

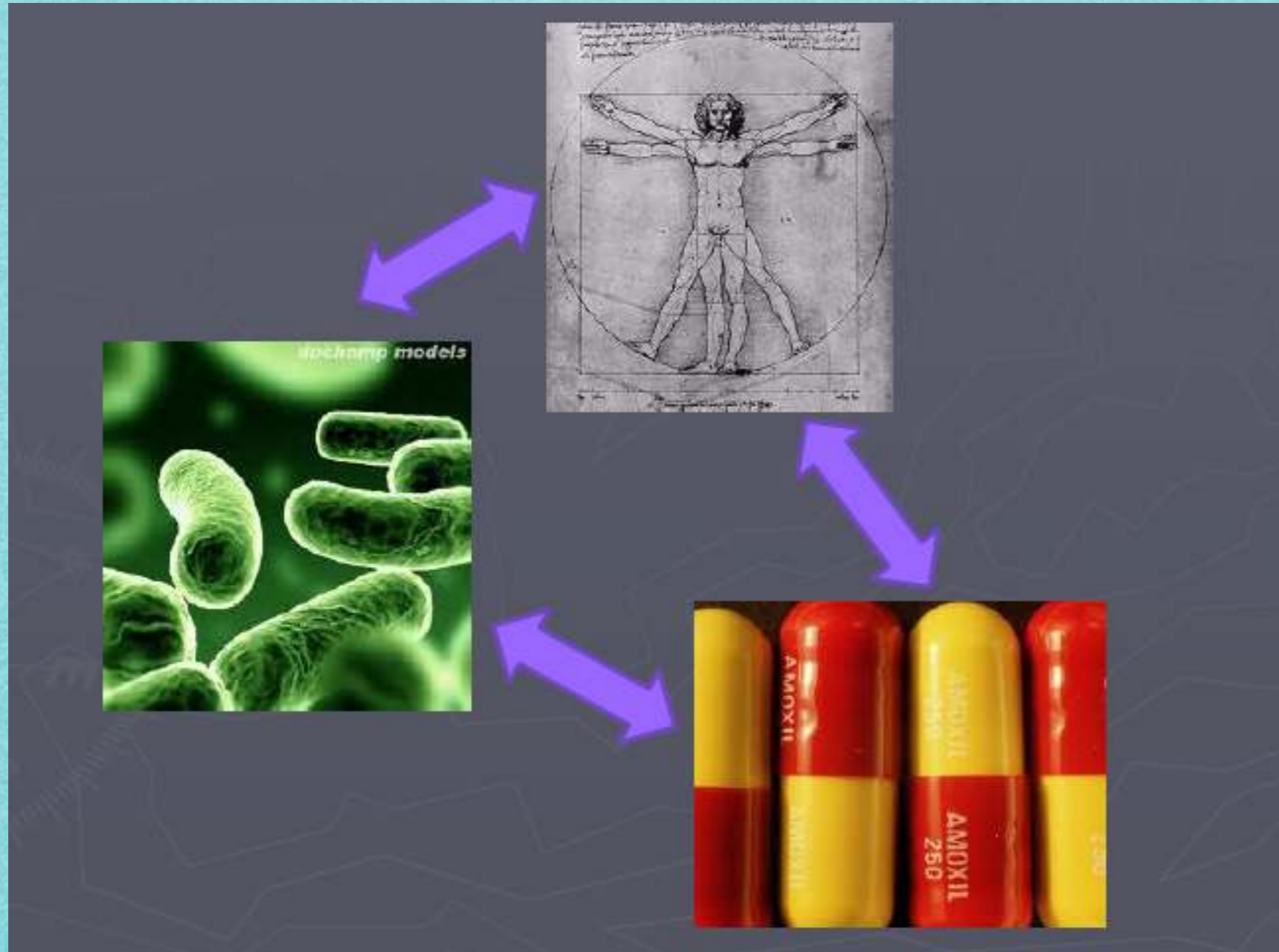
HİPOALBUMİNESİ OLAN HASTALARDA ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

DR BEHİÇE KURTARAN
Ç.Ü.T.F. ENFEKSİYON HASTALIKLARI
VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD





ANTİBİYOTİK DOZLAMA



HİPOALBUMİNEMİ

Kritik hastalarda hipotalbuminemi sık

▶ %40-50

Yüksek oranda proteini bağlayan antimikrobiyallerin, proteini bağlanma derecesine göre farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirmekte

Albumine bağlı fraksiyonda azalma, serbest fraksiyonda artış

ALBUMINE BAĞLANMA

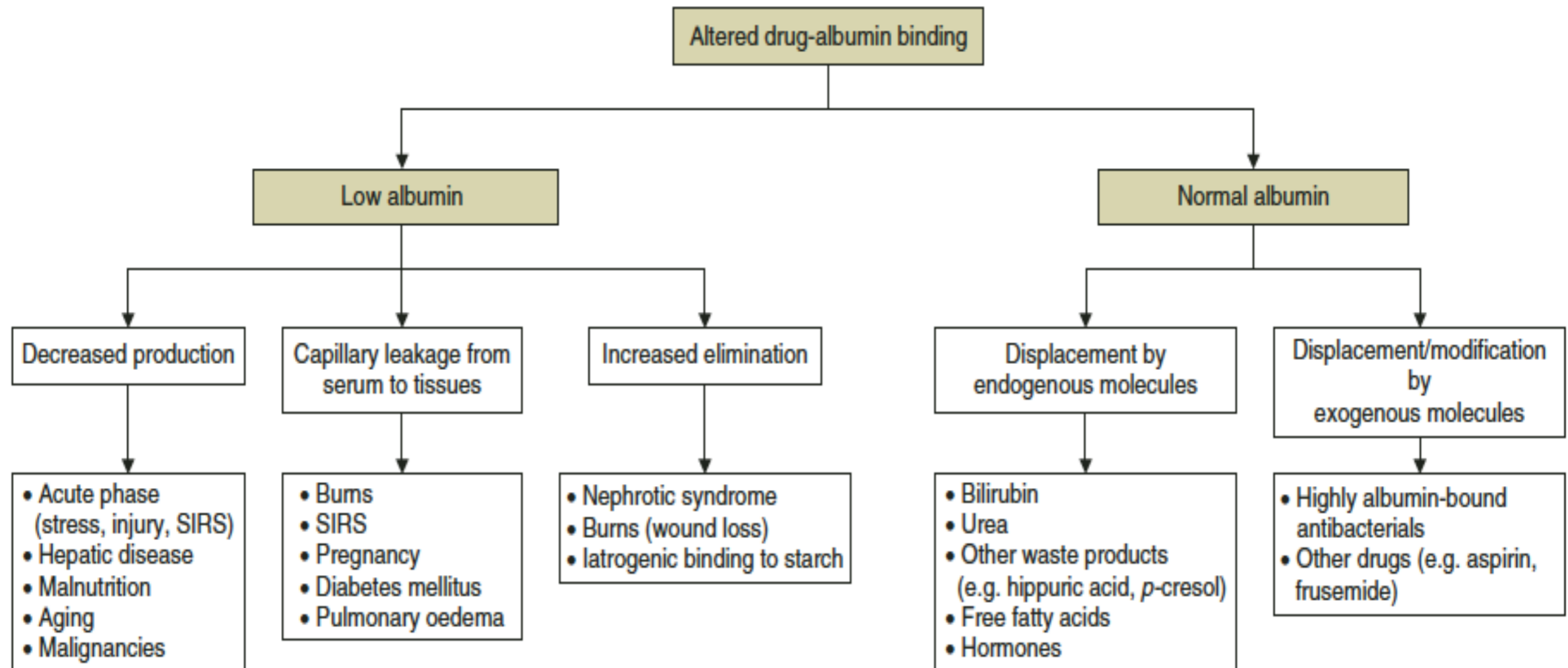


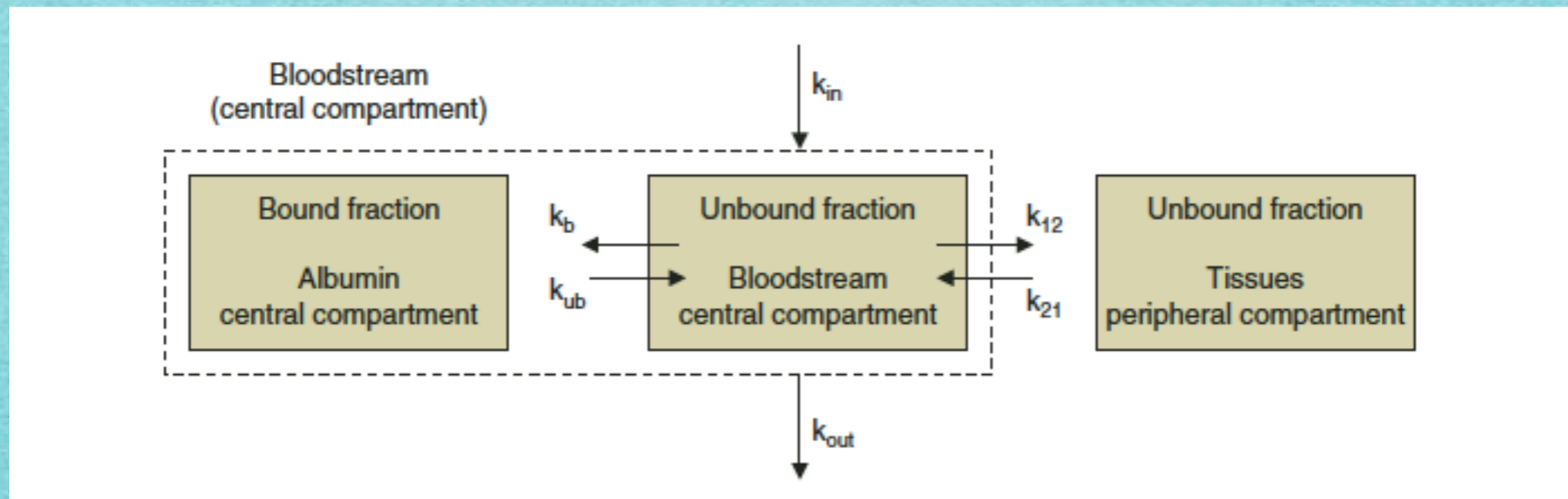
Fig. 2. Main factors responsible for alterations in drug-albumin binding.^[11] SIRS = systemic inflammatory response syndrome.

- Hipoalbuminemi
- Hiperbilirubinemi
 - Üremi
- Serbest yağ asitleri artışı
- Proteine bağlanma oranı yüksek ilaçların uygulanması



ALBUMİN-İLAÇ BAĞLANMASI

- ▶ Sıklıkla geri-dönüştümlü
- ▶ İlaç ve albuminin konsantrasyonuna bağlı



- Albumine bağlanmanın beraberindekiler:
- sadece bağlı olmayan ilaç farmakolojik etkiye sahiptir
- sadece bağlı olmayan ilaç dokulara ulaşabilir ve V_d 'ni oluşturur
- bağlı fraksiyon damarda daha sonraki aşamada bağlı olmayan komponente dönüşmek üzere ilaç-albumin kompleksi halinde rezervuar olarak kalır
- sadece bağlı olmayan ilaç vasküler kompartmandan elimine olur

• Albumine bağlanmanın beraberindekiler:

- Artmış V_d , maksimum plasma/serum konsantrasyonunu (C_{max}) ve total ilaç konsantrasyonunu azaltır
- potansiyel doz altı kalma ya da sub-terapotik doz
- farmakokinetik özellikler değiştiğinde, farmakodinamik etki de değişikliğe uğramakta
- böbrek ve karaciğer sadece bağlı olmayan komponentleri uzaklaştırmakta

ÖZETLE HIPOALBUMİNEMİ...

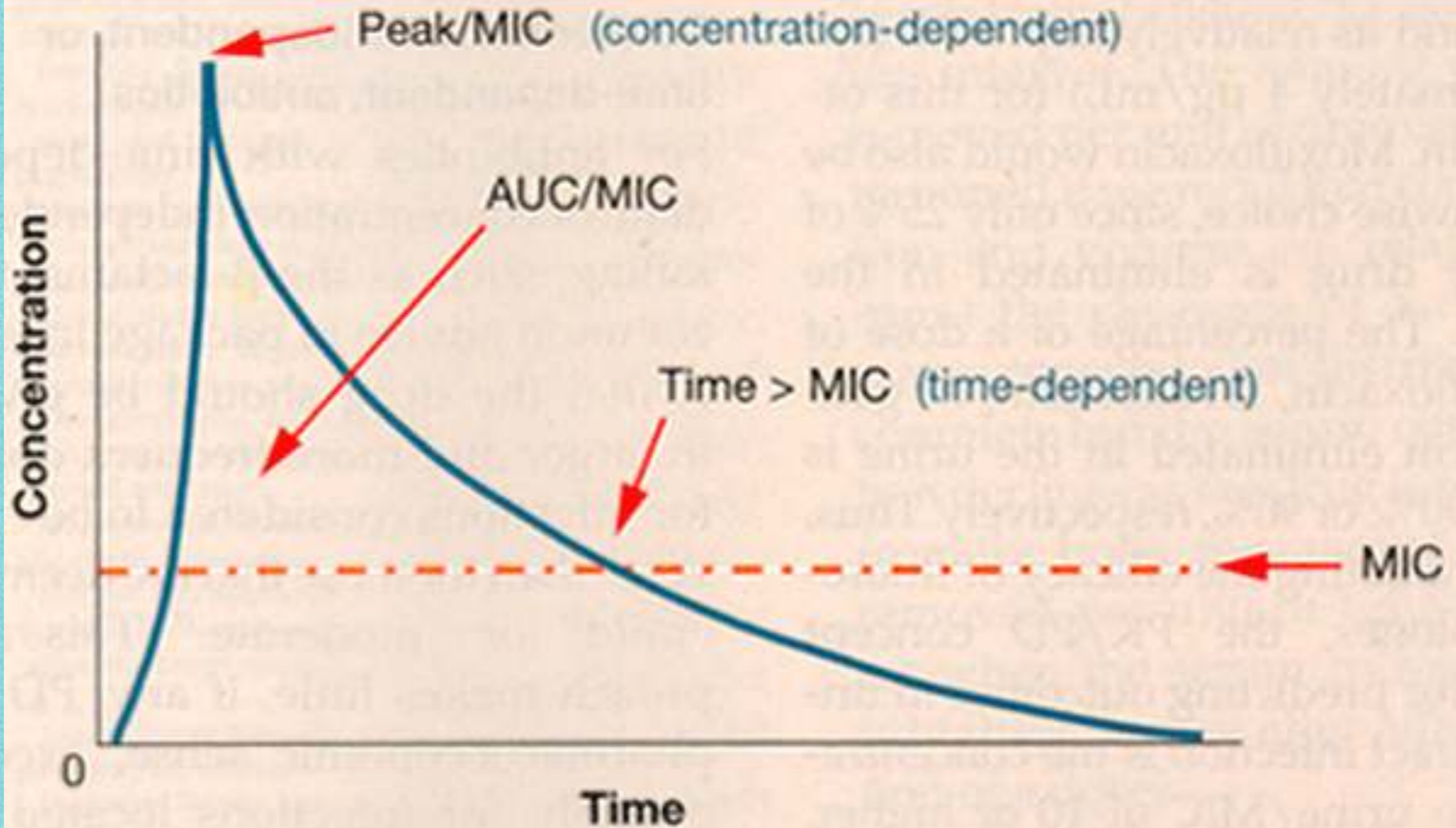
Bağı olmayan ilacın dağılımı ve plazmadan temizlenmesi artar

- ▶ Dağı hacmi (V_d) ve ilacın klerensi (CL) artar
- ▶ Antibakteriyel temasta azalma;
farmakodinamik hedeflerde zayıflama
- ▶ özellikle zaman bağımlı antimikrobiyallerde



SONUÇ:
SUBOPTİMAL TEDAVİ

Pattern of Activity	Antibiotics	Goal of Therapy	Parameter
Type I Concentration-dependent killing and Prolonged persistent effects	Aminoglycosides Daptomycin Fluoroquinolones Ketolides	Maximize concentrations	24h-AUC/MIC Peak/MIC
Type II Time-dependent killing and Minimal persistent effects	Carbapenems Cephalosporins Erythromycin Linezolid Penicillins	Maximize duration of exposure	T>MIC
Type III Time-dependent killing and Moderate to prolonged persistent effects.	Azithromycin Clindamycin Oxazolidinones Tetracyclines Vancomycin	Maximize amount of drug	24h-AUC/MIC

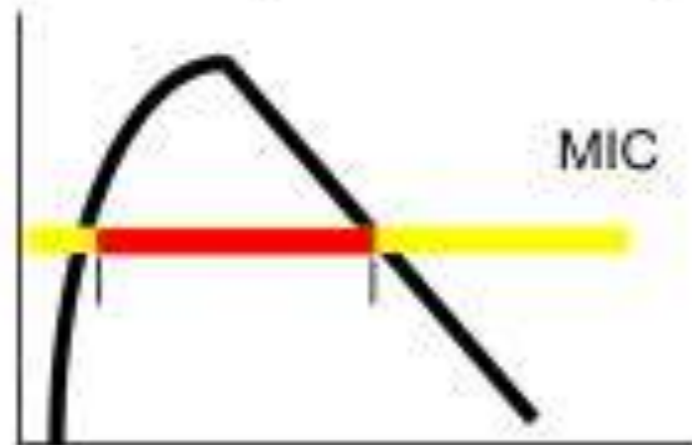


MIC, minimal inhibitory concentration; AUC, area under the serum concentration curve; time > MIC, duration for which concentration remains above MIC.

Antibiyotiğin Etkinliğinin Belirleyen PK/PD Parametreleri

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profiles of Antimicrobials

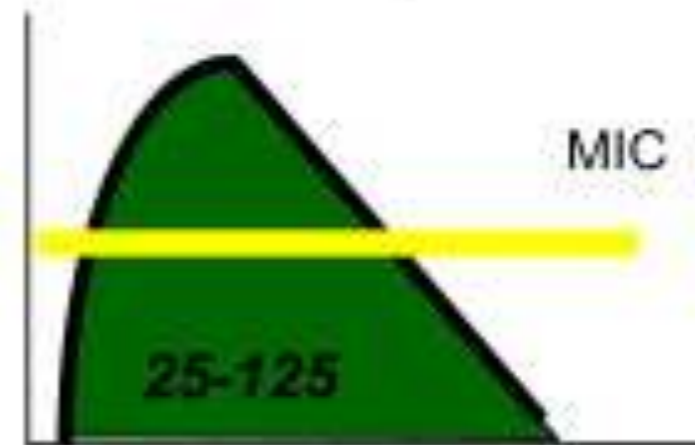
Time > MIC
time-dependent activity



- Penicillins
- Cephalosporins
- Macrolides
- Clindamycin

Optimal profile:
Free serum antibiotic level
exceeds
MIC for at least 40-50%
of dosing interval

AUC/MIC
concentration-dependent activity



- Quinolones
- Aminoglycosides
- Azithromycin
- Ketolides

Optimal profile:
Free serum AUC/MIC ratio at least:
25-30 for Strep. or other
gram-positive bacteria, and 125 for
aerobic gram-negative bacilli

Hipoalbumineminin Antibiyotiklerin Farmakokinetiğine Etkileri

• DAĞILIM FAZI

- Kritik hastalarda hypoalbumineminin V_d 'yi arttırma özelliği özellikle hidrofilik ilaçları etkilemekte,
 - bu etki de ekstrasellüler sıvı volümünden etkilenmekte
- Farmakokinetik özelliklerin deđişmesi, farmakodinamik özellikleri de etkiler

Hipoalbumineminin Antibiyotiklerin Farmakokinetiğine Etkileri

ELİMINASYON FAZI

Böbrek ve karaciğer sadece bağlı olmayan ilacı uzaklaştırır; renal ve/veya hepatik klerens artar

Kritik hastalarda kardiyak outputun artışı, glomerüler filtrasyonu destekler

Hipoalbuminemiye nedeniyle bağlı olmayan fraksiyonun artışı da CL'i artırır ve bu fazda total ilaç konsantrasyonunu azaltır

Table 1. Protein binding of antibacterials commonly used in critically ill patients and of antibacterials in development (all protein binding data have been adapted from Donnelly et al.^[26] and MIMS Australia^[27]). We have also included data on antifungal agents for the reader's reference

Highly bound (>70%)	Moderately bound (70–30%)	Minimally bound (<30%)
<u>Amphotericin B (90%)</u>	Azithromycin (7–51%)	<u>Amikacin (0–11%)</u>
<u>Anidulafungin (>99%)</u>	Aztreonam (60%)	Amoxicillin (17–20%)
Caspofungin (97%)	Cefotaxime (40%)	Ampicillin (15–25%)
<u>Cefazolin (75–85%)</u>	Cefuroxime (33–50%)	Cefepime (16–19%)
Cefonicid (98%)	Cephalothin (55–75%)	Ceftazidime (17%)
Cefoperazone (90%)	Ciprofloxacin (20–40%)	Ceftobiprole (22%)
Cefoxitin (80–50%)	Clarithromycin (42–50%)	Cefpirome (9%)
<u>Ceftriaxone (85–95%)</u>	Chloramphenicol (60%)	Colistin (<10%)
Clindamycin (90% bound to α_1 -acid glycoprotein)	Levofloxacin (50%)	Doripenem (8%)
Cloxacillin (94%)	Linezolid (31%)	Ethambutol (20–30%)
Dalbavancin (93%)	Moxifloxacin (30–50%)	<u>Fluconazole (11–12%)</u>
<u>Daptomycin (90–93%, 30% to α_1-acid glycoprotein)</u>	Nitrofurantoin (40%)	Fosfomicin (0%)
Dicloxacillin (97%)	Benzylpenicillin [penicillin-G] (65%)	Gentamycin (<30%)
Doxycycline (93%)	Piperacillin (30%)	Imipenem (20%)
<u>Ertapenem (85–95%)</u>	Sulfamethoxazole (68%)	Isoniazide (0–10%)
Erythromycin (73–81%)	Ticarcillin (55%)	<u>Meropenem (2%)</u>
Faropenem (96–99%)	Trimethoprim (45%)	<u>Metronidazole (<20%)</u>
Flucloxacillin (95%)	Vancomycin (30–60%)	Norfloxacin (10–15%)
Fusidic acid (95–97%)	Voriconazole (58%)	Polymyxin B (<10%)
Iclaprim (93%)		Quinupristin/dalfopristin (11–26%)
Itraconazole (99.8%)		Tobramycin (<30%)
Lincomycin (80–90%)		
Minocycline (75%)		
Nafcillin (90%)		
Oxacillin (93%)		
<u>Posaconazole (>97%)</u>		
<u>Rifampicin [rifampin] (80%)</u>		
Sulfisoxazole (92%)		
Teicoplanin (90–95%)		
Telavancin (92–94%)		
<u>Tigecycline (71–89%)</u>		

Table II. Variations in apparent total volume of distribution (V_d) and clearance (CL) of highly albumin-bound antibacterials in critically ill patients with hypoalbuminaemia compared with healthy subjects^a

Drug	Study group	Subjects (n)	APACHE II score	CL_{CR} (mL/min)	Albumin (g/L)	CL (mL/min)		V_d (L/kg)	
						observed	% Δ^b	observed	% Δ^b
β-lactams									
Aztreonam	Healthy adults ^[35]	48	NA	NA (within ref. values)	NA (within ref. values)	88.7±9.3 ^c	0.0	0.16±0.02	0.0
	Gram-negative infected patients ^[36]	7	NA	103±21	24±5	102±12	14.5	0.16±0.05	0.0
Ceftriaxone	Burns ^[37]	8	NA	90±69	21±2	81.7±60.7 ^c	-7.9	0.31±0.08	93.8
	Healthy adults ^[38]	6	NA	NA (within ref. values)	NA (within ref. values)	13±2.6	0	0.12±0.01 ^c	0
	Critically ill patients with severe sepsis ^[20]	11	21.7±3.8	97.7±49.6	22.2±6.1	25.8 [19.0–59.3]	98.5	0.32±0.05	166.7
Flucloxacillin	Critically ill patients ^[39]	18	NA	112±29	NA	18±5.5	38.5	0.17±4	41.7
	Healthy subjects ^[40]	10	NA	NA (within ref. values)	NA (within ref. values)	136.3±3.3	0	0.14±0.24	0
	Critically ill patients with hypoalbuminaemia ^[29]	10	19.7±4.4	62.5 [50.5–86.3]	20.7 [19.3–22.8]	150 [144.7–292.5]	10.1	0.22 [0.14–0.30]	57.1
Carbapenems									
Ertapenem	Healthy adults ^[41]	10	NA	NA (within ref. values)	NA (within ref. values)	20.2±0.16	0.0	0.07±0.003 ^c	0.0
	Critically ill patients with VAP ^[19]	17	23.1±4.2	93.8±52.4	15.9±5.7	43.2±23.7	113.9	0.21±0.05 ^c	200.0
	Critically ill patients with severe sepsis ^[31]	8	8.9±5.1	88.9±36.3	26.9±9	200.5±306.9	892.6	0.98±1.42	1300
Glycopeptides									
Teicoplanin	Healthy subjects ^[42]	6	NA	103.7±22.9	NA (within ref. values)	13.4±1.2	0.0	1.21±0.56	0.0
	Critically ill patients without vasopressors ^[43]	12	NA (SAPS II score 26 [13–50])	184 [71–255]	19 [11–33]	18.2 [7.7–47.6]	35.8	NA	NA
Vancomycin	Healthy subjects ^[44]	11	NA	110±19.3	NA	86.1±8.9		0.59±0.04	
	Critically ill patients ^[45]	46	18.9±8.2	65.5±48.1	23±7	60.0±39.7	-30.3	1.68±2.19	184.7
Other drugs									
Daptomycin	Healthy adults ^[46]	24	NA	NA (within ref. values)	NA (within ref. values)	9.4±1.2	0.00	0.10±0.01	0.0
	Thermal bum injury ^[47]	9	NA (TBSAB 34±12%)	132±43	18±4	23.6±9.5	151.1	0.18±0.05	80
Fusidic acid	Healthy subjects ^[48]	8	NA	NA	NA	11.1±1.2	0	0.21±0.02	
	Critically ill patients with normal hepatic function ^[49]	6	NA (SAPS score 10.2±5.1)	NA	29.2±3.7	21.5±6.3	93.7	NA	

^a Values are reported as median [range] or mean±SD.

^b % Δ = (Observed value – Reference value/Reference value) × 100.

^c Data normalized to 70 kg if weight information was not provided in the original article.

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; **CL_{CR}** = creatinine clearance; **NA** = not applicable/available; **ref.** = reference; **SAPS** = Simplified Acute Physiology Score; **TBSAB** = total body surface area burned; **VAP** = ventilator-associated pneumonia.

ÖRNEKLER

- ▶ Seftriaksonun Vd ve CL'si kritik hastalarda 2 kat artmakta
 - ▶ %85-95 proteine bağlanma
- ▶ Ertapenemde tedavi farmakokinetik hedeflere ulaşmada başarısızlık
 - ▶ $fT > MIC$ %40 azalır
 - ▶ %85-95 proteine bağlanma
- ▶ Proteine yüksek oranda bağlanan teikoplanin, fusidik asit, aztreonam ve daptomisin'in de Vd ve CL'si belirgin şekilde artar

ZAMANA BAĞIMLI ANTİBİYOTİKLER



BETA LAKTAMLAR

Bu gruptaki antibakteriyeller gen. düşük-orta proteine bağlanma özelliğine sahip

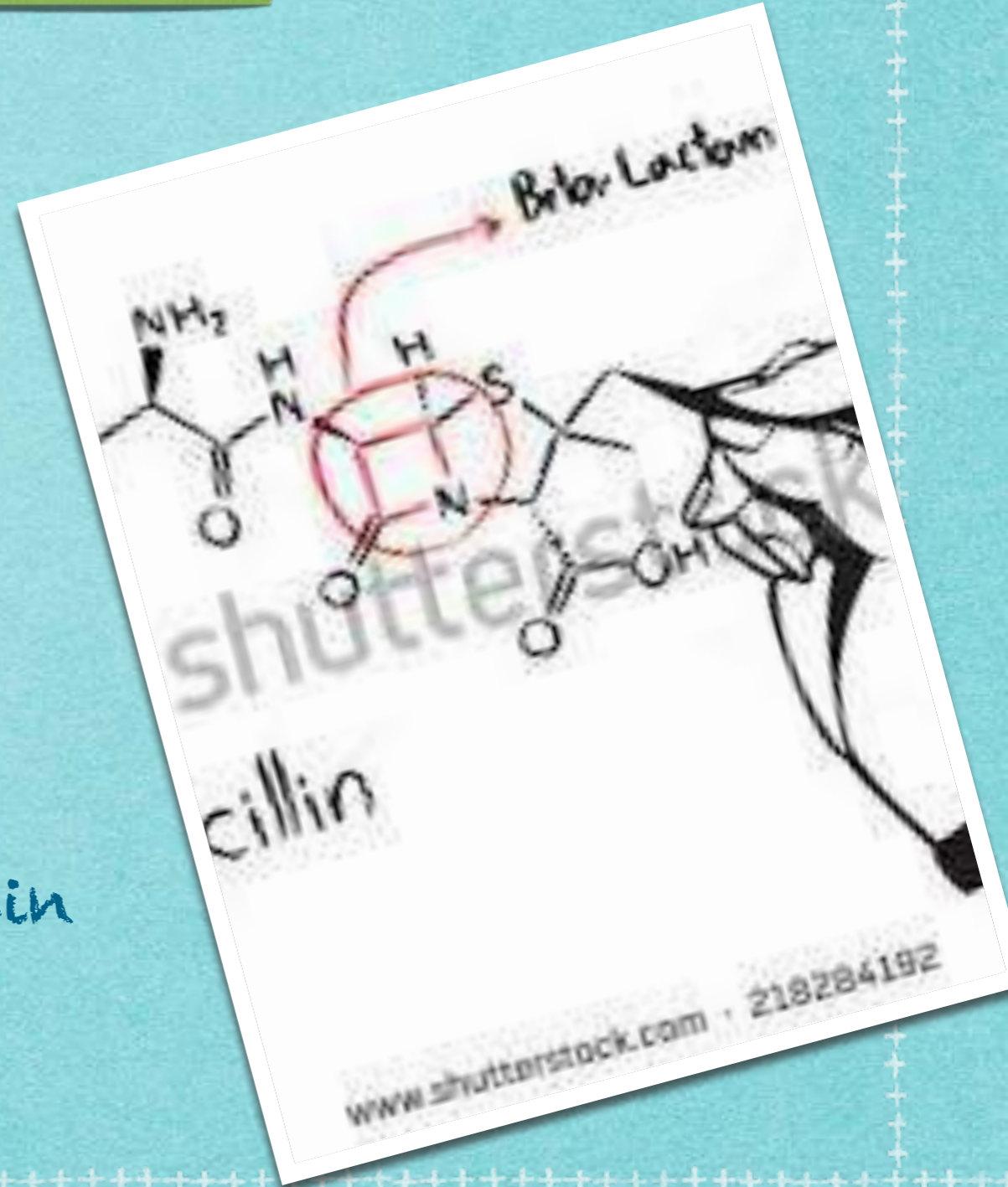
Bazıları yüksek bağlanabilir

Antibakteriyel aktivite $FT > MIC$

Max. antibakteriyel aktivite için;

Penisilin ve monobaktamlar için %50-60

Sefalosporinler için %60-70



BETA-LAKTAMLAR

- ▶ Klerensin artması, bağlı olmayan antibakteriyel konsantrasyonun MIK'in üstünde kalan süresini kısaltır

SEFTRIAKSON

%83-96 proteine bağlanma

Daha yüksek dozlarda serbest fraksiyonu artar
(proteine bağlanma doz bağımlı)

Ancak yüksek dozlarda CL artar

Cerrahi geçirmiş hipoalbuminemi hastalarda,
sağlıklı bireylere göre belirgin Vd ve CL artışı

Serum albumin seviyesi ile seftriakson CL korele

Daha yüksek ilaç dozu istendiğinde daha sık
dozlama gerekir

FLUKLOKSASİLİN

- ▶ Albumine %95 bağlanma
- ▶ Çalışmalarda hpoalbuminemide Vd'de belirgin artış
- ▶ Standart dozlar MSSA enfeksiyonlarında farmakodinamik hedeflere ulaşmıyor
- ▶ Yüksek doz, sürekli infüzyon gerekebilir

KARBAPENEMLER

Beta laktam olsa da ayrı grupta incelenir

Max. bakteriyel aktivite için $fT > AUC_{24}$ %40 yeterli

Proteine bağlanma

- ▶ Ertapenem % 85-95; $t_{1/2}$: 4,5 h
- ▶ İmipenem %20
- ▶ Meropenem %2; $t_{1/2}$: 1,2 h

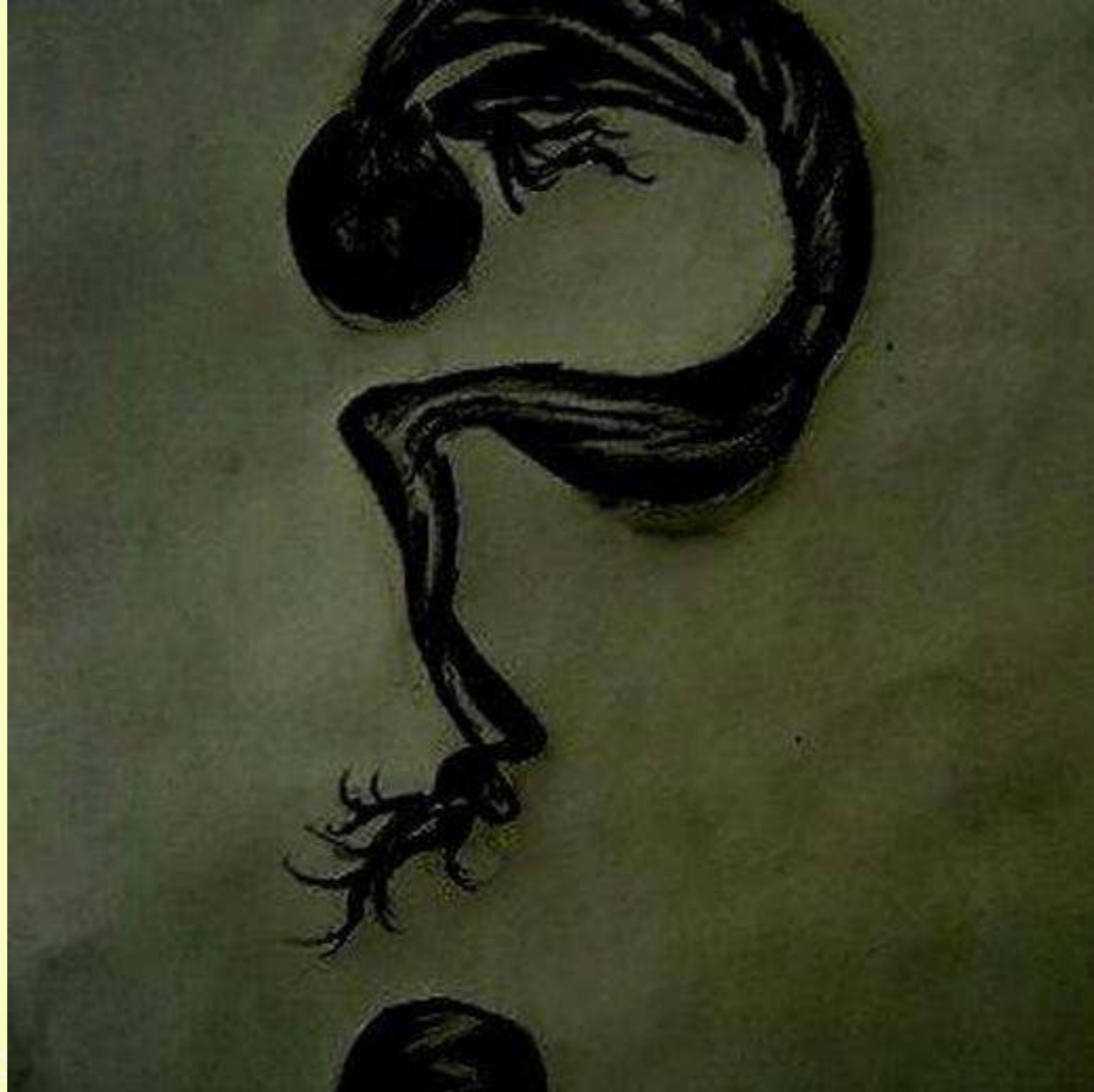
ERTAPENEM

- ▶ Erken başlangıçlı VAP hastalarında Vd ve CL artışı (sağlıklı bireylere göre 2 kat artış)
- ▶ Hipoalbuminemik hastalarda bağlı olmayan ertapenemin AUC'si dramatik şekilde artıyor
- ▶ Bazı hastalarda min.farmakodinamik hedeflere ulaşılamıyor
- ▶ Ciddi sepsisli hastalarda $FT > MIK$ %40 hedefi sağlanamıyor

GLİKOPEPTİTLER

- ▶ Vankomisin proteine bağlanma %30-60
- ▶ Teikoplanin proteine bağlanma %90-95
- ▶ Teikoplanin hipoalbuminemiden daha çok etkilenmekte
- ▶ Çalışma sonuçları değişken

KONSANTRASYON BAĞIMLI ANTİBİYOTİKLER



DAPTOMISIN

- ▶ Proteine bağlanma %90-93
 - ▶ %60 albumine
- ▶ Hipoalbuminemide C_{max} ve AUC_{24} sağlıklı bireylerin yaklaşık yarısı kadar
- ▶ Dağılım hacminin artması, C_{max} ve bakterinin MIC oranını (C_{max}/MIC) azaltır
- ▶ Hipoalbuminemide bağlanmamış fraksiyonun artışı bu etkiyi azaltabilir ve uygun konsantrasyonu idame ettirebilir mi?

FUSİDİK ASİT

- ▶ Albumine bağlanma %95-97
- ▶ Hepatik metabolizma; biliyer atılım
- ▶ Kritik hipoalbuminemik hastalarda yüksek CL tanımlanmış

FLOROKİNOLON

- ▶ Zamana bağıllığı da olan konsantrasyon bağımlı ilaçlar
- ▶ 24 saatin üzerinde plazma/serum konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (AUC_{24}) ve bakterinin MİK oranını ($AUC_{24}/MİK$) hedef düzeyde elde etmeleri hasarlanabilir
- ▶ AUC_{24} hem V_d , hem de CL 'in işlevidir

DIĞER ANTİBAKTERİYELLER

- ▶ Daptomisin protein bağlanma %71-89
- ▶ Dalbavansin %93
- ▶ Telavansin %92-94
- ▶ İclaprim %93
- ▶ Farmakokinetiklerinin hipoalbuminemiden etkineceği düşünölmekte
- ▶ Çalışma gerekli

BU BİLGİLER İŞİMİZE YARAYACAK MI?

• Bilgi kullanılmadığında herhangi bir anlam ifade etmez. Bilgiyle ilgili şu sorulara cevap verilmesi çok önemlidir:

- > Bilgi ne işe yarar?
- > Hangi bilgi, ne işe yarar?
- > Bilgiyi ne zaman, nerede kullanacağım, bu bilgi ne işe yarayacak?
- > Hangi bilgi, nerede kullanılır ?



HİPOALBUMİNEMİNİN PK/PD SONUÇLARININ ÖZETİ

En önemli etki V_d artışı ve sonucunda $t_{1/2}$ 'de uzama

$T_{1/2}$ 'nin uzamasının PD hedefe ulaşmasını belirleyen patojenin MİK değeri

Düşük MİK: zaman bağımlı ilaçlarda PD hedefe ulaşma ($f_T > MİK$)

Yüksek MİK: zaman bağımlı ilaçlarda daha düşük $f_T > MİK$; konsantrasyon bağımlı ilaçlarda daha düşük $C_{max}/MİK$ ve $AUC_{24}/MİK$ oranları nedeni ile PD hedefe ulaşma oranı

HİPOALBUMİNEMİNİN PK/PD SONUÇLARININ ÖZETİ

Hipoalbuminemik hastalarda antibakteriyel dozu optimize etmek zor

Ancak yeterli antibakteriyel konsantrasyonu sağlamak için doz arttırımı; özellikle de başlangıç (yükleme) dozlarında önemli görünmekte

Teikoplanin yüksek proteine bağlanma özelliğindeki tek yükleme dozu olan ilaç

▸ Kritik hastalarda bu doz bile yeterli değil

Standart dozların %50-100 fazlasını yükleme dozu vermek akılcı ama....

DİKKAT

CL'si etkileyen böbrek ve karaciğer fonksiyonları, inotrop kullanımı ve sıvı resüsitasyonu gibi konular hesaba katılmalı

Table IV. Empirical recommendations for dosing highly protein-bound antibacterials in critically ill patients with hypoalbuminaemia based on available data and authors' own experience

Antibacterial	Standard ICU dosing	Recommended LD in hypoalbuminaemia	Recommended MD in hypoalbuminaemia
β-lactams and carbapenems			
Aztreonam	1 g q8h	2 g q8h for 3 doses	Increase frequency of administration (e.g. 1 g q6h)
Ceftriaxone	1 g q12h	2 g for initial dose	Increase frequency of administration (e.g. 1 g q8h)
Cephalothin			
Flucloxacillin, dicloxacillin, cloxacillin	2 g q6h	2 g	Consider continuous infusion (e.g. 8–12 g q24h)
Ertapenem	1 g q24h	2 g for initial dose	Increase frequency of administration (e.g. 1 g q12h)
Glycopeptides			
Vancomycin	1 g q12h	20–30 mg/kg for initial dose	Increase dosing (e.g. 1.5 g q12h) or consider continuous infusion (e.g. 3 g q24h); monitor trough concentrations to target concentrations of 15–25 mg/L
Teicoplanin	6 mg/kg q12h for 3 doses (LD) and 6 mg/kg q24h (MD)	6 mg/kg q12h for 3 doses	3–6 mg/kg q12h; monitor trough concentrations to target concentrations >15 mg/L
Other highly protein-bound drugs			
Daptomycin	4–6 mg/kg q24h	6–8 mg/kg	6 mg/kg q24h

LD = loading dose; **MD** = maintenance dose; **qxh** = every x hours.

