

YENİ
BETALAKTAMLAR VE
BETALAKAMAZ
İNHİBİTÖRLERİ

Dr. Mustafa Kemal ÇELEN

Sunum Planı

- Ceftolozane/tazobactam
- Ceftazidime/avibactam
- Ceftaroline/avibactam
- Aztreonam/avibactam
- Imipenem/MK7655

Ceftolozane/tazobactam

- Seftazidime kıyasla üstün antipseudomonal aktivite
- Çoğu ESBL ve AmpC üreten organizmaya karşı etkili
- KPC veya MBL'lere karşı etkili değil
- Faz 3 çalışmaları devam ediyor

Etkinlik*P. aeruginosa*

- Seftolozan, penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) seftazidime kıyasla daha fazla bağlanır
- Seftolozan birçok *P. aeruginosa* direnç mekanizmalarından etkilenmez
- OprD kanalından bağımsız olarak *mikroorganizmaya* girer ve bu nedenle porin eksikliği veya mutasyonu olan organizmalara karşı da aktiftir
- *P. aeruginosa*'da yaygın olarak bulunan aktif pompaları için bir substrat değil
- AmpC için düşük afinite gösterir.

Etkinlik *P. aeruginosa*

- MIC 50 1 mg/L
- MIC 90 4 mg/L

ESBLs, KPC, MBLs

- Çoğu ESBL üreten *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve diğer *Enterobacteriaceae* etkin
- Çoğu AmpC üreten suşlara karşı da etkin
- KPC veya MBL'lere karşı etkinliği yoktur

Diğer Mikroorganizmalar

Anaerobes: Ceftolozane/tazobactam

Bacteroides fragilis e etkili. Diğer anaeroplara sınırlı etki gösterir

***Staphylococcus aureus* and *enterococci*:**

Düşük etkinlik

PK/PD

- Seftolozan / tazobaktam 8 ila 12 saat ara ile kullanılmalı
- Proteinlere düşük bağlanır
- Seftolozan renal olarak elimine edilir
- Seftolozan, IV uygulanması daha etkindir

Faz 2 çalışması: İYE

- Cefotolozane ve ceftazidime karşılaştırılmış
- Kültür negatifliği
 - 83% cefotolozone
 - 76% ceftazidime

Faz 2– cIAI

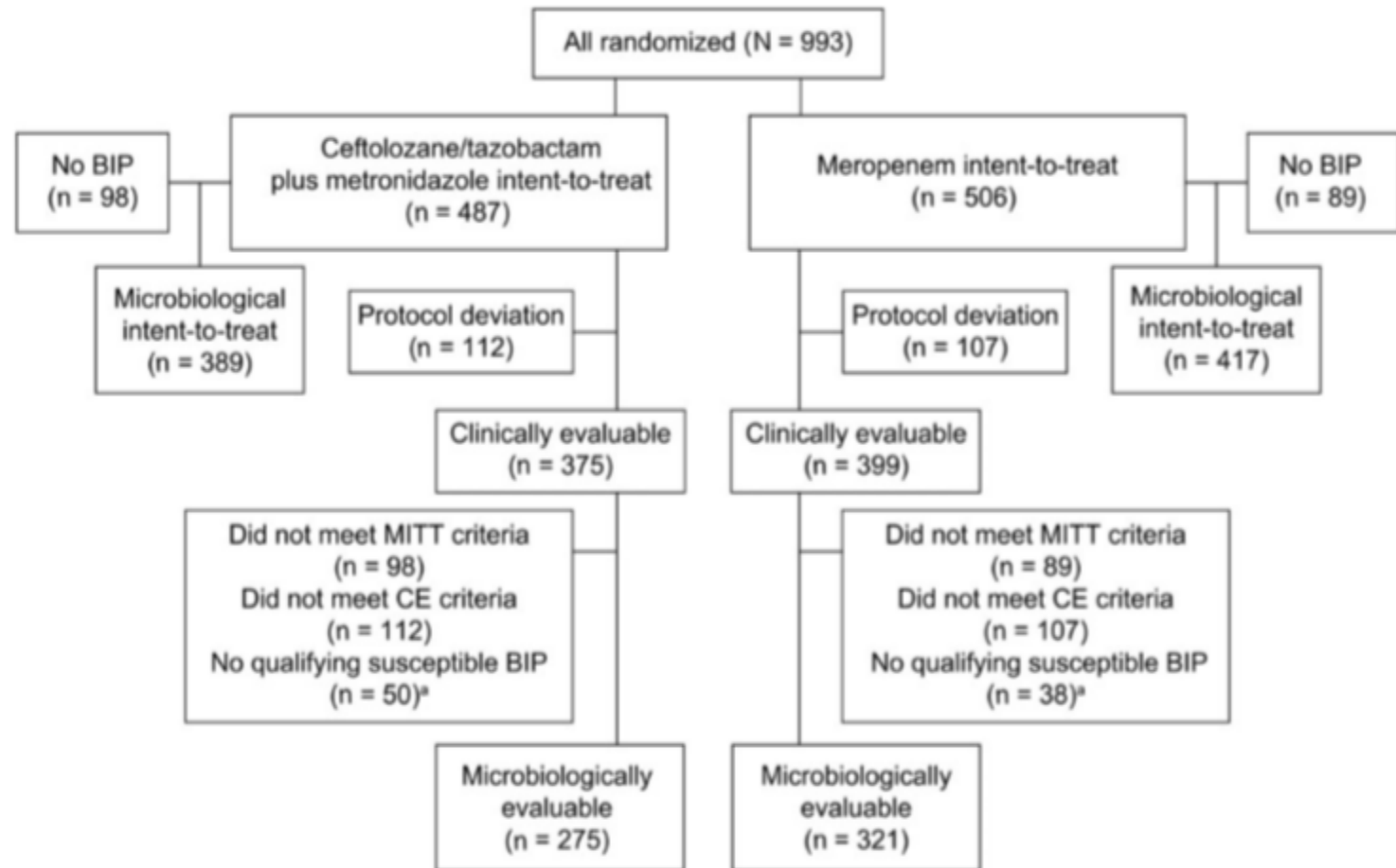
- Cefprozol/tazobaktam (1.5 g IV q8h) + metronidazole (500 mg IV q8h) ve meropenem (1 g IV q8hrs) karşılaştırılmış

	C/tazo	Mero
Cure (CE)	91%	94%
Cure (ME)	89%	96%
<i>E. coli</i>	87%	95%

Faz 3 Çalışmaları

- cUTI'da faz 3 çalışmasında levofloksasine ile seftolozan/tazobaktam karşılaştırılmış
- cIAI'larda seftolozan/tazobaktam+metronidazol karşılaştırılmış
- VIP için seftolozan/tazobaktam ile piperasilin / tazobaktam karşılaştırılmıştır
- VIP için seftolozan/tazobaktam ile imipenem karşılaştırılmış

Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-cIAI)



Conclusions. Treatment with ceftolozane/tazobactam plus metronidazole was noninferior to meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections, including infections caused by multidrug-resistant pathogens.

Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI)



Florian M Wagenlehner, Obiamiwe Umeh, Judith Steenbergen, Guojun Yuan, Rabih O Darouiche

Summary

Background Treatment of complicated urinary-tract infections is challenging due to rising antimicrobial resistance. We assessed the efficacy and safety of ceftolozane-tazobactam, a novel antibacterial with Gram-negative activity, in the treatment of patients with complicated lower-urinary-tract infections or pyelonephritis.

Methods ASPECT-cUTI was a randomised, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial done in 209 centres in 25 countries. Between July, 2011, and September, 2013, hospital inpatients aged 18 years or older who had pyuria and a diagnosis of a complicated lower-urinary-tract infection or pyelonephritis were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive intravenous 1.5 g ceftolozane-tazobactam every 8 h or intravenous high-dose (750 mg) levofloxacin once daily for 7 days. The randomisation schedule was computer generated in blocks of four and stratified by study site. The next allocation was obtained by the study site pharmacist via an interactive voice-response system. The primary endpoint was a composite of microbiological eradication and clinical cure 5–9 days after treatment in the microbiological modified intention-to-treat (MITT) population, with a non-inferiority margin of 10%. This study is registered with ClinicalTrials.gov, numbers NCT01345929 and NCT01345955.

Findings Of 1083 patients enrolled, 800 (73.9%), of whom 656 (82.0%) had pyelonephritis, were included in the microbiological MITT population. Ceftolozane-tazobactam was non-inferior to levofloxacin for composite cure (306 [76.9%] of 398 vs 275 [68.4%] of 402, 95% CI 2.3–14.6) and, as the lower bound of the two-sided 95% CI around the treatment difference was positive and greater than zero, superiority was indicated. Adverse event profiles were similar in the two treatment groups and were mainly non-serious.

Interpretation Treatment with ceftolozane-tazobactam led to better responses than high-dose levofloxacin in patients with complicated lower-urinary-tract infections or pyelonephritis.

Avibactam

- Yeni Beta-laktamaz inhibitörü
- Pfizer
- Ruhsatı alındı

Ceftazidime+Avibactam

ESBL'lere ve bazı karbapenem dirençli
Enterobacteriaceae'ye karşı etkin

[Livermore AAC 2011;55:390-394]

Ceftazidime+Avibactam

- MBL üreten suşlara etkili değil

Ceftazidime + Avibactam nonfermenter??

Avibactam, *P. aeruginosa*'nın AmpC üreten suşlarına etkili hale getirildi
OXA beta-laktamazların neden olduğu direnç ve aktif pompaya etkisizdir

[S. Mushtaq JAC 2010;65:2376-2381]

Ceftazidime-Avibactam: Faz 2

- Complicated intra-abdominal infections
 - Ceftazidime-avibactam-metronidazole v. meropenem
 - Cure rates 91% vs 93%
- Complicated UTI
 - Ceftazidime-avibactam v. imipenem
 - Microbiologic eradication rates 70% vs 71%

Ceftaroline-avibactam

- Ceftaroline = anti MRSA cephalosporin
- Faz 2 study: Ceftaroline-avibactam vs. doripenem for complicated UTI

Aztreonam+avibactam

Etkili:

- ESBL üretenlere
- KPC üretenlere
- MBL üretenlere

$\geq 4 \mu\text{g/mL}$

[Livermore AAC 2011;55:390-394]

Imipenem/MK7655

- AmpC, ESBLs ve KPC'ye karşın etkili yeni bir beta-laktamaz inhibitörü
- OprD mutasyonu ile imipeneme direnç gösteren *P.aeruginosa* suşlarına etkilidir.
- MBL üreten suşlara etkisiz

Sonuç Olarak...

- **Ceftolozane +tazobactam** antipseudomonal etkinliği ve bazı ESBL ve AmpC üreten suşlar
- **Ceftazidime+avibactam** ESBL, AmpC ve KPC üreten suşların çoğu
- **Imipenem+MK7655** ESBL, AmpC ve KPC üreten suşlara ve bazı karbapenem dirençli *Pseudomonas*
- Hiç biri MBL etkili deđi (NDM, IMP, VIM)