

## Amikasin: EUCAST Klinik Sınır Değerleri İçin Gerekçe

<b>Güncel sürüm</b>	<b>3.0</b>	<b>Ocak 2024</b>
<b>Önceki sürüm</b>	<b>2.0</b>	<b>Nisan 2020</b>

### Giriş

Amikasin, aminoglikozit grubu antibiyotiklerin bir üyesidir. Aminoglikozitler, bakterisidal aktiviteye sahip, doğal veya yarı sentetik bileşiklerden oluşan bir gruptur. Aminoglikozit tedavisi, klinik sınır değerleri bulunan *Enterobacterales*, *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.'nin neden olduğu ciddi veya komplike enfeksiyonlar için uygundur. *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (*Streptococcus pneumoniae* dahil), *Enterococcus* spp., *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp., *Moraxella* spp. ve anaerobik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda monoterapinin uygun olmadığı düşünülmektedir. *Enterococcus* spp.'de beta-laktam ilaçlarla kombinasyon tedavisi, bakteri aminoglikozid veya beta-laktamlara karşı yüksek düzeyde direnç kazanmadığı sürece sinerjik olabilir.

Amikasin, gentamisin ve tobramisin genellikle aynı bakteri gruplarına karşı etkilidir; bu nedenle çoğu tür veya tür grubu, bu üç aminoglikozit için sınır değere sahiptir. Tobramisin, *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı diğerlerine göre anlamlı derecede daha etkiliyken, gentamisin bu türe karşı en düşük aktiviteye sahiptir. Amikasin, birçok aminoglikozit modifiye edici enzime karşı stabilitesi nedeniyle diğer antibiyotiklere dirençli bazı bakterilere karşı etkilidir. Gentamisin ve tobramisin, aynı sınır değerleri almaya yetecek kadar benzer farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklere sahiptir. Yüksek amikasin MİK'leri ilacın farmakokinetiği ile kompanse edilir.

Aminoglikozitlerin yetersiz dozu önemli bir sorundur. Aminoglikozitler için önerilen sınır değerleri, günde bir kez yüksek aminoglikozit dozlarının uygulanmasına dayanmaktadır. Gentamisin ve tobramisin için günlük 7-7,5 mg/kg/gün, amikasin için ise 25-30 mg/kg/gün günlük doz uygun kabul edilmektedir. Yüksek dozda tedaviye karşın, aminoglikozitler idrar yolu dışındaki enfeksiyonların monoterapisinde kullanılacak kadar etkin değildir. Aminoglikozitler diğer etkin tedavilerle combine olarak sistemik enfeksiyonlar için kullanılabilir.

Bu sürüm, sürüm 2.0'den oluşturulmuştur ve gelecek güncellemelerdeki biçim olacaktır. Önceki sürümler istek üzerine mevcuttur.

### Klinik sınır değerlerle ilişkili dozlar

**Standart doz:** 25-30 mg/kg x 1  
**Yüksek doz:** Yok

### MİK dağılımları ve epidemiyolojik sınır değerler (ECOFF)

MİK dağılımları ve ECOFF değerlerine <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init> adresinden ulaşılabilir.

## Farmakokinetik özellikler

FK parametre	Farmakolojik çalışmalar		Etkinlik çalışmaları*	
<b>Doz</b>			<b>20 mg/kg</b>	
C <sub>max</sub> (mg/L)			66.99 (33.28-167.13) <sup>a</sup>	
C <sub>min</sub> (mg/L)			0.93 (0-47.63) <sup>a</sup>	
Total vücut klirensi (L/sa)			4.46 ± 1.26	
T <sub>1/2</sub> (sa), ortalama (aralık)				
AUC <sub>0-12</sub> (mg.sa/L)				
AUC <sub>0-24</sub> (mg.sa/L)			374.72 (132.82-1882.12) <sup>a</sup>	
AUC <sub>0-∞</sub> (mg.sa/L)				
Serbest fraksiyon (%)			89-100	
Dağılım hacmi <sub>ss</sub> (L)			0.393 ± 0.091	

\* Ambrose ve ark. USCAST Aminoglycoside in vitro susceptibility test interpretive criteria evaluations, v1.3 Feb 2019 (<http://www.uscast.org/documents.html>)

<sup>a</sup> Popülasyon PK parametrelerine dayalı olarak 30 mg/kg 24 saatte bir amikasin (uzamış aralık) ve CL<sub>cr</sub> 90-120 ml/dak ile simüle edilmiş hastalar için 1-2. günlerdeki ortanca (aralık) değerleri

0,393 x Ağırlık x (1 + 0,246 x Sepsis) ve 0,934 x CL<sub>cr</sub> x (1 + 0,225 x Travma)

## Farmakodinamik özellikler

İndeks*	Nötropenik fare uyluğu*		Nötropenik fare uyluğu*		Nötropenik fare uyluğu*	
	<i>Enterobacterales</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>	
	Ortanca (Aralık) <sup>a</sup>	Ortalama ± SS	Ortanca (Aralık) <sup>a</sup>	Ortalama ± SS	Ortanca (Aralık) <sup>a</sup>	Ortalama ± SS
fAUC/MİK bakteriyostaz için	21.4		55.4		41.4	
fAUC/MİK 1-log <sub>10</sub> öldürme için	62.5		74.3		90.4	

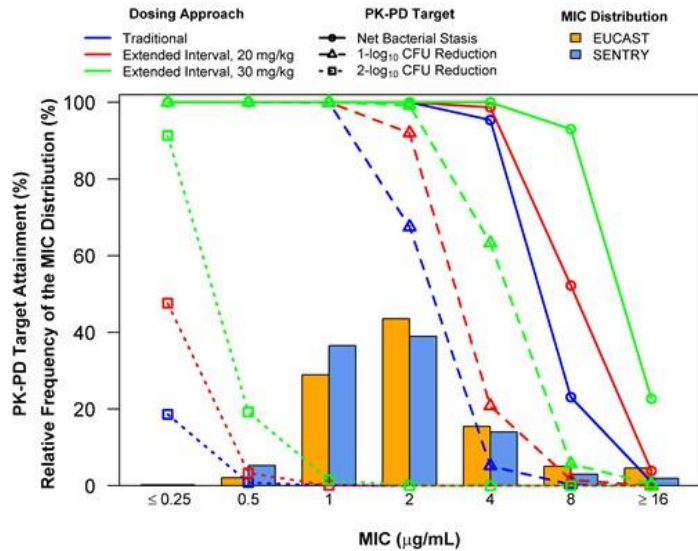
\* Ambrose ve ark. USCAST Aminoglycoside in vitro susceptibility test interpretive criteria evaluations, v1.3 Feb 2019 (<http://www.uscast.org/documents.html>)

<sup>a</sup> Fare uyluk enfeksiyonu modelinden elde edilen ortanca değerler. EC50 CV'si <%20 idi.

## Monte Carlo simülasyonları

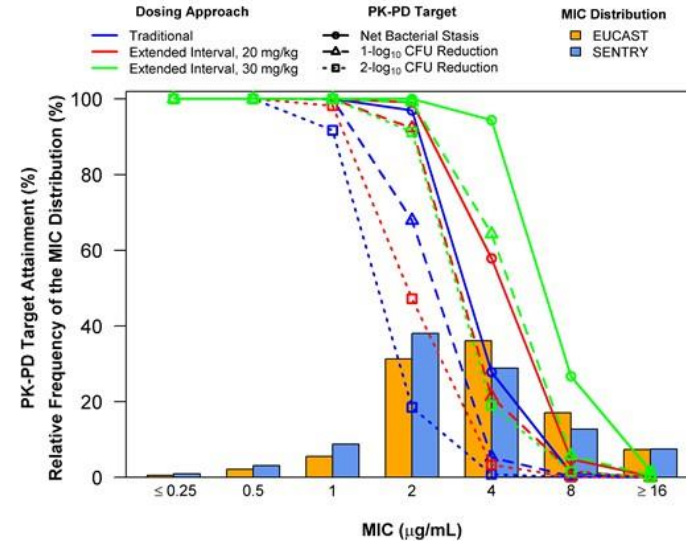
### Enterobacterales

Percent probabilities of PK-PD target attainment by MIC value for amikacin dosing regimens using total-drug plasma PK-PD targets for Enterobacteriaceae based on pooled data using a murine thigh-infection model among simulated patients with normal renal function



### Pseudomonas aeruginosa

Percent probabilities of PK-PD target attainment by MIC value for amikacin dosing regimens using total-drug plasma PK-PD targets for *P. aeruginosa* based on pooled data using a murine thigh-infection model among simulated patients with normal renal function



MIC (µg/mL)	Percent probabilities of PK-PD target attainment by MIC <sup>a</sup>					
	Traditional		Extended interval with 20 mg/kg		Extended interval with 30 mg/kg	
	Net bacterial stasis (58.3)	1-log <sub>10</sub> CFU reduction from baseline (83.9)	Net bacterial stasis (58.3)	1-log <sub>10</sub> CFU reduction from baseline (83.9)	Net bacterial stasis (58.3)	1-log <sub>10</sub> CFU reduction from baseline (83.9)
2	97.0	67.9	99.1	92.3	100	99.2
4	27.8	5.30	57.9	21.3	94.4	64.3
8	1.20	0.30	4.80	1.60	26.7	5.70
16	0.10	0	0.30	0	1.80	0.50

MIC (µg/mL)	Percent probabilities of PK-PD target attainment by MIC <sup>a</sup>					
	Traditional		Extended interval with 20 mg/kg		Extended interval with 30 mg/kg	
	Net bacterial stasis (30.7)	1-log <sub>10</sub> CFU reduction from baseline (84.3)	Net bacterial stasis (30.7)	1-log <sub>10</sub> CFU reduction from baseline (84.3)	Net bacterial stasis (30.7)	1-log <sub>10</sub> CFU reduction from baseline (84.3)
2	100	67.5	100	92.0	100	99.2
4	95.4	5.20	98.7	20.8	100	63.3
8	23.1	0.30	52.2	1.50	93.0	5.70
16	1.00	0	3.90	0	22.7	0.50

a. Percent probabilities of PK-PD target attainment by MIC are shown for each bacterial reduction endpoint. The associated magnitude of the non-clinical total-drug plasma AUC:MIC ratio target for each endpoint based on a Hill model developed using pooled data from a neutropenic murine thigh infection model is shown in parenthesis in each column header.

## Klinik çalışmalar

Aminoglikozitler, modern klinik pratikte genellikle monoterapide kullanılmamaktadır (Craig, 2011; Hanberger, 2013). Ciddi enfeksiyonlar (örn. neonatal sepsis), üriner veya abdominal kaynaklı sepsis, komplike idrar yolu enfeksiyonu, febril nötropeni, intraabdominal enfeksiyon (ampisilin veya amoksisilin+gentamisin+metronidazol kombinasyonu gibi) ve hastane kökenli pnömoninin ampirik tedavisinde, sıklıkla beta laktamlarla veya hücre duvarına etkili diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılır. Ayrıca, kistik fibrozisin akut alevlenmesinde (iv veya inhale), diğer *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında ve bazı endokarditlerde (streptokokkal, enterokokkal) hedefe yönelik kombine tedavilerde kullanılır

Burada sunulan FK-FD analizler esas olarak aminoglikozitlerin monoterapi olarak kullanımı içindir. Aminoglikozit monoterapisine ilişkin 2007 yılındaki sistematik bir inceleme ve meta-analiz, "mevcut verilerin idrar yolu enfeksiyonlarında aminoglikozitlerin kullanımını desteklediği" sonucuna varmıştır. "Sepsisli hastaları içeren veya mortaliteyi bildiren araştırmaların azlığı, idrar yolu dışındaki enfeksiyonları olan hastalar için kesin tavsiyelerin yapılmasını engellemektedir" (Vidal ve ark., 2007). Meta-analizde özgül olarak incelendiğinde, idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkili sepsis varlığı aminoglikozit sonuçlarını olumsuz etkilememiştir. Doz rejimleri bu derlemede incelenmemiştir; idrar yolu enfeksiyonu, özellikle komplike İYE (kİYE) için referansların EUCAST incelemesi, gentamisin ve tobramisin için ~3 mg/kg/gün dozlarının tatmin edici klinik yanıtları olduğunu göstermiştir; amikasin ile ilgili çalışmalar kİYE dozuna ilişkin bir sonuca varmak için çok sınırlıdır. EUCAST sınır değerleri 25-30 mg/kg/günlük standart doz rejimine dayanmaktadır.

Önemli bir durum; kombinasyon rejimlerinde kombinasyondaki diğer ilaca karşı direnç mevcut olduğunda aminoglikozit monoterapi durumu ortaya çıkacaktır. Bazı yaygın aminoglikozit kombinasyonları için (örn. ampisilin/amoksisilin ile birlikte) beta-laktam direnci yaygındır. Bir aminoglikozitin patojenin dirençli olduğu bir antibiyotikle kombinasyonunun hala yararlı klinik aktiviteye sahip olması olasıdır, ancak bu hiçbir zaman resmi olarak araştırılmamıştır. Bu nedenle bu tür kombinasyonlar idrar yolu dışındaki enfeksiyonlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kombinasyon tedavisi bağlamında, standart EUCAST yaklaşımının idrar yolu dışındaki enfeksiyonlarda veya bunlardan kaynaklanarlarda hedefe ulaşma oranlarının (en az %95) uygulanması açısından geçerliliği belirsizdir. Kombinasyon rejimleri ile sinerji oluşursa, daha düşük bir farmakodinamik hedefin geçerli olma olasılığı vardır, ancak bu olasılığı araştıran hiçbir çalışma mevcut değildir.

## Klinik sınır değerler

Amikasin için klinik sınır değerlerine Sınır Değer Tabloları'nın en güncel versiyonundan ulaşılabilir: [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints)  
FK/FD hedefine ulaşılması optimalin altında olduğunda sınır değerler parantez içinde bulunmaktadır, ancak antibiyotik diğer etkili tedavilerle kombinasyon şeklinde kullanılması durumunda etkinlik beklenmektedir.

## Kaynaklar

- Craig WA. Optimizing aminoglycoside use. Crit Care Clin. 2011;27(1):107-21.
- Hanberger H, Edlund C, Furebring M, Giske CG, Melhus A, Nilsson LE, Petersson J, Sjölin J, Ternhag A, Werner M, Eliasson E; Swedish Reference Group for Antibiotics. Rational use of aminoglycosides--review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). Scand J Infect Dis. 2013;45(3):161-75.
- Vidal L, Gafter-Gvili A, Borok S, Fraser A, Leibovici L, Paul M. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2007;60(2):247-57.