin Telavancin	AUC:MIC AUC:MIC, C _{max} :MIC	1,200 mg IV once 10 mg/kg IV every 24 hours	No dosage adjustment No dosage adjustment; consider dose cap of 750–1,000 mg	++ ++
Cyclic lipopeptides	Daptomycin	AUC:MIC, C _{max} :MIC	4–10 mg/kg IV every 24 hours	Consider dosing based on adjusted body weight or capping at 1 g Clinicians should weigh the risk/benefit of potential underdosage when using adjusted body weight or dose capping	++
Tetracycline	Doxycycline	AUC:MIC	100–200 mg IV/PO twice daily	No dosage adjustment	ND
Glycylcycline	Tigecycline	AUC:MIC	100 mg IV loading dose followed by 50 mg IV twice daily	Consider higher dose; 200 mg IV loading dose followed by 100 mg twice daily; however, may have increased nausea and vomiting or other toxicities	+
Oxazolidinone	Linezolid	AUC:MIC, T>MIC	600 mg IV/PO every 12 hours	No dosage adjustment	+

Antimicrobial class	Dosing recommendations in obese patients with pneumonia	References
Penicillins	Higher doses of piperacillin and tazobactam and longer infusion time of up to 4 h.	[9,10 ^a]
Cephalosporins	The upper limit of normal doses is recommended.	[11 ^a]
Carbapenems	The upper limit of normal doses with extended infusions over approximately 3–4 h is recommended.	[12 ^a ,13,14]
Fluoroquinolones	Dose adjustment is probably not warranted for levofloxacin and moxifloxacin. Doses of up to 800 mg every 12 h of ciprofloxacin should be considered in morbidly obese patients.	[4 ^a ,15–17]
Macrolides	Standard doses are recommended. Whether higher doses and longer durations should be used remains uncertain.	[4 ^a]
Aminoglycosides	The loading dose should be based on adjusted or lean body weight with subsequent dose and interval based on kidney function and drug level.	[18,19]
Vancomycin	The loading dose is 25–30 mg/kg of total body weight in seriously ill patients. Maintenance dose is 15–20 mg/kg of total body weight every 8–12 h, not to exceed 2 g per dose for patients with normal kidney function. Serum trough concentration should be measured prior to the fourth or fifth dose. Target trough concentrations of 15–20 µg/ml are recommended. Doses >1.5 g should be infused over ≥1.5 h.	[20]
Linezolid	Standard linezolid dosing with consideration of continuous infusion is recommended.	[21,22 ^a]
Colistin	Dosing colistin using ideal body weight is recommended. Loading doses are suggested.	[23,24]
Voriconazole	Dosing based on adjusted or ideal body weight is recommended.	[25,26 ^a ,27]
Oseltamivir	Early standard oseltamivir dosing is recommended with dose increase to 150 mg every 12 h in severe disease and normal kidney function.	[28,29]

Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults

Pharmacotherapy 2017;37(11):1415–1431

Table 3. Recommended Antimicrobial Dosing in Obesity

Drug	Maximum dose ^a	Study type ^b			Comments
		Case studies	PK/PD studies	Clinical outcomes	
β-lactams					
Penicillins					
Amoxicillin	No data				<ul style="list-style-type: none"> Consider upper limit of normal dosing in severe infections^c (e.g., up to 1 g PO q8h) Consider upper limit of normal dosing in severe infections^c (e.g., up to 2 g q4h) Single study with 6 patients: higher Vd but decreased Vd/kg_{TBW}. Cl unchanged Single case report in critically ill obese patient: consider upper end of normal dosing in severe infections^c (e.g., up to 2 g q4h) Prolonged infusions preferred for critically ill obese patients High-dose prolonged infusion if critically ill, obese, with Cl_{cr} > 100 ml/min
Ampicillin	Insufficient data	●			
Nafcillin	Insufficient data	●			
Piperacillin-tazobactam	Up to 4.5 g q8h (prolonged infused over 4 hrs) or 4.5 g q6h (30-min infusion)	●	●	●	
Cephalosporins					
Cefazolin	Insufficient data	●	●		<ul style="list-style-type: none"> Consider upper limit of normal dosing in severe infections (e.g., up to 2 g q8h [option for continuous infusion],¹¹ or 1.5–2 g q6h intermittent dosing) In posttrauma critically ill patients, data suggest 2 g q6h if Cl_{cr} > 215 ml/min¹² Consider upper end of normal dosing in severe infections^c (e.g., 500–1000 mg q6h)
Cephalexin	No data				
Cefepime, ceftazidime	Up to 2 g q8h prolonged infusion	●			
Ceftazidime/avibactam Ceftolozane/tazobactam	No change No change		● ●		
Carbapenems					
Doripenem	No change		●		<ul style="list-style-type: none"> Consider extended infusion if targeting a higher PD end point of 100% fT > MIC or with less susceptible pathogens (i.e., MIC > 2) Use caution in renal impairment and with high doses (1 g q6h): increased risk of seizures Prolonged infusion if critically ill, obese with Cl_{cr} > 100 ml/min, if targeting a higher PD end point of 100% fT > MIC, or infections with less susceptible pathogens (i.e., MIC > 2)
Ertapenem	No change		●	●	
Imipenem	No data				
Meropenem	Same dose: consider prolonged infusion for critically ill patients	●	●		

Table 3 (continued)

Drug	Maximum dose ^a	Study type ^b			Comments
		Case studies	PK/PD studies	Clinical outcomes	
Monobactam Aztreonam	Insufficient data	●			<ul style="list-style-type: none"> Single case report suggests higher dosing needed Consider upper end of normal dosing in severe infections^c (e.g., 2 g q6–8h)
Fluoroquinolones Ciprofloxacin	In critically ill septic patients on CRRT with organisms with MICs > 0.5 mg/L (e.g., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>): > 90 kg: 400 mg IV q8h 750 mg q24h	●	●		<ul style="list-style-type: none"> Insufficient data except as noted in critically ill septic patients on CRRT Consider upper end of normal dosing in severe infections^c (e.g., up to 400 mg IV q8h or 750 mg PO q12h)
Levofloxacin		●	●		<ul style="list-style-type: none"> PK reportedly unaltered by obesity; however, serum levels may be sensitive to Cl_{cr}: 1000 mg q24h has been suggested for $Cl_{cr/IBW} > 110$ ml/min to target gram-negative pathogens
Moxifloxacin	No change		●		
Aminoglycosides Amikacin	Use $ABW_{0.4}$ for initial dose		●		<ul style="list-style-type: none"> Adjust by TDM
Gentamicin	Use $ABW_{0.4}$ for initial dose		●		<ul style="list-style-type: none"> Adjust by TDM
Tobramycin	Use $ABW_{0.4}$ for initial dose		●		<ul style="list-style-type: none"> Adjust by TDM
Polymyxins Colistin methanesulfonate	Use IBW		●		<ul style="list-style-type: none"> Maximum dose of 360 mg/day to limit the risk of nephrotoxicity
Polymyxin B	Limited data. Consider $ABW_{0.4}$, especially in upper end of dosing range		●		<ul style="list-style-type: none"> Consider maximum dose 200 mg or 2 million units/day to limit risk of toxicity
Anti-MRSA agents Ceftaroline	No change		●	●	<ul style="list-style-type: none"> Consider q8h if targeting 50% $fT > MIC$ for MRSA
Clindamycin	IV: 600 mg q6h or 900 mg q8h PO: 450–600 mg q6h or 600–900 mg q8h		●	●	<ul style="list-style-type: none"> Studies from prosthetic joint infection and SSTI suggest increased doses warranted Manufacturer maximum: 2700 mg/day in severe infections; 4800 mg/day given by intermittent or continuous infusion for life-threatening infections¹³
Dalbavancin	No change		●	●	
Daptomycin	Same weight-based dose but use $ABW_{0.4}$	●	●	●	<ul style="list-style-type: none"> Caution in renal insufficiency, dialysis. Monitor CKs and signs of myopathy.
Linezolid	No change	●	●	●	
Oritavancin	No change		●		

(continued)

Drug	Maximum dose ^a	Study type ^b			Comments
		Case studies	PK/PD studies	Clinical outcomes	
Sulfamethoxazole/trimethoprim	SSTI or severe/complicated UTI: up to 320 mgTMP PO q12h or 8–10 mgTMP/kg _{ABW} /day in divided doses		●	●	<ul style="list-style-type: none"> Limited data to guide optimal dosing weight Consider ABW_{0.4} when using high doses (e.g., > 8 mg/kg/day)
Tedizolid	No change		●		
Telavancin	Same dose; consider a maximum of 1000 mg/dose		●	●	<ul style="list-style-type: none"> Increased systemic exposure may be related to acute kidney injury These are tentative dosing recommendations pending results of an ongoing phase I trial (NCT02753855)
Tigecycline	No change		●	●	
Vancomycin	Load: 20–25 mg/kg _{TBW} (consider a maximum of 2.5 g) Maintenance: 10–15 mg/kg _{TBW} q12h* initially (consider a maximum of 2 g/dose), then adjust by TDM Consider 10–12.5 mg/kg _{TBW} q12h* if BMI ≥ 40 kg/m ² *May convert to q8h regimen based on adequate renal function (e.g., Cl _{cr} > 120 ml/min) and age Consider an initial maximum daily dose of 4.5 g (including load)	●	●		<ul style="list-style-type: none"> Alternative approach using ABW_{0.4}: loading dose 25–30 mg/kg_{ABW}, initial maintenance dose ~15 mg/kg_{ABW} q12h* Loading doses commonly ranged from none to 3 g; daily doses commonly ranged 2–4 g or 20–30 mg/kg_{TBW}/day (Table S2) Adjust doses by TDM (peak and trough) using software utilizing Bayesian methods and AUC targets. <ul style="list-style-type: none"> If calculating without software, see reference for equations¹⁴ If only measuring troughs, more cautious and frequent initial monitoring of levels may be warranted

ABW = adjusted body weight; ABW_{0.4} = adjusted body weight using a correction factor of 0.4; AUC = area under concentration; BMI = body mass index; CK = creatinine phosphokinase; Cl_{cr} = creatinine clearance; CRRT = continuous renal replacement therapy; IBW = ideal body weight; IV = intravenous; MIC = minimum inhibitory concentration (mg/L); MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PD = pharmacodynamic; PK = pharmacokinetic; PO = oral; SSTI = skin and soft tissue infections; T > MIC = duration of a dosing interval for which the antibiotic concentration remains above the MIC of the known or suspected pathogen; TBW = total body weight; TDM = therapeutic drug monitoring; TMP = trimethoprim; UTI = urinary tract infection; Vd = volume of distribution.

^aDoes not include dose adjustments for renal and/or hepatic impairment. Doses listed are within usual safety margins. Lower doses may be sufficient in mild infections (e.g., UTI). Dosages are based on the provided references and/or the authors' opinion, and should not replace clinical judgment. Cl_{cr} assumes calculation using ABW_{0.4} unless specified in table.

^bDots represent types of studies available and not quantity. Table S2 summarizes the studies used in developing dosing guidance.

^cDosing recommendations are for severe or deep-seated infections based on similarities in PK profile (Table S3) and dosing recommendations with other antibiotics of the same class when data are insufficient or lacking in obese patients.

- Vankomisin

- TVA göre 25- 30 mg yükleme (maksimum 2.5 gr)
- 15-20mg/ kg 8-12 saat ara ile (Maksimum 2 gr/ gün)
- TDM dozu 15-20 µg/ml (48 saatten sonra öneriliyor)
- Doz > 1.5 gr ise en az 1.5 saatlik infüzyon
- Yükleme dahil başlangıç dozu 4.5 gr' ı geçmemeli

- Beta Laktamlar

- Pip-Tazo, meropenem yüksek doz ve uzamış infüzyon (3-4 saat)
- Ertapenem standart doz rejimi öneriliyor

- Aminoglikozidler

- DVA bazlı ağırlık hesabı ile verilmeli
- TDM devam dozları için öneriliyor

- Kinolonlar

- Moksifloksasin ve levofloksasin standart dozlarla öneriliyor
- Siprofloksasin ciddi infeksiyonlarda sürekli renal replasman tedavisi alanlarda
3x 400 mg öneriliyor

- Polimiksinler

- Kolistin İVA bazlı ağırlık ile günlük doz 360 mg aşmayacak şekilde önerilir
- Polimiksin B verileri sınırlı; DVA ile maksimum 200 mg günlük doz olacak şekilde öneriliyor

- Daptomisin; DVA ile kilo bazlı öneriliyor , myopati açısından izlenmeli

- Linezolid ve tigesiklin standart dozlarında öneriliyor

SONUÇ

- Kritik ve obez hastalardaki ile patofizyolojik değişiklikler antimikrobiklerin PK' sını değiştirerek suboptimal konsantrasyonlar ile sonuçlanır
- Değişen bu özellikler hedeflenen PD değerleri için kişiselleştirilmiş doz düzenlemesini gerektiriyor
- Kritik obes hastalarda antimikrobiyallerin farmakokinetiğini analiz eden çok sayıda kaliteli çalışma yok, küçük hasta gruplarını kapsıyor ve çalışmalar kendi içinde bile heterojen öneriler içeriyor
- Tedavi dozları bu hasta gruplarında günlük yeniden değerlendirilmeli ve mümkünse TDM ile desteklenmelidir.

SABRET...!

*Dibi yosun tutan denizlerle
ilgilenme. Sen dağları seyret...!
Yenik düşüyorsan özlemlerine
aldırma, kalbindeki o uçsuz
bucaksız sevgiyi hisset...!
Işıklar sönmüşse ve karanlıksa
ona da aldırma, ay ışığını seyret...!
SABRET... ! Sabret ki herşey
hissettiğin kadar derin ve sonsuz
olsun...! Sabretki herşey gönüince
olsun...!*

Mevlana

