



DİRENÇLİ BAKTERİ İNFEKSİYONLARINDA KOMBİNETERAPİ Mİ? MONOTERAPİ Mİ? SİNERJİ TESTLERİNİN KARARA ETKİSİ

Dr. Ezgi Gülten

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



13-16 MART 2023

**23. ULUSLARARASI TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ**



Sunum planı

- Dirençli Gram-negatif bakteri infeksiyonlarında monoterapi mi? Kombineterapi mi?
 - Karbapenem dirençli *Enterobacterales* (KDE)
 - Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (KDPA)
 - Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* (KDAB)
- Sinerji testleri



Merkezimizde durum ne?

- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Yoğun Bakım Üniteleri Kan Dolaşımı Etkenleri, 2019-2021
 - En sık Gram-negatif mikroorganizmalarla karşılaşılmaktadır

	Gram (-) (%)	Gram (+) (%)	Mantar (%)
2019	79,7	9,9	10,4
2020	66,6	9	24,4
2021	60,1	16,4	23,5



Merkezimizde durum ne?

- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Yoğun Bakım Üniteleri Kan Dolaşımı Etkenleri, 2019-2021
 - Her yıl en sık sırasıyla *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa (E.coli)* izolatları tespit edilmiştir
- Direnç profili

	KP			AB			PA			EC		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021
TZP R (%)	-	-	-	-	-	-	65	51	41	-	-	-
MEM R (%)	77	87	96	93	91	95	25	54	78	0	0	0
KOL R (%)	71	78	93	10	24	21	0	27	3	0	0	0
GEN R (%)	83	88	92	68	82	87	14	21	0	60	33	12
CAZ-AVI R (%)	?	?	6	-	-	-	?	?	?	?	?	?

Tüm ilaçlara duyarlı
Gram-negatif infeksiyonlar

3. Kuşak sefalosporinlere dirençli
Gram-negatif infeksiyonlar

KDE
KDPA
KDAB

Tüm ilaçlara dirençli
Gram-negatif infeksiyonlar

Last updated March 7, 2022, and revised online at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/ant-pubinfo/>. Please check website for most updated version of this guideline.

Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacteriales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacteriales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)

Authors
Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,¹ Robert A. Bonomo,¹ Amy J. Mathers,² David van Duin,³ & Cornelius J. Clancy⁴

Affiliations
¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA
²Department of Pharmacy, University of Michigan Health, Ann Arbor, Michigan, USA
³Medical Service and Center for Antimicrobial Resistance and Epidemiology, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Cleveland Medical Center and Departments of Medicine, Pharmacology, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA
⁴Departments of Medicine and Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA
⁵Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
⁶Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Corresponding Author: Pranita D. Tamma, MD, MHS, Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Pediatrics, Baltimore, Maryland, USA; ptamma1@jhmi.edu

Alternate Corresponding Author: Cornelius J. Clancy, University of Pittsburgh, Department of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; cj76@pitt.edu

Key words: Antimicrobial resistance; ceftazidime-avibactam; ceftazidime-avibactam; ceftolozan; imipenem-cilastatin-meropenem; meropenem-vaibactam

Last updated March 30, 2022, and revised online at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/ant-pubinfo/>. Please check website for most updated version of this guideline.

Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -lactamase-Producing Enterobacteriales, Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia Infections

Authors
Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,¹ Robert A. Bonomo,¹ Amy J. Mathers,² David van Duin,³ & Cornelius J. Clancy⁴

Affiliations
¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA
²Department of Pharmacy, University of Michigan Health, Ann Arbor, Michigan, USA
³Medical Service, Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Cleveland Medical Center and Departments of Medicine, Pharmacology, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA
⁴Departments of Medicine and Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA
⁵Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
⁶Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Corresponding Author: Pranita D. Tamma, MD, MHS, Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Pediatrics, Baltimore, Maryland, USA; ptamma1@jhmi.edu

Alternate Corresponding Author: Cornelius J. Clancy, University of Pittsburgh, Department of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; cj76@pitt.edu

Version 2.0

Check for updates on March 30, 2022. doi:10.1093/cmi/ciab001

Content not available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcm

Guidelines

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Mical Paul^{1,2,3}, Elena Carrara^{4,5}, Pile Betanor^{6,7}, Thomas Tängö^{8,9}, Roni Riterman^{1,2}, Robert A. Bonomo^{10,11,12}, Jan de Waele¹³, George L. Daikos¹⁴, Murat Akova¹⁵, Stephan Harbarth¹⁶, Celine Pulcini^{17,18}, José Carnacho-Montoro¹⁹, Katja Seme²⁰, Matteo Tambarelli²¹, Paul Christoffer Lindgreen²², Samanthi Candira²³, Yunsong Yu^{24,25,26}, Matteo Bassetti^{27,28}, Johan W. Mouton^{29,30}, Evelina Tacconelli^{31,32,33}, Jesús Rodríguez-Baño^{34,35}

Corresponding author: Pranita D. Tamma, MD, MHS, Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Pediatrics, Baltimore, Maryland, USA; ptamma1@jhmi.edu

Alternate Corresponding Author: Cornelius J. Clancy, University of Pittsburgh, Department of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; cj76@pitt.edu



Karbapenemlere dirençli Gram-negatif infeksiyonlarda monoterapi mi? Kombinoterapi mi?



Last updated March 16, 2022, and posted online at <https://www.chebi.org/practiceguidelines/inf-guidelines-2.0/>. Please check website for most updated version of this guideline.

Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase Producing Enterobacteriaceae (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)

Authors:
Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Alken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ & Cornelius J. Clancy⁶

Affiliations:
¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA
²Department of Pharmacy, University of Michigan Health, Ann Arbor, Michigan, USA
³National Service and Center for Antimicrobial Resistance and Epidemiology, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Cleveland Medical Center and Departments of Medicine, Pharmacology, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA
⁴Departments of Medicine and Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA
⁵Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
⁶Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Corresponding Author: Pranita D. Tamma, MD, MHS, Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Pediatrics, Baltimore, Maryland, USA; ptamma1@jhmi.edu

Alternate Corresponding Author: Cornelius J. Clancy, University of Pittsburgh, Department of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; cjcl@pitt.edu

Key words: Antimicrobial resistance; ceftazidime-tazobactam; ceftazidime-avibactam; ceftolozan; imipenem-cilastatin-relbactam; meropenem-vaborbactam

Last updated March 16, 2022, and posted online at <https://www.chebi.org/practiceguidelines/inf-guidelines-2.0/>. Please check website for most updated version of this guideline.

Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Any β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections

Authors:
Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Alken,² Robert A. Bonomo,³ Amy J. Mathers,⁴ David van Duin,⁵ & Cornelius J. Clancy⁶

Affiliations:
¹Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA
²Department of Pharmacy, University of Michigan Health, Ann Arbor, Michigan, USA
³Medical Service, Louis Stokes Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Cleveland Medical Center and Departments of Medicine, Pharmacology, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA
⁴Departments of Medicine and Pathology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA
⁵Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
⁶Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Corresponding Author: Pranita D. Tamma, MD, MHS, Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Pediatrics, Baltimore, Maryland, USA; ptamma1@jhmi.edu

Alternate Corresponding Author: Cornelius J. Clancy, University of Pittsburgh, Department of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; cjcl@pitt.edu

Version 2.0

Open Access article published online by Cambridge University Press

Cambridge Core
Clinical Microbiology and Infection
Journal homepage: www.cambridge.org/core/journals/cmi

Guidelines:
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Michael Paul^{1,2}, Elena Carrón^{3,4}, Pilar Bergareño^{5,6}, Thomas Taggdon⁷, Ross Bitterman^{1,2}, Robert A. Bonomo^{8,9,10}, Jan de Waele¹¹, Craig L. Dunbar¹², Shuzhi Akon¹³, Stephan Harbarth¹⁴, Céline Pulcini^{15,16}, José Garbino-Mattos¹⁷, Kjetil Sørbye¹⁸, Mario Tarrarolo¹⁹, Paul Christoffer Lindemann²⁰, Sumanth Candia²¹, Yunqiang Yu^{22,23}, Mattia Bassetti^{24,25}, Johann W. Meunier^{26,27}, Cristina Tacconelli^{28,29,30,31}, Jesús Rodríguez-Baño³²

1 Infectious Diseases Service, Radboud Health and UMC, Nijmegen, The Netherlands
2 Radboud University, Infectious Diseases Department, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands
3 Department of Medicine, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain
4 Hospital General de Gran Vía, Hospital Universitario de Gran Vía, Madrid, Spain
5 Department of Infectious Diseases, Hospital de Gran Vía, Madrid, Spain
6 Department of Infectious Diseases, Hospital General de Gran Vía, Madrid, Spain
7 Department of Infectious Diseases, Hospital General de Gran Vía, Madrid, Spain
8 National Service and Center for Antimicrobial Resistance and Epidemiology, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Cleveland Medical Center and Departments of Medicine, Pharmacology, Molecular Biology, and Microbiology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA
9 Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA
10 Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA
11 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
12 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
13 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
14 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
15 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
16 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
17 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
18 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
19 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
20 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
21 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
22 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
23 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
24 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
25 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
26 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
27 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
28 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
29 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
30 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
31 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA
32 Department of Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina, USA

Sefiderokol
Seftolozan-tazobaktam
İmipenem-relebaktam
Meropenem-vaborbaktam
Plazomisin
Eravasiklin
Minosiklin
Aztreonam-avibaktam

Seftazidim-avibaktam (CAZ-AVI)
Karbapenemler
Polimiksinler
Tigesiklin
Fosfomisin
Aminoglikozidler
Kinolonlar
Trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SXT)
Nitrofurantion

Karbapenemlere dirençli *Enterobacterales*



Karbapenemlere dirençli *Enterobacterales*



- Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi en az bir karbapeneme dirençli olan ya da karbapenemaz üreten *Enterobacterales* üyelerini KDE olarak tanımlamaktadır
 - Karbapenemaz üretimi
 - Karbapenemaz olmayan beta-laktamaz üretimi ve dış membran porin değişikliği
 - Bu suşların ABD'de KDE suşlarının %35-59'u olduğu gösterilmiştir
- KDE infeksiyonlarının empirik tedavisinde kombinasyon tedavisi başlangıç tedavisinde duyarlı ajanın bulunma olasılığını arttırmaktadır
 - Beta-laktam ajanın duyarlılığı gösterildiğinde, devam edilen kombinasyon tedavisinin klinik yararı gösterilememiştir

Centers for Disease Control and Prevention. November 2015 Update - CRE Toolkit, 2015.
Shropshire WC, Aitken SL, Pifer R, et al. J Antimicrob Chemother 2021; 76(2): 385-95.
Sabour S, Huang Y, Bhatnagar A, et al. Antimicrob Agents Chemother 2021; 65(e0110521).
van Duin D, Arias CA, Komarow L, et al. Lancet Infect Dis 2020.
Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Clin Microbiol Rev 2012; 25(3): 450-70.



Karbapenemlere dirençli *Enterobacterales* -Seftazidim avibaktam monoterapi mi? Kombineterapi mi?-

- Seftazidim-avibaktam tedavide kullanıldığında atakların neredeyse %20'sinde direnç gelişebilmektedir
- Bir in-vitro çalışmada seftazidim-avibaktam diğer ajanlarla kombine edildiğinde direnç gelişiminde azalma gösterilmiştir
- Amerika, İspanya ve İtalya'da yapılan ve toplamda 824 hasta verisi içeren beş retrospektif çalışmanın hiçbirinde seftazidim-avibaktamın diğer antimikrobiyallerle kombinasyonu mortalite ve klinik yanıtta olumlu etkiyle ilişkilendirilmemiştir
- Tumbarello M ve ark., 2021
 - Retrospektif gözlemsel çalışma
 - Seftazidim-avibaktam monoterapisi alan 165 hasta çeşitli antimikrobiyallerle seftazidim-avibaktam kombineterapisi alan 412 hastayla karşılaştırılmış
 - 30 günlük mortalitede fark saptanmamış

Karaiskos I, Daikos GL, Gkoufa A, et al. J Antimicrob Chemother 2021; 76(3): 775-83.

Tumbarello M, Treçarichi EM, Corona A, et al. Clin Infect Dis 2019; 68(3): 355-64.

Shields RK, Potoski BA, Haidar G, et al. fClin Infect Dis 2016; 63(12): 1615-8.

Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62(5).

Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, Datsenko O, Dzyublik O, Glumcher F, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2010;68:140e51.

Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, Lew D, et al. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3442e7.



Karbapenemlere dirençli *Enterobacterales* -Karbapenemlerin tedavideki yeri-



- Meropenem MİK değerleri 8-16 mcg/ml arasında değişen KDE infeksiyonlarında yüksek doz ve uzun infuzyon meropenem tedavisinin sıklıkla polimiksinler ve aminoglikozidlerle kombinasyonu ile klinik başarının elde edildiği çalışmalar mevcuttur
- AIDA ve OVERCOME randomize kontrollü çalışmalarının alt gruplarında KDE infeksiyonlarında kolistin monoterapisi ve kolistin+meropenem kombinasyonu arasında 28 günlük mortalitede farklılık izlenmemiştir
 - AIDA: Kombinasyon kolunda %35, monoterapi kolunda %21
 - OVERCOME: Kombinasyon kolunda %19, monoterapi kolunda %31
- İmipeneme dirençli Gram-negatif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde imipenem-silastatin ve imipenem-silastatin-relebaktamın karşılaştırıldığı bir çalışmada klinik yanıt sırasıyla %100 ve %40 bulunmuştur
 - Çalışmadaki olgu sayıları azdır: İmipenem-silastatin kolunda iki, imipenem-silastatin-relebaktam kolunda beş hasta bulunmaktadır

Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, et al. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58(4): 2322-8.
Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. J Antimicrob Chemother 2009; 64(1): 142-50.
Kuti JL, Dandekar PK, Nightingale CH, Nicolau DP. J Clin Pharmacol 2003; 43(10): 1116-23.
Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. J Clin Pharmacol 2006; 46(10): 1171-8.
Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, et al. Clin Infect Dis 2020; 70(9): 1799-808.



Karbapenemlere dirençli *Enterobacterales* -Tigesiklin-



- Tigesiklin karbapenemaz varlığından ve tipinden bağımsız aktivite göstermektedir
- Tigesiklin hızlı bir şekilde dokulara dağılmaktadır
 - İdrar ve serum konsantrasyonları sınırlıdır
- Pnömoni tedavisinde tigesiklinin yerini irdeleyen 15 randomize çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde monoterapi mortalite artışıyla ilişkilendirilmiştir
 - Bu çalışmaların çoğunda tigesiklin standart dozda kullanılmıştır
- Yüksek doz tigesiklin tedavisiyle diğer tedavileri karşılaştıran çalışmalarda mortalite açısından fark izlenmemektedir

Castanheira M, Doyle TB, Kantro V, Mendes RE, Shortridge D. Antimicrob Agents Chemother 2020; 64(2).

Johnston BD, Thuras P, Porter SB, et al.. Antimicrob Agents Chemother 2020; 64(10).

Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Dimopoulos G. Curr Drug Metab 2009; 10(1): 13-21.

Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. J Antimicrob Chemother 2011; 66(9): 1963-71.

Zha L, Pan L, Guo J, French N, Villanueva EV, Tefsen B. Adv Ther 2020; 37(3): 1049-64.

Chen Z, Shi X. Medicine (Baltimore) 2018; 97(38): e12467.

De Pascale G, Montini L, Pennisi M, et al. Crit Care 2014; 18(3): R90.



Karbapenemlere dirençli *Enterobacterales* -Monoterapi mi? Kombineterapi mi?-



- INCREMENT çalışması
 - Yüksek risk skoruna sahip KDE KDİ hastalarında kombine tedavi ile 30 günlük mortalitede azalma tespit edilmiştir
- Retrospektif bir çalışmada KPC pozitif *Klebsiella pneumonia* infeksiyonları ve septik şokta kombinasyon tedavisi sağkalımı arttırmıştır

Bu çalışmalarda belirli antimikrobiyal kombinasyonunu öne çıkaracak veri sunulmamıştır

birden fazla in-vitro aktif antimikrobiyal ajanın birlikte verilmesinin klinik başarıyı arttırdığı bildirilmiştir

Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. Lancet Infect Dis 2017;17:726e34.

Falcone M, Russo A, Iacovelli A, Restuccia G, Ceccarelli G, Giordano A, et al. Clin Microbiol Infect 2016;22:444e50.

Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:2322e8.

Papadimitriou-Olivgeris M, Fligou F, Bartzavali C, Zotou A, Spyropoulou A, Koutsileou K, et al. critiEur J Clin Microbiol Infect Dis 2017;36:1125e31.

Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. J Antimicrob Chemother 2015;70:2133e43.

Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M. J Antimicrob Chemother 2017;72:29e39.

Schmid A, Wolfensberger A, Nemeth J, Schreiber PW, Sax H, Kuster SP. Sci Rep 2019;9: 15290.



Karbapenem dirençli *Enterobacterales* -Diğer tedaviler-

- Fosfomisin
 - KDE monoterapisi için veri bulunmamaktadır
 - KDE infeksiyonlarının tedavisinde fosfomisinin çeşitli antimikrobiyal ajanlarla kombinasyonunun irdelendiği çalışmalarda klinik yanıt değişkendir
 - Liao Y ve ark., 2017
 - KDE ilişkili KDI tedavisinde fosfomisinli ve fosfomisinsiz kombinasyon tedavileri karşılaştırıldığında fosfomisinli rejimlerin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir
- Trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SXT)
 - CRACKLE prospektif kohort çalışması
 - TMP-SXT duyarlı küçük bir alt grupta TMP-SXT bazlı rejimler kullanılmıştır
 - Takipte alınan dört kültürde üreyen izolatların TMP-SXT'ye dirençli olduğu gösterilmiştir

Michalopoulos A, Vartzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Clin Microbiol Infect 2010;16:184e6.
Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al. Int J Anti- microb Agents 2014;43:52e9.
Karageorgopoulos DE, Miriagou V, Tzouvelekis LS, Spyridopoulou K, Daikos GL. BJ Antimicrob Chemother 2012;67:2777e9.
Luterbach CL, Boshe A, Henderson HI, Cober E, Richter SS, Salata RA, et al. Open Forum Infect Dis 2019;6: ofy351.



Karbapenem dirençli *Enterobacterales* -Diğer tedaviler-



- İkili karbapenem tedavisi
 - İkili karbapenem tedavisinin KDE suşlarında sinerjik etkisini değerlendiren iki çalışmadan birinde sinerjik diğerinde agonistik etki saptanmıştır
 - Amerika ve İtalya'da yapılan iki retrospektif gözlemsel çalışmada karbapenemaz pozitif KDE infeksiyonlarında ikili karbapenem tedavisi diğer tedavilerle karşılaştırıldığında sağkalım oranı daha yüksek bulunmuştur

Erdem F, Abulaila A, Aktas Z, Oncul O. Antimicrob Resist Infect Control 2020;9:70.
Oliva A, Gizzi F, Mascellino MT, Cipolla A, D'Abramo A, D'Agostino C, et al. Clin Microbiol Infect 2016;22:147e53.
Cancelli F, Oliva A, De Angelis M, Mascellino MT, Mastroianni CM, Vullo V. Biomed Res Int 2018;2018:2785696.
De Pascale G, Martucci G, Montini L, Panarello G, Cutuli SL, Di Carlo D, et al. Crit Care 2017;21:173.
Venugopalan V, Nogid B, Le TN, Rahman SM, Bias TE. Infect Dis (Lond) 2017;49: 867e70.

Karbapenemlere dirençli
Acinetobacter baumannii complex



Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii complex*

Avrupa Rehberi'nde sulbaktam duyarlı SBİP tedavisinde ampisilin sulbaktam, sulbaktam dirençli olanlarda in-vitro aktifse polimiksin ya da yüksek doz tigesiklin önerilmektedir

- Polimiksin mi? Ampisilin sulbaktam mı?
- Polimiksin mi? Tigesiklin mi?
- Tigesiklin mi? Ampisilin sulbaktam mı?

Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* complex

Polimiksin mi? Ampisilin sulbaktam mı?

- Betrosian AP ve ark., 2008
 - Randomize kontrollü çalışma
 - 28 ampisilin sulbaktam duyarlı KDAB SBİP hastası
 - Ampisilin sulbaktam ve kolistin arasında mortalite, klinik ve mikrobiyolojik yanıt açısından fark izlenmemiş
- Zalts R ve ark., 2016
 - Retrospektif kohort çalışması
 - 98 KDAB SBİP hastası
 - Ampisilin sulbaktamla karşılaştırıldığında kolistin grubunda tüm nedenlere bağlı ölüm ve mikrobiyolojik yanıtızsızlık daha fazla saptanmış
 - Klinik yanıt açısından farklılık izlenmemiş

Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* complex

Polimiksin mi? Ampisilin sulbaktam mı?



- Oliveira ve ark., 2008
 - 167 hasta retrospektif incelenmiş
 - Primer kan dolaşımı infeksiyonu/SBİP
 - Kolistin/polimiksin B tedavisi ya da ampisilin sulbaktam+in-vitro aktif olmayan ajanlar
 - Kolistin/polimiksin B grubunda mortalite daha yüksek bulunmuş (OR 2.07, 95% CI 1.03-4.16)
- İki meta-analiz
 - Jung SY ve ark., 2017
 - KDAB ile infekte 2118 hasta verisini içeren 23 klinik/gözlemsel çalışma
 - Polimiksin ve tigesiklin bazlı rejimlerle karşılaştırıldığında sulbaktam bazlı rejimlerde mortalite daha az
 - Liu J ve ark., 2021
 - KDAB ile infekte 1835 kritik hasta verisi içeren 18 çalışma
 - Yüksek doz ampisilin sulbaktam (günlük doz en az 18 gram) mortalite üzerinde en etkili rejim

Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* complex

Amerika Rehberi de hafif seyirli (üriner sistem infeksiyonları, cilt-yumuşak doku infeksiyonları, trakeit, KDAB infeksiyonlarında tercihen ve duyarlılık gösterilmesi halinde ampisilin sulbaktamla olmak üzere MONOTERAPİYİ önermektedir

Hasta intoleransı ya da toksisite söz konusu değilse hafif seyirli KDAB infeksiyonlarında da ampisilin sulbaktam yüksek doz tercih edilmelidir

- Ampisilin sulbaktam dirençli hafif seyirli KDAB infeksiyonlarında ampisilin sulbaktamın tedavide etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur
 - Amerika Rehberi, bu durumda tedaviye ikinci bir aktif ajanın eklenmesini önermektedir

Sutherland CA, Verastegui JE, Nicolau DP. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2016; 15(1): 39.

Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, et al. Lancet Infect Dis 2016; 16(6): 661-73.

Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, et al. JAMA 2018; 319(8): 788-99.

Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* complex

Polimiksin mi? Tigesiklin mi?



- Ku K ve ark., 2012
- Chuang YC ve ark., 2014
- Kim WY ve ark., 2016
- Kwon SH ve ark., 2014
- Retrospektif gözlemsel çalışmalar
- Yoğun bakım ünitelerinde izlenen SBİP hastaları
- Kolistin ve tigesiklin sıklıkla diğer antimikrobiyallerle kombine kullanılmış

- Üç çalışmada tigesiklin monoterapisi mortalitede artış ve klinik yanıtta azalmayla ilişkilendirilmiş
- Bir çalışmada kolistin mikrobiyolojik yanıtla ilişkilendirilmiş
- Üç çalışmada kolistinin nefrotoksik yan etkisi ön plana çıkmış
- Çalışmalarda tigesiklin standart dozda kullanılmış
- De Pascale G ve ark., kritik hastalarda yüksek doz tigesiklin önermektedir

Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* complex

Ampisilin sulbaktam mı? Tigesiklin mi?

Beş retrospektif kohort çalışması					
Lee YT ve ark. 2013	Tayvan	Tek merkezli	SBİİ	n=386	<ul style="list-style-type: none">Duyarlı suşlarda sulbaktam+imipenem ve tigesiklin+karbapenem/beta-laktamla karşılaştırılmış30 günlük mortalite ve hastanede kalış süresinde fark bulunmamış, klinik ve mikrobiyolojik yanıtızsızlık tigesiklin grubunda da az bulunmuş
Ye JJ ve ark. 2016	Tayvan	Tek merkezli	SBİP	n=168	<ul style="list-style-type: none">Sulbaktam/ampisilin sulbaktam diğer tedavilerle karşılaştırılmış30 günlük mortalite açısından fark bulunamamış, mikrobiyolojik yanıt sulbaktam bazlı tedavilerde daha yüksek bulunmuş
Lyang Ca ve ark. 2018	Tayvan	Çok merkezli	SBİP	n=96	<ul style="list-style-type: none">Sulbaktam bazlı mono/kombine tedavi tigesiklin monoterapisiyle karşılaştırılmışSulbaktam kolunda mortalite ve klinik yanıtızsızlık daha az bulunmuş

Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* complex

Ampisilin sulbaktam mı? Tigesiklin mi?



Beş retrospektif kohort çalışması

Beş retrospektif kohort çalışması					
Niu T ve ark. 2019	Çin	Tek merkezli	KDİ	n=210	<ul style="list-style-type: none">Sefaperazon sulbaktam ve tigesiklinin kombinasyonları karşılaştırılmışİzolatların %80'i sulbaktam dirençli olmasına rağmen sulbaktam kolunda 28 günlük mortalite daha az bulunmuş
Zhou H ve ark. 2019	Çin	Tek merkezli	KDİ	n=274	<ul style="list-style-type: none">Sefaperazon sulbaktam ve tigesiklinin kombinasyonları karşılaştırılmışSulbaktam kolunda mortalite ve klinik yanıtızsızlık daha az bulunmuş (suşlar sulbaktama duyarlı)

Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* complex -Ciddi ve yüksek riskli infeksiyonlarda neden kombine tedavi?-

- KDAB infeksiyonlarında monoterapiyle kombineterapiyi karşılaştıran çok sayıda gözlemsel çalışma bulunmaktadır
 - Çalışmaların sonuçları birbirlerinden farklılık göstermektedir
 - Hasta grupları ve infeksiyon odağı heterojenite göstermektedir
 - Kolonizasyon-infeksiyon ayrımı net değildir
 - Antimikrobiyal ajan ve dozları farklılık göstermektedir
 - Küçük gruplarda gerçekleştirilmiştir

Hem Avrupa hem Amerika Rehberi ciddi ve yüksek riskli KDAB infeksiyonlarında, mümkünse iki aktif ajanla (polimiksinler, aminoglikozidler, tigesiklin, sulbaktam), kombine tedaviyi önermektedir

- Bu çalışmalardan yalnız klinik faydanın olduğunu gösteren çalışmada yüksek doz ampisilin sulbaktam kullanılmıştır

Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* complex *Kolistin+karbapenem kombinasyonu*

- AIDA çalışması, Paul M ve ark., 2018
 - 312'si KDAB olan 406 KDGN bakterilerle infekte SBİP hastası
 - KDAB infeksiyonlarında kolistin monoterapisi ve kolistin+meropenem kombinasyonu arasında 14. günde klinik yanıtızsızlık ve 14 günlük mortalite açısından fark izlenmemiştir

Kolistin ve karbapenem kombinasyonu rehberlerde önerilmemektedir

Amerika Rehberi üçüncü bir ajan eklenerek verilebileceğini,

Avrupa Rehberi meropenem MİK değeri <8 mg/L olduğunda kombinasyona eklenebileceğini belirtmiştir

Her iki rehberde de meropenem kombinasyona eklenmesi halinde yüksek doz ve uzun infüzyonla önerilmiştir

- SBİP ve KDİ olan hastalar
- Kolistin monoterapi kolu (76/165) ve kolistin+meropenem kombine tedavi kolu (69/163) arasında 28 günlük mortalite açısından fark saptanmamıştır

Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* complex Kolistin+rifampin kombinasyonu

Kolistin monoterapisi ve kolistin+rifampin kombinasyonunu karşılaştıran üç randomize kontrollü çalışma			
Durante Mangoni E ve ark., 2013	Çoğunluğu pnömoni olan KDAB infeksiyonları	n=209	<ul style="list-style-type: none">• 30 günlük mortalitede fark yok• Mikrobiyolojik yanıt kombinasyon kolunda daha fazla
Aydemir H ve ark., 2013	KDAB ilişkili VİP	n=43	<ul style="list-style-type: none">• Mortalite ve mikrobiyolojik yanıt açısından fark yok
Park HJ ve ark., 2019		n=9	<ul style="list-style-type: none">• Sonuçlar tanımlanmış• Vaka sayısı karşılaştırma yapmak için yeterli değil

Kolistin ve rifampin kombinasyonu rehberlerde önerilmemektedir

Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* complex

Diğer kombinasyonlar

- **Colistin+vankomisin kombinasyonu**

- Retrospektif gözlemsel çalışma
- KDAB pnömonisi olan 57 yoğun bakım hastası
- Kolistin monoterapisi ve kolistin+vankomisin kombinasyonu arasında mortalite ve hastanede yatış süresi açısından fark izlenmemiştir
- Kombinasyon kolunda nefrotoksisite daha fazla bulunmuştur

- **Colistin+fosfomisin kombinasyonu**

- Randomize kontrollü çalışma
- KDAB infeksiyonuolan 94 hasta
- 28 günlük mortalite: Monoterapi kolunda %57, kombineterapi kolunda %47
- Klinik yanıtızsızlık: Monoterapi %45, kombine terapi kolunda %40
- Sonuçlar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir

Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:5598e601.
Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Gutierrez-Pizarra A, et al. Chemotherapy 2013;59:225e31.

Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa*



Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* -Karbapenem dışı beta-laktamlar ve aminoglikozidler-



- KDPA suşları piperasilin tazobaktam, seftazidim ve sefepime duyarlı olabilir
 - Bu durum karbapenemlerin bakteriye girişini engelleyen OprD'nin eksik/kısıtlı üretimiyle ilişkilidir
 - Bu izolatların KDPA izolatlarının %20-60'ı olduğu gösterilmiştir
 - Bu infeksiyonların tedavisinde, tedavi seçeneğini yönlendirebilecek karşılaştırmalı çalışmalar mevcut değildir
- Duyarlı suşlarda beta-laktam monoterapisine aminoglikozid eklenmesinin faydası gösterilememiştir

Gajdacs M. Antibiotics (Basel) 2020; 9(4).

Gill CM, Aktathorn E, Alfouzan W, et al. Antimicrob Agents Chemother 2021; AAC0120421.

Khalili Y, Yekani M, Goli HR, Memar MY. Acta Microbiol Immunol Hung 2019; 66(4): 529-40.

Campana EH, Xavier DE, Petrolini FV, et al. AC. Braz J Infect Dis 2017; 21(1): 57-62.

Zeng ZR, Wang WP, Huang M, et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2014; 78(3): 268-70.

Zaidenstein R, Miller A, Tal-Jasper R, et al. Microorganisms 2018; 6(1).

Li S, Jia X, Li C, et al. Infect Drug Resist 2018; 11: 1225-35.



Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* -Karbapenem kolistin kombinasyonu-



- AIDA çalışması, Paul M ve ark., 2018
- OVERCOME çalışması, Kaye KS ve ark, 2021
 - Her iki çalışmanın *P. aeruginosa* infeksiyonlarını irdeleyen alt grup analizinde; AIDA çalışmasında 21 ve OVERCOME çalışmasında 43 hastada kolistin monoterapisi ve kolistin+karbapenem kombinasyonu arasında 28 günlük mortalite açısından fark izlenmemiştir
- Khawcharoenporn T ve ark., 2014
 - Retrospektif gözlemsel çalışma
 - KDPA ile infekte SBİP olan 114 hasta
 - Kolistin in-vitro aktif ajan ile kombine edildiğinde mortalite daha düşük saptanmıştır



Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* -Kombine tedavide kolistin yeri-



- Rigatto MH ve ark., 2015
 - Retrospektif gözlemsel çalışma
 - Kaynağı farklı olan *P. aeruginosa* infeksiyonlarında polimiksinin ikinci bir aktif ajanla kombinasyonunun 30 günlük mortalite üzerinde etkisi gösterilememiştir
 - Alt grup analizlerinde; XDR-PA infeksiyonlarında kombinasyon tedavi grubunda mortalite daha düşük bulunmuştur
- Falagas ME ve ark., 2010
 - Kaynakları farklı olan MDR-GN infeksiyonlarda kolistin mono/kombineterapisi karşılaştırılmış
 - Alt grup analizlerinde MDR-PA infeksiyonlarında kombinasyon tedavisinin klinik yanıt açısından fark göstermediği belirtilmiş



Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa*



- KDPA infeksiyonlarında seftazidim-avibaktam mono/kombine tedavisini önermek için yeterli veri bulunmamaktadır
- Avrupa Rehberi polimiksinler, aminoglikozidler ve fosfomisin ciddi seyirli KDPA infeksiyonlarında iki aktif ajan şeklinde verilmesini düşük kanıt düzeyiyle önermektedir
 - Belirli kombinasyonları önermek için yeterli veri bulunmamaktadır
- Avrupa Rehberi ciddi seyirli olmayan/düşük riskli KDPA infeksiyonlarında in-vitro aktif olduğu gösterilen ajanlardan birinin monoterapide kullanılabileceğini 'iyi klinik uygulama' olarak göstermiştir

•



Sinerji testleri kombinasyon tedavisini yönlendirebiliyor mu? -Güncel durum-



- Sinerji testlerinin amacı nedir?

Hipotez: Kombinasyon tedavisi şu yollarla klinik başarıyı arttırabilir:

- Bakteriyel yükteki azalmayı hızlandırabilir
 - Direnç gelişimini önleyebilir
- Toksikite ve ilaç ilişkili yan etkileri azaltabilir

Sinerji testlerinin amacı ≥ 2 antimikrobiyal ajanın birbirleriyle olan ilişkisini belirlemektir:

- Sinerjik etki: $1+1>2$
- Additif etki: $1+1=2$
- Antagonist etki: $1+1<2$

İdeal bir sinerji testi tedavi sonuçlarını öngörebilmelidir, ancak bugüne kadar *in vitro* test sonuçlarını hasta sonuçlarıyla karşılaştıran az sayıda veri mevcuttur ve dahası farklı sinerji testleri farklı antimikrobiyal ve mikroorganizma için farklı sonuç verebilmektedir

Rao GG, Li J, Garonzik SM, Nation RL, Forrest A. Clin Microbiol Infect. 2018 Jul;24(7):689-696. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.004.



Sinerji testleri kombinasyon tedavisini yönlendirebiliyor mu? -Güncel durum-



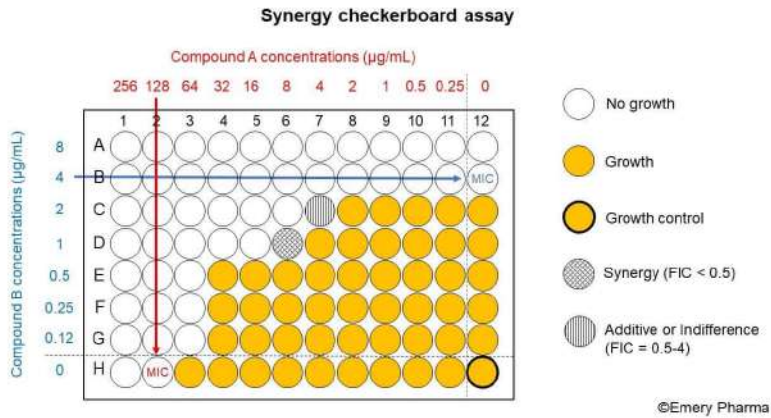
- Sinerji testleri nelerdir?

'Dama tahtası (checkerboard)' yöntemi
Difüzyon bazlı yöntemler
'Time-kill' araştırmaları
In-vitro farmakokinetik/farmakodinamik modeller
Hayvan modelleri



'Dama tahtası (checkerboard)' yöntemi

- Dama tahtası yöntemi broth dilüsyon yöntemiyle minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) belirleme yöntemlerinin adaptasyonudur
- Bakteriyel üremenin durdurulmasını tespit edebilir ancak bakteri ölümünü belirleyemez
- İki'den fazla ilacın aynı anda test edilmesini sağlamaktadır



Standart miktarda bakteri içeren 96 mikro besiyerine farklı konsantrasyonlarda antimikrobiyal ajan eklenir

Standart antimikrobiyal duyarlılık testi koşullarında bekletilir

Fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FİK) hesaplanır
Üremenin inhibe olduğu mini besiyerinde her bir ilaç için FİK değeri ilaç konsantrasyonunun MİK değerine bölünmesiyle elde edilir
FİK indeksi iki ilacın FİK değerlerinin toplamıdır

$FİK \leq 0.5$ sinerjik etki, $FİK > 4$ antagonist etkiyi göstermektedir

Leber AL. Clinical Microbiology Procedures Handbook, Fourth Edition. Washington, DC: ASM Press; 2016:5.16.1–5.16.23.

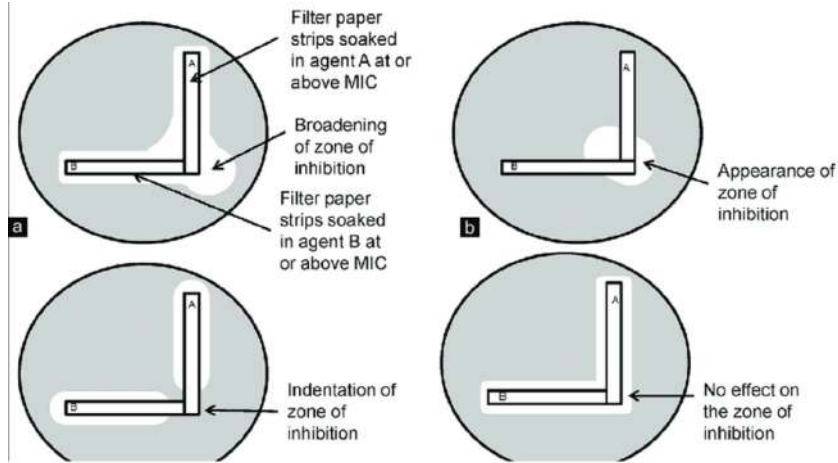
CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing 29th Ed. CLSI Supplement M100.

Odds FC. J Antimicrob Chemother. 2003;52(June):1. doi:10.1093/jac/dkg301.



Difüzyon bazlı yöntemler

- Dama tahtası yöntemine benzer biçimde, bakteri üremesi hakkında bilgi vermektedir
- Prensip olarak disk difüzyon yöntemine benzemektedir
- Antimikrobiyal diskleri ya da çubuklarıyla gerçekleştirilebilir
- Uygulaması daha kolaydır ancak subjektif bir yöntemdir



Paper strip diffusion test, (a) synergy (broadening of zone of inhibition at the angle); (b) synergy (appearance of zone of inhibition at the angle); (c) antagonism (indentation and narrowing of zone of inhibition at the angle); (d) indifference/additive (no effect in the zone of inhibition) d c

Disk/çubuk zonları arasında klirenste artış/köprüleşme sinerjik etkiyi göstermektedir

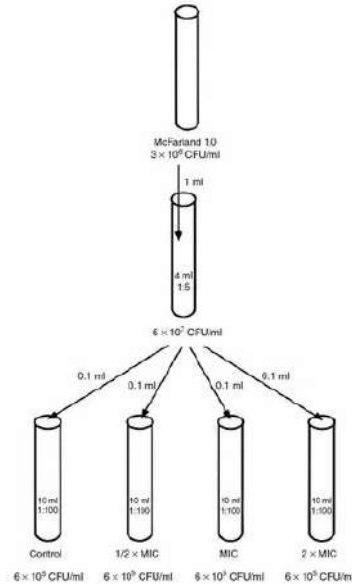
Çubuk testlerle yapıldığında MiK değerleri ölçülebilir

CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. 2018.
Pillai SK, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Lippincott Williams & Wilkins; 2005:365–440.
Stein C, Makarewicz O, Bohnert JA, et al. PLoS One. 2015;10(6). doi:10.1371/journal.pone.0126479.



'Time-kill' araştırmaları

- Dama tahtası ve difüzyon bazlı yöntemlere göre daha zahmetlidir
- Üreme gösteren örneklerin üreme miktarları da ölçülmektedir
 - Dama tahtası yönteminden yaklaşık bir gün daha uzun sürmektedir
- Sinerjinin yanı sıra bakterinin üreme zamanı ve bakterisidal aktivite hakkında da bilgi vermektedir



Bu yöntemde; bakteri sıvı kültür tüplerine ekilir ve üzerine;

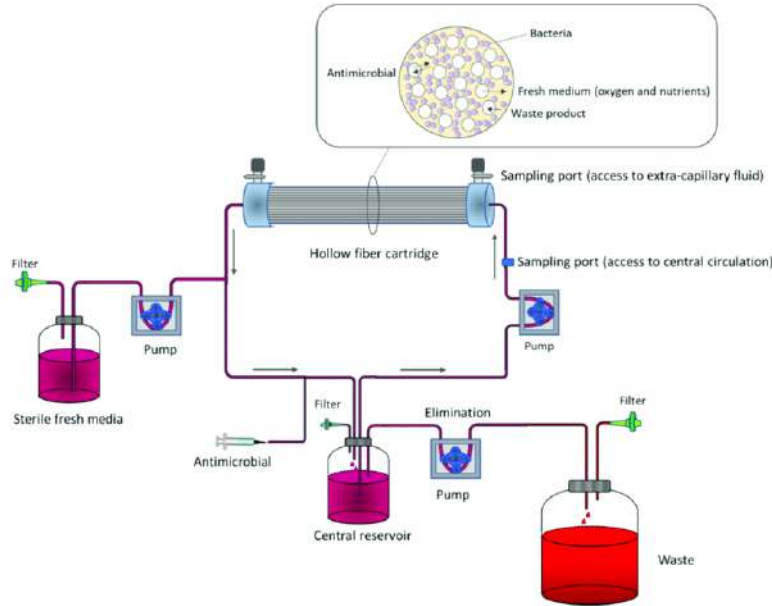
- Her bir antimikrobiyal ayrı tüplere belirli konsantrasyonda,
 - İki antimikrobiyal aynı konsantrasyonda eklenir
 - Üçüncü tüp antimikrobialsiz kontrol tüpüdür

Deneyin başında, belirli aralıklarla ve 24 saat sonunda tüplerden örnek alınır

Kombinasyon tüpünde tekli antimikrobiyal tüplerinden 2 log daha az bakteri varlığı sinerji olarak adlandırılır

In-vitro farmakokinetik/farmakodinamik modeller

- Diğer sinerji testlerinden farklı olarak antimikrobiyal konsantrasyonları zamanla değişebilir
 - Dokudaki antimikrobiyal değişimini yansıtır
 - Farklı antimikrobiyal dozları değerlendirilebilir
- En yaygın kullanılanı 'hollow-fiber' infeksiyon modelidir



Dolaşım sistemini temsil eden santral bölüme yarı geçirgen fiberler aracılığıyla devamlı olarak değişen dozlarda antimikrobiyal gönderilir

Antimikrobiyal ajan fiberlerin porları aracılığıyla infeksiyon odağını temsil eden bakteri inokule edilmiş periferel kompartmana geçer

Farklı dozlarda antimikrobiyal ajanın farklı inokulumlar üzerindeki etkisi karşılaştırılır

Drusano GL. Curr Opin Pharmacol. 2017;36:100–106.

Blaser J. J Antimicrob Chemother. 1985;15 Suppl A:125–130. doi:10.1093/jac/15.suppl_A.125.

Lenhard JR, Thamlikitkul V, Silveira FP, et al. J Antimicrob Chemother. 2017;72(5):1415–1420. doi:10.1093/jac/dkx002.

Landersdorfer CB, Yadav R, Rogers KE, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(4). doi:10.1128/AAC.02053-17.



Hayvan modelleri

- In-vitro FK/FD modeller ilaç konsatrasyonlarını yansıtabilir ancak infeksiyonun ciddiyeti, immün yanıt ve doku ortamı hakkında fikir vermez
- Hayvan modellerinde canlı ortamda oluşturulan sepsis, pnömoni vb tutulumlarda antimikrobiyal yanıtı değerlendirilebilir

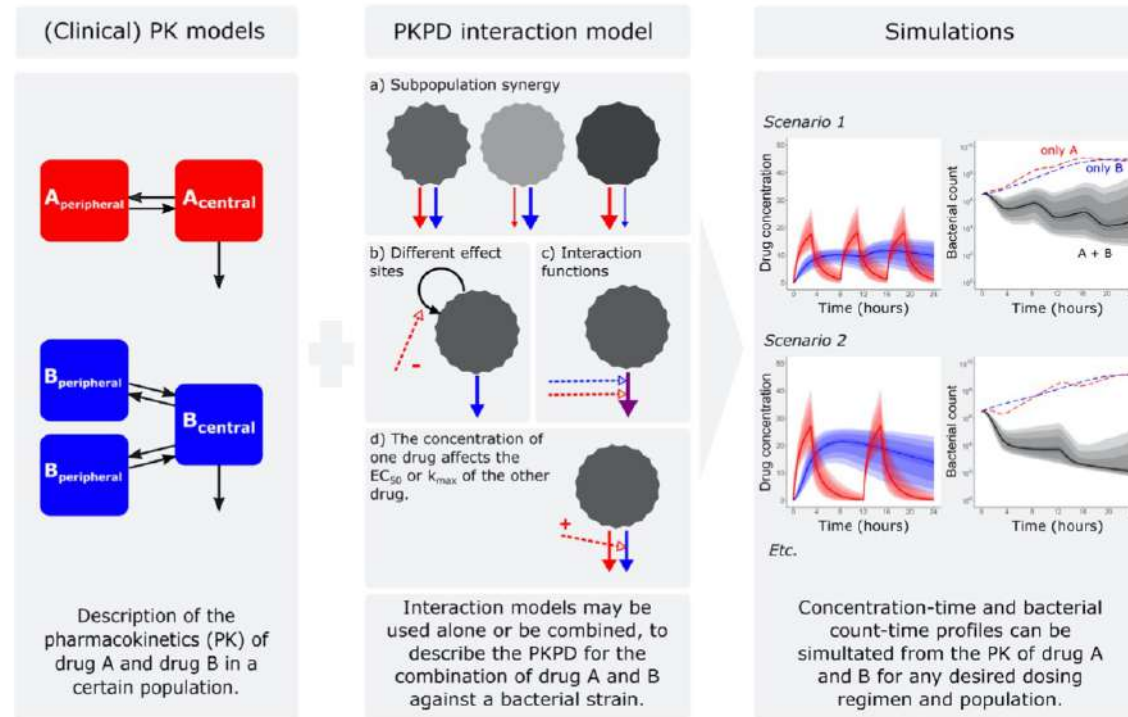


Marshall S, Hujer AM, Rojas LJ, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(4). doi:10.1128/AAC.02243-16.
Abdelraouf K, Kim A, Krause KM, Nicolau DP. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(8). doi:10.1128/AAC.01074-18.



Yarı-mekanik modeller

- Sinerji testlerinde ideal olarak antimikrobiyal miktarı, doz intervalleri ve ilaçların verilme zamanına göre birbirleriyle etkileşimini de ölçmek gerekmektedir



Brill MJE, Kristoffersson AN, Zhao C, Nielsen EI, Friberg LE.
Clin Microbiol Infect.
2018 Jul;24(7):697-706.

Fig. 2. A schematic overview on how pharmacokinetic (PK) models and semi-mechanistic pharmacokinetic–pharmacodynamic (PKPD) models for two antibiotics can be joined to evaluate the combined effects of dosing regimens or to design a study. In the left panel, the typical box diagrams represent the PK of drug A (red) and drug B (blue) in a population of choice. It is typically assumed that the central drug concentration drives the antibacterial effect, depicted as red and blue arrows in the middle panel. The right panel shows two examples of dosing simulations that result from concentration profiles generated from the PK models in the left panel driving the input in the semi-mechanistic PKPD interaction model of the middle panel. For the simulations, the solid and dashed lines indicate population predictions and the shaded area indicates the 95% prediction interval resulting from between-subject variability of the PK parameters and uncertainty of PK and PKPD model parameters.



Yarı-mekanik modeller

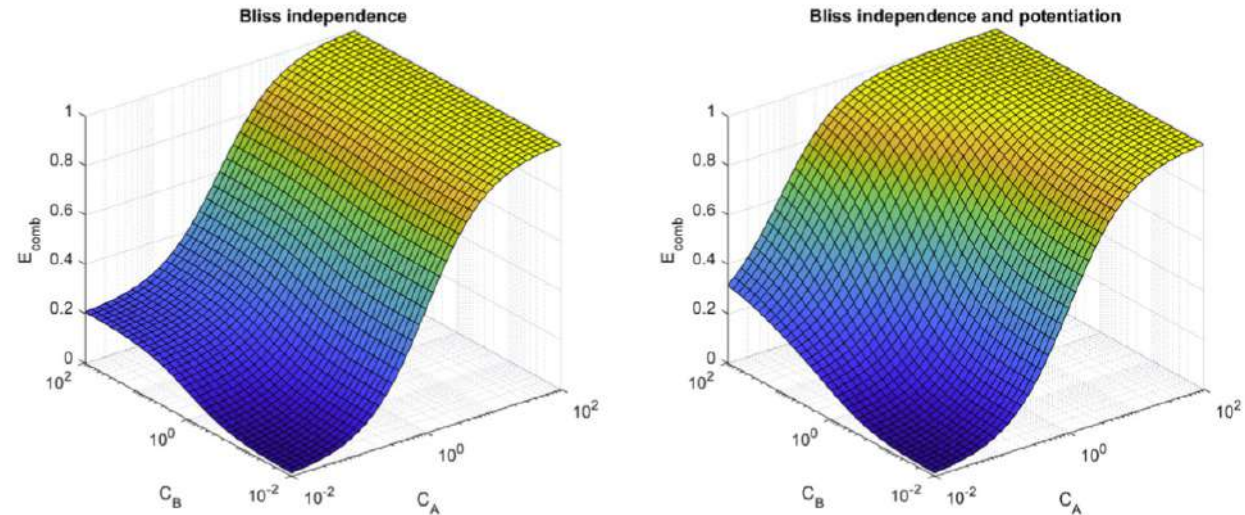
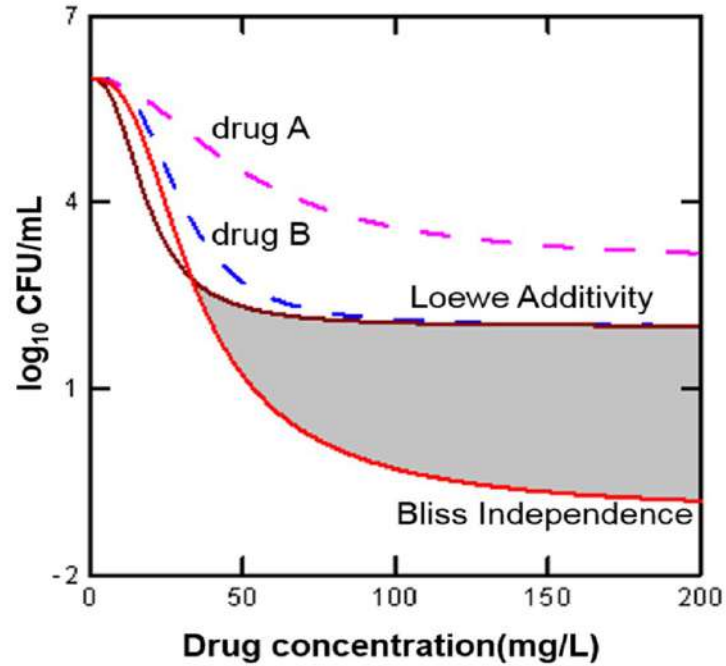


Fig. 1. The activity with drug A alone (fuchsia dashed line curve) and drug B (blue dashed line) alone has been generated using Hill equation. Joint activity based on Bliss independence (red solid line curve) (equation 1) and Loewe additivity (brown solid line curve) (equations 2 and 3) is also shown. Drug combinations with joint activity in the area below the Bliss independence line are designated as synergistic by either reference model. Combinations with joint activity in the region above the Bliss independence line would be indicated as antagonistic by the Bliss independence model. The shaded area indicates the 'grey zone' between the two reference models, as combinations with joint activity in this area will be considered synergistic based on the Loewe additivity model and antagonistic according to the Bliss independence model. Hence, one set of experimental results could be labelled as both 'synergistic' and 'antagonistic' depending on which metrics were used. This figure is one slice of the entire surface. For simplicity, the slice that has been shown here in the figure is when concentration of drug A is equal to the concentration of drug B.

Fig. 1. An example of how the combined effect (E_{comb}) varies for different combinations of concentrations of antibiotics A, C_A , and B, C_B . Antibiotic A and B have different maximum effects and the combined effect was here computed using Bliss Independence (left panel) and using Bliss Independence plus a potentiation of drug B (decreasing the EC_{50}) by drug A, right panel.

Brill MJE, Kristoffersson AN, Zhao C, Nielsen EI, Friberg LE.
 Clin Microbiol Infect.
 2018 Jul;24(7):697-706.



Sinerji testlerinin geleceđi

- Sinerji test sonuçlarının kliniğe yansması için;
- Hangi kombinasyonun hangi mikroorganizma için 'gerçek yaşamda' etkili olduğunu gösteren ve kanıta dayalı standart yöntemlerle geliştirilmiş testlere ihtiyaç vardır
- Mono/kombineterapi klinik sonuçlarını sunan az sayıda çalışma sinerji test sonuçlarını içermektedir
 - Bu çalışmaların çoğunda kombineterapiden fayda görülmediğini gösteren karmaşık klinik sonuçlar yer almaktadır
 - Mevcut çalışmaların büyük bölümünde sinerji sonuçları retrospektif alınabilmektedir
 - Farklı sinerji testleri aynı izolatta farklı sonuçlara neden olabilmektedir
 - Gerçekte; sinerji test sonuçlarında 'etkili olduğu/olmadığı' gösterilen kombinasyonların uygulanmasıyla elde edilen klinik sonuçlara ihtiyaç vardır

Brennan-Krohn T, Kirby JE. WhClin Lab Med. 2019 Sep;39(3):345-358. doi: 10.1016/j.cll.2019.04.002.



Sinerji testlerinin geleceđi

- Hasta tedavisiyle eř zamanlı uygulanabilen daha kolay ve hızlı sinerji yöntemlerine ihtiyaç vardır
 - Otomatize yöntemler, sinerji panelleri
- Başta 'time-kill' ve FK/FD modelleme olmak üzere geleneksel sinerji test sonuçlarından elde edilen bilgiler klinik etkililik ve ideal dozlama için kullanılabilmelidir
 - Örneđin; klinik yanıt ilaç maruziyetinin altıncı saatindeki bakteriyel ölümlle ilişkiliyse test bu sonucu yansıtabilmelidir ya da doz bağımlı toksisitelerin belirlenebilmesi için ilaç düşük ve devamlı dozlarda verilebilmelidir

Brennan-Krohn T, Kirby JE. WhClin Lab Med. 2019 Sep;39(3):345-358. doi: 10.1016/j.cll.2019.04.002.

The image features two hands wearing blue nitrile gloves, positioned to form a heart shape. The hands are set against a light blue background. In the center of the heart, the word "TEŞEKKÜRLER" is written in a bold, blue, sans-serif font. The overall composition is clean and symbolic, representing gratitude and care.

TEŞEKKÜRLER