



# Kritik Hastalarda Beta-laktam Antibiyotiklerin Serbest Düzeyinin Terapötik Monitörizasyonu

Therapeutic Drug Monitoring of Beta-lactam Antibiotics in the Critically Ill: Direct Measurement of Unbound Drug Concentrations to Achieve Appropriate Drug Exposures

Manolya Kara<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

**Makale atfı:** Kara M. Kritik hastalarda beta-laktam antibiyotiklerin serbest düzeyinin terapötik monitörizasyonu. *J Pediatr Inf* 2018;12(4):169-171

<sup>1</sup> *Wong G, Briscoe S, McWhinney B, Ally M, Ungerer J, Lipman J, et al. Therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. J Antimicrob Chemother 2018;73:3087-94. doi: 10.1093/jac/dky314.*

Modern tıbbın ilerlemelerine rağmen ciddi enfeksiyonlarla ilişkili mortalite ve morbidite kritik düzeyde yüksek kalmaktadır (1,2). Erken ve hedefe yönelik antibiyotik tedavisi, sepsis başta olmak üzere kritik hastalardaki enfeksiyonları yönetmenin temel taşıdır (3). Bununla birlikte, konvansiyonel dozaj rejimleri kullanılarak kritik hastalarda yeterli antibiyotik maruziyetinin sağlanması zordur. Hastanın dinamik ve bozulmuş sıvı dengesi ya da artmış renal klerens gibi nedenlerden ötürü beta-laktam antibiyotik farmakokinetiği önemli ölçüde etkilenebilir (4). Öte yandan organ disfonksiyonu ve ilişkili bozulmuş ilaç klerensi olan hastalar uygunsuz ilaç maruziyetlerine ve olası ilaç toksisitetlerine eğilimlidir (5). Bu nedenle kritik hasta yönetiminde sağlıklı gönüllüler ve kritik olmayan hastalardan elde edilen standart antibiyotik doz rejimleri uygun olmayabilir. Farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) verileri kullanarak antibiyotik maruziyetini optimize etmeyi amaçlayan stratejiler ile enfekte olan kritik hastalarda klinik sonuçların iyileştirmesi hedeflenmiştir.

Beta-laktamlar kritik hastalıklardaki ağır enfeksiyonların tedavisinde en sık kullanılan antibiyotiklerdir. Beta-laktamların

etkinliği, doz sıklığının yüzdesine bağlı olarak, hedeflenen patojenin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerinin (% fT > MİK) üzerinde kalan antibiyotiğin bağlanmamış konsantrasyonu ile ilişkilidir. In vitro ve in vivo hayvan deneylerinde, % fT > MİK değerinin %40-70'nin bakterisidal etki sağladığı gösterilmiştir (6). Ancak klinik verilere göre % fT > MİK değerinin %50-100 arasında olduğu zaman daha iyi sonuçlar gözlemlendiği bulunmuştur (7,8). Kritik hastalarda aşırı derecede değişken ve öngörülemez beta-laktam farmakokinetiği açısından, terapötik ilaç monitörizasyonu (TİM) % fT > MİK değerini optimize etmek ve klinik sonuçları iyileştirmek için potansiyel bir strateji olarak önerilmiştir. Bununla birlikte, halihazırda mevcut olan TİM raporları, proteine bağlanma oranındaki ve hipoalbuminemi prevalansının yüksek olmasına rağmen bağlanmamış beta-laktam konsantrasyonlarındaki farklılıkları doğrudan doğruya hesaba katmamışlardır (9,10). Etkinliğin antibiyotik toplam plazma konsantrasyonundan ziyade bağlanmamış antibiyotik düzeyleri ile ilgili olduğu göz önüne alındığında, TİM uygulandığında bağlanmamış konsantrasyonların bilinmesi gerekli kabul edilmelidir.

**Geliş Tarihi:** 18.11.2018

**Kabul Tarihi:** 20.11.2018

**Yazışma Adresi / Correspondence Address:**

**Manolya Kara**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,  
İstanbul-Türkiye

**E-mail:** manolya\_kara@yahoo.com

©Telif Hakkı 2018  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği -Makale metnine  
www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Pediatric  
Infectious Diseases Society -Available online at  
www.cocukenfeksiyon.org

Bu çalışmada, kritik hastalardaki bir TİM programında bağlanmamış beta-laktam antibiyotik konsantrasyon hedeflerinin elde edilebilirliğinin değerlendirilmesi ve FK/FD hedeflere ulaşamaması ve negatif klinik sonuçlar ile ilişkili faktörlerin tanımlanması amaçlanmıştır.

### Çalışma ve Yöntem

Bu prospektif gözlemsel çalışma, 27 yataklı üçüncü seviye bir yoğun bakım ünitesinin kritik hastalarında rutin olarak yürütülen beta-laktam TİM programının bir parçası olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın klinik onayı Royal Brisbane Kadınlar Hastanesi, İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından alınmış; 1 Ocak 2012-19 Aralık 2013 arasındaki veriler çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri  $\geq 18$  yaş üzeri olmak, seçilmiş antibiyotiklerden [ampisilin, benzilpenisilin, dikloksasilin, flukloksasilin, piperasilin (tazobaktam ile birlikte), seftriakson, sefalotin, sefazolin, meropenem ve ertapenem] birini alıyor olmak, örnekleme zamanında en az 4 doz antibiyotik almış olup, 24 saat boyunca aynı tedaviyi almaya devam ediyor olmak şeklinde belirlenmiş. Demografik ve klinik veriler [yaş, cinsiyet, kilo, serum albumin ve kreatinin konsantrasyonları, antibiyotik tedavisi endikasyonları, antibiyotik dozlama verileri (doz, uygulama sıklığı, infüzyon süresi, doz sıklığı ve antibiyotik tedavisi süresi), kabul tanısı, enfeksiyon tedavisinin klinik sonuçları] kaydedilmiş. Kreatinin klerensi, Cockcroft-Gault denklemi kullanılarak örnekleme günündeki serum kreatinin konsantrasyonlarından hesaplanmıştır.

Ampirik doz rejimi ve daha sonraki doz ayarlaması klinik eczacı konsültasyonu ile tedaviyi yürüten hekim tarafından ayarlanmıştır. Ampirik dozlar, hastaların klinik durumuna (vücut büyüklüğü, hemodinamik durum, böbrek ve karaciğer fonksiyonları gibi) ve bilinen veya muhtemel patojene dayanarak yazılmış. Sürekli infüzyon kullanıldığında yükleme dozları uygulanmıştır.

Kan örnekleri TİM protokolüne göre, en az 4 doz antibiyotik uygulandıktan sonra "kararlı durum" FK olarak kabul edilen zamanda alınmıştır. Aralıklı doz uygulaması varlığında; ilki doz aralığının tam ortasında, ikincisi tekrar dozundan hemen önce olmak (vadi, çukur konsantrasyon) üzere iki kan örneği alınmıştır. Sürekli infüzyonlar için; kan örneği en erken en az 4 yarı ömür zamanı geçtikten sonra alınmıştır. Birden fazla çalışma antibiyotiği ile tedavi edilen hastalardan, aynı günde birden fazla kan örneği seti alınmıştır. Plazma serbest beta-laktam konsantrasyonları, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) testi kullanılarak doğru ölçülmüştür.

Bağımsız hekimlerce doldurulmuş hastanın günlük izlem notlarından elde edilen bilgiler ışığında yürütülen klinik yanıt değerlendirmesi Tablo 1'de tanımlanmıştır.

### İstatistiksel Veri

İstatistiksel veri SPSS (22.0; IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak hesaplanmıştır. Sürekli veriler sayı (yüzde) veya ortanca olarak hesaplanmıştır. Çeşitli FK/FD hedef ulaşımı [%50 fT > MİK (en konservatif), %50 fT > 4 x MİK, %100 fT > MİK ve %100 fT > 4 x MİK] yüzde olarak ifade edilmiştir. Birden fazla TİM uygulanan hastalar için ilk ve tekrarlayan TİM ölçümlerinde FK/FD hedefine ulaşabilme McNemar testi ile karşılaştırılmış. Solunum, batın ya da kan akım enfeksiyonu (KAI) ilişkili negatif klinik sonuçlar KAI ile ilişkili klinik yanıtlar ile karşılaştırılmış. Birden fazla enfeksiyon odağı olan hastalar dahil edilmiştir.  $p \leq 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### Bulgular

Hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 2'de özetlenmiştir. Hastaların tanılarını irdelendiğinde; solunum yolu enfeksiyonu (%35.0), kan akımı enfeksiyonu (%16.8), batın içi enfeksiyon (%9.2); birden fazla enfeksiyon kaynağı (%10.3) saptanmıştır. Antibiyotik standart günlük doz varyasyonu  $99.4 \pm 45.1$  aralığında seyretmiştir. Artmış renal klerens varlığında; uygulanan dozlar, 53 olguda (%27.6) standart günlük dozun (%133.3-%400'ü) üzerinde saptanmıştır.

Ampisilin kullanımı hariç (%60) olguların çoğu (%90.1) hedef %50 fT > MİK seviyesine ulaşmıştır. FK/FD hedefi büyüdükçe, hedefe ulaşma oranında düşüş gözlenmiştir. %100 fT > 4 x MİK değeri için bu oran %36.6 bulunmuştur. FK/FD hedefi %100 fT > 10 x MİK değerini geçtiği için benzilpenisilin ve seftriakson grubunda doz azaltılmasına gidilmiştir.

Birden fazla TİM ölçümü yapılan hastalarda karşılaştırmalı FK/FD hedef analizi yapılmıştır (doz ortası, n= 84; çukur ölçüm n= 94). Gerçekleştirilen FK/FD oranlarında ve sonraki TİM ile kıyaslandığında önceden ayarlanmış FK/FD hedeflerine ulaşan olguların yüzdesinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum sonucunda doz ayarlama çizelgesinin verimli olmadığı sonucuna varılmıştır.

Artmış renal klerens varlığı; FK/FD hedeflerinin elde edilmeyle anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (OR 2.47-3.33,  $p < 0.05$ ). Uzamış infüzyon yoluyla uygulama (sürekli veya genişletilmiş infüzyon), %100 fT > MİK elde etme olasılığının azalması ile ilişkili bulunmuştur [OR 0.28 (%95 CI 0.09-0.86);  $p = 0.026$ ]. Kul-

**Tablo 1.** Klinik yanıt değerlendirilmesi

Klinik yanıt	Tanımlama
Pozitif klinik yanıt	Rezolüsyon (enfeksiyon ile ilgili tüm belirti ve semptomların ortadan kalkması) veya iyileşme (enfeksiyonun belirti ve semptomlarının şiddetinde ve/veya sayısında belirgin veya orta derecede azalma)
Negatif klinik yanıt	İyileşme olarak nitelendirilemeyen, pozitif klinik yanıt dışındaki her durum; ölüm veya belirsiz son durum (herhangi bir nedenden dolayı değerlendirmenin mümkün olmaması)

**Tablo 2.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellik	Değer
Erkek (%)	66
Yaş, yıl, Ort ± SS	53.4 ± 17.7
Serum albumin konsantrasyonu, (g/L), Ort ± SS	24.2 ± 5.6
Serum kreatinin konsantrasyonu, (µmol/L), ortanca (aralık)	76 (53-129)
Kreatinin klerensi (mL/min), ortanca (aralık)	101.5 (59.1-163.0)
Renal replasman tedavisi, n (%)	68 (13.8)
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ), Ort ± SS	29.0 ± 8.9
APACHE II skoru, ortanca (aralık)	22 (16-27)
Tekrarlanan örnekleme (2. veya sonraki), n (%)	122 (24.8)
Beta-laktam tedavi süresi, gün, ortanca (aralık)	5 (3-7)
Sürekli infüzyon olarak uygulanan antibiyotik, n (%)	21 (4.3)
Standart günlük dozun yüzdesi, Ort ± SS	%99.4 ± %45.1

VKİ: Vücut kitle indeksi.  
 \* Serum kreatinin ve serum albumin konsantrasyonları örnekleme gününde ölçüldü. Diğer parametreler başvuruda değerlendirildi.  
 \* Kreatinin klerensi Cockcroft-Gault formülü ile hesaplandı.

lanılan beta-laktamın tipi de, %50 fT > MİK hariç tüm FK/FD hedeflerine başarılı bir şekilde ulaşılması ile anlamlı ölçüde ilişkili bulunmuş (p < 0.01).

Toplamda %17.3 olguda doz azaltılmasına gidilmiş. Artmış ilaç maruziyeti bozulmuş renal klerens ile ilişkili bulunmuş. Kreatinin klerensi (CLCR) < 50 mL/dakika [OR 9.12 (%95 CI 3.05-27.25); p < 0.01] ve CLCR 51-90 mL/dakika [OR 3.21 (%95CI 1.10-9.41); p = 0.03]. 257 (%71.2) olguda pozitif klinik yanıt izlenmiş; 41 ölüm gerçekleşmiş. Solunum, batın içi ve kan akımı enfeksiyonunda pozitif klinik yanıt yüzdesi tüm çalışma popülasyonuna (%71.2) benzer saptanmış (n = 220, %73.6).

Batın kaynaklı enfeksiyon varlığının negatif klinik yanıt oranını belirgin ölçüde arttırdığı gösterilmiş [OR 7.60 (%95 CI 2.39-24.17); p = 0.001]. Mikrobiyolojik kültür pozitifliği olan hastalarda FK/FD hedeflerine ulaşılabilmesi ile negatif klinik yanıt varlığı arasında bağımsız olarak ilişkili bulunmamış [%100 fT > MİK; OR 0.88 (%95 CI 0.40-1.91); p = 0.74, %100 fT > 4 x MİK; OR 0.67 (%95 CI 0.29-1.55); p = 0.35]. Serbest benzil penisilin konsantrasyonu 31 mg/L'ye (hedef MİK değerinin 10 katından fazla) ulaşan bir olguda nörotoksisite ve nefrotoksisite gözlenmiş. Dört olguda hafif hepatotoksisite gelişmiş; hiçbirinde hedefe ulaşamadığı için doz azaltılması yapılmamış.

## Sonuç

Kritik hastalarda beta-laktam antibiyotik farmakokinetiği; dinamik ve bozulmuş sıvı dengesi ya da artmış renal klerens

gibi nedenlere bağlı olarak önemli ölçüde etkilenebilir. Bu hastalarda hipoalbuminemi sık rastlanan bir bulgudur ve pratikte özellikle hipoalbuminemi varlığında yüksek oranda proteine bağlanan beta-laktamların serbest konsantrasyonlarının monitörizasyonu gerekmektedir. Her ne kadar bu çalışmada artmış renal klerens ve negatif klinik yanıt arasında ilişkili bulunmasa da suboptimal antibiyotik maruziyetine bağlı olarak daha yüksek klinik başarısızlık riski olduğu için bu hastalara serbest beta-laktam düzeyi bakılmalı ve TİM yapılmalıdır.

Bu çalışmada hastaların çoğunun standart dozun dışında klinik durumuna göre antibiyotik dozu kullanmasına rağmen yaklaşık yarısı %100 fT > MİK değerine ulaşamamıştır. Özellikle ampisilin %50 fT > MİK değerine ulaşma oranı çok düşük bulunduğundan acilen ampirik doz revizyonuna gidilmesi gerektiği aşikardır.

Çalışmadaki diğer ilginç nokta; batın içi enfeksiyonlar ile negatif klinik yanıt arasındaki ilişki olmuştur. Bu nedenle bu hasta grubunda antibiyotik dozajının yeniden bireysel olarak düzenlenmesi önem taşımaktadır.

## Kaynaklar

1. Vincent JL, Rello J, Marshall JC, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-9.
2. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
3. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
4. Choi GYS, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009;37:2268-82.
5. Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, Chioléro R, Schaller MD, Berger MM, et al. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Crit Care* 2010;14:R51.
6. Drusano GL. Role of pharmacokinetics in the outcome of infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:289-97.
7. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:289-300.
8. Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, Rybak MJ, Drusano GL. Pharmacodynamics of cefepime in patients with Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:425-8.
9. Wong G, Briscoe S, Adnan S, McWhinney B, Ungerer J, Lipman J, et al. Protein binding of b-lactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations? *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:6165-70.
10. SAFE Study Investigators, Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006;333:1044-9.