

ZAMANA BAĞIMLI AKTİVİTE GÖSTEREN ANTİBİYOTİKLER

Pınar YAMANTÜRK

Klinikte uygulamalı farmakokinetik ilkelerin öneminin artarak kabul edilmesinin etkileri antimikrobiyal tedavi alanında da görülmeye başlamıştır. Antibiyotiğin organizma içindeki akıbeti olarak tanımlanabilecek farmakokinetiği ve serum ya da dokulardaki konsantrasyonunun biyolojik sistemler üzerine etkisini ifade eden farmakodinamiği birlikte değerlendirilmektedir (6,18). Farmakokinetik ve farmakodinamik ilkelerin uygun kullanımı, daha etkin, daha az toksik protokollerin infeksiyon tedavisinde kullanılmasını sağlamıştır. Bu bilgiler aynı zamanda antibiyotiğe direnç gelişmesinin önlenmesinde kullanılmaktadır (2,6). Minimal inhibitör konsantrasyon (MIC), minimal bakterisidal konsantrasyon ve serum bakterisidal titre gibi temel antimikrobiyal farmakodinamik kavramlara uzun zaman- dir postantibiyotik etki de (PAE) eklenmiştir (13,21).

Bakterisidal etki mekanizması dikkate alındığında, konsantrasyona bağımlı olanlar ve olmayanlar olmak üzere antibiyotikler farmakodinamik özelliklerine göre iki sınıfa ayrılmaktadır. Konsantrasyona bağımlı aktivite göstermeyenler, bakteriyel MIC'u aşan serbest ilaç konsantrasyonunun ortamdaki süresinin uzunluğu ölçüsünde ($T > MIC$) daha etkindirler (1). Bu nedenle zamana bağımlı aktivite (ZBA) gösteren antibiyotikler olarak anılırlar. Bu ajanların PAE'leri konsantrasyona bağımlı aktivite gösterenlere göre Gram negatif bakterilere karşı daha kısadır ya da yoktur (8,24). ZBA gösteren antibiyotikler arasında en sık anılanlar penisilinler, sefalosporinler ve vankomisindir.

Beta-laktamların farmakodinamiği hakkında, uzun zamandır yapılan çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde yeterli bilgi elde edildiği görülmektedir. Bakterisidal aktiviteleri yavaştır ve daha çok zamana bağımlı olup, aktivitenin konsantrasyona bağımlılığı azdır. İn-vitro çalışmalarda maksimum öldürme sıklıkla MIC'un üç-dört katında gerçekleşir ve konsantrasyonun daha fazla yükselmesinin fazla katkı sağlamadığı bildirilmiştir (10). Pratikte, beta-laktamların yarılanma ömrüne göre kısa doz aralığında ya da sürekli infüzyon ile kullanılmasının etkinliği artıracağı düşünülmüştür (4). Doz aralığında saptanan MIC'un üzerindeki konsantrasyonun süresi ile etki arasındaki belirgin ilinti Craig (9) tarafından gösterilmiştir. Sunulan çalışmada, deney hayvanları infeksiyon modellerinde, dört günlük penisilin tedavisi sonrası MIC'un üzerinde geçen zaman doz aralığının % 50-60'ı olduğunda mortalite düşmektedir. Bu güne kadar hayvan ve in-vitro modellerde yapılan çalışmalar beta-laktamlar için sürekli infüzyon tedavisinin üstünlüğüne işaret ederken, bu yönde klinik veriler de elde edilmiştir. Kistik fibroz, osteomyelit ve endokardit gibi ciddi olgularda sürekli infüzyon uygulamasının etkinliği saptanmıştır (27,29,30) ve en etkin yöntem olarak da sunulmaktadır (25). Osteomyelit ve endokardit olgularında iyileşme ile serum inhibitör titre, doruk titreden uyumlu bulunmuştur. Bazı raporlarda, konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen duyarlı Gram negatif bakteri infeksiyonlarında, penisilinler ve sefalosporinlerin sürekli infüzyonu önerilmektedir ve beta-laktamların sürekli infüzyon yolu ile uygulandığı klinik çalışmaların sayısı yetersiz bulunmaktadır (20). Maliyet analizi yapıldığında sürekli infüzyonun, günde tek doz intravenöz uygulamaya göre daha ekonomik olduğu bildirilmiştir (17).

Son yıllarda, yeni sefalosporinlerin aralıklı ve sürekli infüzyonlarının farmakokinetiği ve farmakodinamiği araştırılmaktadır (3,14). Bu çalışmalarda, her iki uygulama ile kliniğin kıyaslanması ve sürekli infüzyon sırasında ulaştığı optimal hedef kararlı durum konsantrasyonunun tanımlanmasının gerektiği vurgulanmaktadır.

Vankomisin için etkinliği için de MIC üzerinde seyreden konsantrasyon süresi önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir (19). ZBA gösteren bir diğer antibiyotik olarak vankomisine duyarlı stafilokokların MIC değeri üzerinde kalan akciğer dokusu konsantrasyonuna ulaşmak için sürekli infüzyonun daha uygun bir uygulama olacağı ileri sürülmüştür (11). Öte yandan, metisiline dirençli stafilokok infeksiyonu olan ciddi hastalarda vankomisin sürekli infüzyonu, organ fonksiyonunu ve lökosit yanıtını düzeltmiş, ama hastalığın tüm gelişimini değiştirmez görünmüştür (12). Ciddi yanık olgularında, sürekli vankomisin infüzyonunun serum konsantrasyonlarının iniş-çıkışlarını önleyerek daha etkin bir tedavi sağladığı bildirilmiştir (7).

Makrolidlerin etkisinin, bakterilerin çoğuna karşı zamana bağlı olduğu belirtilirken (5), konsantrasyona bağımlı değişken bakterisid etkilerinden de söz edilmektedir (23). Gram pozitif koklara karşı eritromisin ve roksitromisinin yaklaşık dokuz saatte sonlanan belirgin PAE'si vardır (5). Azitromisin ve klaritromisin gibi yeni makrolidler ise bilinen diğer antibiyotiklere göre daha hızlı ve yaygın olarak dokulara dağılmaktadır. Bu farklı özellikleri nedeniyle, diğer antibiyotiklerde kullanılabilen doruk serum ilaç konsantrasyonunun MIC'a oranı ya da MIC üzerinde kalan konsantrasyon süresi gibi parametrelerle antimikrobiyal aktivitelerin ve klinik etkinliklerinin açıklanamayacağı belirtilmektedir (22).

Antibiyotiklerin özelliklerini saptarken kullanılan deneysel modeller, klinik çalışmalara önemli veriler sağlamaktadır (16,28). Endokardit, deney hayvanlarında geliştirilen bir yöntem olarak antibiyotik tedavisinin in-vivo etkinliğinde rol alan parametreleri incelemek için uygun bulunmaktadır (4). Deneysel yumuşak doku infeksiyon modelleri doz aralıklarının ve PAE'nin antimikrobiyal etkinliğe etkisini incelemek için kullanılmaktadır. Ancak elde edilen sonuçların insanda geçerliliği açık değildir. Bakteri yoğunluğu, büyüme oranı ve metabolik aktivite yanında infeksiyon alanındaki inflamasyonun yaygınlığının sonuçları etkilediği düşünülmektedir (15).

Zamana bağımlı aktivite gösteren antibiyotiklerin kullanıldığı çalışmalardan elde edilen bilgiler değerlendirildiğinde, klinik kıyaslamalı araştırmaların sayısının artmasının daha kesin sonuçlara varmak için gerektiği görülmektedir. Patojenin duyarlılığı ve antibiyotik farmakokinetik özellikleri birlikte ele alınırken ortaya çok fazla parametre çıkmıştır. $T > MIC$, maksimum konsantrasyonun MIC'a ve eğri altı alanının MIC'a oranı gibi parametrelerin in-vitro ve deney hayvanlarındaki antimikrobiyal etkinlik yönünden uyumlu olduğu gösterilmektedir (1,8,23,24). Antibiyotiklere direnç gelişmesini önlemede de ipuçları veren bu parametrelerin, elde edilen klinik sonuçlardaki anlamlılığının daha fazla incelenmesi gerekmektedir. ZBA gösteren antibiyotikler için gerekli olduğunda doz artımı yerine, uygun düşük dozlarda daha sık aralıklarla verilmesi düşünülmelidir ve seçilmiş olgularda ise sürekli infüzyon uygun bir yöntem olarak görülmektedir (26).

KAYNAKLAR

- 1- Bouvier d'Yvoire MJY, Maire PH: Dosage regimens of antibacterials. Implications of a pharmacokinetic/pharmacodynamic model, *Clin Drug Invest* 11:229 (1996).
- 2- Burgess DS: Pharmacodynamic principles of antimicrobial therapy in the prevention of resistance, *Chest* 115 (Suppl 3):19 (1999).

- 3- Burgess DS, Hastings RW, Hardin TC: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion, *Clin Ther* 22:66 (2000).
- 4- Carbon C: Impact of the antibiotic dosage schedule on efficacy in experimental endocarditis, *Scand J Infect Dis* 74 (Suppl):163 (1990).
- 5- Carbon C: Pharmacodynamics of macrolides, azalides, and streptogramins: effect on extracellular pathogens, *Clin Infect Dis* 27:28 (1998).
- 6- Cars O: Efficacy of beta-lactam antibiotics: integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics, *Diagn Microbiol Infect Dis* 27:29 (1997).
- 7- Conil JM, Favarel H, Laguerre J, Brouchet A, Chabanon G, Gazal L, Bodnar M, Rouge D, Virenque C, Costagliola M: Continuous administration of vancomycin in patients with severe burns, *Presse Med* 23:1554 (1994).
- 8- Craig WA: Pharmacodynamics of antimicrobial agents as a basis for determining dosage regimens, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12 (Suppl 1):6 (1993).
- 9- Craig WA: Antimicrobial resistance issues of the future, *Diagn Microbiol Infect Dis* 25:213 (1996).
- 10- Craig WA, Ebert SC: Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review, *Scand J Infect Dis* 74 (Suppl):63 (1990).
- 11- Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccali G, Malena M, Frenchini C, Concia E: Penetration of vancomycin into human lung tissue, *J Antimicrob Chemother* 38:865 (1996).
- 12- Di Filippo A, De Gaudio AR, Novelli A, Paternostro E, Pelagatti C, Livi P, Novelli GP: Continuous infusion of vancomycin in methicillin-resistant Staphylococcus infection, *Chemotherapy* 44:63 (1998).
- 13- Eagle H, Musselman AD: The slow recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin, *J Bacteriol* 58:475 (1943).
- 14- Frame BC, Facca BF, Nicolau DP, Triesenberg SN: Population pharmacokinetics of continuous infusion ceftazidime, *Clin Pharm* 37:343 (1999).
- 15- Gerber AU: Impact of the antibiotic dosage schedule on efficacy in experimental soft tissue infections, *Scand J Infect Dis* 74 (Suppl):147 (1990).
- 16- Gerber AU, Feller-Segessenmann C: In vivo assesment of in vitro killing patterns of *Pseudomonas aeruginosa*, *J Antimicrob Chemother* 15:201 (1985).
- 17- Hitt CM, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP: Cost comparison of single daily i.v. doses of ceftriaxone versus continuous infusion of cefotaxime, *Am J Health Syst Pharm* 54:1614 (1997).
- 18- Li RC, Zhu M, Schentag JJ: Achieving an optimal outcome in the treatment of infections. The role of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials, *Clin Pharm* 37:1 (1999).
- 19- Lowdin E, Odenholt I, Cars O: In vitro studies of pharmacodynamic properties of vancomycin against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, *Antimicrob Agents Chemother* 42:2739 (1998).
- 20- MacGowan AP, Bowker KE: Continuous infusion of beta-lactam antibiotics, *Clin Pharm* 35:391 (1998).
- 21- McDonald PJ, Craig WA, Kunin CM: Brief antibiotic exposure and effect on bacterial growth, *Chemotherapy* 2:95 (1976).

- 22- Nightingale CH: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer macrolides, *Pediatr Infect Dis J* 16:438 (1997).
- 23- Periti P, Mazzei T: Clarithromycin: pharmacokinetic and pharmacodynamic interrelationships and dosage regimen, *J Chemother* 11:11 (1999).
- 24- Spivey JM: The postantibiotic effect, *Clin Pharm* 11:865 (1992).
- 25- Tessier PR, Nicolau DP, Onyeji CO, Nightingale CH: Pharmacodynamics of intermittent-and continuous infusion cefepime alone and in combination with once-daily tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa* in an in-vitro infection model, *Chemotherapy* 45:284 (1999).
- 26- Turnidge JD: The pharmacodynamics of β -lactams, *CID* 27:10 (1998).
- 27- Vinks AA, Brimicombe RW, Heijerman HG, Bakker W: Continuous infusion of ceftazidime in cystic fibrosis patients during home treatment: clinical outcome, microbiology and pharmacokinetics, *J Antimicrob Chemother* 40:125 (1997).
- 28- Vogelman B, Craig WA: Kinetics of antimicrobial activity, *J Pediatr* 108:835 (1986).
- 29- Weinstein MP, Stratton CW, Ackley A, Hawley HB, Robinson PA, Fisher BD, Alcid DV, Stephens DS, Reller LB: Multicenter collaborative evaluation of a standardized serum bactericidal test as a prognostic indicator in infective endocarditis, *Am J Med* 78:262 (1985).
- 30- Weinstein MP, Stratton CW, Hawley HB, Ackley A, Reller LB: Multicenter collaborative evaluation of a standardized serum bactericidal test as a predictor of therapeutic efficacy in acute and chronic osteomyelitis, *Am J Med* 83:218 (1987).