

Meropenem-vaborbaktam: EUCAST Klinik Sınır Değerleri İçin Gerekçe

Güncel sürüm	2.0	Ocak 2024
Önceki sürüm	1.0	Şubat 2021

Giriş

Meropenem-vaborbaktam, bir penem olan meropenem ve meropenemi *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz (KPC) gibi serin beta-laktamazlar tarafından yıkıma karşı koruyan bir siklik boronik asit beta-laktamaz inhibitörü olan vaborbaktamtan oluşmaktadır. Vaborbaktamın farmakokinetiği (FK), dokulardaki dağılımı ve atılım yolu dahil olmak üzere, klinik olmayan türlerde ve insanlarda meropenem ile benzerlik göstermektedir.

Meropenem-vaborbaktam in vitro, in vivo ve klinik çalışmalarda, TEM, SHV, CTX-M, KPC, SME, CMY, ve ACT gibi ESBL, karbapenemaz veya AmpC beta laktamazları oluşturan *Enterobacterales*'e karşı etkilidir.

Meropenem-vaborbaktam, komplike idrar yolu enfeksiyonları (piyelonefrit dahil), komplike intraabdominal enfeksiyonlar ve hastane kökenli pnömonilerin (ventilatör ilişkili pnömoni dahil) tedavisinde endikedir.

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

Klinik sınır değerlerle ilişkili dozlar

Standart doz: meropenem 2 g/vaborbaktam 2 g x 3 iv 3 saat 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

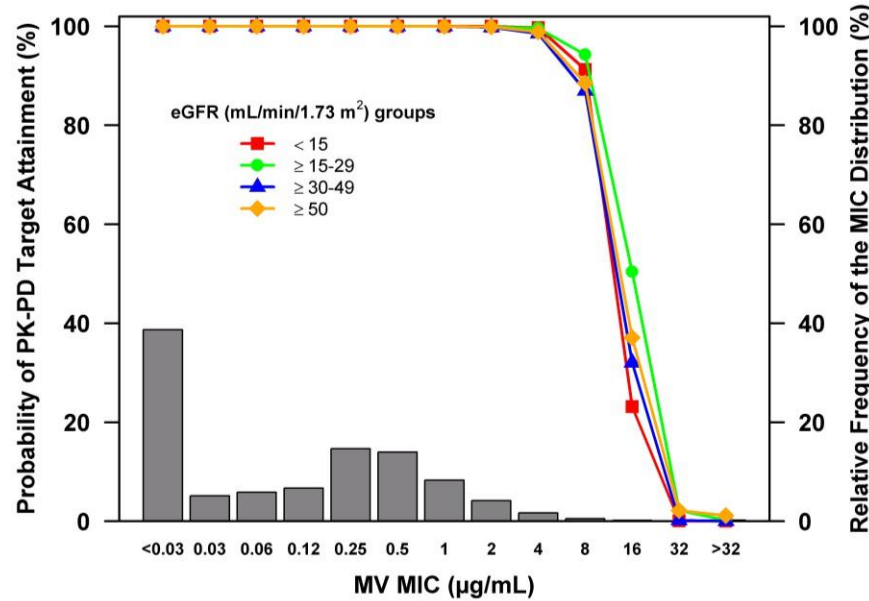
FK parametre	Farmakolojik çalışmalar		Etkililik çalışmaları	
Doz	Meropenem 2g / vaborbaktam 2g iv 3 sa boyunca		Meropenem 2g / vaborbaktam 2g iv 3 sa boyunca	
Cmax (mg/L), ortalama (SS)	46.0 (5.7) /	50.7 (8.4)	57.3 (23.0) /	71.3 (28.6)
Cmin (mg/L)				
Total vücut klirensi (L/sa) , ortalama (SS)	14.6 (2.7) /	12.3 (2.2)	10.5 (6.4) /	7.95 (4.3)
T ½ (sa) , , ortalama (SS)	1.50 (1.0) /	1.99 (0.8)	2.30 (2.5) /	2.25 (2.1)
AUC0-8 (mg.sa/L) , ortalama (SS)	38.0 (27.7) /	196.0 (36.7)		
AUC0-24 (mg.sa/L) , ortalama (SS)	414 /	588 ^c	637 (295) /	821 (369)
AUC0-∞ (mg.sa/L)				
Serbest fraksiyon (%)	98%		67%	
Dağılım hacmiss (L) , ortalama (SS)	21.7 (38.2) /	22.0 (41.0)		

Farmakodinamik özellikler

İndeks	Nötropenik fare uyluğu		<i>In vitro</i> boş fiber
	<i>Enterobacterales</i>		<i>Enterobacterales</i>
	Meropenem	Vaborbaktam	
FK/FD indeks	f%T>MİK	f24sa vaborbaktam AUC:meropenem- vaborbaktam MİK	f24sa vaborbaktam AUC:meropenem- vaborbaktam MİK
f%T>MİK bakteriyostaz için	30	9	12
f%T>MİK 1-log10 ödürme için	35	38	18

Monte Carlo simülasyonları

Meropenem-vaborbaktam (MV), doz rejimlerine bağlı olarak, serbest ilaç plazma meropenem %T>MİK hedefleri 45 ve serbest ilaç vaborbaktam AUC:MİK oranı hedefi ≥ 35 olacak şekilde, meropenem-vaborbaktam MİK'leri için FK/FD hedefine ulaşma yüzde olasılıkları, komplike idrar yolu enfeksiyonu simüle edilmiş hastalar üzerinde incelenmiş, 1.331 KPC üreten *Enterobacterales* izolatının meropenem-vaborbaktam MİK dağılımı üzerine yerleştirilmiştir.



Klinik çalışmalar

Meropenem-vaborbaktamın ruhsatı, iki çok merkezli Faz 3 çalışmasına dayanmaktadır: (1) piyelonefrit dahil olmak üzere komplike idrar yolu enfeksiyonu (Tango I, n=545, karşılaştırma = piperasilin-tazobaktam 5.5 g x 3), ve (2) komplike idrar yolu enfeksiyonu, akut piyelonefrit, hastane kökenli/ventilatör ilişkili bakteriyel pnömoni, bakteremi veya komplike intraabdominal enfeksiyonları içeren, bilinen veya şüpheli karbapenem dirençli *Enterobacterales* (KDE) enfeksiyonları (Tango II, n=43 KDE enfeksiyonu, karşılaştırma = en iyi mevcut tedavi).

Tango I'de klinik veya mikrobiyolojik başarısızlıklar nadiren görülmüş ve yalnızca en düşük MİK'lere sahip izolatlarla oluşmuştur, Bu da başarısızlıkların izolatın in vitro duyarlılığından başka faktörlerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Tango II'de, KDE enfeksiyonlu hastalarda, meropenem-vaborbaktam ile tedavi sonu ve kür değerlendirmelerinde en iyi mevcut tedaviye kıyasla daha yüksek klinik kür oranları saptanmıştır. Sonuçların analizi, meropenem-vaborbaktam MİK'inde klinik veya mikrobiyolojik başarı ile başarısızlık arasında belirgin bir ayrım sağlayan bir sınır değer olmadığını göstermiştir.

Klinik sınır değerler

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

Kaynaklar

- Griffith DC, Rubino CM, Loutit JS, Morgan EE, White D, Dudley MN. Phase 1 Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Vaborbactam and Meropenem Alone and in Combination following Single and Multiple Doses in Healthy Adult Subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2018 62(4):e02228/18
- Trang M, Griffith DC, Bhavnani SM, Loutit JS, Dudley MN, Ambrose PG, Rubino CM. Population Pharmacokinetics (PPK) of Meropenem and Vaborbactam in Healthy Volunteers and Infected Patients. Presented at: ASM Microbe 2017, New Orleans, LA, June 2017.
- Walker, R., Andes, D., Cinklin, R., Ebert, S. & Craig, W. Pharmacodynamic activities of meropenem in an animal infection model. In Program and Abstracts of the Thirty-Fourth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando, FL, 1994. Abstract A91, p. 147. American Society for Microbiology, Washington DC.
- Mattoes HM, Kuti JL, Drusano GL, Nicolau DP. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. *Clin Ther* 2004; 26:1187–98.
- Griffith DC, Sabet M, Tarazi Z, Lomovskaya O, Dudley MN. Pharmacodynamics of Vaborbactam When Administered in Combination with Meropenem. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 21 Dec 2018, 63(1).
- Walker, R., Andes, D., Cinklin, R., Ebert, S. & Craig, W. Pharmacodynamic activities of meropenem in an animal infection model. In Program and Abstracts of the Thirty-Fourth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando, FL, 1994. Abstract A91, p. 147. American Society for Microbiology, Washington DC.
- Mattoes HM, Kuti JL, Drusano GL, Nicolau DP. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. *Clin Ther* 2004; 26:1187–98.
- Griffith DC, Sabet M, Tarazi Z, Lomovskaya O, Dudley MN. Pharmacodynamics of Vaborbactam When Administered in Combination with Meropenem. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 21 Dec 2018, 63(1).
- Bhavnani SM, Hammel JP, Rubino CM, Trang M, Loutit JS, Griffith DC, Lomovskaya O, Dudley MN, Ambrose PG. Meropenem-Vaborbactam Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analyses for Efficacy Based on Data from Patients Enrolled in Phase 3 Studies. Presented at: ASM Microbe 2017, New Orleans, LA, June 2017.
- Bhavnani SM, Trang M, Griffith DC, Lomovskaya O, Hammel JP, Loutit JS, Dudley MN, Ambrose PG, Rubino CM. Vaborbactam Pharmacokinetic-Pharmacodynamic (PK-PD) Target Attainment Analyses as Support for Dose Selection in Patients with Normal Renal Function and Varying Degrees of Renal Impairment. Presented at: ID Week 2017, San Diego, CA, October 2017.
- Thomas J. Walsh, Tanaya Bhowmick, Rabih O. Darouiche, Valerii I. Zaitsev, Evangelos J. Giamarellou-Bourboulis, Andrew Shorr, Elena Fedosiuk, Thomas M. File, Jeff Loutit, Olga Lomovskaya, Mike Dudley, David S. Perlin. Meropenem-Vaborbactam (VABOMERE) vs. Piperacillin-Tazobactam in TANGO I (a Phase 3, Randomized, Double-blind Trial): Outcomes by Baseline MIC in Adults with cUTI or AP. Presented at: ID Week 2017, San Diego, CA, October 2017.
- Keith S. Kaye, Jose Vazquez, Amy Mathers, George Daikos, Elizabeth Alexander, Jeff Loutit, Shu Zhang, Michael Dudley, Oliver A. Cornely. Meropenem-Vaborbactam (Vabomere) vs. Best Available Therapy for CRE Infections: TANGO II Randomized, Controlled Phase 3 Study Results. Presented at: ID Week 2017, San Diego, CA, October 2017.
- Olga Lomovskaya, Mariana Castanheira, Jose Vazquez, Keith S. Kaye, Kirk Nelson, Dongxu Sun, Elizabeth Alexander, Michael Dudley, Michael Yin.. Assessment of MIC Increases with Meropenem-Vaborbactam (VABOMERE) and Ceftazidime-Avibactam in TANGO II (a Phase 3 Study of the Treatment of CRE Infections). Presented at : ID Week 2017, San Diego, CA, October 2017.