

Kajian *Narrative* terhadap Profil Farmakokinetik Antibiotik pada Pasien Kritis: Implikasi terhadap Ketercapaian Target Farmakokinetik-Farmakodinamik

Narrative Study on Pharmacokinetics of Antibiotics among Critically Ill Patients: the Implication on the Pharmacokinetics-Pharmacodynamics Target Attainment

Eko Setiawan^{1,2*}, Widyati³, Ferdy Royland Marpaung^{4,5}, Edy Sukandar⁶, Susaniwati⁶, Dwi Lily Lukas⁶, Heru Wijono⁷, Taufin Warindra⁵, Roni Kurniawan⁵, Tjipto Wibowo⁵, Wahyu Hendradi⁵, Menino Osbert Costa^{8,9}, Mohd-Hafiz Abdul-Aziz⁸, Jason Roberts⁸⁻¹²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

²Faculty of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Australia

³Rumah Sakit TNI Angkatan Laut dr. Ramelan, Surabaya, Indonesia

⁴Departemen Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo/Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

⁵Rumah Sakit PHC, Surabaya, Indonesia

⁶Rumah Sakit Umum Moh. Dr. Soewandhie, Surabaya, Indonesia

⁷Rumah Sakit Husada Utama, Surabaya, Indonesia

⁸Burns, Trauma, and Critical Care Research Centre, University of Queensland Centre for Clinical Research, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia

⁹School of Pharmacy, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia

¹⁰Department of Intensive Care Medicine, Royal Brisbane and Womens' Hospital, Butterfield Street, Herston, Brisbane, QLD 4029, Australia

¹¹Centre for Translational Anti-infective Pharmacodynamics, School of Pharmacy, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia

¹²Pharmacy Department, Royal Brisbane and Womens' Hospital, Brisbane, QLD, Australia

ABSTRAK

Tingkat keparahan penyakit yang relatif tinggi dibandingkan pasien di bangsal rawat lain dan penggunaan terapi serta alat medis yang relatif lebih kompleks di ruang *intensive care unit* (ICU) dapat berdampak pada perubahan profil farmakokinetik (PK) antibiotik pada pasien kritis. Tujuan utama kajian naratif ini adalah untuk memaparkan profil PK dan ketercapaian target farmakokinetik-farmakodinamik (PK-PD) pasien kritis di ICU. Hanya artikel yang diterbitkan dalam kurun waktu 10 tahun terakhir yang digunakan dalam kajian naratif ini. Bukti penelitian menunjukkan bahwa volume distribusi (Vd) antibiotik hidrofilik pada pasien kritis lebih besar dibandingkan dengan pasien yang relatif lebih stabil atau subyek sehat. Perpindahan cairan intravaskuler ke daerah interstitial, hypoalbuminemia, dan terapi cairan khususnya yang diberikan secara agresif merupakan faktor yang berkontribusi terhadap peningkatan Vd pada pasien kritis. *Clearance* (CL) antibiotik hidrofilik pada pasien kritis ditentukan oleh perubahan fungsi ginjal yang relatif lebih dinamis dibandingkan dengan pasien di ruang rawat inap lain. Fenomena *augmented renal clearance* yang umum dijumpai pada pasien kritis dan penggunaan *renal replacement therapy* dengan intensitas yang tinggi dapat meningkatkan CL antibiotik hidrofilik. Perbedaan profil PK tersebut berpotensi menyebabkan kegagalan untuk mencapai target PK-PD apabila tidak dilakukan penyesuaian dosis antibiotik pada pasien kritis. Identifikasi profil PK perlu diupayakan sebagai langkah awal untuk mengoptimalkan pemberian antibiotik pada kelompok pasien kritis.

Kata kunci: antibiotik; farmakokinetik-farmakodinamik; pasien kritis; ruang rawat intensif

ABSTRACT

The severity of diseases, the complexity of treatment, and the use of medical devices in the intensive care unit (ICU) may change the pharmacokinetics (PK) profile of antibiotics among critically ill patients. This narrative review aims to explain the PK profile of critically ill patients compared to other group of patients and to describe the pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) target attainment among this group of patients. Only articles published less than 10 years ago were included in this narrative review. Evidences have indicated that critically ill patients have relatively larger volume distribution (Vd) of hydrophilic antibiotics compared to patients with stable conditions. The fluid shifting to interstitial space, hypoalbuminemia, and aggressive fluid treatment may contribute to the increase value of Vd in critically ill patients. The clearance (CL) of hydrophilic antibiotics in critically ill patients is highly determined by dynamic changing of renal function compared to patients in other wards. The phenomenon of augmented renal clearance and the use of high intensity of renal replacement therapy can increase the CL of hydrophilic antibiotics. The different PK profile of antibiotics may lead to the failure of attaining the PK-PD target if the dose of antibiotics is not adjusted according to such differences.

Keywords: antibiotics; critically ill patients; pharmacokinetics-pharmacodynamics; intensive care unit

ARTICLE HISTORY

Received: September 2018

Revised: October 2018

Accepted: January 2019

*corresponding author

Email: ekosetiawan.ap@gmail.com

PENDAHULUAN

Infeksi merupakan salah satu penyakit yang banyak ditemukan di ruang rawat inap intensif (*intensive care unit*; ICU) (Chelazzi et al., 2015; Phu et al., 2016; Zhang et al., 2014; Zarb et al., 2012). Beberapa jenis infeksi yang sering terjadi di ICU antara lain *blood stream infection* (BSI), infeksi pada area tubuh yang mendapat tindakan operasi (*surgical site infection*; SSI), dan pneumonia (Cairns et al., 2010; Kallel et al., 2010; Phu et al., 2016; Rejeb et al., 2016; Zarb et al., 2012). Pasien yang mendapatkan tindakan atau terapi atau kondisi berikut memiliki risiko yang lebih tinggi mengalami infeksi di ICU, yaitu: pasien yang menggunakan *mechanical ventilation*, *central venous catheter* (CVC), kateter urine (*urinary catheter*); mendapat antibiotik sebelum masuk ICU khususnya yang mendapat terapi selama lebih dari 24 jam; mendapat pengobatan antibiotik yang tidak optimal sebelum masuk ICU; memiliki riwayat penggunaan kortikosteorid; mendapat tindakan intubasi atau operasi (Choudhuri et al., 2017; Kallel et al., 2010; Phu et al., 2016; Uwingabiye et al., 2017). Selain faktor tersebut, semakin lama pasien dirawat di ICU juga akan meningkatkan kemungkinan pasien terkena infeksi di ICU (Choudhuri et al., 2017; Uwingabiye et al., 2017).

Konsekuensi negatif yang disebabkan oleh kasus infeksi di ICU dapat dikatakan sangat merugikan, baik ditinjau dari *outcome* klinis maupun finansial. Pasien di ICU yang mengalami infeksi, khususnya BSI, memiliki risiko kematian yang lebih tinggi (Chant et al., 2011; Lambert et al., 2011; Pouwels et al., 2017; Rejeb et al., 2016). Lambert et al. (2011) melakukan analisis terhadap data dari 119.699 pasien dari 537 ICU dan menyatakan risiko kematian akibat infeksi di ICU yang dinyatakan dalam *hazard ratio* (HR) adalah berkisar 1,7 (95%CI 1,4-1,9) sampai 4,0 (95%CI 2,7-5,8), tergantung jenis infeksi dan patogen penyebab infeksi. Selain menyebabkan peningkatan risiko kematian, adanya infeksi juga dapat memperpanjang lama tinggal pasien di ICU (Chant et al., 2011; Ohannessian et al., 2018). Tambahan jumlah hari menjalani rawat inap di ICU sebagai akibat infeksi berkisar antara 5-12 hari tergantung pada jenis dan tingkat keparahan infeksi (Chant et al., 2011; Jang et al., 2009; Ohannessian et al., 2018). Tambahan kebutuhan waktu perawatan tersebut berdampak secara langsung pada peningkatan kebutuhan biaya kesehatan. Jang et al. (2009) menyatakan kebutuhan tambahan biaya kesehatan untuk pasien ICU yang mengalami BSI adalah rata-rata sebesar US\$ 8.480.20. Sedangkan penelitian lain oleh Chen et al. (2009) menghitung peningkatan biaya yang disebabkan adanya BSI, infeksi saluran pernafasan, UTI, dan SSI adalah sebesar 2,36 kali, 1,91 kali, 1,42 kali, 1,23 kali lebih besar dibandingkan pasien tanpa infeksi tersebut, secara berturut-turut. Potensi peningkatan biaya kesehatan tersebut dapat memperberat beban

kesehatan dalam suatu sistem kesehatan termasuk negara Indonesia yang telah mengimplementasikan sistem Jaminan Kesehatan Nasional per Desember 2014.

Ketepatan penggunaan antibiotik merupakan salah satu faktor penentu keberhasilan terapi pada pasien dengan infeksi, termasuk pasien di ICU (Al-Dorzi et al., 2015; Kallel et al., 2010). Lee et al. (2012) menekankan bahwa ketepatan terapi antibiotik di ruang ICU berhubungan dengan penurunan risiko kematian khususnya pada pasien dengan kondisi klinis yang relatif lebih buruk, dalam hal ini dinyatakan dengan nilai *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* (APACHE) yang lebih tinggi (Lee et al., 2012). Hal tersebut tidak dapat diartikan bahwa pemberian terapi antibiotik di luar ruang ICU tidak memiliki dampak terhadap *outcome* pasien. Sebuah penelitian observasional yang dilakukan secara prospektif pada pasien sepsis parah (*severe sepsis*) dan *septic shock* menyatakan bahwa pemberian terapi sebelum pasien mendapat perawatan di ICU memiliki peran protektif terhadap kemungkinan terjadinya kematian pasien dibandingkan dengan pasien yang baru mendapatkan antibiotik secara tepat pada saat berada di ruang ICU (*odds ratio*; OR 0,37; 95%CI 0,24-0,56) (Garnacho-Montero et al., 2015). Selain meningkatkan risiko kematian, ketidaktepatan penggunaan antibiotik pada pasien rawat inap, tidak hanya terbatas pada pasien ICU, merupakan salah satu faktor dominan yang menyebabkan berkembangnya resistensi antibiotik (Holmes et al., 2016). Namun demikian, pemberian terapi antibiotik yang tepat kepada pasien kritis meliputi tepat jenis, dosis, waktu, frekuensi dan durasi pemberian, merupakan sebuah tantangan yang harus dihadapi oleh tenaga kesehatan, khususnya dokter, dengan mempertimbangkan kompleksitas kondisi klinis dan pengobatan pasien di ICU. Terdapat banyak faktor yang harus dipertimbangkan dalam memberikan terapi antibiotik yang tepat kepada pasien, yaitu: faktor pasien, faktor obat, dan faktor patogen (Leekha et al., 2011).

Tujuan utama kajian artikel ilmiah ini adalah untuk memaparkan perbedaan profil farmakokinetik (*pharmacokinetics*; PK) pasien kritis di ICU dan menjelaskan dampak dari perbedaan tersebut terhadap pencapaian target farmakokinetik-farmakodinamik (*pharmacokinetics-pharmacodynamics*; PK-PD). Selain itu, kajian artikel ini juga akan menjelaskan konsep dasar PK-PD dalam terapi antibiotik dan pentingnya ketercapaian target PK-PD pada pasien yang terkena infeksi, khususnya pasien kritis di ICU.

METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah kajian naratif (*narrative review*). Berbeda dengan kajian sistematis (*systematic review*), dalam kajian

naratif tidak mutlak dibutuhkan metode penelusuran pustaka yang sistematis, terstruktur dan tervalidasi. Oleh karena itu, alur pemilihan artikel tidak mutlak ditampilkan (Pae, 2015). Namun kajian naratif ini menggunakan artikel terpublikasi yang didapatkan dari proses penelusuran pustaka menggunakan sebuah basis data penelitian ilmiah yaitu PubMed. Kombinasi kata kunci berikut: (“*Anti-Bacterial Agents*”[Mesh] OR “*Anti-Infective Agents*”[Mesh])) OR (*antibiotic*[Title/Abstract] OR *antibiotics*[Title/Abstract] OR *antimicrobial*[Title/Abstract] OR *antimicrobials*[Title/Abstract])) AND (((“*Intensive Care Units*”[Mesh] OR “*Critical Illness*”[Mesh] OR “*Critical Care*”[Mesh]) OR *ICU*[Title/Abstract] OR *ICUs*[Title/Abstract] OR *critically ill*[Title/Abstract] OR *intensive care*[Title/Abstract] OR *intensive care unit*[Title/Abstract])) digunakan dalam proses penelusuran pustaka. Artikel yang terbit sampai dengan Juni 2018 dan diterbitkan tidak lebih dari 10 tahun akan digunakan dalam kajian naratif ini. Penelusuran pustaka yang digunakan sebagai referensi dalam artikel terpublikasi juga dilakukan sebagai upaya untuk memperkaya kajian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Perbedaan Profil Farmakokinetika pada Pasien Kritis di ICU

Farmakokinetik obat menggambarkan perubahan konsentrasi obat per-satuan waktu setelah pemberian dosis obat tertentu (Patel & Kirkpatrick, 2018). Perubahan konsentrasi obat tersebut terjadi sebagai akibat dari empat proses kinetik yang umumnya dikuantifikasi dengan menggunakan rumus tertentu, yaitu: absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi. Proses absorpsi menggambarkan perpindahan obat dari tempat obat tersebut diberikan, misal saluran cerna apabila obat diberikan secara oral, menuju ke sistem sirkulasi sistemik, yakni pembuluh darah (Patel & Kirkpatrick, 2018). Proses tersebut hanya terjadi pada pemberian obat secara ekstrasvaskuler yang, pada umumnya, tidak banyak digunakan pada pasien dengan kondisi kritis.

Volume distribusi (Vd) obat sangat ditentukan oleh sifat obat. Obat dengan sifat lipofilik memiliki Vd yang besar karena mampu terdistribusi ke jaringan adiposa dan intraseluler, sedangkan Vd obat dengan sifat hidrofilik lebih kecil karena hanya didistribusikan ke area interstitial, yakni cairan ekstraseluler (*extracellular*). Obat yang bersifat hidrofilik, umumnya, akan mengalami proses eliminasi melalui ginjal (*clearance* (CL) ginjal) sehingga besarnya proses “pembersihan” dari tubuh akan sangat ditentukan oleh fungsi ginjal. Beberapa golongan antibiotik yang bersifat hidrofilik, antara lain: β -laktam, aminoglikosida, dan glikopeptida, sedangkan yang bersifat lipofilik, antara lain: fluorokuinolon dan makrolida.

Volume distribusi (Vd) antibiotik yang bersifat hidrofilik pada pasien kritis di ICU cenderung lebih besar dibandingkan dengan nilai Vd pada pasien yang relatif lebih stabil dan subyek sehat. Peningkatan Vd tersebut terjadi sebagai akibat dari beberapa hal, antara lain perpindahan cairan intravaskuler ke daerah interstitial, penurunan kadar albumin (hipoalbuminemia), dan terapi cairan khususnya yang diberikan secara agresif. Pada beberapa paragraf berikut akan dijelaskan secara lebih terperinci keterkaitan antara masing-masing faktor tersebut terhadap peningkatan Vd antibiotik hidrofilik.

Proses inflamasi yang terjadi saat pasien mengalami infeksi, khususnya sepsis, memicu pelepasan dan pendistribusian secara sistemik beberapa sitokin yang memiliki sifat pro-inflamasi, antara lain: *interleukin* (IL)-1, IL-6, interferon, dan *tumor necrosis factor* (TNF)- α (Hotchkiss et al., 2016). Distribusi sitokin pro-inflamasi tersebut secara sistemik menyebabkan beberapa dampak dan salah satu dampak yang utama adalah peningkatan permeabilitas lapisan endotel yang terdapat pada membran pembuluh darah (Chellazzi et al., 2015; Gatta et al., 2012; Ince et al., 2016). Salah satu fungsi utama dari lapisan endotel adalah mempertahankan albumin dan zat terlarut lainnya agar tetap berada dalam pembuluh. *Glycocalyx*, lapisan tipis yang menyerupai gel dengan ketebalan 0,2-0,5 mm, merupakan salah satu komponen yang menentukan kemampuan lapisan endotel dalam menghalangi perpindahan albumin dan zat terlarut lainnya (Ince et al., 2016). Pada kondisi sepsis, pelepasan TNF- α menjadi salah satu penyebab berkurangnya *glycocalyx* yang pada akhirnya berdampak pada perpindahan albumin dari dalam pembuluh darah menuju ke daerah interstitial (Chellazzi et al., 2015; Ince et al., 2016; Koeppen & Stanton, 2013). Perpindahan albumin, yang pada dasarnya memiliki peran sebagai pengendali tekanan onkotik intravaskular, berdampak lebih lanjut pada perpindahan cairan dari intravaskular menuju area interstitial (Boldt, 2010; Gatta et al., 2012; Koeppen & Stanton, 2013). Perpindahan cairan ke area interstitial, yang sebagaimana telah dijelaskan pada bagian sebelumnya merupakan area distribusi antibiotik hidrofilik, berdampak pada peningkatan Vd antibiotik hidrofilik.

Penurunan kadar albumin dibawah rentang normal (hipoalbuminemia) berpotensi menyebabkan peningkatan Vd obat hidrofilik, termasuk antibiotik. Kadar albumin dalam darah pada manusia dewasa sehat berkisar antara 33-52 g/L (Boldt, 2010). Hipoalbuminemia dapat terjadi karena beberapa sebab, yaitu penurunan sintesis atau produksi, peningkatan katabolisme, perubahan distribusi albumin, dan peningkatan kehilangan albumin melalui ginjal atau kulit atau saluran cerna (Gatta et al., 2012; Levitt & Levitt, 2016). Peningkatan proses katabolisme albumin terjadi pada berbagai kondisi

klinis, dan salah satunya adalah sepsis (Gatta et al., 2012). Perpindahan albumin dari intravaskular menuju area interstitial sebagaimana dijelaskan pada paragraf di atas merupakan bentuk dari perubahan distribusi albumin. Hipoalbuminemia cukup banyak terjadi pada pasien dengan kondisi kritis dengan mempertimbangkan bahwa faktor risiko terjadinya hipoalbuminemia banyak dijumpai pada pasien kritis di ICU. Prevalensi hipoalbuminemia dapat berbeda antar daerah atau institusi kesehatan tergantung pada nilai ambang batas yang digunakan dalam mendefinisikan hipoalbuminemia. Sebuah penelitian observasional yang dilakukan secara prospektif pada pasien kritis dengan diagnosis kanker menunjukkan bahwa sebanyak 161 (82%) dari total 200 pasien memiliki konsentrasi albumin <35 g/dL dan 91 (55,5%) dari total 161 pasien memiliki kadar albumin yang sangat rendah, yakni ≤ 20 g/dL (Namendys-Silva et al., 2011). Kondisi hipoalbuminemia akan menyebabkan peningkatan jumlah fraksi obat bebas (*free fraction*), atau dikenal juga dengan istilah fraksi obat tidak terikat (*unbound fraction*), khususnya pada antibiotik yang memiliki ikatan dengan protein yang cukup tinggi, antara lain: seftriakson dan ertapenem (Liebchen et al., 2014; Schleibinger et al., 2015). Penelitian yang dilakukan oleh Schleibinger et al. (2015) dan Liebchen et al. (2014) membuktikan bahwa fraksi obat bebas seftriakson dan ertapenem, secara berturut-turut, pada pasien di ruang ICU lebih tinggi dibandingkan dengan subyek tanpa gangguan kesehatan. Peningkatan jumlah fraksi obat bebas tersebut akan menambah jumlah fraksi obat yang didistribusikan ke jaringan atau organ dan, secara farmakokinetik, proses tersebut dikenal dengan peningkatan Vd.

Kondisi hipoalbuminemia, apapun penyebabnya, dapat memicu berkurangnya volume cairan intravaskular yang berdampak lebih lanjut pada penurunan tekanan dalam darah (Bhave & Neilson, 2011). Pada pasien sepsis, penurunan tekanan intravaskular tersebut semakin besar sebagai dampak dari vasodilatasi pembuluh darah yang disebabkan oleh pelepasan sitokin pro-inflamasi (Hotchkiss et al., 2016). Pemberian cairan eksternal akan dilakukan sebagai upaya untuk mengatasi penurunan tekanan intravaskular. Jumlah dan jenis cairan yang diberikan kepada pasien sangat ditentukan oleh derajat keparahan pasien. Umumnya, pada kondisi penurunan tekanan yang parah, terapi cairan akan diberikan secara agresif. Penambahan cairan eksternal secara agresif pada pasien sepsis akan semakin memperbesar volume cairan yang berpindah ke area interstitial karena adanya gangguan lapisan endotel sebagaimana telah dijelaskan sebelumnya. Dengan demikian, pemberian cairan eksternal dapat semakin meningkatkan Vd obat yang bersifat hidrofilik.

Selain memiliki Vd yang relatif lebih besar, variasi CL pada pasien kritis di ICU cukup luas. Pasien dengan *augmented renal clearance* (ARC) cenderung mengalami peningkatan CL khususnya pada penggunaan antibiotik yang bersifat hidrofilik. Namun demikian, besarnya prevalensi pasien ICU dengan ARC tidak dapat diartikan bahwa seluruh pasien ICU akan mengalami peningkatan CL obat. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, CL obat akan berkurang sesuai dengan tingkat keparahan gangguan ginjal. *Renal replacement therapy* (RRT) pada umumnya diperlukan pada kasus gangguan fungsi ginjal yang parah. Nilai CL obat pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal yang memerlukan RRT akan sangat bervariasi tergantung pada fungsi ginjal pasien yang masih tersisa (*residual renal function*) dan intensitas penggunaan RRT. Dampak dari ARC dan RRT terhadap CL antibiotik akan dijelaskan secara ringkas pada beberapa paragraf berikut.

Augmented renal clearance (ARC) merupakan suatu kondisi peningkatan CL obat di atas kemampuan fisiologi renal dalam melakukan eliminasi obat dan, umumnya, didefinisikan dengan *clearance creatinine* (CLCr) ≥ 120 - 130 mL/min/1,73m² (Campassi et al., 2014; Kawano et al., 2016; Udy et al., 2014). Persentase pasien di ICU yang mengalami ARC berkisar antara 28% - 65,1% (Campassi et al., 2014; Kawano et al., 2016; Udy et al., 2014). Udy et al. (2014) menyatakan bahwa ARC dapat terjadi pada pasien dengan nilai plasma kreatinin yang normal. Usia pasien merupakan salah satu faktor penentu ARC dan risiko mengalami ARC lebih tinggi pada pasien usia muda (Campassi et al., 2014; Kawano et al., 2016). Peningkatan curah jantung (*cardiac output*; CO) merupakan mekanisme yang diduga menyebabkan ARC (Campassi et al., 2014; Kawano et al., 2016). Peningkatan tersebut dapat terjadi sebagai respon fisiologis tubuh terhadap penurunan tekanan intravaskular atau sebagai akibat dari penggunaan obat, contoh: *vasopressor*, untuk mengatasi penurunan tekanan intravaskular (Campassi et al., 2014; Udy et al., 2013; Udy et al., 2010). Kerusakan lapisan endotel dan hipoalbuminemia yang terjadi pada pasien sepsis, seperti telah dijelaskan pada beberapa bagian di atas, menyebabkan penurunan tekanan intravaskular yang akan memicu respon alamiah tubuh untuk meningkatkan CO. Peningkatan tersebut akan menyebabkan peningkatan aliran darah ke organ, termasuk ginjal, dan berdampak pada peningkatan CL khususnya untuk obat yang dieliminasi melalui ginjal. Apabila mekanisme tubuh tersebut tidak dapat mengatasi penurunan tekanan intravaskular, obat golongan *vasopressor* dapat digunakan untuk membantu meningkatkan tekanan intravaskular. Salah satu efek dari penggunaan obat golongan *vasopressor* adalah peningkatan CO yang pada akhirnya juga berdampak pada peningkatan CL.

Tabel 1. Nilai parameter farmakokinetik antibiotik pada pasien non-ICU dan pasien ICU

Antibiotik	Populasi	Komp	V_{dc} (L/kg)	V_{dp} (L/kg)	CL (L/kg/jam)
Imipenem	Non-ICU pasien	Dua	0,19402 $V_{d-tot} = 0,25461$	0,06059	0.13547/0.07114/0.06433 ^a
	Pasien ICU	Non-Komp	0,51/0,54 ^b	NI	0,36064/0,38579 ^b
	Pasien ICU	Dua	0,25996 $V_{d-tot} = 0,38485$	0,12488	0,16821
Doripenem	Non-ICU pasien	Dua	0,1923 $V_{d-tot} = 0,43555$	NI	0,16112
	Pasien ICU	Dua	0,29398 $V_{d-tot} = 0,54579$	0,25181	0,24578
Vankomisin	Non-ICU pasien	Dua	0,283 $V_{d-tot} = 0.72289$	0.43989	0.03444/0.03999 ^c
	Pasien ICU	Satu	1.53	NI	0.06123

Keterangan:

Komp = kompartemen analisis farmakokinetik; V_{dc} = volume distribusi pada kompartemen sentral;

V_{dp} = volume distribusi pada kompartemen perifer; V_{d-tot} = volume distribusi total;

Non-Komp = analisis dilakukan secara non-kompartemen; NI = *no information*

^a Nilai $CL_{total}/CL_{ginjal}/CL_{non-ginjal}$

^bNilai untuk pasien dengan infeksi pada ginjal/nilai untuk pasien tanpa infeksi ginjal

^cNilai untuk pasien wanita/nilai untuk pasien pria

Penggunaan RRT, umumnya diindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, khususnya *acute kidney injury* (AKI), yang memiliki beberapa kondisi, antara lain uremia, hiperkalemia yang tidak dapat diatasi dengan terapi obat, kelebihan cairan dalam tubuh yang tidak dapat diatasi dengan pemberian diuretik, asidosis metabolik yang parah, dan lain-lain (Kes & Jukic, 2010; Negi et al., 2016). Kasus AKI cukup banyak terjadi pada pasien yang mendapat perawatan di ICU dengan prevalensi yang bervariasi tergantung pada kriteria diagnosis yang digunakan (Bagshaw et al., 2008; Piccinni et al., 2011). Tujuan dari penggunaan RRT adalah untuk membantu eliminasi cairan dan zat terlarut (termasuk obat), mengembalikan keseimbangan asam basa ke kondisi normal, dan memperbaiki gangguan elektrolit (Gemmell et al., 2017). Terdapat beberapa macam RRT yang umumnya digunakan dalam praktek klinis, antara lain: *peritoneal dialysis*, *intermittent haemodialysis* (IHD), dan *continuous renal replacement therapy* (CRRT) (Gemmell et al., 2017). Profil PK antibiotik pada pasien yang menggunakan RRT dapat bervariasi tergantung pada jenis filter RRT yang digunakan, kecepatan aliran darah, dan kecepatan aliran efluen (Jamal et al., 2015). Peningkatan CL obat terjadi apabila RRT diberikan dalam intensitas yang tinggi, misalkan pada kecepatan efluen yang tinggi (Jamal et al., 2015).

Beberapa bukti penelitian menunjukkan adanya peningkatan nilai V_d dan CL (Tabel 1) beberapa jenis antibiotik pada pasien dengan kondisi kritis yang mendapatkan perawatan di ICU dibandingkan dengan pasien yang relatif lebih stabil di ruang rawat non-ICU (Abhilash et al., 2015; Bhalodi et al., 2013; Couffignal et al., 2014; Lipman, 2013; Roberts & Sánchez et al., 2010; Roberts et al., 2011; Yoshizawa et al., 2012). Penyesuaian dosis regimen antibiotik seharusnya dilakukan sebagai upaya untuk mengantisipasi perubahan PK tersebut. Apabila penyesuaian dosis tidak dilakukan, dikhawatirkan pasien kritis mendapatkan pengobatan antibiotik yang tidak optimal. Salah satu pendekatan dalam melakukan penyesuaian dosis antibiotik adalah dengan menggunakan prinsip PK-PD.

Implementasi Prinsip Farmakokinetik-Farmakodinamik pada Terapi Antibiotik di Ruang ICU

Prinsip PK-PD berperan penting sebagai “kompas” dalam menentukan dosis antibiotik dengan cara mengintegrasikan informasi terkait profil PK yang dimiliki pasien dan efek farmakodinamik (*pharmacodynamic*; PD) antibiotik pada patogen penyebab infeksi. Salah satu ukuran kuantitatif yang dapat digunakan untuk merepresentasikan efek PD antibiotik terhadap patogen adalah *minimum inhibitory*

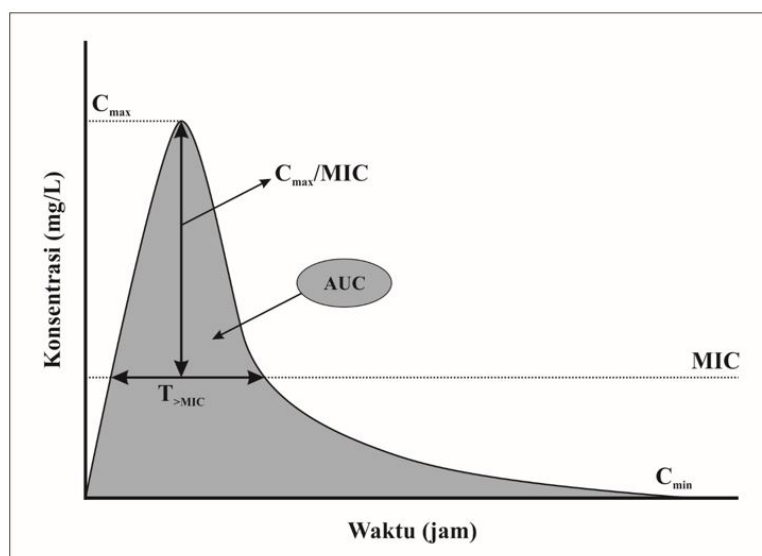
concentration (MIC). Nilai MIC menggambarkan konsentrasi terkecil suatu antibiotik yang dibutuhkan untuk menghambat pertumbuhan suatu patogen dan dapat ditentukan dengan berbagai macam metode pengukuran, antara lain *broth microdilution test* (BMD) atau E-test (Jorgensen & Ferraro, 2009). Nilai MIC bersifat spesifik yang berarti setiap jenis antibiotik tertentu memiliki nilai MIC yang berbeda untuk jenis patogen yang berbeda. Pedoman yang dikeluarkan oleh *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) dan *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dapat digunakan sebagai acuan untuk menentukan kepekaan patogen terhadap antibiotik berdasarkan nilai MIC-nya (CLSI, 2014; EUCAST, 2018).

Terdapat tiga indeks PK-PD, atau disebut juga sebagai PK-PD target, yang terbukti memiliki keterkaitan dengan efektivitas penggunaan antibiotik, yaitu: rasio antara konsentrasi antibiotik maksimum dibandingkan dengan nilai MIC (C_{max}/MIC); rasio antara area dibawah kurva konsentrasi antibiotik persatuan waktu selama interval waktu 24 jam dibandingkan dengan nilai MIC (AUC_{0-24}/MIC); dan persentase waktu dalam suatu interval dosis pemberian dimana konsentrasi antibiotik berada di atas nilai MIC ($\%T_{>MIC}$) (Kuti, 2016). Gambar 1 dapat digunakan sebagai ilustrasi untuk menggambarkan masing-masing PK-PD target. Apabila dijumpai tanda “f” didepan PK-PD target, perlu diingat bahwa target tersebut ditentukan dengan mempertimbangkan kadar antibiotik bebas (*free*) saja. Umumnya, apabila tidak terdapat tanda “f”, target PK-PD dibuat atas dasar pengukuran konsentrasi obat total.

Target PK-PD untuk masing-masing antibiotik ditentukan oleh karakteristik *bacterial killing* dari antibiotik. Umumnya, terdapat tiga klasifikasi

antibiotik berdasarkan karakteristik *bacterial killing*, yaitu antibiotik dengan aktivitas *bacterial killing* yang ditentukan oleh konsentrasi (*concentration-dependent antibiotics*); antibiotik dengan aktivitas *bacterial killing* yang ditentukan oleh durasi waktu (*time-dependent antibiotics*); dan antibiotik dengan aktivitas *bacterial killing* yang ditentukan baik oleh konsentrasi maupun durasi waktu (*concentration- and time-dependent kill antimicrobials*) (Kuti, 2016). Pada antibiotik golongan *time-dependent*, dibutuhkan konsentrasi minimum empat kali diatas nilai MIC patogen untuk dapat menghasilkan efek eradikasi bakteri yang optimum dan konsentrasi tersebut perlu dipertahankan sepanjang mungkin sesuai dengan target PK-PD (Hites et al., 2013). Sebagai contoh, apabila suatu antibiotik *time-dependent* diberikan dengan aturan penggunaan setiap delapan jam dan memiliki target $\%T_{>MIC}$ sebesar $\geq 50\%$ maka berarti kadar antibiotik tersebut perlu dipertahankan minimum empat kali lebih tinggi dibandingkan nilai MIC patogen selama minimum empat jam untuk setiap interval pemberian.

Besarnya target PK-PD untuk masing-masing antibiotik dapat ditentukan berdasarkan penelitian *in-vitro* atau penelitian pada hewan atau penelitian klinis pada manusia. Target PK-PD yang dibuat dengan mempertimbangkan ketercapaian nilai PK-PD dan *outcome* klinis pasien merupakan target yang paling ideal untuk digunakan. Namun demikian, tidak menutup kemungkinan jika pada kasus infeksi tertentu digunakan target yang didasarkan pada hasil penelitian *in-vitro* atau penelitian pada hewan karena belum tersedianya informasi berdasarkan penelitian klinis. Klasifikasi berdasarkan karakteristik *bacterial killing* dan beberapa contoh besarnya target PK-PD untuk masing-masing antibiotik yang sering digunakan sebagai terapi lini-pertama terapi dapat dilihat



Gambar 1. Ilustrasi parameter PK-PD antibiotik

Tabel 2. Klasifikasi antibiotik dan contoh target PK-PD untuk setiap golongan antibiotik

Kelas Antibiotik	Klasifikasi	Target PK-PD	Nilai yang dibutuhkan untuk mencapai*	
			Kesembuhan secara klinis	Eradikasi patogen
Aminoglikosida	<i>Concentration-dependent</i>	C_{max}/MIC	> 6	-
Fluorokuinolon	<i>Concentration-dependent</i>	AUC_{24}/MIC	≥ 250	≥ 87
Sefalosporin	<i>Time-dependent</i>	$\%fT_{>MIC}$	>64-100%	$\geq 60-100\%$
		AUC_{24}/MIC	≥ 250	≥ 250
Karbapenem	<i>Time-dependent</i>	$\%T_{>MIC}$	>76%	-
Vankomisin	<i>Concentration- dan time-dependent</i>	AUC_{24}/MIC_{E-Test}	≥ 389	-
		AUC_{24}/MIC_{BMD}	>421	-

Keterangan:

*Nilai didapatkan dari hasil penelitian klinis.

Sebagai catatan, nilai target PK-PD yang ditampilkan pada tabel 2 tidak bersifat mutlak dan dapat berubah seiring ditemukannya hasil penelitian terbaru.

MIC_{E-Test} = Nilai MIC ditentukan dengan menggunakan metode *E-test*

MIC_{BMD} = Nilai MIC ditentukan dengan menggunakan metode *broth microdilution test*

pada Tabel 2 (Bhavani et al., 2013; Crandon et al., 2010; Jumah et al., 2018; Kullar et al., 2011; McKinnon et al., 2008; Ruiz et al., 2018; Zelenitsky & Ariano et al., 2010; Zhou et al., 2011).

Ketercapaian target PK-PD memiliki keterkaitan dengan *outcome* pasien kritis di ICU. Sebuah penelitian observasional yang dilakukan secara prospektif pada pasien kritis di ICU yang terinfeksi *amikacin-sensitive Gram negative* dan mendapat terapi amikasin membuktikan bahwa ketercapaian target terapi $C_{max}/MIC >6$ menghasilkan *outcome* klinis yang baik pada saat akhir pengobatan (Ruiz et al., 2018). Hasil analisis lebih lanjut pada penelitian tersebut juga membuktikan bahwa proporsi temuan bakteri dengan penurunan sensitivitas antibiotik lebih sedikit dijumpai pada pasien yang berhasil mencapai target $C_{max}/MIC >6$ (Ruiz et al., 2018). Penelitian lain dengan menggunakan antibiotik yang sama menunjukkan bahwa angka kematian pasien dengan terapi amikacin yang mencapai target C_{max} dalam rentang 60 mg/L – 80mg/L lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tidak mencapai target tersebut (Allou et al., 2016). Rentang C_{max} yang digunakan sebagai target dalam penelitian tersebut merepresentasikan konsentrasi amikacin yang dibutuhkan untuk eradikasi patogen, yakni delapan kali lebih tinggi dari nilai MIC patogen penyebab infeksi di tempat pelaksanaan penelitian. Bukti penelitian terpublikasi tersebut mempertegas pentingnya mengupayakan ketercapaian target PK-PD pada pasien kritis. Sebuah pertanyaan yang penting untuk dijawab sebagai respon dari pentingnya pencapaian target PK-PD adalah “apakah dosis antibiotik yang selama ini diberikan kepada pasien kritis di ICU dapat mencapai target PK-PD?”.

Dampak Pemberian Dosis “Standar” bagi Pasien di Ruang Rawat Intensif

Dosis “standar” obat, termasuk antibiotik, yang disertakan bersama produk obat (*package insert leaflet*) atau terdapat pada buku referensi, pada umumnya dibuat dengan mempertimbangkan profil PK pada subyek sehat atau kelompok pasien dengan kondisi yang relatif lebih stabil (François et al., 2016; Tamimi & Ellis, 2009). Dengan kata lain, dosis obat “standar” tersebut dibuat dengan tidak melibatkan pasien kritis di ICU karena kendala aspek etis, klinis, dan regulasi (François et al., 2016). Oleh karena itu, pemberian dosis “standar” pada pasien kritis di ICU berpotensi menyebabkan perbedaan paparan obat dalam tubuh, khususnya *underexposure*, dibandingkan ketika obat diberikan pada pasien yang relatif lebih stabil.

Dampak dari perbedaan paparan dalam tubuh tersebut (*underexposure*) adalah peningkatan risiko kegagalan mencapai target PK-PD antibiotik. Penelitian yang dilakukan oleh Taccone et al. (2010) membuktikan bahwa persentase pasien ICU yang mencapai target PK-PD setelah pemberian dosis “standar” beberapa jenis antibiotik golongan β -laktam, antara lain: seftazidim, sefepim, dan piperasilin-tazobaktam adalah 28%, 16%, dan 44%, secara berturut-turut. Penelitian lain oleh Taubert et al. (2016) menunjukkan pemberian dosis standar linezolid dapat mencapai PK-PD target hanya pada 36% dari total 52 pasien ICU. Selain berdampak pada peningkatan risiko terjadinya perburukan kondisi klinis pasien, kegagalan pencapaian target PK-PD tersebut dapat meningkatkan risiko perkembangan patogen yang resisten sebagaimana dibuktikan pada penelitian *in-vitro* (Ruiz et al., 2018; Allou et al., 2016; Tam et al., 2017).

Risiko kegagalan mencapai target PK-PD antibiotik pada pasien kritis semakin besar apabila pasien terinfeksi bakteri dengan nilai MIC bakteri yang tinggi hingga mendekati nilai batas klasifikasi penentuan bakteri sensitif dan resisten (MIC *breakpoints*). Sebagai contoh, nilai batas untuk menentukan kepekaan *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) terhadap vankomisin adalah 2mg/mL (EUCAST, 2018). MRSA dengan nilai MIC < 2mg/mL diklasifikasikan sebagai strain yang sensitif (*susceptible*) terhadap vankomisin dan berlaku sebaliknya. Namun demikian, hasil dari sebuah kajian sistematis terhadap empat artikel penelitian PK vankomisin pada pasien ICU menegaskan tidak seluruh MRSA dengan nilai MIC < 2mg/mL dapat diterapi dengan dosis standar vankomisin, yakni 2g/hari (Setiawan & Montakantikul, 2018). Dengan mempertimbangkan nilai Vd dan CL dari empat penelitian yang berbeda, penggunaan dosis standar vankomisin dapat mencapai target PK-PD untuk MRSA dengan nilai MIC 1,2-1,65 mg/L (Setiawan & Montakantikul, 2018). Hasil kajian sistematis tersebut selaras dengan hasil sebuah meta-analisis yang menyatakan bahwa nilai MIC vankomisin yang tinggi, yakni $\geq 1\text{mg/L}$ atau $\geq 1,5\text{mg/L}$ apabila diukur dengan BMD dan E-test secara berturut-turut, merupakan faktor risiko terjadinya kegagalan terapi (*risk ratio*; RR 1,40, 95%CI 1,15-1,71) (Jacob & Diaz Granados, 2013).

Penyesuaian Dosis dan Metode Pemberian Antibiotik pada Pasien ICU

Penyesuaian dosis antibiotik, baik dosis muatan (*loading dose*; LD) maupun dosis pemeliharaan (*maintainance dose*; MD), dibutuhkan sebagai upaya untuk mencapai target PK-PD yang diharapkan dapat memberikan dampak pada ketercapaian *outcome* klinis pasien yang baik. Penyesuaian dosis tersebut perlu dilakukan dengan mempertimbangkan profil parameter PK pasien. Nilai Vd pasien sangat dibutuhkan untuk melakukan penyesuaian LD, sedangkan nilai CL pasien dibutuhkan untuk melakukan penyesuaian dosis MD. Penelitian yang dilakukan oleh Álvarez et al. (2017) membuktikan bahwa persentase pasien kritis yang dapat mencapai target PK-PD setelah pemberian LD vankomisin yang ditentukan berdasarkan nilai PK parameter pasien kritis lebih besar dibandingkan dengan pasien yang mendapat “standar” LD, yakni sebesar 92% dan 46%, secara berturut-turut (Álvarez et al., 2017). Penelitian tersebut menekankan pentingnya penetapan dosis antibiotik secara individu sesuai dengan kondisi klinis setiap pasien.

Pemberian antibiotik golongan β -laktam secara infus kontinu juga dapat menjadi pilihan untuk meningkatkan potensi ketercapaian target PK-PD dan kesembuhan klinis pasien. Lee et al. (2018) menyatakan bahwa persentase pasien yang mencapai target PK-PD dengan β -laktam secara infus kontinu lebih banyak dibandingkan dengan injeksi bolus khususnya pada kasus infeksi yang

disebabkan oleh patogen dengan nilai MIC yang tinggi. Terkait dengan kesembuhan pasien, terdapat beberapa meta-analisis yang membuktikan bahwa persentase pasien yang mengalami kesembuhan pada akhir periode terapi lebih besar pada pemberian β -laktam secara infus kontinu dibandingkan dengan injeksi bolus (Lal et al., 2016; Lee et al., 2018; Yu et al., 2018). Namun demikian, salah satu keterbatasan dari bukti penelitian yang dianalisis pada beberapa meta-analisis tersebut adalah jumlah sampel yang sedikit dan dilakukan pada sebuah rumah sakit (*single center*). Penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan dilakukan pada beberapa rumah sakit (*multicenters*) masih diperlukan untuk semakin memperkuat bukti penelitian terkait efektivitas infus kontinu dibandingkan injeksi bolus. Oleh karena itu, infus kontinu dapat menjadi pertimbangan metode alternatif untuk pemberian antibiotik golongan β -laktam, khususnya pada rumah sakit yang relatif lebih sering mengidentifikasi patogen yang memiliki nilai MIC tinggi.

KESIMPULAN

Pasien kritis di ICU berbeda dengan pasien yang mendapat perawatan di bangsal lain, bukan hanya terkait kebutuhan mereka untuk mendapat pengawasan yang lebih ketat dan mendapat alat penunjang kehidupan yang lebih kompleks tetapi juga dalam hal penentuan dosis antibiotik. Pasien kritis, pada umumnya, cenderung mengalami peningkatan nilai Vd dan perubahan CL yang ditentukan oleh perubahan fungsi ginjal yang relatif lebih dinamis dibandingkan dengan pasien di ruang rawat inap lain. Kegagalan untuk mencapai target PK-PD merupakan sebuah konsekuensi yang dapat terjadi apabila tidak dilakukan penyesuaian dosis antibiotik, dan kegagalan tersebut berpotensi menyebabkan kegagalan terapi. Paradigma terapi antibiotik yang berupa “satu regimen dosis berlaku untuk semua pasien (*one size fits all*)” perlu diupayakan untuk bergeser menjadi pemberian terapi yang bersifat individual demi meningkatkan potensi tercapainya target terapi yang diinginkan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Rheza Paleva Uyanto, S.Farm., Apt yang telah menyediakan ilustrasi gambar dalam kajian penelitian ini.

DAFTAR ACUAN

Abhilash, B., Tripathi, C.D., Gogia, A.R., Meshram, G.G., Kumar, M., & Suraj, B. (2015). Pharmacokinetic/pharmacodynamic profiling of imipenem in patients admitted to an intensive care unit in India: A nonrandomized, cross-sectional, analytical, open-labeled study. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 19, 587-592.

- Al-Dorzi, H.M., Asiri, A.M., Shimemri, A., Tamim, H.M., Al Johani, S.M., Al Dabbagh, T., et al. (2015). Impact of empirical antimicrobial therapy on the outcome of critically ill patients with *Acinetobacter* bacteremia. *Annals of Thoracic Medicine*, 10(4), 256–262.
- Allou, N., Bouteau, A., Allyn, J., Snauwaert, A., Valance, D., Jabot, J., et al. (2016). Impact of a high loading dose of amikacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Annals of Intensive Care*, 6, 106.
- Álvarez, O., Plaza-Plaza, J.C., Ramirez, M., Peralta, A., Amador, C.A., & Amador, R. (2017). Pharmacokinetic assessment of vancomycin loading dose in critically ill patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(8), pii: e00280-17.
- Bagshaw, S.M., George, C., Gibney, R.T., & Bellomo, R. (2008). A multi-center evaluation of early acute kidney injury in critically ill trauma patients. *Renal Failure*, 30(6), 581-589.
- Bhalodi, A.A., Keel, R.A., Quintiliani, R., Lodise, T.P., Nicolau, D.P., & Kuti, J.L. (2013). Pharmacokinetics of doripenem in infected patients treated within and outside the intensive care unit. *The Annals of Pharmacotherapy*, 47, 617-627.
- Bhave, G., & Neilson EG. (2011). Body fluid dynamics: back to the future. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(12), 2166–2181.
- Bhavnani, S.M., Hammel, J.P., van Wart, S.A., Rubino, C.M., Reynolds, D.K., Forrest, A., et al. (2013). Pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses for efficacy of ceftaroline fosamil in patients with community-acquired bacterial pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(12), 6348–6350.
- Boldt, J. (2010). Use of albumin: an update. *British Journal of Anaesthesia*, 104, 276-284.
- Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters*. Version 8.1;2018. (2018). Retrieved from: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) website: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.1_Break_point_Tables.pdf.
- Cairns, S., Reilly, J., & Booth, M. (2010). Prevalence of healthcare-associated infection in Scottish intensive care units. *Journal of Hospital Infection*, 76(4), 308-310.
- Campassi, M.L., Gonzalez, M.C., Masevicius, F.D., Vazquez, A.R., Moseinco, M., Navarro, N.C., et al. (2014). Augmented renal clearance in critically ill patients: incidence, associated factors and effects on vancomycin treatment. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 26(1), 13-20.
- Chant, C., Smith, O.M., Marshall, J.C., & Friedrich, J.O. (2011). Relationship of catheter-associated urinary tract infection to mortality and length of stay in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Critical Care Medicine*, 39(5), 1167-1173.
- Chelazzi, C., Pettini, E., Villa, G., & de Gaudio, A.R. (2015). Epidemiology, associated factors and outcomes of ICU-acquired infections caused by Gram-negative bacteria in critically ill patients: an observational, retrospective study. *BMC Anesthesiology*, 15, 125.
- Chelazzi, C., Villa, G., Mancinelli, P., de Gaudio, A.R., & Adembri, C. (2015). Glycocalyx and sepsis- induced alterations in vascular permeability. *Critical Care*, 19, 26.
- Chen, Y.Y., Wang, F.D., Liu, C.Y., & Chou, P. (2009). Incidence rate and variable cost of nosocomial infections in different types of intensive care units. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 30(1), 39-46.
- Choudhuri, A.H., Chakravarty, M., & Uppal, R. (2017). Epidemiology and characteristics of nosocomial infections in critically ill patients in a tertiary care intensive care unit of Northern India. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 11(4), 402-407.
- Clinical and Laboratory and Standards Institute. (2014). *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twenty-Fourth Informational Supplement M100-S24*. Wayne, PA, USA: CLSI.
- Couffignal, C., Pajot, O., Laouenan, C., Burdet, C., Foucrier, A., Wolff, M., et al. (2014). Population pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients with suspected ventilator-associated pneumonia and evaluation of dosage regimens. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 78(5), 1022-1034.
- Crandon, J.L., Bulik, C.C., Kuti, J.L., & Nicolau, D.P. (2010). Clinical pharmacodynamics of cefepime in patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3), 1111-1116.
- François, B., Clavel, M., Vignon, P., & Laterre, P.F. (2016). Perspective on optimizing clinical trials in critical care: how to puzzle out recurrent failures. *Journal of Intensive Care*, 4, 67.

- Garnacho-Montero, J., Gutiérrez-Pizarraya, A., Escobedo-Ortega, A., Fernández-Delgado, E., & López-Sánchez, J.M. (2015). Adequate antibiotic therapy prior to ICU admission in patients with severe sepsis and septic shock reduces hospital mortality. *Critical Care*, 19(1), 302.
- Gatta, A., Verardo, A., & Bolognesi, M. (2012). Hypoalbuminemia. *Internal and Emergency Medicine*, 7(Suppl 3), S193-S199.
- Gemmell, L., Docking, R., & Black, E. (2017). Renal replacement therapy in critical care. *BJA Education*, 17(3), 88–93.
- Hites, M., Taccone, F.S., Wolff, F., Cotton, F., Beumier, M., De Backer, D., et al. (2013). Case-control study of drug monitoring of β -lactams in obese critically ill patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(2), 708-715.
- Holmes, A.H., Moore, L.S., Sundsfjord, A., Steinbakk, M., Regmi S, Karkey A, et al. (2016). Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*, 387(10014), 176- 187.
- Hotchkiss, R.S., Moldawer, L.L., Opal, S.M., Reinhart, K., Turnbull, I.R., & Vincent, J.L. (2016). Sepsis and septic shock. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16045.
- Ince, C., Mayeux, P.R., Nguyen, T., Gomez, H., Kellum, J.A., Ospina-Tascon, G.A., et al. The endothelium in sepsis. *Shock*, 45(3), 259-270.
- Jacob, J.T., & DiazGranados, CA. (2013). High vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in adults with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a meta- analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 17(2), e93-e100.
- Jamal, J.A., Mueller, B.A., Choi, G.Y., Lipman, J., & Roberts, J.A. (2015). How can we ensure effective antibiotic dosing in critically ill patients receiving different types of renal replacement therapy?. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 82(1), 92-103.
- Jang, T.N., Lee, S.H., Huang, C.H., Lee, C.L., & Chen, W.Y. (2009). Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *The Journal of Hospital Infection*, 73(2), 143-50.
- Jorgensen, J.H., & Ferraro, M.J. (2009). Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. *Clinical Infectious Diseases*, 49, 1749-1755.
- Jumah, M.T., Vasoo, S., Menon, S.R., De, P.P., Neely, M., & Teng, C.B. (2018). Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) determinants of vancomycin efficacy in enterococcal bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(3), pii:e01602-17.
- Kallel, H., Dammak, H., Bahloul, M., Ksibi, H., Chelly, H., Ben Hamida, C., et al. (2010). Risk factors and outcomes of intensive care unit-acquired infections in a Tunisian ICU. *Medical Science Monitor*, 16(8), PH69-75.
- Kawano, Y., Morimoto, S., Izutani, Y., Muranishi, K., Kaneyama, H., Hoshino, K., et al. (2016). Augmented renal clearance in Japanese intensive care unit patients: a prospective study. *Journal of Intensive Care*, 4, 62.
- Kes, P., & Jukic, N.B. (2010). Acute kidney injury in the intensive care unit. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 10(Suppl 1), S8–S12.
- Koeppen, B.M., & Stanton, B.A. (2013). *Physiology of body fluid*. In: *Renal physiology* (5th ed). Philadelphia: Mosby, Inc.
- Kullar, R., Davis, S.L., Levine, D.P., & Rybak, M.J. (2011). Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clinical Infectious Diseases*, 52(8), 975-981.
- Kuti, J.L. (2016). Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: a guide for your stewardship program. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(5), 615-624.
- Lal, A., Jaoude, P., & El-Solh, A.A. (2016). Prolonged versus intermittent infusion of β -lactams for the treatment of nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *Infection & Chemotherapy*, 48(2), 81–90.
- Lambert, M.L., Suetens, C., Savey, A., Palomar, M., Hiesmayr, M., Morales, I., et al. (2011). Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 11(1), 30-38.
- Lee, Y.R., Miller, P.D., Alzqhari, S.K., Blanco, D.D., Haqer, J.D., & Kuntz, K.S. (2018). Continuous infusion versus intermittent bolus of beta-lactams in critically ill patients with respiratory infections: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 43(2), 155-170.

- Lee, Y.T., Kuo, S.C., Yang, S.P., Lin, Y.T., Tseng, F.C., Chen, T.L., et al. (2012). Impact of appropriate antimicrobial therapy on mortality associated with *Acinetobacter baumannii* bacteremia: relation to severity of infection. *Clinical Infectious Diseases*, 55(2), 209-215.
- Leekha, S., Terrell, C.L., & Edson, R.S. (2011). General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(2), 156-167.
- Levitt, D.G., & Levitt, M.D. (2016). Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *International Journal of General Medicine*, 9, 229-255.
- Liebchen, U., Kratzer, A., Wicha, S.G., Kees, F., Kloft, C., & Kees, M.G. (2014). Unbound fraction of ertapenem in intensive care unit patients. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(11), 3108-3111.
- McKinnon, P.S., Paladino, J.A., & Schentag, J.J. (2008). Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *International Journal of Antimicrobial Agent*, 31(4), 345-351.
- Ñamendys-Silva, S.A., González-Herrera, M.O., Texcocano-Becerra, J., & Herrera-Gómez, A. (2011). Hypoalbuminemia in critically ill patients with cancer: incidence and mortality. *The American journal of Hospice & Palliative Care*, 28(4), 253-257.
- Negi, S., Koreeda, D., Kobayashi, S., Iwashita, Y., & Shigematu, T. (2016). Renal replacement therapy for acute kidney injury. *Renal Replacement Therapy*, 2, 31.
- Ohannessian, R., Gustin, M.P., Bénet, T., Gerbier-Colomban, S., Girard, R., Argaud, L., et al. (2018). Estimation of extra length of stay attributable to hospital-acquired infections in adult ICUs using a time-dependent multistate model. *Critical Care Medicine*, 46(7), 1093-1098.
- Pae, C.U. (2015). Why systematic review rather than narrative review. *Psychiatry Investigation*, 12(3), 417-419.
- Patel, K., & Kirkpatrick, C.M. (2018). *Basic pharmacokinetic principles*. In: Udy, A.A., Roberts, J.A., Lipman, J., editors. *Antibiotic pharmacokinetic/ pharmacodynamics considerations in the critically ill*. Singapore: Springer Nature Singapore Pte. Ltd.
- Phu, V.D., Wertheim, H.F., Larsson, M., Nadjm, B., Dinh, Q.D., Nilsson, L.E., et al. (2016). Burden of hospital acquired infections and antimicrobial use in Vietnamese adult intensive care units. *PLoS One*, 11(1), e0147544.
- Piccinni, P., Cruz, D.N., Gramaticopolo, S., Garzotto, F., Dal Santo, M., Aneloni, G., et al. (2011). Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anestesiologica*, 77(11), 1072- 1083.
- Pouwels, K.B., Van Kleef, E., Vansteelandt, S., Batra, R., Edgeworth, J.D., Smieszek, T., et al. (2017). Does appropriate empiric antibiotic therapy modify intensive care unit-acquired Enterobacteriaceae bacteraemia mortality and discharge?. *The Journal of Hospital Infection*, 96(1), 23-28.
- Rejeb, M.B., Sahli, J., Chebil, D., Khefacha-Aissa, S., Jaidane, N., Kacem, B., et al. (2016). Mortality among patients with nosocomial infections in tertiary intensive care units of Sahloul Hospital, Sousse, Tunisia. *Archives of Iranian Medicine*, 19(3), 179-185.
- Roberts, J.A., & Lipman, J. (2013). Optimal doripenem dosing simulations in critically ill nosocomial pneumonia patients with obesity, augmented renal clearance, and decreased bacterial susceptibility. *Critical Care Medicine*, 41, 489-495.
- Roberts, J.A., Taccone, F.S., Udy, A.A., Vincent, J.L., Jacobs, F., Lipman, J. (2011). Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(6), 2704-2709.
- Ruiz, J., Ramirez, P., Company, M.J., Gordon, M., Villarreal, E., Concha, P., et al. (2018). Impact of amikacin pharmacokinetic/pharmacodynamics index on treatment response in critically ill patients. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 12, 90-95.
- Sánchez, J.L., Dominguez, A.R., Lane, J.R., Anderson, P.O., Capparelli, E.V., & Cornejo-Bravo, J.M. (2010). Population pharmacokinetics of vancomycin in adult and geriatric patients: comparison of eleven approaches. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 48(8), 525- 533.
- Schleibinger, M., Steinbach, C.L., Töpfer, C., Kratzer, A., Liebchen, U., Kees, F., et al. (2015). Protein binding characteristics and pharmacokinetics of ceftriaxone in intensive care unit patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(3), 525-533.

- Setiawan, E., & Montakantikul, P. (2018). Pharmacokinetic and pharmacodynamic approach in adult critically-ill patients treated with standard dose of vancomycin for MRSA infection. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 101, 555-62.
- Taccone, F.S., Laterre, P.F., Dugernier, T., Spapen, H., Delattre, I., Wittebole, X., et al. (2010). Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Critical Care*, 14(4), R126.
- Tam, V.H., Chang, K.T., Zhou, J., Ledesma, K.R., Phe, K., Gao, S., et al. (2017). Determining β -lactam exposure threshold to suppress resistance development in Gram-negative bacteria. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72, 1421–1428.
- Tamimi, N.A., & Ellis, P. (2009). Drug development: from concept to marketing!. *Nephron Clinical Practice*, 113(3), c125-31.
- Taubert, M., Zoller, M., Maier, B., Frechen, S., Scharf, C., Holdt, L.M., et al. (2016). Predictors of inadequate linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(9), 5254-5261.
- Udy, A.A., Baptista, J.P., Lim, N.L., Joynt, G.M., Jarrett, P., Wockner, L., et al. (2014). Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations*. *Critical Care Medicine*, 42(3), 520- 527.
- Udy, A.A., Roberts, J.A., Boots, R.J., Paterson, D.L., & Lipman, J. (2010). Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clinical Pharmacokinetics*, 49, 1–16.
- Udy, A.A., Roberts, J.A., Shorr, A.F., Boots, R.J., & Lipman, J. (2013). Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients. *Critical Care*, 17, R35.
- Uwingabiye, J., Lemnouer, A., Baidoo, S., Frikh, M., Kasouati, J., Maleb, A., et al. (2017). Intensive care unit-acquired *Acinetobacter baumannii* infections in a Moroccan teaching hospital: epidemiology, risk factors and outcome. *Germs*, 7(4), 193-205.
- Yoshizawa, K., Ikawa, K., Ikeda, K., Kumon, H., Ohge, H., & Morikawa, N. (2012). Optimisation of imipenem regimens in patients with impaired renal function by pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of plasma and urinary concentration data. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 40, 427-433.
- Yu, Z., Pang, X., Wu, X., Shan, C., & Jiang, S. (2018). Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: a meta-analysis. *PLoS One*, 13(7), e0201667.
- Zarb, P., Coignard, B., Griskeviciene, J., Muller, A., Vankerckhoven, V., Weist, K., et al. (2012). The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Eurosurveillance*, 17(46), pii: 20316.
- Zelenitsky, S.A., & Ariano, R.E. (2010). Support for higher ciprofloxacin AUC 24/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(8), 1725-1732.
- Zhang, Y., Yao, Z., Zhan, S., Yang, Z., Wei, D., Zhang, J., et al. (2014). Disease burden of intensive care unit-acquired pneumonia in China: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 29, 84-90.
- Zhou, Q.T., He, B., Zhang, C., Zhai, S.D., Liu, Z.Y., & Zhang, J. (2011). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in elderly chinese with lower respiratory tract infections: population pharmacokinetics analysis using nonlinear mixed-effects modelling and clinical pharmacodynamics study. *Drugs & Aging*, 28(11), 903-912.