

Geriatric Hastaların Antibiyotik Tedavisinde Dikkat Edilmesi Gereken Konular

Dr. Güven ÇELEBİ

Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD
guvencelebi@yahoo.com

13 Mayıs 2015
Ankara Numune Hastanesi

- **Yaşlı kimdir ? 65 yaş ve üzeri ?**

- Yaşlı hastalarda enfeksiyon hastalıkları erişkin hastaya kıyasla daha ağır seyirlidir
 - Yaşla ortaya çıkan immün fonksiyon bozukluğu
 - Komorbit diğer hastalıkların varlığı
- Yaşlı hastalarda ilaç yan etkisi daha fazla ve şiddetli görülür.

- Yaşlı hastalarda medikal tedaviye başlarken;
 - “Start low, go slow” (Düşük başla, yavaş git ?)

Anti-mikrobik tedavi için geçerli değil

“Poli-farmasi”

Çok sayıda ilaç kullanımı

- Yaşlı hastalar multiple problemleri nedeniyle çok çeşitli ve çok sayıda ilaç kullanır
 - Daha çok yan etki
 - Bir çalışmada; Acil Servise başvuran 65 yaş ve üzeri bireylerin
 - % 10,6 sı ilaç yan etkisi nedeniyle başvuru
 - 5 ve daha fazla ilaç kullananlarda yan etki daha fazla
 - Yan etkilerin %16-25'inden **antibiyotikler** sorumlu

Genel tıbbi veriler X yaşlıların verileri

- Klinik ilaç çalışmalarının çoğunda yaşlı bireyler çalışma dışında bırakılıyor
- Yan etki konusundaki genel bilgilerimiz ileri yaşta olmayan hastalardan elde ediliyor
- Bu veriler yaşlı hastaları yansıtmayabiliyor.
 - İlaç yan etkisi
 - 65-79 yaş 65 yaş altındakiler ile benzer
 - 80+ yan etki belirgin fazla

Yaş ile ortaya çıkan fizyolojik değişimler

Fizyolojik Değişim	EMİLİM Açısından etkiler
Gastrik pH da ARTIŞ	pH bağımlı anti-mikrobiklerin emilim oranında azalma Beta-laktam, Makrolidler, Azoller
İnce barsak yüzey alanında AZALMA	Emilim miktarında azalma
İnce barsak kan akımında AZALMA	Emilim miktarında azalma
Gastrik boşalma süresinde ve gastrointestinal motilitede AZALMA	Emilimde azalma veya gecikme

Fizyolojik değişim

DAĞILIM

Açısından etkiler

Vücut yağ dokusu oranında göreceli **ARTIŞ**

Yaşlı kadınlarda %33-48 artış

Yaşlı erkeklerde % 18-33 artış

Yağda çözünen anti-mikrobiklerin yarı-ömründe artış

Vücut su oranında **AZALMA**

Yaklaşık % 15

Suda çözünen anti-mikrobiklerin konsantrasyonunda artış

Başlangıç dozlarının düşük tutulması gerekebilir.

Serum albümين seviyesinde **AZALMA**

Asidik anti-mikrobiklerin konsantrasyonunda artış

Penislinler, Seftriakson, Sülfonamidler, Klindamisin

Serum alfa 1-acid glikoprotein seviyesinde **ARTIŞ**

Bazik anti-mikrobiklerin serbest konsantrasyonunda artış

Makrolidler

- **Albümin seviyesinde azalmanın etkileri**

- MRSA 'ya bağlı 94 yaşlı nosocomial pnömoni olgusu,
- Olgular **ciddi hipoalbunemi/hafif hipoalbunemi** açısından
bağlılanır.

	Ciddi Hipoalbunemi	Hafif Hipoalbunemi	
Vankomisin yarı ömründe uzama	33,2	24,9	p: 0,049
Nefrotoksik yan etkiler	% 26	% 8	p<0,001

Fizyolojik değişim

METOBOLİZMA

Açısından Etkiler

Faz I enzimleri (Sitokrom P450) (CYP) aktivitesinde **AZALMA**

Oksidasyon- redüksiyon – hidroliz

Faz I enzimleri tarafından metabolize edilen anti-mikrobiplerin yarı ömründe uzama

- Makrolidler*
- Azol anti-fungaller*
- Antiretroviraller*

Faz II enzimleri: konjugasyon **DEĞİŞMEZ**

Hepatit kan akımında **AZALMA**

Metabolize edilme süresinde uzama

Karaciğer kütlesinde **AZALMA**

Metabolize edilme süresinde uzama

MAKROLİDLER intestinal ve hepatik CYP3A4 enzimini inhibe eder. (*Azitromisin hariç*)

CYP3A4 substratları

Ortaya çıkan etkiler

Midazolam seviyesinde **ARTIŞ**

Uzamış sedasyon

Siklosporin seviyesinde **ARTIŞ**

Nefrotoksisite

Anti-statin seviyesinde **ARTIŞ**

Rabdomiyoliz

Kalsiyum kanal blokerleri seviyesinde **ARTIŞ**

Hipotansiyon

Warfarin seviyesinde **ARTIŞ**
(Eritromisin alanlarda daha belirgin)

Kanama diyatezi

Antiaritmik, antipikotik, trisiklik antidepresan seviyesinde **ARTIŞ**

QTc uzaması, ani ölüm

FLORO-KİNOLONLAR

CYP3A4 ve CYP1A2 yi inhibe eder

Substratlar

Benzodiazapin

Carbamezepin

Statinler

Teofilin

Haloperidol

Warfarin

- **Rifampisin** CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4 enzimlerini **İNDÜKLER.**
- Substratlarının biyoyararlanması **AZALIR**
 - Varfarin
 - Fenitoin
 - Valproik asit
 - Kaspofungin
 - Azol
 - Digoksin
 - Amidorone
 - Statinler
 - Beta blokerler

Fizyolojik Değişim	ELİMİNASYON Açından etkiler
Renal kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında AZALMA	Böbrekten elimine edilen antimikrobiklerin yarı ömründe uzama <ul style="list-style-type: none"> • <i>Aminoglikozidler</i> • <i>Beta-laktam antibiyotikler</i> • <i>Daptomisin</i> • <i>Glikopeptidler</i>

İlaç – İlaç etkileşimi

Etki

<p>Probenisid, Metotreksat, İndometazin ve Aspirin renal tübüler sekreyonu azaltarak Beta-laktam antibiyotiklerin eliminasyonunu AZALTIR</p>	Serum B-laktam seviyesinde artış Konvülzyon Tübüler hasar
<p>Amantadin, Digoksin, Metotreksat Renal tübüler sekreyonu azaltarak Co-trimoksazol seviyesini yükseltir</p>	Co-Trimoksazol yan etkilerinde artış
<p>Siprofloksasin Metotreksatın renal eliniminasyonu AZALTIR</p>	Yüksek Metotreksat seviyelerine bağlı; •Dermatolojik •Renal •Kemik iliği •Karaciğer yan etkiler

Sık kullanılan bazı anti-mikrobikler ve baslıca yan etkileri

Antimikrobik	Yaşlı bireylerde görülen yan etkiler
Aminogikozidler	Nefrotoksik, Ototoksik
İNH	Periferik nöropati, hepatoksik
Rifampisin	Hepatotoksik, ilaç-ialç etkileşimi
Beta-laktamlar	İshal, ilaç ateş, interstisiyal nefrit, trombositopeni, nötropeni, anemi
İmipenem	Epileptik nöbet
Klindamisin	İshal, <i>C. difficile</i> enfeksiyonu
Florokinolonlar	Bulantı, kusma, SSS yan etkisi, QT uzaması,
Linezolid	Trombositopeni, anemi
Makrolidler	Gastrointestinal intolerans, QT uzaması, kolestatik hepatit
Tetrasiklinler	Fotosensivite



Hepatoksik yan etkiler

- Belçika'da yapılan bir çalışmada; 60 yaş altında ve üstünde olanlarda **INH ve Rifampisin** hepatoksisitesi karşılaştırılmış
 - ≥ 60 %38
 - < 60 %18



REVIEW

Hepatotoxicity from antituberculous therapy in the elderly: A systematic review

- 38 çalışma, 40 034 birey
- Hepatoksik etki saptanan 1208 kişi değerlendirilmiş
- **60 yaş üzerinde olanlarda hepatoksisite bariz olarak daha fazla**

Review Article

Neurotoxicity with Antimicrobials in the Elderly: A Review

Yaşlılarda Antimikrobiklere bağlı Nörotoksik yan etkiler



Nörotoksik yan etkiler



- **Kinolonlar**

- Genel olarak iyi tolere edilir
- Genel popülasyonda % 1-2 yan etki
 - Uykusuzluk
 - Baş ağrısı
 - Baş dönmesi-sersemlik hali
- Yaşlılarda bu etkiler daha fazla görülür mü?
 - Daha fazla ya da daha az görüldüğünü destekleyen karşılatılmalı çalışmalar yetersiz
- Mekanizma
 - Kinolonlar GABA benzeri yapıya sahip,
 - GABA reseptörlerine bağlanır - epileptik nöbet
 - **Trovafloksasin > Moksifloksain > Siprofloksasin**
 - **Levofloksasin de bu etki bildirilmemiş.**

Nörotoksik yan etkiler



- **Kinolonların** GABA bağı zayıf, SSS yan etkileri sadece GABA ile açıklanamaz
- SSS'ne Levofloksasin penetrasyonu çok azdır
 - Yan etki en az.
 - Aksi yayınlar da mevcut
- Yan etkiden ilaç-ilaç etkileşimi sorumlu?
 - Kafein
 - NSAİ ilaçlar
 - Teofilin

Nörotoksik yan etkiler



- **Makrolidler**
 - Toplum kökenli solunum yolu enfeksiyonları
 - Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
 - Helicobacter pylori tedavisi
 - Mikobakteriyum Avium Kompleks tedavisi
- Genel yan etkiler
 - Hepatotoksik
 - GIS intoleransı
 - Kardiyotoksik

Nörotoksik yan etkiler



- **Klaritromisin**

- MAC tedavisi nedeniyle Klaritromisin (1200 mg/gün) alan 13 yaşlı hastanın 7 sinde SSS yan etkileri (*uykusuzluk, baş dönmesi, sersemlik, konfüzyon*) görülmüş,
 - Tedavinin kesilmesiyle semptomlar kaybolmuş
 - Eşlik eden hastalıklar ve eş zamanlı aldığı diğer ilaçlar ???
- 1994-2009 arasında Klaritromisin kullanan 38 olguda psikiyatrik semptomlar bildirilmiş
 - Ortalama yaşı 51 (19-87)
 - % 87 sinde nöropsiyatrik semptomlara neden olabilecek komorbit faktör veya eş zamanlı ilaç kullanımı mevcut

Nörotoksik yan etkiler



- **Makrolidlerde nörotoksiste mekanizması**
 - Sitokrom P450 3A enzim inhibisyonu nedeniyle eş zamanlı kullanılan ve Sitokrom P450 3A substratı olan diğer ilaçların serum seviyesinde yükselme
 - Sitokrom P450 3A enzim inhibisyonu
 - **Eritromisin > Klaritromisin > Azitromisin**
- **Makrolidlerin SSS yan etkilerinin yaş ile ilişkisi**
 - Belirgin bir ilişki saptanmadı

Nörotoksik yan etkiler



- **Beta-laktam atibiyotikler**
 - Çok sayıda nöropsikatrik yan etki bildirilmiş
 - Psikoz ve deliryum nadiren bildirilmiş.
- **Beta-laktamların SSS yan etkileri ile ilişkili durumlar;**
 - Renal fonksiyon bozukluğu
 - Eş zamanlı nefrotoksik ajan kullanımı
 - Yüksek doz beta-laktam
 - İleri yaş
 - Altta yatan SSS patolojisi

Nörotoksik yan etkiler



- **Beta-laktam SSS yan etkileri**
 - Konvülzyon
 - Ensefalopati
 - Miyokloni
 - Tremor
 - Hiper aktivite
 - Eksitasyon
- **Etki mekanizması**
 - Beta-laktam yapısı GABA ile benzer
 - GABA nörotarnmisyonunun inhibe olmasına bağlı geliştiği düşünüyor.

Nörotoksik yan etkiler



- Penisilinler içerisinde en sık SSS yan etkisi **Piperasillin-Tazobaktam ile bildirilmiş**
 - Özellikle diyaliz alan KBY olgularında çok sayıda bildirim mevcut.
 - Genellikle tedavinin ilk 7 günü içerisinde ortaya çıkıyor.
 - Diyaliz atlanan olgularda Pip-Tazo yarı ömrü 14 saatte kadar uzayabiliyor.
 - İleri yaşlarda daha sık görülüyor.

Nörotoksik yan etkiler



- **Ampisilin – Amoksisilin**
 - Yeni doğanlarda nörotoksik etkiler sık
 - Çocuk ve erişkin hastalarda nadir
 - Akut piskoz en önemli SSS yan etkisi
 - Tedavinin ilk 10 günü içerisinde ortaya çıkıyor
 - Görsel ve işitsel halisinasyonlar, manik reaksiyonlar...
 - Olguların çoğunda SSS yan etkisini tetikleyebilecek diğer faktörler mevcut.
 - **Yaş ile belirgin bir ilişki saptanmamış**

Nörotoksik yan etkiler



- **Sefalosporinlerin SSS yan etkileri**
 - Encefalopati
 - Miyoklonüs
 - Koma
 - Epileptik nöbet
 - Deliryum
- **En sık**
 - **Sefepim**
 - **Seftazidim**
 - **Sefuroksim**
 - **Sefazolin** yan etkisi bildirilmiş

Nörotoksik yan etkiler



- **Sefepim**

- Çok sayıda epileptik nöbet özellikle “non-konvulziv status epileptikus” bildirilmiş
- *Tonik-klonik nöbet yok, daha çok mental durum değişikliği mevcut*
- **FDA 2102 yılında uyarı yayınladı**
 - Özellikle böbrek yetmezliğinde doz ayarının dikkatli yapılmalı
 - 59 non-konvulziv status epileptikus olgusunun
 - % 56 sı 65 yaş üstünde
 - % 69'u kadın
 - % 98'inde renal fonksiyon bozukluğu mevcut

Nörotoksik yan etkiler



- **Seftazidim**
 - 13 olguda SSS etkileri rapor edilmiş
 - % 75'inde non-konvulziv status epileptikus
 - Semptomlar tedavinin ortalama ilk 6 günü içerisinde görülmüş
 - Ortalama yaş 65
 - Serum kreatinin düzeyi 6,5 mg/dl
 - Tedavi kesildikten sonra semptomlar kaybolmuş

Nörotoksik yan etkiler



- **Sefalosporin SSS yan etkilerinde olası mekanizmalar**
 - İleri yaş
 - Böbrek fonksiyon bozukluğu, serum sefalosporin düzeyinde artış
 - SSS'ne iyi geçen sefalosporinlerin toksik etkileri

Nörotoksik yan etkiler

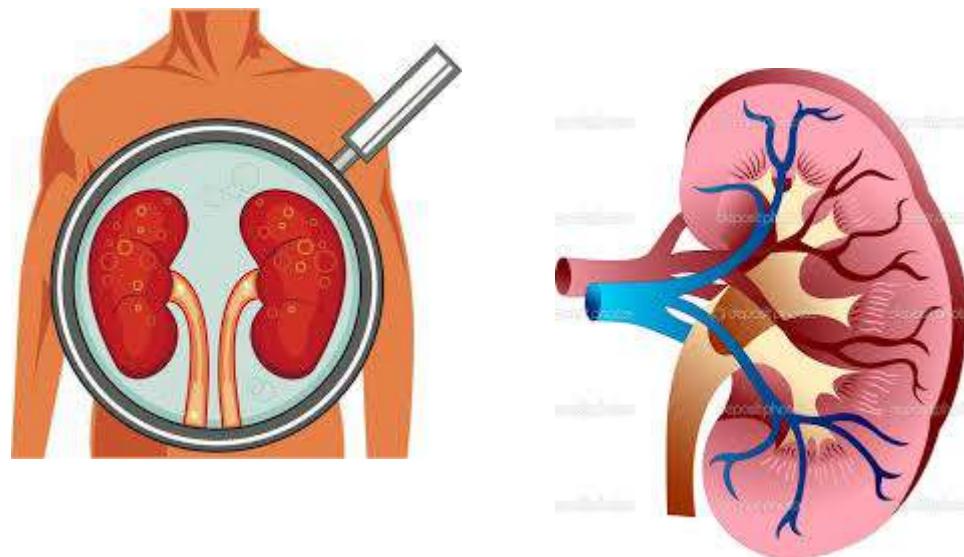


- **Karbapenemler**

- Etki mekanizması GABA inhibisyonu
- En sık görülen yan etki epileptik nöbet.

	Hayvan çalışmaları	İnsanlarda klinik kullanım verileri
Imipenem	% 0,4	% 1,5-2
Meropenem	% 0,5-0,7	nadir
Doripenem	% 0	% 1,1 - nadir
Ertapenem		nadir

Acute Kidney Injury Induced by Antimicrobial Agents in the Elderly: Awareness and Mitigation Strategies



Nefrotoksik yan etkiler



- Hastanede gelişen akut böbrek hasarı % 8-60'ı ilaçlara bağlı olarak gelişmektedir ve mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebidir.
- Yaşlı bireylerde akut böbrek hasarı insidansı daha yüksektir.
 - Böbrekte yaşla birlikte ortaya çıkan değişimler
 - İlaç elimine etme gücünde azalma
 - DM
 - Kalp yetmezliği



Nefrotoksik yan etkiler

- İlaç kaynaklı akut böbrek hasarı nedenleri
 - Yüksek doz ilaç
 - Uzun süreli ilaç kullanımı
 - Çoklu ilaç kullanımı (ilaç-ilaç etkileşimi)
 - Kalsiyum kanal blokerleri - Klaritromisin
 - Azitromisin ile risk daha düşük.
 - Statinler - Makrolidler
 - Ertiromisin ve Klaritromisin Azitromisine göre 1,7 kat daha riskli.



Nefrotoksik yan etkiler

İlaçların neden olduğu böbrek hasarı mekanizmalı	Neden olan anti-mikrobikler	
Tübüler nekroz	<ul style="list-style-type: none">•Aminoglikozidler•Amfoterisin B•Vankomisin•Kinolonlar	
İntersitisiyel nefrit <i>(immüniteye bağlı intersitisiyel enflamasyon)</i>	<ul style="list-style-type: none">•Penisilin•Ampisilin•Siprofloksasin•Rifampisin•Seafalosporinler	<ul style="list-style-type: none">KlaritromisinTelitromisinVankomisinTrimetop - SulfometakAtazanavir
Tübüler obstrüksiyon	<ul style="list-style-type: none">•Asiklovir•Gansiklovir•Foscarnet•İndinavir	



Nefrotoksik yan etkiler

- **Aminoglikozidler**

- Renal hasar gelişimi açısından risk faktörleri

- 5 günden uzun süreli kullanım
 - İleri yaş
 - Eşlik eden hastalık varlığı
 - Birlikte nefrotoksik ajan kullanımı

- Öneriler

- Günlük tek doz kullanım
 - İlaç düzeyi takibi

Nefrotoksik yan etkiler



- **Vankomisin**
 - Nefrotoksik
 - Ototoksik
 - Kırmızı adam sendromu (eritamatöz döküntü)
- **Vankomisin nefrotoksite**
 - Eş zamanlı neftotoksik ajan kullanımından kaçınmalı
 - Hayvan çalışmalarında antioksidan kullanımı renal hasarı azaltıyor.



Pharmacodynamics of vancomycin in elderly patients aged 75 years or older with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired pneumonia

- MRSA etkenli 94 nosokomiyal pnömoni,
- Retrospektif, Japonya, 2006-2012
- MRSA MIC: 1 µg/mL
- Teröpatik ilaç monitörizasyonu yapılmış

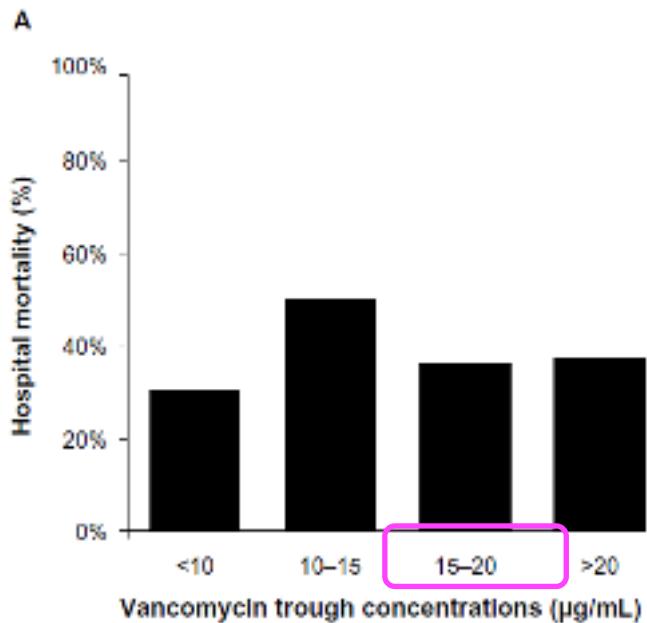
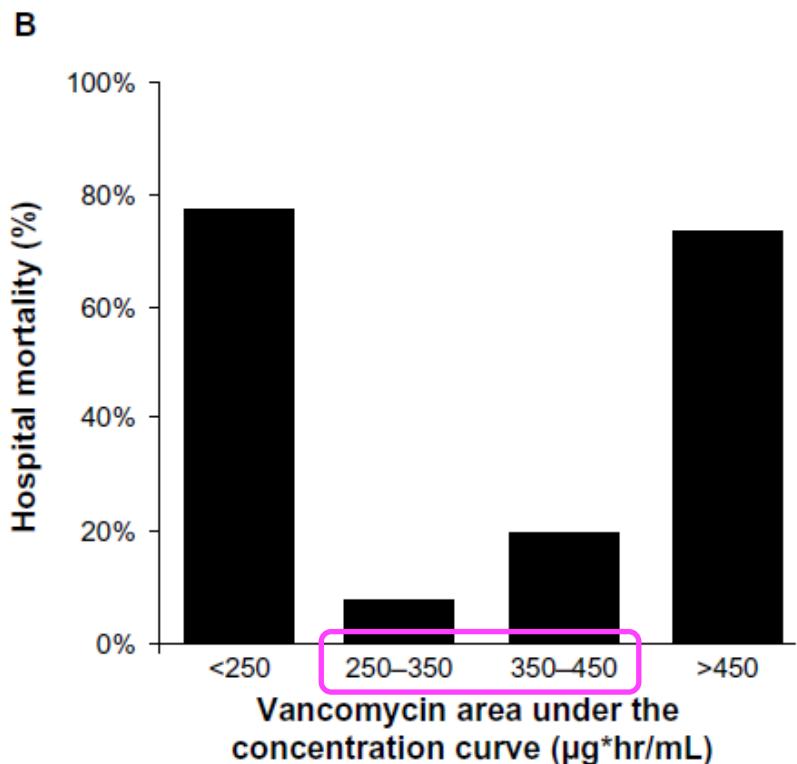
Table 2 Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters for vancomycin between surviving and nonsurviving patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia

PK/PD parameters	Survivors (n = 62)	Nonsurvivors (n = 32)	P-value
C _{max} (μg/mL)	24.5 ± 8.2	25.5 ± 8.0	0.378
Trough concentration (μg/mL)	9.2 ± 8.2	10.0 ± 5.8	0.266
AUC (μg*h/mL)	344 ± 95.8	394.7 ± 209.9	0.104
Vd (L)	62.3 ± 6.6	63.6 ± 4.1	0.129
T _{1/2} (hours)	26.5 ± 13.1	31.5 ± 23.2	0.064
CL _r (mL/min)	40.8 ± 16.9	35.5 ± 18.9	0.094
Daily dose (mg/kg/day)	20.9 ± 10.6	18.8 ± 6.6	0.119
Dose interval (hours)	26.5 ± 13.3	25.5 ± 7.8	0.322

Nefrotoksik yan etkiler



- Vankomisin



Nefrotoksik yan etkiler

- **Siprofloksasin**
 - Erişkinlerde böbrek hasarı nadir
 - Yaşlı hastalarda çok sayıda bildirim
 - Akut intersitisiyel nefrit
 - Eozinofilüri
 - Eritema multiforme

Nefrotoksik yan etkiler

- **Rifampisin**
 - Nefrotosiste insidansı % 1,8 – 16
 - Çoğu rifampisine bağlı hemolitik anemiye sekonder

Nefrotoksik yan etkiler

- **Böbrek hasarını yansıtan biyo-göstergeler**
 - Klasik göstergeler
 - Serum kreatinin
 - Serum BUN
 - Yeni göstergeler
 - Nötrofil jelatinaz-iliskili lipokalsin
 - Üriner enfeksiyon da da yükselebiliyor
 - IL-18
 - Karaciğer yağ asidi-bağlayan protein (*Liver fatty acid-binding protein*)

Kreatinin Klirensi

- Kreatinin vücut kaslarının bir yıkım ürünü olarak oluşur ve böbrekler tarafından serumdan uzaklaştırılır.
- Sağlıklı genç-erişkin bireylerde serum kreatinin düzeyi renal fonksiyonu yansıtan bir göstergе.
- Yaşlı bireylerde güvenilir değil.
 - Yaşlılarda kas dokusu daha azdır, kreatinin daha az miktarda oluşur
 - Normal kreatinin düzeyleri renal fonksiyonların yeterli olduğunu göstermeyebilir.
 - Serum kreatinin değeri $< 1\text{mg/dl}$ ise 1 kabul edilmeli
 - Serum kreatinin değeri $1,5 \text{ mg/dl}$ ise önemli bir hasara işaret ediyor olabilir.

Nefrotoksik yan etkiler

- **Böbrek hasarında antimikrobik dozunu nasıl ayarlayalım?**
 - 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi
 - İlaç düzeyi monitörizasyonu

GFR Calculators: Serum Creatinine and Cystatin C (2012) (With SI Units)

4 variable MDRD Study Equation, CKD-EPI Creatinine Equation (2009), CKD-EPI Cystatin C Equation (2012) and CKD-EPI Creatinine-Cystatin C Equation (2012)
(with SI Units)
using standardized serum creatinine, age, race, gender and serum cystatin C

*programmed by Stephen Z. Fadem, M.D., FACP, FASN
and Brian Rosenthal*

Serum creatinine

mg/dL µmol/L

160

Serum Cystatin C (mg/L)

NOTE: CKD-EPI GFR is only valid with serum creatinine methods are traceable to IDMS

Age

80 years

Race

African American All other races*

Gender

Male Female

TRACEABLE TO IDMS (What is this?)

No Yes

EQUATION:

VALUE:

CKD-EPI CREATININE (2009)

(mL/min/1.73 m²)

CKD-EPI CYSTATIN C (2012)

40

CKD-EPI CREATININE-CYSTATIN C (2012)

44

MDRD STUDY EQUATION:

In a 80 year old Non African American male

Chronic kidney disease (GFR less than 60 or kidney damage for at least three months)

MDRD STUDY EQ

CKD-EPI CREATININE EQ (2009)

CKD-EPI CYSTATIN C (2012)

CKD-EPI CREATININE-CYSTATIN C (2012)

THE CKD-EPI EQUATIONS ARE ONLY VALID WITH CREATININE ASSAYS THAT ARE TRACEABLE TO IDMS AND SERUM CYSTATIN C ASSAYS THAT ARE TRACEABLE TO IFCC (INTERNATIONAL FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY)METHODS

Nefrotoksik yan etkiler

• Böbrek hasar riskini nasıl yönetelim ?

Böbrek hasar riski varsa;

- Nefrotoksik bütün ilaçlar kes (mükemmelse)
- Volüm açığını gider ve kan basıncını düzenle
- Hemodinamik izlem yap
- Serum kreatinin ve idrar çıkışını takip et
- Hiperglisemiden kaçın
- Öncelikle kontrast madde kullanılmayan görüntüleme yöntemlerini tercih et

Sonuç

- Yaşlı hastalarda fizyolojik değişimlere bağlı olarak anti-mikrobiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri değişebilir
- Yaşlılar aynı anda birden çok ilaç kullanırlar
- Yaşlıklarda ilaç yan etkisi daha siktir ve ciddidir
- Yaşlılarda bu etkilere bağlı mortalite ve morbidite daha siktir.

Sonuç

- Yaşlılarda anti-mikrobik kullanırken **akıcı anti-mikrobik kullanım ilkelerine** mutlaka uyulmalıdır
 - Uygun endikasyon
 - Uygun anti-mikrobik
 - Uygun doz
 - Uygun süre

Sonuç

- Yaşlılarda anti-mikrobiklerin olumsuz etkilerini en aza indirmek için;
 - Anti-mikrobik serum düzeyi takibi
 - İlaç-ilaç etkileşimi için bilgisayar programı kullanımı
 - Hastanın yakın takibi

Teşekkürler...