

TEDAVİSİ GÜÇ İNFEKSİYONLARDA ANTİBİYOTİKLERİN FARMAKOKİNETİK/FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİNİN ÖNEMİ: ENDOKARDİT

Firdevs AKTAŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA
firdevsaktas@gmail.com

ÖZET

İnfektif endokarditte antimikrobiyal tedavi yanıtı özellik gösterir. Mikroorganizma in-vitro antibiyotiklere mükemmel duyarlı olduğu halde tam eradikasyonu haftalar alır ve nüks edebilir. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler endokardit gibi tedavisi zor infeksiyonlarda antimikrobiyal tedavi etkinliğinin önemli belirleyicileridir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik, farmakodinamik, farmakokinetik, infektif endokardit

SUMMARY

The Importance of Antibiotic Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Parameters in Difficult to Treat Infections: Endocarditis

The response to antimicrobial therapy for infective endocarditis is unique among bacterial infections. Although the organisms may exhibit exquisite susceptibility in vitro to the antibiotics used, complete eradication takes weeks to achieve and relapse is not unusual. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics are major determinants of efficacy of antimicrobial therapy in difficult to treat infections such as endocarditis.

Keywords: antibiotic, infective endocarditis, pharmacodynamic, pharmacokinetic

Bakteriyel infeksiyonlarda antibiyotik tedavisinin başarılı olabilmesi pek çok koşulla ilişkilidir. Antibiyotik duyarlık testlerinde duyarlı olduğu gösterilen bir antibiyotiğin kullanılması ile tedavi başarısı öngörülemez. Antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri dikkate alınarak planlanan tedaviler başarı oranını artırmaktadır.

Farmakokinetik özellikler

Farmakokinetik tanımı ilacın absorpsiyonu ya da başka bir deyişle vücut sıvılarında zamanla ilişkili ilaç düzeylerini, vücuttaki dağılımını ve atılımını içerir.

Emilim: Oral alımda görülen emilim kayıpları görülmediğinden intravenöz uygulanan antibiyotiklerle % 100 biyoyararlanım sağlanmaktadır. İnfüzyon bitiminde ilaç plazmada tepe konsantrasyonuna ulaşır. Tepe düzeyinin yüksekliği infüzyon hızı, doz, dağılım hacmi ve eliminasyon hızı ile ilişkilidir. Bolus infüzyon ya

da ilacın bir dakikadan az bir sürede uygulanması sonucu yüksek plazma tepe konsantrasyonuna ulaşılır. İnfüzyon süresi uzadıkça bu düzey düşer. Vankomisin hızlı infüzyonu kırmızı adam sendromuna yol açtığından bolus şeklinde verilmesine izin verilmeyen bir antibiyotiktir. Bolus infüzyonunun istenmeyen etkisi injeksiyon yerinde yüksek ilaç konsantrasyonları nedeniyle venöz irritasyona bağlı tromboflebit gelişmesidir.

Dağılım: İlacın dağılımı ekstrasvasküler sıvıya geçişini ifade eden bir terimdir. İlacın dağılım hacmi olarak tanımlanır. İnfeksiyon bölgesine ait doku özellikleri ve ilaca ait özellikler ilacın dağılım hacmini belirler. Antibiyotikler pasif difüzyonla kapiller endotel hücreleri arasındaki porlardan geçerler. Antibiyotiklerin molekül çapı ve plazma proteinlerine bağlanma oranı da belirleyicidir. Büyük moleküllü antibiyotiklerin difüzyonu daha güçtür. Proteine yüksek oranda bağlanan antibiyotiklerde infeksiyon

odağına geçen serbest ilaç düzeyi azalır. Mikroorganizmalara etkin olan serbest ilaç düzeyidir. Plazma MİK düzeyi yeterli olan bir antibiyotik infeksiyon odağında serbest konsantrasyonu MİK düzeyi altına düşebileceğinden yüksek dozlarda kullanılması gerekebilir. İnfeksiyon odağına ulaşan antibiyotik bu aşamada ortamın olumsuz koşullarından da etkilenbilir. Endokardit tedavisinde sinerjik etkisi nedeniyle beta-laktam antibiyotiklerle kombine edilen aminoglikozidler böyledir. Asit pH, anaerobik koşullar ve kalsiyum konsantrasyonları bu antibiyotiklerin aktivitesini değiştirebilir. Beta-laktam ilaçlar ise üremesi yavaşlamış bakteri ortamında yeterli etkinlik gösteremezler. Protez kalp kapağı gibi bir yabancı cisim varlığı diğer olumsuz faktörlerden biridir. Bakteriler protez üzerinde konak defansını sağlayan hücreler ve pek çok antibiyotiğin zor ulaşabildiği biyofilm kalkanı ile korunarak çoğalmalarını sürdürürler.

Eliminasyon: Antibiyotiklerin bir kısmı karaciğerde metabolize edilerek metabolitleri ya da değişime uğramadan kendileri böbrek, karaciğer ve bağırsak yoluyla atılırlar. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları bozulduğunda doz değişikliği yapılmazsa antibiyotiklerin plazma ve doku konsantrasyonlarının artması ve yan etkilerinin ortaya çıkması söz konusudur. İmipenem, penisilin ve kinolonların toksik etkilerine bağlı nöbet gelişimi akılda tutulmalıdır. Aminoglikozidler ve vankomisin endokardit tedavisinde kombine kullanıldığında daha sık beklenen böbrek yetmezliği, işitme kaybı ve vestibüler bozukluklar anımsanmalıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğunda antibiyotiklerin kreatinin klirensine göre doz azaltılması ve doz aralığının uzatılması şeklinde doz ayarlaması yapılır. Doz aralıklarının uzatılması, konsantrasyona bağlı bakterisidal etki gösteren antibiyotikler için uygundur. Doz aralıkları uzatıldığında zaman ilişkili farmakodinamiği olan antibiyotiklerin plazma düzeyinin etken bakteri için MİK düzeyinin altına düşme riski vardır; bu nedenle daha düşük dozların doz aralıkları değiştirilmeden verilmesi tercih edilir^(1,8).

Farmakodinamik özellikler

Bakterisidal bir antibiyotiğin proteine bağ-

lanmayan serbest konsantrasyonları minimal bakterisidal konsantrasyon (MBK) üzerinde ise bakterisidal etki sağlanır. Serbest antibiyotik düzeyi MBK altında, ancak MİK düzeyi yeterli ise bakteri sayısı stabil kalır, konak hücrelerinin katkısı ile bakteri sayısı azalır.

Bakteriyostatik bir antibiyotiğin serbest konsantrasyonları MİK düzeyi üzerinde ise konak hücreleri bakterisidal etkiyi sağlar. Ancak bakteriyostatik antibiyotiğin düzeyi MİK'in altında ise persistan bir antibakteriyel etki sağlanabilmesi için bazı ek özelliklere sahip olması gerekir. Post antibiyotik etki (PAE) bunlardan biridir. PAE bakteri ile kısa bir temas sonucu antibiyotiğin bakteriyel süpresyonu konak hücrelerinin yardımı olmadan sürdürmesidir. Post antibiyotik lökosit güçlendirici etki (PALE) ise antibiyotikle karşılaşmış bakterinin fagositik hücrelerin antibakteriyel etkisine daha duyarlı hale gelmesidir. Antibiyotiğin bakteri morfolojisini değiştirerek üremenin yavaşlamasını ve PAE'nin uzamasını sağlaması da söz konusu olabilir. Bakteri morfolojisini değiştiren en düşük antibiyotik konsantrasyonu (MAK) olarak tanımlanır.

Antibiyotik inhibisyon baskısı oluşturamayacak düzeye indiğinde bakteriler tekrar çoğalmaya başlar. Bir sonraki antibiyotik dozundan önce ortaya çıkan yeni bakteri aktivitesinin geleceğini bakterinin üreme hızı, infekte dokunun koşulları ve konak defansı belirleyecektir. Antibiyotiklerin bakterisidal etkileri bazı farmakokinetik farklılıklar gösterir. Zaman ilişkili etki gösteren beta-laktam antibiyotikler ve vankomisin MİK düzeyi üzerinde ilaç konsantrasyonlarının sağlanması yeterlidir. Yavaş bakterisidal etki gösterirler. Konsantrasyonun artırılması bakterisidal etkiyi artırmaz. PAE göstermezler ya da bu etki çok kısa sürelidir. Konsantrasyon ilişkili bakterisidal etki gösteren aminoglikozid, kinolon, daptomisin, kolistin, metronidazol, azitromisin ve ketolidler ise doz yükseltilmesi ile etkinliği artan PAE gösteren antibiyotiklerdir (Tablo 1).

Makrolidler, klindamisin, streptograminler, tetrasiklinler, tigesiklin ve linezolid ise bakteriyostatik ilaçlar olmasına karşın PAE'leri

Tablo 1. Antibiyotiklerin etki şekilleri⁽⁷⁾.

Zaman ilişkili etki	Konsantrasyon ilişkili etki
Penisilinler	Kinolonlar
Sefalosporinler	Aminoglikozidler
Aztreonam	Makrolidler
Karbapenemler	Azolid
Vankomisin	Ketolid
Makrolidler	Metronidazol
Linezolid	Daptomisin
Tigesiklin	
Doksisiklin	
Klindamisin	

uzundur. MİK üzerinde seyreden 24 saatlik eğri altındaki alan (AUC) fazladır⁽³⁾.

Endokarditte antibiyotik tedavisi

İnfektif endokardit kandaki mikroorganizmayla endokard hasarının olduğu bölgedeki matriks molekülleri ve trombositler arasındaki karmaşık etkileşim sonucunda gelişir. Önce kapak yüzeyinde ya da endotel hasarı olan herhangi bir yerde non-bakteriyel trombotik endokardit oluşur. Herhangi bir kaynaktan bir bakteriyemi olduğunda bakteriler buraya tutunur ve oluşan vejetasyon içinde çoğalır. Bakteriyemi kendiliğinden olabileceği gibi, fokal bir infeksiyonun (üriner sistem infeksiyonu, pnömoni, selülit gibi) komplikasyonu olarak da gelişebilir⁽⁴⁾.

İnfektif endokarditler: doğal kapak endokarditi, protez kapak endokarditi, intravenöz ilaç bağımlısında görülen endokardit ve nozokomiyal endokardit olmak üzere dört tip halinde sınıflandırılabilir. Endokarditte en sık etken olarak saptanan mikroorganizmalar: streptokoklar, enterokoklar ve stafilokoklar gibi Gram pozitif koklar ve HACEK grubu (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus paphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Haemophilus influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* ve *Kingella denitrificans*) bakterilerdir. İnfektif endokarditin her türünde Gram pozitif koklar ağır basmaktadır. Genel olarak *Staphylococcus aureus* olguların % 30'undan, koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) % 16'sından ve viridans streptokoklar % 16'sından sorumludur⁽⁴⁾.

İnfektif endokardit tedavisi en zor bakteriyel infeksiyonlardan biridir. Kullanılan antibi-

yotik in-vitro koşullarda etkili bulunmasına karşın bakterinin eradike edilmesi haftaları alır, relaps görülebilir. İnfeksiyon bölgesinde konak savunması bozulmuştur. Bakteriler vejetasyon bölgesinde yoğun bir fibrin ağı içerisinde fagositlerden korunmuş halde serbestçe çoğalarak antibiyotikler için başatması zor bir sayıya (10^9 ve 10^{10} CFU/g) ulaşırlar. Bu kalabalık bakteri ortamında yer alan bakterilerin üreme hızı ve metabolik aktivitesi giderek azalır⁽⁴⁾.

İnfektif endokarditte antibiyotik tedavisinin bazı genel kuralları vardır. Parenteral antibiyotikler tercih edilmelidir. Kısa süreli tedaviler hastalık nüksü ile sonuçlanabileceğinden uygun değildir. Aynı nedenle bakteriyostatik ilaçların kullanılması da yeğlenmez. Hızlı bakterisidal etki elde etmek için sinerjik antibiyotik kombinasyonları önerilir. Tedavide etkinliği gösterilerek endokardit tedavi klavuzlarında (Tablo 2) yer alan antibiyotiklerin hiçbiri duyarlı olsa bile tedavi başarısı bakımından ideal özelliklere sahip değildir⁽²⁾. Bu bakımdan endokardit etkenlerine in-vitro koşullarda duyarlı bulunan yeni antibiyotiklerin önce hayvan deneylerinde, daha sonra klinik çalışmalarda değerlendirilmesi zorunludur. İşaretlenmiş antibiyotiklerin otoradyografik analizleri ile vejetasyon içindeki konsantrasyonlarını araştıran çalışmalarda üç farklı patern görülmektedir:

1. Antibiyotiğin vejetasyonun dış kısmında konsantre olması, merkeze ulaşmaması (teikoplanin)
2. Antibiyotiğin dıştan içe konsantrasyonu azalarak difüzyonu (seftriakson)
3. Vejetasyon içine homojen difüzyon (bazı kinolonlar).

Bu verilerin klinik önemi net olmamakla birlikte bazı çalışmalarda teikoplaninle tedavide alınan suboptimal sonuçlar vejetasyon içine ulaşmaması ile ilişkilendirilmiştir⁽⁴⁾.

Endokardit tedavisinde yüksek kanıt düzeyi ile önerilen antibiyotiklerle ilgili endokardit özelindeki farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar hayvan modellerine dayalıdır, vejetasyonda antibiyotik konsantrasyonlarını ölçen çalışmalar ise ameliyat materyallerinde yapılmıştır. Aşağıda bu antibiyotiklerden tedavi sorunları nedeniyle değerlendirilen ya da yeni

Tablo 2. İnfektif endokarditte antimikrobiyal tedavi^(2,4).

Etken	Antibiyotik	Öneri düzeyi
Penisiline duyarlı <i>Streptococcus viridans</i>	Penisilin G	IA
	Seftriakson	IA
	Penisilin G+Gentamisin	IB
	Seftriakson+Gentamisin	IB
	Vankomisin	IB
Metisiline duyarlı stafilokok	Nafsilin±Gentamisin	IA
	Nafsilin+Gentamisin+Rifampisin*	IB
	Anafilaksi dışı penisilin allerjisinde	
	Sefazolin±Gentamisin	IB
	Sefazolin+Gentamisin+Rifampisin*	IB
Metisiline dirençli stafilokok	Vankomisin+Gentamisin*+Rifampisin*	IA
Enterokok (Penisilin, gentamisin vankomisin duyarlı)	Ampisilin+Gentamisin	IA
	Penisilin G+Gentamisin	IA
	Vankomisin+Gentamisin	IB
<i>Enterococcus faecium</i> (Penisilin, gentamisin, vankomisin dirençli)	Linezolid	IaC
	Kinupristin-dalfopristin	
<i>Enterococcus faecalis</i> (Penisilin, gentamisin, vankomisin dirençli)	İmipenem+ampisilin	IIBc
	Seftriakson+ampisilin	IIBc
HACEK**	Seftriakson	IB
	Ampisilin-sulbaktam	IIB
	Siprofloksasin	IIBc

*Protez kapak endokarditinde eklenir.

***H.parainfluenzae*, *H.aphrophilus*, *H.paraphrophilus*, *H.influenzae*, *A.actinomycetemcomitans*, *C.hominis*, *E.corrodens*, *K.kingae* ve *K.denitrificans*.

linik kullanıma giren bazıları ile ilgili bilgiler özetlenmiştir.

Aminoglikozidler: Konsantrasyon ilişkili bakterisidal etki gösterirler. Bu nedenle günde tek doz kullanıma uygundur. Postantibiyotik etki gösterirler. Streptokok endokarditte hayvan modellerinde ve klinik çalışmalarda tek doz rejimler çoklu dozlarla aynı etkinlikte bulunmuştur. Ancak enterokok endokarditi hayvan modelinde tek doz uygulamada vejetasyon içinde bakteri eradikasyonu çok doz uygulamasına göre yetersiz bulunduğundan enterokok endokarditinde tek doz kullanımı önerilmemektedir⁽⁶⁾.

Vankomisin: Vankomisinle yapılan hayvan çalışmalarında kalp dokusunda oldukça iyi bir konsantrasyona ulaştığı bildirilmektedir. Tek doz vankomisin verildikten altı saat sonra kalp kapağında serum konsantrasyonunun % 52'si,

subkutan dokuda % 29'u ve kas dokusunda % 27'si elde edilmiştir. Deneysel endokardit modelinde vankomisinin vejetasyon içine penetre olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁾. Vankomisin tedavisini irdeleyen Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) rehberinde in-vitro, hayvan ve sınırlı sayıda insan verilerine göre endokarditin de içinde olduğu komplike *S.aureus* infeksiyonlarında tedavi başarısı için AUC/ MİK oranı 400 olacak şekilde yüksek serum konsantrasyonları sağlayan vankomisin dozu önerilmektedir. MİK düzeyi 1 µg/ml ise normal dozlarda bunu elde etmek mümkündür. Daha yüksek MİK değerlerinde dozu artırmak, toksik problemlere yol açacağından alternatif ilaçlar önerilmektedir⁽¹²⁾.

Teikoplanin: Yarılanma ömrü uzun, düşük klirensli bir antibiyotiktir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (% 90). IV bolus şeklinde verilebilir. Endokarditte serum vadi konsantrasyonunun 20 µg/ml ve üstünde olması tedavi

başarısı için gerekli bulunmaktadır. Bu da tedavide yüksek doz kullanımını (12 mg/kg/gün) gerektirir. Deneysel endokardit modellerinde teikoplaninin vejetasyonların periferik kısmında konsantrasyonun olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁾.

Daptomisin: Sağ taraf endokardit tedavilerinde vankomisin kadar etkin bulunarak önerilen daptomisin hızlı bakterisidal etkinliğe sahiptir⁽¹¹⁾. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksektir (% 90-93). Konsantrasyona bağımlı etkinlik gösterir. Stafilokoklar üzerine post antibiyotik etkisi 2.6 saattir. Daptomisin hayvan endokardit modelinde vejetasyon içine homojen dağılım gösterdiği saptanmıştır⁽⁹⁾.

Linezolid: Tavşan *S.aureus* endokardit modelinde devamlı infüzyon verilerek MİK üzerinde konsantrasyonun sürekliliği sağlandığında bakterisidal etki sağlandığı, ancak intermitant uygulamada bakteriyostatik etki gösterdiği belirtilmektedir⁽⁵⁾.

Sonuç

Endokarditte kullanılan antibiyotiklerden plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksek antibiyotiklerde serbest ilaç konsantrasyonu etkin olduğundan bağlanmamış düzeyin etken bakteri için MİK'inin üstünde olması gerekir. Zaman ilişkili etki gösterenlerde MİK düzeyi üzerindeki antibiyotiğin infeksiyon odağında bulunması önemlidir. Beta-laktam ilaçlarda toksik etki gelişmeden yüksek dozlara çıkmak mümkündür. Glikopeptid ilaçlarda yeterli MİK düzeyinin sürdürülmesi daha yüksek doz verilmesine ve toksik etkilere yol açabilir. Konsantrasyon ilişkili etki gösteren antibiyotiklerde ise AUC/MİK oranı ve post antibiyotik etkileri belirleyici farmakokinetik parametredir. Konsantrasyon artırmak üzere doz yükseltilmesi aminoglikozid grubu antibiyotiklerde toksik etkileri artırabilir⁽¹⁰⁾.

KAYNAKLAR

1. Amsden GW, Ballow CH, Bertino JS, Kashuba ADM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 7. baskı" kitabında s.297-307, Churchill Livingstone, Philadelphia (2010).
2. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association endorsed by the Infectious Diseases Society of America, *Circulation* 2005;111(23):e394-434.
3. Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 3):S233-7.
4. Fowler VG, Scheld WM, Bayer AS. Endocarditis and intravascular infections, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 7.baskı" kitabında s.1067-112, Churchill Livingstone, Philadelphia (2010).
5. Donowitz GR, Cox HL. Linezolid and other oxazolidinones, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 7.baskı" kitabında s.471-4, Churchill Livingstone, Philadelphia (2010).
6. Gilbert DN, Leggett JE. Aminoglycosides, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 7.baskı" kitabında s.359-84, Churchill Livingstone, Philadelphia (2010).
7. Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetics and pharmacodynamic parameters, *Clin Microbiol Infect* 2001;7(11):589-96.
8. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents, *Infect Dis Clin N Am* 2009;23:791-815.
9. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: Executive summary, *Clin Infect Dis* 2011;52(3):285-92.
10. Mehrotra R, DeGaudia R, Palazzo M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness, *Intensive Care Med* 2004;30(12):2145-56.
11. Murray BE, Nannini E. Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), streptogramins, (quinopristindalfopristin) and lipopeptides (daptomycin), "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 7.baskı" kitabında s.449-67, Churchill Livingstone, Philadelphia

(2010).
12. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotscahfer JC et al.
Vancomycin therapeutic guidelines: A summary of
consensus recommendations from the Infectious

Diseases Society of America, the American Society
of Health-System Pharmacist, and the Society of
Infectious Diseases Pharmacists, *Clin Infect Dis*
2009;49(3):325-7.