

Çoklu İlaça Dirençli Gram-negatif Mikroorganizmalarla Gelişen Enfeksiyonlarda Yeni Tedavi Seçenekleri

New Therapeutic Options for Treatment of Multi-drug Resistant Gram-negative Microorganisms

© Müge Ayhan

Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Günümüzde gram-negatif mikroorganizmalarda direnç giderek artmaktadır. Çoklu ilaca dirençli ve yaygın ilaca dirençli suşlar ile gelişen enfeksiyonlar hastalarda sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonların en sık nedeni iken, yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Dirençteki bu artış antibiyotiklerin artmış ve kimi zaman uygunsuz kullanımıyla sonuçlanmaktadır. Etkin antibiyotik seçenekleri azalmakta, buna oranla yeni geliştirilen antibiyotik sayısı direnç karşısında daha az izlenmektedir. Ancak yine de eski sınıflara dahil edilen yeni geliştirilen ve geliştirilmekte olan bazı antibiyotikler ile ilgili veriler artmaktadır. Bu derlemede, antibiyotik dirençli gram-negatiflerle gelişen enfeksiyonların tedavisi için geliştirilen, kullanılmakta olan ve geliştirilmekte olan yeni antibiyotik seçenekleri sunulmuştur. İkili karbapenem tedavisi, karbapenemaz üreten enterikler için bir seçenek olarak değerlendirilmiş ve çalışılmıştır. Yeni beta laktam - beta laktamaz inhibitörleri olan seftazidim - avibaktam, meropenem- vaborbaktam ve seftolozan - tazobaktam da yakında günlük klinik pratikte yerini alacak gibi görünmektedir. Buna ek olarak, imipenem/silastatin - relebaktam, eravasklin, plazomisin ve sefiderokol de etkinlik ve güvenilirlik açısından çalışmaları sürmekte olan yeni antibiyotiklerdir. Tüm bu yeni tedavi seçenekleri ile elimiz dirençli gram-negatiflerle gelişen enfeksiyonlara karşı güçlenmekte olsa da asıl olan direncin ve yayılımının önlenmesi, bunun için de antibiyotiklerin akılcı bir şekilde kullanılmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Gram-negatif, Antibiyotik Direnci, Karbapenemaz, Çoklu İlaç Direnci

Abstract

Recently, antibiotic resistance in gram-negative microorganisms has been increased. While multi-drug resistant and extensively-drug resistant gram-negative strains are the most common cause of healthcare-associated infections, and they are related with high morbidity and mortality. This increase in antimicrobial resistance results in frequently inappropriate use of antibiotics. Effective antibiotic options are decreasing, in proportion to this, new antibiotic development is less than the resistance. However, data related with on some newly developed and developing antibiotics, which are included in the old antimicrobial classes, are increasing. In this review, it is aimed to present new antibiotic options that are being used and are being developed for the treatment of infections which are caused by antibiotic resistant gram-negative microorganisms are presented. Double carbapenem therapy has been studied and evaluated as a treatment option for carbapenemase producing Enterobacteriaceae. Ceftazidime -avibactam, meropenem - vaborbactam and ceftolozan - tazobactam, which are new beta-lactam beta-lactamase inhibitors, will soon appear to be included in daily clinical practice. In addition, imipenem/cilastatin - relebactam, eravacycline, plasomycin and cefiderocol are new antibiotics that are still being studied for efficacy and safety. Although, with all these new treatment options, we get stronger against infections that are caused by drug resistant gram-negatives, the best way to combat drug resistant microorganisms is to prevent the resistance and spread of resistant clones the rational use of antibiotics.

Key Words: Gram-negative, Antibiotic Resistance, Carbapenemases, Multi-drug Resistance

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Müge Ayhan,
Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 542 418 78 82 E-posta: dr.mugeayhan@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4821-5559

Geliş Tarihi/Received: 20.01.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 14.05.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Bakterilerdeki antibiyotik direnci prevalansında gelişmekte olan artış kritik bir halk sağlığı problemidir. Çok ilaca dirençli (ÇİD), yaygın ilaca dirençli (YİD) ve pan-ilaç dirençli (PDR) mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlar hastalarda artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. 2000'li yılların başında ana sorun olan etken, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) iken günümüzde tedavisinde güçlük yaşadığımız öncelikli etkenler ÇİD gram-negatifler haline gelmiştir (1). Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*, karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, Dünya Sağlık Örgütü'nün insan sağlığını tehdit eden etkenleri yayınladığı raporda öncelik listesinde en üst sırada yer almaktadır (2,3). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 2 milyon hastada antibiyotiklere dirençli bakteriyel enfeksiyon geliştiği ve 23.000'den fazla hastanın bu enfeksiyonlar nedeni ile öldüğü belirtilmektedir. Bu ölümlerin büyük kısmı gram-negatif bakterilerle, özellikle de genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten, karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, ÇİD *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* ile gelişen sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar nedeni ile meydana gelmektedir (4). Antibiyotik direnci sıklığında meydana gelen artış ayrıca dünya çapında antibiyotiklerin (yaygın ve uygunsuz şekilde) artmış kullanımı ile sonuçlanmaktadır (5). Antibiyotik direnci nedeniyle en büyük tehdidi oluşturan ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *Enterobacter spp*) grubu mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmalar antibiyotiklerin etkisinden kaçıp çoğunlukla sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlara neden olmaktadır. Gram-negatifler çoğu zaman ÇİD, YİD ve PDR olabilmekte, kimi zaman da etkin tedavi seçeneği bulunamamaktadır (4). Son 30 yılda etki mekanizmasına göre yeni antibiyotik sınıfı geliştirilmemiştir. Ancak yine de eski sınıflara dahil edilen yeni geliştirilen ve geliştirilmekte olan bazı antibiyotikler ile ilgili veriler artmaktadır. Bu derlemede, antibiyotik dirençli gram-negatiflerle gelişen enfeksiyonların tedavisi için geliştirilen kullanılmakta olan ve geliştirilmekte olan yeni antibiyotik seçenekleri sunulmuştur.

İkili Karbapenem Tedavisi

Karbapenemler, uzun süredir kullanılan, geniş spektrumları ve etkinlikleri nedeni ile de ciddi enfeksiyonların tedavisinde tercih edilen antibiyotiklerdir. Ancak zaman içerisinde kullanımlarındaki artış ile birlikte karbapenem direnci de artarak görülmeye başlanmıştır. Sadece non-fermentatif gram-negatiflerde değil enterik gram-negatif basillerde de karbapenem direnci yaygın şekilde görülmeye başlanmıştır. Özellikle KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)-üreten *Enterobacteriaceae*, karbapenemlere yüksek direnç göstermesinin yanında eş zamanlı olarak aminoglikozitlere, tigesikline, fosfomisin ve kolistine de

direnç gösterebilmektedir. Bu da elimizdeki tedavi seçeneklerini oldukça sınırlı hale getirmektedir. Artan dirence oranla yeni geliştirilen etkili antibiyotiklerin olmayışı ve kimi zaman elimizde mikroorganizmanın duyarlı olduğu seçenek kalmaması nedeniyle farklı tedavi seçenekleri araştırılmış ve çalışılmıştır. Yakın zamanda iki karbapenem içeren ikili karbapenem (İK) rejiminin KPC-üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir. Bulik ve Nicolau'nun (6) çalışmasında ertapenem ve doripenemin birlikte kullanıldıklarında her ikisinin de etkinliğinde artış olduğu *in vitro* kemostat modelinde ve hayvan çalışması olarak da "murine thigh" enfeksiyon modelinde gösterilmiştir (7). Ertapenem yüksek affinitesi nedeni ile karbapenemazlara sıkı bir şekilde bağlanır (suisidal inhibitör etki). Bu bağlanma sonucunda diğer karbapenemin yüksek konsantrasyona ulaşmasını sağlayarak bakterisidal etki göstermesine olanak verir. İkili karbapenem rejimi sıklıkla ertapenemin, meropenem veya doripenemle birlikte verilmesi şeklinde uygulanır. Ertapenem 30-60 dakikalık bir infüzyonla uygulandıktan 1 saat sonra meropenem (yüksek doz ve uzun infüzyonla) veya doripenem uygulanır (8). İK tedavisi ile ilgili çalışmaların çoğu KPC-üreten *K. pneumoniae* ile ilgili olgu serileri ve diğer gözlemsel çalışmalardır. Atina'da iki merkezli toplam 27 hasta içeren bir çalışmada ikili karbapenem tedavisi değerlendirilmiş. KPC üreten *K. pneumoniae*'nin etken olduğu komplike üriner sistem enfeksiyonu (\pm bakteriyemi $n=16$), primer ($n=6$) ve kateter ilişkili bakteriyemi ($n=2$), hastane kökenli ve ventilatör ilişkili pnömoni ($n=2$) ve ventrikülit ($n=1$) olguları ertapenem + meropenem kombinasyonu ile tedavi edilmiş, klinik ve mikrobiyolojik yanıt sırasıyla %77,8 ve %74,1 bulunmuş, kaba mortalite %29,6 ve atfedilen mortalite ise %11,1 olarak izlenmiştir (9). Sekiz olgu sunumu ve altı klinik çalışmayı içeren toplam 171 hastalık bir derlemede; bakteriyemi, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu ve intraabdominal enfeksiyonu bulunan hastalar ertapenem + meropenem ve ertapenem + doripenem kombinasyonları ile tedavi edilmiş. Klinik ve mikrobiyolojik yanıt %70 oranında görülürken, mortalite %24 oranında saptanmış. Aynı çalışmada toplam 16 hastada döküntü, bulantı, kusma, nöbet, sodyum metabolizmasında bozukluk gibi yan etkiler görülmüş ancak tedavi kesilmesini gerektirmemiş (8). Yapılan başka bir olgu-kontrol çalışmasında, karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ile gelişen, mikrobiyolojik olarak dökümente edilmiş enfeksiyon nedeni ile tedavi edilen hastalar İK ve standart tedavi (kolistin, tigesiklin veya gentamisin ile) koluna dahil edilmiş. Primer sonlanım olarak 28. günde mortalite, sekonder sonlanım olarak ise klinik ve mikrobiyolojik yanıt, mekanik ventilatör ve vazopressör destek süresi, 90. günde mortalite parametreleri değerlendirilmiş. Yirmi sekizinci günde mortalite, standart tedavi kolunda İK koluna göre anlamlı olarak daha yüksek izlenmiş. (%47,9 vs %29,2, $p=0,04$) Benzer şekilde kolistin dirençli karbapeneme dirençli *K.pneumoniae* ile enfekte hastalarda İK kolunda klinik yanıt, ve mikrobiyolojik

eradikasyon anlamlı olarak daha yüksek izlenmiş. (%65 vs %31,3 $p=0,04$) Lojistik regresyon ve çok değişkenli analizde İK tedavisi 28. günde mortalitede azalma ile ilişkili bulunmuş [Odds oranı (OR): 0,33, %95 güven aralığı (GA): 0,13-0,87 ve OR: 0,43, %95 GA: 0,23-0,79] (10). İtalya'da iki merkezde gerçekleştirilen bir çalışmada ikili karbapenem tedavisi, ikili karbapenem + kolistin tedavisi ile karşılaştırılmış. On sekiz hastaya ertapenem + meropenem verilirken 14 hastaya ertapenem + meropenem + kolistin verilmiş. Toplam klinik yanıt %75 hastada gözlenmiş. *In vitro* analizlerde İK tedavisine kolistin eklenmesi ile daha hızlı bakterisidal yanıt izlendiği görülmüş. Bu nedenle altta yatan hastalığı daha kötü olan, septik tablodaki hastalarda hızlı bakterisidal etki ihtiyacı ile İK tedavisine kolistin eklenebileceği belirtilmiş (11). Günümüzde direnç oranlarındaki artış ile beraber, altta yatan hastalığı ve klinik tablosu kötü takip edilen, yüksek mortalite beklenen hastalarda İK tedavisi uygun bir alternatif gibi görünmektedir. Ancak daha fazla hasta içeren randomize kontrollü çalışmalar yapılması gereklidir.

Fosfomisin

Fosfomisin bakterisidal yapıda, eskiden lokal etkili şekilde kullanılan, günümüzde sistemik yolla kullanılan, etkinliğini dirençli gram-negatiflere karşı korumuş bir antibiyotiktir. Fosfomisin trometamol formu, dünyada çoğu ülkede yaygın şekilde komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında başarı ile kullanılmıştır (12). Fosfomisin, fosfonik asit yapısında, peptidoglikan sentezinin erken aşamalarını inhibe eden bir antibiyotiktir. Özellikle fosfoenolpiruvat analogu olarak etki ederek, MurA enzimini inhibe eder. ÇİD gram-negatiflere karşı etkinliği korunmuş olduğundan son 10 yılda sistemik kullanımı ile ilgili tekrar gündeme gelmiştir (13). Fosfomisin karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'nin büyük çoğunluğuna, karbapenem dirençli *P. aeruginosa* suşlarına etkilidir. Üriner suşlardaki fosfomisin duyarlılık sınırına göre *A. baumannii* ve *S. maltophilia*'da etkinliği yoktur (14). Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda sistemik yolla tek başına kullanıldığında hızla direnç gelişebildiği görülmüştür. Farklı antibiyotik kombinasyonlarında, farklı etkenlere karşı etkinliği çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda *in vitro* olarak birlikte verildiğinde en etkili olduğu kombinasyon fosfomisin ve amikasin olarak belirtilirken, kolistin ile olan kombinasyonu bazı çalışmalarda sinerjik bazı çalışmalarda ise antagonistik etki göstermiştir (15-17). Çeşitli klinik çalışmalarda da etkinliği değişik hasta gruplarında değerlendirilmiştir. On bir erişkin, KPC üreten *K. pneumoniae* ile gelişen bakteriyemi, ventilatör ilişkili pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, cerrahi alan enfeksiyonu tanılı hastada rutin doz 4x4 gr iv şekilde verilirken, renal yetmezlik durumunda veya 70 yaş üzerindeki hastalarda doz 4x2 gr şeklinde uygulanmış. Altı hastada kolistin ile, üç hastada gentamisin ile bir hastada da piperasilin tazobaktam ile kombine olarak verilmiş. Hastane içi mortalite %18 oranında izlenmiş (18). Çok merkezli, 11 yoğun bakım ünitesinden hastaları

içeren başka bir çalışmada YİD ve PDR ancak fosfomisine duyarlı etkenlerle gelişen, dökümente enfeksiyonlar değerlendirilmiş, 14. günde klinik yanıt %54,2 oranında görülürken bakteriyel eradikasyon oranı %56,3 olarak izlenmiş. Aynı çalışmada tedavi başarısızlığı ve 28. günde mortalite sırası ile %33 ve %37,5 oranında görülmüş (19). Ocak 2012- Kasım 2014 arasında takip edilen, karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ile gelişen sepsis tanılı 104 hastayı içeren bir retrospektif kohort çalışmasında sağ kalım/mortalite, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi parametreleri değerlendirilmiş, fosfomisin alanlarda tedavi başarısızlığı daha düşük izlenirken (OR: 4,71, %95 GA: 1,03-21,65, $p=0,034$), fosfomisin içeren kombinasyon almak artmış sağ kalımla ilişkili bulunmuş (20).

Fosfomisin, duyarlı olan etkenlerle gelişen enfeksiyonlarda, olumlu bir güvenlik profili sergilediğinden ve görülen yan etkiler sadece ılımlı durumlarla sınırlı olduğu için, ÇİD ve YİD gram-negatiflerle gelişen enfeksiyonlarda halen ilgi çekici bir alternatif olmayı sürdürmektedir. Öte yandan, hızla direnç gelişebildiği için ve ciddi enfeksiyonu bulunan hastalarda yeterli sayıda randomize kontrollü çalışmaların bulunmaması gibi nedenlerle kullanımından kaçınılabilmektedir. Yapılacak, çok sayıda hasta içeren, spesifik hasta gruplarında, etkene özgü randomize kontrollü çalışmalar ile etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili daha fazla veri edilmesi gerekmektedir.

Yeni Beta-laktam Beta-laktamaz İnhibitörleri

Seftazidim - Avibaktam

Avibaktam, diğer beta laktamlardan farklı yapıda beta laktam yapısında olmayan, diazobisikloktan yapıda bir beta-laktamaz inhibitörüdür. A sınıfı KPC türü karbapenemazlara, C sınıfı beta-laktamazlara ve bazı oksasilinazlara (örn. OXA-48) geri dönüşümlü bir şekilde bağlanır. Ancak metallobeta-laktamazlara (örn. NDM, VIM, IMP gibi) etkili değildir. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* ve *P. aeruginosa*'yı içeren geniş gram-negatif etkinliği mevcuttur. Bunun yanında *Acinetobacter spp.*, anaeroblar ve gram pozitiflere de minimal etkinlik gösterir. Seftazidimle kombinasyonu intraabdominal enfeksiyonlar ve komplike üriner sistem enfeksiyonları için 2015 yılında, hastane kökenli ve ventilatör ilişkili pnömoni için 2018 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır (14). FDA tarafından onaylanan dozu, normal renal fonksiyona sahip erişkin bireyler için günde 3 kez 8 saat ara ile uygulanan 2,5 gr (2 gr seftazidim, 0,5 gr avibaktam) uygulanması şeklindedir (21). Komplike üriner sistem enfeksiyonu için ruhsat aldığı non-inferiorite çalışmasında komplike üriner enfeksiyonu olan hastalara seftazidim avibaktam veya doripenem uygulanmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Toplam 1033 hasta dahil edilirken modifiye tedavi niyetli analiz (intention-to-treat analysis)'de hasta sayısı 810 hasta olarak belirlenmiş ve 5. günde semptomlarda düzelleme oranı sırası ile %70 ve %66,2 olarak saptanırken, mikrobiyolojik eradikasyon sırası ile %77,4 ve %71 olarak bulunmuş. Sonuçlara

göre seftazidim-avibaktam European Medicines Agency %5 sınır değerine göre doripeneme göre üstün bulunmuştur. Hafif-orta şiddetli yan etkiler gözlenmesine karşın güvenlilik seftazidim ile benzer bulunmuştur (22). İntraabdominal enfeksiyonlar için ruhsat aldığı randomize kontrollü çalışmada toplam 1066 hasta randomize edilirken, modifiye tedavi niyetli analiz (intention-to-treat analysis)'de popülasyon 823 hastadan oluşmuş. Seftazidim-avibaktam meropenem + metronidazol kombinasyonu ile karşılaştırılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Klinik kür oranları sırası ile %81 ve %85 olarak izlenmiş ve seftazidim-avibaktam'ın daha aşağı olmadığı (non-inferior) bulunmuştur (23). KPC üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında yüksek etkinlik göstermekle birlikte tedavi sırasında olguların %10'unda bla_{KPC} genindeki mutasyona bağlı olarak seftazidim-avibaktam direnci izlenebilmektedir. Ancak bu mutasyon sonrası aynı suşların artık aynı düzeyde karbapenem direnci göstermediği belirlenmiştir (24). Diğer çalışmalarda da gelişebilecek dirence dikkat çekilirken hiç seftazidim - avibaktam maruziyeti olmadan da dirençli olabilen suşlar olabileceği belirtilmektedir (24,25). Seftazidim - avibaktam, ülkemizde 2019 yılı Ekim ayında ruhsat almıştır. Henüz geri ödemesi bulunmadığından yaygın kullanıma girmemiştir. Kullanıma sunulduğunda dirençli enfeksiyonlarda klinik başarısı ile uygun hasta grubunda randomize kontrollü çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Meropenem - Vaborbaktam

Vaborbaktam, boronik asit içeren yeni bir beta laktamaz inhibitörüdür. Geri dönüşümlü ve kompetitif olarak KPC-tipi karbapenemazlar da dahil A sınıfı β -laktamazları inhibe eder. Ancak B sınıfı NDM ve VIM gibi metallobetalaktamazları ve D sınıfı beta laktamazlara (Örn. OXA) karşı etkili değildir (26). TANGO-I çalışmasında meropenem - vaborbaktam, komplike üriner sistem enfeksiyonu ve akut piyelonefrit hastalarında piperasilin - tazobaktam ile etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmış. Toplam 550 hasta randomize edilmiş ve çalışma başlangıcında tanımlanan %15'lik aşağı olmama (non-inferiorite) sınırını karşılamıştır (27). Çok uluslu, açık etiketli, faz 3 randomize kontrollü çalışma olan TANGO II çalışmasında, 2014-2017 yılları arasında, şüpheli veya kanıtlanmış karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* enfeksiyonu (bakteriyemi, hastane kökenli pnömoni, ventilatör ilişkili pnömoni, komplike intraabdominal enfeksiyon, komplike üriner sistem enfeksiyonu, akut pyelonefrit) olan 77 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Hastalardan 47'si modifiye tedavi niyetli analiz (intention-to-treat analysis) popülasyonunu oluşturmuş. İkiye bir randomizasyon uygulanmış. Meropenem - vaborbaktam, en uygun tedavi (polimiksin/karbapenem/aminoglikozid/tigesiklin/seftazidim - avibaktam) ile karşılaştırılmış ve tedavi yanıtı açısından üstün ve iyi tolere edilebilir bulunmuştur (28). Bu çalışmalar sonucunda 2017 yılında komplike üriner sistem enfeksiyonu için FDA onayı almıştır. Yaygın kullanıma henüz girmediği için yeterli gerçek

yaşam verisi bulunmamaktadır. Yapılan yeni klinik çalışmalarla etkinliği ve güvenilirliği daha net hale gelecektir.

Seftolozan - Tazobaktam

Seftolozan, 3'-aminopirozilyum yapısında güçlü antipseudomonal aktivitesi bulunan yeni bir sefalosporindir. Kromozomal sefalosporinaz olan Amp-C'nin aşırı okunması (overexpression) gibi çoğu direnç mekanizmasına dayanıklıdır. Tazobaktam ile kombinasyonu antipseudomonal etkinliğini artırır ve GSBL etkinliği de sağlar. Ancak karbapenemazlara etkili değildir. Seftolozan - tazobaktam karbapenem duyarlı olmayan *P. aeruginosa*'a suşlarının %67-89'una etkilidir. Ancak karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, *A. baumannii* ve *S. maltophilia* etkinliği yoktur. Komplike üriner sistem enfeksiyonu ve komplike intraabdominal enfeksiyonu ile izlenen 150 hastada üriner enfeksiyonlarda levofloksasin ile intraabdominal enfeksiyonlarda ise meropenem ile karşılaştırılmış. Komplike üriner enfeksiyon hastalarında klinik yanıt ve mikrobiyolojik eradikasyon oranları sırasıyla seftolozan - tazobaktam kolunda (%98,1 ve %72,2) levofloksasin koluna göre (%82,6 ve %47,8) daha yüksek saptanmıştır. Komplike intraabdominal enfeksiyon hastalarında ise sonuçlar meropenem ile benzer bulunmuştur (12).

Diğer Yeni Tedavi Seçenekleri

Çalışılan antibiyotiklere ek olarak yeni geliştirilen ve henüz klinik kullanıma girmemiş olan yeni antibiyotik seçenekleri de bulunmaktadır.

İmipenem/Silastatin - Relebaktam; imipenem ile yeni beta laktamaz inhibitörü olan relebaktamın kombine formudur. Relebaktam avibaktama benzer yapıda bir beta laktamaz inhibitörüdür. Kimyasal olarak, sınıf A ve C beta laktamazlara kovalent ve geri dönüşümlü olarak bağlanan bir diazobisikloktan çekirdek içerir. Aynı avibaktamda olduğu gibi D sınıfı beta laktamazlara etkili değildir. Relebaktam, imipenem duyarlı olmayan *Enterobacteriaceae*'ye karşı imipenemin etkinliğini güçlendirir. Komplike üriner sistem ve komplike intrabdominal enfeksiyonlarda klinik etkinliği ve güvenilirliği, faz 2 çalışmalarda gösterilmiştir. Henüz FDA onayı bulunmamaktadır (1). Daha fazla çalışma sonucunda elde edilecek klinik verilerle *in vivo* etkinlik verilerinin değerlendirilmesi gereklidir.

Plazomisin; yeni nesil, semisentetik bir aminoglikoziddir. Diğer tüm aminoglikozidler gibi bakteriyel protein sentezini inhibe ederek bakterisidal aktivite gösterir. Aminoglikozid modifiye edici enzimlerden etkilenmez, buna rağmen diğer aminoglikozidler gibi 16s rRNA metiltransferazlardan etkilenir. Bu enzimler *P. aeruginosa*'da, *A. baumannii* ve özellikle NDM-1 karbapenemazlara sahip *Enterobacteriaceae*'de gösterilmiştir. *P. aeruginosa*'ya karşı *in vitro* olarak doripenem, imipenem, sefepim ve piperasilin - tazobaktam ile sinerjik etkili olduğu gösterilmiştir (12). Plazomisin'in büyük bir avantajı doz bağımlı bakterisidal etkinliğidir. Antimikrobiyal spektrumu karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, GSBL ve ÇİD *Enterobacteriaceae*'nin

dahil olduğu çoğu gram-negatif mikroorganizmaları kapsar. (29) *In vitro* olarak non-fermentatif gram-negatiflere karşı *Enterobacteriaceae*'den daha az etkilidir. Yapılan klinik çalışmalarda kullanımdaki aminoglikozidlerde izlenen ototoksik ve nefrotoksik yan etkiler gözlenmemiştir (12).

Eravasiklin; etki mekanizması, yapısı ve etki spektrumu açısından tigesikline benzeyen, sentetik florosiklin yapısında tetrasiklin sınıfından yeni bir antibiyotiktir. *P. aeruginosa* dışındaki gram-negatiflere, diğer antibiyotiklere dirençten bağımsız olarak GSBL ve KPC üreten *Enterobacteriaceae*'ye, ÇİD *A. baumannii*'ye, gram pozitif bakterilere (MRSA dahil stafilokoklara, VRE dahil enterokoklara) karşı etkilidir (1,12). Tigesikline üstün olan yanı, *in vitro* olarak gram pozitiflere (2-4 kat), gram-negatiflere (2-8 kat) daha potent aktivite göstermesi, yüksek oral biyoyararlanımı, daha düşük oranda ilaç etkileşimleri ve daha üstün biyofilm aktivitesidir (30). Ağustos 2018'de komplike intraabdominal enfeksiyonlar için FDA onayı almıştır. Önerilen dozu her 12 saatte bir 1mg/kg infüzyon şeklindedir (1). *In vitro* çalışmalarda etkin görünmekle birlikte klinik çalışmalarda etkinliğin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Sefiderokol; KDE'yi de kapsayan geniş gram-negatif etkinlik gösteren yeni siderofor yapıda bir sefalosporindir. Kendine has bir bakterisidal aktivitesi bulunur. Katekol yan halkası, ferrik aside bağlanır ve bakteri içerisine bakteriyel demir taşıyıcıları yolu ile taşınır (1). Bu mekanizma sefiderokolün gram-negatif bakterinin dış membranından periplazmik aralığa aktif şekilde geçmesini sağlar. Sınıf A (Örn. KPC, ESBL), sınıf B (Örn. NDM, VIM, IMP, L1), sınıf C (Örn. Amp C), sınıf D (Örn. OXA) beta laktamazlarını da içeren çoğu beta laktamaza dirençlidir. Sonuç olarak, karbapenem dirençli suşlar da dahil *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *S. maltophilia*'ya karşı etkilidir. Yakın zamanda sürdürülen çok merkezli randomize kontrollü çalışmaların sonuçları yayınlanacaktır (14).

Sonuç

Yukarıda söz edilen seçeneklerin hepsinin etkinlik ve güvenilirlik açısından çok sayıda ve farklı hasta gruplarında yapılmış randomize kontrollü çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunun yanında yeni kullanıma girecek ajanlarla antibiyotik dirençli gram-negatiflere karşı tedavi seçenekleri açısından elimiz güçlenecek gibi görünmektedir.

Tüm bunlara ek olarak öncelikli olan gram-negatiflerde gelişmekte ve artarak görülmekte olan bu direncin önlenmesidir. Bunun yanında halihazırda dirençli suşların da yayılımının önlenmesi elzemdir. Sağlık hizmeti verilen tüm kurum ve kuruluşlarda standart önlemler ve gerekli durumlarda izolasyon önlemlerine tam uyumun sağlanması ve antibiyotiklerin akılcı kullanımı bu direncin önlenmesine büyük katkı sağlayacaktır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Sheu CC, Chang YT, Lin SY, et al. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An update on therapeutic options. *Front Microbiol.* 2019;10:80.
2. Willyard C. Drug-resistant bacteria ranked. *Nature.* 2017;543:15.
3. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *JMS - J Med Soc.* 2018;32:76-77.
4. Frieden T. Antibiotic resistance threats in the United States. *Centers Dis Control Prev.* 2013;114.
5. Kaye KS, Pogue JM. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. *Pharmacotherapy.* 2015;35:949-962.
6. Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3002-3004.
7. Anderson KF, Lonsway DR, Rasheed JK, et al. Evaluation of methods to identify the Klebsiella pneumoniae carbapenemase in Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2007;45:2723-2725.
8. Mashni O, Nazer L, Le J. Critical Review of Double-Carbapenem Therapy for the Treatment of Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae. *Ann Pharmacother.* 2019;53:70-81.
9. Souli M, Karaiskos I, Masgala A, et al. Double-carbapenem combination as salvage therapy for untreatable infections by KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36:1305-1315.
10. De Pascale G, Martucci G, Montini L, et al. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae infections: A two-center, matched case-control study. *Crit Care.* 2017;21:1-10.
11. Oliva A, Scorzolini L, Castaldi D, et al. Double-carbapenem regimen, alone or in combination with colistin, in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae (CR-Kp). *J Infect.* 2017;74:103-106.
12. Rodriguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2018;31:1-42. Available from: <http://cmr.asm.org/content/31/1/e00087-17.full.pdf>
13. Bassetti M, Graziano E, Berruti M, et al. The role of fosfomycin for multidrug-resistant gram-negative infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32:617-625.
14. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis.* 2019;69:S565-575.
15. Yu W, Shen P, Bao Z, et al. In vitro antibacterial activity of fosfomycin combined with other antimicrobials against KPC-producing Klebsiella pneumoniae. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2017;50:237-241. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.03.011>
16. Evren E, Azap ÖK, Çolakoğlu Ş, et al. In vitro activity of fosfomycin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48-positive Klebsiella pneumoniae strains. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76:335-338.
17. Zhao M, Bulman ZP, Lenhard JR, et al. Pharmacodynamics of colistin and fosfomycin: A "treasure trove" combination combats KPC-producing Klebsiella pneumoniae. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:1985-1990.
18. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, et al. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in critically ill patients: A prospective evaluation.

- Clin Microbiol Infect [Internet]. 2010;16:184-186. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02921.x>
19. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2014;43:52-59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010>
 20. Liao Y, Hu GH, Xu YF, et al. Retrospective analysis of fosfomycin combinational therapy for sepsis caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Exp Ther Med*. 2017;13:1003-1010.
 21. Merdjan H, Rangaraju M, Tarral A. Safety and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of Avibactam Alone and in Combination with Ceftazidime in Healthy Male Volunteers: Results of Two Randomized, Placebo-Controlled Studies. *Clin Drug Investig*. 2015;35:307-317.
 22. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, et al. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clin Infect Dis*. 2016;63:754-762.
 23. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: Results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1380-1389.
 24. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, et al. Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clin Infect Dis*. 2016;63:1615-1618.
 25. Shields RK, Chen L, Cheng S, et al. crossm Emergence of Ceftazidime-Avibactam Mutations during Treatment of. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:1-11.
 26. Livermore DM, Mushtaq S. Activity of biapenem (RPX2003) combined with the boronate β -lactamase inhibitor RPX7009 against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1825-1831.
 27. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, et al. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-Tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection the TANGO I randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319:788-799.
 28. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2018;7:439-455. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0214-1>
 29. Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, et al. The "Old" and the "New" antibiotics for MDR Gram-negative pathogens: For whom, when, and how. *Front Public Heal*. 2019;7:1-25.
 30. Theuretzbacher U. Global antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens and clinical need. *Curr Opin Microbiol*. 2017;39:106-112.