

# Tedavide Geçtiğimiz Yılın Ezber Bozan Makaleleri

Dr. Selda Sayın Kutlu  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji AD

# Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial

Federico Pulido,<sup>1,a</sup> Esteban Ribera,<sup>2</sup> María Lagarde,<sup>1</sup> Ignacio Pérez-Valero,<sup>3</sup> Rosario Palacios,<sup>4</sup> José A. Iribarren,<sup>5</sup> Antoni Payeras,<sup>6</sup> Pere Domingo,<sup>7</sup> José Sanz,<sup>8</sup> Miguel Cervero,<sup>9</sup> Adrián Curran,<sup>2</sup> Francisco J. Rodríguez-Gómez,<sup>10</sup> María J. Téllez,<sup>11</sup> Pablo Ryan,<sup>12</sup> Pilar Barrufet,<sup>13</sup> Hernando Knobel,<sup>14</sup> Antonio Rivero,<sup>15</sup> Belén Alejos,<sup>16</sup> María Yllescas,<sup>17</sup> and José R. Arribas,<sup>3,a</sup> for the DUAL-GESIDA-8014-RIS-EST45 Study Group

<sup>1</sup>Hospital Universitario Doce de Octubre, imas12, UCM, Madrid, <sup>2</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, <sup>3</sup>Hospital La Paz, IdiPAZ, Madrid, <sup>4</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, IBIMA, Málaga, <sup>5</sup>Hospital Universitario Donostia, Instituto de Investigación BioDonostia, San Sebastian, <sup>6</sup>Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca, <sup>7</sup>Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, <sup>8</sup>Hospital Príncipe de Asturias, and <sup>9</sup>Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, <sup>10</sup>Hospital Infanta Elena, Huelva, <sup>11</sup>Hospital Clínico, and <sup>12</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, <sup>13</sup>Hospital de Mataró, and <sup>14</sup>Hospital del Mar, Barcelona, <sup>15</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, Córdoba, <sup>16</sup>Centro Nacional de Epidemiología, and <sup>17</sup>Fundación SEIMC-Gesida, Madrid, Spain

- İkili tedavi, toksisite ve maliyeti azaltmak için kullanılabilir.
- Bazı yeni ART'lerin artan etkinliği, farklı tedavi seçeneklerine izin verebilir.

# İlk basamak tedavide ikili tedavi

---

- Klavuzlarda henüz önerilmiyor.
- Çalışmalarda vaka sayısı az ve daha fazla veriye ihtiyaç var.
- Tedavi değişikliği yapılan vakalar ile ilgili daha fazla veri var.

# İkili ART: Virolojik olarak baskılanmış hastalar

---

- İlk ikili ART tedaviler başarılı olmadı.
  - \_ Örneğin Maraviroc ve Pİ
- 2015 yılından beri, iyi seçilmiş bir rejimin etkili olabileceğine dair kanıtları artmaktadır.
  - \_ Örneğin herhangi bir güçlendirilmiş Pİ ve lamivudin ile ikili tedavi üçlü tedavi kadar etkin

# İkili ART: DUAL-GESIDA Çalışması

---

- Çok merkezli, açık etiketli, noninferiority çalışması
- En az 6 aydır HV viral yük <50 kopya/ml hastalar
- Daha öncesinde darunavir/ritonavir veya lamivudin/emtrisitabin direnci olanlar ve HBs Ag pozitif olanlar dahil edilmemiş.
  - Darunavir/ritonavir ve lamivudin
  - Darunavir/ritonavir + 2 NRTI (TDF+EMB veya ABV+LAM)

# İkili ART: DUAL-GESIDA Çalışması

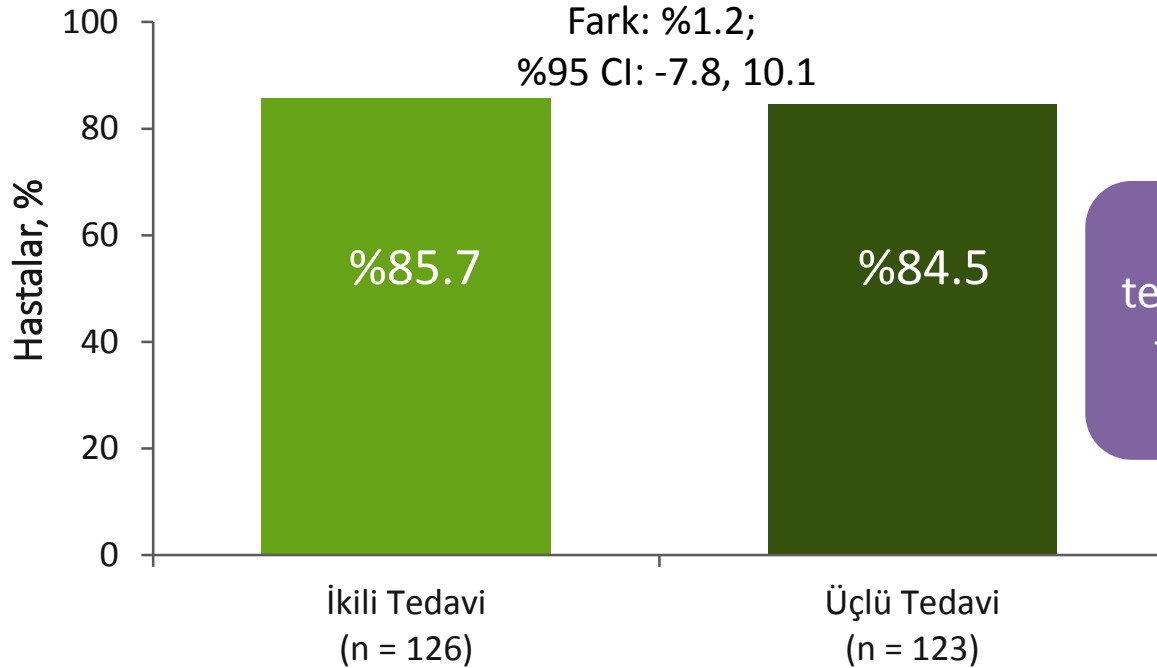
- Darunavir/ritonavir ve lamivudin
- Darunavir/ritonavir + 2 NRTI

Kalıcı Virolojik Cevap:

HIV Viral Yük <50 kopya/mL -48 hafta

Fark: %1.2;

%95 CI: -7.8, 10.1



Viral yük sıçramaları, ikili tedavi grubu (14/126) ve üçlü tedavi grubu (17/123)'nda benzer

# Direnç olmaksızın virolojik cevapsızlık: DUAL-GESIDA Çalışması

- Viral yük > 400 kopya/mL olan her örnekte direnç testi çalışılmış.
- Güçlendirilmiş bir proteaz inhibitörü ile birlikte yapılan ikili tedavinin, lamivudin direnci geliştirme riskini artırmadığı görülmüş.

Sonuçlar	İkili Tedavi	Üçlü Tedavi
Viral yükü > 400 kopya/mL , hasta sayısı	3	2
<ul style="list-style-type: none"><li>• Virolojik yetmezlik (viral yük &gt; 50 kopya/mL) , hasta sayısı</li></ul>	2	0
Mutasyon test sonuçları	2 hastada vahşi-tip virus	1 örnekte proteaz gen L10I, A71T ve L76W mutasyonları
Direnç test sonuçları	NA	<ul style="list-style-type: none"><li>• Darunavire duyarlı</li><li>• Lamivudin M184V mutasyonu için negatif direnç testi</li></ul>

# Yan etkilerin karşılaştırılması

**Table 2. Adverse Events Overview**

Event	Dual Therapy (n = 126)	Triple Therapy (n = 123)	P Value
<b>Summary of AEs</b>			
Patients with ≥1 AE	88 (70)	93 (76)	.307
<i>Total</i>	<i>197</i>	<i>207</i>	
Patients with ≥1 grade 2 to 4 AE	15 (12)	18 (15)	.525
<i>Total</i>	<i>17</i>	<i>30</i>	
Patients with ≥1 serious AE	6 (5)	6 (5)	.966
<i>Total</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	
Discontinuation due to AEs	1 (1) <sup>a</sup>	2 (2) <sup>b</sup>	.547
Deaths	0	0	NA

- İkili tedavi grubunda total, LDL ve HDL kolesterol düzeyleri yüksek
- Total kolesterol/HDL oranı her iki grupta benzer

- Her iki grupta gelişen yan etkiler ve laboratuvar anormallikleri benzer bulunmuş.

**Table 3. Laboratory Abnormalities: Grade 3 or 4**

Laboratory Abnormality	Dual Therapy (n = 126)	Triple Therapy (n = 123)	PValue
Any grade 3 or 4 laboratory abnormality	4 (3)	4 (3)	.972
Alanine aminotransferase (>5 xULN)	0	0	
Aspartate aminotransferase (>5 xULN)	0	1 (1)	.310
Total cholesterol (>300 mg/dL)	4 (3)	3 (2)	.725
Triglycerides (>750 mg/dL)	0	0	



# Sonuç

---

Darunavir/ritonavir ve lamivudin kombine tedavinin, virolojik baskılanması sağlanmış hastalarda en az üçlü tedavi kadar etkin ve benzer tolerabiliteye sahip olduğu gösterilmiştir.



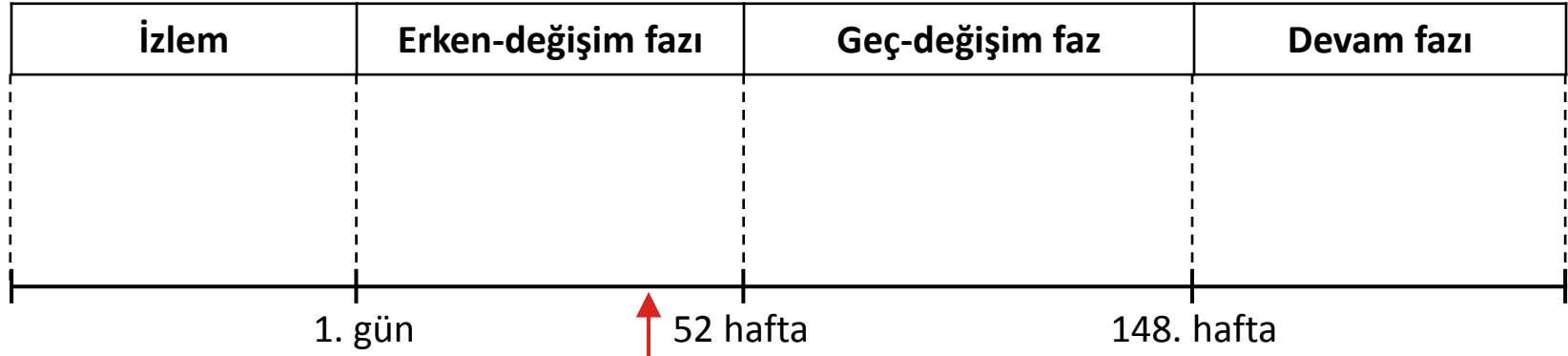
# Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies

*Lancet* 2018; 391: 839-49

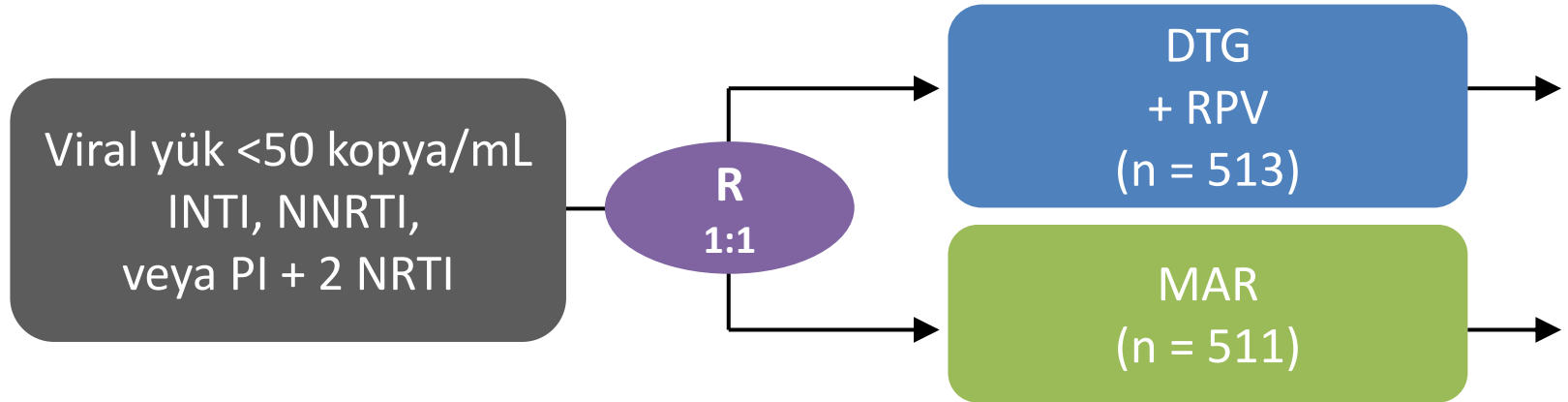
*Josep M Llibre, Chien-Ching Hung, Cynthia Brinson, Francesco Castelli, Pierre-Marie Girard, Lesley P Kahl, Elizabeth A Blair, Kostas Angelis, Brian Wynne, Kati Vandermeulen, Mark Underwood, Kim Smith, Martin Gartland, Michael Aboud*

- Çok merkezli, açık etiketli, faz III çalışması
  - Dolutegravir ve rilpivirin
  - Mevcut ART rejimi (MAR)
- Çalışmada dışlama kriterleri
  - PI, INSTI, NRTI ve NNRTI direnci
  - Beraberinde hepatit B enfeksiyonu
  - Hepatit C tedavisi almakta olanlar
  - Gebelik ve emzirme

# İkili ART: SWORD-1 ve -2 Çalışmaları



Birincil sonlanım noktası : 48. haftada  
Viral yük <50 kopya / mL



# SWORD-1 ve -2: Benzer virolojik sonuçlar

- Dolutegravir ve rilpivirin ikili tedavisi 48. haftada, üçlü ART ile benzer virolojik sonuçlar elde edilmiş.

Tüm virolojik sonuçlar  
(HIV-1 RNA <50 kopya/mL, %)

	DTG + RPV (n = 513)	MAR (n = 511)
Virolojik başarı	95	95
Virolojik cevapsızlık	<1	1
Virolojik veri yok	5	4

Bazal ART yer alan 3. ilaca göre virolojik sonuçlar  
(HIV-1 RNA <50 kopya/mL, %)

	DTG + RPV (n = 513)	MAR (n = 511)
PI	93	94
NNRTI	96	95
INSTI	94	95

# SWORD-1 ve -2 ikincil sonlanım noktaları: Renal, İnflamatuar ve Kemik Biyogöstergeleri

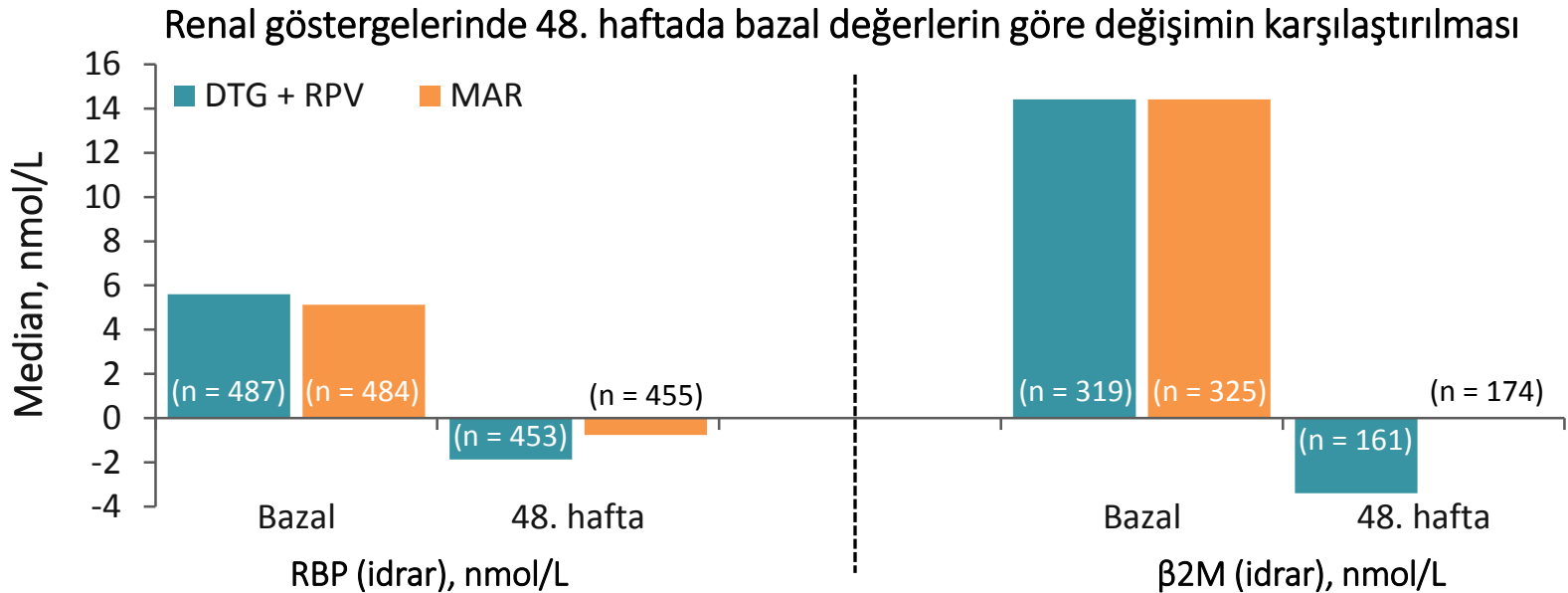
- Dolutegravir ve rilpivirin tedavisinin kemik yapım-yıkım (turnover), renal fonksiyon, aterogenez ve inflamasyon göstergeleri değerlendirilmiştir.
- Bazal-48. haftadaki olan değişimler

Kemik Turnover	Renal Fonksiyon	Aterogenez ve inflamasyon mekanizmaları
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tip-1 kollajen C-telopeptide*</li><li>• Osteokalsin<sup>†</sup></li><li>• Prokollajen 1-N-terminal propeptid<sup>†</sup></li><li>• Kemik-spesifik alkalin fosfataz<sup>†</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sistatin C<sup>‡</sup></li><li>• RBP</li><li>• <math>\beta</math>2M</li><li>• İdrar fosfat</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• CRP</li><li>• IL-6</li><li>• D-dimer</li><li>• sCD163</li><li>• sCD14</li><li>• sVCAM-1</li><li>• FABP2</li></ul>

\*Kemik rezorpsiyon biomarker; <sup>†</sup>kemik oluşumu biomarker; <sup>‡</sup>eGFR hesaplanması.

# İkili tedavide renal biyogöstergelerinde azalma: SWORD-1/-2 havuzlanmış veri

- Dolutegravir ve rilpivirin grubunda idrarda RBP ve  $\beta$ 2M daha fazla azalmış.
- Dolutegravir-rilpivirin tedavisinin renal tübüler fonksiyon üzerine olumlu sonuçları elde edilmiş.
- eGFR (sistatin C) düzeylerinde değişiklik yok



# İkili tedavide inflamasyon biyogöstergelerinde azalma : SWORD-1/-2 havuzlanmış veri

- Aterogenez ve inflamasyon göstergelerinde bazal ve 48. hafta karşılaştırmalarında iki grup arasında fark bulunmamış.

## 48. hafta ve bazal değerlerin karşılaştırılması

Biomarker Tip	Biomarker*	48. Haftada fark, DTG + RPV – MAR (%95 CI)
İnflamasyon	<i>CRP, mg/L</i>	
	Bazal	-0.36
	48. hafta	(-1.2, 1.0)
	<i>IL-6, ng/L</i>	
	Baseline	0.16
	Week 48	(-0.2, 0.4)
Hiperkoagulabilite	<i>D-dimer, nmol/L FEU</i>	
	Bazal	0.04
	48. hafta	(-0.28, 0.34)
Makrofaj Aktivasyonu	<i>sCD163, µg/L</i>	
	Bazal	3.89
	48. hafta	(-22.4, 206.3)
Monosit Aktivasyonu	<i>sCD14, ng/mL</i>	
	Bazal	-359.06
	48. hafta	(-451.7, 2325.5)
Endotelial Disfonksiyon	<i>sVCAM-1, µg/L</i>	
	Bazal	-66.00
	48. hafta	(-190.8, 4180.9)
Yağ Asid Metabolizması	<i>FABP2, ng/mL</i>	
	Bazal	-0.66
	48. hafta	(-0.9, 0.3)

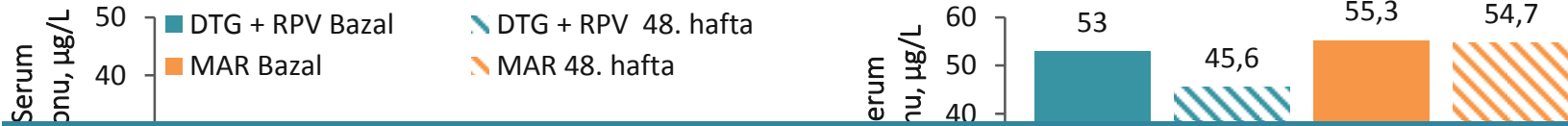
\*Bazal değerler.



# İkili tedavide kemik turnover biyogöstergelerinde azalma: SWORD-1/-2 havuzlanmış veri

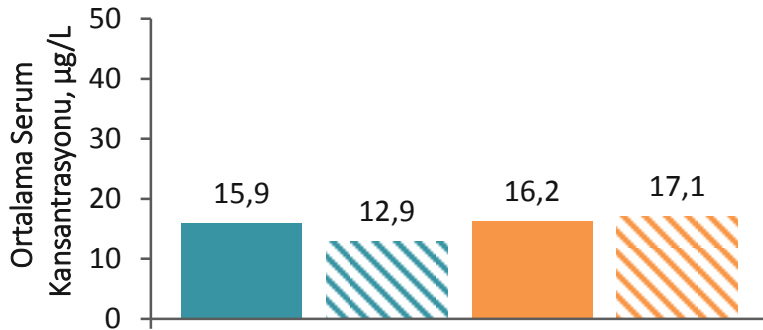
- Dolutegravir ve rilpivirin grubunda kemik turnover göstergeleri daha fazla azalmış.

Bazal-48. hafta değişim



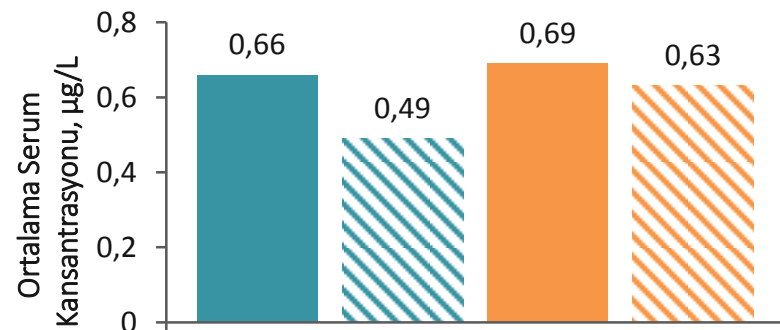
Kemik turnover göstergelerinin azalması, kemik sağlığı ve kemik mineral yoğunluğunda iyileşme ile ilişkili olabilir.

Osteokalsin\*



Kemik-Specific Alkalenfosfotaz\*

Prokollajen 1 N-Terminal Propeptit\*



Tip 1 kollajen C-Telopeptit\*

\*P < .001

# Sonuç

---

- HIV viral yük baskılanması sağlanmış hastalarda dolutegravir-rilpivirin ikili tedavinin, 48 haftanın sonunda mevcut kullanılan üçlü tedavi ile karşılaştırıldığında, en az üçlü tedavi kadar etkin olduğu gösterilmiştir.
- NRTI toksisitelerinden kaçınmak için iyi bir alternatif tedavi seçeneği olabileceği gösterilmiştir.



## Research article

# **Dolutegravir–lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naive patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study**

Pedro Cahn<sup>§1</sup>, María José Rolón<sup>1</sup>, María Inés Figueroa<sup>1</sup>, Ana Gun<sup>2</sup>, Patricia Patterson<sup>1</sup> and Omar Sued<sup>1</sup>

- 20 naif hasta
- Ortalama HIV-1 RNA: 24,128 kopya/mL
- Ortalama bazal CD4+ T-hücre sayısı 507/mm<sup>3</sup>
- Birincil son nokta; 48. haftada HIV RNA<50 kopya/ml olan hasta oranı

# Çalışma protokolü

Screened: 35

**Reason for exclusion :**  
pVL >100.000 copies/mL (3)  
pVL <5000 copies/mL (5)  
CD4 <200 cells/mL (4)  
Withdraw consent (1)  
Bilirubin and transaminases elevation  
(1)  
LTFU (1)

Included: 20

Discontinuation  
SAE (1)

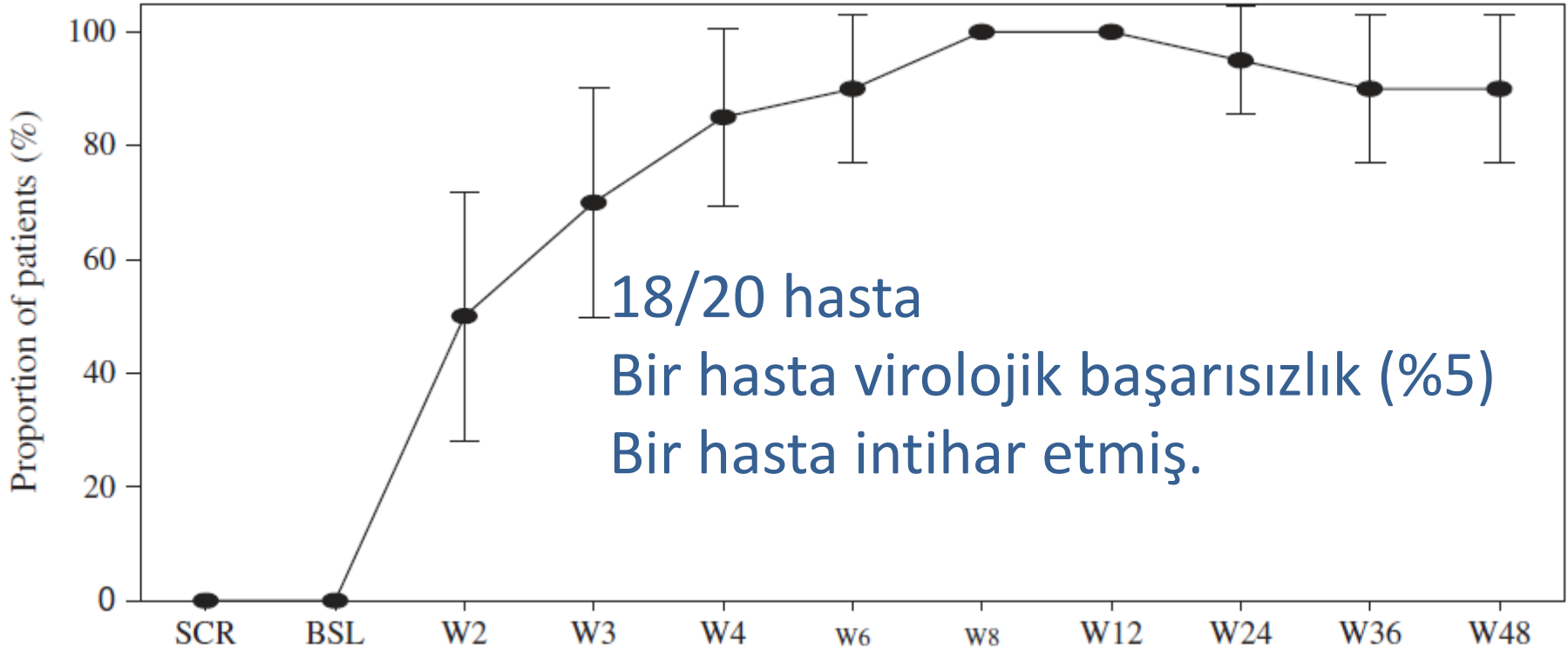
Completed  
week 48: 18

**Table 1. Demographic and baseline disease characteristics.**

## Demographic and baseline characteristics

Gender (male: female)	19:1
Age, years, median (IQR)	34 (31–43)
Mode of transmission ( <i>n</i> )	
MSM	15
Heterosexual	5
HIV-RNA (copies/mL), median (IQR)	24,128 (11,686–36,794)
CD4 count, cells/mm <sup>3</sup> , median (IQR)	507 (296–517)
CDC stage (%) A/B/C	90/10/0

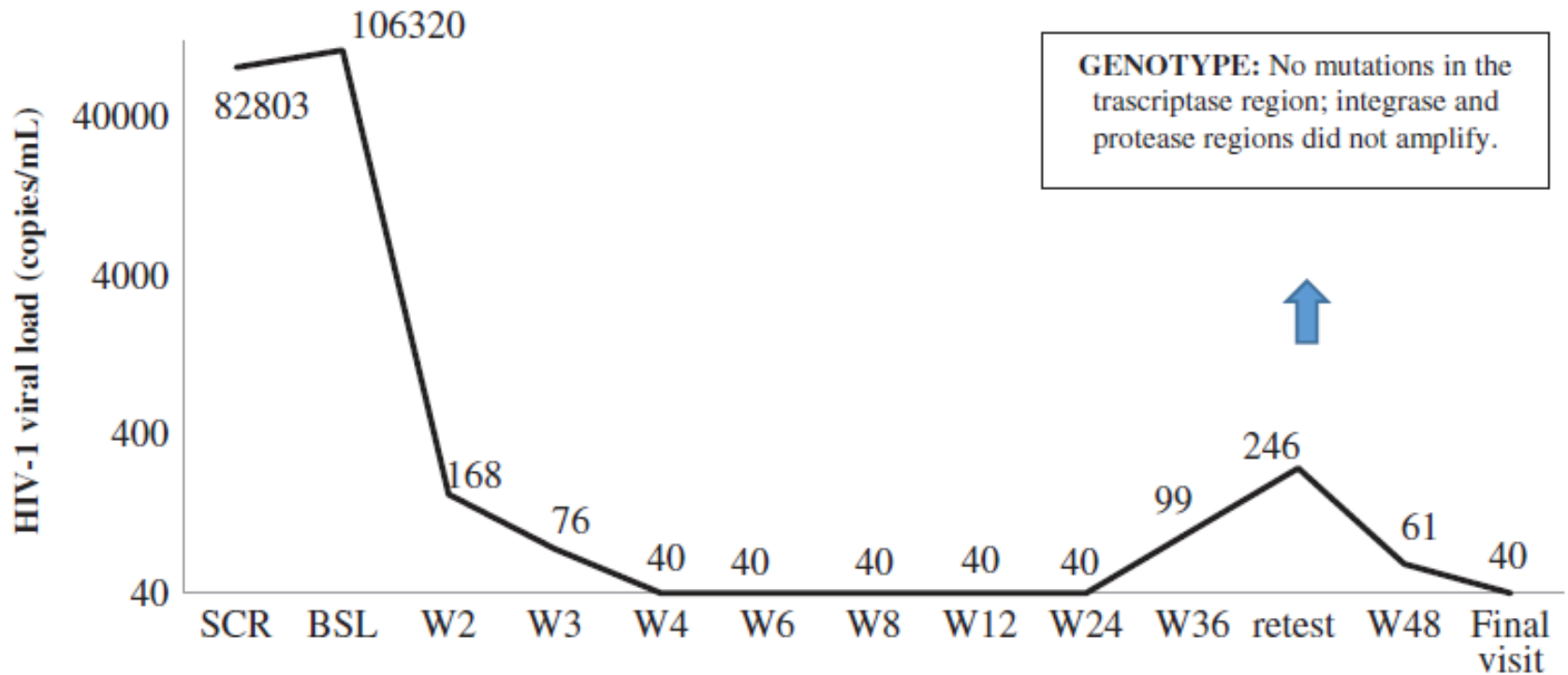
# HIV RNA<50 kopya/ml olan hasta oranı



ART-naif hastalarda integras inhibitörü / lamivudin ikili rejimin sunulduğu ilk çalışmadır.



# Bir hastadaki virolojik başarısızlık



# Sonuç

---

- Dolutegravir ve lamivudin kombinasyonu, naif hastanın tedavisinde alternatif bir seçenek olarak düşünülebilir.
- Bu çalışmanın bulguları devam eden randomize çalışmalarda GEMINI 1 (NCT02831673) ve GEMINI 2'de (NCT02831764) doğrulanırsa, bu strateji HAART'ın sonuçlarına üçüncü bir nükleosid (t) ekleme önerisini değiştirebilir.







# Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial

*Lancet Infect Dis* 2018;  
18: 391-400

*Mical Paul, George L Daikos, Emanuele Durante-Mangoni, Dafna Yahav, Yehuda Carmeli, Yael Dishon Benattar, Anna Skiada, Roberto Andini, Noa Eliakim-Raz, Amir Nutman, Oren Zusman, Anastasia Antoniadou, Pia Clara Pafundi, Amos Adler, Yaakov Dickstein, Ioannis Pavleas, Rosa Zampino, Vered Daitch, Roni Bitterman, Hiba Zayyad, Fidi Koppel, Inbar Levi, Tanya Babich, Lena E Friberg, Johan W Mouton, Ursula Theuretzbacher, Leonard Leibovici*

- İn vitro çalışmalarında polimiksin-karbapenem kombinasyonu ile değişik derecelerde sinerji ve tek başına polimiksine göre artmış bakterisidal aktivite gösterilmiştir.
- Klinikte polimiksin-karbapenem kombinasyonu daha çok tercih edilmektedir.
- Klinik çalışmalarda hasta seçimi, sınıflandırılması ve karşılaştırılması sırasında bias riski söz konusu olması nedeniyle bu çalışma planlanmış.

# Hasta seçimi

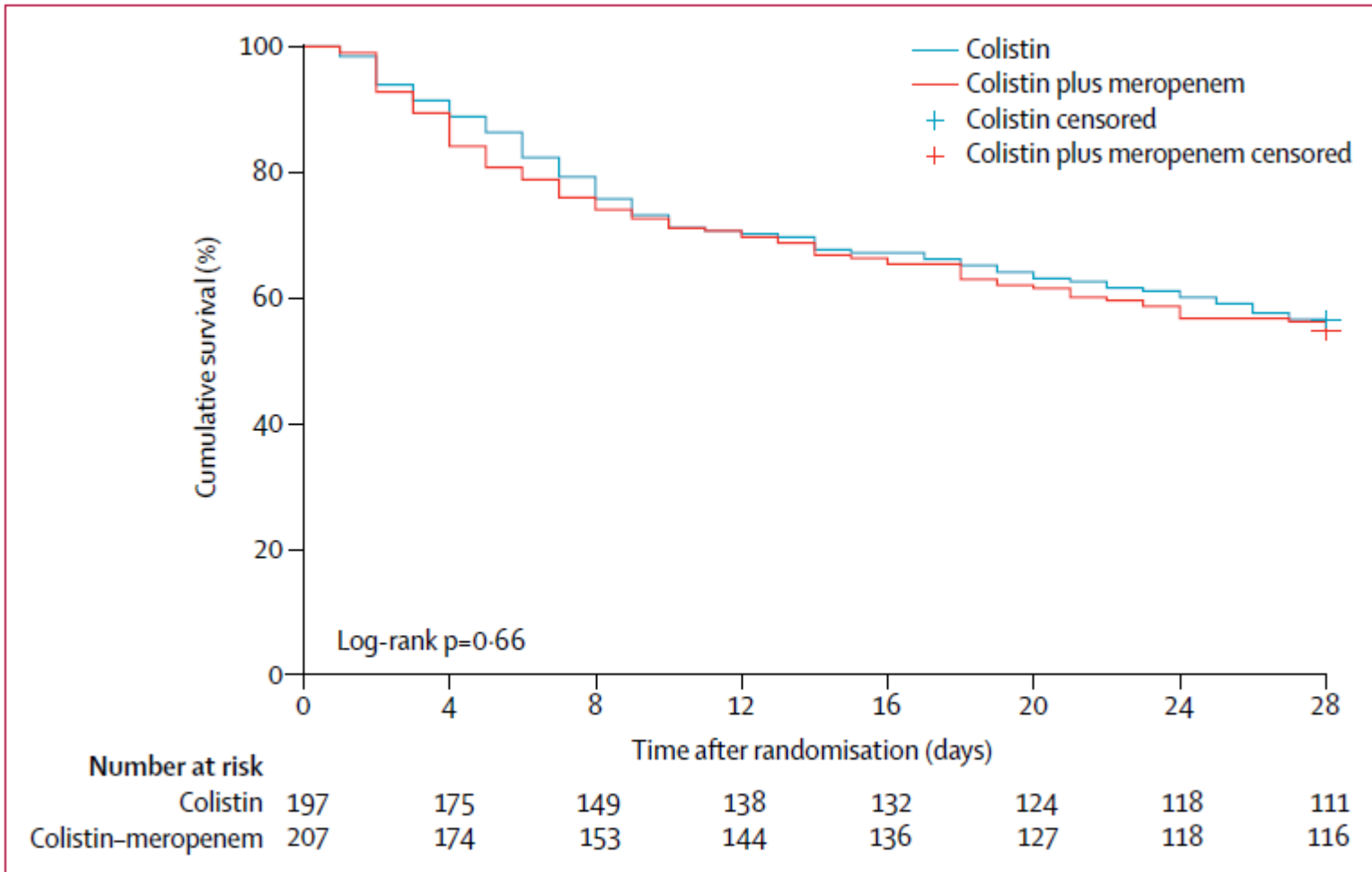
---

- Çok merkezli, randomize, açık etiketli çalışma
- Karbapenem duyarlı olmayan gram negatif bakteriler (MİK >2 mg/L)
- 2013-2016 yıllarında, bakteriyemi, kesin veya olası VIP, ürosepsis hastaları dahil edilmiş.
- Kolistin duyarlılığı
  - *A. baumannii* ve Enterobacteriaceae için MİK ≤ 2 mg/L
  - *P. aeruginosa* için MİK ≤ 4 mg/L EUCAST 2012
- Meropenem 3x2 gr (3 saatlik infüzyon), kolistin metansulfonat 9 milyon ünite (MIU) yükleme, 4.5 MIU X 2 idame dozunda verilmiş.

# İnfeksiyon özellikleri ve tedavi

	Colistin (n=198)	Colistin and meropenem (n=208)
Acquisition of infection in the intensive care unit	77 (39%)	71 (34%)
Pathogen		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	151 (76%)	161 (77%)
Enterobacteriaceae	34 (17%)	39 (19%)
Pseudomonas/other	13 (7%)	8 (4%)
Meropenem MIC distribution	n=142	n=148
>8 mg/L	137 (97%)	144 (97%)
8 mg/L	1 (2%)	2 (1%)
>2 to <8 mg/L	4 (3%)	2 (1%)
Type of infection		
Bacteraemia	76 (38%)	97 (47%)
Ventilator-associated or hospital-acquired pneumonia	97 (49%)	85 (41%)
Probable ventilator-associated pneumonia	11 (6%)	14 (7%)
Urinary tract infection	14 (7%)	12 (6%)

# 28. gündeki sağkalım



# Sonuçlar

	Colistin (n=198)	Colistin and meropenem (n=208)	RR (95% CI) for outcome with combination*	p value
<b>Primary outcome</b>				
Clinical failure at day 14	156 (79%)	152 (73%)	0.93 (0.83–1.03)	0.172
<b>Secondary outcomes</b>				
28-day mortality	86 (43%)	94 (45%)	1.03 (0.84–1.28)	0.781
Disposition at day 28	..	..	..	0.550
Dead	86 (43%)	94 (45%)	..	..
Alive, not discharged	60 (30%)	70 (34%)	..	..
Alive, discharged home	30 (15%)	22 (11%)	..	..
Alive, discharged to chronic care	22 (11%)	22 (11%)	..	..
14-day mortality	64 (32%)	70 (34%)	1.04 (0.79–1.37)	0.786
Failure with modification†	171 (86%)	177 (85%)	0.99 (0.91–1.07)	0.724
Microbiological failure	62 (31%)	73 (35%)	1.1 (0.84–1.44)	0.489
SOFA score day 7	5 (3–8), n=160	5 (3–8), n=162	..	0.643
SOFA score day 14	5 (3–7), n=126	4 (2–7), n=131	..	0.471
Febrile on day 3	62 (33%), n=186	71 (37%), n=194	1.11 (0.85–1.46)	0.444
Febrile on day 7	44 (27%), n=164	45 (26%), n=171	1.02 (0.71–1.45)	0.926
Time to defervescence, days	2 (0–6), n=191	2 (0–6), n=206	..	0.725

# Sonuçlar

	Colistin (n=198)	Colistin and meropenem (n=208)	RR (95% CI) for outcome with combination*	p value
Time to weaning among ventilated patients, days	6 (0-22), n=110	4 (0-16), n=115	..	0.161
Time to intensive care unit discharge among patients discharged alive from intensive care unit, days	17 (8-28), n=52	22 (13-28), n=55	..	0.104
Time to discharge among patients discharged alive, days‡	15.0 (10.5-20.5), n=52	15.0 (11.0-20.0), n=44	..	0.635
Functional capacity independent, among 28-day survivors	12 (12%), n=101	8 (7%), n=108	0.60 (0.27-1.33)	0.209
Clinically significant superinfection by day 28	58 (29%)	56 (27%)	0.92 (0.67-1.26)	0.610
New carbapenem-resistant bacteria in clinical samples by day 28	10 (5%)	18 (9%)	1.73 (0.83-3.64)	0.146
Colistin-resistant bacteria in clinical samples by day 28	11 (6%)	10 (5%)	0.89 (0.41-1.94)	0.768

# Yan etkiler

	Colistin (n=198)	Colistin and meropenem (n=208)	p value
Adverse event requiring treatment discontinuation	3 (2%)	4 (2%)	1.0
Creatinine on day 7, mg/dL	1.30 (0.69-2.15), n=161	1.12 (0.56-2.40), n=162	0.258
RIFLE score day 14 compared with randomisation*	n=124	n=125	0.001†
None	64 (52%)	89 (71%)	..
Risk	20 (16%)	18 (14%)	..
Injury	17 (14%)	7 (6%)	..
Failure	21 (17%)	10 (8%)	..
Loss	2 (2%)	1 (1%)	..
Creatinine on day 14, mg/dL	1.49 (0.80-2.60), n=124	1.08 (0.56-1.98), n=162	0.007
RIFLE score day 28 compared with randomisation*	n=77	n=88	0.075†
None	50 (65%)	70 (80%)	..
Injury	5 (6%)	5 (6%)	..
Failure	12 (16%)	4 (4%)	..
Loss	10 (13%)	8 (9%)	..
End-stage kidney disease	0	1 (1%)	..
Creatinine on day 28, mg/dL	1.13 (0.65-1.87), n=75	1.00 (0.60-1.84), n=82	0.544
Diarrhoea	32 (16%)	56 (27%)	0.009
<i>Clostridium difficile</i> infection	2 (1%)	6 (3%)	0.174
Seizures	6 (3%)	5 (2%)	0.698



# Alt grup analizleri

	Colistin	Colistin and meropenem	Risk ratio (95% CI) for outcome with combination	p value
<b>Per protocol population*</b>				
n	169	185	..	..
Clinical failure	129 (76%)	131 (71%)	0.92 (0.82-1.05)	0.220
28-day mortality	69 (41%)	75 (41%)	0.97 (0.76-1.25)	0.840
14-day mortality	48 (28%)	53 (29%)	1.00 (0.72-1.39)	0.992
<b>Inappropriate empirical antibiotic treatment†</b>				
n	92	105	..	..
Clinical failure	74 (80%)	76 (72%)	0.91 (0.78-1.07)	0.254
28-day mortality	40 (43%)	44 (42%)	0.98 (0.71-1.36)	0.910
14-day mortality	34 (37%)	28 (27%)	0.74 (0.49-1.13)	0.166
<b>Bloodstream infection, ventilator-associated pneumonia, or hospital-acquired pneumonia</b>				
n	173	182	..	..
Clinical failure	141 (82%)	133 (73%)	0.9 (0.8-1.004)	0.059
28-day mortality	77 (45%)	81 (45%)	0.99 (0.79-1.25)	0.931
14-day mortality	55 (32%)	60 (33%)	1.04 (0.78-1.38)	0.804

# Mikroorganizmaya göre sonuçlar

	Colistin	Colistin and meropenem	Risk ratio (95% CI) for outcome with combination	p value
<b>Main pathogen</b>				
n	198	208	..	..
<b>Clinical failure</b>				
<i>Acinetobacter baumannii</i>	125 (83%), n=151	130 (81%), n=161	0.97 (0.87-1.09)	0.643
Enterobacteriaceae‡	23 (68%), n=34	18 (46%), n=39	0.78 (0.54-1.13)	0.185
Pseudomonas or others§	8 (62%), n=13	4 (50%), n=8	0.81 (0.36-1.84)	0.673
<b>28-day mortality</b>				
<i>A baumannii</i>	70 (46%), n=151	84 (52%), n=161	1.11 (0.87-1.41)	0.404
Enterobacteriaceae	12 (35%), n=34	8 (21%), n=39	0.62 (0.29-1.36)	0.235
Pseudomonas or others	4 (31%), n=13	2 (25%), n=8	0.81 (0.19-3.47)	1.0
<b>14-day mortality</b>				
<i>A baumannii</i>	54 (36%), n=151	62 (39%), n=161	1.11 (0.82-1.52)	0.495
Enterobacteriaceae	6 (18%), n=34	6 (15%), n=39	0.90 (0.32-2.51)	0.838
Pseudomonas or others	4 (31%), n=13	2 (25%), n=8	0.81 (0.19-3.47)	1.0

# Sonuç

---

- Bu çalışma, karbapenem duyarlı olmayan Gram negatif patojenler için kolistin-meropenem kombinasyon tedavisine yönelik ilk randomize çalışmadır.
- Bu çalışmada kombinasyon tedavisi, sağ kalım, klinik ve mikrobiyolojik kür gelişmesine ek bir yarar sağlamamıştır.





# Comparing the Outcomes of Adults With Enterobacteriaceae Bacteremia Receiving Short-Course Versus Prolonged-Course Antibiotic Therapy in a Multicenter, Propensity Score–Matched Cohort

Darunee Chotiprasitsakul,<sup>1</sup> Jennifer H. Han,<sup>2</sup> Sara E. Cosgrove,<sup>3</sup> Anthony D. Harris,<sup>4</sup> Ebbing Lautenbach,<sup>2</sup> Anna T. Conley,<sup>5</sup> Pam Tolomeo,<sup>2</sup> Jacqueleen Wise,<sup>2</sup> and Pranita D. Tamma<sup>6</sup>; for the Antibacterial Resistance Leadership Group

<sup>1</sup>Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand; <sup>2</sup>Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia; and <sup>3</sup>Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, and Departments of <sup>4</sup>Epidemiology and Public Health and <sup>5</sup>Medicine, University of Maryland School of Medicine, and <sup>6</sup>Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

- Çok merkezli, retrospektif, kohort çalışması
- 2008-2014 yıllarındaki vakalar alınmış.
- Kısa süreli tedavi: 6-10 gün
- Uzun süreli tedavi: 11-16 gün

# Çalışma protokolü

Enterobacteriaceae bakteriyemisi

4967 hasta

4,967 unique patients  $\geq 18$  years of age with Enterobacteriaceae bacteremia admitted to the three participating sites during the study period

## Exclusions (not mutually exclusive)

- Polymicrobial bacteremia (n=789)
- Duration of therapy outside of the 6-16 day range (n=794)
- Discontinuation of antibiotic therapy due to transition to hospice care (n=211)
- Died while receiving antibiotic therapy (n=453)
- Failure to receive at least one agent with *in vitro* activity against the isolated organism from the time of culture obtainment to completion of therapy (n=541)
- Aminoglycoside monotherapy (n=39)
- Recipients of hematopoietic stem cell or solid organ transplantations (n=375)

1,769 patients met eligibility criteria

– 1769 hasta çalışmaya dahil edilmiş.

– Skor uyumu yapılarak eşleştirme yapılmış.

385 patients received short-course therapy (6-10 days)

1,384 patients received prolonged-course therapy (11-16 days)

1:1 propensity score matching

385 patients received short-course therapy (6-10 days)

385 patients received prolonged-course (11-16 days)

# Kohort grubu

**Table 2. Enterobacteriaceae Isolated in the Bloodstream of Hospitalized Adult Patients Between 2008 and 2014**

Enterobacteriaceae	Entire Cohort (N = 1769)	Duration of Therapy in Matched Cohort	
		6–10 d (n = 385)	11–16 d (n = 385)
<i>Escherichia coli</i>	841 (47.5)	177 (46.0)	184 (47.8)
<i>Klebsiella</i> species	557 (31.5)	137 (35.6)	114 (29.6)
<i>Enterobacter</i> species	200 (11.3)	36 (9.4)	54 (14.0)
<i>Serratia</i> species	58 (3.3)	13 (3.4)	9 (2.3)
<i>Proteus</i> species	81 (4.6)	13 (3.4)	14 (3.6)
<i>Citrobacter</i> species	32 (1.8)	9 (2.3)	10 (2.6)

- Kısa süreli tedavi: Ortanca süre 8 (7-9) gün
- Uzun süreli tedavi: Ortanca süre 15 (13-15) gün
- Tüm hastalar betalaktam grubu antibiyotik almış

# Primer sonuçlar: 30. gün mortalite ile ilişkili faktörler

Variable	Unadjusted HR (95% CI)	PValue	Adjusted HR <sup>a</sup> (95% CI)	PValue
Short-course therapy (6–10 d)	1.12 (.70–1.80)	.64	1.00 (.62–1.63)	.97
Urinary source	0.36 (.19–.67)	.001	0.49 (.26–.94)	.03
Pneumonia	3.06 (1.73–5.42)	<.001	1.60 (.85–3.02)	.15
Pitt bacteremia score	1.31 (1.21–1.42)	<.001	1.29 (1.17–1.43)	<.001
ICU on day 1 of bacteremia	2.38 (1.48–3.81)	<.001	0.99 (.56–1.76)	.98
End-stage liver disease	3.58 (2.05–6.06)	<.001	4.12 (2.30–7.39)	<.001
Immunocompromised status	1.03 (.63–1.70)	.89	1.40 (.83–2.36)	.21

Mortalite kısa süreli tedavi ile ilişkili bulunmamış.



# Sekonder sonuçlar

	Kısa süreli tedavi 385 (%)	Uzun süreli tedavi 385 (%)	OR, %95 GA
Tekrarlayan KDi	5 (1.3)	9 (2.3)	1.32, 0.48-3.41
CDI	7 (1.8)	6 (1.6)	1.16, 0.39-3.51
<b>MDRGN</b>	<b>17 (4.4)</b>	<b>28 (7.3)</b>	<b>0.59, 0.32-1.09</b> <i>p</i> =0.09

# Sonuç

---

- Komplike olmayan Enterobacteriaceae bakteriyemisinde 6-10 günlük tedavinin, uzun süreli tedavi ile karşılaştırılması sonucunda, mortalite ve tekrarlayan bakteriyemi oranlarını artırmadığı görülmüş.
- Kısa süreli tedaviyi takiben antibiyotik dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon ve infeksiyonlar azalabilir.
- Gram negatif bakteriyemide tedavi süresini araştıran randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir (ClinicalTrials. NCT01737320, NCT03101072, NCT02400268).

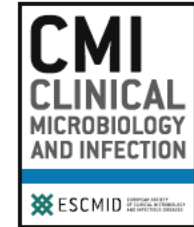




Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

## Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)



Original article

### Comparative outcomes of cefazolin versus nafcillin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a prospective multicentre cohort study in Korea

S. Lee <sup>1,21</sup>, K.-H. Song <sup>2,21</sup>, S.-I. Jung <sup>3</sup>, W.B. Park <sup>4</sup>, S.H. Lee <sup>1</sup>, Y.-S. Kim <sup>5</sup>, Y.G. Kwak <sup>7</sup>, Y.K. Kim <sup>8</sup>, S.M. Kiem <sup>9</sup>, H.-I. Kim <sup>10</sup>, E.S. Kim <sup>2</sup>, K.-H. Park <sup>3</sup>, N.J. Kim <sup>4</sup>, H.-C. Jang <sup>6,22</sup>, H.B. Kim <sup>2,\*</sup>, <sup>22</sup>, the Korea Infectious Diseases (KIND) study group

- Sefazolin alternatif tedavide yer almaktadır.
- Son zamanlarda sefazolin/ semisentetik penisilinleri, MSSA bakteriyemisinde karşılaştıran çalışmalar artmaktadır.
- Prospektif çalışma yok.
- MSSA infeksiyonlarında sefazolin tedavisi sırasında sefazolin inokulum etkisinin kliniğe yansımaları, iyi araştırılmamış.

# Materyal Metod

---

- Çok merkezli, prospektif, gözlemsel, kohort çalışması
- Eylül 2013 ve Mart 2015
- $\geq 15$  yaş hastalar
- Sefazolin/nafsilin

# Materyal Metod

---

- Tedavi başarısızlığı
  - Klinisyenin tedavi başarısızlığı düşünerek tedavi değişikliği yapması
  - Yan etki nedeniyle antibiyotiklerin erken kesilmesi
  - Bir ay içinde ölüm meydana gelmesi
  - Tedavi bittikten sonraki ilk üç ay içinde MSSA enfeksiyonu tekrarlaması veya relapsı
- MSSA sepsisi: Sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirmesi (SOFA) skoru  $\geq 2$

# Sonuçlar

1013 *S. aureus* bakteriyemisi

480 MSSA

538 MRSA

254 hasta sefazolin / nafsilin

242 hasta uygun doz

Skor uyumu eşleştirmesi

79 sefazolin

79 nafsilin

# Sefazolin/nafsilin tedavi sonuçları

	Propensity score-matched MSSA bacteraemia			
	Cefazolin n=79	Nafcillin n=79	OR (95% CI)	p
<u>Treatment failure</u>	<b>24 (30.4%)</b>	<b>39 (49.4%)</b>	<b>0.45 (0.23–0.86)</b>	<b>0.015</b>
PDA from adverse effects	<b>10 (12.7%)</b>	<b>24 (30.4%)</b>	<b>0.33 (0.15–0.75)</b>	<b>0.007</b>
Antibiotic change because of clinical failure	13 (16.5%)	11 (13.9%)	1.22 (0.51–2.91)	0.658
Recurrence	2 (2.5%)	2 (2.5%)	1.00 (0.14–7.28)	>0.999
Death within 1 month	2 (2.5%)	5 (6.3%)	0.38 (0.07–2.04)	0.442
Persistent bacteraemia	5 (6.3%)	11 (13.9%)	0.42 (0.14–1.26)	0.114
<u>Death within 3 months</u>	<b>2 (2.5%)</b>	<b>10 (12.7%)</b>	<b>0.18 (0.04–0.85)</b>	<b>0.016</b>



# Sefazolin/nafsilin tedavi sonuçları

	Propensity score-matched MSSA sepsis (sepsis 3)			
	Cefazolin n=36	Nafcillin n=36	OR (95% CI)	p
Treatment failure	18 (50.0%)	22 (61.1%)	0.64 (0.25–1.62)	0.343
PDA from adverse effects	8 (22.2%)	12 (33.3%)	0.57 (0.20–1.63)	0.293
Antibiotic change because of clinical failure	8 (22.2%)	7 (19.4%)	1.18 (0.38–3.67)	0.772
Recurrence	1 (2.8%)	2 (5.6%)	0.49 (0.04–5.61)	>0.999
Death within 1 month	2 (5.6%)	5 (13.9%)	0.37 (0.07–2.02)	0.429
Persistent bacteraemia	3 (8.3%)	6 (16.7%)	0.46 (0.10–1.99)	0.478
Death within 3 months	2 (5.6%)	7 (19.4%)	0.24 (0.05–1.27)	0.151

# Sefazolin inokulum etkisine göre tedavi sonuçları

	Nafcillin		OR (95% CI)	p
	CIE-P (n=11)	CIE-N (n=41)		
Treatment failure	4 (36.4%)	20 (48.8%)	0.60 (0.15–2.37)	0.463
PDA from adverse effects	2 (18.2%)	13 (31.7%)	0.48 (0.09–2.54)	0.477
Antibiotics change because of clinical failure	2 (18.2%)	5 (12.2%)	1.60 (0.27–9.63)	0.630
Death within 1 month <sup>a</sup>	1 (9.1%)	2 (4.9%)	1.95 (0.16–23.73)	0.518
Recurrence	1 (9.1%)	0 (0%)	NC	0.212
Persistent bacteraemia	2 (18.2%)	5 (12.2%)	1.60 (0.27–9.63)	0.630
Death within 3 months <sup>b</sup>	1 (9.1%)	5 (12.2%)	0.72 (0.08–6.89)	>0.999

# Sefazolin inokulum etkisine göre tedavi sonuçları

	Cefazolin		OR (95% CI)	p
	CIE-P (n=13)	CIE-N (n=45)		
Treatment failure	<b>8 (61.5%)</b>	<b>13 (28.9%)</b>	<b>3.94 (1.08–14.31)</b>	
PDA from adverse effects	2 (15.4%)	8 (17.8%)	0.84 (0.16–4.55)	>0.999
Antibiotics change because of clinical failure	<b>5 (38.5%)</b>	<b>5 (11.1%)</b>	<b>5.00 (1.17–21.39)</b>	<b>0.036</b>
Death within 1 month <sup>a</sup>	<b>2 (15.4%)</b>	<b>0 (0%)</b>	NC	<b>0.047</b>
Recurrence	1 (7.7%)	1 (2.2%)	3.67 (0.21–63.03)	0.401
Persistent bacteraemia	2 (15.4%)	2 (4.4%)	3.91 (0.49–30.94)	0.214
Death within 3 months <sup>b</sup>	<b>2 (15.4%)</b>	<b>0 (0%)</b>	NC	<b>0.047</b>

# Sonuç

---

- Sefazolin, antistafilokokkal penisilin ile karşılaştırıldığında, özellikle sefazolin inokulum etkisi olmayan MSSA infeksiyonlarında sefazolinin klinik sonuçlarının iyi olduğu görülmüştür.
- Ancak MSSA bakteriyemisinde ilk tercih ilaç olarak sefazolini önermek için bu çalışmadaki kanıtlar yeterli değil.
- MSSA bakteriyemisinde sefazolin ve antistafilokokkal penisilinlerin karşılaştırıldığı randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



## **Trimethoprim/sulfamethoxazole versus vancomycin in the treatment of healthcare/ventilator-associated MRSA pneumonia: a case–control study**

Noa Eliakim-Raz<sup>1,2,3\*</sup>, Moran Hellerman<sup>4</sup>, Dafna Yahav<sup>1,3</sup>, Jonathan Cohen<sup>3,5</sup>, Ili Margalit<sup>4</sup>, Sharon Fisher<sup>3</sup>, Oren Zusman<sup>2,3</sup>, Hila Shaked<sup>1,3</sup> and Jihad Bishara<sup>1,3</sup>

- Retrospektif, kohort çalışması
- 2010-2015 yılları arasında, MRSA pnömonisi gelişen vakalar
- Vankomisin veya trimethoprim/sulfametaksazol tedavisi
- Eğilim skoru modeli kullanılarak eşleştirme yapılmış.
- Primer sonuçlar; 30. günde tüm nedenlere bağlı mortalite ve klinik başarısızlık değerlendirilmiş.

# Sonuçlar

**Table 2.** Outcomes of patients with MRSA pneumonia treated with trimethoprim/sulfamethoxazole versus vancomycin

Outcome	Trimethoprim/sulfamethoxazole group (N = 42)	Vancomycin group (N = 39)	P
<u>30 day mortality, n (%)</u>	11 (26.2)	20 (51.3)	<u>0.02</u>
Length of hospital stay (days), median (range)	23.5 (3–74)	33 (3–97)	0.72
<u>Clinical failure, n (%)</u>	15 (35.7)	23 (59.0)	<u>0.03</u>
Microbiological failure, n/N (%)	9/20 (45.0)	11/23 (47.8)	0.76

**Table 3.** Multivariable analysis for 30 day mortality

Variable	HR (95% CI)	P
Age	1.06 (0.99–1.12)	0.05
ICU	0.73 (0.13–4.08)	0.72
<u>Length of hospitalization</u>	0.95 (0.92–0.99)	<u>0.02</u>
<u>Charlson score</u>	1.31 (0.98–1.76)	<u>0.06</u>
Bedridden	1.45 (0.04–47.54)	
Ventilator-associated pneumonia	0.97 (0.24–3.84)	
Septic shock at onset	1.30 (0.32–5.19)	
Mechanical ventilation within 24 h of diagnosis	0.64 (0.17–2.41)	
MRSA bacteraemia	1.45 (0.15–13.37)	
Time to appropriate treatment	0.96 (0.83–1.11)	
Mixed sputum culture	1.94 (0.56–6.64)	
<u>Study arm (vancomycin versus trimethoprim/sulfamethoxazole)</u>	5.28 (1.50–18.60)	<u>0.009</u>

Vankomisin düzeyi 11/39

Vankomisin 15 mg/L: 7/11

Yan etkiler

Her iki grupta ABY birer vaka

TMP/SXT alan grupta 1 lökopeni

2 cilt reaksiyonu

**Table 4.** Propensity-score-matched characteristics of patients with MRSA pneumonia treated with trimethoprim/sulfamethoxazole versus vancomycin

Outcome	Trimethoprim/sulfamethoxazole group (N = 24), n (%)	Vancomycin group (N = 24), n (%)	P
30 day mortality	4 (16.7)	13 (54.1)	<u>0.007</u>
Clinical failure	6 (25)	14 (58.3)	<u>0.01</u>

# Sonuç olarak;

---

- MRSA pnömonisi tedavisinde TMP-SXT, vankomisinden daha üstün bulunmuştur.
- Daha güçlü kanıtlar elde etmek için büyük ölçekli prospektif, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.







ORIGINAL ARTICLE

N Engl J Med. 2018;378(9):797-808.

# Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock

B. Venkatesh, S. Finfer, J. Cohen, D. Rajbhandari, Y. Arabi, R. Bellomo, L. Billot, M. Correa, P. Glass, M. Harward, C. Joyce, Q. Li, C. McArthur, A. Perner, A. Rhodes, K. Thompson, S. Webb, and J. Myburgh, for the ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group\*

- Glukokortikoidler, 40 yıldan uzun süredir septik şok tedavisinde kullanılmaktadır.
- Etkinlik ve güvenilirlik hakkında yeterli kanıt bulunmamaktadır.
- Günümüzdeki klavuzlar, yeterli sıvı ve vazopressör tedaviye rağmen, hemodinamik durumu düzelmeyen hastada hidrokortizonları önermektedir(Zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi)

# ADRENAL Klinik Çalışması

---

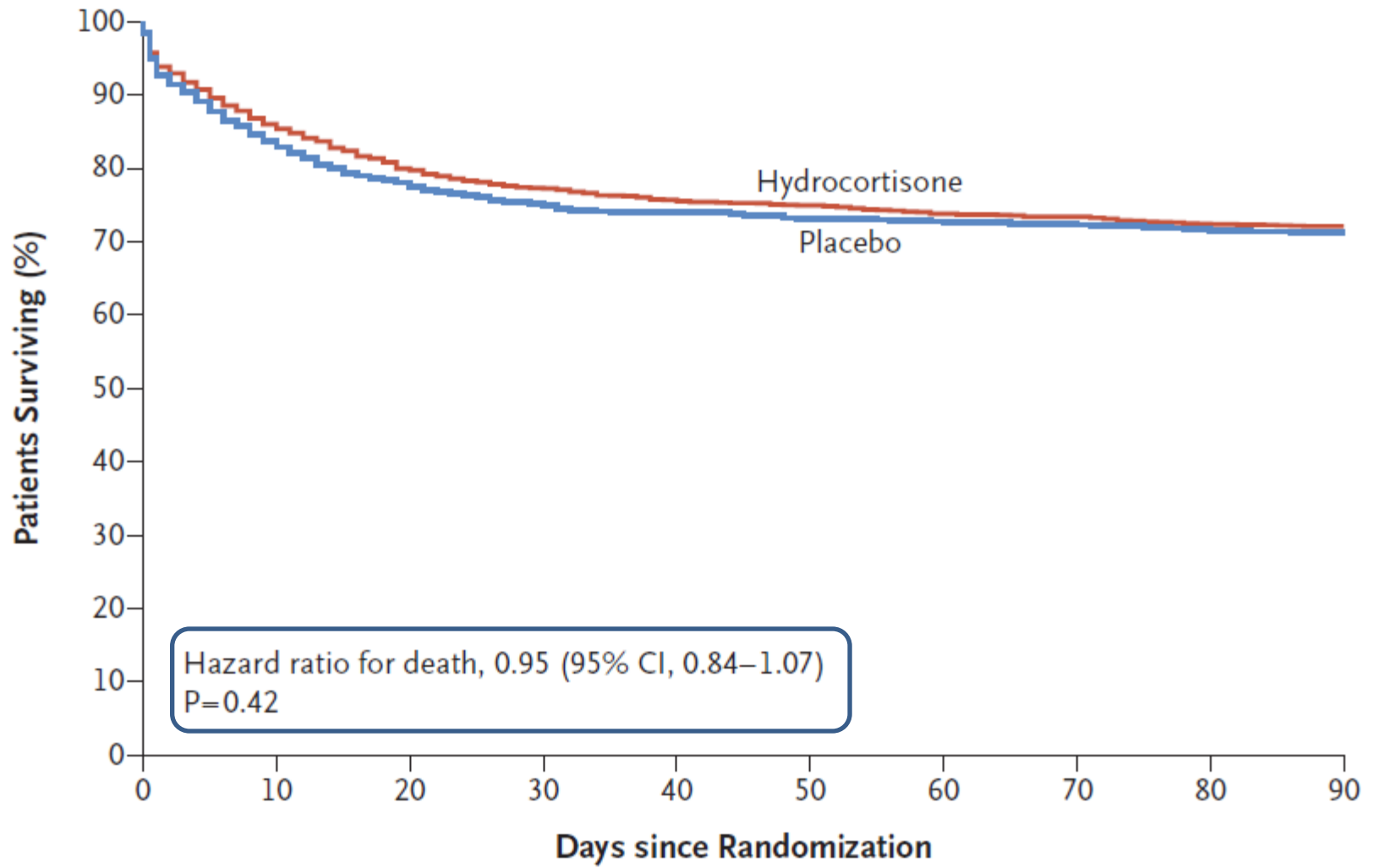
- Uluslararası, çift kör, paralel, randomize, kontrollü çalışma
- Yoğun bakımda mekanik ventilatöre bağlı septik şoktaki  $\geq 18$  yaş hastalar
  - İnfeksiyon düşünülen SIRS kriterleri  $\geq 2$  ve minimum 4 saat vazopressör veya inotropik tedavi alan hastalar
- Hidrokortizon 200 mg/gün devamlı infüzyon

# Sonuçlar

**Table 2. Outcomes.\***

Outcome	Hydrocortisone (N=1853)	Placebo (N=1860)	Odds Ratio, Hazard Ratio, or Absolute Difference (95% CI)	P Value
<b>Primary outcome</b>				
90-day mortality — no./total no. (%)	511/1832 (27.9)	526/1826 (28.8)	0.95 (0.82 to 1.10)†	0.50
<b>Secondary outcomes</b>				
28-day mortality — no./total no. (%)	410/1841 (22.3)	448/1840 (24.3)	0.89 (0.76 to 1.03)†	0.13
<u>Median time to resolution of shock (IQR) — days</u>	3 (2 to 5)	4 (2 to 9)	1.32 (1.23 to 1.41)‡	<0.001
Recurrence of shock — no. (%)	365 (19.7)	343 (18.4)	1.07 (0.94 to 1.22)†	0.32
<u>Median time to discharge from the ICU (IQR) — days</u>	10 (5 to 30)	12 (6 to 42)	1.14 (1.06 to 1.23)‡	<0.001
<u>No. of days alive and out of the ICU</u>	58.2±34.8	56.0±35.4	2.26 (0.04 to 4.49)§	0.047¶
<u>Median time to discharge from the hospital (IQR) — days</u>	39 (19 to NA)	43 (19 to NA)	1.06 (0.98 to 1.15)‡	0.13
<u>No. of days alive and out of the hospital</u>	40.0±32.0	38.6±32.4	1.45 (-0.59 to 3.49)§	0.16
<u>Median time to cessation of initial mechanical ventilation (IQR) — days</u>	6 (3 to 18)	7 (3 to 24)	1.13 (1.05 to 1.22)‡	<0.001
<u>No. of days alive and free from mechanical ventilation</u>	61.2±35.6	59.1±36.1	2.18 (-0.11 to 4.46)§	0.06
Recurrence of mechanical ventilation — no./total no. (%)	180/1842 (9.8)	154/1850 (8.3)	1.18 (0.96 to 1.45)†	0.11
<u>No. of days alive and free from renal-replacement therapy</u>	42.6±39.1	40.4±38.5	2.37 (-2.00 to 6.75)§	0.29
Use of renal-replacement therapy — no. (%)	567 (30.6)	609 (32.7)	0.94 (0.86 to 1.03)†	0.18
New-onset bacteremia or fungemia — no. (%)	262 (14.1)	262 (14.1)	1.00 (0.86 to 1.16)†	0.96
<u>Blood transfusion — no./total no. (%)</u>	683/1848 (37.0)	773/1855 (41.7)	0.82 (0.72 to 0.94)†	0.004

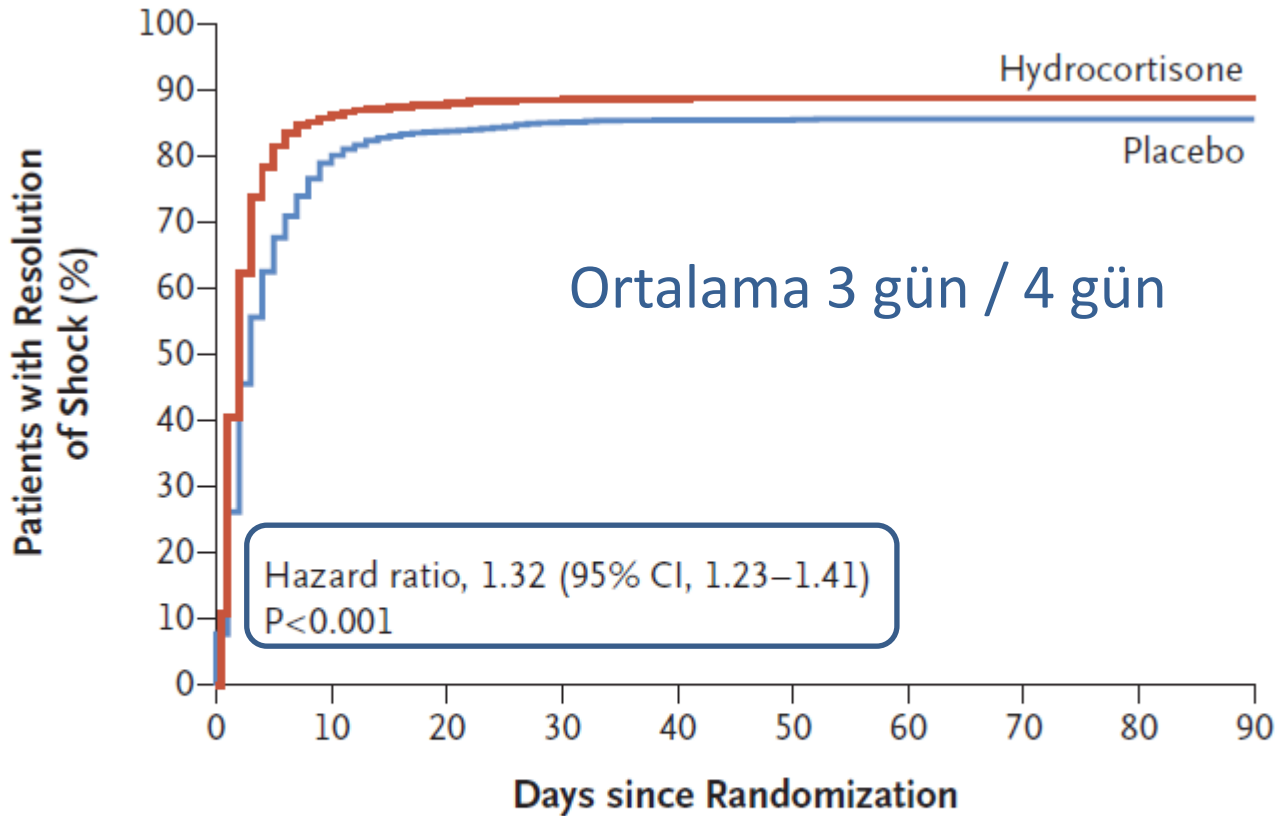
# Sağkalım



## No. at Risk

Hydrocortisone	1832	1591	1481	1418	1388	1374	1356	1348	1328	1321
Placebo	1826	1546	1433	1376	1354	1337	1330	1322	1312	1300

# Şokun iyileşmesine kadar geçen zaman



## No. at Risk

Hydrocortisone	1843	104	34	9	6	3	3	2	1	0
Placebo	1854	213	53	19	8	6	4	0	0	0

# Sonuç

---

- Hidrokortizon tedavisi, septik şoklu hastada 90 günlük mortaliteyi azaltmamaktadır.
- Hidrokortizon alan hastalarda şokun iyileşmesi daha hızlı ve kan transfüzyon ihtiyacı daha az bulunmuş.







# Stool Microbiota at Neutrophil Recovery Is Predictive for Severe Acute Graft vs Host Disease After Hematopoietic Cell Transplantation

Jonathan L. Golob,<sup>1,2</sup> Steven A. Pergam,<sup>1,2</sup> Sujatha Srinivasan,<sup>1</sup> Tina L. Fiedler,<sup>1</sup> Congzhou Liu,<sup>1</sup> Kristina Garcia,<sup>1</sup> Marco Mielcarek,<sup>3,4</sup> Daisy Ko,<sup>1</sup> Sarah Aker,<sup>1</sup> Sara Marquis,<sup>1</sup> Tillie Loeffelholz,<sup>1</sup> Anna Plantinga,<sup>5</sup> Michael C. Wu,<sup>6</sup> Kevin Celustka,<sup>1</sup> Alex Morrison,<sup>1</sup> Maresa Woodfield,<sup>1</sup> and David N. Fredricks<sup>1,2,7</sup>

- GVHH'den ölüm riski, transplanttan hemen sonra dışkı mikrobiyotasında düşük bakteri çeşitliliği ile ilişkilendirilmiştir.
- Bununla birlikte, GVHH riski ile ilişkili spesifik mikroorganizma türleri zayıf bir şekilde tanımlanmıştır.

# Materyal Metod

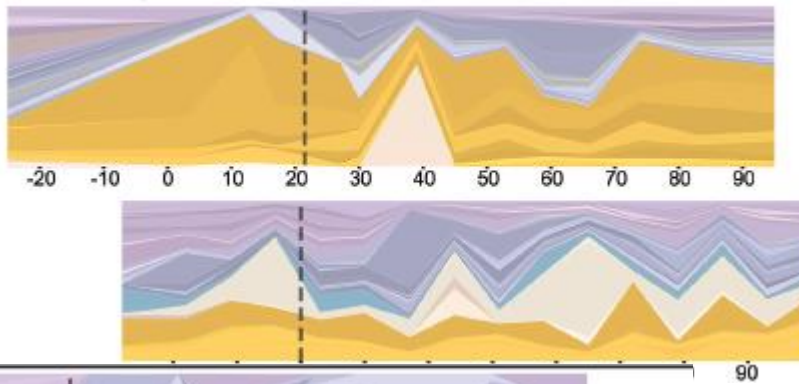
---

- Bu çalışmada ciddi akut GVHH: Evre IIb-IV
- Nötropeniden çıkış; mutlak nötrofil sayısı  $> 500$  nötrofil / $\text{mm}^3$ 'ün üçüncü günü olarak tanımlandı.
- Mutlak nötrofil sayısı  $< 500$  nötrofil/ $\text{mm}^3$  olan hastalar profilaktik levofloksasin almışlar.
- 66 HKHT hastasında transplantasyon öncesi-transplantasyondan 100 gün sonrasına kadar haftalık mikrobiyom analizi için örnek toplanmış.
- Örnekler 16S rRNA gen kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu ile çalışılmış.
- 36 HKHT donörde de mikrobiyom analizi yapılmış.

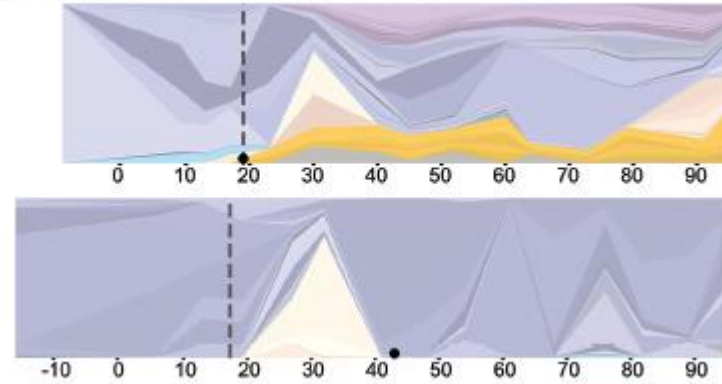
# A. HCT Donors **Alıcı ve verici mikrobiyom uyumu**



B. Recipient - No GVHD



C. Recipient - GVHD Grade 3-4



- Lachnospiraceae
- Ruminococcaceae
- Clostridiaceae
- Eubacteriaceae
- Peptostreptococcaceae
- Peptococcaceae
- Clostridiales Family XIII
- Defluviitaleaceae
- Oscillospiraceae
- Lactobacillaceae
- Streptococcaceae
- Enterococcaceae
- Bacillaceae
- Veillonellaceae
- Acidaminococcaceae
- Selenomonadaceae
- Erysipelotrichaceae
- Peptoniphilaceae
- Bifidobacteriaceae
- Actinomycetaceae
- Corynebacteriaceae
- Eggerthellaceae
- Coriobacteriaceae
- Bacteroidaceae
- Porphyromonadaceae
- Prevotellaceae
- Rikenellaceae
- Odoribacteriaceae
- Enterobacteriaceae
- Pasteurellaceae
- Pseudomonadaceae
- Desulfovibrionaceae
- Bdellovibrionaceae
- Campylobacteraceae
- Rhodospirillaceae
- Sutterellaceae
- Fusobacteriaceae
- Synergistaceae
- Akkermansiaceae

Ciddi akut GVHD olanlarda alıcı ve verici dışkısı mikrobiyomu arasındaki filogenetik farklılık fazla saptanmış.

E. GVHD Grade 3-4 + Steroid-Refractory

# Ciddi GVHH ile mikroorganizma tipi arasındaki ilişki

Organism	$\beta$ /SEM( $\beta$ )	<i>P</i> (corr)	Lineage
<u><i>Erysipelatoclostridium ramosum</i></u>	-1.7	2.92E-84	Firmicutes; Erysipelotrichia; Erysipelotrichales; Erysipelotrichaceae; Erysipelatoclostridium
<u><i>Bacteroides thetaiotaomicron</i></u>	-1.5	3.68E-82	Bacteroidetes/Chlorobi group; Bacteroidetes; Bacteroidia; Bacteroidales; Bacteroidaceae; Bacteroides
<u><i>Blautia luti</i></u>	-1.4	2.92E-83	Firmicutes; Clostridia; Clostridiales; Lachnospiraceae; Blautia
<u><i>Candidatus soleaferrea</i></u>	-1.4	9.82E-66	Firmicutes; Clostridia; Clostridiales; Ruminococcaceae
<u><i>Butyrivococcus</i> spp.</u>	-1.4	1.35E-64	Firmicutes; Clostridia; Clostridiales; Clostridiaceae
<u><i>Blautia</i> spp.</u>	-1.3	7.26E-76	Firmicutes; Clostridia; Clostridiales; Lachnospiraceae; Blautia
<u><i>Dorea</i> spp.</u>	-1.2	2.29E-64	Firmicutes; Clostridia; Clostridiales; Lachnospiraceae
<u><i>Ruminococcus</i> spp.</u>	-1.2	1.08E-44	Firmicutes; Clostridia; Clostridiales; Ruminococcaceae
<u><i>Clostridium clostridioforme</i></u>	-1.2	2.17E-54	Firmicutes; Clostridia; Clostridiales; Lachnospiraceae; Fusicatenibacter
<u><i>Bacteroides ovatus</i></u>	-1.2	8.73E-69	Bacteroidetes/Chlorobi group; Bacteroidetes; Bacteroidia; Bacteroidales; Bacteroidaceae; Bacteroides
<u><i>Bacteroides caccae</i></u>	-1.0	3.33E-51	Bacteroidetes/Chlorobi group; Bacteroidetes; Bacteroidia; Bacteroidales; Bacteroidaceae; Bacteroides
<u><i>Roseburia hominis</i></u>	1.0	1.82E-39	Firmicutes; Clostridia; Clostridiales; Lachnospiraceae; Roseburia
<u><i>Eisenbergiella</i> spp.</u>	1.0	3.96E-45	Firmicutes; Clostridia; Clostridiales; Lachnospiraceae
<u><i>Veillonella parvula</i></u>	1.0	2.32E-38	Firmicutes; Negativicutes; Selenomonadales; Veillonellaceae; Veillonella
<u><i>Enterococcus faecium</i> or <i>hirae</i>-like</u>	1.1	2.56E-61	Firmicutes; Bacilli; Lactobacillales; Enterococcaceae; Enterococcus
<u><i>Lactobacillus salivarius</i></u>	1.1	3.94E-48	Firmicutes; Bacilli; Lactobacillales; Lactobacillaceae; Lactobacillus
<u><i>Lactobacillus fermentum</i></u>	1.2	1.02E-66	Firmicutes; Bacilli; Lactobacillales; Lactobacillaceae; Lactobacillus
<u><i>Bacteroides dorei</i></u>	1.3	1.59E-82	Bacteroidetes/Chlorobi group; Bacteroidetes; Bacteroidia; Bacteroidales; Bacteroidaceae; Bacteroides
<u><i>Solobacterium moorei</i></u>	1.3	1.93E-40	Firmicutes; Erysipelotrichia; Erysipelotrichales; Erysipelotrichaceae; Solobacterium
<u><i>Rothia mucilaginosa</i></u>	1.4	1.05E-57	Actinobacteria; Actinobacteria; Actinobacteridae; Actinomycetales; Micrococcineae; Micrococcaceae; Rothia

# Sonuç

---

- Dışkı mikrobiyotasının, transplantasyon sonrası nötropeniden çıkma zamanında değerlendirilmesi, akut ciddi GVHH gelişme riskini tahmin etmek için yararlı olabileceği gösterilmiş.
- Dışkı mikrobiyotası;
  - Hangi HKHT hastalarının şiddetli akut GVHH gelişmesi olasılığını belirlemek için,
  - Bu hastalara preemptif immünomodülatör ajanların kullanımı veya bağırsak mikrobiyal topluluklarını düzenleme gibi alternatif tedaviler için yararlı olabilir.







# Clindamycin Affects Group A *Streptococcus* Virulence Factors and Improves Clinical Outcome

Federica Andreoni,<sup>1,a</sup> Claudia Zürcher,<sup>1,a</sup> Andrea Tarnutzer,<sup>1,a</sup> Katrin Schilcher,<sup>1</sup> Andrina Neff,<sup>1</sup> Nadia Keller,<sup>1</sup> Ewerton Marques Maggio,<sup>2</sup> Claire Poyart,<sup>4</sup> Reto A. Schuepbach,<sup>3</sup> and Annelies S. Zinkernagel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, <sup>2</sup>Division of Clinical Pathology, and <sup>3</sup>Division of Surgical Intensive Care, University Hospital Zurich, University of Zurich, Switzerland; and <sup>4</sup>Centre national de référence des Streptocoques, INSERM 1016, Université Paris Descartes, France

- Nekrotizan fasiit tedavisinde protein sentezi inhibitörü etkisi olan antibiyotikler önerilmektedir (IDSA 2014).
- Randomize kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır.
- Klindamisin (KLI) penisilinin aksine, in vitro ve fare modellerinde sabit büyüme-faz bakterileri üzerine etkili olduğu gösterilmiştir.
- Ek olarak KLI, grup A Streptococcus (GAS) süper antijenler gibi bakteriyel proteinlerin üretimini inhibe eder.

# Amaç

---

- Nekrotizan fasiit tedavisinde KLI-duyarlı ve KLI dirençli GAS M1 klinik izolatlarında KLI etkinliğini göstermek,
- Klindamisinin farklı dozlarda infeksiyonun ilk döneminde önemli virulans faktörlerinden tutunmada etkili olan **hyaluronik asid kapsülü** ve streptokokkal pirojenik ekzotoksin B (**SpeB**) ve invazyonda etkili olan streptolizin O (**SLO**), hücre dışı **DNaz Sda1** ve *S. pyogenes* hücre zarf proteaz (**SpyCEP**) aktivitelerini araştırmak amaçlanmıştır.

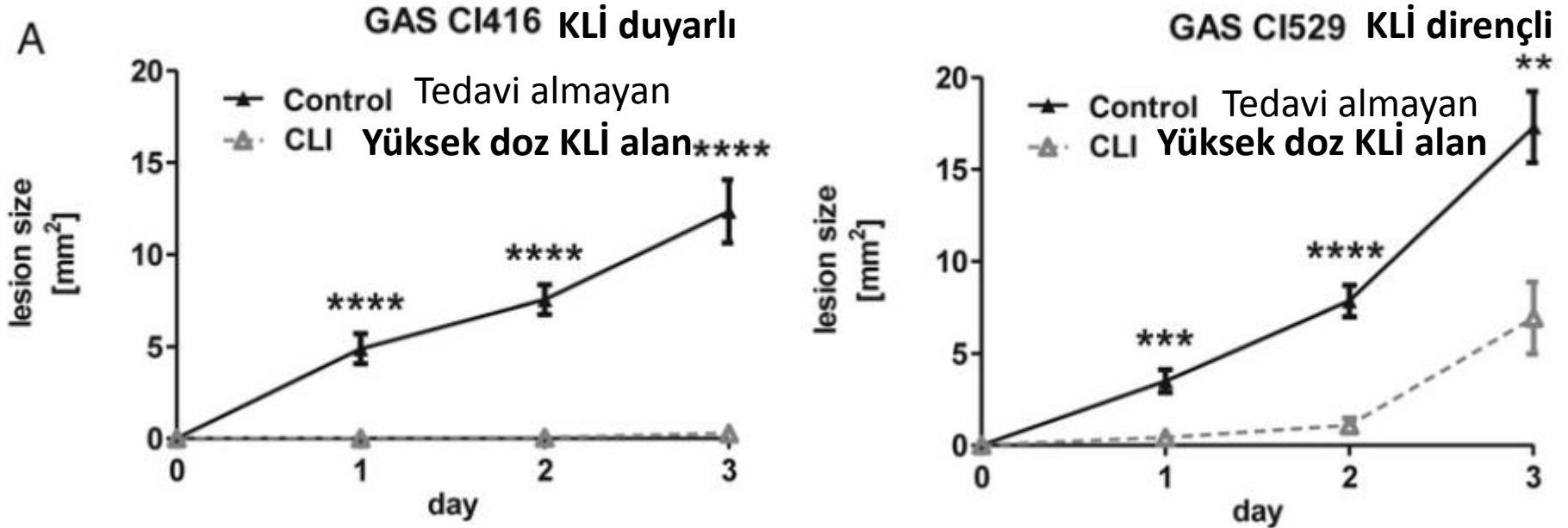
# Fare infeksiyon modeli

---

- Fare infeksiyon modeli
  - GAS M1 klinik izolatları CI416 (KLİ duyarlı) veya CI529 (KLİ dirençli) fareye s.c. injekte edilmiş.
  - Düşük-doz KLİ (75 ng/fare günde iki kez intraperitoneal
  - Yüksek-doz KLİ (100 µg/fare günde iki kez intraperitoneal
- Hasta
  - Cerrahi debridman (ilk başvuruda)
  - Hasta seftriakson 2gr + KLİ 4 x 900 mg iv
  - 2. ve 4. günlerde cerrahi debridman

# Fare nekrotizan fasiit modeli

İnfeksiyondan 3 gün sonra cilt lezyon boyutu

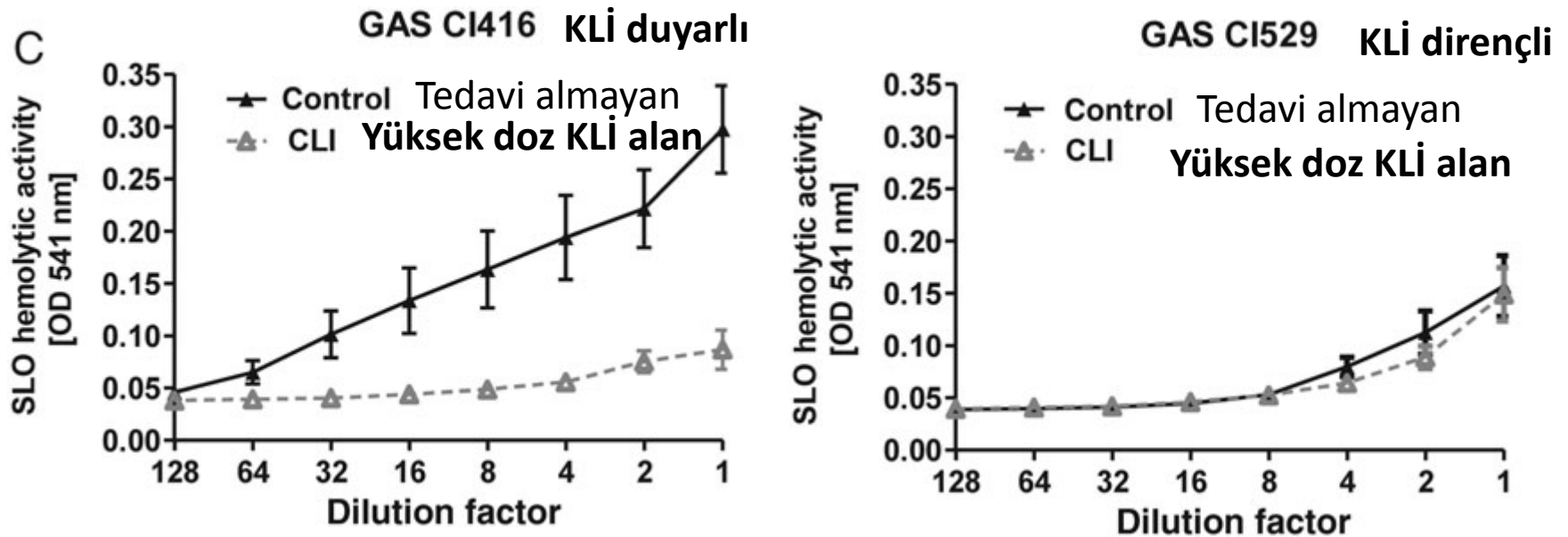


Bakteriyel yük hafif azalmış

**KLi alan grupta, cilt lezyon boyutu önemli oranda küçülmüş.**

# Fare nekrotizan fasiit modeli

## SLO hemolitik aktivite

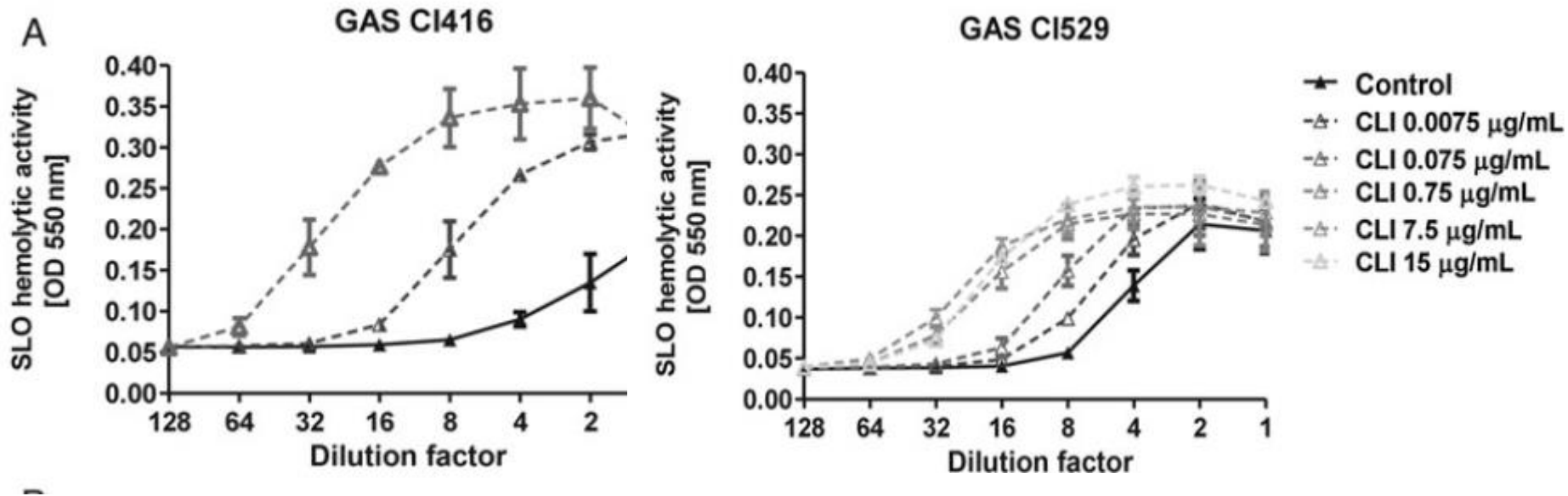


SLO aktivitesi her iki grupta azaldığı tespit edildi.



# Fare nekrotizan fasiit modeli

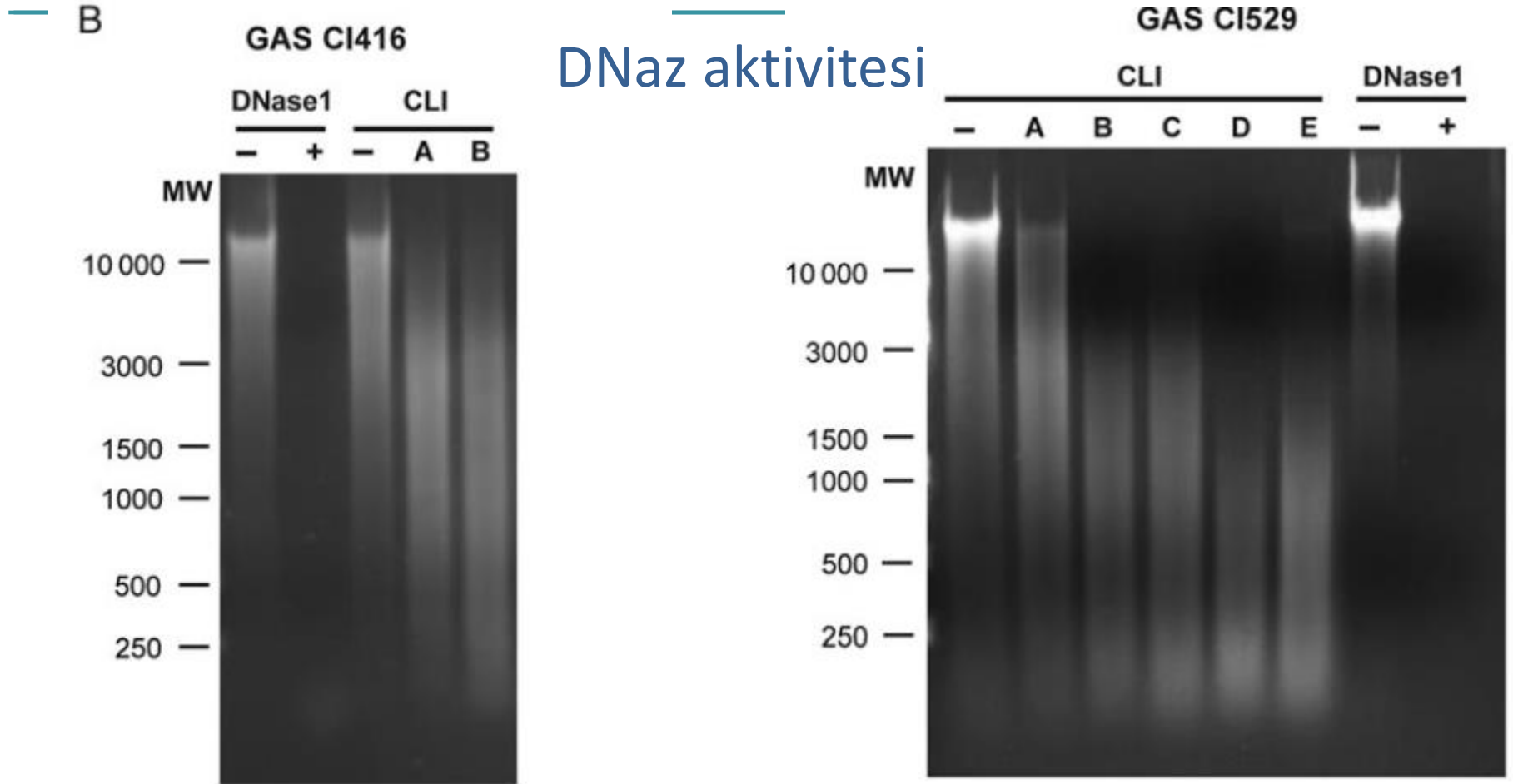
## SLO hemolitik aktivite



Klindamisinin subinhibitör konsantrasyonları SLO aktivitesini artırmış.



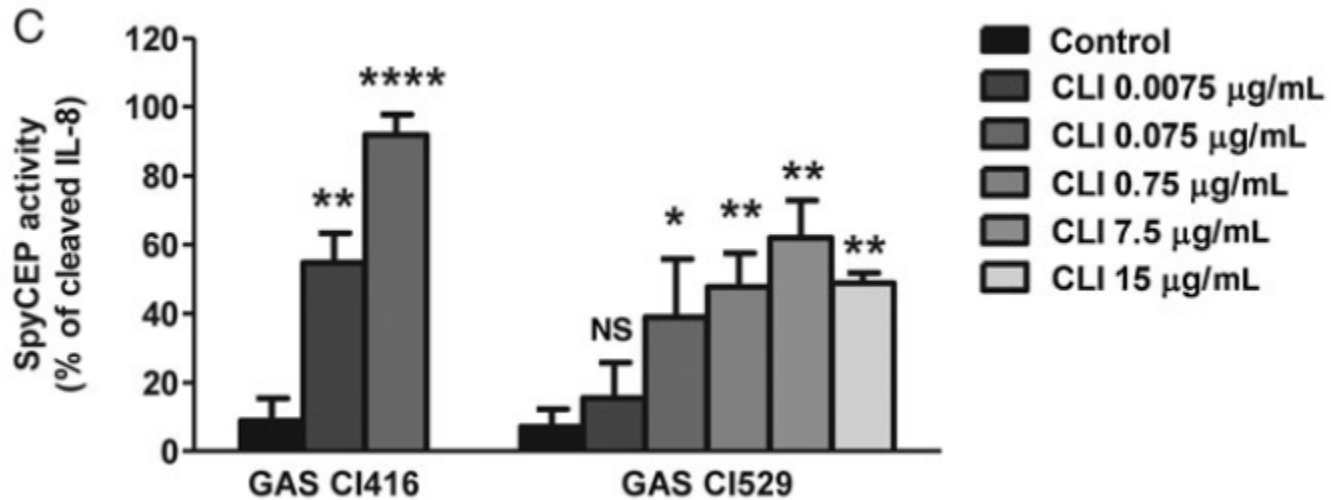
# Fare nekrotizan fasiit modeli



**Klindamisinin subinhibitör konsantrasyonları DNaz aktivitesini artırmış**

# Fare nekrotizan fasiit modeli

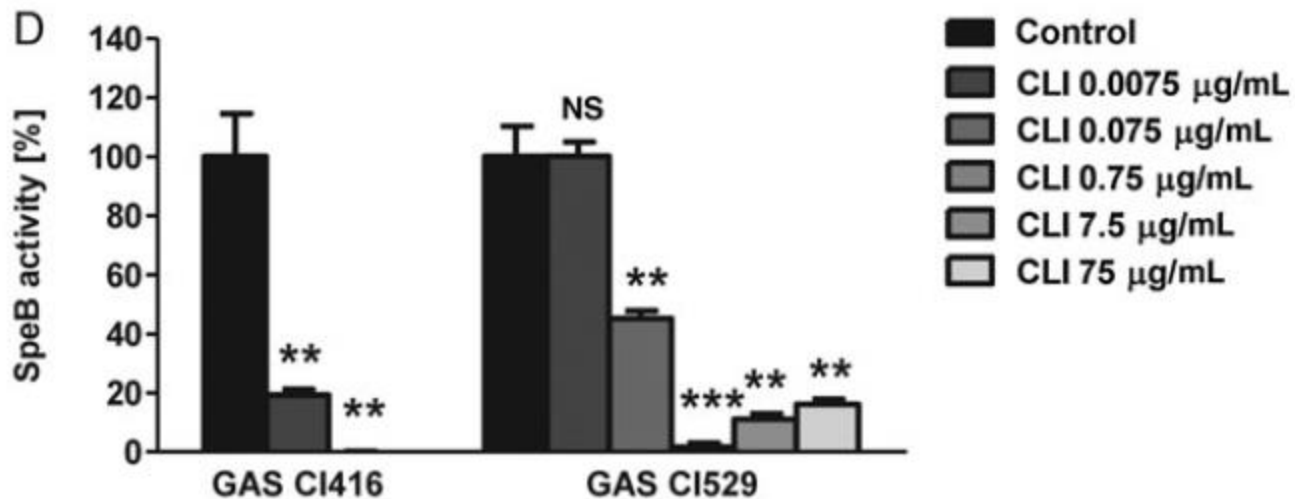
## S. pyogenes hücre zarf proteaz (SpyCEP) aktivitesi



**Klindamisinin subinhibitör konsantrasyonları SpyCEP aktivitesini artırmış.**

# Fare nekrotizan fasiit modeli

## Streptokokkal pirojenik ekzotoksin B (SpeB) aktivitesi



**SpeB aktivitesi, hızla azalmış.**

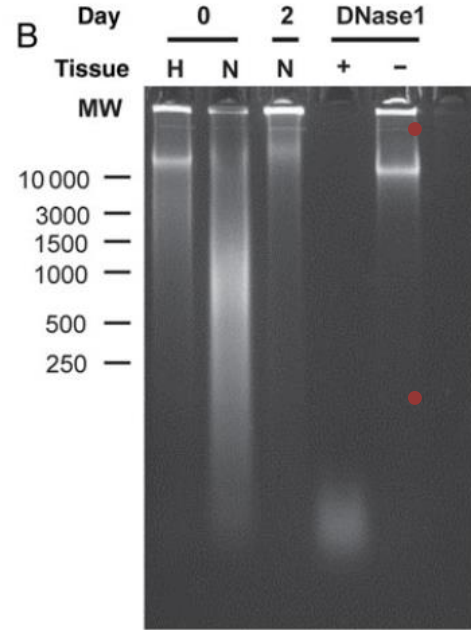
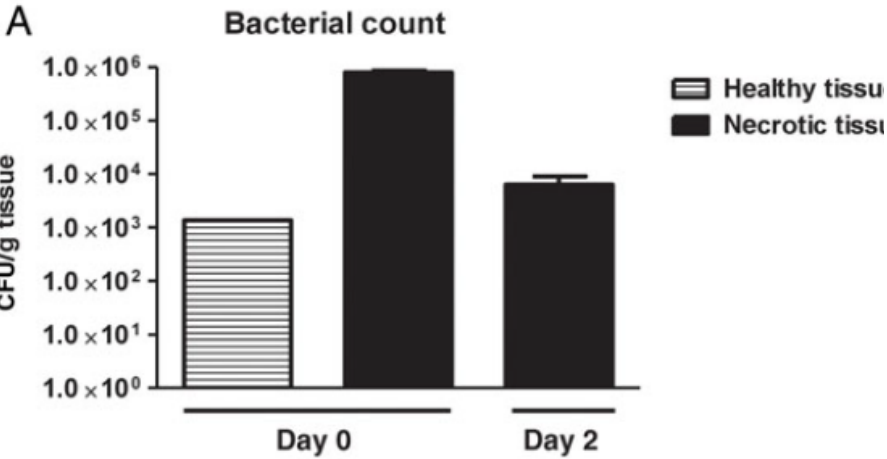
\*P < .05, \*\*P < .01, \*\*\*P < .001, and \*\*\*\*P < .0001

# Fare nekrotizan fasiit modeli

---

- KLİ duyarlı ve dirençli infeksiyonlarda yüksek doz KLİ tedavisinden sonra DNaz aktivitesi, SLO hemolitik aktivite ve lezyon büyüklüğü azaldığı gösterilmiş.
- KLİ duyarlı ve KLİ-dirençli klinik izolatlarda inhibitör konsantrasyonların altındaki bir dozda KLİ uygulanması, GAS virülans faktörlerinin aktivitesinin artmasına yol açtığı gösterilmiş.

# Nekrotiazan fasiitli hasta



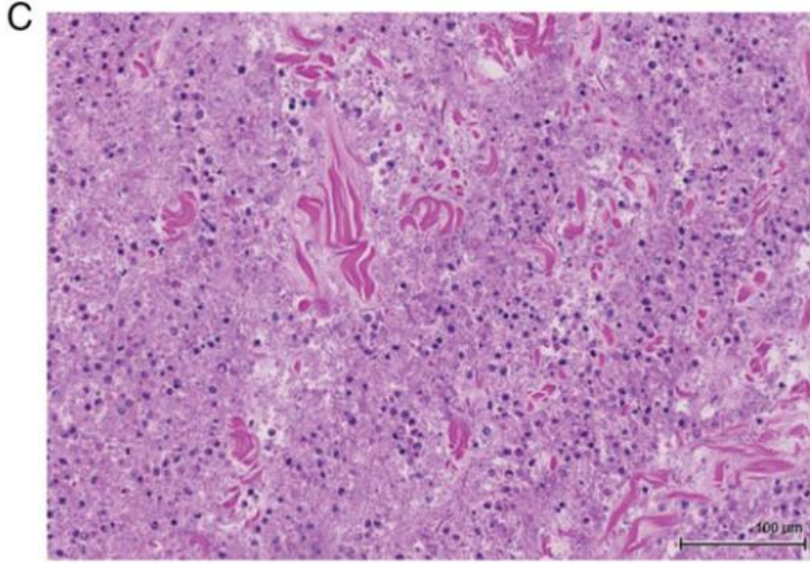
DNaz aktivitesi, yüksek bakteri sayısı olan dokuda daha belirgin

Canlı bakterilerin izolasyonunun devam etmesine rağmen, ikinci günde DNaz aktivitesi tamamen kaybolmuş.

Bakteriyel yük nekrotik dokuda  $10^6$  cfu/g, sağlam dokuda  $>10^3$  cfu/g

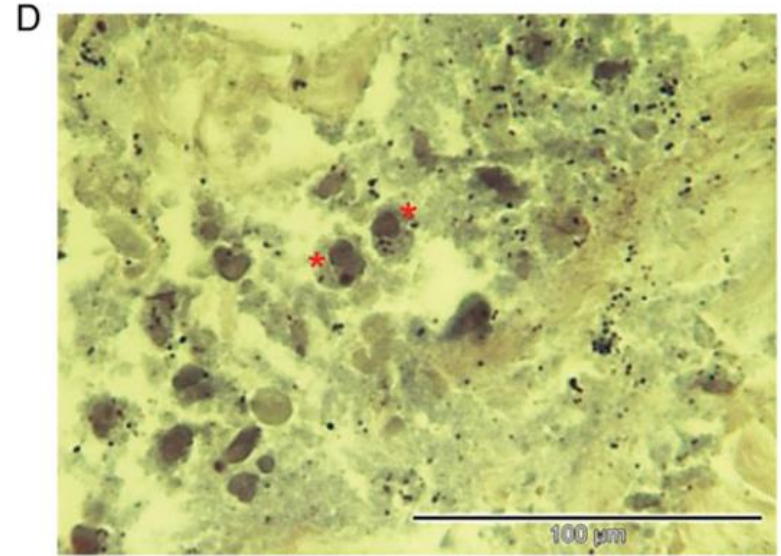
Nekrotik dokuda KLI konsantrasyonlarının infeksiyondan sorumlu suşun MİK değerinden yaklaşık 10 kat daha yüksek bulunmuş.

# Nekrotizan fasiitli hasta



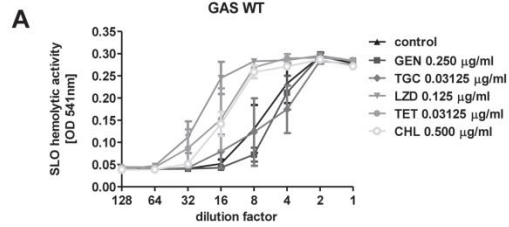
Histolojik deęerlendirmede ilk gün alınan dokuda nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu yoğun

Hastanın yarası 9. günde kapanmış, hasta 18. günde taburcu edilmiş.

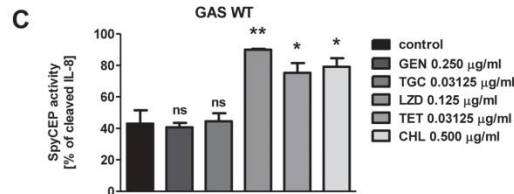
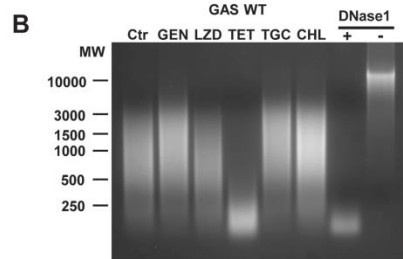


Brown Brenn boyamasında, hücre içi gram-pozitif koklar görülmüş.

# Protein sentez inhibitörü diğer antibiyotikler



KLİ dirençli GAS suşlarında linezolid, tetrasiklin, gentamisin, tigesiklin ve kloramfenikol MİK değerlerinin altında düşük doz kullanıldığında, **linezolid, tetrasiklin ve kloramfenikolün virülans faktörlerini arttırdığı** gösterilmiştir.





# Tartışma

---

- Bu çalışmada KLİ GAS virölans faktörlerinin aktivitesini azaltması ile ilk kez nekrotizan fasiitli hastaların tedavisine KLİ eklenmesinin yararı gösterilmiş.
- Bu bulgular, IDSA rehberinde belirtilen nekrotizan fasiitli hastaların KLİ eklenme önerisini daha da güçlendirmiştir.

# Tartışma

---

- Yüksek doz KLİ; indüklenebilir ve yapısal olarak KLİ-dirençli suşların varlığında bakterileri tamamen yok edememesine rağmen, KLİ duyarlılığından bağımsız olarak GAS'a bağlı infeksiyonun tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir.
- KLİ inhibitör konsantrasyonların altında bir dozla uygulandığında GAS virülans faktörlerinin protein ekspresyonu ve aktivitesi artmaktadır.
- Subinhibitör konsantrasyonları, virülans faktörlerinin aktivitesini artırarak, daha virülan GAS ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

# Sonuç

---

- Nekrotizan fasiit tedavisinde bakterisidal etkili bir beta-laktam antibiyotikle birlikte virülans faktörlerin aktivitesini inhibe eden uygun dozda bir protein sentez inhibitörü antibiyotik eklenmesi yararlı gözükmemektedir.
- Bu çalışmadaki veriler, nekrotizan fasiit tedavisinde cerrahi debridmana ek olarak etkilenen **dokuda MİK değerlerin üstüne çıkacak seviyede yüksek doz KLI'nin** en kısa zamanda uygulanması gerektiğini göstermektedir.





TEŞEKKÜR EDERİM