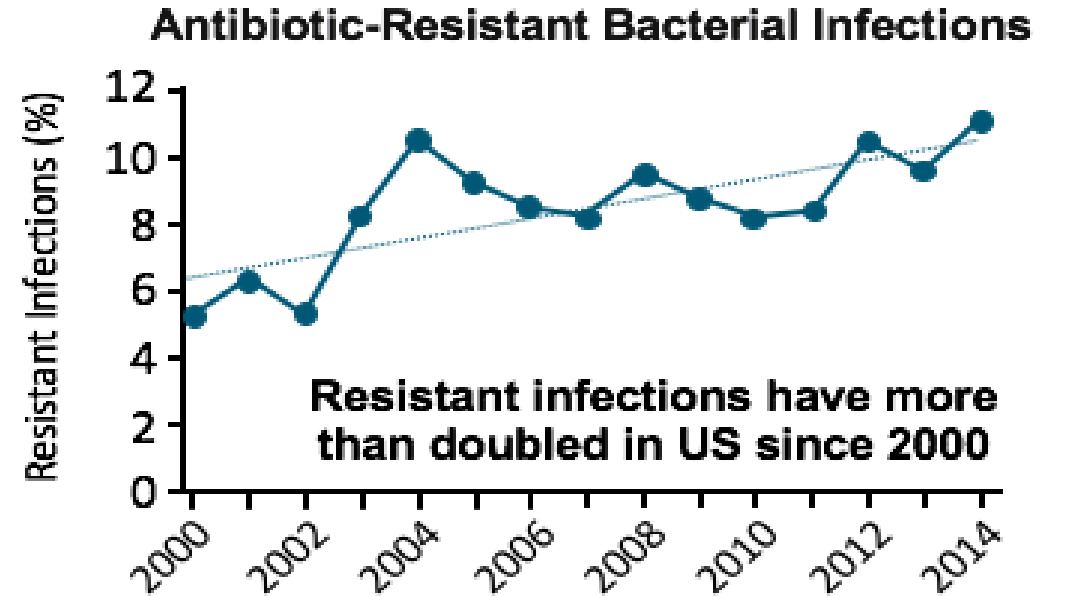


Dirençli Gram(-) Bakteri Enfeksiyonlarında Kombinasyon Tedavileri

Doç. Dr. Elif Tükenmez Tigen
Marmara Üniversitesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

Direnç Tüm Dünyanın Problemi!!!

- Antibiyotik dirençli bakteriyel enfeksiyonlar tüm dünyada ↑
- Yılda 2.2 milyon dolar harcama
- 2050 ile beklenen rakamlar
 - Yılda 10 milyon ölüm
 - 60-100 trilyon dolar global kayıp
 - 300 milyon erken ölüm



1. Thorpe KE, et al. Health Aff (Millwood). 2018;37:662-669.

2. Review on Antimicrobial Resistance. Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. 2014.

Nazokomiyal ÇİD Gr(-) Bakterilerin Durumu

CDC: Dirençli Gram(-) Bakteri Enfeksiyonlarının Tehdit Durumu

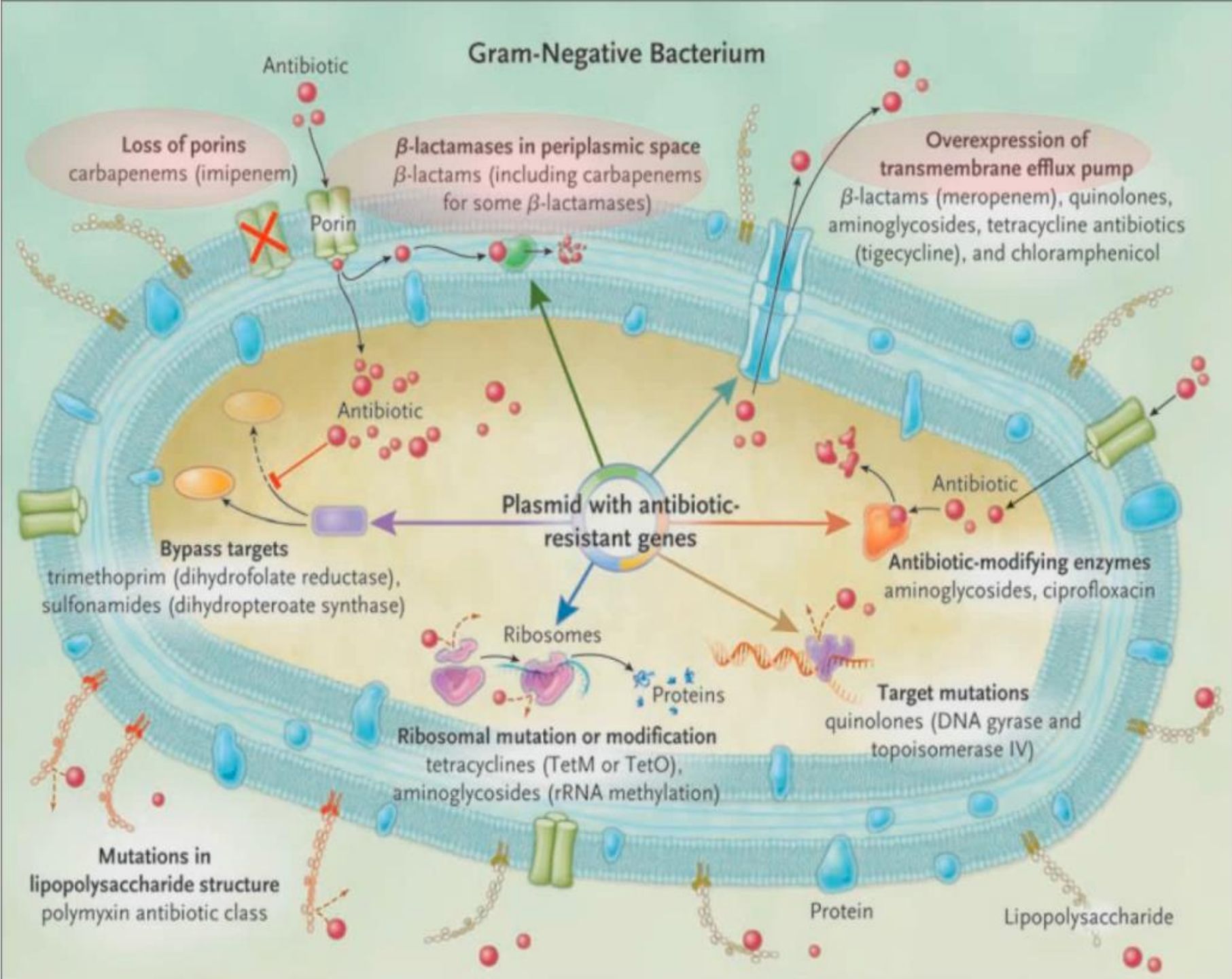
Tehdit Durumu	Enfeksiyon
Acil	Carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> * (CRE)
Ciddi	ESBL-producing <i>Enterobacteriaceae</i> Multidrug-resistant <i>Acinetobacter</i> Multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

WHO: Yeni Antibiyotik üretimi listesinde öncelikli Gram(-) Bakteriler

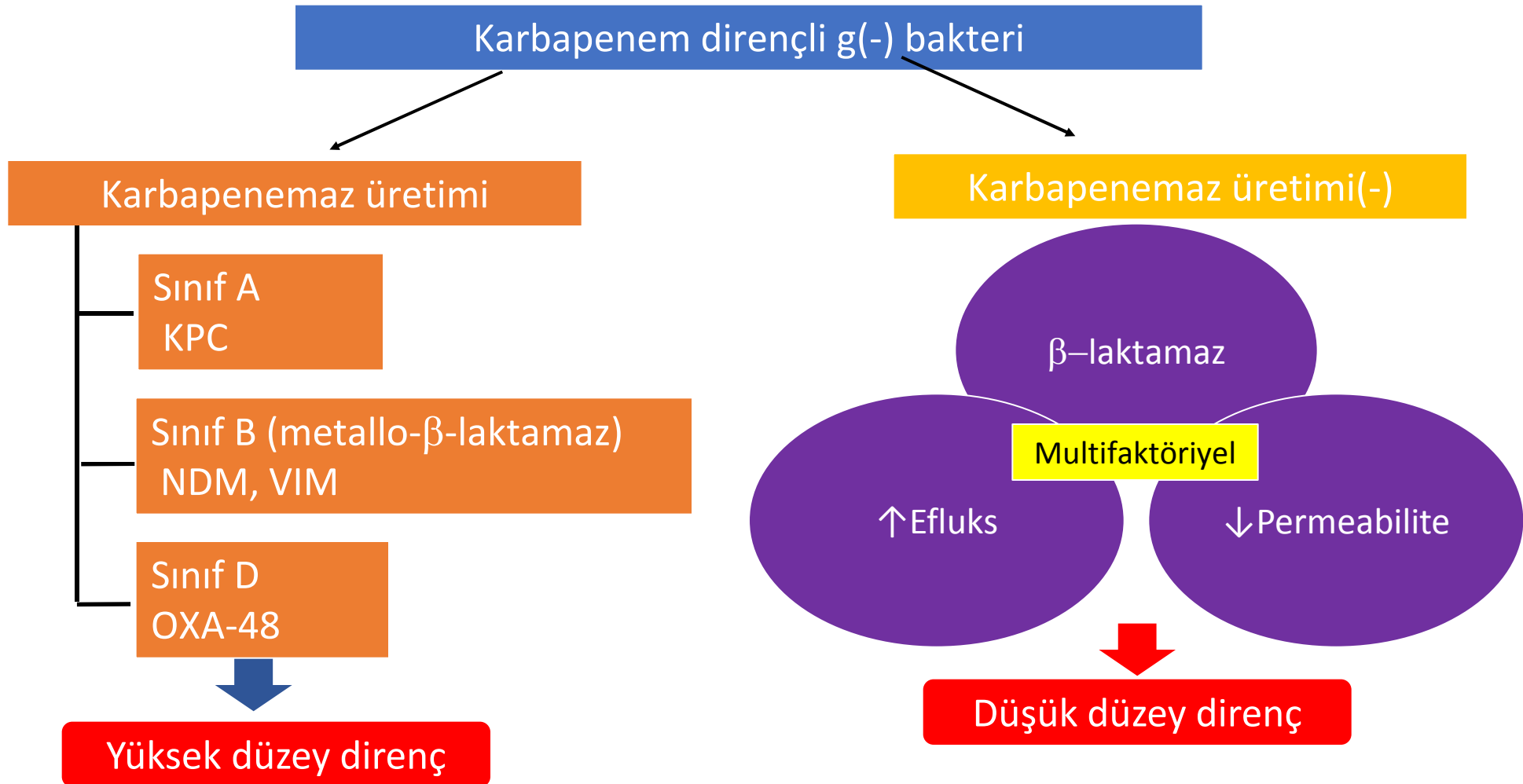
Öncelik Durumu	Enfeksiyon
Kritik	Carbapenem-resistant, ESBL-producing <i>Enterobacteriaceae</i> Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

- ESKAPE patojenler: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, ve *Enterobacter* spp

- β -lactamases with carbapenemase activity: KPC, OXA-48, NDM, VIM, IMP
- Loss of porins: OmpK35 & ompK36 in *K. pneumoniae*
- Efflux pumps: AcrAB-TolC



Karbapenem Direnci



CDC Mortalite Oranları

Enfeksiyon	Yıllık Ölüm sayısı
CRE	610
ESBL-producing <i>Enterobacteriaceae</i>	1700
MDR <i>Acinetobacter</i>	500
MDR <i>P aeruginosa</i>	440

1. CDC. Antibiotic Resistance Threats. 2013. 2. Falagas ME, et al. Emerg Infect Dis. 2014;20:1170-1175.

ÇiD gr(-) lerde BetaLaktam Kombinasyon Tedavileri

- **Seftalozan-tazobaktam**
- **Sefepim-tazobaktam**
- **Aztreonam-avibaktam**
- **Seftoralin-avibaktam**
- **İmipenem-relebaktam**
- **Meropenem-vaborbaktam**
- **Sefepim-zidebaktam**
- **Meropenem-nacubaktam**

Yakın zamanda onaylanmış antibiyotikler

Kombinasyon	İçerik	Endikasyon	İn vitro aktivite	Dikkat edilecek durumlar
Ceftolozane/ tazobactam^[1]	Sefalosporin/ β -laktamaz inhibitör	- cIAI metronidazol ile - cUTI piyelonefrit ile	- TEM, SHV, CTX-M, OXA - AmpC, OprD kaybı, efluks pompası regulasyonu $\uparrow\uparrow$	Klirens 30-50 ise azalmış aktivite
Ceftazidime/ avibactam^[2]	Sefalosporin/ β -laktamaz inhibitör	- cIAI metronidazole ile - cUTI PN ile - HABP/VABP	- E: KPCs, TEM, SHV, CTX-M, AmpC, OXA - P: AmpC, OprD loss	- Klirens 30-50 ise azalmış aktivite - SSS reaksiyonu olabilir
Meropenem/ vaborbactam^[3]	Karbapenem/ β -laktamaz inhibitörü	cUTI PN ile <i>Enterobacteriaceae</i>	E: KPC, SME, TEM, SHV, CTX-M, CMY, ACT	SSS reaksiyonu olabilir

1. Ceftolozane/tazobactam [package insert]. November 2016. 2. Ceftazidime/avibactam [package insert]. February 2018. 3. Meropenem/vaborbactam [package insert]. April 2018.

Seftolozan-Tazobaktam

- Zerbaxa
- FDA Aralık 2014
- Komplike iYE
- Komplike İAİ (Metronidazol ile kombine)
- Pnömoni için analiz aşamasında
- 3x1.5 gram (1 gr seftolozan, 0.5 gr tazobaktam)

Seftolozan-Tazobaktam

- İnvitro aktivite var
 - *Pseudomonas* spp.
 - *Haemophilus*
 - *Moroxella*
- Non-fermenter aktivite
 - *Acinetobacter* spp. → yok
 - *Stenotrophomonas* spp. → yok
 - *Burcholderia pseudomallei* → var
- Enterobacteriaceae
 - CRE etkili değil
 - AmpC etkisi zayıf

Seftolozan-Tazobaktam

- Gram pozitif

- *Streptokok pyogenes* → var
- *S. agalactia* → var
- *Staphylococcus* spp. → yok
- Enterokok → yok

- Anaeroplara

- *Fusobacterium* spp. → minimal
- *Propionabacterium* spp. → minimal
- Bacteriodes +/-
- Clostridiyum. yok

Seftolozan-Tazobaktam

- Seftolozan-tazobaktam → ÇİD ve XDR-*P.aeruginosa* için çok uygun
- Çoğu ESBL ve Amp C üreten suşlara etkili
- KPC veya MBL 'lara etkili değil
- MIK>4 olduğunda pnömoni için başarısızlık olabilir
- FDA önerdiği dozlardan daha yüksek dozlar pnömoni için kullanışlı olabilir.
- Tedavi altında direnç mg

Seftolozan-Tazobaktam

- Yapısal olarak ceftazidime çok benzer
- PBP'ye yüksek afinite ile bağlanırlar
- OPrD porin mutasyon ve efflüks pompalarından etkilenmez
- Seftolozan/tazobaktam → *C. difficile* aktivitesi az
- Seftazidim dirençli ESBL-*Enterobacteriaceae* spp. ' lara karşı etkili

Seftolozan-Tazobaktam

- Tazobaktam eklenmesi ile MIK değerlerinde %90 azalma mg
- Sefepim ile karşılaştırmada
 - Seftazidim-R Enterobacteriaceae için 2X
 - Pip-tazo ile karşılaştırmada 8X etkin bulunmuştur.
- Seftazidim dirençli *P. aeruginosa* için seftolozan/tazobaktam aktif saptanmıştır.

Seftolozan/Tazobaktam

Çalışma	Karşılaştırma	Etkinlik	Güvenlik
ASPECT-cUTI ^[1] ▪ cUTI ve ya AP ▪ RCT; N = 1083	Levofloxacin	▪ Noninferior	▪ Benzer güvenlik profili
ASPECT-cIAI ^[2] ▪ Artı metronidazole ▪ cIAI ▪ RCT; N = 541	Meropenem	▪ Noninferior	▪ Benzer güvenlik profili

Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for

Com

Era

Ran

(AS

Joseph S
Minjung¹Department
of Surgery
Hospital of

- Prospektif randomize çift kör
- Cef/tazo +metronidazol ---
meropenem
- ESBL *Enterobacteriaceae* →Kür
oranları %95-85
- CTXM 14-15→ %100-72
- Yan etkiler benzer

and Comparators¹⁰

Intra-Abdominal Infection

		Ceftolozane/ tazobactam	Meropenem
<i>Escherichia coli</i>	426	96%	95%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	53	100%	88%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	53	100%	100%

J Antimicrob Chemother 2016; 71:
doi:10.1093/jac/dkw053 Advance

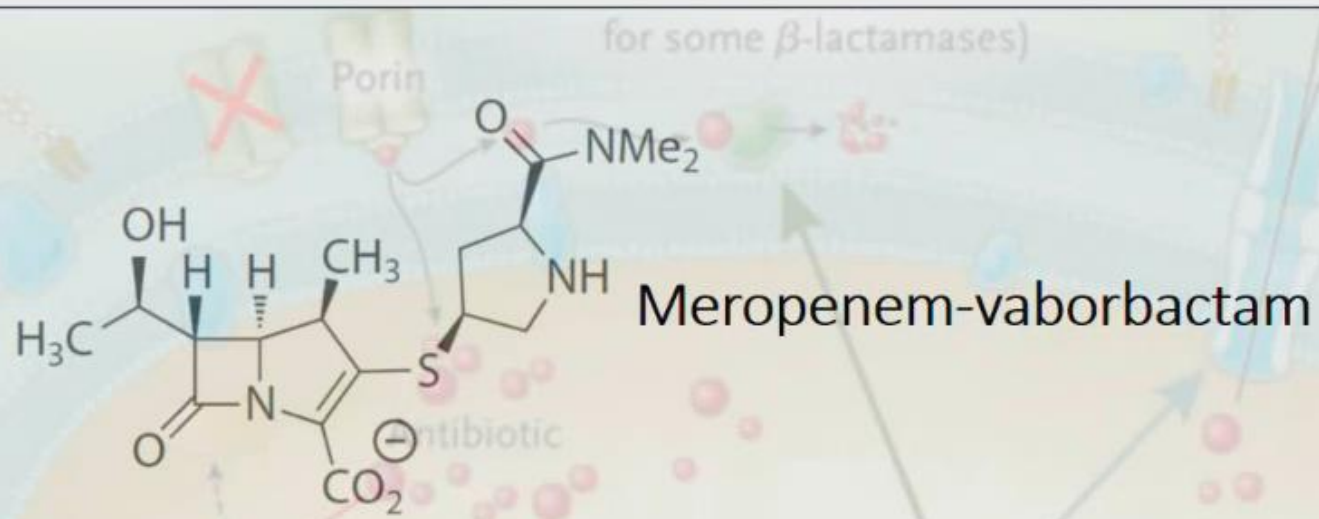
Agent	Resistance
Ceftolozane-	20/731 (2.7%)
	195/731 (26.7%)
caused by levofloxacin- SPECT-cUTI trial	
tam and Comparators ¹⁰	
tated Urinary Tract Infection	
Ceftolozane/ tazobactam	Levofloxacin
91%	80%
84%	61%
86%	58%

- Faz III randomize, çift kör, çok merkezli
- Komplike iYE-PN→
- 3x1.5 gram ceftolozane/tazobactam
- 1x750 mg levofloxacin 5-9. gün klinik iyileşme ve mikrobiyolojik eradikasyon
- %26 olgu bazal üropatojen levofloxacin dirençli, %88 ceftolozane/tazobactam duyarlı[MIC ≤2 mg/L)
- Bu grupta kür oranları ceftolozane/tazobactam %100 levoda 39.3%
- 7 günlük ceftolozane/tazobactam tedavisi yüksek doz levofloxacin tedavisinden çok etkili.

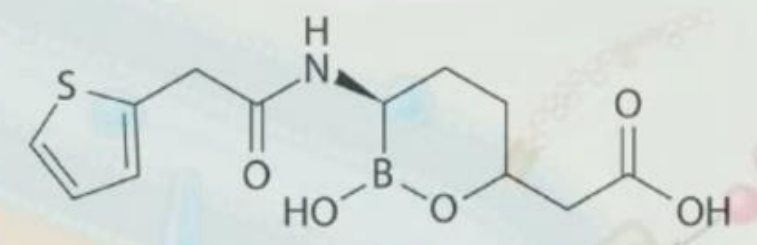
Meropenem/Vaborbaktam: Etkinlik Çalışmaları

Çalışma	Karşılaştırma	Etkinlik	Güvenlik
TANGO I ^[1] ▪cUTI veya AP ▪RCT; N = 545	Piperacillin/tazobactam	▪ Noninferior	▪ Benzer güvenlik
TANGO II ^[2] ▪CRE ▪OL RCT; N = 43	BAT	▪ HiP/ViP ve bakteriyemi : 28 gün all cause mortalite düşük ▪ cUTI/AP: overall başarı oranı yüksek (7-14 gün) ▪ cIAI: Klinik başarı	▪ Azalmış renal yetmezlik ve buna bağlı mortalite

*Clinical cure plus microbial eradication at end of IV treatment in microbiologic mITT.



β -lactams (meropenem), quinolones, aminoglycosides, tetracycline antibiotics (tigecycline), and chloramphenicol



Beta lactamases (Ambler classification)

Multidrug resistant Gram-negative pathogens

Serine

Metallo

C

A

D

B

AmpC
CMY

CTX-M,
SHV-12

KPC-2, 3

OXA-48 like

OXA-23,58

IMP, VIM,
NDM

CR-
Enterobacteriaceae
-- mediated by KPC
or non-
carbapenemases
(porins +/- efflux)

Non-lactose fermenters

CRAB

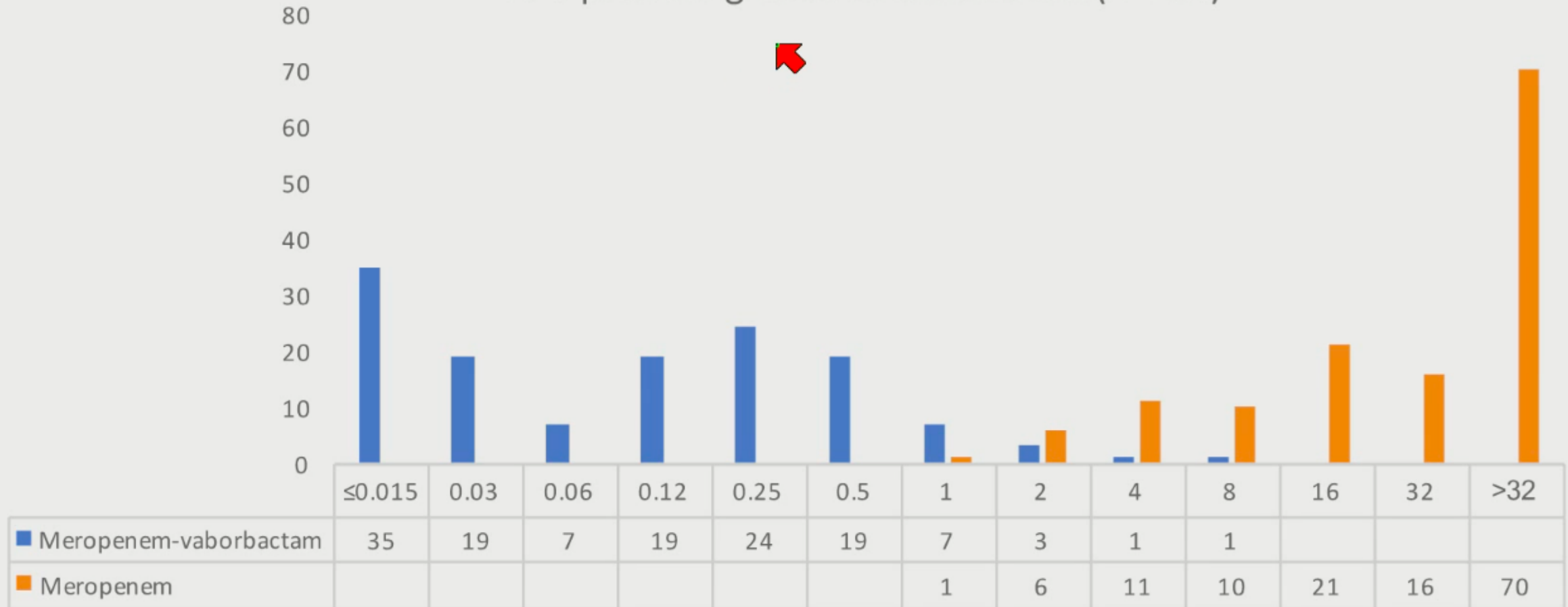
S. maltophilia

Bcc

CRPA-
vaborbactam
does not add
to activity of
meropenem

Activity of meropenem-vaborbactam according to mechanism of carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*

KPC producing *Enterobacteriaceae* (n=180)



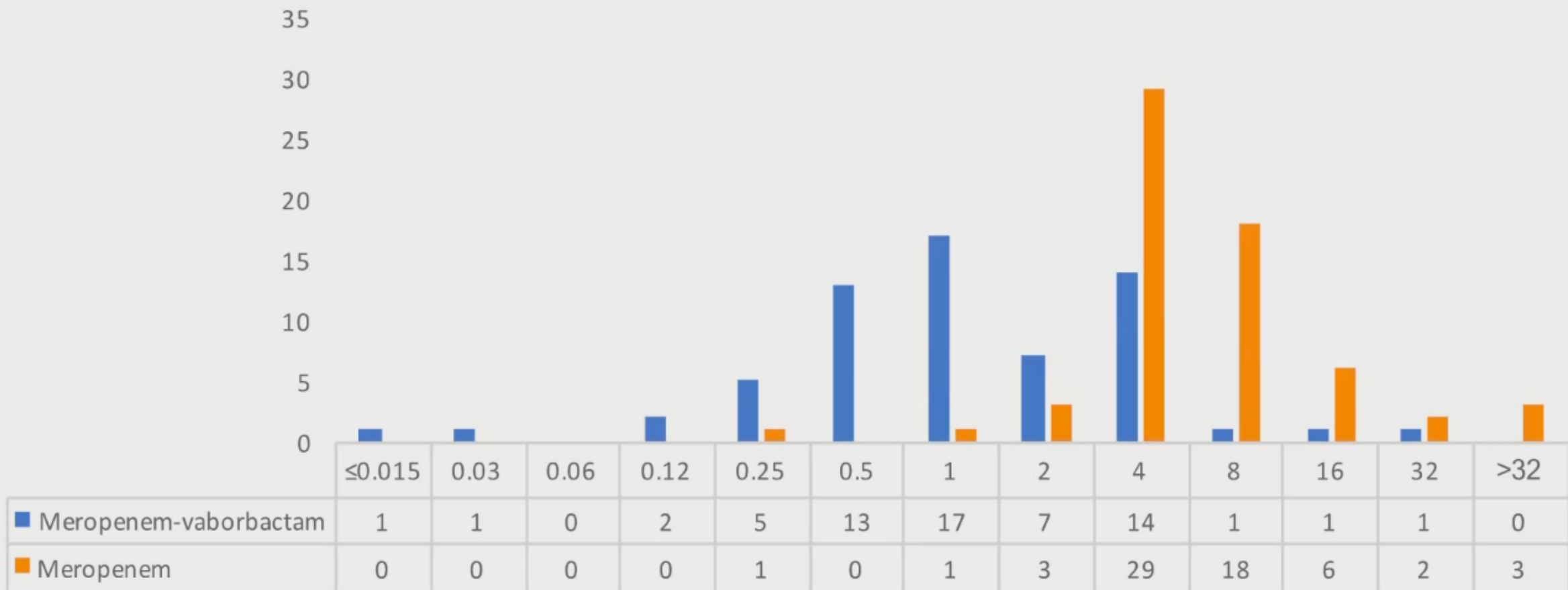
Activity of meropenem-vaborbactam according to mechanism of carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*

OXA-48 producing *Enterobacteriaceae* (n=25)

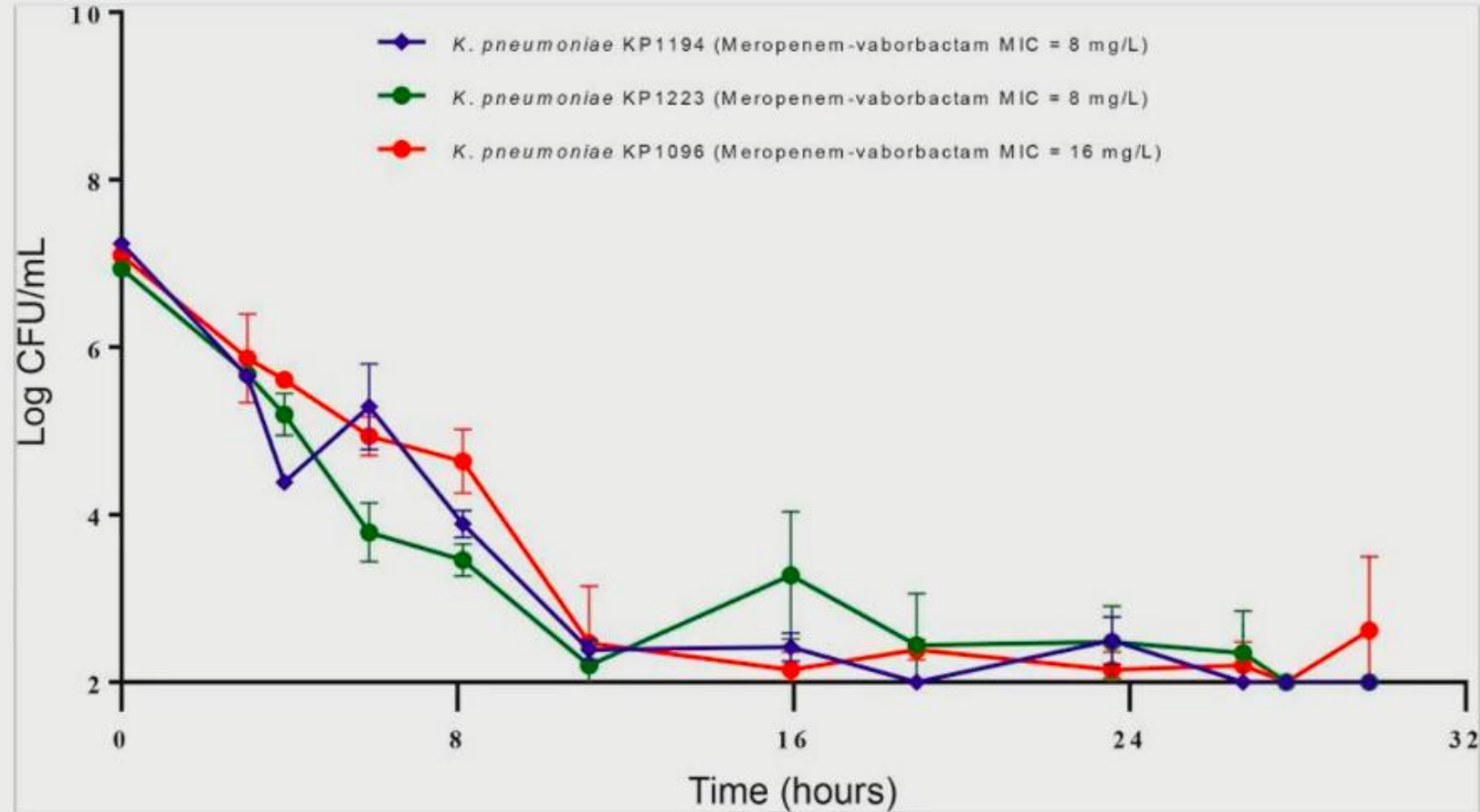


Activity of meropenem-vaborbactam according to mechanism of carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*

Carbapenemase negative CRE (porins +/- efflux pumps)



Pharmacodynamic model: dosing 2 g of meropenem + 2 g of vaborbactam every 8 hours by a 3-hour infusion is bactericidal against CRE with MIC 8 mg/L (with vaborbactam at 8 mg/L)



Simulated exposures in hollow fiber model to that observed in phase 3 trials (24-h free AUC, ~550 mg · h/liter) was active against KPC+ *K. pneumoniae* with meropenem-vaborbactam MICs 16 mg/L and suppressed the development of resistance

Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam on Clinical Cure in Hospital-Acquired Ventilator-Associated Pneumonia Indication in Complicated Patients: The TANGO Study

- Faz III çok merkezli, randomize klinik çalışma
- 2014- 2016 komplike İYE pip-tazo/mer-vaborbactam
- Klinik başarı → %94-98
- Mikrobiyolojik eradikasyon → %66-60
- Yan etki → %39-35

Meropenem-Vaborbactam Available Therapy for Carbapenem- Resistant Enterobacteriaceae II: Primary Outcomes by

TANGO II randomize, faz III, open-label
Komplike İYE, akut PN, Hastane ilişkili pnömoni,
ventilasyon ilişkili pnömoni

Efficacy by Infection Type	M-V (N = 28) n/N' (%)	BAT (N = 15) n/N' (%)
Bacteremia + HABP/VABP		
All-Cause Mortality, Day 28	4/16 (25.0%)	4/9 (44.4%)
cUTI/AP		
Overall Success at End of Therapy (EOT)	8/11 (72.7%)	2/4 (50%)
Overall Success at Test of Cure (TOC, EOT + 7 d)	3/7 (42.9%)*	2/4 (50%)
cIAI		
Clinical Cure at TOC	1/1 (100%)	0/2 (0)

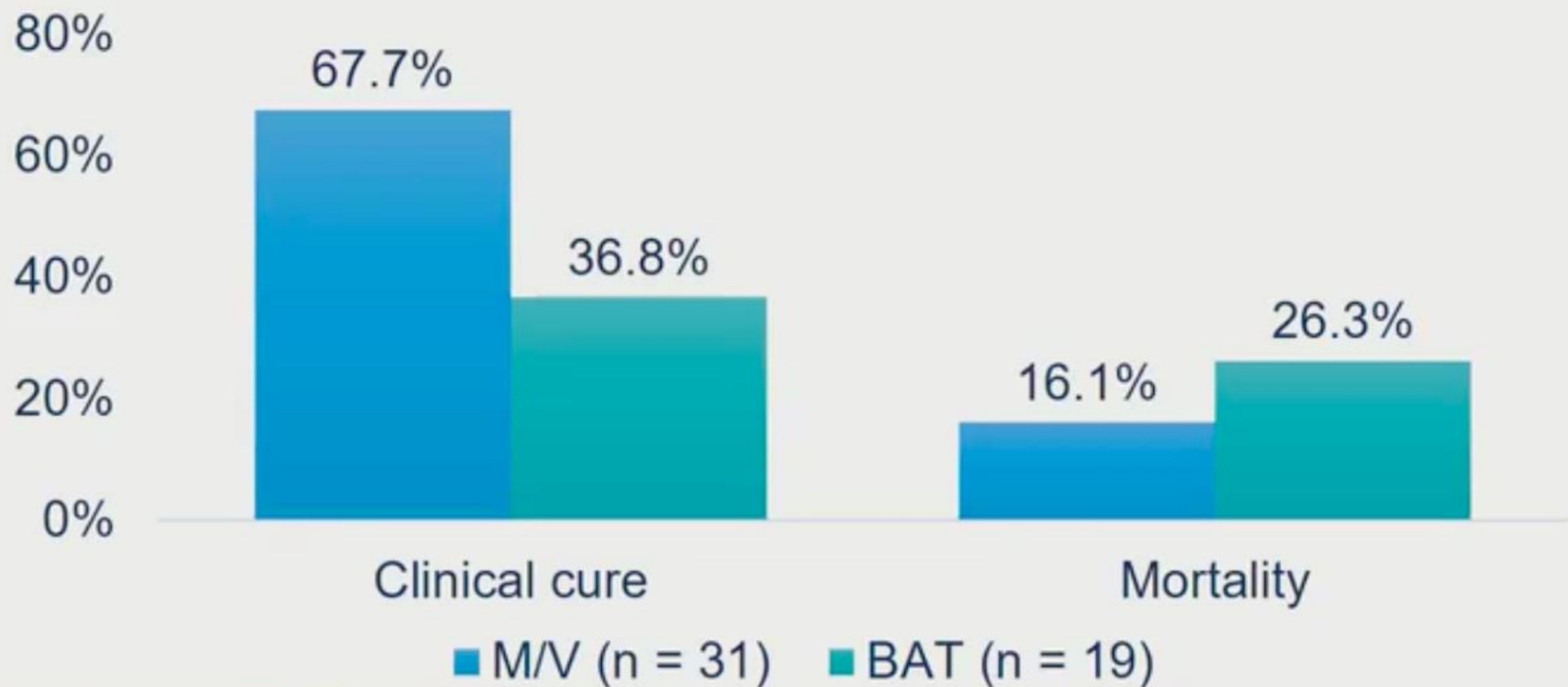
*4 M-V subjects were indeterminate/not assessed at TOC.
AEs occurred in 84.4% of M-V patients vs. 92% on BAT. M-V was associated with fewer drug-related AEs (24.4% vs. 44%), severe AEs (13.3% vs. 28%), and serious AEs (33.3% vs. 44%) vs. BAT.

,
rormalı çalışma

glycoside, polymyxin B, colistin,
avibactam (monotherapy

teremei, 15 İYE/AP, 5 HİBP,

TANGO II RCT: Meropenem-vaborbactam vs. BAT for CRE (N = 50)

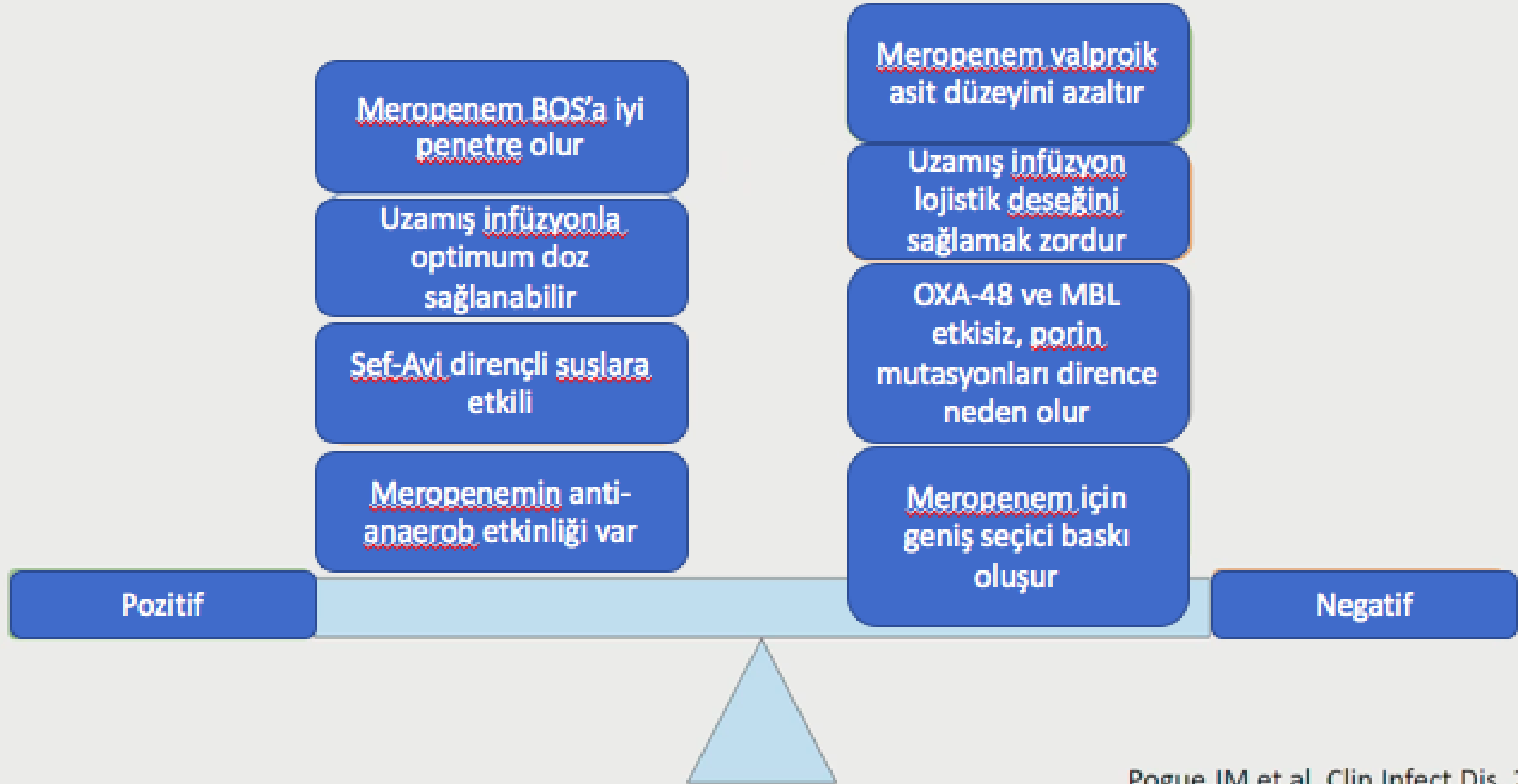


Symeon M et al. Abstract #O0422. ECCMID 2018. Madrid, Spain.

Kaye KS et al. Open Forum Infectious Diseases, Volume 4, Issue suppl_1, 1 October 2017, Pages S534–S535, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx163.1392>

Wunderink RG et al. Infect Dis Ther 2018

Meropenem-Vaborbaktam Pozitif ve Negatif Açılan



Antibiyotik		CRE'ye karşı invitro aktivite
Aztreonam/avibactam	Monobactam/ β -lactamase inhibitor	Evet
Imipenem/cilastatin/relebactam	Relebaktam-Yeni Beta laktamaz inhibitörü	Evet

- 1. Sader HS, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62:e01856-17.
- 2. Kohira N, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2015;60:729-734.
- 3. Jacobs M, et al. ECCMID 2018. Abstract P0187.
- 4. Karlowsky JA et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62:pii: e00169-18.



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy®

EPIDEMIOLOGY AND SURVEILLANCE

Aztreonam-Avibaktam



Antimicrobial Activity
Comparator Agent
Enterobacteriaceae

Helio S. Sader,^a Rodrigo E. Mendes,^a

- Toplam 10,451 Enterobacteriaceae suşu (2016) →
 - 116 metallo-betalaktamaz ve /veya OXA-48
- Tüm isolatlar için aztreonam-avibactam MIK → $\leq 8 \mu\text{g/ml}$
- En yüksek aztreonam-avibactam MIK değeri → $4 \mu\text{g/ml}$.

Aztreonam/Avibaktam

ClinicalTrials.gov

[Find Studies](#) ▾

[About Studies](#) ▾

[Submit Studies](#) ▾

[Resources](#) ▾

[About Site](#) ▾

[Home](#) > [Search Results](#) > Study Record Detail

☐ Save this study

A Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of Aztreonam Avibactam (ATM AVB) ± Meropenem (MER) ± Colistin (COL) for the Treatment of Serious Infections

/ avibactam
Meropenem ± colistin
N = 300

Actual Study Start Date ⓘ: April 5, 2018

Estimated Primary Completion Date ⓘ: June 13, 2020

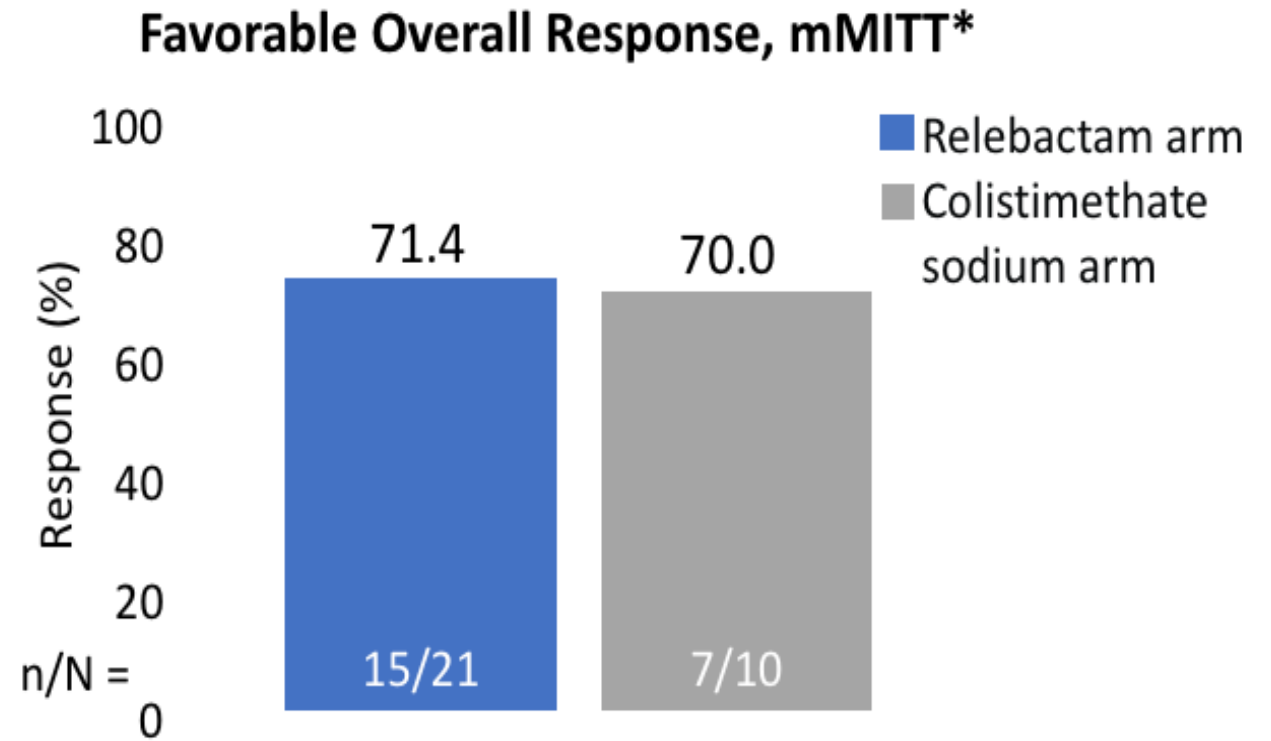
Estimated Study Completion Date ⓘ: June 30, 2020



- Relebactam non- β -laktam β -laktamaz inhibitörü
- Class A and class C β -laktamaz (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs) dahil inhibe eder.)
- Bu faz III çalışma
- İmipenem-relebactamın invitro aktivitesini değerlendirir
- 2016 yılında 3419 *Enterobacteriaceae* ve 896 *Pseudomonas aeruginosa* suşu toplandı.
- SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) global surveillance program.
- imipenem-relebactam ve imipenem duyarlılıkları *Enterobacteriaceae* ($n = 3,143$) ve *P. aeruginosa* için $\rightarrow$ 99.1% ve 74.7%
- Relebaktam imipenemin duyarlılığını artırmakta

İmipenem/Cilastatin-Relebaktam ve Colistimethate/İmipenem/Cilastatin → RESTORE-IMI 1

- Randomize, çift kör faz III çalışma
- HİP, VİP, kİAI, kİYE
- İmipenem dirençli 47 vaka
- kİAI ce kİYE için 5-21 gün
- HİP, VİP için 7-21 gün



İmipenem/Cilastatin-Relebaktam ve Colistimethate/İmipenem/Cilastatin → RESTORE-IMI 1

Yan etki, %	REL (n = 31)	COL (n = 16)
İlaç etkili yan etki	16	31
Nefrotoksisite	10	56†

Sefepim-Zidebactam

- Zidebaktam Beta laktam güçlendiricisi
- Sefepim düzeyini artırmaya gerek kalmadan etkiyi artırır (PBP-1,2,3'e bağlanarak etki eder)
- PBP 2'ye güçlü bağlanma ile hücre membranı sferoplast hale getirir
- Dış membranda bozulma dış membran üzerinden oluşan direnç mekanizmalarında değişikliğe neden olur (eflüks pompası, beta laktamaz üretimi)
- Cefepim hücre duvarına bu şekilde bağlanarak bakteri lizisine neden olur



Sefepime/zidebactam
Enterobacteriaceae* spp., *P.
***aeruginosa* b-lactamases üreten**
(ESBLs, KPCs, AmpC and MBLs)
etkili

Beta-Laktamaz üretilen

yöntemi ile cefepime/zidebactam

açısından cefepime/zidebactam

Cefepime/zidebactam

KPC ve metanizidaz üreten

Cefepime/zidebactam *P. aeruginosa* (AmpC +), ve MBLs (VIM ve IMP) için etkili bulundu.

Zidebactam tek başına bazı *Enterobacteriaceae* spp. ve *P. aeruginosa*, için etkili bulundu.

Cefepime/zidebactam MIK değerleri diğer ajanlardan daha düşük bulundu.

Cefepime/zidebactam OXA-23/24/58-üreten *Acinetobacter baumannii* için etkili bulundu.

Potential of high-dose cefepime/tazobactam against multiresistant Gram-negative pathogens

David M Livermore ✉, S

Journal of Antimicrob
133, <https://doi.org/1>

Published: 20 Octob

Cefepime/tazobactam → AmpC- üreten suşlara ve ESBL Üreten suşlara etkili

563 izolatta 8+4 mg/L cefepim-tazobaktam ile etkinlik değerlendirilmiş.

Yüksek doz cefepim-tazobaktamın karbapenem benzeri başarıyı verebileceği, ve bazı OXA-48 ve VIM'leri de kapsayabileceği gösterilmiş.

Seftoralin/Avibaktam

- Seftoralin avibaktam → Enterobacteriaceae suşları clas A, B, C, D enzimleri üretenlere karşı etkili
- KPC üreten suşlara karşı meropeneme göre çok daha etkili (MIK > 8 $\mu\text{g/dL}$ 0.5-1 $\mu\text{g/dL}$)
- KPC ve ESBL (CTX-M) üreten Enterobacteriaceae türlerine karşı etkili olduğu gösterilmiş.
- *Acinetobacter spp.* ve *P. aeruginosa* (MIC50s, 32 ve 16 $\mu\text{g/ml}$) sınırlı etki gösterir.

- Nacubaktam → Class A ve class C β -laktamazlara etkilidir.
- Nötropenik farelerde komplike İYE meropenem-nakubaktam etkinliği; meropenem veya sadece nakubaktam için karşılaştırılmış. (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, ve *Enterobacter cloacae* izolatu NDM, KPC, OXA, CTX-M, SHV, TEM)
- Meropenem-nakubaktam MİK 'leri 1 ve 8 $\mu\text{g/ml}$. Seftazidime-avibaktam dirençli izolatlara karşı da meropenem-nakubaktam etkili bulunmuş.
- İnsanda MDR *Enterobacteriaceae* 'ye bağlı komplike İYE tedavisinde meropenem-nacubactam etkili olabilir. İleri çalışmalara ihtiyaç vardır.

When Antibiotics Fail & the Period Once Called the Age of Miracle Drug is now dead

CDC sounds alarm on deadly, untreatable superbugs

Source: @OrganicLiveFood

