

İmipenem-relebaktam: EUCAST Klinik Sınır Değerleri İçin Gerekçe

Güncel sürüm	2.0	Ocak 2024
Önceki sürüm	1.0	Şubat 2021

Giriş

Relebaktam (REL; MK-7655 olarak da bilinir), imipeneme-dirençli *Pseudomonas aeruginosa*'ların çoğunluğunda dirençten sorumlu bir sınıf C beta-laktamaz olan AmpC için sub-mikromolar potense sahip, beta-laktamaz inhibitörü (BLI), küçük bir diazabisikloktan moleküldür. REL, birçok sınıf A ve C beta-laktamazların yanı sıra, bazı *Klebsiella* izolatları ve *Enterobacterales*'de bulunan sınıf A *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaza (KPC) karşı da etkilidir.

İmipenem, *Enterobacterales* ve *P. aeruginosa* dahil olmak üzere geniş bir klinik izolat spektrumuna karşı aktiviteye sahip bir karbapenemdir, ancak 1985 yılında piyasaya sürülmesinden bu yana direnç gelişmiştir. *Pseudomonas*'ta imipenem direnci, neredeyse tüm izolatlar tarafından taşınan kromozomal olarak kodlanan sınıf C AmpC üretimine ve imipenem girişini sağlayan porin OprD'nin kaybına bağlıdır. Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar (ESBL) dahil olmak üzere çeşitli sınıf A ve C enzimleri ifade eden *Enterobacterales*, iki porinin (OmpC ve OmpF veya eşdeğeri) kaybolması dışında genellikle karbapenemlere karşı duyarlı kalır.

Bu sürüm, sürüm 1.0'den oluşturulmuştur ve gelecek güncellemelerdeki biçim olacaktır. Önceki sürümler istek üzerine mevcuttur.

Klinik sınır değerlerle ilişkili dozlar

Standart doz: İmipenem/silastatin/relebaktam 500 mg/500 mg/250 mg x 4 iv, 30 dk boyunca
Yüksek doz: Yok

MİK dağılımları ve epidemiyolojik sınır değerler (ECOFF)

MİK dağılımları ve ECOFF değerlerine <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init> adresinden ulaşılabilir.

Farmakokinetik özellikler

FK parametre	Farmakolojik çalışmalar		Etkinlik çalışmaları	
	İmipenem 500 mg	Relebaktam 250 mg		
Doz				
C _{max} (mg/L)	31.7 (27)	16.8 (25)		
C _{min} (mg/L)	0.60 (34)	0.87 (31)		
Total vücut klirensi (L/sa)	12.0 (18)	8.8 (18)		
T _{1/2} (h), ortalama (aralık)	1.1 (12)	1.7 (14)		
AUC ₀₋₁₂ (mg.sa/L)				
AUC ₀₋₂₄ (mg.sa/L)	41.3 (18)	28.4 (18)		
AUC _{0-∞} (mg.sa/L)				
Serbest fraksiyon (%)	80	78		
Dağılım hacmi _{ss} (L)	15.8	17.4		

* Değerler medyan ve [çeyrekler arası aralık] olarak ifade edilmiştir.

Farmakodinamik özellikler

İndeks	Nötropenik fare uyluğu	Nötropenik fare uyluğu	Nötropenik fare akciğeri Gecikmiş – tedavi	Boş fiber	Boş fiber Imipenem	
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	
Relebaktam fAUC/MİK bakteriyostaz için ortalama (min-maks)	5.2 (2.8-10.6)	3.3	4.0 (1.3-18.5)	2.7		
Relebaktam fAUC/MİK 1-log ₁₀ azalma için		4.3		4.7		
İmipenem %T>MİK 2-log ₁₀ öldürme için					6.5	

Monte Carlo simülasyonları

Kararlı Durumda İmipenem için 6.5% $fT > MIC$ ve Relebaktam için $fAUC/MIC=5.2$ 'ye Ulaşan Hastaların Yüzdesi

CrCL	Percentage of Patients Achieving 6.5% of $fT > MIC$ for Imipenem and $fAUC/MIC=5.2$ for Relebactam												
	MİK ($\mu g/mL$)	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64
<15 mL/min (ESRD)	100	100	100	100	100	100	100	100	98.6	81.9	35.0	2.0	0
15 - 30 mL/min (SRI)	100	100	100	100	100	100	100	100	96.3	67.6	17.0	0.4	0
30 - 60 mL/min (MRI)	100	100	100	100	100	100	100	100	98.3	79.5	27.1	1.0	0
60 - 90 mL/min (MIRI)	100	100	100	100	100	100	100	100	99.1	86.5	34.4	1.0	0
90 - 150 mL/min (NRF)	100	100	100	100	100	100	100	100	99.6	88.0	37.0	1.4	0
150 - 180 mL/min (ARF)	100	100	100	100	100	100	100	100	98.9	80.4	20.9	0.2	0
180 - 210 mL/min (ARF)	100	100	100	100	100	100	100	100	98.5	75.5	14.2	0.1	0
210 - 250 mL/min (ARF)	100	100	100	100	100	100	100	100	98.2	69.0	9.4	0.1	0

Klinik Çalışmalar

İmipenem-relebaktam, komplike İYE (PN003, iki farklı relebaktam dozu, n=213, karşılaştırma = yalnızca imipenem) ve komplike intraabdominal enfeksiyonu (PN004, iki farklı relebaktam dozu, n=250, karşılaştırma = yalnızca imipenem) olan kişilerin olduğu iki Faz 2 klinik çalışmada ve imipeneme duyarlı olmayan patojenlerden (PN013) kaynaklanan enfeksiyonlara sahip kişilerin olduğu bir Faz 3 klinik çalışmada araştırılmıştır. Üç çalışmadan elde edilen veriler bir araya toplandığında MİK ile klinik veya mikrobiyolojik sonuç arasında açık bir ilişki gözlenmemiştir.

Klinik Sınır Değerler

İmipenem-relebaktam için klinik sınır değerlerine Sınır Değer Tabloları'nın en güncel versiyonundan ulaşılabilir: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints

Kaynaklar

- Mavridou E, Melchers RJB, van Mil ACHAM, Mangin E, Motyl MR, Mouton JW, Pharmacodynamics of imipenem in combination with β -lactamase inhibitor MK7655 in a murine thigh model. Antimicrob Agents Chemother. 2015 59: 790–795
- Lucasti C, Vasile L, Sandesc D, Venskutonis D, McLeroth P, Lala M, Rizk ML, Brown ML, Losada MC, Pedley A, Kartsonis NA, Paschke A. Phase 2, Dose-Ranging Study of Relebactam with Imipenem-Cilastatin in Subjects with Complicated Intra-abdominal Infection. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(10):6234-6243.
- Sims M, Mariyanovski V, McLeroth P, Akers W, Lee YC, Brown ML, Du J, Pedley A, Kartsonis NA, Paschke A. Prospective, randomized, double-blind, Phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections. J Antimicrob Chemother. 2017;72(9):2616-2626