

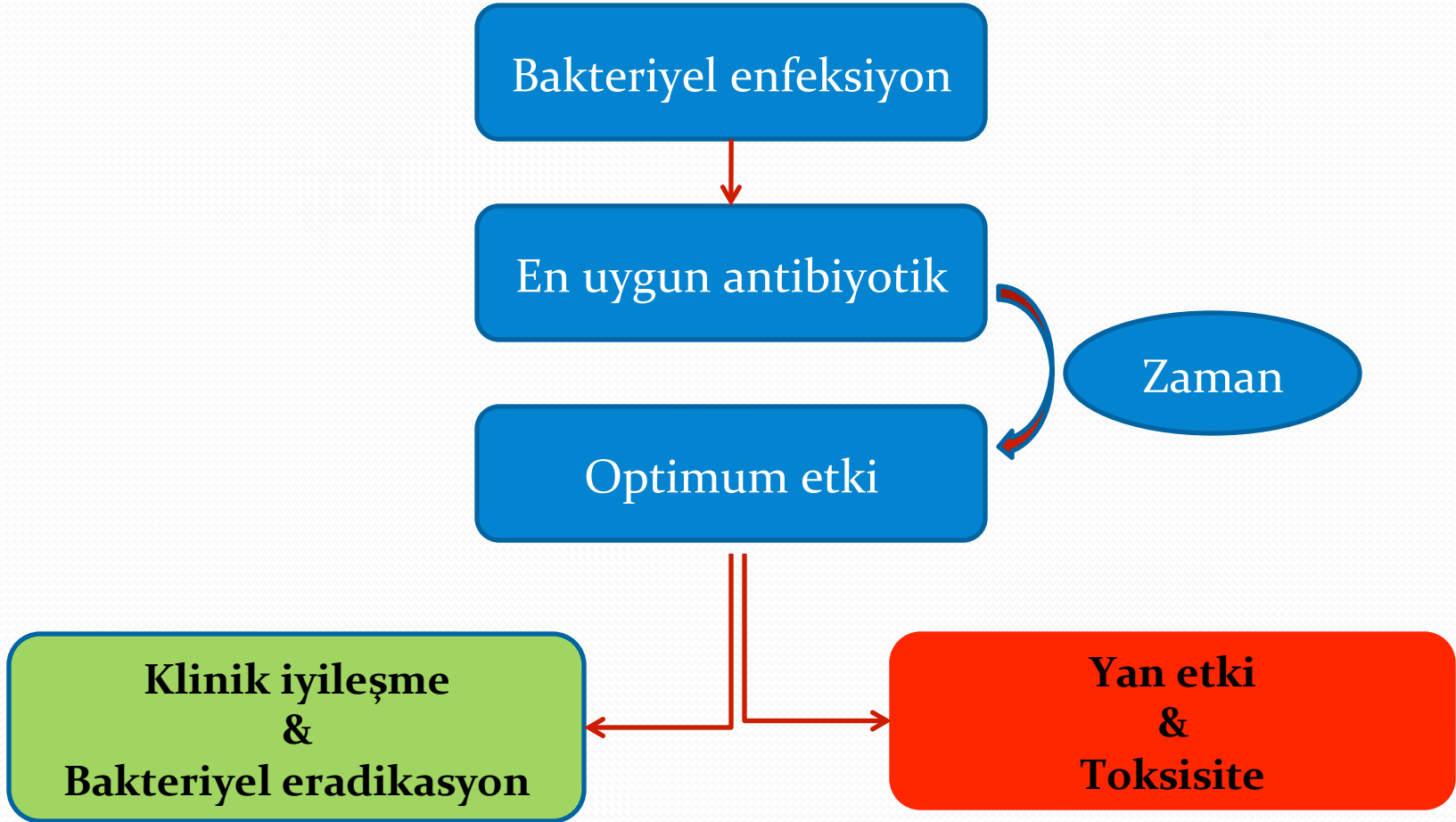
Organ yetmezliklerinde antibiyotik kullanımı

Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sunum akışı

- Antibiyotiklerin **farmakokinetik ve farmakodinamik** özellikleri
- Yetmezliklerde antibiyotik yönetimi
 - **Karaciğer yetmezliği**
 - **Hipoalbuminemi**
 - **Kronik böbrek yetmezliği**
 - Hemodiyaliz
 - Periton diyalizi
 - **Sürekli renal replasman tedavisi**

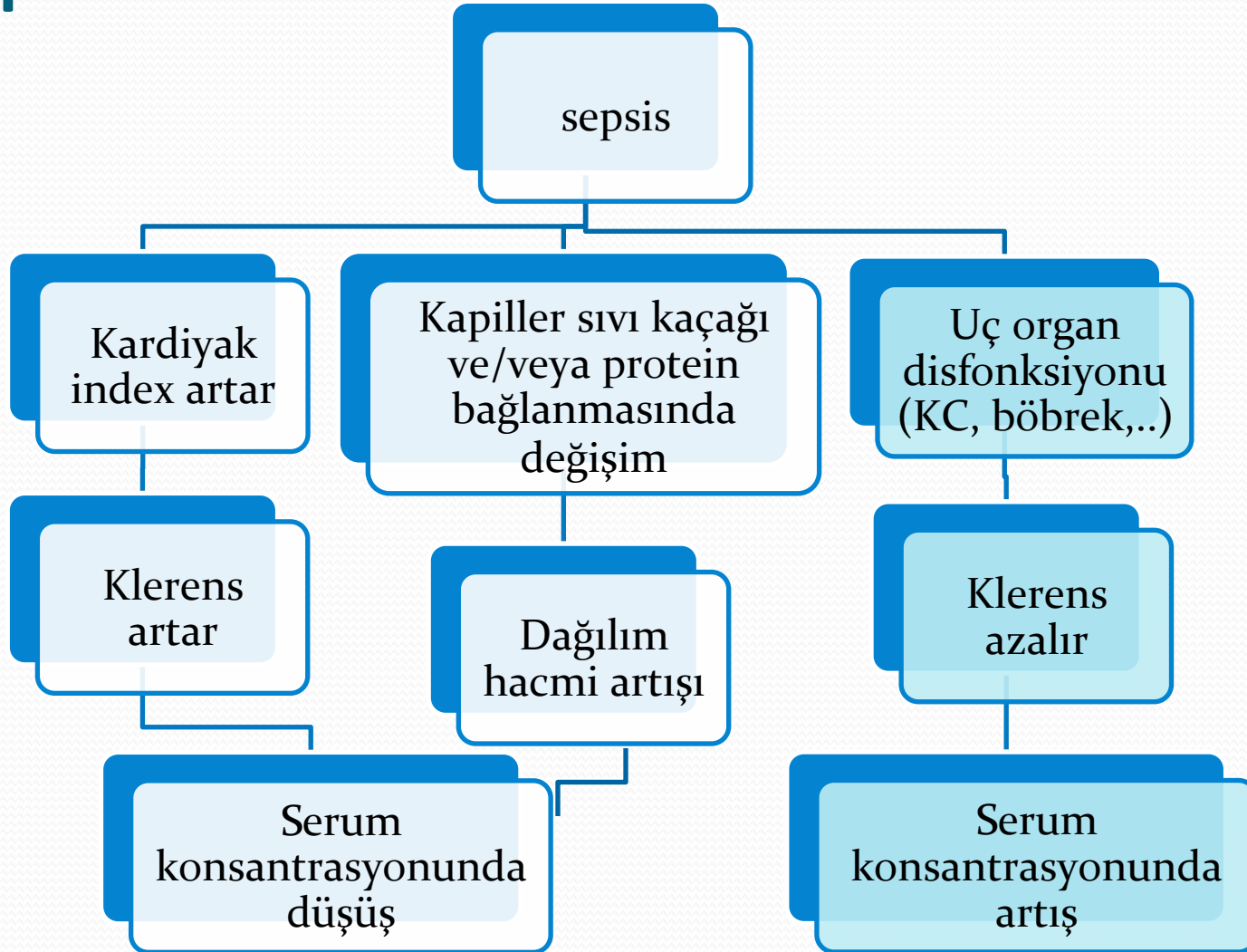
Organ yetmezliklilerde klinik yaklaşım



Kritik hasta – ilaç farmakokinetiği



Sepsis ve FK/FD etki



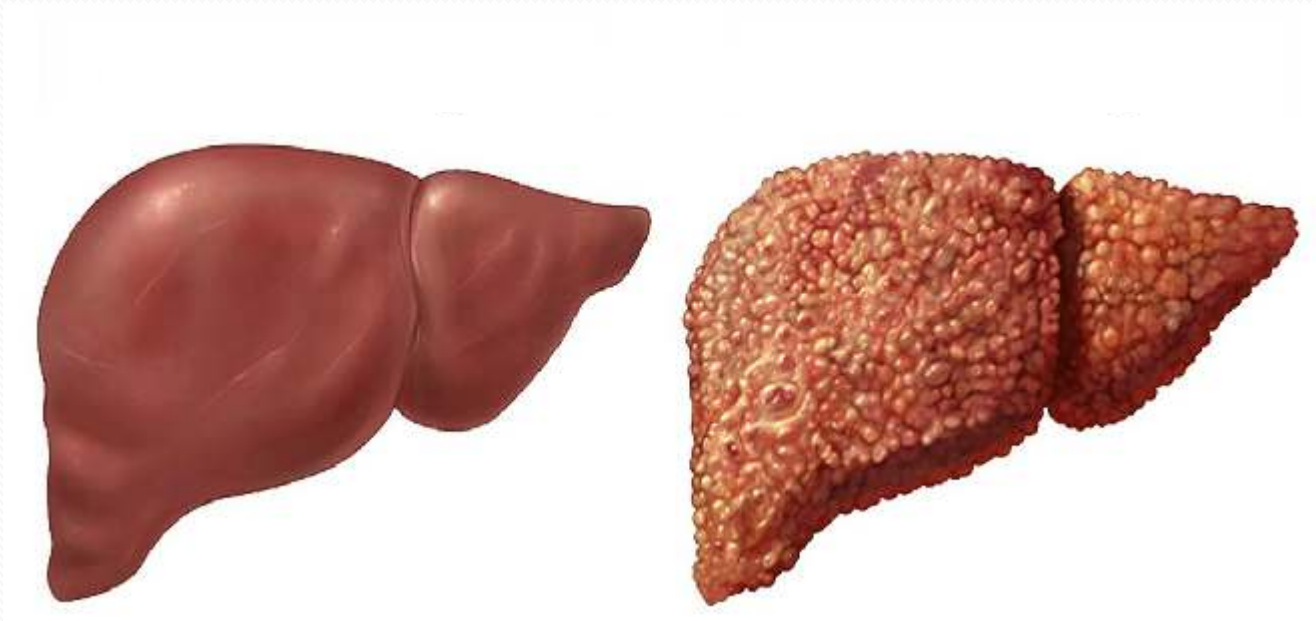
YBÜ ve antibiyotik farmakokinetiği

	Hidrofilik antibiyotikler	Lipofilik antibiyotikler
Normal durum	<ul style="list-style-type: none">•Düşük dağılım hacmi•Eliminasyon böbrek•Hücre içi etkinlik az	<ul style="list-style-type: none">•Yüksek dağılım hacmi•Eliminasyon karaciğer•Hücre içi etkinlik iyi
YBÜ	<ul style="list-style-type: none">•Dağılım hacmi artar•Böbrek fonksiyonuna bağlı eliminasyon artar veya azalır	<ul style="list-style-type: none">•Dağılım hacmi büyük oranda değişmez•KC fonksiyonuna bağlı eliminasyon artar veya azalır
Örnekler	Beta laktamlar Aminoglikozitler Glikopeptidler Linezolid Kolistin	Florokinolon Makrolidler Linkozamidler Tigesiklin

Zaman ve konsantrasyona göre etkinlik

	Zamana bağıl etkililer	Konsantrasyona bağıl etkililer	Zaman ve konsantrasyon etkililer
Parametre	$T > MİK$	$C_{maks}/MİK$	$AUC/MİK$
Etki artırmak için	Doz sıklığı veya İnfüzyon süresi ↑	Doz artırılır	Doz sıklığı artırılır Sürekli infüzyon
Organ yetmezliği	Düşük doz Sürekli infüzyon	Doz aralığı genişletilir	Düşük doz sürekli infüzyon
	Penisilinler, sefalosporinler, vankomisin, Eritromisin, Klaritromisin, Karbapenemler, Aztreonam linezolid	Aminoglikozitler Florokinolonlar Metronidazol Daptomisin Telitromisin	Aminoglikozitler Florokinolonlar Metronidazol Azitromisin Glikopeptidler Tetrasiklinler Tigesiklin Linezolid

Karaciğer yetmezliği



İlaç ve Karaciğer

- İlaç metabolizmasının primer organı
 - Safra ile değişmeden atılır
 - Biyotransformasyon (enzimlerle kimyasal değişim)
 - İlaç inaktif formlara dönüşür
 - Ön ilaç, etkin forma dönüşür
 - Faz I reaksiyonlar
 - Oksidasyon (sitokrom enzimleri)
 - Redüksiyon
 - Demetilasyon
 - Faz II reaksiyonlar
 - Konjugasyon; glisin, glukuronid sülfat

Kritik hastalarda karaciğer

- Karaciğer bozukluğu %54
 - Hipotermi
 - Hipotansiyon
 - Sepsis
- Fizyopatoloji
 - Karaciğer hücresi nekrozu
 - Portosistemik kollateral şantlar
 - İlaç bağlayan protein konsantrasyonunda azalma
 - İlaç dağılım hacminde değişim
 - İlaç metabolizma ve eliminasyonunda bozulma

Power BM, et al. Clin Pharmacokinet. 1998;34(1):25-56.
Amarapurkar DN. Int J Hep.2011

Child-Pugh skoru

Klinik Özellik	Puan:1	Puan:2	Puan:3
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Albümin	>3.5gm/dl	2.8 - 3.5 gm/dl	<2.8gm/dl
Total Bilirubin	<2 mg/dl	2-3 mg/dl	>3 mg/dl
Asit	Yok	Hafif	Orta
Pt Uzaması / INR	<4/<1.7	4-6/1.7-2.3	>2.3

Skor	Sınıf
5-6	A
7-9	B
>9	C

Skor ve ilaç metabolizma bozukluğu doğru orantılı

KC yetmezliğinde antibiyotik

- Hepatoselüler enzim aktivitesinde azalma
 - Etkin ilaç oluşamayabilir
 - Atılımı azalabilir
- Karaciğer kan ve/veya safra akımında azalma
 - İlaç metabolizması etkilenir
- İlaç klerensinde azalma
 - Toksikite

Lipofilik antibiyotikler

Florokinolonlar

Makrolidler

Linkozamidler

Tigesiklin

Sirotik hastalarda ilaç toksisitesi

400 sirotik hasta (> 2/3 alkolik, herbirinde ortalama 6 ek hastalık var)

- Her biri ort 5 ilaç alıyor ve 3'ü KC'de metabolize oluyor
 - %28 en az bir ilaç yan etkisi
 - %13'ü Child-Pugh sınıf C
 - %21.5'i ağır veya hastane yatışı gerekli
- En sık görülen yan etkiler
 - Hiperkalemi %18.2
 - Hipoglisemi %17.4
 - Kanama riski artışı %12.9
 - Solunum depresyonu %7.6
 - Nefrotoksisite %6.8
 - Kardiyotoksisite %6.8

Hepatotoksitate insidansi

Ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin	Tetracycline	Erythromycin, clarithromycin and penicillins	Co-trimoxazole and amoxicillin/ clavulanate	Telithromycin and trovafloxacin
Isolated cases and ≤ 0.00007	≤ 0.0002	≤ 0.004	≤ 0.02	Acute liver failure, high mortality ? Withdrawal or severe restriction does not allow calculating true incidences

Andrade RJ, et al. J Antimicrob Chemother 2011; 66(7): 1431-1446.

Sirotik hastalarda kardiyotoksisite

- Sirotik hastalarda **bazal Q-T uzunluđu fazla**
 - Transjugular intrahepatik portosistemik shunt takıldıktan sonra Q-T uzunluğu artıyor
- Q-T uzunluğuna neden olan ilaçlar dikkatli kullanılmalı
 - **Eritromisin**
 - **Kinolonlar**

Vuppalanchi R, et al. J Clin Gastroenterol 2011; 45: 638-42.

Karaciğer yetmezliğinde oral antibiyotik

- İlaç **absorpsiyonu** değişir
 - Mukozal inflamasyon
 - Portal hipertansif gastropatiye bağlı ödem
 - Mide boşalımında gecikme
- Assit ve ödem
 - Vd'yi etkiler
 - **Biyoyararlanım ve yarılanma zamanı** etkilenir

Delco F, et al. Drug Saf 2005; 28: 529-45

Karaciğerden ilk geçiş etkisine göre

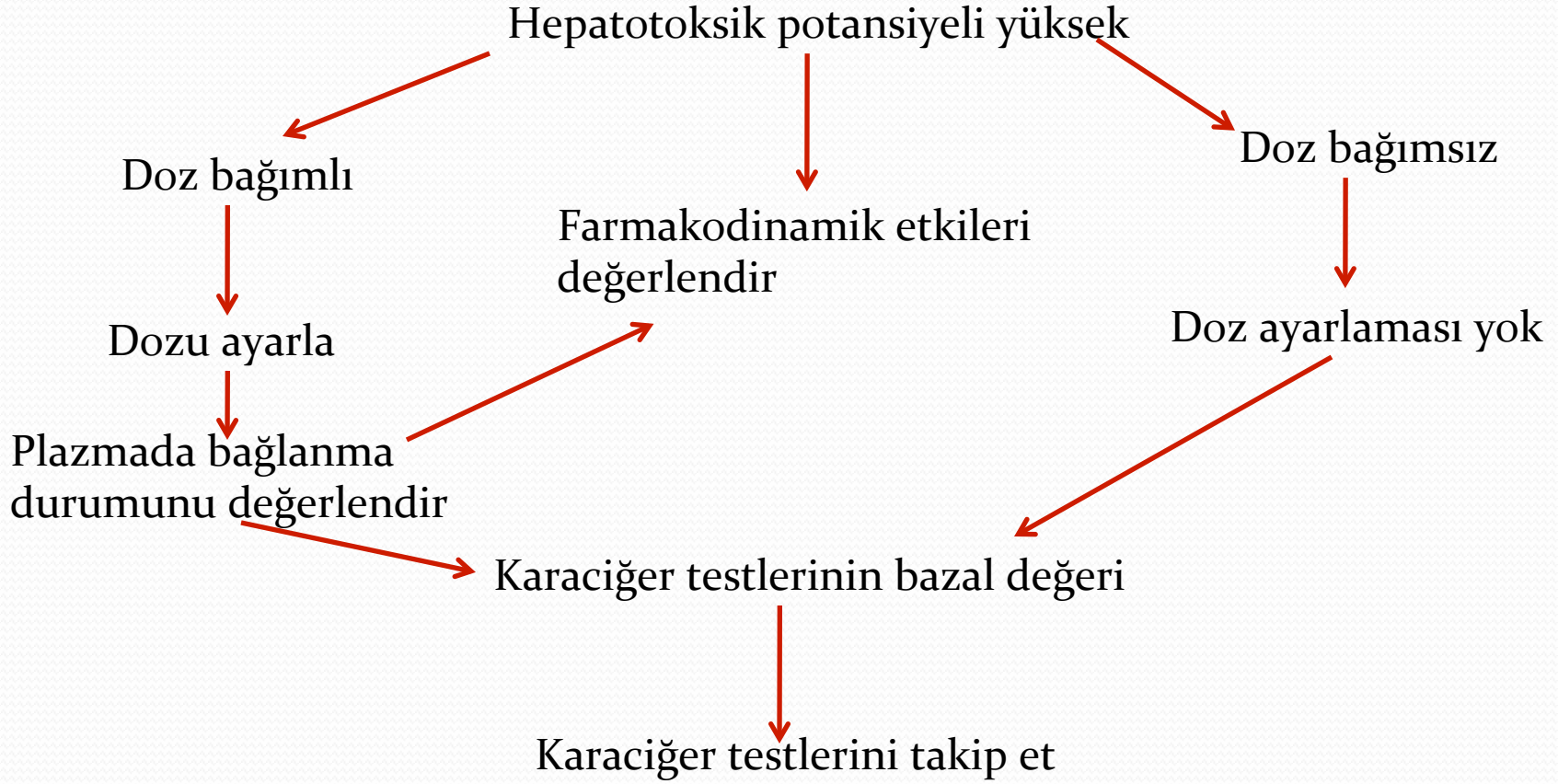
KC ilk geçiş etkisi	İlk doz	İdame doz	açıklama	Örnek
Yüksek	azalt	FK çalışmalarına göre düzenle	Biyoyararlanım artar, KC atılımı azalır	
Orta	normal doz aralığının alt sınırından	Azalt		ciprofloxacin, erythromycin, itraconazole
Düşük	Normal	Normal*	Biyoyararlanım etkilenmez	

- *Hipoalbuminemi varsa doz azaltılır

Karaciğer yetmezliğinde intravenöz antibiyotik

- Başlangıç dozu normal doz verilmeli
- Sonraki dozlar karaciğer eliminasyonuna göre azaltılmalı
Verbeeck RK. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64: 1147-61
- Asit ve proteine bağlanmadaki değişime bağlı, yüksek Vd'den etkilenen antibiyotikler
 - Ertapenem
 - Daptomisin
 - İlk 24-48 saat yüksek doz verilmeli
Lewis JH, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(12):1132-1156.
- Hipoalbuminemi varsa
 - Bolus parenteral uygulamada dikkat
 - Serbest ilaç konsantrasyonu orantısız yüksek
Roberts JA, et al. Clin Pharmacokinetics 2013; 52: 1-8.

Karaciğer yetmezliğinde antibiyotik yönetimi



Karaciğer yetmezliğinde antibiyotik yönetimi -2

- Hepatotoksisiteyi dikkate al
- Kullanılan antibiyotiğin ekstrahepatik toksisite ihtimalini değerlendir
 - Aminoglikozitlerin nefrotoksik aktivitesi artar
- Nefrotoksik antibiyotiklerle kombinasyondan kaçın

Karaciğer yetmezliğinde antibiyotik yönetimi -3

- Antibiyotik serum düzeyi takibi
 - Terapötik etkiden ödün vermeden doz azaltılabilir
 - Direnç
- Karaciğer dışı yoldan atılan antibiyotik seçimi

Karaciğer hastalığında kullanılmaması gereken preperatlar

Antibiyotik	Açıklama
Kloramfenikol	Yarılanma süresi uzar ve K.İ toksisitesi artar
Eritromisin, azitromisin	kolestaz
Tetrasiklin	Doz ilişkili hepatotoksisite
Antitüberküloz tedavide kombinasyonlar ve pirazinamid	
Griseofulvin	Kontrendike
Nalidiksik asit	
Nitrofurantoin	Uzun süre kullanımda

Karaciğer yetmezliğinde kullanılırken çok dikkat edilmesi gerekenler

- Piperacillin
- Ceftazidime
- Ceftriaxone
- Cefoperazone
- Cefoperazone + Sulbactam
- Nalidixic acid
- Pefloxacin
- Gatifloxacin
- Erythromycin
- Roxithromycin
- Azithromycin
- Tetracycline
- Cotrimoxazole + Trimethoprim
- Metronidazole
- Ketoconazole & other azoller

Hepatotoksik antibiyotikler

Hepatoselüler hasar	Kolestatik hasar	Fulminant KC yetm
Chloramphenicol, Clindamycin	Penicillin G, Oxacillin, Cloxacillin, AMC, Floksasilin	sulfonamidler
Penicillin G, Amoxicillin	Sefalosporinler	Kotrimoksazol
Oksasilin, ampisilin	Eritromisin, Klaritromisin	Ketokonazol
Kotrimoksazol	Kotrimoksazol	PAS
AmpB	Nitrofurantoin	Trovafloksasin
Ketokonazol, itrakonazol	Griseofulvin	
INH, Rif, Etionamid, Pirazinamid	5-Florositozin	
Trovafloksasin	Trovafloksasin	

takibi

- ALT, PZ, bilirubin, albümin takibi yap
 - Antibiyotik dozunu ayarlamak için **net sınır yok**
- ALT **3xULN** kat yükseklik + Bilirubin **2xULN** yükseklik
 - Yaklaşık %10 mortalite
- **İlacı ne zaman keselim?**
 - ALT veya AST > 8xULN
 - ALT veya AST > 5xULN (2 haftadan fazla)
 - ALT veya AST > 3xULN ve (bilirubin >2xULN veya INR >1.5)
 - ALT veya AST >3xULN + halsizlik, bulantı, kusma, sağ üst kadran ağrısı, ateş, döküntü ve/veya eozinofili (>5%)

Andrade RJ, et al. J Antimicrob Chemother 2011; 66(7): 1431-1446

FDA, Drug safety, Guidance for Industry..

2009

Karaciğer yetmezliği – TBC tedavisi

- Antitüberküloz tedavi ile %10 hepatotoksisite
- **Rifampisin**
 - Bilürubin yüksekliğine neden olur
- **Sirotik hastalarda Rif + INH temelli tedavi**
 - Tedaviyi tamamlayamama
 - Hepatotoksisite
 - Mortalite



Lewis JH, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(12):1132-1156.

Karaciğer yetmezliği – TBC tedavisi 2

- **Child sınıf A**

- Normal tedavi, yakın takip veya
- INH +Rif + EMB (2 ay) idame: INH +Rif (7 ay)

- **Child sınıf B**

- Pirazinamid verilmemeli
- INH + Rif kombinasyonu yapılmamalı
- INH veya Rif + Ethambutol + Kinolon 12-18 ay

- **Child sınıf C**

- Pirazinamid, INH, Rif verilmemeli
- Etambutol + Kinolon + İkinci sınıf TBC ilaç 18-24 ay

Lewis JH, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(12):1132-1156.
ATS/CDC/IDSA Clinical Practice Guidelines for Drug-Susceptible TB 2016

Hipoalbuminemi



Hipoalbuminemi

- Albumin – Antibiyotik bağlanmasının önemi
 - Sadece serbest antibiyotik etkindir
 - Sadece serbest ilaç dokulara geçer ve ilaç dağılım hacminin önemli bir kısmını etkiler
 - Sadece serbest ilaç vasküler kompartmandan elimine olabilir
- **Hipoalbuminemi FK/FD etkisi**
 - Ekstravasküler alana ilaç daha hızlı ve fazla geçer
 - İntravasküler total konsantrasyonu azalır
 - Klerens hızlanır

Hipoalbuminemi FK/FD etkisi

- Hidrofilik ilaçlar daha fazla etkilenir
- Zamana bağlı etki edenlerde **T > MIC azalır**
- Konsantrasyona bağlı etki edenlerde **C_{max} azalır**
- Zaman ve konsantrasyon etkililerde **AUC azalır**
- Proteine yüksek oranda bağlanan antibiyotikler dikkatli kullanılmalı

Proteine bağlanma oranları (%)

> %70 bağlananlar	%30 -70 bağlananlar	< %30 bağlananlar
Sefazolin (85-95)	Azitromisin (7-51)	Amikasin (0-11)
Sefonisid (98)	Aztreonam (60)	Gentamisin (<30)
Sefoperazon (90)	Sefotaksim (40)	Amoksisilin (17-20)
Seftriakson (85-95)	Sefuroksim (33-50)	Ampisilin (15-25)
Klindamisin (90)	Siprofloksasin (20-40)	Sefepim (16-19)
Dalbavansin (93)	Klaritromisin (42-50)	Seftazidim (17)
Daptomisin (90-93)	Kloramfenikol (60)	Kolistin (<10)
Dikloksasilin (97)	Levofloksasin (50)	Doripenem (8)
Doksisiklin (93)	Moksifloksasin (30-50)	Fosfomisin (0)
Eritromisin (73-81)	Nitrofurantoin (40)	İmipenem (20)
Ertapenem (85-95)	Benzilpenisilin (65)	Meropenem (2)
Teikoplanin (90-95)	Piperasilin (30)	Metronidazol (<20)
Tigesiklin (71 - 89)	Vankomisin (30-60)	Polimiksin B (<10)

Ulldemonilins M, et al. Clin Pharmacokinet 2011; 50 (2): 99-110

Hipoalbuminemi ve etkisi

- **Seftriakson**
 - Dağılım hacmi ve eliminasyon artar
- **Flukloksasilin**
 - Standart doz 2gr i.v. bolus verildiğinde 4 saatte MSSA için etkin serum düzeyinin altına düşer
- **Ertapenem**
 - Vd ve eliminasyon ikiye katlanır
 - AUC normal popülasyonun yarısına düşer
 - Hastaların yarısında etkili olduğu $T > MIC$ %40 değerine ulaşamıyor

Joynt GM, et al. J Antimicrob Chemother 2001;47 (4): 421-9

Ulldemolins M, et al. J Antimicrob Chemother 2010; 65 (8): 1771-8

Burkhardt O, et al. J Antimicrob Chemother 2007; 59 (2): 277-84

Hipoalbuminemide bazı öneriler

Antibiyotik	Standart YBÜ dozu	Önerilen Yükleme doz	Önerilen idame doz
Aztreonam	3x1 gr	3x2 gr (3 doz)	4x1 gr
seftriakson	2x1 gr	2 gr (ilk doz)	3x1 gr
Flukloksasilin, Dikloksasilin, Kloksasilin	4x2 gr	2 gr (ilk doz)	8-12 gr /24 saat Sürekli infüzyon
Ertapenem	1x1 gr	2 gr (ilk doz)	2 x 1 gr
Vankomisin	2x1 gr	20-30 mg/kg (ilk)	2x 1.5 gr veya 3 gr sürekli infüzyon
Daptomisin	1x 4-6 mg/kg	6-8 mg/kg	1x6 mg/kg

Ulldemonilins M, et al. Clin Pharmacokinet 2011; 50 (2): 99-110

Böbrek yetmezliği



Kronik böbrek yetmezliği

- Kalıcı nefron kaybına bağlı kalıcı fonksiyon bozukluğu

Evre	GFR ml/dak	Böbrek yetersizliği
1	120 - 90	Yok
2	90 - 60	Hafif
3	60 - 30	Orta
4	30 - 15	Ağır
5	15 - 0	Preterminal, diyaliz ihtiyacı

KBY- FK etki (ilaç dağılımı)

Normal dozda verilen antibiyotik

Ödem veya asit

Vd artar

Plazma düzeyi azalır

Tedavi başarısızlığı

Dehidratasyon veya kas kaybı

Vd azalır

Plazma düzeyi artar

Toksisite

Hemodiyalizde sıvı kaybı veya ilaç kaybı

KBY – FK etki (Atılım)

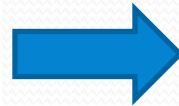
- GFR ↓ → böbrek atılım ↓ → Plazma $T_{1/2}$ ↑

Hidrofilik antibiyotikler

Beta-laktamlar

Glikopeptidler

Aminoglikozidler



Sınırlı Vd

Atılım böbrek

Atılım **azalır**

Antibiyotik kullanımında temel prensipler

- Böbrek **yetmezliğinin düzeyi** belirlenmeli
 - Kreatin klirensi
 - *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) eşitliği*
 - *Cockcroft-Gault eşitliği*
 - *24 saatlik idrar toplanarak ölçülen formül*
 - *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) eşitliği*
- **MDRD CrCl <60 olduğunda en duyarlı yöntem**
- **CKD-EPI eşitliği CrCl > 60 olduğunda duyarlı**

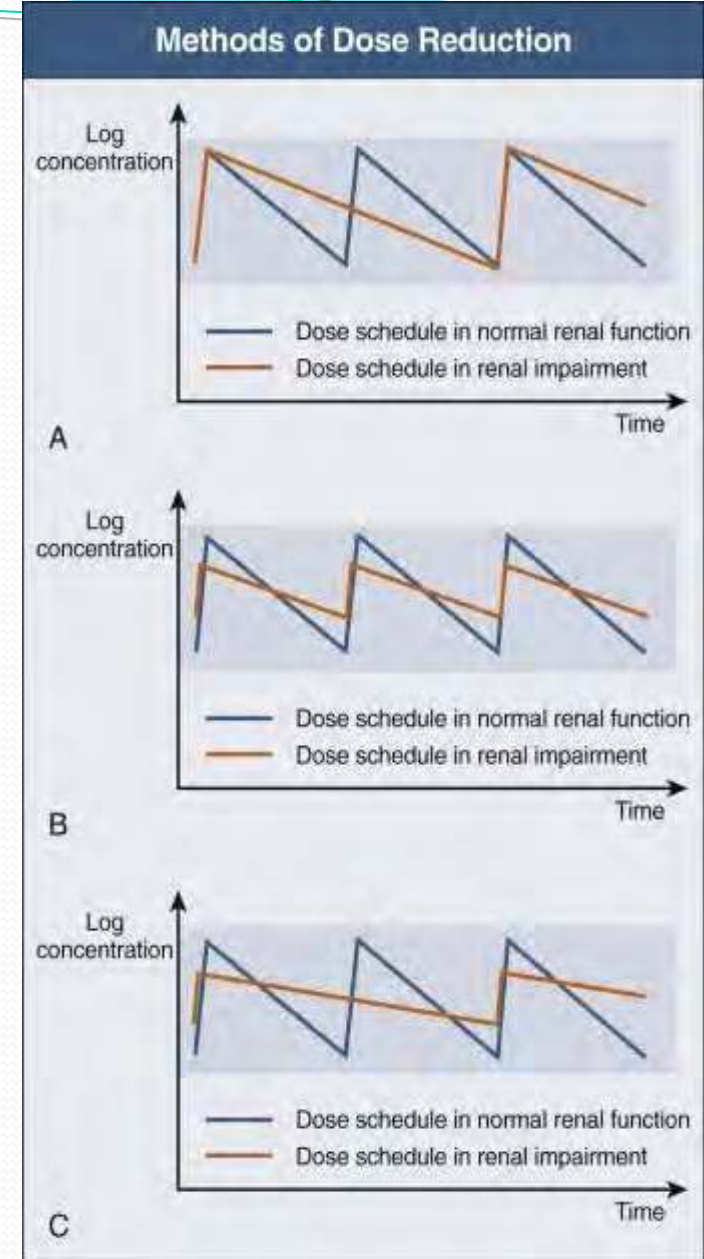
Shemesh O, et al. *Kidney Int.*1985;28(5):830-8
Levey AS, et al. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.

Antibiyotik kullanımında temel prensipler 2

- Antibiyotiklerin *başlangıç dozu değiştirilmez*
 - *GFR'ye göre hesaplanırsa plazma konsantrasyonu yetersiz kalır*
 - *Ödem ve asit varsa: Yüksek doz yükleme*
 - *Dehidratasyon varsa: Düşük doz yükleme*
- *İdame dozlarında değişiklik yapılır*

İdame doz seçimi

- **Doz uygulama aralığı artırılır**
 - Yarılanma ömrü uzun olanlar
 - Vankomisin
 - Etkin konsantrasyon sağlanamayabilir,
 - Toksikite az
- **Doz azaltımı, aralık sabit**
 - Sabit kan ilaç düzeyi sağlanmak istenirse
 - Kan dolaşım yolu enf.,
 - Enfektif endokardit
 - Etkin konsantrasyon sağlanır,
 - Toksikite fazla
- **Doz azaltımı + doz aralığının artırılması**



Doz ve aralık belirleme

Dettli Metodu

- Q: Doz ayarlama faktörü

$$Q = 1 - \left[f_e \left(1 - \frac{\text{hasta CrCl}}{\text{Norm CrCl}_{(120)}} \right) \right]$$

- fe: İdrardan değişmeden atılan ilaç oranı (%)

Doz = Q x Normal doz

Aralık: Normal aralık / Q

Doz ve aralık = Q x (DNormal / TNormal) x Tistenen

Dettli metodu (Örnek)

Normalde 8 saatte bir 300mg verilen bir ilaç,
 $f_e=0.8$, $CrCl= 60$ ml/dak

$$Q = 1 - [0.8 (1 - 30/120)] = 0.4$$

Doz azaltımı = $0.4 \times 300 = 120$ mg (8 saat arayla)

Aralık artırım = 8 saat / $0.4 = 20$ saat arayla

Doz ve aralık (12 saatte ara ile vermek istiyorum)
= $0.4 \times (300 / 8) \times 12 = 180$ mg

Doz ve aralık belirleme

Calvin Kunin yarı kuralı

- Başlangıç dozu normal dozda verilir
- İdame dozlar
 - başlangıç dozunun yarısı miktarda,
 - yarı ömre eşit aralıklarla
- Yarılanma ömrü iki doz arası zamandan daha kısaysa
 - Doz ayarlaması genellikle gereksizdir

Hangi Metod?

Dettli metodu

- çok düşük doz veya
- çok uzun aralıklarla antibiyotiklerin verilmesine neden olabilir
- Tedavi başarısızlığı?

Calvin Kunin yarı kuralı

- Genellikle daha yüksek doz verilmesine olanak sağlar
- Ağır hastaların tedavi şansını artırır
- AUC daha fazla
- Toksikite?

KBY - Farmakodinami

	Konsantrasyona bağlı etkililer	Zamana bağlı etkililer
İlk doz	Normal doz	Normal doz
Önemli nokta	Doz aralıklarının başındaki konsantrasyon	Doz aralıklarının sonundaki konsantrasyon
Etkin konsantrasyon	CE ₉₅ 'e ulaşmalı, CE ₅₀ üzerinde kalmalı	CE ₀₅ 'in altına hiç düşmemeli
Böbrek yetmezliği	Doz azaltmadan iki doz arası zaman uzatılır	Azaltılmış doz Sürekli infüzyon
Örnekler	Aminoglikozitler kinolonlar	Beta laktamlar Antiviraller

Czock D, J Pharmacokinet Pharmacodyn 2007; 34: 727-51.

Czock D, Eur J Med Res 2005;10: 145-8.

Hughes DW, Antimicrob Agents Chemother 2009;53: 2014-9.

KBY – Doz ayarlaması gerekmeyen antibiyotikler

KBY – Doz ayarlaması gerekmeyen antibiyotikler

Azitromisin

Linezolid

Seftriakson

Metronidazol

Kloramfenikol

Moksifloksasin

Klindamisin

Penisilin V

Co-Amoksilav (Oral)

Lip Amp B

Doksisiklin

Vorikonazol

Fusidik asit

Itrakonazol

Tigesiklin

Anidilafungin

Nefrotoksik etkili bazı antibiyotikler (Anefrik değilse kullanma)

<i>Direkt tübüler hasar</i>	<i>İnterstisyel nefrit</i>	<i>Tübüler obstrüksiyon, presipitasyon</i>	<i>Hemoliz</i>
Aminoglikozidler	Vankomisin	Asiklovir	Sulfonamidler
Klasik Amp B	Penisilinler	Sülfonamidler	Nitrofurantoin
Tetrasiklin	Sefalosporinler		Kinin/Kinidin
	Siprofloksasin		
	Rifampisin		
	Sülfonamidler		

Nitrofurantoin: CrCl <30 Kontrendike

Hemodiyaliz

Diyaliz ile vücuttan antibiyotik kaybı olabilir !

- Diyalizör membranının
 - yapısı,
 - inceliği,
 - porların çapı
- Diyaliz sıvısının özelliği
- Diyaliz akım hızı
- Kan akım hızı

- Antibiyotiğin **molekül ağırlığı**
 - Vankomisin az, B-laktam ve AG'ler çok geçer
- **Hidrofilik** özelliği
- **Proteine bağlanma** durumu
 - Teikoplanin, seftriakson kaybı az
- **Sanal dağılım hacmi (Vd)**
 - Fazla Vd'si olanlar az kaybedilir
 - kinolonlar

Hemodiyaliz 2

- 24 saatlik periodda tutarsız klerens
 - Zamana bağlı etki edenler
 - Toksisite veya tedavi başarısızlığı
- Diyaliz sonrası ek doz
- Dozu diyalizden sonra uygulama

Hemodiyaliz sonrası verilmesi gereken bazı preperatlar

Asiklovir	Ampisilin	Karbapenemler	Flukonazol
Valsiklovir	Amoksisilin	Etambutol	Flusitozin
Valgansiklovir	Aminoglikozitler	Fosfomisin i.v	
Oseltamivir	Azitromisin	INH	
	sefaleksim	Linezolid	
	Sefuroksim	Piperasilin taz.	
	Seftozalone/ tazobaktam	Metronidazol	
	colistin	Gemifloksasin	
	Co-trimaksozol	Ciprofloksasin	

Hemodiyaliz sonrası ek doz önerilen bazı antibiyotikler

Sefazolin
Sefepim
Sefotaksim
Seftizoksim
Sefotetan
Sefoksitin
Seftazidim
Sulfametaksazol
Aztreonam

Hemodiyalizle atılmayan antimikrobiyaller

- Amfoterisin B
- Azitromisin
- Dikloklasilin
- Doksisisiklin
- Eritromisin
- Fusidik asit
- Kinin
- Kloramfenikol
- Klorokin
- Klindamisin
- Kloksasilin
- Meflokin
- Minosiklin
- Nafsilin
- Rifabutın
- Rifampisin
- Spektinomisin
- Siprofloksasin
- Seftriakson
- Tetrasiklin
- Qinupristin/dalfopristin

Sürekli ayaktan periton diyalizi

- İlaç atılımını artırmaz
- $KrCl < 15$ ml/dak altında kabul edilerek doz ayarlaması yapılır
- Periton diyaliz sıvısı litresi başına günlük kaybedilen miktara göre doz belirlenmeli
 - Proteine bağlanma oranı
 - Periton diyalizi ile eliminasyonun total eliminasyona oranı

Sürekli renal replasman tedavisi (CRRT)

- KrKl 30 ml/dk civarına çıkarabilmektedir
- Antibiyotiklerin atılımını artırır
 - Düşük Vd
 - Proteine az bağlananlar
 - Hidrofilik antibiyotikler

Pea F, et al. Clin Pharmacokinet 2007; 46 (12): 997-1038

Sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) 2

- ilaç eliminasyonunu 3 değişken belirler
- Hasta
 - Sanal dağılım hacmi
 - Böbrek dışı klerens
- İlaç
 - Molekül ağırlığı
 - Proteine bağlanma
- Hemofiltrasyonla ilişkili
 - Ultrafiltrasyon akım hızı
 - Eliminasyon/doyma katsayısı

Sürekli renal replasman tedavisi (CRRT)

3

- İlk doz **En az standart doz kadar**
 - Dağılım hacminin arttığı durumlarda
 - Hidrofilik ve proteine az bağlanan antibiyotik verildiğinde artırılır

Wong WT, et al. *Curr Opin Pharmacol.* 2015 Oct;24:68-78.

- Çalışmalarda yükleme dozu ile ilgili kesin görüş yok
- Antibiyotik dozları hakkında fikir birliği yok
- Rehberlerin önerdiği dozlara uyulmalı

Ulldemolins M, et al. *Crit Care.* 2014;18(3):227.

Fissell WH. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(1):

85-93.

Sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) 4

- **Ultrafiltrasyon akım hızı** dozu belirlemede önemli

- **Sefoksitin**

- ≥ 1500 ml/saat 3x2gr veya 4x1 gr
- ≤ 1000 ml/saat 3x1 gr

Carlier M, et al. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Oct;46(4):413-9

- **Kolistin**

- CRRT ile atılım normal renal atılımdan fazla
- UAF > 2.1 L/saat = 3 x 240 mg (3 milyon ünite)

Wong WT, et al. *Curr Opin Pharmacol*. 2015 Oct; 24:68-78.

Sürekli renal replasman tedavisi (CRRT) 5

- Daptomisin
 - Vd geniş: Sağlıklılarından 2-3 kat fazla konsantrasyona ihtiyaç var
 - Eliminasyonun yarısı ekstrarenal yol
- S. aureus bakteriyemisi (MIC: 0.5 mg/L)
 - Cmax:50–200 mg/L, Cmax/MIC ratio of 100– 400 mg/L
 - **12 mg/kg 34 saatte bir**
 - OTORİTE İZİNİ
 - Serum terapötik ilaç düzeyi takip edilmeli

Wong WT, et al. Curr Opin Pharmacol. 2015 Oct;
24:68-78.

Böbrek yetmezliği antibiyotik dozu

Online yardım

- http://www.globalrph.com/index_renal.htm



The screenshot displays the GlobalRPH website interface. At the top, the logo reads "GLOBALRPH The Clinician's Ultimate Reference". Navigation links include "Internal Medicine", "Popular Links", "Reference", "Website News", "Medical", and "General Links". A search bar is present with the text "Google Custom Search". Below the navigation is a banner for "cancerNetwork" with the text "Your source for insights and perspectives in clinical oncology and hematology" and "home of the Journal ONCOLOGY". The main navigation bar includes "Home", "Abbrev", "Calculators", "Dilutions", "Drugs", "T.Dx.", "Diagnosis", "Labs", "Oncology", "Renal" (highlighted in orange), "RX List", and "Search". The "RENAL DOSING - DATABASE" section features a diagram of human kidneys and a "Select a Drug" dropdown menu with a "Go" button. Below this, there are "Calculators" for "CrCl Adult" and "CrCl - Obese Patient", and a note: "General Dosing Guidelines (agents not listed below)". On the right side, there is a "Career Center" link and another "cancerNetwork" banner.