**Revize edilen(yeniden gözden geçirilen) Aminoglikozit Sınır Değerlerinin Uygulanmasına ve Kullanımına ilişkin Rehber Doküman**

 **Ocak 21, 2020**

**Giriş**

Aminoglikozitlerin (AG) farmakokinetik/farmakodinamik özelliklerinin ve hedefe ulaşma hızlarının ayrıntılı bir şekilde yeniden incelenmesinin ardından, EUCAST aminoglikozit sınır değerlerini yeniden ele almıştır(1). EUCAST Yönetim Kurulu (Steering Committee), aminoglikozitler her ne kadar genellikle diğer antibiyotikler ile birlikte kullanılıyorsa da, aminoglikozit sınır değerlerini irdelemek üzere monoterapi olarak kullanıldığı çalışmalardaki AG etkinliğine odaklanan mevcut literatürü gözden geçirmiştir(2).

Bu gözden geçirme, aminoglikozitler için uygun hedefler olan doğal (wild type=WT) türlere karşı eski dozajların hedefe ulaşma hızlarının düşük olduğunu açıkça ortaya koymuştur. WT izolatların çoğunu kapsayacak yeni yüksek doz rejimlere gereksinim vardır ki bunlar dahi bazen hepsini kapsayamamaktadır.

**Revize edilen Aminoglikozit Sınır Değerlerinin Kullanımı**

**Sistemik sınır değerler**

Sistemik AGler, genellikle sepsis ve ağır sepsis gibi ciddi enfeksiyonlarda kullanılırlar. Revize edilen sınır değerler, AGlerin bu tür enfeksiyonlarda hemen her zaman diğer antibiyotikler ile kombine edildiğini göz önünde bulundurmalıdır. Bu değerler, Sınır Değer Tablolarında Not 2 ve parantez içinde bu değerlerin gerçek sınır değerler olmasından çok MİK ve inhibisyon zon değerlerinin ilgili AGye kazanılmış direnç mekanizması olan izolatları ekarte etmek üzere yorumlanması amacıyla verilmiştir.

Not 1/A

Aminoglikozitler, sistemik enfeksiyonlarda diğer aktif tedavi yöntemleri ile birlikte kullanılmalıdır. Bu durumda, parantez içindeki değer WT ve kazanılmış direnç mekanizması olan izolatları birbirinden ayırt etmek için kullanılmalıdır.

‘’ Diğer aktif tedavi yöntemleri’’, örneğin diğer bir antibiyotik, cerrahi ya da diğer işlemler veya bunların kombinasyonu olabilir. Ancak, kullanılacak diğer antibiyotiğe patojenin duyarlı olması önemlidir. EUCAST, Not 1/A’ daki metnin laboratuvarın revize sınır değerleri uygulamaya koymasının ardından rapora bir yorum olarak eklenmesini önermektedir.

**Aminoglikozit dozajı**

Aminoglikozit dozajı, ilk AG piyasaya çıktıktan sonra, 50 yıldan fazla bir zaman diliminde çeşitli değişikliklere uğramıştır. Başlangıçta AGler esas olarak intramuskuler olarak verilmiş ve günde üç kez uygulanmıştır. Zaman içinde IV uygulama benimsenmiş ve genellikle günde 1-2 enjeksiyona geçilmiştir. Gentamisin, tobramisin ve netilmisin dozları, 3 mg/kg/günden 4.5 e daha sonra da 6 veya 7 mg/kg/güne yükselmiştir. Yeni EUCAST aminoglikozit rehberini dayanak gösteren ) farmakokinetik/farmakodinamik modelleme, ideal vücut ağırlığına göre mg/kg ‘ı kullanmaktadır. Yağsız vücut ağırlığı veya benzeri(boy ± ağırlık ve gerçek vücut ağırlığını baz alan formüller kullanarak) ve aynı zamanda böbrek fonksiyonları dikkate alınarak doz ayarlaması önerilmektedir(3)

Amikasin yıllar içinde 15,20 ve 25 mg/kg/gün dozlarında uygulanmıştır. Ancak; PK/PD hedefleri aynı olmakla birlikte gentamisin, tobramisin ve netilmisin kıyasla amikasinin 4 kat daha az etkindir, amikasin dozu 4 kat fazla olmalıdır. Bu, normalde reçete edilen amikasinden ve Avrupa veya FDA kılavuzlarından daha yüksektir(4-8).EUCAST, özellikle ciddi sistemik enfeksiyonlarda, burada listelenen dozlardan daha düşük dozların hedef türlerin WT popülasyonlarına yeteri kadar ulaşamadığından endişe etmektedir. Bu durum, diğer aminoglikozitlere kıyasla daha düşük dozlarda kullanma alışkanlığı olan yerlerde, amikasin için çok daha fazla sorun oluşturmaktadır (9).

Aminoglikozitleri, diğer antibiyotikler ile kombinasyon tedavisinde kullanılırken daha düşük dozlarda verilmesinin başarılı olacağına ilişkin kanıtlar net değildir; doğal olarak kombinasyon tedavisinin amacı etkenin her bir ilaca optimal düzeyde maruz kalmasını sağlamaktır.

**İdrar yolu kaynaklı enfeksiyonlarda sınır değerler ve doz ayarlama**

Aminoglikozitler, böbrek dokusunda ve idrarda konsantre olurlar. Bu nedenle alt ve komplike olmayan üst idrar yolu enfeksiyonlarında düşük dozların kullanılması uygun olabilir(5-8). Primer olarak ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarda olduğu gibi aminoglikozitlerin de diğer antibiyotiklere direnç nedeniyle zaman zaman komplike olmayan enfeksiyonlarda kullanımı söz konusu olabilir.

Ancak, idrar yolu kaynaklı enfeksiyonlar için uygun dozajlar net ve kesin olarak ortaya konamamıştır; çünkü PK-PD verilerinin önemli bir bölümü sistemik enfeksiyonlarda (fare uyluk ve akciğer modelleri) aminoglikozit kullanımına yönelik olarak elde edilmiştir. EUCAST, bu enfeksiyonlarda gentamisin ve tobramisin için en az 4.5 mg/kg/gün veya amikasin için 20 mg/kg/gün dozlarının kullanımını önermektedir.

**v 10.0 Sınır Değer Tabloları**

Revize edilen sınır değerler ve dozlar, ilgili mikroorganizmaların bilinen MİK dağılımları ve PK/PD hesaplamalarına dayanmaktadır. Hesaplamalar, aminoglikozitlerin monoterapi olarak kullanılacağını ve ağır hastalarda terapötik ilaç düzeyi izlemi ve doz ayarlamalarından önceki başlangıç dozlarını dikkate almaktadır. Ancak, bu dozajlar klinik uygulamalarda veya düzenleyici dokümanlarda yer almadığı için EUCAST dozları daha netleştirmek için ileri ve detaylı analizler yapmaya devam edecektir.

**Kaynaklar**

1. USCAST. Aminoglycoside in vitro susceptibility test interpretation criteria evaluations. Version 1.3, 2019. https://app.box.com/s/un3r9bjyulkecbeu3uji34i5c9mbkii7

2. Vidal L, Gafter-Gvili A, Borok S, Fraser A, Leibovici L, Paul M. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2007;60(2):247-57. doi: 10.1093/jac/dkm193

3. Pai MP, Nafziger AN, Bertino JS. Simplified estimation of aminoglycoside pharmacokinetics in underweight and obese adult patients. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:4006+11.

4. Amikacin, gentamicin and tobramycin product labels at <https://www.medicines.org.uk/emc>

 5. Amikacin, gentamicin and tobramycin product labels at <https://labels.fda.gov/ingredientname.cfm>

6. Wie SH, Kim HW, Chang UI. Use of gentamicin for women with community-acquired uncomplicated acute pyelonephritis caused by gentamicin-susceptible or -resistant Escherichia coli: 10-year experience. Microb Drug Resist. 2013 Aug;19(4):316-22. doi: 10.1089/mdr.2012.0140.

7. Wie SH, Kim HW, Chang UI. Effects of gentamicin monotherapy for the initial treatment of communityonset complicated non-obstructive acute pyelonephritis due to Enterobacteriaceae in elderly and nonelderly women. Clin Microbiol Infect. 2014 Nov;20(11):1211-8. doi: 10.1111/1469-0691.12711.

8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing. Published: 31 October 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng111>

9. Jenkins A, Thomson AH, Brown NM, Semple Y, Sluman C, MacGowan A, Lovering AM, Wiffen PJ; (BSAC Working Party on Therapeutic Drug Monitoring). Amikacin use and therapeutic drug monitoring in adults: do dose regimens and drug exposures affect either outcome or adverse events? A systematic review. J Antimicrob Chemother. 2016;71(10):2754-9. doi: 10.1093/jac/dkw250