

ANTİBİYOTİKLER VE İN-VİTRO PARAMETRELER

Deniz GÜR

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ANKARA
dgur@hacettepe.edu.tr

ÖZET

Son yıllarda başarılı bir tedavi için bakteriyolojik verilerin farmakokinetik (PK) ve farmakodinamik (PD) parametreler ile birlikte değerlendirilmesinin gerekli olduğu anlaşılmıştır. PK ve PD prensipleri yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi, kullanımında olanların doz ayarlamalarının yapılması ve zaman içinde direnç gelişiminin izlenmesi gibi konularda uygulanmaktadır.

Anahtar sözcükler: AUC, direnç, farmakodinamik, farmakokinetik, MİK, MÖK, PD, PK, resistance

SUMMARY

Antimicrobial Agents and In vitro Parameters

In recent years, it has been shown that correlating pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) parameters with in vitro potency are vital for an effective therapy. PK and PD principles can be applied to development of new antibiotics, changing the dose regimens in the currently available ones, and monitoring of emergence of resistance.

Keywords: AUC, MIC, MPC, pharmacodynamic, pharmacokinetic, PD, PK

Bakterilerde antimikrobik ilaçlara karşı artan direnç, bir çok enfeksiyonun tedavisinde güçlükler yaratmaktadır. Son yıllara değin bir antibiyotığın etkinliği, klinik olarak ulaşılan konsantrasyonu dikkate alınmadan, belirli bakterilere karşı in-vitro koşullarda minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) ve minimum bakterisidal konsantrasyonu (MBK) ölçülerek belirlenmekte idi. Bununla birlikte bu değerler, vücutta veya doz aralığında ilaç düzeyindeki dalgalanmaları göz önüne almamaktadır; bu nedenle o antibiyotığın klinik etkinliğine ilişkin gerçek sonucu ortaya koyamaz. İn-vivo etkinliği ölçmek için en iyi yol, in-vivo bakteriyolojik yanıtın ölçülmesidir, ancak sadece otitis media, sinüzit ve menenjit gibi belirli enfeksiyonlarda buna olanak vardır^(3,8).

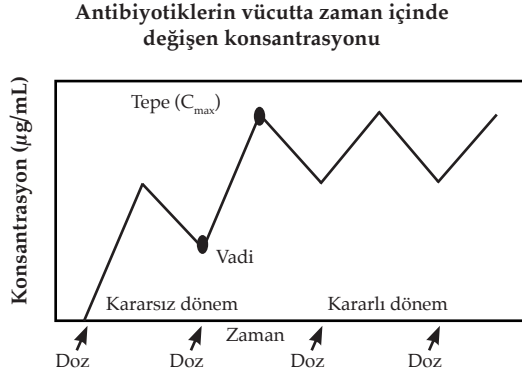
Son 10-15 yıldır farmakokinetik (PK) ve farmakodinamik (PD) parametreler ile bakteriyolojik ve klinik yanıt arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması sonucu artık in-vitro etkinliği in-vivo etkinlik ile ilişkilendirmek olanaklı hale gelmiştir^(7,11). Farmakokinetik bir parametre ile (AUC, tepe düzeyi gibi) mikrobiyolojik bir para-

metrenin (MİK gibi) kantitatif ilişkisi PK/PD indeksi olarak tanımlanmakta ve antimikrobik ilaçların in-vivo etkinliğinde büyük önemi olduğu vurgulanmaktadır^(3,9).

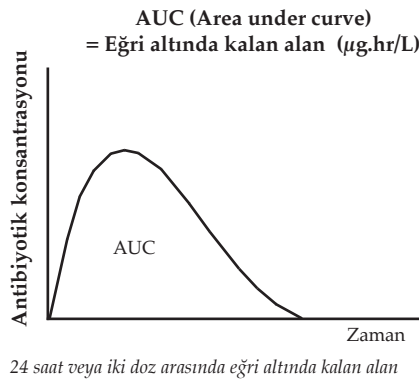
Bakteri duyarlılığı ile hastaya ilişkin farmakokinetik parametreler arasındaki karmaşık etkileşimi tanımlamak için çeşitli farmakokinetik/farmakodinamik parametreler kullanılmaya başlanmıştır.

Farmakokinetik (PK)

Antibiyotığın zaman içinde serum konsantrasyonu ve enfeksiyon yerine penetrasyonu farmakokinetik parametrelerdir; absorpsiyon, biyoyararlanım, dağılım, proteine bağlanma, metabolizma ve eliminasyon kavramları ile ilişkilidir^(8,11). Antibiyotiklerin vücutta zaman içinde değişen konsantrasyonu çizgi grafik olarak işaretlendiğinde bir eğri oluşur (Şekil 1). Zaman-konsantrasyon ilişkisini gösteren bu eğrinin altında kalan alan AUC (area under curve) olarak isimlendirilmektedir (Şekil 2). Tepe (C_{max}), enfeksiyon bölgesindeki en yüksek ilaç konsantrasyonunu, vadi (C_{min}) ise bir sonra-



Şekil 1. Antibiyotiklerin vücutta değişen konsantrasyonu.



Şekil 2. Eğri altında kalan alan (AUC).

ki dozdan hemen önceki en düşük konsantrasyonu tanımlamaktadır^(1,9).

Farmakodinamik (PD)

Serum konsantrasyonu ile ilacın farmakolojisi ve toksikolojisi arasındaki ilişkiyi, ayrıca bakterinin duyarlılığı [minimum inhibitör konsantrasyon (MİK), minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK)], öldürme ve kalıcı etkileri (post antibiyotik etki) içermektedir⁽⁸⁾.

Post antibiyotik etki (PAE)

Post antibiyotik etki in-vitro ve in-vivo olarak gözlenebilir. Bu ikisi farklıdır ve bu nedenle dikkatli yorumlanmalıdır⁽⁹⁾.

İn-vitro PAE: Mikroorganizmanın antibiyotikle kısa bir süre karşılaşmasından sonra üremesinin inhibe olduğu süre olarak tanımlanmaktadır^(1,9). Parametre olarak bakteri sayısı kullanıldığında PAE=T-C olarak hesaplanır. Burada T antibiyotikle temastan sonra yıkanan

kültürdeki bakteri sayısının 1 log₁₀ artması için gereken süredir⁽⁹⁾.

İn-vivo PAE: Tedavi verilen hayvanda serum ya da infeksiyon bölgesinde antibiyotik konsantrasyonu MİK'in altına düştükten sonra bakteri sayısının 1 log₁₀ artması için gereken süre ile kontrol hayvanlarda gereken süre arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle, in-vivo PAE'nin içinde, MİK'in altındaki konsantrasyonların etkileri de bulunmaktadır⁽⁹⁾.

PAE'nin süresi her antibiyotik-mikroorganizma için değişiklik gösterebilir. Kullanılan antibiyotığın konsantrasyonu, temas süresi, inokulum yoğunluğu, kullanılan kombinasyonlar, mikroorganizmanın çoğalma hızı ve konak savunma mekanizmaları etkili olabilen etmenlerdir. Gram pozitif bakterilerin çoğu için beta-laktamlar, glikopeptidler, aminoglikozidler, florokinolonlar, rifampin, makrolidler, klindamisin ve tetrasiklinin PAE'si gösterilmiştir. Gram negatiflerde ise genellikle karbapenem dışındaki beta-laktamların PAE'si yoktur, florokinolonlar, aminoglikozidler, kloramfenikol, tetrasiklinler ve rifampinin PAE'si vardır^(1,3).

Zamana bağlı ve konsantrasyona bağlı etki gösteren antibiyotikler

Antibiyotikler, bakterilere karşı gösterdikleri etki yönünden iki gruba ayrılabilir (Tablo 1). Bazı antibiyotikler zamana bağlı etki göstermektedir; öldürme etkileri MİK'lerinin düşük ama sık dozlarında en üst düzeye ulaşır^(3,5). Daha yüksek ilaç dozları öldürmede artış sağlamaz. Bunun nedeni, beta-laktam bağlayan proteinlerin belli bir bölümü dolana kadar bakteriye fizyolojik olarak bir etkisi olmaz, bundan sonra ilaç konsantrasyonu arttıkça etki hemen artar. Bunun sonucunda maksimum etki MİK'in sık ve düşük dozları ile sağlanır^(3,5). Konsantrasyona

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	

bağlı etki gösteren antibiyotiklerde ise maksimum öldürme sağlamak için in-vivo etki, infeksiyon etkeni için MİK üzerinde mümkün olduğunca yüksek bir konsantrasyon sağlanmasına bağlıdır⁽⁶⁾.

Konsantrasyona bağımlı antibiyotiklerde AUC/MİK ya da $C_{max}/MİK$ etkinlikle ilgili PK/PD parametreleridir. Zamana bağılı etki gösterenlerde ise PAE'nin olup olmamasına göre parametreler farklılık gösterir. Az ya da orta PAE olanlarda $T > MİK$ önemli iken, uzun bir PAE'ye sahip olanlarda en iyi gösterge AUC/MİK'dir (Tablo 2)^(5,6,11).

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	$AUC/MİK$

PK/PD sınır değerleri

Eğer PK/PD parametresi biliniyor ise, belli bir doz için in-vivo aktivitenin beklendiği PK/PD duyarlılık sınır değeri saptanabilir⁽⁸⁾. Zamana bağımlı antibiyotiklerde PK/PD sınır değeri doz aralığının uygun bir yüzdesinde (karbapenemlerde % 20, penisilinlerde % 40, sefalosporinlerde % 50) serbest serum konsant-

rasyonudur. Solunum yolu infeksiyonlarına yol açan tüm etkenlerde PK/PD sınır değeri aynıdır, ancak antibiyotik ve doz uygulamasına göre değişiklik göstermektedir. Bu sınır değerler, CLSI'daki bazı sınır değerlerden farklı olabilmektedir (Tablo 3).

PK/PD ve direnç gelişimi

Çeşitli hayvan modelleri ve in-vitro çalışmalar tepe/MİK oranının 8-10 olması halinde florokinolon ve aminoglikozidler ile tedavide dirençli alt toplumların oluşmasının önemli derecede azaldığını göstermektedir. Siprofloksasin ile tedavi edilen bir grup hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, tepe/MİK >8 veya AUC'nin ≥ 100 olması durumunda tedavi sırasında direnç çıkışının önemli derecede azaldığı saptanmıştır (Tablo 4). Aynı değerlerin Gram pozitif bakterilerde, özellikle de *Streptococcus pneumoniae*'de geçerli olup olmadığı bilinmemektedir⁽³⁾.

Tablo 4. Siprofloksasin ile monoterapi sırasında PK/PD parametrelerinin direnç gelişimi ile ilişkisi⁽³⁾.

PK/PD parametresi	Direnç gözlenen veya gözlenmeyen hastalar/hastaların toplamı (%)	
	Direnç gözlenen	Direnç gözlenmeyen
Tepe/MİK >8 veya 24 saatlik AUC ≥ 100	3/31 (10)	28/31 (90)
Tepe/MİK <8 veya 24 saatlik AUC <100	8/10 (80)	2/10 (20)

$p < 0.001$.

Mutant önleme konsantrasyonu (MÖK)

Son zamanlarda bazı araştırmacılar antibiyotikler için direnci engelleyecek bir yol önermek-

Tablo 3. Belirli oral ve parenteral beta-laktamlar için PK/PD ve CLSI sınır değerleri ($\mu g/mL$)^(2,8).

	PK/PD sınır değeri	CLSI sınır değeri H.influenzae	CLSI sınır değeri S.pneumoniae
Amoksisilin	2/4*	-	≤ 2
Amoksisilin/klavulanat	2/4*	4/2	$\leq 2/1$
Sefuroksim aksetil	1	-	≤ 1
Sefuroksim sodyum	4	≤ 8	≤ 0.25
Sefprozil	1	≤ 8	≤ 2
Sefksim	1	≤ 1	-
Sefaklor	0.5	≤ 8	≤ 1
Seftriakson**	2	≤ 2	≤ 1
Sefdinir	0.5	≤ 1	≤ 0.5

* Düşük dozlar için 2 $\mu g/mL$, yüksek dozlar için 4 $\mu g/mL$ ** Parenteral ilaçlar.

tedir. Bu da, eğer antibiyotik konsantrasyonu, bir hücrenin ilacın varlığında üreyebilmesi için iki veya daha fazla mutasyon geçirmesini gerektirecek düzeyde ise az sayıda mutant çıkacağı düşüncesidir (şu andaki doz ayarı genellikle bir hücrenin tek bir mutasyondan sonra üreyebilmesine olanak vermektedir). Çift-mutasyon düşüncesine göre doz ayarlaması dirençli mutantların seleksiyonunu sınırlamaya yardımcı olabilir^(4,12).

Mutant önleme konsantrasyonu, in-vitro olarak, yoğun bir bakteri inokulumunda dirençli kolonilerin oluşmasını engelleyen en düşük ilaç konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır^(3,9).

Sonuç

PK/PD indeksleri, antibiyotiklerde in-vitro etkinliği in-vivo etki ile ilişkilendirerek, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi, kullanımda olanların doz ayarlamalarının yapılması, antibiyotiklerin uygun kullanımı ve zaman içinde direnç gelişiminin izlenmesi gibi konularda kullanılmaktadır. Bu ilişkide MİK önemli bir parametredir ve doğru saptanan bir MİK değeri ile birlikte bakteriyel etkenin tür düzeyinde tanımlanarak klinisyene ulaştırılması laboratuvarcının görevidir. Klinisyen ise hasta için doğru olan antibiyotiği seçerken bu verileri göz önüne almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Arman D: Antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamiği, "Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (editörler): Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler" kitabında s.89-106, Bilimsel Tıp

Yayınevi, Ankara (2008).

2. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement, CLSI document M100-S20, CLSI, Wayne, PA (2010).
3. Craig WA: Does the dose matter? Clin Infect Dis 2001;33(Suppl 3):S233-7.
4. Drlica K: A strategy for fighting antibiotic resistance, ASM News 2001;67(1):27-33.
5. Drusano GL: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials, Clin Infect Dis 2007; 45(Suppl 1):S89-95.
6. Fridmott-Moller N: How predictive is PK/PD for antibacterial agents? Int J Antimicrob Agents 2002;19(4):333-9.
7. Highet VS, Forrest A, Ballou CH, Schentag JJ: Antibiotic dosing issues in lower respiratory tract infection: population derived area under inhibitory curve is predictive of efficacy, J Antimicrob Chemother 1999;43(Suppl A):S55-63.
8. Jacobs MR: Combating resistance: application of the emerging science of pharmacokinetics and pharmacodynamics, Int J Antimicrob Agents 2007;28(Suppl 2):S122-6.
9. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL: Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update, J Antimicrob Chemother 2005;55(5):601-7.
10. Rybak MJ: Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance, Am J Infect Control 2006;34(5 Suppl 1):S38-45, discussion S64-73.
11. Scaglione F: Can PK/PD be used in everyday clinical practice, Int J Antimicrob Agents 2002;19(4): 349-53.
12. Zhao X, Drlica K: Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: A general strategy derived from fluoroquinolone studies, Clin Infect Dis 2001;33(Suppl 3):S147-56.