

Bir İlaç Monografisi:

Meropenem-Vaborbaktam

A Drug Monograph: Meropenem-Vaborbactam

Hande Toptan, Mustafa Altındış

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Hande Toptan

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Sakarya

T: +90 506 423 22 49 E-mail: handetoptan@sakarya.edu.tr

Orcid:

Hande Toptan (ORCID No: <https://orcid.org/0000-0001-6893-8490>)

Mustafa Altındış (ORCID No: <http://orcid.org/0000-0003-0411-9669>)

Geliş Tarihi / Received : **25.04.2018** Kabul Tarihi / Accepted : **29.04.2018**

Toptan H, Altındış M. Bir İlaç Monografisi: Meropenem-Vaborbaktam
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2018;2(1):50-57.

Özet

Meropenem Vaborbaktam yakın zamanda Amerika'da kullanıma sunulmuş, iki faz III çalışmasını başarıyla tamamlamış yeni bir -laktamaz inhibitörlü karbapenem kombinasyonudur. Kimyasal yapısı, etki mekanizması ve yan etki profili bakımından diğer -laktam antibiyotiklerle benzerlik taşımakla birlikte antibakteriyel etkinliği açısından birçok üstünlüğe sahip olduğu belirtilmektedir. Başta Klebsiella pneumoniae karbapenemase (KPC) olmak üzere belirli bazı karbapenemaz türleri üzerinde etkili bulunması bu üstünlüğün en önemli sebebidir. Karbapenem dirençli bakterilerle gerçekleştirilen TANGO II'de mümkün olan en iyi tedavi ile meropenem-vaborbaktam alan hasta grupları kıyaslanmış, meropenem-vaborbaktamın beklenenin üzerinde üstünlük sağlanmasıyla çalışma planlanandan önce sonlandırılmıştır. Günümüzde Meropenem – vaborbaktam kombinasyonu dirençli Gram negatif bakterilerle meydana gelen komplike idrar yolları enfeksiyonu / pyelonefrit için ruhsatlandırılmış; ventilatör ilişkili pnömoni için Faz III çalışmalarını devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler Meropenem-vaborbaktam, Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae, KPC bakteriler, Metallo-beta-laktamazlar, Karbapenemazlar.

Abstract

Meropenem Vaborbactam is a new -lactamase inhibitor carbapenem combination that has been recently approved in the United States and has successfully completed two phase III studies. Its chemical structure, mechanism of action and side effect profile is similar to other -lactam antibiotics; on the other hand it has many advantages in terms of antibacterial efficacy. The most important reason for this superiority is that it is effective on certain carbapenemase species, especially Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC). In TANGO II study with carbapenem resistant bacteria, the best available treatment (BAT) receiving group was compared with meropenem-vaborbactam receiving group and terminated prior to the study schedule, providing superiority over BAT than expected. Today, the combination of meropenem-vaborbactam is approved for complicated urinary tract infections / pyelonephritis with resistant Gram-negative bacteria; furthermore Phase III studies continue for ventilator-associated pneumonia.

Key Words Meropenem-vaborbactam, Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, KPC-producers, Metallo-beta-lactamases, Carbapenemases

Giriş

Gram negatif bakterilerde çoklu antimikrobiyal ajanlara direnç, klinisyenlerin en yaygın insan patojenlerini tedavi edebilmesini engellemektedir. Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) kısa süre önce karbapenem dirençli Enterobacteriaceae'yi (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae CRE) acil antimikrobiyal direnç tehdidi olarak belirlemiştir¹.

Beta-laktam antibiyotikler, dünya çapında antibiyotik kullanımının neredeyse % 60'ını oluşturmaktadır olup tedavi için en etkili ajanlar arasındadır². Bu nedenle, Beta-laktam hidrolize edici enzimler (Beta-laktamazlar), bakteriyel direncin en önemli nedenlerinden olup kliniğe olumsuz yansıyan direncin de en etkin mekanizması olarak kabul edilir.

Beta-laktamaz enzimlerinin bazı özelliklerine göre çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan sınıflandırma disiplinleri, Ambler ve Bush-Jacoby Mederios sınıflandırmalarıdır. Ambler Sınıflandırması, Beta-laktamazları, aktif bölgesinde serin aminoasidi bulunan A, C, D ve aktif bölgesinde bir metaloenzimatik çinko iyonunu bulunan B sınıfı olmak üzere dört moleküler sınıfa ayırır. Bush şeması enzimsel işlevselliğe dayanır ve şemada üç ana grup yer alır: Grup 1 sefalosporinazlar, Grup 2 serin -laktamazlar ve Grup 3 metallo- Beta-laktamazlar (MBL), ayrıca her grup daha fazla alt grup içerir³.

Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi klinik olarak kullanılan ilk Beta-laktamaz inhibitörleri 1980'lerde keşfedilmiştir. Ardından bir Beta-laktam halkası içermeyen ilk Beta-laktamaz inhibitörü olan avibactam ile seftazidim kombinasyonu öncelikle Amerika'da ve Haziran 2016'dan itibaren Avrupa piyasalarında yerini almıştır⁴.

Vaborbaktam (eski adıyla RPX7009), serin karbapenemazlara, özellikle de Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) bakterilere karşı etkili olan siklik boronik asit sınıfına mensup bir Beta-laktamaz inhibitörüdür. Vaborbaktam'ın, KPC enzimlerinin yanı sıra diğer Ambler sınıfı A ve C enzimlere de güçlü inhibisyon sağladığı bulunmuştur. Bununla birlikte, avibactam'a benzer şekilde, B sınıfı MBL'lerin inhibisyonunu sağlayamamaktadır⁵. Tablo 1'de yeni kombinasyonların farklı enzim gruplarına etkileri gösterilmiştir.

Meropenem ve vaborbaktam kombinasyonunun ön faz 3 tedavi verilerine dayanarak, Şubat 2017'de Yeni İlaç Başvurusunun Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından kabulü gerçekleştirilmiştir. Meropenem-vaborbaktam (VABOMERE™) 29 Ağustos 2017'de Enterobacteriaceae'nin neden olduğu komplike üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi için Birleşik Devletler'de FDA tarafından onaylanmıştır⁶.

Ambler Sınıfı	Enzim	Ceftolozane/ tazobactam	Ceftazidime/ avibactam	Meropenem/ Vaborbactam	Aztreonam/ avibactam
A	ESBL	+	+	+	+
	KPC	-	+	+	+
B	MBL	-	-	-	+
C	AmpC	+/-	+	+	+
D	OXA-48	-	+	-	+

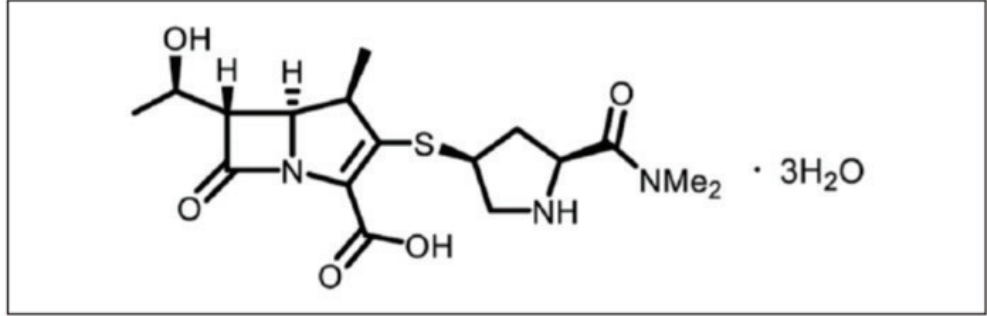


Journal of BSHR
2018;2(1):50-57

TOPTAN, ALTINDIŞ
Bir İlaç Monografisi:
Meropenem-Vaborbaktam

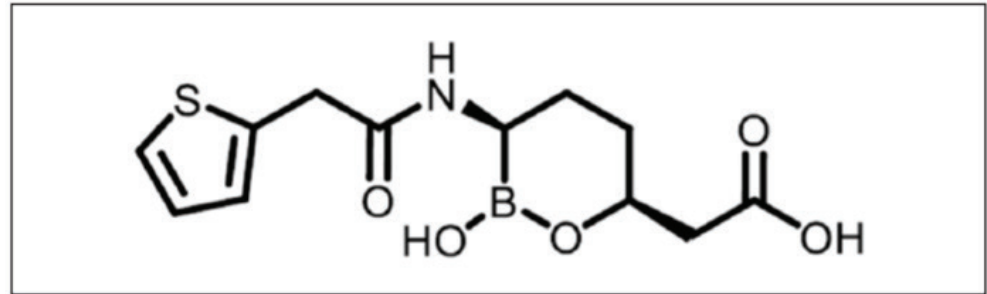
Kimyasal Yapısı ve Etki Mekanizması

Meropenem, nonkarbapenemaz Beta-laktamazların (TEM, SHV ve CTX-M ailelerinin ESBL'leri ve AmpC'ler dahil) çoğu tarafından hidrolize edilmeye dayanıklı, intrinsik stabiliteye sahip karbapenem grubu sentetik bir antibakteriyeldir (Şekil 1). Meropenem, bakteriyel hücre duvarındaki penisilin bağlayan proteinleri (PBP'ler) inhibe ederek hücre duvarı sentezini ve hücre ölümünü tetikler. Escherichia coli ve Pseudomonas aeruginosa için PBP 2, 3 ve 4'ü; ve Staphylococcus aureus için PBP'ler 1, 2 ve 4'ü tercih eder. 2-pozisyonundaki bir piroolidinil ikamesi, meropenem'in Gram-negatif basillere karşı bakterisidal aktivitesini artırır^{8,9}.



Şekil 1: Meropenem'in kimyasal yapısı¹⁰.

Vaborbaktam, nonsuisidal siklik boronik asit bazlı Beta-laktamaz inhibitörüdür ve in vitro antibakteriyel aktiviteye sahip değildir. Boronat parçası, yüksek afinite ile Beta-laktamazın katalitik serin yan zincirine kovalent olarak bağlanır. Bağ 16 saatten uzun süren bir enzimatik reaksiyon ile yavaşça tersine çevrilebilir (Şekil 2). Vaborbaktam, Ambler sınıfı A ve C enzimlerine karşı aktiviteye sahiptir ancak KPC familyasının Beta-laktamazlarına sağladığı güçlü inhibisyon nedeniyle klinik için geliştirilmek üzere seçilmiştir. Özellikle, vaborbaktamın çeşitli sınıf A karbapenemazları (KPC-2, KPC-3, KPC-4, BKC-1, FRI-1 ve SME-2), A sınıfı ESBL'leri (CTXM, SHV ve TEM) ve C sınıfı sefalosporinazları (CMY, P99) inhibe ettiği gösterilmiştir. Vaborbaktam, D sınıfı karbapenemazlara (OXA-48 benzeri) veya metallo Beta-laktamazlara (MBL'ler; NDM, VIM ve IMP) karşı inhibitör aktiviteye sahip değildir¹⁰⁻¹².



Şekil 2: Vaborbaktam'ın kimyasal yapısı¹⁰

Antibakteriyel Etkinliği

Vaborbaktamın meropenem aktivitesini artırma kabiliyeti, PCR sekanslama ve mikrodizi bazlı analiz ile tanımlandığı gibi 315 serin karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae izolatlarına karşı in vitro olarak değerlendirilen bir çalışmada meropenem tek başına Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (The Clinical & Laboratory Standards Institute-CLSI) duyarlılık sınır değerinin altındaki (≤ 1 $\mu\text{g/mL}$) suşların sadece% 2.2'sini inhibe etmiştir. Bununla birlikte, doz yükseltme çalışmalarına

dayanarak, meropenem aktivitesinin 8 ug / mL'de sabit dozda vaborbaktam konsantrasyonu ile kombine edildiğinde en az 64 kat arttığı belirlenmiştir¹³.

Bir başka çalışmada meropenem-vaborbaktam kombinasyonu 11 New York City hastanesinden 4500 Gram negatif klinik izolatlar karşı test edildiğinde olumlu aktivite göstermiştir. Escherichia coli, K. pneumoniae ve Enterobacter spp. türlerini de içeren karbapenem dirençli 133 Enterobacteriaceae izolatından 131'inin (% 98.5) meropenem ve vaborbaktam tarafından inhibe edildiği görülmüştür. Ancak kombinasyon, OmpK35 ve OmpK36 ekspresyonunu azaltan iki KPC üreten K. pneumoniae izolatına karşı düşük düzeyde aktivite göstermiştir. Özellikle, porin değişiklikleri ve eflux pompasıyla ilacın dışarı atılımı gibi alternatif ilaç direnci mekanizmalarına sahip Acinetobacter baumannii ve P. aeruginosa'ya karşı vaborbaktam, meropenemin aktivitesinde herhangi bir artış sağlayamamıştır¹⁴.

Hackel ve arkadaşları, 2014-2015 tarihlerinde 991 KPC üreten Enterobacteriaceae klinik izolatlarına karşı meropenem-vaborbaktamın in vitro aktivitesini değerlendirilmişler, izolatların çoğunluğu K. pneumoniae (% 88.6), E.coli (% 3.5) ve K.oxitoca (% 1.9) ; predominant direnç genotipleri, ESBL ile KPC birlikteliği (% 35) ve sadece KPC (% 61) olarak saptanmıştır. Vaborbaktamın 8 ug / mL ile meropenemin 1 ug / mL konsantrasyonundaki kombinasyonu KPC üreten Enterobacteriaceae'nin % 90'ını inhibe etmiştir. Bu izolatların yaklaşık % 99'unun meropenem-vaborbaktam MİK'leri FDA onaylı duyarlı MİK sınırdeğeri olan $\leq 4 / 8 \mu\text{g} / \text{mL}$ olarak saptanmıştır. Vaborbaktam ilavesi, meropenem MIC50 değerini 32'den 0.06 ug / mL'ye ve MIC90 değerini ise > 32 'den 1 ug / mL'ye düşürmüştür¹⁵.

Vaborbaktamın karbapenemlerin anaerobik spektrumu üzerindeki etkisinin biapenem kombinasyonu ile değerlendirilen bir çalışmada beklendiği üzere, biapenemin tek başına anaeroblara karşı aktivitesi oldukça yüksek olarak saptanırken vaborbaktam ilavesi, anti-anaerobik aktiviteyi önemli ölçüde değiştirmemiştir¹⁶.

Farmakokinetik / Farmakodinamik

Sağlıklı 36 gönüllü ile gerçekleştirilen faz 1 çalışmalarında, vaborbaktam iyi tolere edilmiştir ve yarı ömrü 1.23 saat ve kararlılık düzeyi 21.0 L olarak gösterilmiştir⁵. Bu nedenle ilacın farmakokinetiği tipik olarak kısa bir yarı ömür ve düşük dağılım hacmi gösteren çoğu -laktam ile benzer şekildedir. Klinik çalışmalarda vaborbaktam, her 8 saatte bir 2-2 g intravenöz infüzyon dozunda meropenem ile kombinasyon halinde uygulanmıştır.

Wenzler ve arkadaşları ilacın alt solunum yolu enfeksiyonlarında etkinliğinin potansiyel bir göstergesi olması açısından sağlıklı bireylerde meropenem ve vaborbaktamın intravenöz infüzyonu takiben plazma ve epitelyomu çevreleyen sıvı (epitelial lining fluid- ELF) konsantrasyonlarını değerlendirmiştir. 26 sağlıklı erişkin bireyde, 2-2 gram meropenem-vaborbaktam, her 8 saatte bir 3 saatlik uzatılmış infüzyon olarak uygulandığında, serumda ve ELF'de meropenem ve vaborbaktamın benzer bir süre ve konsantrasyonda saptandığı; penetrasyonlarının sırasıyla meropenem ve vaborbaktam için, %65 ve %79 olduğu gözlenmiştir¹⁷.

Klinik Çalışmalar

Griffith ve ark., 250 ila 1500 mg arasında değişen dozlarda 3 saatlik infüzyon şeklinde uygulandı-



Journal of BSHR
2018;2(1):50-57

TOPTAN, ALTINDIŞ
Bir İlaç Monografi:
Meropenem-Vaborbaktam

ğında vaborbaktamın 42 sağlıklı gönüllüde iyi tolere edildiğini göstermiştir¹⁸.

Meropenem-vaborbaktamın klinik olarak etkinliğini değerlendirmek için 2014 yılında iki büyük çok merkezli Faz 3 çalışması başlatılmıştır. TANGO-I, 2016 yılının başında çalışmaya dahil olanların kayıt işlemini tamamlayan, erişkinlerde komplike idrar yolu enfeksiyonu tedavisinde meropenem-vaborbaktamı piperacillin-tazobaktam ile karşılaştıran çok merkezli, 1:1 randomize, çift kör bir çalışmadır. Klinik başarı, klinik iyileşme ya da semptomlarda azalmaya eşlik eden mikrobiyolojik eradikasyon olarak tanımlanmıştır. Mikrobiyolojik eradikasyon takip idrar kültüründe 10 CFU/ml altında üreme olarak belirlenmiştir. Tedavi amaçlanan popülasyonda klinik başarı meropenem – vaborbaktam grubunda 188/192 hastada (% 98.4) ve piperasilin – tazobaktam grubunda 171/182 hastada (% 94.0) meydana gelmiştir. Çalışmanın bu birincil sonlanım noktası, % 4.5'lik bir farkla (% 95 CI: % 0.7-9.1) istatistiksel anlamlılık elde etmiştir. Tedavi için mikrobiyolojik değerlendirme kriterlerinin baz alındığı grupta mikrobiyolojik eradikasyon meropenem – vaborbaktam grubunda 118/178 hastada (% 66.3) ve piperasilin – tazobaktam grubunda 102/169 hastada (% 60.4) meydana gelmiş olup, aradaki fark olan % 5.9 istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (% 95 CI: -4.2-16%)^{19, 20}.

TANGO II, özgün olarak CRE ile enfekte hastalarda meropenem-vaborbaktamın etkinliğini incelemeyi amaçlayan, randomize, açık etiketli bir faz III çalışmasıdır. Çalışmaya dahil edilen hastalar hastalar, en az 7 günlük IV tedavisi gerektiren doğrulanmış bir komplike idrar yolları enfeksiyonu / piyelonefrit, bakteriyemi, hastane veya ventilatör ile ilişkili pnömoni veya komplike intraabdominal enfeksiyona sahiptir. Hastalar 8 saatte bir intravenöz 4g meropenem / vaborbaktam veya araştırmacı tarafından seçilen mümkün olan en iyi tedaviyi (MET) almıştır. Ara değerlendirmenin beklenilenden daha iyi sonuçlar göstermesi üzerine yeni hasta alımı planlanandan erken durdurulmuştur. Çalışmadaki 72 hastanın 43'ünde (% 59,7) doğrulanmış CRE enfeksiyonu mevcuttur. Bu enfeksiyonlardan da bakteriyemi (20 hasta,% 46.5) ve komplike idrar yolları enfeksiyonu / piyelonefrit (15 hasta,% 34.9) en sık saptanan enfeksiyon tipleridir. Toplamda 18 (% 41.9) hastaya sistemik inflamatuvar yanıt sendromu tanısı konmuş ve 7 hastanın (% 16.3) yoğun bakım gereksinimi olmuştur. Bu hastaların 28'i meropenem- vaborbaktam ve 15'i MET almıştır. Ortalama tedavi süresi meropenem-vaborbaktam grubunda 8,5 gün ve MET grubunda 8,1 gündür. meropenem-vaborbaktam alan hastaların, tedavi sonunda (% 64.3'e karşı % 33.3, P = 0.04) ve tedaviden 7 gün sonra (% 57.1'e karşı % 26.7, P = 0.04) yapılan değerlendirmelerinde klinik iyileşme elde etme olasılıklarının daha yüksek olduğunu görmüştür²¹⁻²³.

Tango II çalışmasının ardından meropenem - vaborbaktam veya ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) ile monoterapi alan hastalarda hem tedavide hem de tedavi sonrası elde edilen izolatlarda MİK değişimlerinin araştırıldığı ek bir analiz yapılmıştır. 25 meropenem-vaborbaktam monoterapisi alan hasta ve 4 CAZ-AVI monoterapisi alan hastadan izole edilen KPC üreten Enterobacteriaceae MİK değişimleri incelenmiştir. Meropenem-vaborbaktam alan bir hastada 6 günlük tedaviden sonra 4 kat MİK artışı (0.25'dan 1 µg/mL'e) geliştirmiştir ve meropenem-vaborbaktam duyarlılığını devam ettirmiştir. CAZ-AVI alan bir hastada ise 7 günlük tedavinin ardından 8 kat MİK artışı (0.5'dan >128 µg/mL'e) meydana gelmiş ve CAZ-AVI dirençli hale gelmiştir. Meropenem-vaborbaktam ile tedavi, CAZ-AVI ile karşılaştırıldığında daha düşük oranda MİK artışına (% 4'e karşı % 25) neden olmuştur²⁴.

TANGO III'de hastane kaynaklı bakteriyel pnömonisi ve ventilatör ilişkili bakteriyel pnömonisi olan

Journal of BSHR
2018;2(1):50-57

TOPTAN, ALTINDIŞ
Bir İlaç Monografi:
Meropenem-Vaborbaktam

ve en az 7 günlük intravenöz tedavi gereksinimi olan hastalarda meropenem-vaborbaktamın daha ileri klinik değerlendirilmesi yapılacaktır. Çalışmada her 8 saatte bir intravenöz 4 g meropenem-vaborbaktam ve 6 saatte bir intravenöz 4.5 g piperasilin-tazobaktam tedavisi uygulanan gruplarda mortalite, kür oranları ve mikrobiyolojik eradikasyon oranları arasındaki farklılıklar ile meropenem ve vaborbaktamın farmakokinetiği değerlendirilecektir. TANGO III'ün 2020'de tamamlanması planlanmaktadır²⁵.

Meropenem / vaborbaktam kombinasyonunun etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Meropenem / vaborbaktam kombinasyonunun etkinliğinin değerlendirildiği klinik çalışmalar		
Çalışma	Çalışma grubu	Sonuç
Castanheira ve ark. ¹³	315 serin karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae	Meropenem ve vaborbaktamın farklı konsantrasyonlarda kombinasyonu checkerboard yöntemi ile araştırılmış, en etkili vaborbaktam konsantrasyonunun $\geq 4\mu\text{g/ml}$ olduğu bulunmuştur.
Lapuebla ve ark. ¹⁴	4500 Gram (-) izolat	Vaborbaktam $8\mu\text{g/ml}$, meropenem $1\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonunda çoklu ilaç direncine sahip olanlar da dahil izolatların 131/133 (%98,5) oranında inhibe edildiği gösterilmiştir.
Heckel ve ark. ¹⁵	991 KPC (+) Enterobacteriaceae	Vaborbaktamın $8\mu\text{g/ml}$ sabit konsantrasyonda ilavesi ile meropenem MİK50 değeri 32'den 0,06'ya; MİK90 değeri >32 'den 1'e düşürüldüğü saptanmıştır.
Castanheira ve ark. ¹²	14.304 Gram (-) izolat	Meropenem-vaborbaktam kombinasyonunun B ve D grubu hariç karbapenem dirençli Enterobacteriaceae'da etkili olduğu; Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp. ve Stenotrophomonas maltophilia üzerine etkisinin ise tek meropenem kullanımından çok da farklı olmadığı belirtilmiştir.
Griffith ve ark. ¹⁸	42 sağlıklı gönüllü	250 ila 1500 mg arasında artan dozlarda 3 saatlik infüzyonlar ile uygulandığında vaborbaktamın iyi tolere edildiği, meydana gelen tüm yan etkilerin hafif-ılımlı düzeyde olduğu belirtilmiştir.
TANGO I ¹⁹	Komplike idrar yolu / pyelonefrit enfeksiyonu olan 550 hasta	Klinik başarı meropenem – vaborbaktam grubunda 188/192 hastada (% 98.4) ve piperasilin – tazobaktam grubunda 171/182 hastada (% 94.0) meydana gelmiştir.
TANGO II ²²	43'ü doğrulanmış 72 CRE enfeksiyonu olan hasta	Mümkün olan en iyi tedavi ile meropenem-vaborbaktam alan hasta grupları kıyaslanmış, meropenem-vaborbaktamın beklenenin üzerinde üstünlük sağlamasıyla çalışma planlanandan önce sonlandırılmıştır.

Advers Etkileri

İlk çalışmalar vaborbaktamın iyi tolere edildiğini düşündürmektedir. TANGO-I'de yayımlanan veriler, vaborbaktam ve piperasilin – tazobaktam grubunda sırasıyla tedaviye bağlı advers etki oranının sırasıyla %15,1 ve %12,8 olduğunu göstermiştir. Olumsuz etkilere bağlı olarak ilacın kesilme oranı, vaborbaktam ve piperasilin – tazobaktam için %2.6 ve %5.1 olarak saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Faz I ve III klinik çalışmalardan elde edilen güvenlik verileri, meropenem-vaborbaktamın olumsuz etki profilinin diğer karbapenemlere benzer olduğunu göstermektedir. Bir faz I çalışmasında, vaborbaktam, sağlıklı yetişkin hastalarda 250 ila 2000 mg arasında değişen 3 saatlik sürekli IV infüzyon halinde artan dozlarda uygulanmıştır. En yüksek dozda (2000 mg), hastalarda hafif düzeyde lateji



Journal of BSHR
2018;2(1):50-57

TOPTAN, ALTINDIŞ
Bir İlaç Monografi:
Meropenem-Vaborbaktam

gelişmiş (% 67), ancak doz-ilişkili hiçbir yan etki veya ölüm olmamıştır. Bir başka randomize, açık etiketli, faz I çalışmasında, 26 sağlıklı erişkin hastada sabit dozlu meropenem-vaborbaktam (meropenem 2 g / vaborbaktam 2 g) kombinasyonunun güvenliği ve tolere edilebilirliği değerlendirilmiştir. Bir hastada meropenem-vaborbaktam ile ilişkili olabileceği düşünülen göğüs ağrısı, baş dönmesi ve nefes darlığı şikayetleri gelişmiş ve çalışmadan çıkarılmıştır. Diğer 25 hastada ise herhangi bir ciddi yan etki oluşmamıştır. TANGO I'de meropenem-vaborbaktam ile ilişkili en sık görülen yan etkiler baş ağrısı (% 8,8), infüzyon yeri reaksiyonları (% 4.4) ve diyare (% 3,3) olarak saptanmış ve toplam 272 hastanın 8'inde (% 2.9) çoğunlukla hipersensitivite reaksiyonları (% 1.1) nedeniyle meropenem-vaborbaktam kesilmiştir. TANGO II'de, ciddi yan etki meropenem-vaborbaktam grubundaki 15/45 (% 33), MET grubunda ise 11/25 (% 44) hastada meydana gelmiştir^{17,18,21}.

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar ve böbrek yetmezliği olan hastalarda benzer sonuçlar bulunmuştur. Meropenem-vaborbaktam ile nöbet rapor edilmemiştir^{26,27}.

Dozaj ve Uygulanma

Meropenem-vaborbaktam, yetişkinlerin piyelonefrit dahil komplike idrar yolları enfeksiyonunun tedavisinde her 14 saatte 4 saat boyunca iv 4 g (2 g meropenem ve 2 g vaborbaktam) dozaj rejiminin 14 güne kadar kullanımı onaylanmıştır. Klinisyenlerin, klinik uygulamada tedavi süresini belirlerken hastalığa özgü durumları veya kılavuzları baz almalı tavsiye edilmektedir. Tahmini glomeruler filtrasyon hızı (eGFR) = 30-49 mL/min/1.73 m², eGFR = 15-29 mL/min/1.73 m² ve eGRF <15 mL/min/1.73 m² olduğunda doz ayarlamalarının sırasıyla her 8 saatte bir 2 g (1 g meropenem / 1 g vaborbaktam), her 12 saatte bir 2 g ve her 12 saatte bir 1 g (meropenem 0.5 g / vaborbaktam 0.5 g) IV olacak şekilde yapılması önerilmektedir. Hemodiyaliz hastaları hemodiyaliz seansından sonra meropenem-vaborbaktam almalıdır. Karaciğer disfonksiyonunda dozaj ayarlaması yapmaya gerek yoktur¹⁰.

Valproik asidin veya divalproex sodyumun meropenem-vaborbaktam ile birlikte uygulanması önlenmelidir çünkü meropenem, valproik asidin plazma konsantrasyonlarını azaltarak, nöbet riskini artırır. Proenesid gibi aktif tübüler sekresyon için meropenem ile rekabet eden ilaçlar meropenem-vaborbaktam ile birlikte uygulanmamalıdır çünkü bu meropenemin plazma konsantrasyonlarını artıracaktır. meropenem-vaborbaktam 2 g'lık tek doz kuru toz şişeleri olarak satılmaktadır ve oda ısısında muhafaza edilmelidir. Flakonlar, 20 mL% 0.9 sodyum klorür (NS) ile sulandırılmalı ve daha sonra IV uygulamadan önce 2 ila 8 mg / mL'lik bir son infüzyon konsantrasyonuna kadar NS ile seyreltilmelidir^{28,29}.

Sonuç

Meropenem-vaborbaktam, karbapenem dirençli Enterobacteriaceae üyelerine etkili, klinik olarak komplike idrar yolu enfeksiyonu/pyelonefrite karşı etkinliği kanıtlanmış; ventilatör ilişkili pnömoni üzerine çalışmaları devam eden geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Özellikle karbapenemlere dirençli bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlardaki başarısı, bu hasta grubunda kolistin gibi yan etki profili yüksek olup son çare olarak kullanılan antibiyotiklere tedavi alternatifi olması yönünden oldukça önemlidir.

1. US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. 2013. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. Erişim tarihi: 10 Nisan 2018.
2. Öztürk H, Ozkirimli E, Özgür A. Classification of Beta-lactamases and penicillin binding proteins using ligand-centric network models. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117874.
3. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of betalactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(3):969–76.
4. Drawz SM, Papp-Wallace KM, Bonomo RA. New b-lactamase inhibitors: a therapeutic renaissance in an MDR world. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(4):1835–46.
5. Hecker SJ, Reddy KR, Totrov M, Hirst GC, Lomovskaya O, Griffith DC, et al. Discovery of a cyclic boronic acid b-lactamase inhibitor (RPX7009) with utility vs class A serine carbapenemases. *J Med Chem*. 2015;58(9):3682–92.
6. Munson E, Huband MD, Castanheira M, Fedler KA, Flamm RK. Determination of MIC and disk diffusion quality control guidelines for meropenem-vaborbactam, a novel carbapenem/boronic acid -lactamase inhibitor combination. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018; 90(4): 324-328.
7. Rodriguez Bano, J. CRE: Combination or monotherapy? ECC-MID2018 CONGRESS, ORAL PRESENTATION, April 2018, Madrid.
8. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs*. 2007;67:1027-1052.
9. Merrem® (meropenem prospektüsü). Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals, LP; 2016.
10. Vabomere® (meropenem/vaborbactam prospektüsü). Parsippany, NJ: The Medicines Company; 2017.
11. Lomovskaya O, Sun D, Rubio-Aparicio D, et al. Vaborbactam: spectrum of beta-lactamase inhibition and impact of resistance mechanisms on activity in Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e01443-17.
12. Castanheira M, Huband MD, Mendes RE, Flamm RK. Meropenem-vaborbactam tested against contemporary Gram-negative isolates collected worldwide during 2014, including carbapenem-resistant, KPC-producing, multidrugresistant, and extensively drug-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e00567-17.
13. Castanheira M, Rhomberg PR, Flamm RK, Jones RN. Effect of the beta-lactamase inhibitor vaborbactam combined with meropenem against serine carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(9):5454–8.
14. Lapuebla A, Abdallah M, Olafisoye O, Cortes C, Urban C, Quale J, et al. Activity of meropenem combined with RPX7009, a novel -lactamase inhibitor, against gram-negative clinical isolates in New York City. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(8):4856–60.
15. Hackel MA, Lomovskaya O, Dudley MN, Karlowsky JA, Sahn DF. In vitro activity of meropenem-vaborbactam against clinical isolates of KPC-positive Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;62:pil: e01904-17.
16. Goldstein EJ, Citron DM, Tyrrell KL, Merriam CV. In vitro activity of biapenem plus RPX7009, a carbapenem combined with a serine beta-lactamase inhibitor, against anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(6):2620–30.
17. Wenzler E, Gotfried MH, Loutit JS, Durso S, Griffith DC, Dudley MN, et al. Meropenem-RPX7009 concentrations in plasma, epithelial lining fluid, and alveolar macrophages of healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(12):7232–9.
18. Griffith DC, Loutit JS, Morgan EE, Durso S, Dudley MN. Phase 1 study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of the -lactamase inhibitor vaborbactam (RPX7009) in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:6326-6332.
19. The Medicines Company. The Medicines Company announces positive top-line results for phase 3 TANGO 1 clinical trial of Carbavance. <http://www.themedicinescompany.com/investors/news/medicines-company-announces-positive-top-line-resultsphase-3-tango-1-clinical-trial>. Erişim tarihi: 10 Nisan 2018
20. Walsh TJ, Bhowmick T, Darouiche RO, et al. Meropenemvaborbactam (Vabomere) vs. piperacillin-tazobactam in TANGO I (a phase 3, randomized, double-blind trial): outcomes by baseline MIC in adults with cUTI or AP. ID Week 2017 poster bildirisi; 7 Ekim 2017; San Diego, CA.
21. Kaye KS, Vazquez J, Mathers A, et al. Meropenemvaborbactam (Vabomere) vs. best available therapy for CRE infections: TANGO II randomized, controlled phase 3 study results. ID Week 2017 poster bildirisi; 7 Ekim 2017; San Diego, CA.
22. The Medicines Company. The Medicines Company announces TANGO-2 trial of meropenem-vaborbactam (formerly, Carbavance) stopped early for superior benefit-risk compared to best available therapy for CRE. <http://www.themedicinescompany.com/investors/news/medicinescompany-announces-tango-2-trial-meropenem-vaborbactamformerly-carbavance>. Erişim tarihi: 10 Nisan 2018.
23. Wunderink R, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Meropenem-vaborbactam (Vabomere) vs. best available therapy for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in TANGO II: primary outcomes by site of infection. ID Week 2017 poster bildirisi; 7 Ekim 2017; San Diego, CA.
24. Lomovskaya O, Castanheira M, Vazquez J, et al. Assessment of MIC increases with meropenem-vaborbactam (Vabomere) and ceftazidime-avibactam in TANGO II (a phase 3 study of the treatment of CRE infections. ID Week 2017 poster bildirisi; 7 Ekim 2017; San Diego, CA.
25. The Medicines Company. A study of meropenem-vaborbactam versus piperacillin/tazobactam in participants with hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia (TANGOIII). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03006679?term=vaborbactam&rank=2>. Erişim tarihi: 10 Nisan 2018.
26. Paterson D, Kwak EJ, Bhowmick T, et al. Meropenemvaborbactam (Vabomere) vs. best available therapy for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in TANGO II: outcomes in immunocompromised patients. ID Week 2017 poster bildirisi; 7 Ekim 2017; San Diego, CA.
27. Mathers A, Hope W, Kaye KS, et al. Meropenem-vaborbactam (Vabomere): outcomes in subjects with renal impairment in phase 3 studies TANGO I and II. ID Week 2017 poster bildirisi; 7 Ekim 2017; San Diego, CA.
28. Spriet I, Goyens J, Meersseman W, Wilmer A, Willems L, Van Passchen W. Interaction between valproate and meropenem: a retrospective study. *Ann Pharmacother*. 2007; 41: 1130-1136.
29. Kidd JM, Avery LM, Asempa TE, Nicolau DP, Kuti JL. Physical compatibility of meropenem and vaborbactam with select intravenous drugs during simulated Y-site administration. *Clin Ther*. 2018;40:261-269.

