



Karbapenem Dirençli Enterobakteriler: Nasıl Başa Çıkılır?

Carbapenem-Resistant Enterobacteria: How to Cope?

Füsün Zeynep AKÇAM¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Makale atfı: Akçam FZ. Karbapenem dirençli enterobakteriler: Nasıl başa çıkılır? FLORA 2019;24(2):75-86.

ÖZET

Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae (KDE) türleri, sınırlı tedavi seçeneği olan, ciddi mortalite ve morbidite ile seyreden infeksiyonlara neden olmaktadır. Günümüzde KDE infeksiyonlarının tedavisinde, kolistin, tigesiklin ve fosfomisin ile bunların kendi aralarında veya karbapenemlerle olan kombinasyonları kullanılmaktadır. Mevcut tedavi seçenekleri içerisinde karbapenem içeren rejimler, tercih edilen tedaviler olup genel olarak kombinasyonlar, monoteraplere üstün görünmektedir. Bunun yanında KDE için henüz net tedavi rejimleri belirlenememiş değildir. Yeni molekül arayışları devam etmektedir. Beta-laktamaz inhibitörleri avibaktam, varobaktam ve relebaktam; sefalosporin molekülleri seftolozan ve sefiderokol; tetrasiklin ile aminoglikozid molekülleri olan eravasiklin ve plazomisin yeni antimikrobiyal seçeneklerdendir. İlk patojen spesifik peptidomimetik bir antimikrobiyal olan murepavadin ise antipsödomonal tedavide identifikasyon ve duyarlılık testlerinin ardından ampirik tedavinin de-eskalasyonu için ideal olacaktır. Her ne kadar ümit verici tedavi yaklaşımları olsa da spontan bakteri mutasyonlarını önlemek mümkün olamayacağından dolayı, mikrobiyal dünya ile olan savaşımızda, elimizdeki en büyük silah, rasyonel antibiyotik kullanım politikalarıdır.

Anahtar Kelimeler: Enterobakteriler; Karbapenem direnci; Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae; Yeni tedavi seçenekleri

SUMMARY

Carbapenem-Resistant Enterobacteria: How to Cope?

Füsün Zeynep AKÇAM¹

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Suleyman Demirel, Isparta, Turkey

Carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE) cause infections with limited treatment options and serious mortality and morbidity. Currently, colistin, tigecycline and phosphomycin and their combination with each other or with carbapenems are used in the treatment of CRE infections. Among the available treatment options, carbapenem-containing regimens are the preferred treatments, and in general, combinations appear to be superior to monotherapies. However, no clear treatment regimens have yet been established for CRE. The search for new molecules continues. Beta-lactamase inhibitors including avibactam, varobactam and relebactam; cephalosporin molecules including ceftolozan and cefiderocol; tetracycline and aminoglycoside molecules, eravasiklin and plasomycin are new antimicrobial options. Murepavadin, the first pathogen-specific peptidomimetic antimicrobial, would be ideal for de-escalation of empirical

therapy following identification and susceptibility testing in antipseudomonal therapy. Although promising treatment approaches have been found, it is not possible to prevent spontaneous bacterial mutations, and thus, the biggest weapon we have in our struggle with the microbial world is rational policies for antibiotic use.

Key Words: Enterobacteriaceae; Carbapenem resistance; Carbapenem-resistant Enterobacteria; New treatment options

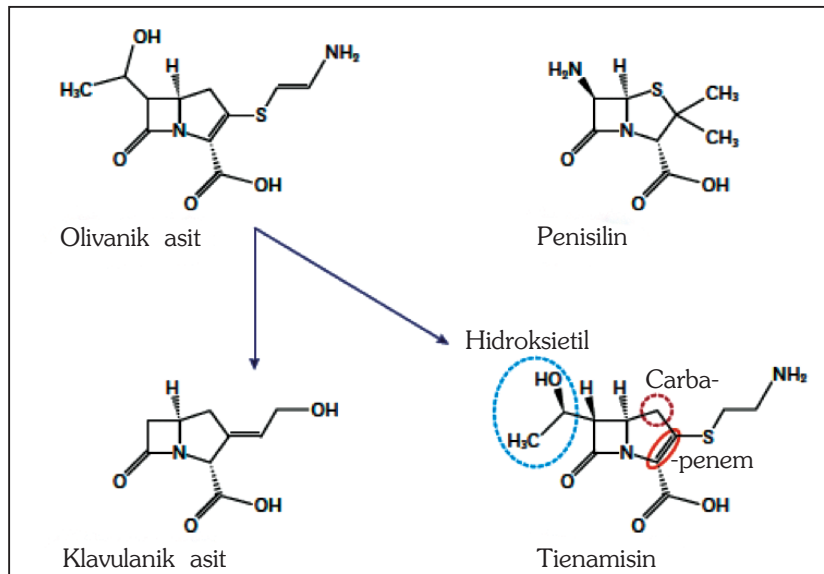
Beta-laktamazlar, beta-laktam halkasını hidrolize etme özelliği olan geniş bir enzim ailesidir. Beta-laktamaz üretimi ilk kez stafilokoklarda tespit edilmiş ve o tarih itibariyle tek antibiyotik olan penisilini hidrolize ettiği için penisilnaz adı verilmiştir. Günümüzde ise beta-laktamaz yapımı gram-negatif patojenlerin de antibiyotiklere direncinde önemli bir mekanizmadır^[1]. Mikroalemden antibiyotiklere direncin arttıkça, insanlık, dayanıklılığı artırılmış yeni bileşikler geliştirmeye çalışmıştır.

Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) türleri, sınırlı tedavi seçeneği olan, ciddi mortalite ve morbidite ile seyreden infeksiyonlara neden olmaktadır. Son yıllarda KDE'nin neden olduğu sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonlar dünya genelinde ve ülkemizde artarak bildirilmektedir^[1-4]. Daha önce *Enterobacteriaceae* için karbapenem direnci doripenem, meropenem veya imipenemden herhangi birine ve tüm üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli olma olarak tanımlanırken, Kasım 2015 tarihinden itibaren eritapenem direnci tanıma ek-

lenmiş ve tüm sefalosporinlere dirençli olma koşulu tanımlamadan kaldırılmıştır^[5].

Karbapenemler intrinsek beta-laktamaz inhibitörleri olarak kabul edilir, çünkü 1976 yılında üretilmiş ilk beta-laktamaz olan klavulanik asit gibi olivianik asit türevidir (Şekil 1). Bir toprak bakterisi olan *Streptomyces cattleya*'dan elde edilen tienamisin ise ilk karbapenemdir^[6]. Tienamisin, altıncı karbona eklenmiş bir etoksi (hidroksietil) grubuna sahiptir ve beta-laktamların temel yapısından farklı olarak ilk sülfür bir karbonla yer değiştirmiştir. Ayrıca karbon 2 ve 3 arasındaki bağ doyurulmamıştır. Sülfürün yerini alan ilk sıradaki karbon (carba-) ve içerdiği doymamış çifte bağ (penem), bu yapıya "carba + penem" karbapenem ismini vermiştir. Hidroksietil grubunun sağlamış olduğu sterik aşınma, karbapenemleri karbapenemazlar hariç çoğu beta-laktamazlara karşı stabil kılmaktadır^[7].

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'ne göre KDE'ler, herhangi bir karbapeneme dirençli



Şekil 1. Karbapenem, ilk beta-laktamaz inhibitörü olivianik asit türevidir. Yapısındaki hidroksietil grubu karbapenemi karbapenemaz hariç çoğu beta-laktamazın enzimatik olarak inaktivasyonuna karşı stabil hale getirmektedir (7 nolu kaynaktan alınmıştır).

herhangi bir *Enterobacteriaceae* veya karbapenemaz üretiminin gösterilmesiyle tanımlanmaktadır.^[5] Ana direnç mekanizmaları, enzimsel inaktivasyon, atılım pompası ve hedef yerlerinde meydana getirdikleri değişimler (porin kaybı gibi) şeklinde özetlenebilir.^[8] Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'lar arasında karbapenemaz üretenler, "carbapenemase producing *Enterobacteriaceae* (CPE)" olarak adlandırılır. Yayılma mekanizmaları transpozon ve plazmid aracılı olduğundan, CPE-olmayan KDE'lere kıyasla daha kolay ve hızlı yayılırlar. Dirençleri de bir miktar daha fazladır.^[8]

Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'larla mücadele üç farklı aşamada gerçekleşmektedir. İlk aşama ortaya çıkmasının engellenmesidir ki bu ancak antibiyotiklerin rasyonel kullanımı ile mümkündür. İkinci aşama, tespit edildiği yerden yayılmasının engellenmesidir. Bu da infeksiyon kontrol önlemlerinin dikkatle ve özenle uygulanmasını gerektirmektedir. İnfeksiyon kontrol önlemlerinin bel kemiği ise el hijyenidir. Son olarak KDE'lerle gelişen infeksiyonların doğru bir şekilde tedavi edilmeleri gerekmektedir. Ancak, çoğul dirençli gram-negatif bakterilerin oluşturduğu infeksiyonlar, tedavisi zor ve yüksek mortalite ile seyredabilen infeksiyonlardır, bunun yanında KDE için henüz net tedavi rejimleri de belirlenebilmiş değildir.^[9,10] Yazının bundan sonraki bölümlerinde tedavi seçenekleri üzerinde durulacaktır.

GÜNCEL TEDAVİ STRATEJİLERİ

Günümüzde KDE infeksiyonlarının tedavisinde, polimiksin E (kolistin), tigesiklin ve fosfomisin ile, bunların kendi aralarında veya karbapenemlerle olan kombinasyonları kullanılmaktadır.

Kolistin

Paenibacillus polymyxa'dan elde edilen kolistin 1959 yılında piyasaya sunulmuş, fakat toksik etkileri nedeniyle o tarihlerde klinik pratikte çok kullanılamamıştır. Ancak, 21. yüzyılda yeniden değerlendirilen molekül, KDE tedavisinde tercih edilen bir ajan haline gelmiştir.^[11] Kolistinin pozitif yüklü aminoasitleri, bakterinin lipopolisakarid (LPS) tabakasına bağlanır, bu işlem sırasında LPS ve dış hücre zarının bütünlüğünü koruyan kalsiyum ve magnezyum iyonları dağılır. Sonuç olarak, bakterilerin dış yüzeyi bozulur ve KDE öldürülmüş olur. Kolistin, metallobeta-laktamaz sentezleyenler

de dahil olmak üzere neredeyse tüm CPE'lere etkilidir.^[12] Kolistinin monoterapi olarak kullanıldığı ve kolistinin yer aldığı kombinasyon tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, kombinasyon tedavilerinin daha üstün olduğu görülmektedir.^[10,13-15] Bunun yanı sıra kombinasyon rejimlerinin monoterapiye üstünlüğünün olmadığını iddia eden çalışmalar da mevcuttur.^[16,17] Sadece kolistin değil yeni moleküller de dahil diğer etkili ajanlarla yapılan kombinasyon rejimlerinin, klinik sonuçlara yararının yeterince kanıtlanması için, varsayımsal yararın, daha fazla yan etki riskine ve direnç gelişimi üzerindeki belirsiz etkisine ağır basıp basmadığını değerlendirmek üzere, ayrı ayrı kombinasyon şemalarının test edildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.^[18]

Tigesiklin

Tigesiklin, minosiklin yapısına eklenmiş yarı sentetik bir antibiyotiktir. Glisilini üretmek için minosiklinin dokuzuncu karbonuna bir 9-tert-bütil-glisil amido parçası bağlanmıştır. Tigesiklin, büyük glisil parçasından (pompanın akması için çok büyüktür) dolayı atım pompasından etkilenmez ve bakteriyel 30S ribozomuna tetrasiklinden beş kat daha fazla bağlanır.^[19,20] Tigesiklin KDE'lere etkilidir ancak dağılım hacmi çok yüksek olduğundan bakteremik infeksiyonlarda tercih edilmemektedir.^[20] Tigesiklin bazlı kombinasyon rejimlerine bakıldığında, iki in vitro çalışmada kolistin-tigesiklin kombinasyonu ile bakterisidal aktivitenin arttığı ve meropenemin tigesikline ya da kolistin-tigesiklin kombinasyonuna eklenmesinin artı bir avantaj sağlamadığı gösterilmiştir.^[21,22] Bir sepsis modeliyle yapılan in vivo çalışmada ise kolistin-tigesiklin kombinasyonu ile %100 sağkalım görülürken, karşılaştırıldığı meropenem-tigesiklin grubunda sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu ve in vitro olarak da antagonizma tespit edildiği bildirilmiştir.^[23]

Fosfomisin

Fosfomisin-kolistin kombinasyonunun gerçekçesi, kolistin etkisine bağlı bakteri dış membran geçirgenliğinin artması sonucu fosfomisinin penetrasyonunun artıyor olmasıdır. Bu kombinasyon ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcut olup yararı konusunda belirsizlik olduğu düşüncesi hakimdir.^[24] İn vitro farmakodinamik bir çalışmada, kolistin ve fosfomisine duyarlı olan karbapenemaz sentezleyen *Klebsiella pneumoniae* suslarında, fosfomisin-kolis-

tin kombinasyonunun bakterisidal etkiyi artırdığı, ancak kolistin dirençli olan izolatlarda bu etkinin olmadığı görülmüştür^[25]. Benzer dizaynı bir başka çalışma sonuçları da bu bulguları desteklemekte, kolistin dirençli izolatlarda bakterisidal etkinin artırılması için fosfomisin konsantrasyonunun artırılması gerektiği vurgulanmaktadır^[26]. Sauli ve arkadaşları tarafından yapılan time-kill çalışmasında, kolistin-fosfomisin kombinasyonunda sinerji etkisi sadece %11.8 olarak bulunmuştur^[27].

Karbapenemler

Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ile gelişen çeşitli sistem infeksiyonu olan (yedi kan dolaşımı infeksiyonu, beş pnömoni, üç idrar yolu infeksiyonu, iki intraabdominal infeksiyon ve bir cilt infeksiyonu) 18 hastalık bir olgu serisinde, meropenem veya doripeneme ertapenem eklenerek yapılan iki karbapenem kombinasyonunun, %79'luk mikrobiyolojik başarı oranı ile karbapenem dirençli

K. pneumoniae infeksiyonlarında etkili olabileceği gösterilmiştir^[28]. Çift karbapenem kullanıldığında tedavi başarısı, ertapenemin KPC'lere olan ilgisi karşılığında, ikinci karbapenemin KPC etkisinden kurtulmasına bağlanmıştır^[29]. Ayrıca birçok çalışmada KDE infeksiyonları için karbapenem tedavisinin sonucu ile KDE izolatının karbapenem minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir^[30,31]. Bir başka olgu kontrol çalışmasında, karbapenem almayan hastalarda, çift karbapenem tedavisi alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek (%47.9'a karşılık %29.2, p= 0.04) mortalite rapor edilmiş, ancak iki grup arasında klinik ve mikrobiyolojik sonuçlar açısından anlamlı farklılık gösterilememiştir^[32]. Küçük bir retrospektif çalışmada, ertapenem ve meropeneme kolistin ilavesinin, özellikle ilk birkaç saat içinde, in vitro bakterisidal etkinliği arttırdığı, ancak in vivo farkın anlamlı olmadığı ortaya konulmuştur^[33].

Tablo 1. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'nin neden olduğu infeksiyonlar için önerilen antimikrobiyal rejimler*

İlaç	Doz	Öneriler
Kolistin	Ciddi infeksiyonlarda 9 milyon IU IV yükleme dozu ardından 4.5 milyon IU IV 12 saat ara ile 5 mg/kg IV yükleme dozu ardından 2.5 mg/kg IV 12 saat ara ile	Böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmektedir.
Polimiksin B	2.5 mg/kg IV (2 saatlik infüzyon) yükleme dozu ardından 1.5 mg/kg 12 saat ara ile (1 saatlik infüzyon)	Böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmez.
Tigesiklin	100-200 mg IV yükleme dozunun ardından 50-100 mg IV 12 saat ara ile	Ciddi infeksiyonlarda daha yüksek dozlar gerekebilir. İdrar konsantrasyonu yetersiz olduğundan İYİ'de tercih edilmez.
Gentamisin	5-7 mg/kg IV tek doz (1 saatlik infüzyon)	İlaç düzeyi bakılması önerilmektedir.
Amikasin	15-30 mg/kg IV tek doz (1 saatlik infüzyon)	İlaç düzeyi bakılması önerilmektedir.
Fosfomisin	6-8 g IV 8 saat ara ile	Monoterapi olarak önerilmez. Serum sodyum değerlerinde artışa neden olabilir.
Meropenem	2 g IV infüzyon, 8 saat ara ile	Meropenem MİK ≤ 8 µg/mL olan izolatlarda ve aktif olan başka bir ilaçla kombine olarak önerilir.
Seftazidim-avibaktam	2.5 g (2 g/500 mg) IV 8 saat ara ile	KPC ve OXA-48 suşlarına karşı etkin; MBL sentezleyen suşlara karşı etkin değil. Duyarlı suşların neden olduğu KDE infeksiyonları olan yüksek riskli hastalar için birinci basamak tedavi
Meropenem-varobaktam	4 g (2 g/2 g) IV 8 saat ara ile	KPC üretenlere karşı etkin; OXA-48 ve MBL sentezleyen suşlara karşı etkin değil. Duyarlı gram-negatif basillerin neden olduğu kÜŞİ için FDA tarafından 2017 yılında onaylandı.

30 nolu kaynaktan alınmıştır.

IV: İntravenöz, İYİ: İdrar yolu infeksiyonu, MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu, kÜŞİ: Komplike üriner sistem infeksiyonu, FDA: Amerika gıda ve ilaç idaresi.

Mevcut tedavi seçenekleri içerisinde karbapenem içeren rejimler, karbapenemlerin kolistin, ti-gesiklin veya aminoglikozid ile kombinasyonları, tercih edilen tedaviler olup genel olarak kombinasyonlar, monoterapiye üstün görünmektedir^[7,34-36]. Tablo 1'de KDE'nin neden olduğu infeksiyonlar için önerilen antimikrobiyal tedavi seçenekleri sunulmuştur.

YENİ İLAÇLAR

Sefalosporin veya Monobaktamın Beta-Laktamaz İnhibitörleri ile Kombinasyonları

Seftazidim-avibaktam: Seftazidim-avibaktam (SAZ/AVI), iyi bilinen bir üçüncü kuşak sefalosporin ile yeni geliştirilen bir beta-laktamaz inhibitörü olan avibaktamın kombinasyonudur. Seftazidim-avibaktam, Avrupa İlaç Kurumu (EMA) ve Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından komplike üriner sistem infeksiyonları (kÜSİ)'nin, komplike intraabdominal infeksiyonlar (kİAİ)'in ve hastane kökenli pnömoniler ile ventilatör ilişkili pnömoniler (VİP)'in tedavisinde ve kısıtlı tedavi seçenekleri olan yetişkin hastalarda aerop gram-negatif bakterilerin sebep olduğu infeksiyonların tedavisinde (sadece EMA) onaylanmıştır^[37,38]. Metronidazol ile SAZ-AVI kombinasyonunun değerlendirildiği Faz 3 çalışmaları (RECLAIM 1 ve 2), kİAİ tedavisinde, bu tedavinin, meropeneme eşit etkinlikte olduğunu göstermiştir^[39]. Ancak, SAZ/AVI alan orta şiddette renal yetmezliği olan hastaların (kreatinin klerensi/CrCl > 30-50 mL/dakika) meropenem alan hastalara kıyasla daha düşük yanıt oranlarına sahip olduğu tespit edilmiştir^[39]. Bir başka Faz 3 (REPRISE) çalışmasında SAZ/AVI, kÜSİ tedavisinde doripeneme eşit etkinlik göstermiştir^[40]. Çoğunluğu kÜSİ olan, seftazidime dirençli izolatların sebep olduğu infeksiyonlarda, SAZ/AVI ile "mevcut en iyi tedavi"nin karşılaştırıldığı açık uçlu çalışmada yanıt oranları ardışık olarak %90.9 ve %91.2 olarak bulunmuştur^[41].

Seftolozan/tazobaktam: Seftolozan/tazobaktam (S/T), yapısal olarak seftazidimle ilişkili yeni bir oksimino-sefalosporin olan seftolozan ile iyi bilinen bir beta-laktamaz inhibitörünün birleşimidir. Tazobaktam, tek başına seftolozanı hidrolize eden çoğu geniş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL)'a karşı stabilite sağlar, ancak S/T

kombinasyonu karbapenemazların varlığında etkisizdir^[42]. Seftolozan, *Pseudomonas aeruginosa*'da temel olan penilisin-bağlayıcı proteinlerden PBP1b, PBP1c, PBP2 ve PBP3 için seftazidime oranla daha yüksek afinitiyeye sahiptir^[42,43]. *P. aeruginosa*'da yaygın olarak görülen AmpC aşırı üretimi, atım pompasının aşırı ekspresyonu ve OprD dış membranının kaybında da seftolozan aktif kalmaktadır^[44]. Geniş sürveyans çalışmaları, S/T'nin *P. aeruginosa*'ya karşı beta-laktamlar arasında en kuvvetli in vitro etkinliğine ve *Enterobacteriaceae*'ya karşı mükemmel bir etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymuştur. GSBL üreten enterobakterlere bağlı gelişen infeksiyonlarda, S/T etkinliğinin araştırıldığı kİAİ ve kÜSİ klinik çalışmalarının ikincil analizinde S/T, *Escherichia coli* veya *K. pneumoniae*'nin etken olduğu hastalarda %97.4 oranında bir klinik yanıt oranına ulaşmıştır. Karşılaştırıldığı antibiyotiklere yanıt oranları ise levofloksasin için %82.6, meropenem için %88.5 olarak bulunmuştur^[45].

Ampirik seçenek olarak S/T kombinasyonu, karbapenemaz üretiminin düşük olduğu *P. aeruginosa* izolatlarında uygun görünmektedir^[46]. Karbapenemaz üretimi haricindeki mekanizmalara bağlı karbapenemlere dirençli *P. aeruginosa* suslarında S/T, önerilen bir tedavi rejimi olacak gibi görünmektedir. Sonuç olarak, S/T, *P. aeruginosa*'nın sebep olduğu infeksiyonlarda değerli bir antimikrobiyal tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca GSBL üreten enterobakterlere karşı da karbapenem koruyucu seçenek olarak dikkat çekmektedir. Son günlerde tamamlanmış Faz 3 klinik çalışmanın sonuçları HKP/VİP'te S/T'nin rolünü pekiştirmek için beklenmektedir^[47].

Aztreonam/avibaktam: Monobaktam antibiyotik olan aztreonam, 1986 yılından bu yana "multidrug resistance (MDR)" gram-negatif bakterilerin tedavisinde iyi bir seçenek olarak yer almakla birlikte AmpC enzimleri ve serin karbapenemazlar dahil aztreonamı hidrolize eden ve etkisiz hale getiren GSBL'ler klinik etkinliğini sınırlamaktadır^[48]. Avibaktam ile kombinasyonu, Ambler A ve C sınıfı GSBL'ler ve serin karbapenemazlar (KPC ve OXA-48 türü) dahil bazı D sınıfı beta-laktamaz üreten susları da kapsayacak şekilde in vitro spektrumunu genişletmektedir^[49].

Aztreonam-avibaktam kombinasyonu, OXA-48 dahil AmpC enzimleri üreten enterobakter izolatları için MİK seviyesinde anlamlı derecede bir düşüş sağlamıştır^[50]. *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'nin MDR suşlarında bu türlerdeki aztreonam direncinin esasen diğer mekanizmalar kaynaklandığını ortaya koymuştur^[48,51].

Aztreonam-avibaktam ± metronidazolün, meropenem ± kolistin ile etkinliği, güvenliği ve tolere edilebilirliğinin karşılaştırıldığı (NCT03329092) ve metallobeta-laktamaz üreten gram-negatif bakterilerle gelişen HKP ve VİP nedeniyle hastanede yatan hastalar için mevcut en iyi tedavi ile aztreonam-avibaktam klinik kullanımının karşılaştırıldığı iki Faz 3 klinik çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar ışığında aztreonam-avibaktam, özellikle metallobeta-laktamaz üreten dirençli bakterilerin sebep olduğu HKP ve VİP dahil ciddi infeksiyonlar için ümit verici tedavi seçeneklerinden birini oluşturmaktadır^[47].

Seftarolin/avibaktam: Seftarolin, *Streptococcus pneumoniae*'nin etken olduğu da dahil olmak üzere toplum kökenli pnömoni (TKP) ve metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'un etken olduğu akut bakteriyel deri infeksiyonları için FDA ve EMA onaylı yeni, beşinci kuşak sefalosporindir^[52,53]. Bu yeni sefalosporin, MRSA ve enterobakterler dahil hem gram-negatif hem de gram-pozitif etki spektrumuna sahiptir, fakat GSBL ve AmpC üreten *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* ile abdominal anaeroplara karşı etkinliği bulunmamaktadır. Ayrıca sınırlı anti-anaerop etkinlik göstermektedir^[52]. Ön ilaç, seftarolin fosamil, plazmada aktif seftaroline dönüştürülür, plazma proteinlerine %20 oranında bağlanır ve temel olarak böbrekler tarafından atılmaktadır^[52,54]. Seftarolin-avibaktam kombinasyonu kapsamlı bir şekilde henüz test edilmemiş olsa da etki spektrumu ve birçok çoklu ilaca dirençli patojen karşısında etkinliği genişletme özelliği ile ümit verici bulunmakta ve MRSA suşlarına etkin olmasıyla da önemi artmaktadır^[55]. Hem gram-negatif hem de gram-pozitif suşları kapsayan antimikrobiyal spektrumu dolayısıyla bu antibiyotik kombinasyonu, hem mekanik ventilasyon uygulanan kritik hasta popülasyonlarında hem de diğer HKP'lerde gayet ümit verici görünmektedir^[47].

Yeni Bir Sefalosporin

Sefiderokol: Sefiderokol, yeni bir mekanizma ile bakteriyel hücre girişi olan parenteral kullanımlı siderofor bir sefalosporindir. Sideroforlar, çeşitli bakteriler ve mantarlar tarafından üretilen küçük, yüksek duyarlıklılı demir bağlayıcı bileşenlerdir^[56]. Mikroorganizmalar sadece belirli sideroforları tanıdıkları için bu tür bileşikler selektif antimikrobiyal etkinlik göstermektedir. Yıllarca sideroforların demir taşıma kabiliyetlerinin hücrelere antimikrobiyal taşıması için kullanımı, araştırmacıların dikkatini çekmiştir^[57]. Sefiderokol, demir ile bağlayıcı bir bileşik yaratmaya yarayan siderofor gibi işlev gören bir katekol parçaya sahiptir ve bakteriyel demir taşıma sistemini duyarlı mikroorganizmalara nüfuz etmek için kullanılmaktadır^[58]. Sefiderokol, GSBL üreticilerine ve KDE'ye karşı in vitro etkinlik göstermiştir. NDM-1 enzimleri dahil metallobeta-laktamazlar olarak da adlandırılan Ambler A, D ve B sınıfı enzimleri üreten organizmaların sefiderokole duyarlı olduğu ortaya konmuştur^[59]. Uluslararası bir in vitro çalışmada *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* gibi çeşitli MDR bakteriyel patojenler dahil sefiderokol için 0.5 ve 1 µg/mL'lik MİK₉₀ değerleri gösterilmiştir^[60]. Yunanistan'daki 18 farklı hastaneden toplanan meropenem dirençli 282 *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* ve *Providencia stuartii* izolatına karşı sefiderokol ile yapılan bir in vitro çalışmada sefiderokol, karşılaştırıldığı antibakteriyeller (meropenem, seftazidim, sefepim, seftazidim/avibaktam, seftolozan/tazobaktam, aztreonam, amikasin, siprofloksasin, kolistin ve tigesiklin) içerisinde en düşük MİK değerlerini ortaya koymuştur^[61]. Sefiderokol ile ilgili iki tane Faz 3 çalışması (APEKS-cUTI, APEKS-NP) bulunmaktadır^[47,62]. Bakteriyel hücreye girişteki eşsiz mekanizması ve metallobeta-laktamaz üretenler dahil geniş antibakteriyel spektrumu ile sefiderokol, MDR gram-negatif patojenler karşısında ümit verici yeni ajan olarak dikkat çekmektedir^[47].

Yeni Beta-Laktamaz İnhibitörleri ile Karbapenemlerin Kombinasyonları

Meropenem/vaborbaktam: Bu kombinasyon, siklik bir boronik asit türevi olan yeni bir beta-laktamaz inhibitörü (vaborbaktam) ile var olan bir beta-laktam antibiyotiği (meropenem) içermektedir.

Vaborbaktam, serin proteazlar için yüksek duyarlılığa sahiptir ve bu yüzden KPC enzimleri ile birlikte diğer Ambler A ve C sınıfı enzimleri inhibe etmektedir. Ambler B sınıfına üye olanları (metallobeta-laktamazlar) inhibe etmemektedir. Kendi içinde antibakteriyel etkinliğe de sahip değildir^[63]. Vaborbaktam, 8 µg/mL'lik bir konsantrasyonda in vitro olarak karbapenemaz üreten enterobakter izolatlarına karşı meropenemin etkinliğini en az 64 kat arttırmıştır. Fakat OXA karbapenemazları üreten meropeneme dirençli *A. baumannii* türleri ile *P. aeruginosa*'ya karşı etkin değildir^[64].

Yetişkinlerde kÜSİ tedavisinde meropenem-vaborbaktam ile piperasilin-tazobaktamın karşılaştırıldığı Faz 3, çok merkezli, 1:1 randomize, çift kör çalışmada (TANGO-1) eşit etkinlik elde edilmiştir^[65]. TANGO-1 çalışması verilerine göre FDA, piyelonefrit dahil kÜSİ'lerin tedavisinde meropenem-vaborbaktam kombinasyonunu onaylamıştır^[66]. TANGO-2 çalışması (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02168946), kÜSİ, HKP/VİP, kİAİ ve KDE şüphesi olan bakteremi dahil olmak üzere çeşitli infeksiyonların tedavisi için meropenem-vaborbaktam ile mevcut en iyi tedavilerin karşılaştırıldığı randomize 2:1 çalışmadır^[67]. Bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede, mevcut en iyi tedaviye oranla daha yüksek etkinlik, azalmış nefrotoksisite ve daha az tedavi ilişkili istenmeyen etki olduğu gösterilmiştir^[67]. HKP/VİP'li hastalarda meropenem-varobaktam ile piperasilin-tazobaktam etkinliklerinin karşılaştırılacağı TANGO-3 çalışması ile pediatrik hastalarda yeni bir Faz 1 çalışması (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02687906) da yürütülmektedir^[47].

İmipenem/relebaktam: Bu kombinasyon da var olan bir beta-laktam antibiyotik (imipenem-silastatin) ile yeni bir beta-laktamaz inhibitörü olan relebaktamı içermektedir. Köprülü bisiklik bir üre molekülü olan relebaktam, yapı ve etkinlik mekanizması avibaktaminkine benzeyen piperidin halkası olan serin-bazlı bir moleküldür^[68]. KPC enzimleri dahil hem sınıf A hem de C beta-laktamazlara etkilidir fakat metallobeta-laktamazlara ve sınıf D karbapenemazlara karşı etkin değildir^[47,68]. Bu kombinasyon, *A. baumannii*'ye etkisiz olmakla birlikte imipenem dirençli enterobakterlere ve *P. aeruginosa*'ya etkilidir. Çalışmalarda, 4 mg/L'lik bir konsantrasyonda relebaktamın, KPC sentez-

leyen enterobakter için imipenem MİK'ini 16-64 mg/L'den 0.12-1 mg/L'ye düşürdüğü görülmüştür. Ancak OXA-48 üreten izolatlara karşı herhangi bir etkinliğinin olup olmadığı henüz açık değildir^[69,70]. Faz 1 çalışmalarından elde edilen veriler, akciğer penetrasyonunun iyi (ELF plazmasının %53'ü) oluşundan kaynaklı HKP tedavisi için ümit verici olduğu ve tolere edilebilir yan etki profili gösterdiği yönündedir^[71].

Yeni Bir Tetrasiklin

Eravasiklin: Eravasiklin, MRSA, vankomisin dirençli enterokok (VRE), GSBL üreten gram-negatif bakteriler ve MDR *A. baumannii* gibi tedavisi zor, dirençli patojenler dahil olmak üzere hem gram-pozitif hem de gram-negatif aerop in vitro geniş spektrumlu etkiye sahip, yeni, sentetik bir florosiklidir. *P. aeruginosa*'ya etkili değildir^[72]. Tigesiklin ile benzer yapıya, etkinlik mekanizmasına ve antibakteriyel spektruma sahip olmakla birlikte tetrasiklin direnç mekanizmalarına karşı daha dayanıklıdır^[73]. Ek olarak, tigesikline oranla daha etkili olduğu, mükemmel oral biyoyararlanımı, yüksek metabolik stabilitesi ve ilaç-ilac etkileşimlerinde düşük potansiyeli olduğu da gösterilmiştir^[74]. Yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere kıyasla eravasiklin, üçüncü kuşak sefalosporinler ve florokinolonlara dirençli *E. coli* izolatları karşısında 0.5 mg/L'lik MİK₉₀ ile MDR patojenlerin çoğuna karşı in vitro bir etkinlik göstermiştir^[72,75]. *A. baumannii*'nin klinik izolatlarına karşı tigesikline oranla daha yüksek duyarlılık ve KDE izolatlarına karşı iyileşmiş in vitro etkinlik, daha yüksek serum seviyeleri ve daha iyi tolere edilebilirliği de gösterilmiştir^[72,76]. Hem oral hem de intravenöz formülasyonlarının olması, iyi akciğer penetrasyonu ve bakteriyel biyofilm üzerindeki etkinliği dolayısıyla ümit verici görünmektedir^[74,76]. Eravasiklin ile IGNITE (tedavi edilen gram-negatif infeksiyonların araştırılması) çalışmaları olarak bilinen faz 3 klinik çalışmalarında toplum kökenli kİAİ ve kÜSİ'de klinik etkinliği gösterilmiştir^[77]. Bir başka çalışma (sağlıklı gönüllülerde faz 1 çalışması) akciğer dokusuna penetrasyonunun mükemmel olduğunu göstererek, kritik derecede hasta olan kişilerde pnömoniye sebep olan MDR bakterilerin tedavisinde, eravasiklin kullanımının, başarılı olacağını belirtmektedir^[78]. Özetle, eravasiklin, *P. aeruginosa* haricinde tedavisi zor olan birçok bakterinin tedavisinde iyi bir etkinlik ortaya

koymaktadır. MDR *A. baumannii*'ye karşı potansiyel etkinliği dolayısıyla sefalosporin ve karbapenem kullanımının azaltılmasında da rol oynayabileceği düşünülmektedir^[47].

Yeni Bir Aminoglikozid

Plazomisin: Plazomisin, bakteriyel protein sentezini inhibe ederek etki eden ve MDR *Enterobacteriaceae*'yi ve spesifik olarak aminoglikozid değiştirici enzimleri eksprese eden suşları hedef almak üzere geliştirilen yeni nesil bir yarı sentetik aminoglikoziddir^[79]. Bununla birlikte, klinik uygulamaya girmeden önce, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'de, plazomisin de dahil olmak üzere tüm aminoglikozidlere karşı direnci sağlayan ribozomal ribonükleik asit (rRNA) metiltransferaz enzimleri tanımlanmıştır^[80-83]. Plazomisin doza bağlı bakterisidal aktiviteye sahiptir ve halen mevcut olan aminoglikozidlere dirençli KDE, GSBL ve MDR izolatları dahil *Enterobacteriaceae* gibi gram-negatif bakterilere karşı in vitro etkinliği gösterilmiştir^[80,82,84]. Diğer aminoglikozidlere direnci gösteren KPC üreten mikroorganizmalara karşı düşük MİK₉₀ (≤ 2 mg/L veya 4 mg/L) değerleri tespit edilmiştir^[81,84]. Nonfermenter bakterilere karşı etkinliği enterobakterilere kıyasla daha azdır. MDR *P. aeruginosa*'nın plazomisin MİK'leri diğer aminoglikozidlere benzer, diğer aminoglikozidlere dirençli olan OXA-üreten *A. baumannii* ise plazomisine diğer aminoglikozidlere kıyasla daha duyarlı bulunmuştur^[82,83]. KDE'nin VIM veya IMP türü metallo-beta-laktamaz üreten 82 izolatına karşı test edilen plazomisin için MİK değeri ≤ 2 mg/L sınır olarak alındığında mikroorganizmaların %79'unun in vitro duyarlı olduğu gösterilmiştir. Ancak NDM-1-pozitif *Enterobacteriaceae* tarafından ek olarak ribozomal metiltransferazlar da üretildiğinden plazomisin, bu izolatlara karşı aktif olması beklenmemektedir^[80]. Ek olarak, plazomisin, önceki nesil aminoglikozidlere dirençli izolatlar dahil olmak üzere MRSA gibi gram-pozitif bakterilere karşı güçlü aktivite göstermiştir^[82]. Plazomisin, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis* ve *Enterobacter cloacae*'nin sebep olduğu piyelonefrit dahil olmak üzere kÜSİ'nin intravenöz tedavisinde 18 yaş ve üstü hastalarda kullanılmak üzere FDA onayı almıştır^[85]. MDR bakterilerdeki kullanımı ile ilgili yürütülen faz çalışmalarından çıkan sonuçlar ise

plazomisin, NDM üretenler haricindeki KDE'lerin tedavisinde, kombinasyon rejimlerinin bir parçası olacağı yönündedir^[47]. Akciğer penetrasyonunun iyi olması dolayısıyla özellikle VIP'li hastalarda ampirik kombinasyon rejimlerinin önemli bir parçası olacağı öngörülmektedir.

Antibiyotikleri Hedef Alan Dış Membran Proteini (Outer Membrane Protein Targeting Antibiotics= OMPTA)

Murepavadin: Murepavadin (POL7080), 14 aminoasitlik makrosiklik peptid olup sınıfında ilk patojen-spesifik peptidomimetik antimikrobiyaldir^[86]. Gram-negatif bakterilere karşı yeni, litik olmayan bir etkinlik mekanizması sunmaktadır. Murepavadin *Pseudomonas* türlerine özgüdür ve lipopolisakkarid biyogenezinde yer alan lipopolisakkarid taşıma proteini D'ye (LptD) bağlanarak etki etmektedir^[86]. Lipopolisakkarid taşımasında bir aksama bakteriyel hücrenin dış membranında bozulmaya ve bunun sonucunda da bakteri hücrenin ölümüne sebep olmaktadır. Murepavidinin *Pseudomonas* türlerine selektif duyarlılığı sebebiyle diğer bakteriyel türlerde direnci gelişimi veya kolon florasında bozulma beklenmemektedir^[87]. İn vitro, murepavadin *P. aeruginosa*'ya karşı etkili antimikrobiyal etkinlik ve diğer bazı test edilmiş *Pseudomonas* türleri için iyi etkinlik gösterse de diğer gram-negatif türlerde (*S. maltophilia*, *B. cepacia*, *Enterobacteriaceae*, *A. baumannii*) veya gram-pozitif koklarda etkili değildir^[88]. Murepavadinin bilinen antipsödomonal antibiyotiklerle karşılaştırıldığı geniş in vitro çalışmada, murepavadinin Avrupa ve Kuzey Amerika kaynaklı kolistin, seftolozan/tazobaktam ve/veya tobramisin dirençli suşlar da dahil olmak üzere MDR *P. aeruginosa* izolatlarına karşı oldukça aktif olduğu, MDR olmayan izolatlara benzer şekilde düşük MİK₉₀ değerlerine (0.12 mg/L) sahip olduğu gösterilmiştir^[89]. Sonuç olarak, murepavadin "patojen-spesifik" tedavi için ümit verici bir yaklaşımdır. *Pseudomonas* spp.'nin MDR izolatlarına karşı geniş in vitro spektrumu, bu kötü şöhretli patojene karşı iyi bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Ayrıca identifikasyon ve duyarlılık testlerinin ardından ampirik tedavinin de-eskalasyonu için de ideal olacaktır. Eşsiz etkinlik mekanizması dolayısıyla diğer antibiyotikler ile çapraz direnci ve bakteriyel florada ekolojik hasar gibi ilave dezavantajlar da olmayacak gibi görünmektedir^[47].

SONUÇ

Karbapenem dirençli enterobakterilerle gelişen infeksiyonlar, sınırlı tedavi seçenekleri dolayısıyla, infeksiyon kontrol önlemlerinin önemini daha da arttırmaktadır. Kolistin, tigesiklin ve karbapenem içerikli kombinasyonlar halihazırda tedavi seçeneğinin bel kemiğini oluştursa da avibaktam, plazomisin ya da siderofor sefalosporin gibi yeni umut verici antimikrobiyal seçenekler de mevcuttur. Ancak spontan bakteri mutasyonlarını önlemek mümkün olmadığından, mikrobiyal dünya ile olan savaşımızda, elimizdeki en büyük silah, her zaman doğru olduğu bilinen fakat uygulamada her zaman kuralına uygun yürütül(meyen, rasyonel antibiyotik kullanım politikalarıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: FZA

Analiz/Yorum: FZA

Veri Sağlama: FZA

Yazım: FZA

Gözden Geçirme ve Düzeltme: FZA

Onaylama: FZA

KAYNAKLAR

- Bal Ç. Beta-laktamazlar: güncel durum. *FLORA* 2003;8:111-23.
- Usluer G. Çoklu dirençli patojenler: epidemiyoloji ve kontrol. *FLORA* 2002;7:135-41.
- Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis* 2017;215:28-36.
- Eser F, Yılmaz GR, Güner R, Koçak Tufan Z, Güven T, Açık-göz ZC ve ark. Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae infeksiyonları: risk faktörleri. *Akd Tıp D* 2018;2:144-51.
- Centers for Disease Control and Prevention. Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/index.html>. Updated November 2015.
- Kahan JS, Kahan FM, Goegelman R, Currie SA, Jackson M, Stapley EO, et al. Thienamycin, a new beta-lactam antibiotic. I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J Antibiot* 1979;32:1-12.
- Yoo JH. The infinity war: how to cope with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Korean Med Sci* 2018;33:e255.
- Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem resistance: a review. *Med Sci* 2018;6:1-28.
- Lee GC, Burgess DS. Treatment of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2012;13:11-32.
- Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:654-63.
- Falagas ME, Kopterides P. Old antibiotics for infections in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:592-7.
- Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Reynauld-Gaubert M, Rolain JM. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:917-34.
- Ozbek B, Mataracı-Kara E, Er S, Özdamar M, Yılmaz M. In vitro activities of colistin, tigecycline and tobramycin, alone or in combination, against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae strains. *Journal of Global Antimicrobial Resistance* 2015;3:278-82.
- Paul M, Bishara J, Levkovich A, Chowders M, Goldberg E, Singer P, et al. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1019-27.
- Zusman O, Avni T, Leibovici L, Adler A, Friberg L, Stergiopoulou T, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. *Antimicrob Chemother* 2013;57:5104-11.
- Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systemic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:29-39.
- Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Pano Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:726-34.
- Carrara E, Bragantini D, Tacconelli E. Combination versus monotherapy for the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin* 2018;31:594-9.
- Peterson LR. A review of tigecycline-the first glycycline. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(Suppl 4):215-22.
- Stein GE, Babinchak T. Tigecycline: an update. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:331-6.
- Poumaras S, Vrioni G, Neou E, Dendrinos J, Dimitroulia E, Poulou A, et al. Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae strains by time-kill assay. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:244-47.

22. Stein C, Makarewicz O, Bohnert JA, Pfifer Y, Kesselmeier M, Hagel S, et al. Three dimensional checkerboard synergy analysis of colistin, meropenem, tigecycline against multidrug-resistant clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates. *PLoS One* 2015;10:e0126479.
23. Toledo PV, Aranha Junior AA, Arend LN, Ribeiro V, Zavascki AP, Tuon FF. Activity of antimicrobial combinations against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a rat model and time-kill assay. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:4301-4.
24. Pontikis K, Karaïskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomisin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:52-9.
25. Wang J, He JT, Bai Y, Wang R, Cai Y. Synergistic activity of colistin/fosfomycin combination against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Biomed Res Int* 2018;2018:5720417.
26. Zhao M, Bulman ZP, Lenhard JR, Satlin MJ, Kreiswirth BN, Walsh TJ, et al. Pharmacodynamics of colistin and fosfomycin: a "treasure trove" combination combats KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1985-90.
27. Souli M, Galani I, Boukovalas S, Gourgoulis MG, Chrysosouli Z, Kanellakopoulou K, et al. In vitro interactions of antimicrobial combinations with fosfomycin against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and protection of resistance development. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2395-7.
28. Cprek JB, Gallagher JC. Ertapenem-containing double-Carbapenem therapy for treatment of infections caused by Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;60:669-73.
29. Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3002-4.
30. Tumbarello M, Losito AR, Giamarellou H. Optimizing therapy in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Curr Opin Infect Dis* 2018;31:566-77.
31. Giannella M, Trecarichi EM, Giacobbe DR, De Rosa FG, Bassetti M, Bartoloni A, et al. Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva (ISGRI-SITA). Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51:244-8.
32. De Pascale G, Martucci G, Montini L, Panarello G, Kutuli SL, Di Carlo D, 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;21:173.
33. Oliva A, Scorzoloni L, Castaldi D, Gizzi F, De Angelis M, Storta M, 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;74:103-6.
34. Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29:583-94.
35. Trecarichi EM, Tumbarello M. Therapeutic options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Virulence* 2017;8:470-84.
36. Papst L, Beovic B, Pulcini C, Durante-Mangoni E, Rodriguez-Bano J, Kaye KS, et al. Antibiotic treatment of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli: an international ESCMID cross-sectional survey among infectious diseases specialists practicing in large hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2018.
37. Allergan, summary of product characteristics, food and Drug Administration, ceftazidime avibactam (Avycaz™). Available online: <https://www.allergan.com/assets/pdf/avycaz>
38. AstraZeneca. Summary of Product Characteristics: European Medicines Agency SPC for ceftazidime avibactam (Zavicefta™), 2016. Available online: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/33061>
39. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Boardhurst H, Stone GG, Rank D, 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;62:1380-9.
40. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, 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;63:754-62.
41. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Nowell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:661-73.
42. Giacobbe DR, Bassetti M, De Rosa FG, Del Bono V, Grossi PA, Menichetti F, et al. Ceftolozane/tazobactam: place in therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018;16:307-20.
43. Moya B, Zamorano L, Juan C, Perez JL, Ge Y, Oliver A. Affinity of the new cephalosporin CXA-101 to penicillin-binding proteins of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3933-7.
44. Livermore DM, Mushtaq S, Meunier D, Hopkins KL, Hill R, Adkin R, et al. Activity of ceftolozane/tazobactam against surveillance and "problem" Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* and non-fermenters from the British Isles. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2278-89.

45. Xiao AJ, Caro L, Popejoy MW, Huntington JA, Kullar R. PK/PD target attainment with ceftolozane/tazobactam using monte carlo simulation in patients with various degrees of renal function, including augmented renal clearance and end-stage renal disease. *Infect Dis Ther* 2017;6:137-48.
46. Goodlet KJ, Nicolau DP, Nailor MD. In vitro comparison of ceftolozane-tazobactam to traditional beta-lactams and ceftolozane-tazobactam as an alternative to combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01350-17.
47. Poulakou G, Lagou S, Karageorgopoulos DE, Dimopoulos G. New treatments of multidrug-resistant gram-negative ventilator-associated pneumonia. *Ann Transl Med* 2018;6:423.
48. Sy SK, Beaudoin ME, Zhuang L, Löblein KI, Lux C, Kissel M, et al. In vitro pharmacokinetics/pharmacodynamics of the combination of avibactam and aztreonam against MDR organisms. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:1866-80.
49. Vasoo S, Cunningham SA, Cole NC, Kohner PC, Menon SR, Krause KM, et al. In vitro activities of ceftazidime-avibactam, aztreonam-avibactam, and a panel of older and contemporary antimicrobial agents against carbapenemase-producing gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:7842-6.
50. Li H, Estabrook M, Jacoby GA, Nichols WW, Testa RT, Bush K. In vitro susceptibility of characterized β -lactamase-producing strain tested with avibactam combinations. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:1789-93.
51. Wang X, Zhang F, Zhao C, Wang Z, Nicols WW, Testa R, et al. In vitro activities of ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam against 372 gram-negative bacilli collected in 2011 and 2012 from 11 teaching hospitals in China. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1774-8.
52. Chahine EB. Ceftaroline: potential role and implications in an era of escalating antimicrobial resistance. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:489.
53. European Medicines Agency, SPC of ceftaroline fosamil (Zinforo™). Available online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002252/WC500132586
54. MacGowan A, Tomaselli S, Noel A, Bowker K. The pharmacodynamics of avibactam in combination with ceftaroline or ceftazidime against β -lactamase-producing Enterobacteriaceae studied in an in vitro model of infection. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:762-9.
55. Ghamrawi RJ, Neuner E, Rehm SJ. Ceftaroline fosamil: A super-cephalosporin? *Cleve Clin J Med* 2015;82:437-44.
56. Yu S, Teng C, Bai X, Liang J, Song T, Dong L, et al. Optimization of siderophore production by *Bacillus* sp. PZ-1 and its potential enhancement of phytoextraction of Pb from Soil. *J Microbiol Biotechnol* 2017;27:1500-12.
57. Katsube T, Echols R, Arjona Ferreira JC, Krenz HK, Berg JK, Galloway C. Cefiderocol, a siderophore cephalosporin for gram-negative bacterial infections: pharmacokinetics and safety in subjects with renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2017;57:584-91.
58. Shin HS, Satsu H, Bae MJ, Totsuka M, Shimizu M. Catechol groups enable reactive oxygen species scavenging-mediated suppression of PKD-NF κ B-IL-8 signaling pathway by chlorogenic and caffeic acids in human intestinal cells. *Nutrients* 2017;9. pii: E165.
59. Portsmouth S, Van Veenhuyzen D, Echols R, et al. Clinical response of cefiderocol compared with imipenem/cilastatin in the treatment of adults with complicated urinary tract infections with or without pyelonephritis or acute uncomplicated pyelonephritis: results from a multicenter, double-blind, randomized study (APEKS-cUTI). *Open Forum Infect Dis* 2017;4:S537-8.
60. Meredith A, Hackel, Masakatsu Tsuji, Yoshinori Yamano, Roger Echols, James A, et al. In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against a recent collection of clinically relevant gram-negative bacilli from North America and Europe, including carbapenem non-susceptible isolates: The SIDEROWT- 2014 Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:1-22.
61. Falagas ME, Skolidis T, Vardakas KZ, Legakis NJ. Hellenic Cefiderocol Study Group. Activity of cefiderocol (S-649266) against carbapenem-resistant gram-negative bacteria collected from inpatients in Greek hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1704-8.
62. Shionogi Presents Positive Clinical Efficacy Trial Results And In Vitro Data On Cefiderocol at IDWeek 2017 available from PR Newswire. Available online: <https://www.prnewswire.com/news-releases/shionogi-presents-positive-clinical- efficacy-trial-results-and-in-vitro-data-on-cefiderocol-at-idweek-2017-300531234.html>
63. Hecker SJ, Reddy KR, Totrov M, Hirst GC, Lomovskaya O, Griffith DC, et al. Discovery of a cyclic boronic acid β -lactamase inhibitor (RPX7009) with utility vs class A serine carbapenemases. *J Med Chem* 2015;58:3682-92.
64. 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;60:5454-8.
65. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, Bleasdale SC, Sagan OS, Stus V, 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* 2018;319:788-99.
66. Available online: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm573955.htm>
67. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, 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* 2018;7:439-55.
68. Blizzard TA, Chen H, Kim S, Wu J, Bodner R, Gude C, et al. Discovery of MK-7655, a β -lactamase inhibitor for combination with Primaxin®. *Bioorg Med Chem Lett* 2014;24:780-5.

69. Lapuebla A, Abdallah M, Olafisoye O, Cortes C, Urban C, Landman D, et al. Activity of imipenem with relebactam against gram-negative pathogens from New York City. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5029-31.
70. Hirsch EB, Ledesma KR, Chang KT, Schwartz MS, Motyl MR, Tam VH. In vitro activity of MK-7655, a novel β -lactamase inhibitor, in combination with imipenem against carbapenem-resistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:3753-7.
71. Rizk ML, Rhee EG, Jumes PA, Gotfried MH, Zhao T, Mangin E, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of Relebactam, a novel β -lactamase inhibitor, dosed in combination with imipenem-cilastatin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2554-63.
72. Abdallah M, Olafisoye O, Cortes C, Urban C, Landman D, Quale J. Activity of eravacycline against Enterobacteriaceae and Acinetobacter baumannii, including multidrug-resistant isolates, from New York City. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:1802-5.
73. Clark RB, Hunt DK, He M, Achorn C, Chen CL, Deng Y, et al. Fluorocyclines 2. Optimization of the C-9side-chain for antibacterial activity and oral efficacy. *J Med Chem* 2012;55:606-22.
74. Bassetti M, Righi E. Eravacycline for the treatment of intra-abdominal infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2014;23:1575-84.
75. Snyderman DR, McDermott LA, Jacobus NV, Kerstein K, Grossman TH, Sutcliffe JA. Evaluation of the in vitro activity of eravacycline against a broad spectrum of recent clinical anaerobic isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e02206-17.
76. Grossman TH, Murphy TM, Slee AM, Lofland D, Sutcliffe JA. Eravacycline (TP-434) is efficacious in animal models of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:2567-71.
77. Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, Lee P, Marsh A, Tsai L, et al. Assessing the efficacy and safety of eravacycline vs ertapenem in complicated intra-abdominal infections in the investigating gram-negative infections treated with eravacycline (IGNITE 1) Trial: A randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2017;152:224-32.
78. Connors KP, Housman ST, Pope JS, Russomanno J, Salerno E, Shore E, et al. Phase I, open-label, safety and pharmacokinetic study to assess bronchopulmonary disposition of intravenous eravacycline in healthy men and women. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2113-8.
79. Zhanel GG, Lawson CD, Zelenitsky S, Findlay B, Schweizer F, Adam H, et al. Comparison of the next-generation aminoglycoside plazomicin to gentamicin, tobramycin and amikacin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:459-73.
80. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Zhang JC, Maharjan S, Doumith M, et al. Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem resistant Enterobacteriaceae isolates. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:48-53.
81. Endimiani A, Hujer KM, Hujer AM, Armstrong ES, Choudhary Y, Aggen JB, et al. ACHN-490, a neoglycoside with potent in vitro activity against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4504-7.
82. Walkty A, Adam H, Baxter M, Denisuk A, Lagacé-Wiens P, Karlowicz JA, et al. In vitro activity of plazomicin against 5,015 gram-negative and gram-positive clinical isolates obtained from patients in Canadian hospitals as part of the CANWARD study, 2011-2012. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2554-63.
83. Landman D, Kelly P, Bäcker M, Babu E, Shah N, Bratu S, et al. Antimicrobial activity of a novel aminoglycoside, ACHN-490, against *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from New York City. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:332-4.
84. Galani I, Souli M, Daikos GL, Chrysouli Z, Poulakou G, Psychogiou M, et al. Activity of plazomicin (ACHN-490) against MDR clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Enterobacter* spp. from Athens, Greece. *J Chemother* 2012;24:191-4.
85. FDA approval of plazomicin (ZEMDRI™). Available online: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm612925.htm>
86. Srinivas N, Jetter P, Ueberbacher BJ, Werneburg M, Zerbe K, Steinmann J, et al. Peptidomimetic antibiotics target outer-membrane biogenesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Science* 2010;327:1010-3.
87. Botos I, Majdalani N, Mayclin SJ, McCarthy JG, Lundquist K, Wojtowicz D, et al. Structural and functional characterization of the LPS transporter LptDE from gram-negative pathogens. *Structure* 2016;24:965-6.
88. Martin-Loeches I, Dale GE, Torres A. Murepavadin: a new antibiotic class in the pipeline. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018;16:259-68.
89. Sader HS, Flamm RK, Dale GE, Rhomberg PR, Castanheira M. Murepavadin activity tested against contemporary (2016-17) clinical isolates of XDR *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2400-4.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Füsün Zeynep AKÇAM
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Isparta-Türkiye
E-posta: fusunzeynepakcam@gmail.com