

# Antibiyotik Tedavisinde Farmakokinetik/Farmakodinamik Yaklaşımın Önemi

Importance of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Concept in Antibiotic Therapy

Tuğba Gümüştas<sup>1</sup>, Nihan Küçük<sup>1</sup>, Mehmet Melli<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde antibiyotiklerin uygun olmayan dozlamı bakterilerde direnç gelişimine ve buna bağlı olarak dirençli bakteriler ile yeni enfeksiyonların gelişmesine neden olmaktadır. Bu durum enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde büyük bir sorun oluşturmaktadır.

Antimikrobiyal tedaviye cevabı belirleyen farmakodinamik (PD) ve farmakokinetik (PK) ilkelerin anlaşılması ve beraber değerlendirilmesi, tedavide uygulanan doz rejimlerinin uygun şekilde düzenlenmesini sağlar.

Antibiyotik etkililiğini tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan üç PD/PK parametre; 1) maksimum serum konsantrasyonunun (Cmaks), minimum inhibitör konsantrasyona (MİK) oranı (Cmaks/MİK), 2) plazma konsantrasyonuna karşı zaman eğrisinde eğri altında kalan alan (EAA) ile MİK arasındaki oran (EAA/MİK) ve 3) antibiyotik plazma konsantrasyonunun MİK değerinin üzerinde olduğu süredir (T>MİK).

PK/PD yaklaşımına göre antibiyotikler; 1) konsantrasyon bağımlı etki gösterenler (aminoglikozidler, florokinolonlar vs.), 2) zaman bağımlı etki gösterenler (beta-laktamlar, glikopeptidler vs.) şeklinde iki ana gruba ayrılmaktadırlar. Günlük dozun; birinci grupta tek doz halinde, ikinci grupta ise bölünmüş dozlar halinde verilmesinin daha etkili olduğu gösterilmiş ve bu durum kliniğe başarılı bir şekilde yansıtılmıştır.

Doz rejimlerini sadece PD parametresi olan MİK değeri ile değil PK/PD yaklaşımı ile belirlemek; başarılı bakteri eradikasyonu sağladığı, toksisiteyi azalttığı, dirençli suşların oluşma olasılığını azalttığı ve sonuç olarak klinik başarıyı arttırdığı için son yıllarda tedavi yaklaşımlarında göz önünde bulundurulmaktadır. Bu derlemede, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde PK/PD ilkelere göre antibiyotik kullanımının klinik yansımaları hakkında bilgi verilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Antibiyotikler, PK/PD, T>MİK, Cmaks/MİK, EAA/MİK

Inappropriate dosing of antibiotics used in the treatment of infectious diseases leads to the emergence of bacterial resistance which in turn, gives rise to the development of new infections with these resistant bacteria. This issue constitutes the major problem in the treatment of infectious diseases.

The recognition and the co-evaluation of the principles of pharmacodynamics (PD) and pharmacokinetics (PK) determining the treatment response to antimicrobial therapy provides the proper arrangement of the dosing regimens used in the treatment.

The three widely used PD/PK parameters for the prediction of antibiotic efficacy are; (1) the ratio of maximum serum concentration (Cmax) to minimum inhibitory concentration (MIC) (Cmax/MIC), (2) the ratio of the area under the plasma concentration versus time curve (AUC) to MIC (AUC/MIC), and (3) the duration of the dosing interval that plasma concentrations exceed the MIC value (T>MIC).

According to PD/PK approach, antibiotics are classified as; 1) concentration-dependent (aminoglycosides, fluoroquinolones, etc.), and 2) time-dependent (beta-lactams, glycopeptides, etc.). It is demonstrated that the antibiotics in the first group act better when the daily dose is given at a single dose, whereas the antibiotics in the second group act better when the daily dose is given in divided doses.

The determination of dosing regimens by the way of PD/PK approach instead of the MIC value only, has been considered recently in the treatment modalities since it enables successful eradication of bacteria, reduces toxicity, alleviates the likelihood of the generation of resistant strains and consequently increases the clinical success rate. In this review, clinical implications of antibiotic use according to PK/PD principles in the treatment of infectious diseases have been discussed.

**Key Words:** Antibiotics, PK/PD, T>MIC, Cmaks/MIC, AUC/MIC

Geliş Tarihi: 03.03.2018 • Kabul Tarihi: 16.10.2017

İletişim

Dr. Tuğba Gümüştas

E-posta: tgumustas@ankara.edu.tr

Tel: 0 312 595 81 72

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara

Farmakokinetik (PK), ilacın vücuttaki konsantrasyonunun zamana göre seyirini inceleyen bir farmakoloji alt dalıdır. İlaçların etki yerlerinde, etkili konsantrasyonlarda bulunmasını sağlamak

için sıklıkla farmakokinetik hesaplamalara başvurulmaktadır. Kolaylık açısından genellikle ilaçların etki yerindeki konsantrasyonunun göstergesi olarak serum ilaç konsantrasyonu alınmaktadır. İlacın organizmadaki seyirini

değerlendirirken, sıklıkla kullanılan üç farmakokinetik parametre; serum tepe konsantrasyonu ( $C_{max}$  veya Peak), ilacın dip konsantrasyonu, yani bir sonraki dozun hemen öncesindeki konsantrasyon ( $C_{min}$ ) ve ilacın zamana bağlı konsantrasyonunu gösteren grafikte eğri altında kalan alan (EAA)'dır (Şekil 1). Eğri altında kalan alan, o süre boyunca vücutta bulunan toplam ilaç miktarını göstermektedir. Farmakokinetik parametreler; başlarına serbest, bağlı olmayan fraksiyon anlamına gelen  $f$ /harfi eklenmiş şekilde de kullanılmaktadır ( $fEAA$  gibi) (1).

Bununla birlikte; ilaç potensi, mikroorganizma duyarlılığı gibi tedavi açısından önemli kriterler hakkında fikir sahibi olmamızı sağlayan değerli farmakodinamik (PD) parametreler vardır. Bunlardan en önemlisi mikroorganizmanın söz konusu antibiyotige duyarlılığı hakkında fikir veren ve *in vitro* olarak hesaplanan minimum inhibitör konsantrasyondur (MİK). Minimum inhibitör konsantrasyon, mikroorganizmanın üremesinin engellendiği en düşük ilaç konsantrasyonudur. Diğer bir önemli PD parametre ise, bakterisidal antibiyotikler için kullanılan ve antibiyotigin bakterileri öldürebildiği minimum konsantrasyonu gösteren Minimum Bakterisidal Konsantrasyondur (MBK) (2).

İlk buldukları yıllardan itibaren; hangi antibiyotigin, ne dozda kullanılacağı belirlemek için PD parametreler kullanılmıştır. Farmakokinetik parametreler ise daha çok, ilacın serum düzeyini takip ederek, antibiyotiklere bağlı toksitenin önüne geçmek amacıyla hesaplanmıştır. Ancak bazı durumlarda; mikroorganizma, konak savunması ve ilacın özellikleri arasındaki karmaşık ilişkiler üzerine kurulu antibakteriyel tedavi için, PK ya da PD parametreler tek başına yeterli gelmemektedir (3).

Farmakokinetik ve farmakodinamik yaklaşımı birleştiren PK/PD konsepti, penisilin keşfinden kısa bir süre sonra, 50'li yıllarda, bu konseptin öncüsü olan Dr. Harry Eagle tarafından

tanımlanmıştır (4–6). Ancak bu gözlemlerin önemi yıllar sonra anlaşılmıştır.

Yetmişler ile doksanların sonu arası PK/PD yaklaşım yeniden gündeme gelmiştir. Bu dönemlerde ve sonrasında, mevcut antibiyotiklere karşı gelişen direnç ve yeni antibiyotik sınıflarının geliştirilmesindeki duraklama gibi nedenlerle karşılaşılan tedavi güçlükleri, antibakteriyel ajanların doğru ve etkili bir şekilde kullanımını son derece önemli hale getirmiştir. Son 20 yılda ise, *in vitro* çalışmalar ve hayvan modelleri ile elde edilen verilerin kliniğe yansıtılmasına yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır (7).

### Antibiyotik tedavisinde kullanılan Farmakokinetik/Farmakodinamik parametreler

PK/PD parametrelerden en çok kullanılan üç tanesi;  $T > MİK$ ,  $C_{max}/MİK$  ve  $EAA/MİK$ 'tir (Şekil 1). Başka ilişkili parametreler olmasına rağmen, bu üçünün sık kullanılmasının sebebi, doz ve doz rejimi seçiminden etkilenmemesidir (8).

$T > MİK$ : Yirmi dört saatlik periyotta, ilacın MİK değerinin üzerinde kaldığı sürenin kümülatif yüzdesidir. Zaman bağımlı etki gösteren antibiyotikler için kullanılmaktadır.

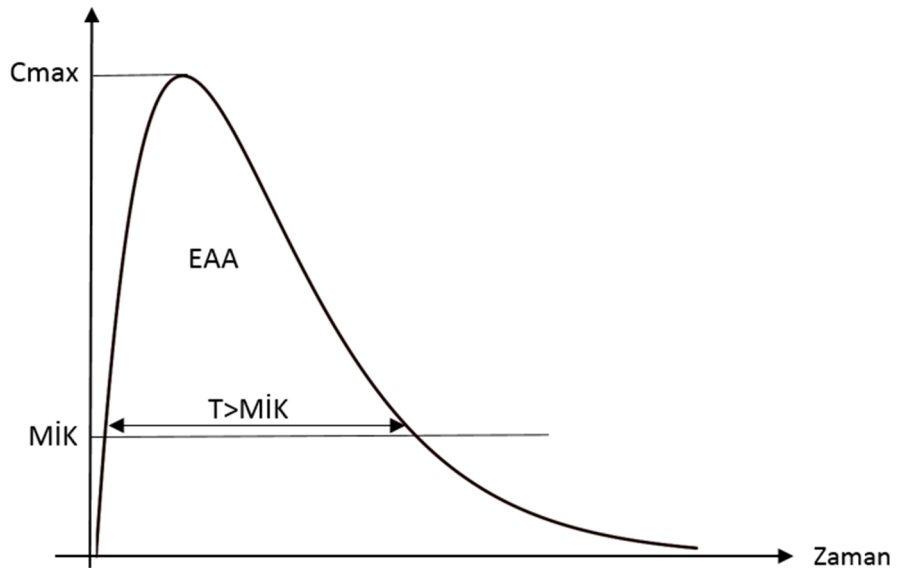
$C_{max}/MİK$ : İlacın tepe konsantrasyonunun MİK'e bölünmesi ile elde edilir. Konsantrasyon bağımlı etki gösteren antibiyotikler için kullanılmaktadır.

$EAA/MİK$ : İlacın konsantrasyon-zaman grafiğinde, 24 saatlik periyotta, eğri altında kalan alanın, MİK'e oranıdır (1). Konsantrasyon bağımlı etki gösteren antibiyotikler ve orta-uzamış post-antibiyotik etkiye (PAE) sahip zaman bağımlı etki gösteren antibiyotikler için kullanılmaktadır.

### Zaman bağımlı etki

Zaman bağımlı etki ya da konsantrasyon bağımsız etki denildiğinde anlatılmak istenen; antibiyotigin yaptığı öldürmenin, belirli bir konsantrasyondan (genelde MİK'in birkaç katı) sonra konsantrasyon artışına bağlı olmadığı, yani konsantrasyon artsa dahi aynı sürede yaklaşık aynı miktarda bakteriyi öldürdüğüdür. Örnek olarak, beta-laktam

### Konsantrasyon



Şekil 1. Serum ilaç konsantrasyonunun zamana göre değişimi. EAA: Eğri altında kalan alan,  $C_{max}$ : Serum tepe konsantrasyonu, MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon, T: Zaman

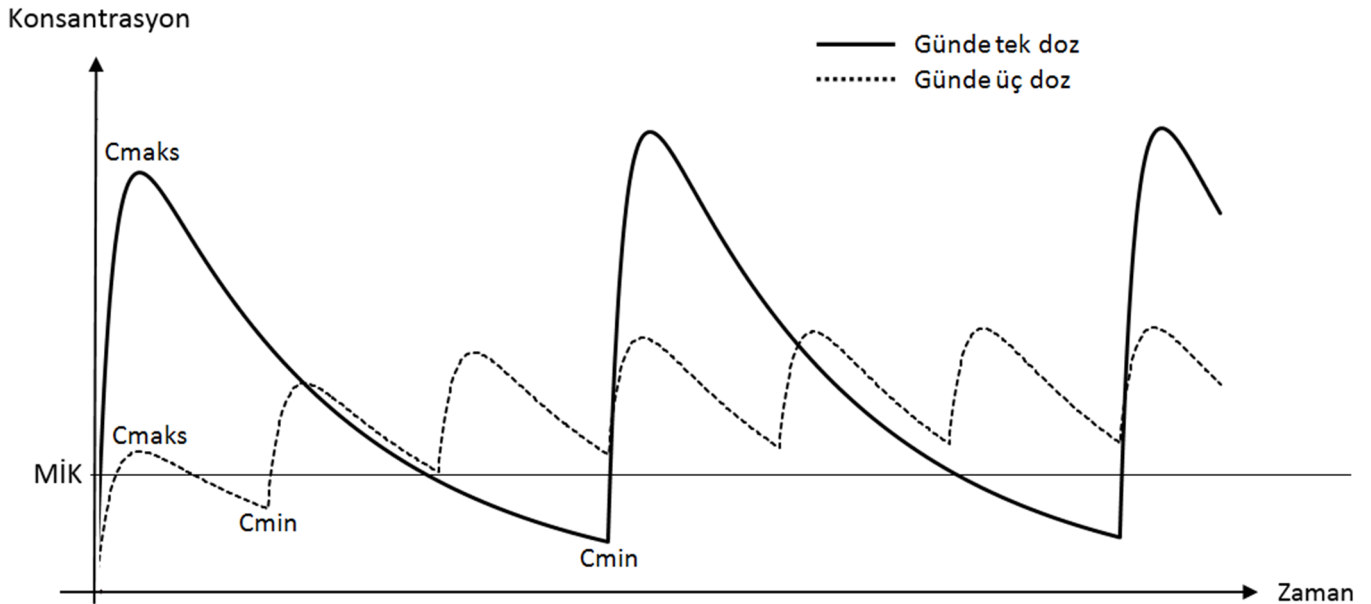
antibiyotikler genellikle MİK'in 4 katı konsantrasyonda maksimum öldürmeye erişirler ve bunun üzerine çıkıldığında çok az miktarda bakterisidal aktivite artışı görülür (9). Zaman bağımlı etki gösteren antibiyotiklerde, maksimum öldürmenin gerçekleştiği konsantrasyon sağlandıktan sonra, dozu artırmaktan ziyade o konsantrasyonun üzerinde kalınan süreyi uzatmak daha etkilidir. Bunu yapmak için günlük toplam doz, bölünmüş dozlar halinde verilir (Şekil 2). Zaman bağımlı etki gösteren antibakteriyel ajanlara örnek olarak; beta-laktam grubu antibiyotikler, glikopeptidler, makrolidler ve linezolid verilebilir (Tablo 1). Bu tarz etki gösteren antibiyotikler için en prediktif PK/PD parametresi,  $T > MİK$ 'tir. Zaman bağımlı etkide, öldürmenin yavaş olması ve genellikle PAE'nin minimal düzeyde olması nedeniyle, ilaç konsantrasyonu MİK'in altına düştüğü anda bakterilerin yeniden çoğalması ve hatta dirençli subpopulasyonların ortaya çıkması gibi riskler vardır(10,11). Bu risklerin minimuma indirilmesi için, ilaç konsantrasyonunun MİK'in üzerinde olduğu sürenin ( $T > MİK$ ), doz aralığının en az %40-50'sini kapsamaması gerekir (12).

Bu alandaki ilk çalışmaları yapan Eagle, kemirgenler üzerinde yaptığı deneyler ile penisilin bakterisidal etkisinin zamana bağlı paternini tanımlamıştır (4,6). Bu gözlemlerin klinik açıdan önemini de fark etmiş ve penisilin için sürekli infüzyonun hızlı tedavi sağlamada en etkili yol olduğunu, aynı zamanda hastayı daha yüksek dozlarda ilaç kullanmaktan ve dolayısıyla toksik etkilerden koruyacağını belirtmiştir (5).

Eagle'ın, penisilin ile yaptığı çalışmalardan yıllar sonra beta-laktam antibiyotiklerin PK/PD parametreleri ile ilgili önemli çalışmalar yapılmıştır. *Escherichia coli*'ye karşı sefalosporinlerin kullanıldığı *in vitro* bir çalışmada MİK'in üzerinde kalınan süre artınca bakterisidal etkinin de arttığı, maksimum etkinin MİK'in 4 katı konsantrasyonda görüldüğü ve bunu geçen konsantrasyonlarda bakteri sayılarının azalmasında belirgin bir artış olmadığı bildirilmiştir (13). Yine sefaperazonun dört farklı doz rejiminin kullanıldığı bir çalışmada, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı daha sık aralıklarla verilen daha küçük dozların, daha yüksek  $T > MİK$  değerleri sağladığı ve bakteriyel tekrar-çoğalmayı önlemede

Nötropenik fareler kullanılarak yapılan iki farklı çalışmada, 24 saat içinde bakteri miktarındaki değişim ile antibiyotiklerin etkililiği değerlendirilmiş ve bu etkililikle ilişkili en önemli farmakokinetik parametrenin  $T > MİK$  olduğu gösterilmiştir (15,16). Klinikte ise febril nötropenik hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada karbenisiline ek olarak, sürekli ve aralıklı olarak infüzyon yoluyla verilen sefamandol karşılaştırılmıştır. Toplamda 235 enfeksiyon içinde sürekli sefamandol infüzyonu alan hastalarda %65, aralıklı sefamandol infüzyonu alan hastalarda %57 oranında tedavi başarısı elde edilmiştir. Ayrıca derin granülositopenisi olan hastalarda sürekli infüzyon, aralıklı infüzyona göre belirgin olarak, %65'e %21 oranla, daha etkili bulunmuştur (17).

Peetermans ve ark. (18) *in vitro* olarak *S. aureus*'u, vankomisin ve teikoplanin'in çeşitli dozlarına 3 saat boyunca maruz bıraktığı bir çalışmada, konsantrasyon bağımlı etki sadece MİK'in altındaki konsantrasyonlarda görülmüştür. MİK'in üzerindeki konsantrasyonlarda ise öldürme hızında artış saptanmamıştır. Vankomisin hakkında daha az veri olması nedeniyle, beta-laktam antibiyoti-



Şekil 2. Günde tek doza (düz çizgi) karşılık, günde üç dozun (kesikli çizgi); serum ilaç konsantrasyonu-zaman grafiği.

Günlük toplam doz tek seferde verilerek, yüksek Cmaks konsantrasyonları elde edilebilirken; aynı günlük toplam doz, bölünmüş dozlar halinde verildiğinde yüksek Cmin konsantrasyonları elde edilebilir ve  $T > MİK$  artırılabilir.

daha etkili olduğu gösterilmiştir (14).

tiklerden yola çıkarak, T>MİK'in vankomisin için de önemli bir parametre olacağı düşünülmüştür. Ancak vankomisin tedavisinde, genellikle Cmin değerinin MİK'in üzerinde olması ve T>MİK parametresinin çoğu zaman %100'e ulaşması sebebiyle, bu parametre doz ayarlamada faydasız hale gelmektedir. Bununla birlikte, EAA/MİK'in tedavi sonuçlarına etkisini inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Vankomisin etkinliği ile EAA/MİK değeri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada başarılı tedavilerin ortalama EAA/MİK değeri 491, başarısız tedavilerinki ise 306 bulunmuş ve bu noktadan hareketle vankomisin tedavisi için EAA/MİK değerinin 400'ün üstünde tutulması önerilmiştir (19). *S. aureus* bakteriyemisi tedavisi için vankomisin kullanılan hasta grubunda yapılan bir kohort çalışmasında EAA/MİK oranının 373'den büyük olması azalmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (20). Ayrıca klinik uygulamalar için, Cmin'in, MİK'in üzerinde tutulması genel olarak önerilmektedir (21). Bununla birlikte yapılan bir meta analizde Cmin değerinin 15mg/L'nin üzerinde olması vankomisin neden olduğu nefrotoksisite ile ilişkilendirilmiştir (22). Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) tedavisinde vankomisin kullanıldığı diğer bir çalışmada EAA/MİK'in 430'un altında olmasının tedavi başarısızlığı için risk faktörü olduğu belirlenmiştir (23). Enfektif endokardit için ise, vankomisin tedavisinin retrospektif olarak değerlendirildiği ve etkenin MRSA olduğu bir çalışmada; EAA/MİK'in 600'ün altında olması başarısızlıkla ilişkilendirilmiştir (24). Klinikte ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, teikoplani- nin zaman bağımlı etki gösterdiği ve Cmin'in, MİK'in üzerinde olmasının tedavi başarısıyla bağlantılı bir farmakodinamik parametre olduğu gösterilmiştir (25–27).

Stafilokok enfeksiyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda, hastalar günde iki kez 600 mg linezolid ile tedavi edilmiş ve birçok olguda yeterli serum konsantrasyonuna ulaşılmıştır (28). Buna rağmen özellikle yoğun bakım hastala-

rında görülen patofizyolojik değişiklikler nedeni ile farmakokinetik karakterde önemli değişiklikler olması, yeni doz rejimlerinin ayarlanmasını gerekli kılmıştır. Kritik hastalarının %10-30'unda, patojen linozelide duyarlı olduğu halde, tedavi başarısı sağlanamamıştır (29). Yoğun bakım hastalarında; %80 stafilokok eradikasyonu elde etmek için, linezolid tedavisinde EAA/MİK oranının 120.5 olması gerektiği bulunmuştur (30).

Yoğun bakım hastalarında, 8 farklı beta-laktam antibiyotik dozu rejimini belirlemek için yapılan bir çalışmada enfeksiyonu olan 248 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %16'sında, T>MİK değeri %50'nin altında kalmış ve bu gruptaki tedavi başarısı, diğer hastalara göre, %32 daha düşük bulunmuştur (31).

Akut bakteriyel deri enfeksiyonları tedavisinde kullanılan seftrolin fosamil'in, 526 hasta üzerinde değerlendirildiği faz 2 ve faz 3 klinik çalışmalarda, mikrobiyolojik yanıt ile T>MİK arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (32).

Gram negatif etkenli nozokomiyal pnömoni için seftazidim tedavisinin değerlendirildiği bir çalışmada; T>MİK'in, başarılı mikrobiyolojik ve klinik sonuçlar için prediktif olduğu ve istenilen sonuçları elde etmek için T>MİK değerinin %45'in üzerinde tutulması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır (33). Seftazidim ve sefepim'in, ventilatör ilişkili pnömoni tedavisi için kullanıldığı bir çalışmada, T>MİK'in %53'ten büyük olmasının klinik başarı için prediktif olduğu bulunmuştur (34).

Yapılan çeşitli çalışmalarda beta-laktam antibiyotiklerin, kısa süreli infüzyonuna karşı uzatılmış veya sürekli infüzyonu değerlendirilmiştir. Uzatılmış veya sürekli infüzyon uygulananlarda, kısa süreli infüzyon uygulananlara göre daha yüksek klinik tedavi başarısı ve daha düşük mortalite oranları görülmüştür (35–38).

## Konsantrasyon bağımlı etki

Aminoglikozidler, florokinolonlar gibi konsantrasyon bağımlı bakterisidal etki gösteren ilaçlarda (Tablo 1), bakterisidal etki Cmaks'ta maksimumdur (39–41). İlacın konsantrasyonu düştükçe, bakterisidal etkililik de düşer. Bu nedenle konsantrasyon bağımlı etki gösteren antibiyotiklerle tedavide amaç yüksek bir tepe değeri elde etmektir, bunu sağlamak için günlük toplam doz tek seferde verilir (Şekil 2). Bu tepe değerinin en az MİK'in 10 katı olması gerektiğini gösteren pek çok çalışma mevcuttur (42–44). Konsantrasyon bağımlı patern için Cmaks/MİK parametresi prediktif bulunmuştur. Ayrıca konsantrasyon bağımlı etki gösteren antibakteriyel ajanların post-antibiyotik etkileri genellikle uzun olduğu ve bu etki de toplam ilaç miktarıyla ilişkili olduğu için, EAA/MİK de prediktif değer olarak kullanılabilir. Bu parametrenin incelendiği çalışmalarda; aminoglikozidler ve florokinolonlar için EAA/MİK değerinin Gram (-) basillere karşı en az 100 ile 125 arası, florokinolonlar için *Streptococcus pneumoniae*'ya karşı en az 25 ile 30 arası olması gerektiği gösterilmiştir (40,45–47).

Aminoglikozidler, toksisite riski sebebiyle, serum konsantrasyonları klinikte sıkça

**Tablo 1.** Zaman bağımlı ve konsantrasyon bağımlı etki gösteren antibiyotikler.

Zaman Bağımlı Etki Gösterenler	Konsantrasyon Bağımlı Etki Gösterenler
Penisilinler (T>MİK) Sefalosporinler (T>MİK) Karbapenemler (T>MİK) Monobaktamlar (T>MİK) Linezolid (EAA/MİK) Klindamisin (EAA/MİK) Vankomisin (EAA/MİK)	Aminoglikozidler (Cmaks/MİK, EAA/MİK) Florokinolonlar (Cmaks/MİK, EAA/MİK) Metronidazol (Cmaks/MİK, EAA/MİK) Daptomisin (Cmaks/MİK, EAA/MİK)

ölçüldüğü için, bu alanda hakkında en fazla fikir sahibi olunan antibiyotiklerdendir. Kashuba ve arkadaşlarının (48) hastane kaynaklı pnömoni hastaları üzerinde yaptığı, bu alandaki önemli bir çalışmada, aminoglikozid tedavisinde Cmaks/MİK değerinin 10 veya daha yüksek olmasının, ateş ve lökosit sayısı baz alındığında, %90 klinik başarı ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Bu ve benzeri çalışmalar sayesinde aminoglikozidlerin günde tek doz olarak kullanılması standart tedavi haline gelmiştir (49–52). Aminoglikozidlerin toksik etkilerinin, günlük dozun tek bir doz halinde verilmesini sınırlayacağına inanılsa da, hayvan modellerinden ve klinik çalışmalardan elde edilen veriler; yüksek tepe konsantrasyonları ve sonrasında daha uzun MİK altı konsantrasyonların, düşük tepe fakat MİK'in üzerinde daha uzun süreye sebep olan konsantrasyonlardan daha fazla nefrotoksisiteye neden olmadığını göstermiştir (53).

Florokinolonlar söz konusu olduğunda ise; PK/PD ölçümleriyle, hasta yanıtlarını ilişkilendiren ilk çalışmalardan biri, Forrest ve arkadaşlarının (45), Gram (-) basil ağırlıklı, hastane kaynaklı pnömoni hastalarında siprofloksasin tedavisini değerlendirdikleri çalışmadır. Bu çalışmaya göre EAA/MİK klinik ve mikrobiyolojik

açıdan prediktif bulunmuş ve EAA/MİK, 124 ve üzeri olduğunda tedavi başarısının arttığı gösterilmiştir. Solunum yolu, deri ve idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi açısından levofloksasini değerlendiren bir başka çalışmaya göre, en prediktif değer Cmaks/MİK bulunmuş ve bu parametrenin en az 12.2 olmasının, hem klinik hem de mikrobiyolojik sonuçlar yönünden optimal olduğu gösterilmiştir (44). Hastane kaynaklı pnömoni tedavisinde kullanılan levofloksasinin incelendiği bir çalışmada, EAA/MİK'in 87 ve üzeri olmasının, Gram (-) basil eradikasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (54).

Daptomisin, çoklu ilaç direnci gösteren Gram (+) patojenlere karşı hızlı ve güçlü etki gösterebilen bir antimikrobiyal ajandır (55). Daptomisin ile yapılan *in vivo* çalışmalarda, antimikrobiyal etkililik açısından, en prediktif parametrelerin EAA/MİK ve Cmaks/MİK olduğu belirlenmiş ve bakterisidal etki sağlayabilmek için gereken EAA/MİK oranlarının; MRSA için 171-442, enterokok türleri için 38-157 olması gerektiği gösterilmiştir (56,57). Ayrıca günlük toplam dozun tek doz halinde verilmesinin, daptomisinin etkililiğini düşürmeden toksisite riskini azalttığı ileri sürülmüştür (58,59).

## Sonuç

Antibiyotiklerin etkili bir şekilde kullanılması; tedavi yönünden başarılı sonuçlar elde edilmesi, ilaç kaynaklı toksisitenin minimuma indirilmesi, tedavi masraflarının ve hastanede yatış sürelerinin azaltılması ve antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin önlenmesi açısından oldukça önemlidir. İdeal antibakteriyel tedavi stratejilerinin belirlenmesinde PK/PD parametrelerinin önemi; *in vitro* çalışmalar, hayvan modelleri ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Zaman bağımlı etki gösteren antibiyotikler için, T>MİK'in doz intervalının %40-50'sinden fazlasını kapsaması, konsantrasyon bağımlı etki gösterenler için ise, Cmaks/MİK'in 10 ve üzeri olması gerektiği, hayvan modellerinde gösterilmiş ve kliniğe başarılı bir şekilde yansıtılabilmüş yaklaşımlardır. PK/PD kavramların geliştirilmesi ve rutin uygulama haline getirilmesi yönünde çalışmalar sürmektedir.

## Teşekkür

Şekil 1 ve Şekil 2'yi oluştururken, hazırladıkları "Farmakokinetik Simülasyon Programı"ni kullanmamıza izin veren Prof. Dr. H. Ongun Onaran ve Doç. Dr. Kemal Sayar'a teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

- 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
- Vaddady PK, Lee RE, Meibohm B. "In vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic models in anti-infective drug development: focus on TB". Future Med Chem 2010; 2(8): 1355–1369
- McKinnon PS, Davis SL. "Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infectious diseases". Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23(4):271–88
- Eagle H, Fleischman R, Musselman AD. "The effective concentrations of penicillin in vitro and in vivo for streptococci, pneumococci, and Treponema pallidum". J Bacteriol 1950; 59(5):625–43
- Eagle H, Fleischman R, Levy M. "Continuous' vs. 'discontinuous' therapy with penicillin; the effect of the interval between injections on therapeutic efficacy". N Engl J Med 1953; 248(12):481–8
- Eagle H, Fleischman R, Musselman AD. "Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin". Am J Med 1950; 9(3):280–99
- Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, et al. "Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore". Clin Infect Dis 2007; 44(1):79–86
- Frimodt-Møller N. "How predictive is PK / PD for antibacterial agents?" Int J Antimicrob Agents 2002; 19:333–9
- Vogelman B, Craig WA. "Kinetics of antimicrobial activity". J Pediatr 1986; 108(5):835–40
- Ingerman MJ, Pitsakis PG, Rosenberg AF, Levison ME. "The Importance of Pharmacodynamics in Determining the Dosing Interval in Therapy for Experimental Pseudomonas Endocarditis in the Rat". J Infect Dis 1986; 153(4):707–14
- Craig WA. "Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of  $\beta$ -lactams, glycopeptides, and linezolid". Infect Dis Clin North Am 2003; 17(3):479–501

12. Levison ME, Levison JH. "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents". *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23(4):791–815
13. Nishida M, Murakawa T, Kamimura T, Okada N. "Bactericidal Activity of Cephalosporins in an In Vitro Model Simulating Serum Levels". *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14(1):6–12
14. Zinner SH, Dudley MN, Gilbert D, Matthew B. "Effect of dose and schedule on cefoperazone pharmacodynamics in an in vitro model of infection in a neutropenic host". *Am J Med* 1988; 85(1):56–8
15. Vogelman B, Gudmundsson S, Leggett J, et al. "Correlation of Antimicrobial Pharmacokinetic Parameters with Therapeutic Efficacy in an Animal Model". *J Infect Dis* 1988; 158(4):831–47
16. White CA, Toothaker RD, Smith AL, Slattery JT. "In vitro evaluation of the determinants of bactericidal activity of ampicillin dosing regimens against *Escherichia coli*". *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(7):1046–51
17. Bodey GP, Ketchel SJ, Rodriguez V. "A randomized study of carbenicillin plus cefamandole or tobramycin in the treatment of febrile episodes in cancer patients". *Am J Med* 1979; 67(4):608–16
18. Peetermans WE, Hoogeterp JJ, Hazekamp-van Dokkum AM, van den Broek P, Mattie H. "Antistaphylococcal activities of teicoplanin and vancomycin in vitro and in an experimental infection". *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34(10):1869–74
19. Moise PA, Forrest A, Bhavnani SM, Birmingham MC, Schentag JJ. "Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*". *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57 (Suppl 2):S4–9
20. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, et al. "Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia". *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(4):1654–63
21. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. "Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists". *Clin Infect Dis* 2009; 49(3):325–7
22. Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. "Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter". *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(2):734–44
23. Jung Y, Song K-H, Cho J eun, et al. "Area under the concentration–time curve to minimum inhibitory concentration ratio as a predictor of vancomycin treatment outcome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia". *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43(2):179–83
24. Casapao AM, Lodise TP, Davis SL, et al. "Association between vancomycin day 1 exposure profile and outcomes among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infective endocarditis". *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(6):2978–85
25. Wilson APR, Grüneberg RN, Neu H. "A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA". *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4:1–30
26. Harding I, MacGowan AP, White LO, Darley ESR, Reed V. "Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome". *J Antimicrob Chemother* 2000; 45(6):835–41
27. Chambers HF, Kennedy S. "Effects of dosage, peak and trough concentrations in serum, protein binding, and bactericidal rate on efficacy of teicoplanin in a rabbit model of endocarditis". *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34(4):510–4
28. Di Paolo A, Malacarne P, Guidotti E, Danesi R, Del Tacca M. "Pharmacological Issues of Linezolid". *Clin Pharmacokinet* 2010; 49(7):439–47
29. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ. "Clinical Pharmacodynamics of Linezolid in Seriously Ill Patients Treated in a Compassionate Use Programme". *Clin Pharmacokinet* 2003; 42(15):1411–23
30. Dong H, Xie J, Wang T, et al. "Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of linezolid for the treatment of staphylococcal infections in critically ill patients". *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48(3):259–64
31. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. "DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current Beta-Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients?" *Clin Infect Dis* 2014; 58(8):1072–83
32. Bhavnani SM, Hammel JP, Van Wart SA, et al. "Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis for efficacy of ceftaroline fosamil in patients with acute bacterial skin and skin structure infections". *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(1):372–80
33. Muller AE, Punt N, Mouton JW. "Optimal exposures of ceftazidime predict the probability of microbiological and clinical outcome in the treatment of nosocomial pneumonia". *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(4):900–6
34. MacVane SH, Kuti JL, Nicolau DP. "Clinical pharmacodynamics of antipseudomonal cephalosporins in patients with ventilator-associated pneumonia". *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(3):1359–64
35. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. "Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis". *Clin Infect Dis* 2013; 56(2):272–82
36. Bauer KA, West JE, O'Brien JM, Goff DA. "Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections". *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(7):2907–12
37. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. "Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial". *Clin Infect Dis* 2013; 56(2):236–44
38. Yang H, Zhang C, Zhou Q, Wang Y, Chen L. "Clinical Outcomes with Alternative Dosing Strategies for Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-Analysis". *PLoS One* 2015; 10(1):e0116769
39. Drusano GL. "Human pharmacodynamics of beta-lactams, aminoglycosides and their combination". *Scand J Infect Dis* 1990; 74(Suppl): 235–48

40. Lode H, Borner K, Koeppel P. "Pharmacodynamics of Fluoroquinolones". *Clin Infect Dis* 1998; 27(1):33-9
41. Abdelraouf K, Linder KE, Nailor MD, Nicolau DP. "Predicting and preventing antimicrobial resistance utilizing pharmacodynamics: part II Gram-negative bacteria". *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017; 13(7):705-14
42. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. "The Association of Aminoglycoside Plasma Levels with Mortality in Patients with Gram-Negative Bacteremia". *J Infect Dis* 1984; 149(3):443-8
43. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. "Clinical Response to Aminoglycoside Therapy: Importance of the Ratio of Peak Concentration to Minimal Inhibitory Concentration". *J Infect Dis* 1987; 155(1):93-9
44. Preston SL. "Pharmacodynamics of Levofloxacin". *JAMA* 1998; 279(2):125
45. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, et al. "Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients". *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37(5):1073-81
46. Woodnutt G. "Pharmacodynamics to combat resistance". *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (Suppl T1): 25-31
47. Lister PD. "Pharmacodynamics of moxifloxacin, levofloxacin and sparfloxacin against *Streptococcus pneumoniae*". *J Antimicrob Chemother* 2001; 47(6):811-8
48. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS. "Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria". *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(3):623-9
49. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al. "Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients". *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(3):650-5
50. Hatala R. "Once-Daily Aminoglycoside Dosing in Immunocompetent Adults". *Ann Intern Med* 1996; 124(8):717-25
51. Munckhof WJ, Grayson ML, Turnidge JD. "A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses". *J Antimicrob Chemother* 1996; 37(4):645-63
52. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, Bruining HA. "Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients". *Intensive Care Med* 2002; 28(7):936-42
53. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, et al. "Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity". *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(7):1549-55
54. Drusano GL, Preston SL, Fowler C, et al. "Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia". *J Infect Dis* 2004; 189(9):1590-7
55. Vidailac C, Rybak MJ. "Daptomycin: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Dose Optimization." In: Vinks A., Derendorf H., Mouton J. eds. *Fundamentals of Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. Springer, New York, NY; 2014. p:381-99
56. Safdar N, Andes D, Craig WA. "In Vivo Pharmacodynamic Activity of Daptomycin." *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(1):63-8
57. Dandekar PK, Tessier PR, Williams P, Nightingale CH, Nicolau DP. "Pharmacodynamic profile of daptomycin against *Enterococcus* species and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine thigh infection model." *J Antimicrob Chemother* 2003; 405-11
58. Oleson FB, Berman CL, Kirkpatrick JB, et al. "Once-Daily Dosing in Dogs Optimizes Daptomycin Safety." *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(11): 2948-53
59. Kosmidis C, Levine DP. "Daptomycin: pharmacology and clinical use." *Expert Opin Pharmacother* 2010; 615-25

