

MİK



Deniz Gür

MİK

Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu

- Mikroorganizmanın üremesinin engellendiği en düşük ilaç konsantrasyonudur.

MİK Sonuçlarının Klinik Yorumu

- Duyarlı: Enfeksiyon standart doz ile tedavi edilebilir
- Orta: Eğer antibiyotik enfeksiyon yerinde fizyolojik yoğunluğa ulaşıyor ise veya normal dozdan yüksek dozlar verilebilir ise tedavi sağlanabilir
- Dirençli: Büyük olasılıkla tedaviye yanıt alınmaz

Niçin MİK?

- Klinisyene enfeksiyon bölgesinde bakteriyi inhibe etmek için gereksinime duyulan antibiyotik konsantrasyonunu vermektedir.

Enfeksiyon Tedavisine Karar Verirken Klinisyenin Bilmesi Gerekenler:

- Antibiyotiğin farmakokinetiği, enfeksiyon yerindeki tepe düzeyi ve yarılanma ömrü
- İzole edilen bakterinin aynı türdeki diğer bakterilere göre duyarlılık durumu
- Benzer durumlarda benzer izolatların in vivo yanıtına ilişkin klinik bilgi

Örnek

- *E.coli*
- Ampisilin MİK: 2µg/mL
- Gentamisin MİK: 0.5µg/mL
- Hangisi tercih edilir?

Yanıt

- Ampisilinin serumda ulaşabildiği düzey gentamisinden daha yüksektir.
- Ampisilin daha az toksiktir

Kalitatif Testlerin Sınırlamaları

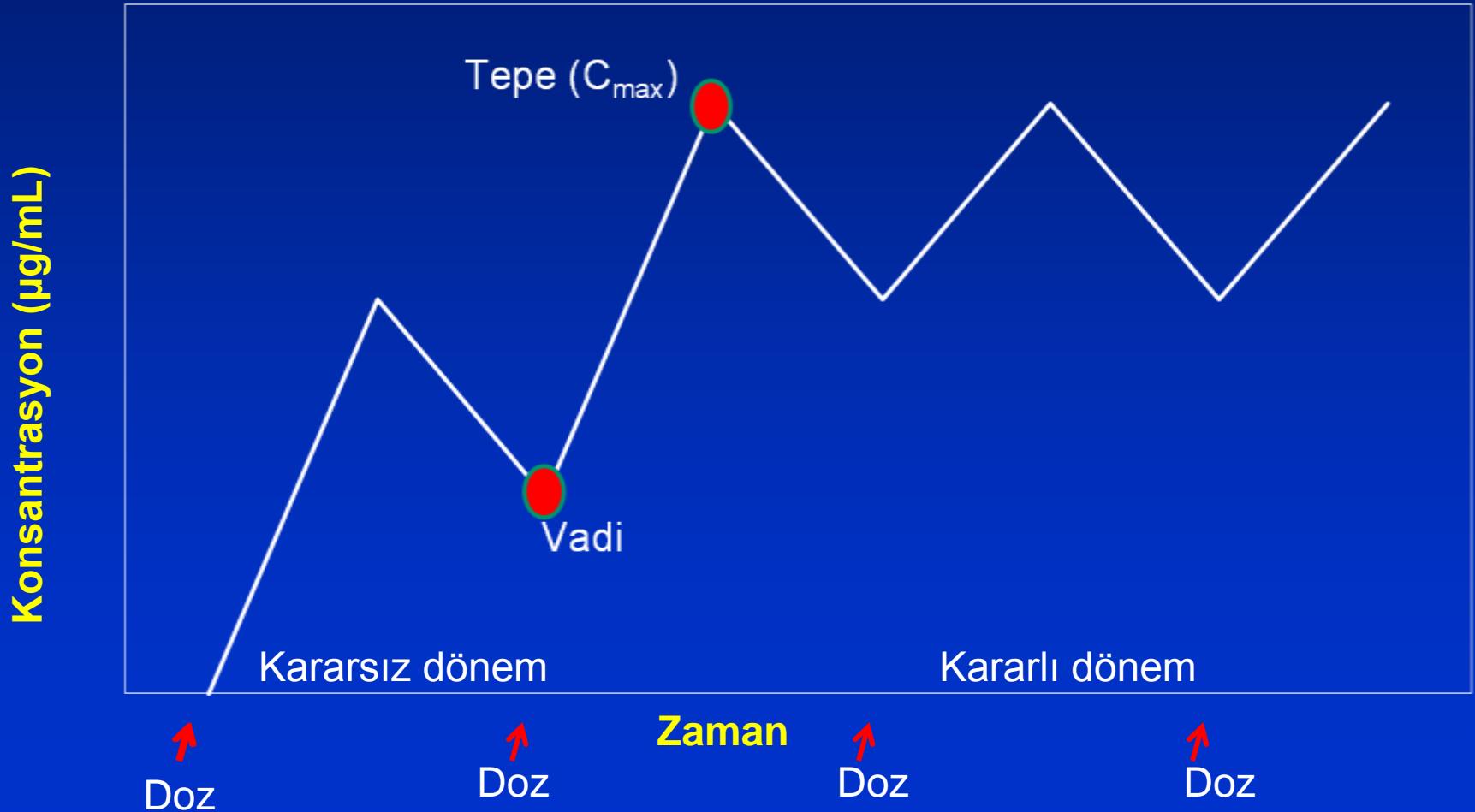
- Ağır enfeksiyonlar
- Antibiyotiğin iyi penetre olmadığı durumlar
- İmmün baskılanmış hastalar

Kantitatif sonuç

- Örnek:
- Sınır değer : $< 1 \mu\text{g/ml}$ olduğunda
 - ❖ MİK $0.06 \mu\text{g/ml}$ olan bir izolat ile
 - ❖ MİK $1 \mu\text{g/ml}$ olan izolat
- ✓ Tedaviye yanıt farklı olabilir!

- Drusano: Sefozolin+gentamisin “how much, how long?”
- Dr.Woodword: “you treat him with enough and you treat him with long enough”

Antibiyotiklerin vücutta zaman içinde değişen konsantrasyonu



PK ve PD

- **Farmakokinetik (PK)**
- İlacın verilme anından itibaren organizmadaki hareketlerini inceler
 - ✓ Absorbsiyon
 - ✓ Biyoyararlanım
 - ✓ Dağılım
 - ✓ Proteine bağlanma
 - ✓ Metabolizma
 - ✓ Eliminasyon

PK ve PD

- **Farmakodinamik (PD)**
- Enfeksiyon bölgesindeki ilaç konsantrasyonu ve farmakolojik yanıt arasındaki ilişki ile ilgilidir.
- Etki-Zaman ilişkisinin bir ifadesidir
- MİK
- MBK
- PAE

Antibiyotiklerin Farmakodinamik Gruplandırması

Zamana Bağlı Etki	Konsantrasyona Bağlı Etki
Beta-laktamlar	Aminoglikozidler
Makrolidler	Florokinolonlar
Klindamisin	Azalidler
Glikopeptidler	Ketolidler
Oksazolidinonlar	Metronidazol
Glisilsiklinler	Amfoterisin B

Post Antibiyotik Etki (PAE)

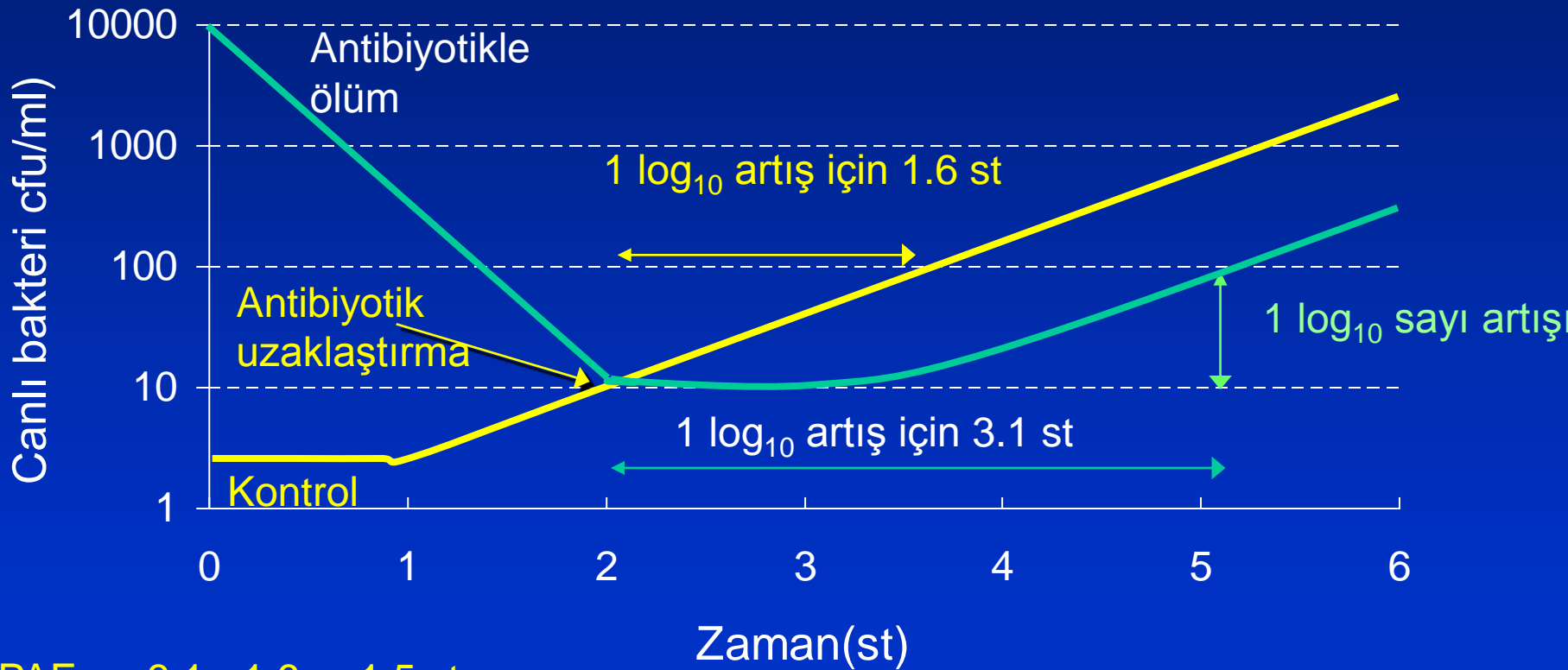
- In-vitro PAE
- Mikroorganizmanın antibiyotikle karşılaşmasından sonra üremesinin inhibe olduğu süre
- In-vivo PAE
- Tedavi verilen hayvanda serum yada enfeksiyon bölgesinde antibiyotik konsantrasyonu MİK'in altına düştükten sonra bakteri sayısının 1log artması için gereken sürenin kontrol hayvanlarda gereken süre ile arasındaki fark.

PAE Ölçümü

$$PAE = T - K$$

- T = İlaç ile muamele sonrasında başlayarak bakteri sayısının 10 kat($1 \log_{10}$) artması için gerekli zaman
- K = Antibiyotikle karşılaşmamış kontrolde bakteri sayısının 10 kat artması için gereken zaman

Post-Antibiyotik Etki (PAE)= Kalıcı etki



PAE = 3.1 - 1.6 = 1.5 st
Antibiyotik etkisine bağlı

PAE'nin süresi

- Her antibiyotik-mikroorganizma için deęişik
- Antibiyotiğin konsantrasyonu
- Temas süresi
- İnokulum
- Kullanılan kombinasyon
- Bakterinin çoğalma hızı
- Konak savunma mekanizmaları

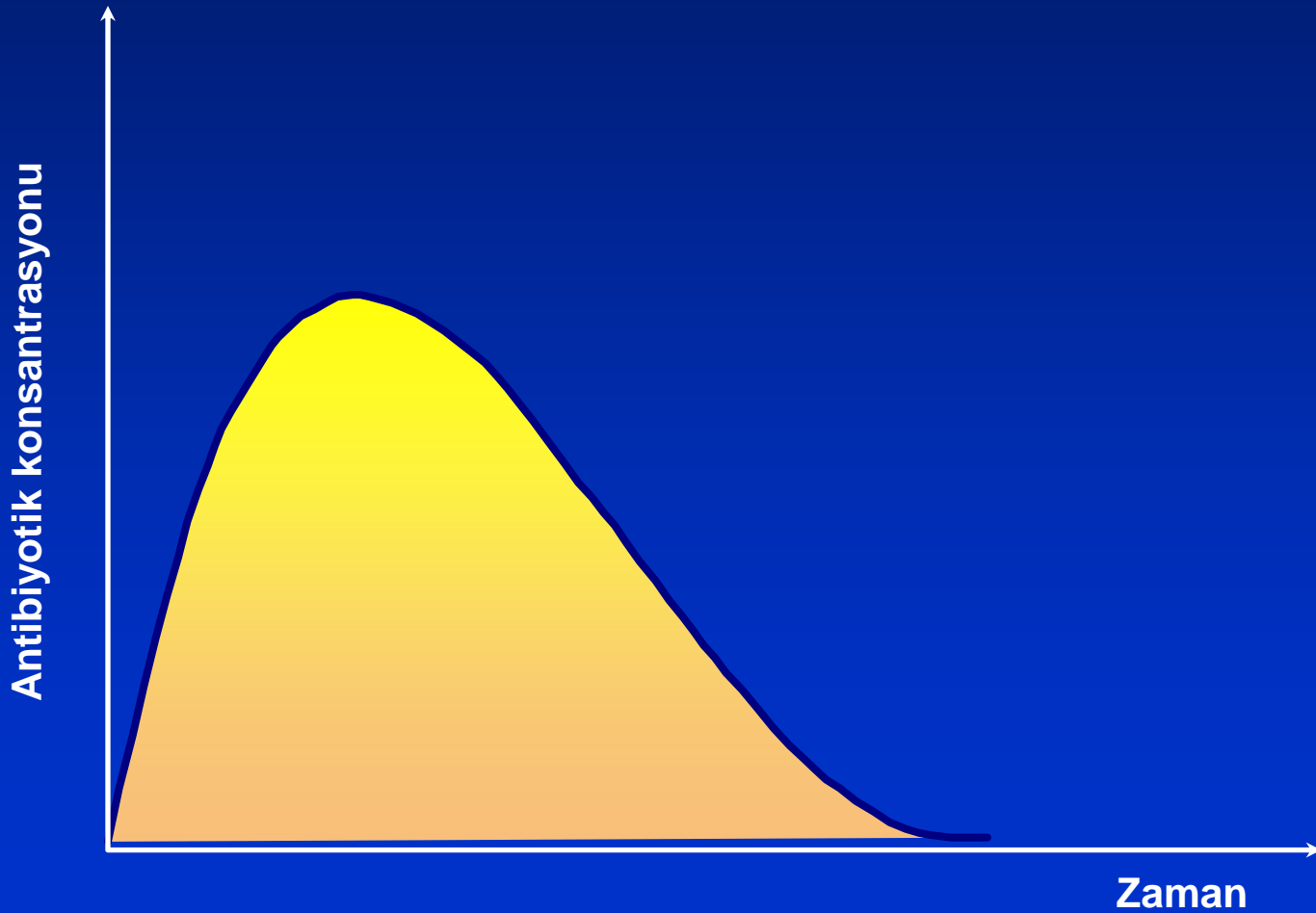
PAE -Örnekler

- ✓ Gram pozitif bakterilerin çoğunda; beta-laktamlar, glikopeptidler, aminoglikozidler, florokinolonlar, rifampin, makrolidler, klindamisin ve tetrasiklin
- ✓ Gram negatif bakterilerde genellikle karbapenem dışında, hücre duvarına etkili olanlarda yok
- ✓ Florokinolon ve protein ya da RNA sentezine etkili olan aminoglikozidler, kloramfenikol, tetrasiklin ve rifampinde var.

PK/PD İndeksi= Farmakokinetik parametre ile mikrobiyolojik parametrenin kantitatif ilişkisi

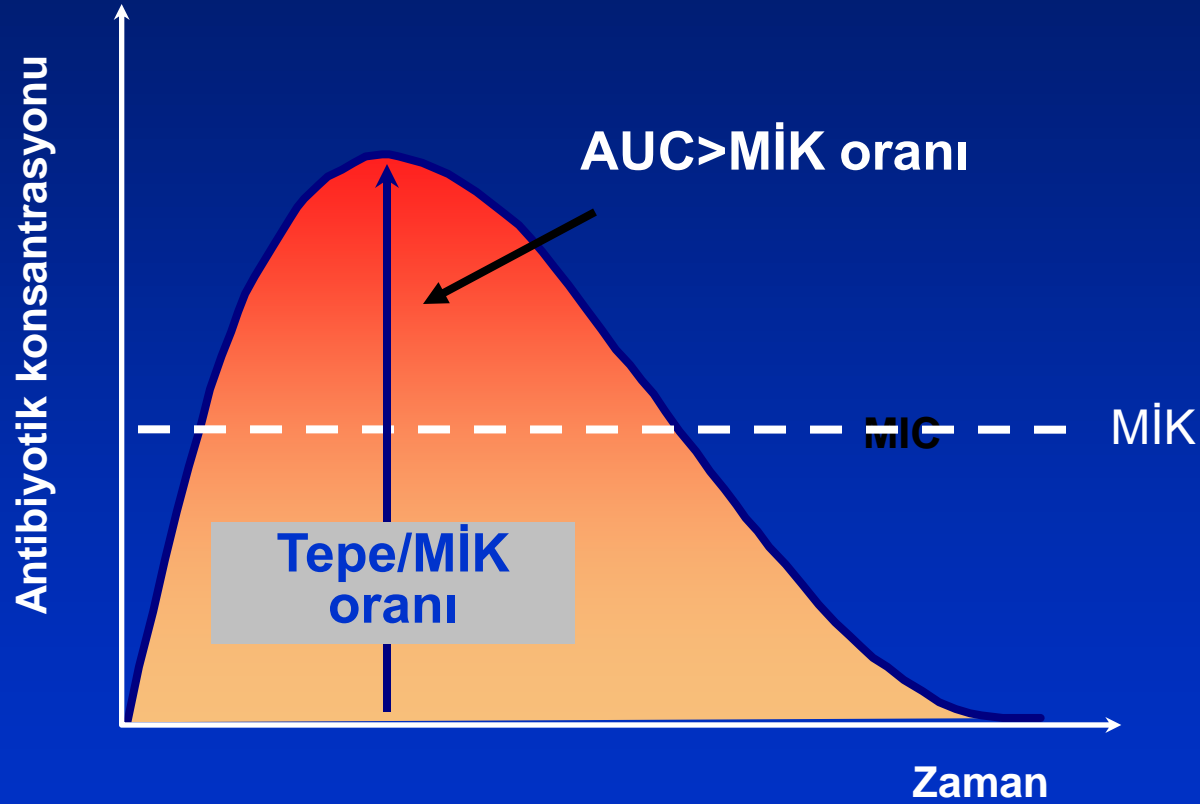
- AUC-referans
- AUC/MİK-
- AUIC (AUC>MİK)= AUC'ün MİK üzerindeki bölümü
- $C_{\max}/MİK$ = ilacın tepe düzeyi/MİK
- $T>MİK$ = 24 saatte antibiyotik konsantrasyonunun MİK değeri üzerinde kaldığı toplam sürenin oranı (%)

AUC (Area under curve)
= Eğri altında kalan alan (mg.hr/L)



24 saat veya iki doz arasında eğri altında kalan alan

24-st $AUC/MİK$, AUC/MIC ve $Tepe/MİK$ oranı serum farmakokinetiklerini $MİK$ ile ilişkilendirir.



Antibiyotikler ve önemli parametreler

Etki şekli	Antibiyotik	PK/PD
Konsantrasyona bağımlı	Aminoglikozid, Florokinolon, Ketolid, Daptomisin	AUC/MİK C_{max} /MİK
Zamana bağımlı; PAE minimal-orta	Beta-laktam, Eritromisin, Oksazolidinon	MİK üzerindeki zaman ($T > MİK$)
Zamana bağımlı PAE uzun	Glikopeptid, Tetrasiklin, Azitromisin, Streptogramin	AUC/MİK

PK/PD İndekslerin Klinik Anlamı

Konsantrasyona bağımlı antibiyotikler

- AUC/MİK ve C_{max} /MİK parametreleri önemli
- $t_{1/2}$ de dalgalanma yoksa AUC ve C_{max} korele
- Aminoglikozid toksisitesi AUC ve idame ile ilişkili
- Aminoglikozid etkisi için C_{max} /MİK >8mg/L olmalı
- Tobramisin ve gentamisin ile nozokomiyal pnömonide C_{max} /MİK ≥ 10 mg/L sağlandığında tedavi başarısı %90

Konsantrasyona bağımlı antibiyotikler

- Yüksek AUC ve AUC/MİK değerleri sağlayan dozlar ve
- Seyrek aralıklarla verilmesi
- ✓ Bakterisidal
- ✓ Eradikasyon süresini kısaltıyor
- ✓ Dirençli bakterilerin seçilmesini engelliyor

Konsantrasyona bağımlı antibiyotikler

Florokinolonlar

- **Siprofloksasin-solunum yolu enfeksiyonu**

Klinik ve bakteriyolojik yanıt

- AUC/MİK <125 %26
- AUC/MİK ≥125 %82

Bakteri eradikasyon süresi

AUC/MİK <125	> 32 gün
AUC/MİK 125-250	6.6 gün
AUC/MİK >250	1.9 gün

Zamana bağımlı antibiyotikler

- PAE olup olmaması
- Konağın immün durumu
- PAE az veya yok:
- $T > MİK$ %90-100 olduğunda maksimum bakteri ölümü
- Nötropenik olmayan konakta bakteriyostatik etki yeterli olabilir

Beta-laktamların bakteriyostatik etki için gerekli $T > MIC$ değerleri

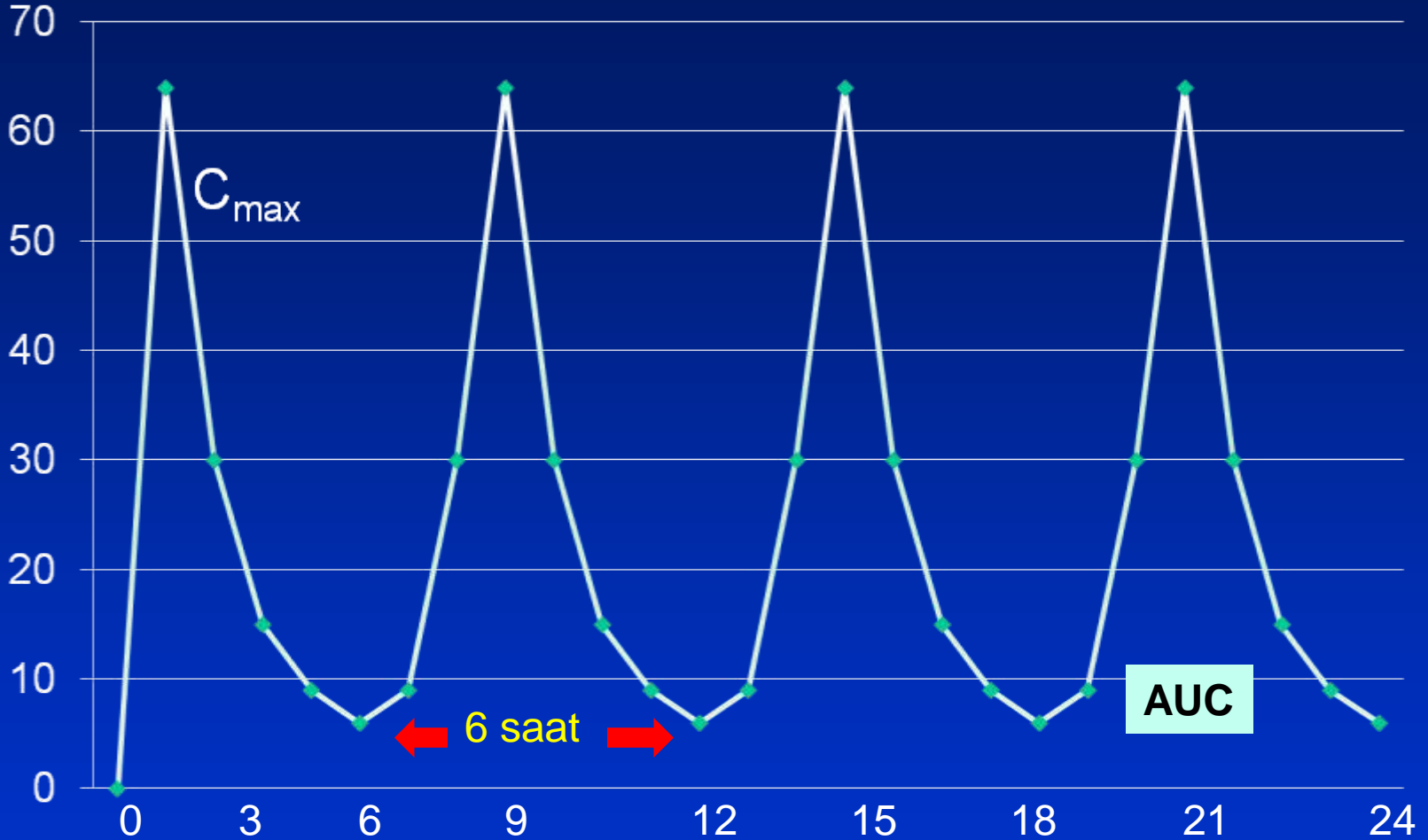
Antibiyotik	Bakteriyostatik $T > MIC$
Penisilinler	%29-34
Sefalosporinler	%35-55
Karbapenemler	%20-26

ÖRNEK: SEFALOSPORİN

$C_{\max} = 64 \text{ mg/L}$

$T_{1/2} = 1 \text{ saat}$

$AUC_{0-24} = 480 \text{ mg/L}$



Eğer 6 saatte bir verilirse serbest serum konsantrasyonu 3 saat (doz aralığının %50'si) $\geq 12 \text{ mg/L}$

12 saatte 1 verilirse $\sim 4 \text{ mg/L}$

PK/PD parametreleri doz, doz aralığı, ve bakterinin MİK'i arasındaki ilişkiyi kurmak için kullanılır

- Bakterinin MİK 'i $\leq 4\text{mg/L}$ ise her iki uygulama ile tedavi başarılı olur
- MİK = 8mg/L ise sadece 6 saatte bir doz uygulaması başarılı
- MİK $\geq 16\text{mg/l}$ ise dirençli

Doz ayarlanması için uygun yaklaşım

- Doktorun seçtiği başlangıç doz
- Serum örnekleme(daha iyisi enf. yerindeki)
- Farmakokinetik analiz (C_{max} , AUC, klerens)
- Bakterinin MİK'inin belirlenmesi (daha iyisi, "time-kill curve")
- Doz ve doz aralıklarının düzenlenmesi
- Yeniden konsantrasyonların belirlenmesi
- Yeniden ayarlanması

PK/PD indekslerinin günlük pratikte kullanımı

- Hasta popülasyonlarından elde edilmiş veriler göz önüne alınır
- Hastaya özgü doz uygulaması en uygunu
 - **Maliyeti yüksek**
 - **Personel gereksinimi**
 - ⊙ Yatışla ilgili maliyette azalma
 - ⊙ Mortalite ve tedavi başarısızlığında azalma

Bakteri izole edilmemişse

- Yerel epidemiyolojik veriler kullanılır

PK/PD Sınır değerleri

- PK/PD parametresi biliniyor ise,
- Belli bir doz uygulaması için in vivo etkinin öngöröldüğü PK/PD sınır değeri saptanabilir.
- Solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinde PK/PD sınır değeri aynıdır, ancak ilaç ve doz uygulamasına göre değişmektedir.

Çeşitli oral ve parenteral β -laktamlar için PK/PD Sınır değerleri

	PK/PD sınır değeri(mg/L)	CLSI <i>H.influenzae</i>	CLSI <i>S.pneumoniae</i>
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
Sefiksim	1	≤ 1	-
Sefaklor	0.5	≤ 8	≤ 1
Seftriakson**	2	≤ 2	≤ 1
Sefdinir	0.5	≤ 1	≤ 0.50

•2mg/L düşük, 4mg/L yüksek dozlarda ** Parenteral

PK/PD Parametreleri ve Direnç Gelişimi

- Direnç gelişimini en aza indirmenin esası optimum ilaç dozunu sağlayabilmektir.
- $AUC_{0-24}/MIC < 100$ olduğunda direnç gelişiminin arttığı gösterilmiş*
- Mutant Önleme Konsantrasyonu (MÖK)

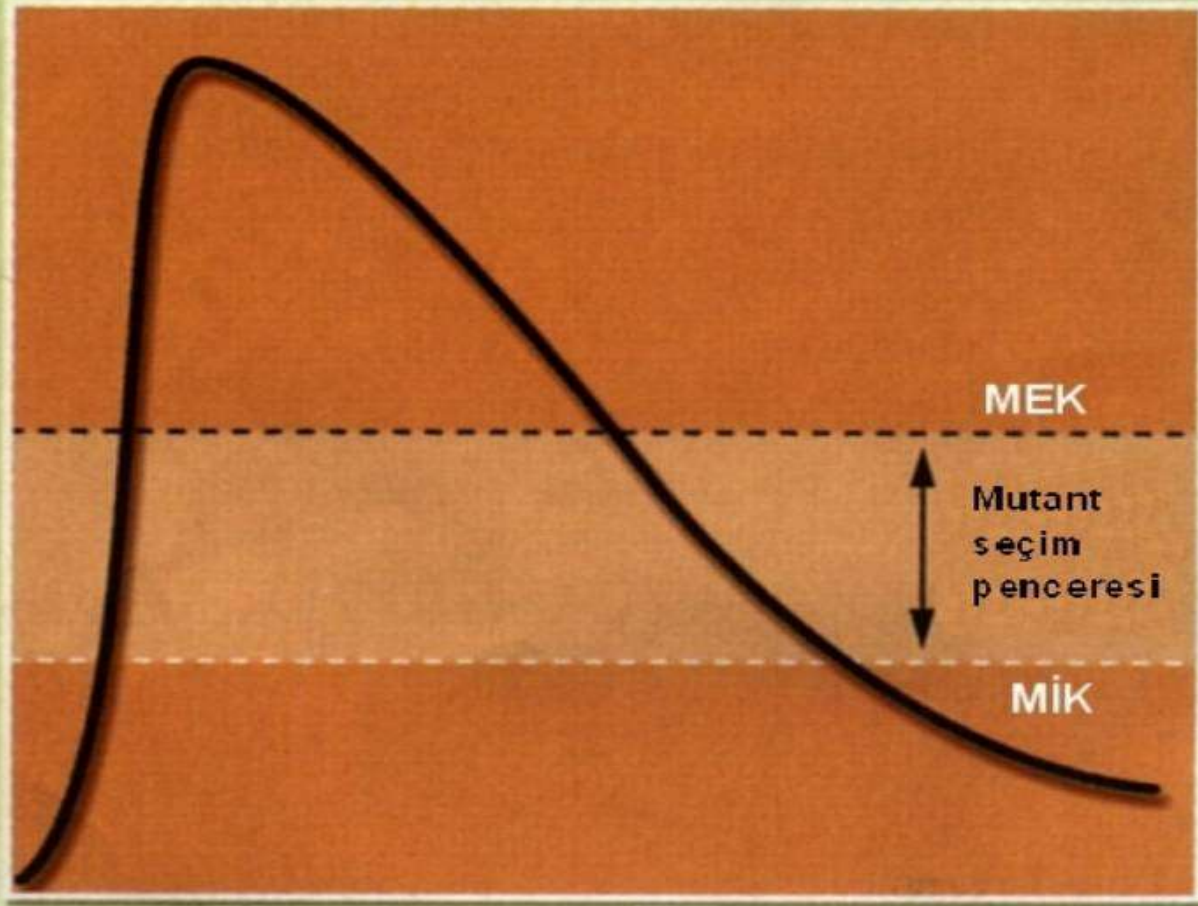
*Thomas JK AAC 1998; 42: 521-7.

Mutant Seçim Penceresi

- Dirençli mutantların çoğaldığı MÖK ve MİK arasında kalan konsantrasyon
- MİK: İlaça duyarlı bakterilerin çoğunluğunun üremesini engelleyen konsantrasyon
- MÖK: En dirençli tek basamak mutantın üremesini engelleyen konsantrasyon

Mutant seçim penceresi

Serum veya dokudaki ilaç konsantrasyonu

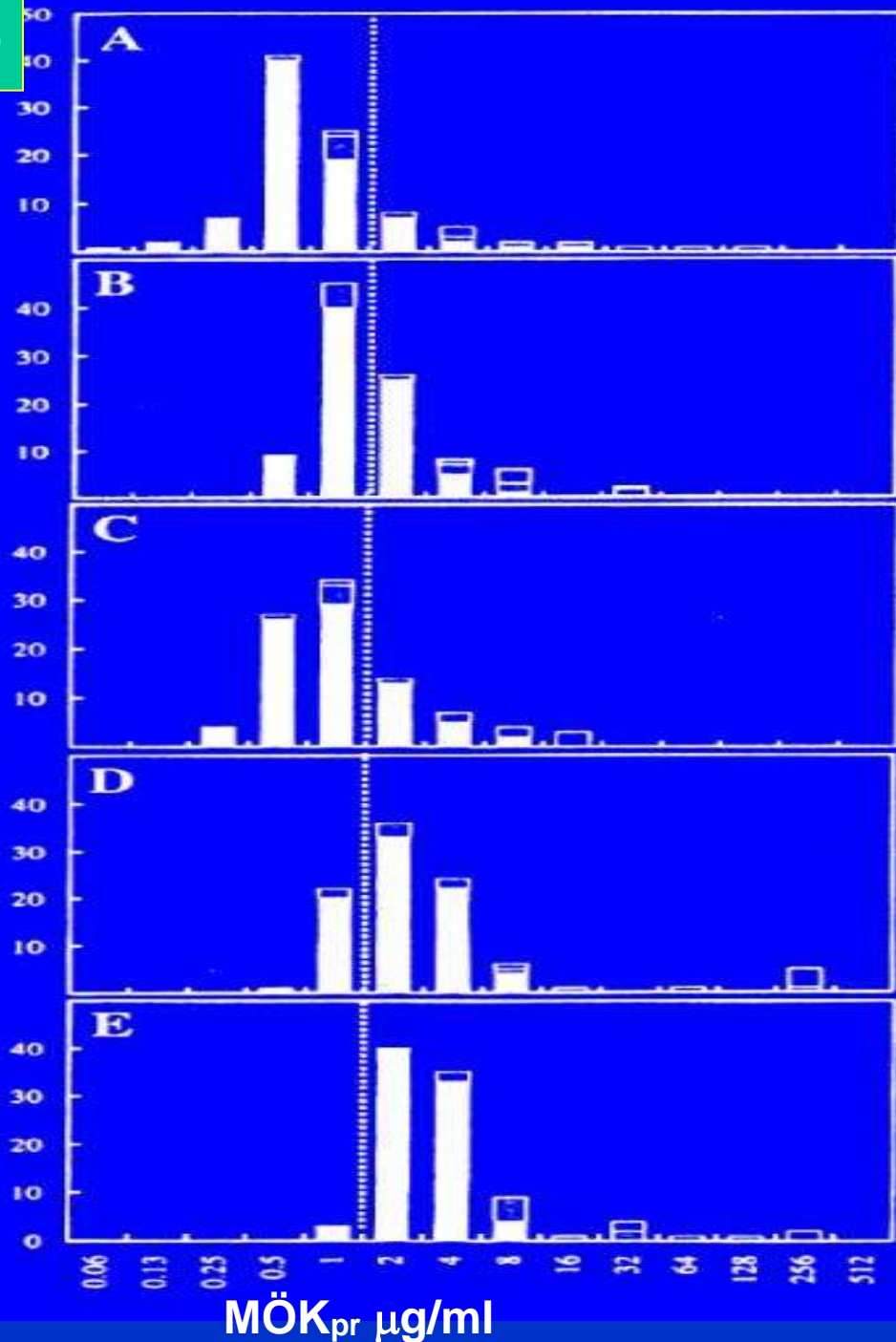


Veriliştikten sonra geçen süre

- MÖK'ün üzerinde bakterinin üreyebilmesi için en az iki mutasyon gerekir
- Dirençli mutantlar “Mutant seleksiyon penceresi”nde çoğalabilir.
- İlaç konsantrasyonu MÖK'den yüksek ise direnç çıkma olasılığı çok düşüktür.
- Mutant seçim penceresi kapatılabilirse mutant seleksiyonu olmaz.

S.pneumoniae

Saptanan Hücre Sayısı



moksifloksasin

gatifloksasin

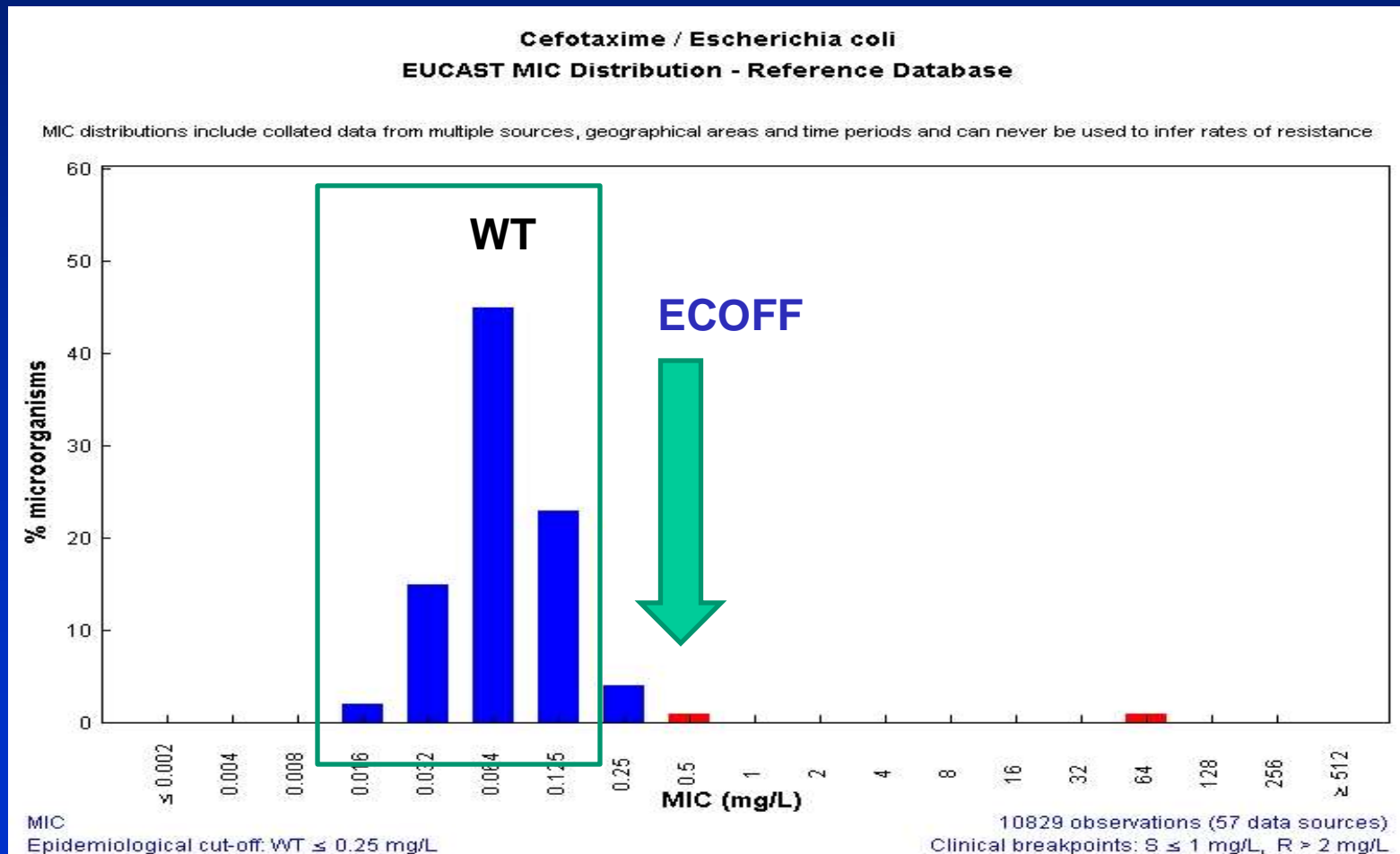
trovafloksasin

grepafloksasin

levofloksasin

MÖK_{pr} µg/ml

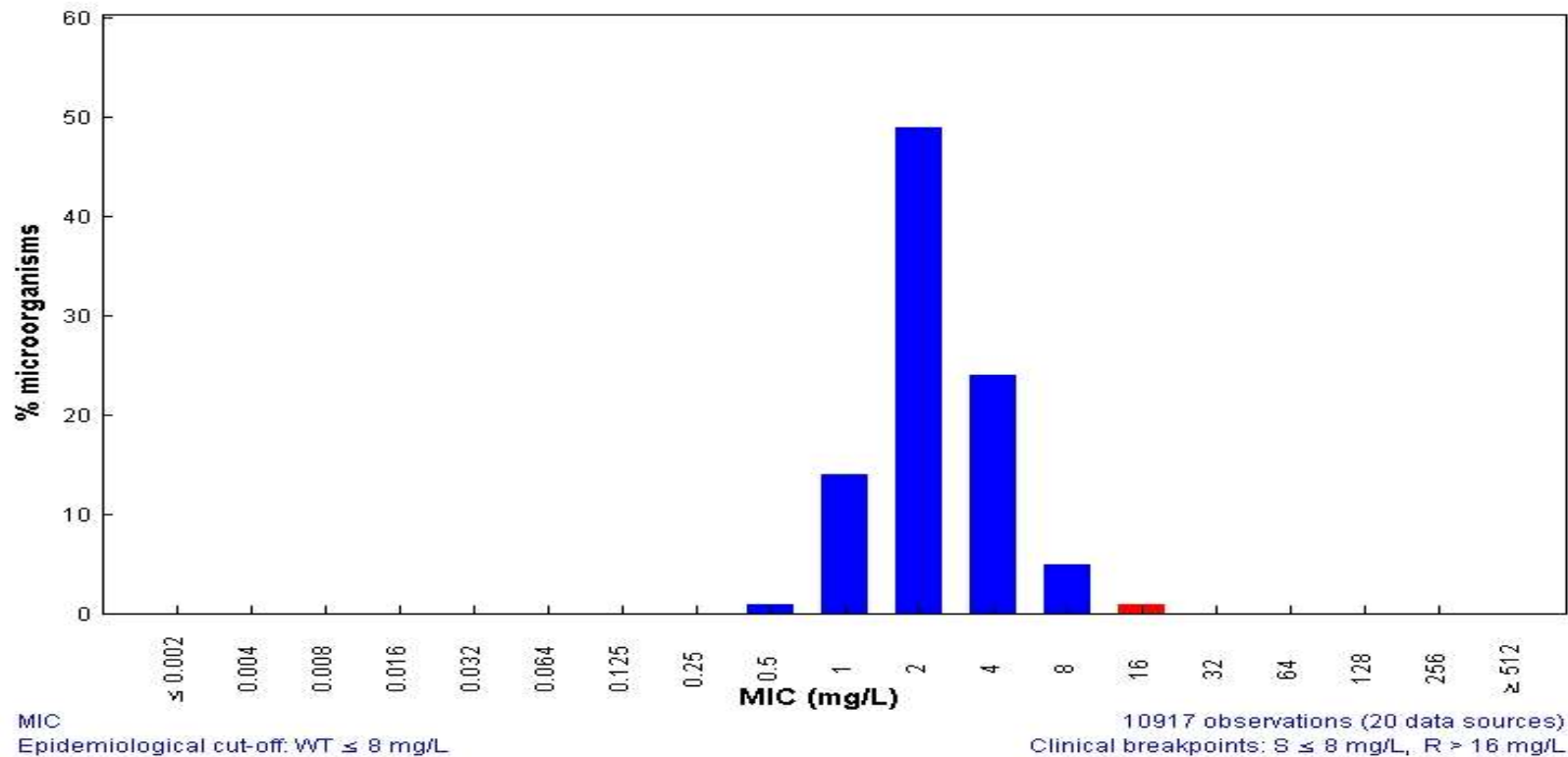
Epidemiyolojik kesim noktası (cut-off) ECOFF



Klinik sınır değeri=ECOFF

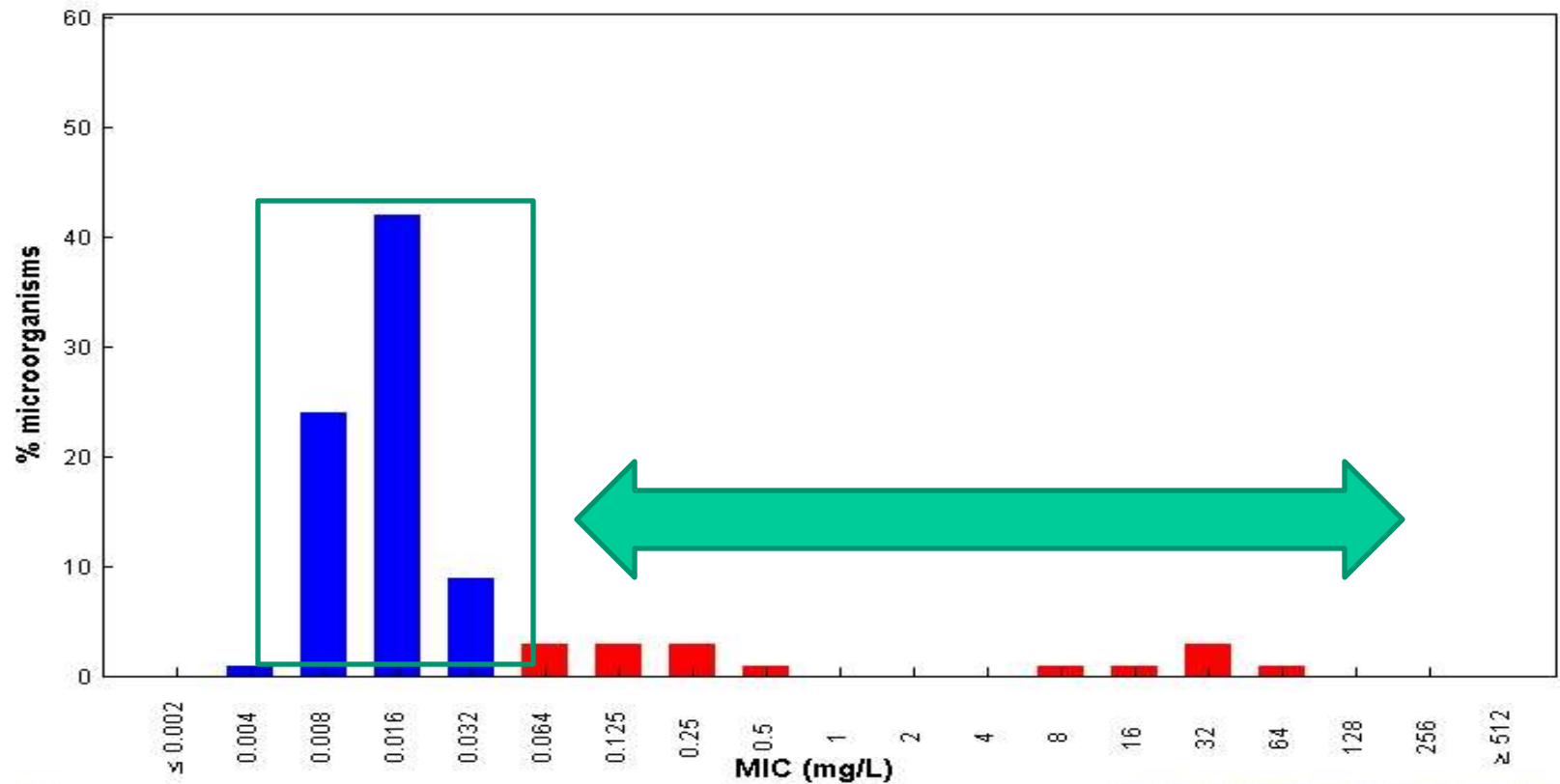
Amikacin / Escherichia coli
EUCAST MIC Distribution - Reference Database

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance.



Ciprofloxacin / *Escherichia coli* EUCAST MIC Distribution - Reference Database

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



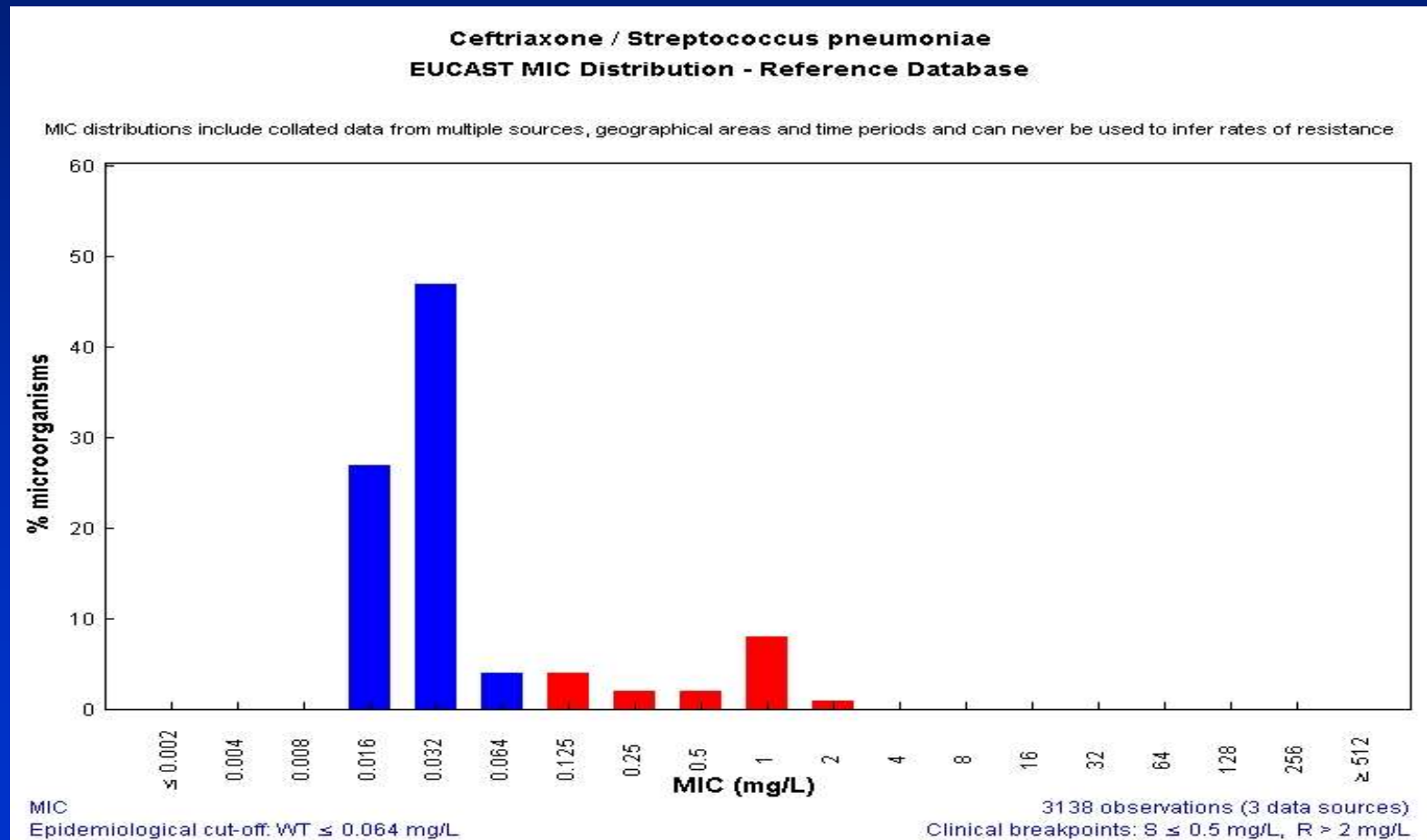
MIC

Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.032 mg/L

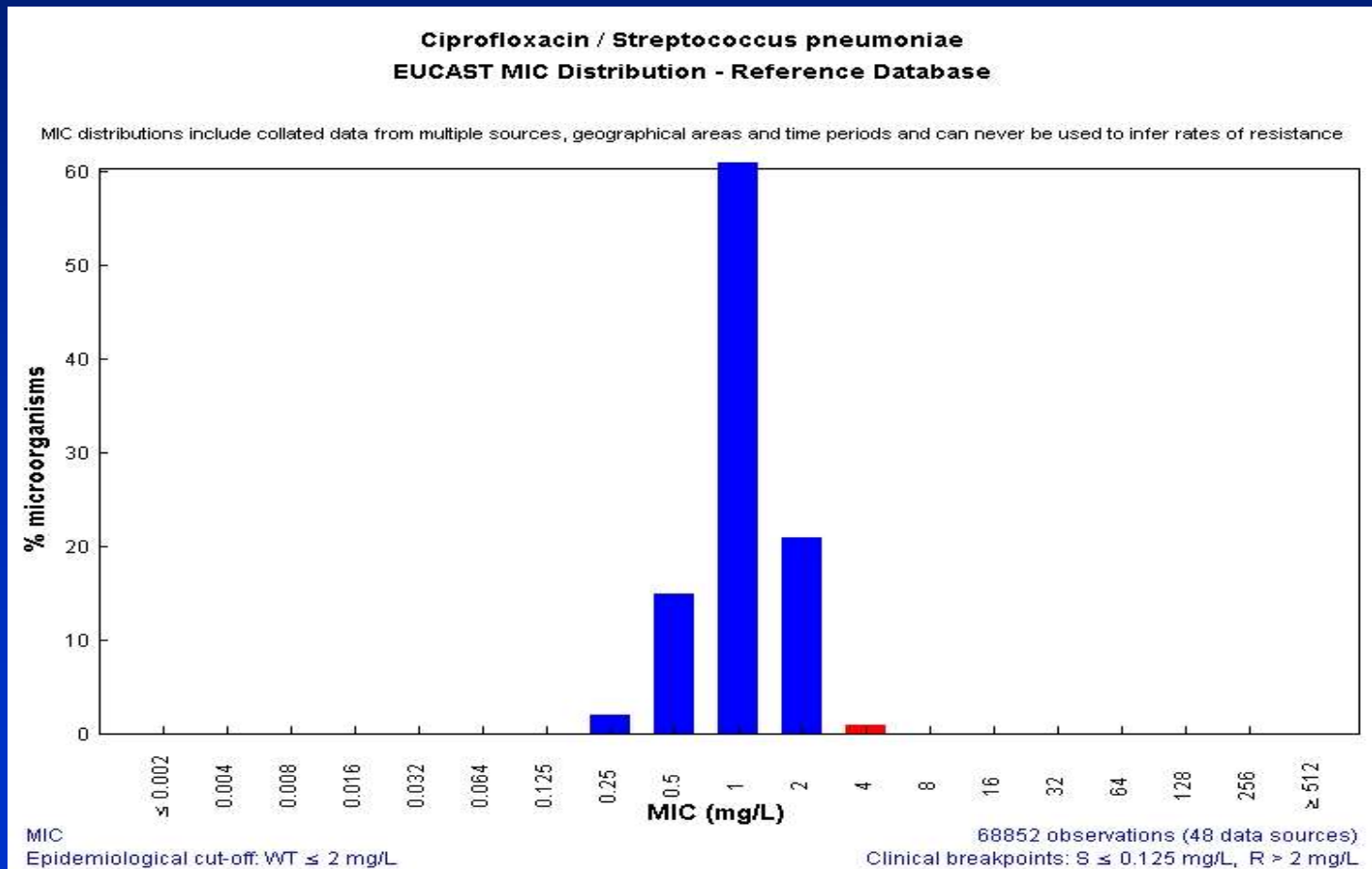
17877 observations (82 data sources)

Clinical breakpoints: S ≤ 0.5 mg/L, R > 1 mg/L

Klinik sınır değer ECOFF'un üzerinde

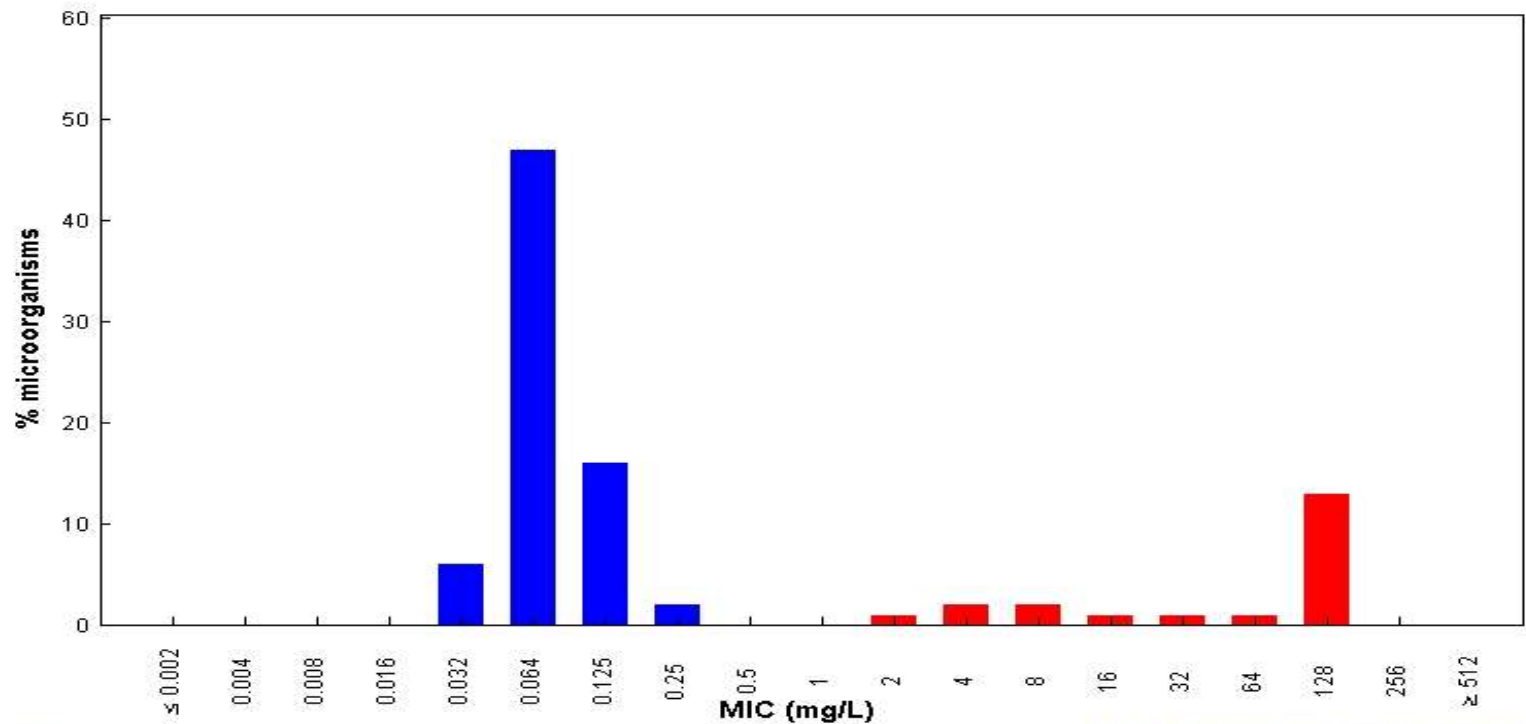


Klinik sınır değer ECOFF'un altında



Erythromycin / *Streptococcus pneumoniae* EUCAST MIC Distribution - Reference Database

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC

Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.25 mg/L

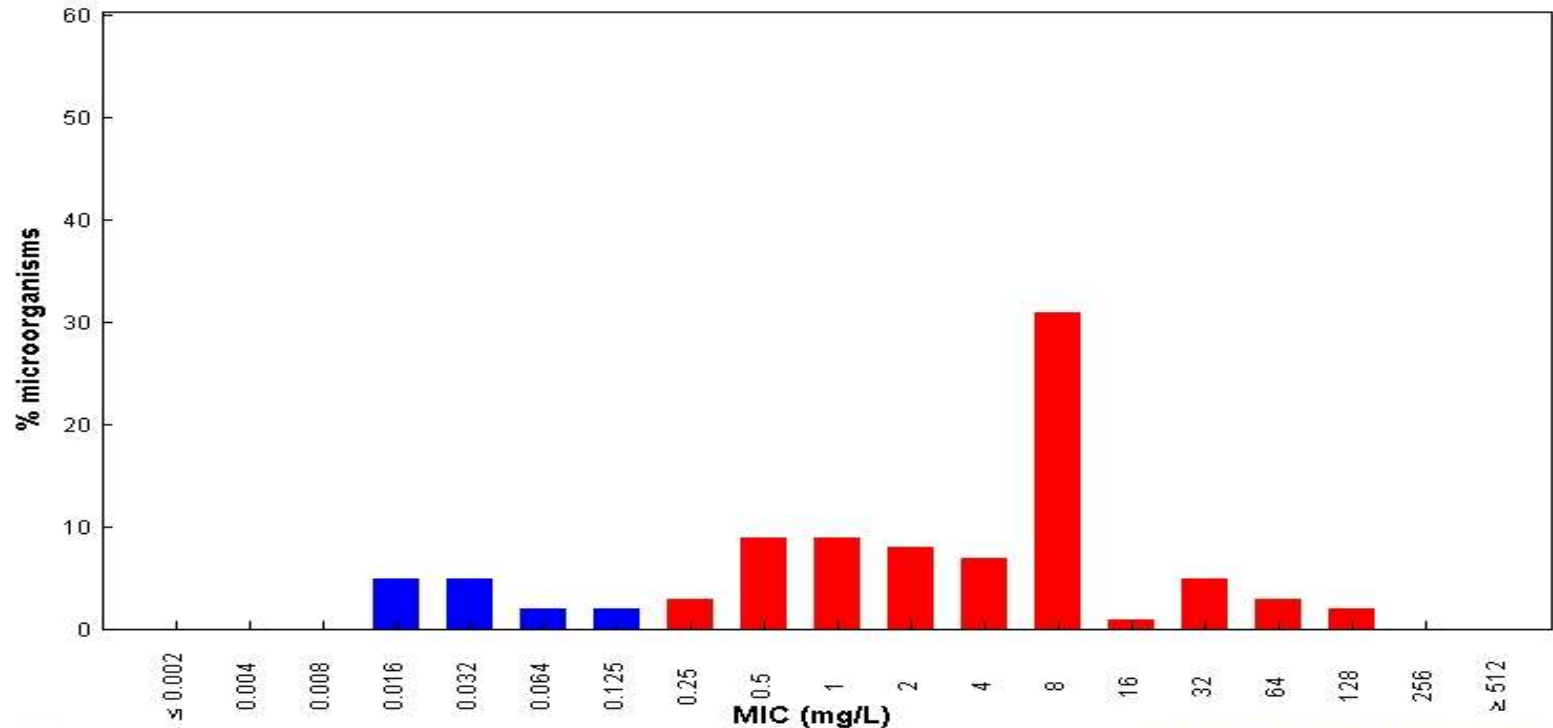
40452 observations (32 data sources)

Clinical breakpoints: S ≤ 0.25 mg/L, R > 0.5 mg/L

Bir türün tüm üyelerine yakını dirençli!

Benzylpenicillin / *Staphylococcus aureus* EUCAST MIC Distribution - Reference Database

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance.



MIC

Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.125 mg/L

9458 observations (7 data sources)

Clinical breakpoints: S ≤ 0.125 mg/L, R > 0.125 mg/L

Epidemiyolojik kesim noktası (cut-off)

Klinik sınır değerlerin saptanması

WT MİK dağılımlarını bölmek için

PK/PD verileri tam değilse sınır- değer yerine

Direncin ayırdedilmesi

S.pneumoniae'da oksasilin ile penisilin R

S.aureus'da sefoksitin ile metisilin-R

Çeşitli bakterilerde nal.asit kinolon –R

Düşük-düzey direncin saptanması

Antimikrobik direnç sürveyansı

Sınır değerler zamana göre, sistemler arasında, hayvan ve insanlarda farklılık gösterdiğinde

Besin güvenliği

Olası direnç genlerinin saptanması

PK ve PD Parametreleri

- In-vitro etkinlik ile in-vivo etkinlik daha iyi ilişkilendirilebiliyor.
- Yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi,
- Kullanımda olanların doz ayarlamaları,
- Rasyonel antibiyotik seçimi

S.pneumoniae' da penisilin için sınır değerler

	MİK (µg/ml)		
	S	I	R
• Parenteral (menenjit dışı)	2	4	8
• Parenteral (menenjit)	≤ 0.06	-	≥ 0.12
• Oral penisilinV	≤ 0.06	0.12-1	≥ 2

S.pneumoniae'da sefalosporin için sınır değerler

	MİK(µg/ml)		
	S	I	R
• Sefotaksim (menenjit)	≤ 0.5	1	≥ 2
• Sefotaksim(menenjit dışı)	≤ 1	2	≥ 4

* sefotaksim, seftriakson, sefepim

CLSI'da sadece MİK sınır değeri olan antibiyotikler-Gram negatif bakteriler

Acinetobacter	Polimiksin B Kolistin Netilmicin
Burkholderia cepacia	Ticarcillin/klavulanik asit Levofloxacin Chloramphenicol
Stenotrophomonas maltophilia	Ticarcillin/klavulanik asit Chloramphenicol
Diğer Enterobacteriaceae dışındakiler	Tümü

CLSI'da sadece MİK sınır değeri olan antibiyotikler-Gram pozitif bakteriler

S.lugdunensis	Oksasilin
Koagülaz (-) stafilokoklar	Oksasilin
Staphylococcus spp.	Vankomisin
Staphylococcus spp.	Daptomycin
Enterococcus spp.	Daptomycin
S.pneumoniae	Penisilin Sefalosporinler Karbapenemler
Beta hemolitik ve viridans streptokoklar	Ertapenem Meropenem Daptomycin

CLSI'da sadece MİK sınır değeri olan antibiyotikler- Diğer

N.meningitidis	Ampisilin Penisilin
B.anthraxis	Kullanılabilecek tüm antibiyotikler
H.pylori	Klaritromisin

Mikrobiyolojide Surveyans

- Belirli mikroorganizmalarda çeşitli antibiyotiklere dirence ilişkin verilerin toplanması, analiz edilmesi ve sonuçların ulaştırılması

Antibiyotik direnç surveyansının amaçları

- Hastane ve toplumda ampirik antibiyotik tedavisinin kalitesini arttırmak
- Tedavi ve profilakside antibiyotik kullanım politikalarının oluşturulmasına yön vermek
- Antibiyotik kullanımı ile ilgili olan herkesi eğitmek (toplum dahil)
- Kullanımdaki antibiyotiklerin aktivitelerini belirlemek

Surveyans programlarında dikkat edilecek konular

- Katılan merkezlerde duyarlılık testlerinde aynı yöntem uygulanmalıdır.
- **Kantitatif veriler tercih edilmelidir**
- Çalışılacak olan antibiyotikler önceden belirlenmelidir
- İzolatların kaynağı aynı olmalı, her hastadan tek bir izolat alınmalıdır
- Aynı kalite güvencesi programı kullanılmalıdır
- Surveyans sonuçları kısa süre içinde yorumlanıp duyurulmalıdır