



Bir İlaç Monografi; Sefiderokol

A Drug Monograph; Cefiderocol

Betül Kars¹, Sevil Öztaş², Mustafa Altındış³

¹ Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Sakarya

² Karabük Üniversitesi SHMYO, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri, Karabük

³ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Sakarya

ORCID ID: Betül Kars: <https://orcid.org/0000-0003-0472-2863>, Sevil Öztaş: <https://orcid.org/0000-0002-4134-1587>

Mustafa Altındış: <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sevil Öztaş, e-posta / e-mail: svl_oztas@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 09-04-2023

Kabul Tarihi / Accepted: 16-04-2023

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2023

Kars B, Öztaş S, Altındış M. A drug monograph; cefiderocol, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2023; 7(1):9-25

Öz

Gün geçtikçe artan antibiyotik direnç ve özellikle gram negatif bakterilerdeki karbapenem direnci endişe verici boyutlardadır. Güvenli alternatif tedavi seçenekleri arayışı devam etmektedir. Sefiderokol, hücre girişini kolaylaştırmak ve yüksek periplazmik konsantrasyonlar elde etmek için bakteriyel demir transport mekanizmasını kullanan yeni bir siderofor sefalosporindir. Temel bakterisidal aktivitesi diğer β -laktam antibiyotikler gibi penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak peptidoglikan sentezinin dolayısıyla hücre duvarının inhibisyonu ve hücre ölümüne yol açması iledir. Sefiderokolün sınıf A, B, C ve D olmak üzere dört Ambler sınıfında hem serin hem de metallo- β -laktamazlar tarafından hidrolize karşı kararlılığı gösterilmiştir. Aynı zamanda efflüks pompası aracılı direnç ve porin mutasyonları sefiderokol üzerinde sınırlı etkilidir. Karbapenem dirençli Enterobacterales, karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* gibi çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar dahil gram negatif bakterilere karşı geniş bir invitro etkinliğe sahiptir. Piyelonefrit dahil komplike idrar yolu enfeksiyonları, komplike intraabdominal enfeksiyonlar, hastane kökenli bakteriyel pnömoni ve ventilatör ilişkili bakteriyel pnömoni gibi komplike vakaların tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır. Komplike üriner sistem enfeksiyonları için önerilen sefiderokol dozu 7- 14 gün boyunca her 8 saatte bir 2 gram, komplike intraabdominal enfeksiyonlar için, 5- 14 gün boyunca her 8 saatte bir 2 gramdır ve 3 saatlik infüzyon olarak uygulanması önerilir. Sefiderokol böbrekler tarafından değişmeden atılır ve klerens, kreatinin klerensi ile ilişkilidir. Bu nedenle hem artmış renal klerens için hem de orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir. Diğer sefalosporinlere benzer yan etki profilleri olmakla beraber iyi tolere ediliyor görünmekte olup diğer antibiyotiklere dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde uygun bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler Antibiyotik direnci, karbapenem, sefiderokol, sefalosporin

Abstract

*Increasing antimicrobial resistance and especially carbapenem resistance in gram-negative bacteria are at alarming levels. The search for safe alternative treatment options continues. Cefiderocol is a new siderophore cephalosporin that uses the bacterial iron transport mechanism to facilitate cell entry and achieve high periplasmic concentrations. Its main bactericidal activity, like other β -lactam antibiotics, is by binding to penicillin-binding proteins, inhibiting peptidoglycan synthesis, thus inhibiting the cell wall and causing cell death. The stability of cefiderocol to hydrolysis by both serine and metallo- β -lactamases has been demonstrated in four Ambler classes, classes A, B, C, and D. At the same time, efflux pump-mediated resistance and porin mutations have limited effects on cefiderocol. It has broad in vitro activity against gram-negative bacteria including carbapenem-resistant Enterobacterales, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, multidrug-resistant microorganisms such as *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*. Its efficacy has been proven in the treatment of complicated cases such as complicated urinary tract infections including pyelonephritis, complicated intra-abdominal infections, hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. The recommended dose of cefiderocol for complicated urinary tract infections is 2 grams every 8 hours for 7-14 days, for complicated intra-abdominal infections, it is 2 grams every 8 hours for 5-14 days, and it is recommended to be administered as a 3-hour infusion. Cefiderocol is excreted unchanged by the kidneys and clearance is related to creatinine clearance. Therefore, dose adjustment is necessary both for increased renal clearance and in patients with moderate to severe renal impairment. Although it has similar side-effect profiles to other cephalosporins, it appears to be well tolerated, suggesting that it may be a suitable option in the treatment of infections caused by bacteria resistant to other antibiotics.*

Keywords Antibiotic resistance, carbapenem, cefiderocol, cephalosporin

GİRİŞ

Çoklu ilaç dirençli (ÇİD) gram negatif bakteriler, komplike üriner sistem enfeksiyonu, komplike intraabdominal enfeksiyon, nozokomiyal pnömoni ve sepsis gibi çeşitli enfeksiyonlara neden olmaktadır.¹ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), karbapenem dirençli *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarını ve üçüncü kuşak sefalosporin dirençli *Enterobacterales*'i, yeni tedavilere acilen ihtiyaç duyulan kritik patojenler olarak belirlemiştir.² Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention/ CDC), genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten ve ÇİD *P. aeruginosa*'yı ciddi tehdit, karbapenem dirençli *Enterobacterales* (CRE) ve karbapenem dirençli (CR) *A. baumannii*'yi acil tehdit olarak tanımlamıştır.³ CDC 2019 yılında dirençli enfeksiyon etkenleri ile mortalite oranlarını CR *Acinetobacter* için %33 (8,500 yatan hasta & 700 ölüm), ÇİD *P. aeruginosa* için %29 (32,600 yatan hasta & 2,700 ölüm), GSBL üreten *Enterobacterales* için %50 (197,400 yatan hasta & 9,100 ölüm) ve CRE için 13100 yatan hasta, 1100 ölüm ve vaka sayısında artış olarak bildirmiştir.³ Karbapenemler, gram negatif bakteriyel enfeksiyonlar için en güvenilir son çare ilaçlar olarak kabul edilirler.⁴ CRE, penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler dahil olmak üzere tüm β -laktam ajanlara karşı dirençlidir. Benzer şekilde, ÇİD *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas* gibi non-fermenter mikroorganizmaların çoğu sefalosporinler, penisilinler, florokinolon ve β -laktam olmayan bileşiklere karşı genellikle dirençlidir. Bu dirençli etkenlerle enfekte hastaların tedavileri oldukça zorlayıcı olmakta, mortalite ve morbidite artmaktadır.⁵ Karbapenem direncinin tüm kıtalarda ortaya çıkması ve hızla yayılması, küresel bir halk sağlığı sorunudur.⁵ Bilinen veya mevcut direnç mekanizmalarından etkilenmeyen yeni yapısal antibiyotik sınıflarına acil ihtiyaç duyulmaktadır.⁴

Gram negatif bakterilerde karbapenem direnç mekanizmaları; kazanılmış β -laktamazlar, kromozomal β -laktamazların aşırı ekspresyonu, porin proteinleri gibi dış membran proteinlerindeki mutasyonlar, hedef modifikas-

yonlar ve efluks pompaları aracılığı ile gelişebilmektedir. Fakat bunlardan en önemlisi ve en çok görüleni kazanılmış β -laktamazlardır.⁶

Karbapenem dirençli *Enterobacterales* ve ÇİD gram negatif basil ile enfekte kritik durumdaki hastaları tedavi etmek için mevcut olan antimikrobiyal ajanlar arasında kolistin, aminoglikozidler, tigesiklin, seftazidime-avibaktam, seftolozan-tazobaktam, meropenem-vaborbaktam ve imipenem-silastatin-relebaktam yer almaktadır. Fakat bu ajanlarla tedavide, önemli toksisiteler, artmış direnç ve bir veya daha fazla β -laktamaz enzim sınıfına karşı inaktivite söz konusudur.⁷

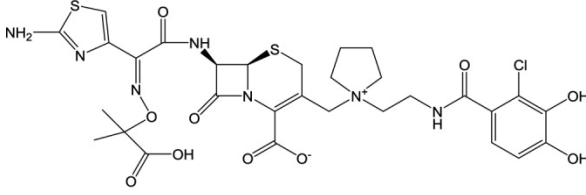
Yeni nesil antimikrobiyallerden sefiderokol aerobik gram negatif bakterilere karşı etkili bir siderofor sefalosporindir.⁸ Ekim 2019'da idrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) tedavisi için ve Eylül 2020'de hastane kökenli bakteriyel pnömoni ve ventilatör ilişkili bakteriyel pnömoni tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration/ FDA) onayı almıştır.⁷ Gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda yetişkinlerin tedavisi için Avrupa Birliği'nde de onaylanmıştır.⁹

1. Sefiderokolun Kimyasal yapısı

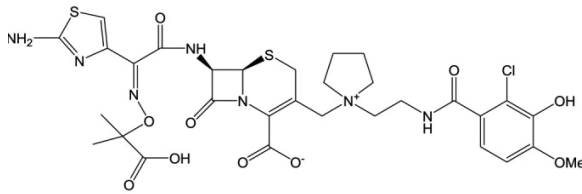
Sefiderokol (eski adı S-649266), dış membrana nüfuz etmek ve periplazmik boşluğa girmek için bakteriyel sideroforları kullanan yeni bir katekol ikameli siderofor sefalosporindir.¹⁰ BAL30072, MC-1 ve SMC-3176 gibi diğer siderofor konjuge monobaktam antibiyotikler bir dihidroksipiridon sideroforuna konjuge iken, sefiderokolün katekol parçasına sahip olması diğerleri ile yapısal farklılık oluşturmaktadır.¹⁰ Sefiderokol, C-3 yan zincirinde antibakteriyel aktiviteyi ve β -laktamazlara karşı stabilizeyi geliştiren pirolidinyum grubuna sahip olması bakımından sefepime benzer. Aynı zamanda C-7 yan zincirinde dış membrandan geçişi iyileştiren bir karboksipropan-oksimino grubuna sahip olması nedeni ile seftazidime benzer¹⁰ (Şekil 1.A).

Şekil 1. Sefiderokolün kimyasal yapısı (A, B, C)¹¹

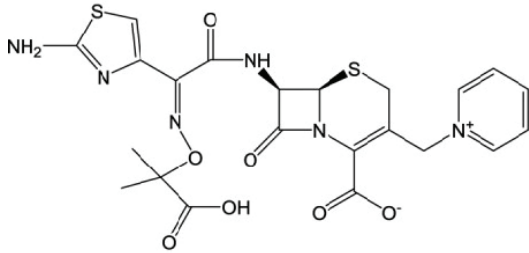
A. Sefiderokol



B. Sefiderokol katekol 3-metoksi



C. Seftazidim



Şekil 1 11 numaralı kaynaktan düzenlenmiştir.

E. coli tarafından üretilen enterobaktin ve *P. aeruginosa* tarafından üretilen piyoverdin de doğal sentezlenen katekol ikameli moleküllerdir.¹² C-7 yan zinciri olarak bir aminotiyazolilasetik asit türevi, bilinen bir sefalosporin çekirdeği ACLE.HCl (7-amino-3-klorometil-3-sephem-4-karboksilat p metoksibenzil ester hidroklorür) veya ACLH.HCl (7-amino-3-klorometil-3-sephem-4-karboksilat benzhidril ester hidroklorür) ile birleştirilmiş ve ardından yeni bir sefalosporinin öncüsünü oluşturmak üzere C-3 yan zinciri olarak bir tersiyer amin ile kuaternizasyon gerçekleştirilmiştir¹² (Şekil 1.A, 1.C).

2. Sefiderokolun Etki Mekanizması

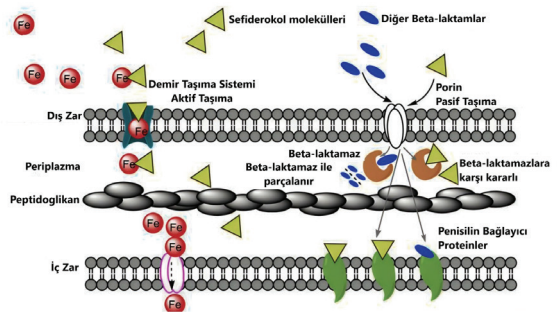
Sefiderokol, bakteriyel siderofor demir transport sistemi

ile aktif transportla ve dış membran porin kanallarından pasif difüzyonla gram negatif bakterilerin periplazmik boşluğuna taşınmaktadır.^{10,11,13} Diğer β -laktamların çoğu, gram negatif bakterilerin dış membranını porin kanalları ile pasif difüzyonla geçerken sefiderokol demir transport sistemlerini de kullanır¹³ (Şekil 2). *P. aeruginosa*'daki demir taşıyıcı *PiuA* ve *E. coli*'deki *CirA* ve *Fiu*'nun sefiderokolün dış membran boyunca taşınmasını kolaylaştırdıkları gösterilmiştir.¹⁴ İçeri girdikten sonra sefiderokol, diğer oksimino sefalosporinlere benzer şekilde başta PBP3 olmak üzere PBP'lere bağlanır ve peptidoglikan hücre duvarı sentezini inhibe ederek hücre ölümüne neden olur.^{11,13,14}

Şekil 2. Sefiderokolün bakteri hücreğine girişi¹⁵

Gram negatif bakterilerde sefiderokolün PBP inhibisyon profilini değerlendiren çalışmalar, *P. aeruginosa* ve *E. coli*'de sefiderokolün PBP3'ün yanı sıra PBP1a, PBP1b ve PBP2'yi de inhibe ettiğini ve *K. pneumoniae*'nin PBP2'sine de afinitesi olduğunu göstermiştir.¹⁴

Sefiderokol yapısal olarak seftazidim ve sefepim ile ilişkilidir. Her üç bileşik de C-7'de β -laktamlara karşı stabilite sağlayan bir aminotiyazol halkasına sahipken, sefiderokol C-3'te demir bağlayıcı bir siderofor görevi gören bir katekol yan zincirine sahiptir (Şekil 1.A). Böylece, bakteriyel sideroforunu taklit eder, ferrik demir ile şelatlı komplekslerin oluşumunu kolaylaştırır ve bir 'Truva atı' gibi hücre girişi kazanmaktadır^{10,11} (Şekil 2).



Şekil 2 15 numaralı kaynaktan düzenlenmiştir

3. Sefiderokol Farmakokinetiği

Sefiderokol, 100-4000 mg doz aralığında lineer farmakokinetik göstermiştir.⁹ Diğer sefalosporinlere benzer şekilde, sefiderokol için farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) indeksi, doz aralığı sırasında zamansız ilaç konsantrasyonlarının organizma minimum inhibisyon konsantrasyonunu (MİK) aşan yüzdesidir. Standart sefiderokol dozu, kreatinin klerensi ≤ 60 mL/dk olan hastalar için önerilen doz ayarlamalarıyla birlikte, her 8 saatte bir 3 saatlik infüzyon şeklinde uygulanan 2g'dır ve böbrek klerensi artmış olan hastalar için sıklığın ayarlamaları her 6 saatte bir artırılması şeklindedir (CLCR ≥ 120 mL/dk).⁷ Her 8 saatte bir 2 g'lık/ 3 saatlik infüzyonları veya böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmış dozajı takiben, sefiderokolün ortalama maksimum plazma konsantrasyonu komplike üriner sistem enfeksiyonlarında 115 mg/L ve nozokomiyal bakteriyel pnömoni veya ventilatör ilişkili pnömoni enfeksiyonunda 111 mg/L'dir. Sıfırdan 24'e kadar plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altındaki alan komplike üriner sistem enfeksiyonlarında 1944 ve nozokomiyal bakteriyel pnömoni veya ventilatör ilişkili pnömoni enfeksiyonunda 1773 mg. saat/L'dir.¹⁶

Sefiderokolün beyin omurilik sıvısına penetrasyonu ile ilgili veriler şu anda eksiktir ve %40-60'ı başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır.^{9,17} Sefiderokolün farelerde protein bağlanma oranı %38 olarak bulunurken, insanlarda in vitro plazma proteinlerine bağlanma oranı başta albümin olmak üzere toplam %57,8 bulunmuştur.¹⁷ Renal fonksiyon, sefiderokolün farmakokinetiğinin ana belirleyicisidir.¹⁷ Sefiderokol minimal düzeyde metabolize edilir ve esas olarak böbreklerden atılır.^{9,16} Bir gramlık tek bir sefiderokol dozunun bir saatte infüze edilmesinden sonra sefiderokol, toplam radyoaktivite için plazma konsantrasyon zaman eğrisinin %92,3'ünü oluşturur ve toplam radyoaktivitenin %98,6'sı idrarla atılır. Sefiderokolün tahmini geometrik ortalama klerensi 5,18 L/saat ve eliminasyon yarılanma ömrü 2-3 saattir.⁹ Ventilatör ilişkili bakteriyel pnömoni hastalarında akciğer penetrasyonunun iyi olduğu belirlenmiştir.¹⁸ Diğer sefalosporinlere

benzer şekilde, sefiderokol için FK/FD indeksi, serbest ilaç konsantrasyonlarının dozaj aralığı boyunca organizma MİK'ini (%T>MİK) aşma yüzdesidir.⁷ Böbrek fonksiyonunun sefiderokol farmakokinetiği üzerinde etkisi önemlidir. Kreatinin klerensi orta düzeyde ([CLCR] ≥ 30 - < 60 mL/dk veya 30-59 mL/dk) ise veya böbrek fonksiyonları önemli derecede bozulmuş, hemodiyaliz alan veya böbrek yetmezliği (CLCR < 15 mL/dak) durumlarında (CLCR ≥ 15 - < 30 mL/dk veya 15-29 mL/dk) sefiderokol dozu azaltılmalıdır. Artmış böbrek fonksiyonu olan hastalarda (CLCR ≥ 120 mL/dk) doz artırılmalıdır.^{9,17} Standart sefiderokol dozu her 8 saatte bir 3 saatlik infüzyon şeklinde 2g olarak uygulanmalıdır. Kreatinin klerensi ≤ 60 mL/dk olan hastalar için doz ayarlaması gerektirir ve renal klerensi artmış hastalar için (CLCR ≥ 120 mL/dk) sıklık artırılarak 6 saatte bir olacak şekilde uygulanmalıdır.⁹

Karaciğer yetmezliğinin sefiderokolün farmakokinetiği üzerine etkisi yoktur. Pnömonili kritik hastalarda yapılan bir analizde pulmoner epitel sıvısı içinde yüksek oranda hedefe ulaşıldığı gözlemlenmiştir.^{7,17}

Yapılan bir faz 3 klinik çalışmasında karbapenem dirençli *Enterobacterales* enfeksiyonlu hastaların mortalite oranları MİK sonuçları ile karşılaştırılmış ve MİK sonuçlarının mortalite ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir. Kısaca, sefiderokol ile tedavi edilen enfekte hastaların klinik sonuçları, sefiderokol MİK değerleri ile ilişkili görülmemektedir.¹⁷ Önerilen sefiderokol dozlarının kullanılması yetersiz FK/FD optimizasyonunun başarısızlıklarını ortadan kaldırmaktadır.⁷

4. Sefiderokol Farmakodinamiği

Diğer β -laktam antibiyotiklere benzer şekilde, sefiderokol zamana bağlı öldürme aktivitesi gösterir ve sefiderokolün etkinliğini öngören FK/FD, serbest ilaç konsantrasyonlarının MİK'in üzerinde olduğu dozlama aralığının yüzdesidir (%T>MİK).^{17,18} Gram negatif izolatlar için ≤ 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 'lik bir MİK sefiderokol varlığında yeterli bakteriyel azalma sağlayacağı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁹ Ayrıca in-

füzyon süresinin uzatılması etkinliğini artırmaktadır. Bu durum fare solunum yolu modelinde gösterilmiştir. Bu modelde, MİK değeri 4 µg/mL olan bir CR *K. pneumoniae* suşuna karşı %fTMİK değerleri, sefiderokolün bir ve üç saatlik infüzyonlarında uygulandığında sırasıyla %75 ve %100 olarak bulunmuştur.¹⁷

P. aeruginosa suşlarını içeren bir murin femur ve akciğer enfeksiyon modelinde, statik bir etki için gereken %fTMİK ve 1- log10 azalması, sefepim için %62 ve %88, sefiderokol için %47 ve %58 olarak bulunmuştur. 1- log10 azalması için %88,1 ± %3,4 gerektiren *A. baumannii* suşları hariç, *Enterobacterales* ve *P. aeruginosa* dahil olmak üzere CR suşlarda 1- log10 azalması için benzer hedefler gerektirmiştir. Bu fark, *A. baumannii*'nin neden olduğu bu tür enfeksiyonların tedavisinde daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulduğunun göstergesi olabilir.¹⁹

Farklı bir çalışmada sefiderokol MİK değerleri 0,25- 16 mg/L arasında değişen ve %98'i ≤ 4 mg/L olan *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *Enterobacterales*'i içeren 1260 klinik izolat çalışma kapsamına alınmıştır.^{20,21} Normal böbrek fonksiyonuna (GFR ≥ 90 mL/dk/1,73 m²) sahip simüle edilmiş deneklerde, vakaların en az %90'ında 2 g 8 saatte bir, 3 saatlik infüzyon ile ≥ %75 fT> MİK elde edilmiştir. Orta şiddette böbrek hasarı olanlarda (GFR 30- <60 mL/dk/ 1,73 m²) 1,5 g, 8 saatte bir, 3 saatlik infüzyon ve şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda (GFR 15-<30 mL/dk/1,73 m²) 1 g 8 saatte bir, 3 saatlik infüzyon şeklinde uygulanmış ve deneklerin %90'ında ≥ %75 fT> MİK'e ulaşılmıştır. Hemodiyaliz alan son dönem böbrek yetmezliği bulunan simüle edilmiş deneklerde 0,75 g sefiderokol 12 saatte bir, 3 saatlik infüzyon olarak uygulanmış ve deneklerin en az %90'ında ≥ %75 fT> MİK elde edilmiştir. Oysa CLCR ≥ 120 mL/dk/1,73 m² olan vakalarda hedefe ulaşmak için 2 g 6 saatte bir, 3 saatlik infüzyon gereklidir. Çalışma, bir saatlik infüzyonlarla kabul edilebilir hedef kazanımı bulmasına rağmen, yazarlar, kritik hastalar da dahil olmak üzere ciddi enfeksiyonlar için sefiderokolün potansiyel kullanımına dayalı olarak uzatılmış 3 saatlik infüzyonu

desteklemiştir.²²

Kawaguchi ve ark. simülasyon yöntemlerini, enfekte hastaları içeren popülasyon-PK verilerini ve 0,004 mg/L-8 mg/L arasında değişen gram negatif patojenlerin sefiderokol MİK'lerini (MİK50=0.06 mg/L, MİK90=1 mg/L) kullanarak hedefe ulaşmayı tahmin etmişlerdir.²³ Bu durumda da, vücut ağırlığı ve böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmış 2 g, 8 saatte bir, 1 saatlik infüzyon simüle edilmiş dozlarla tüm deneklerde ≥ %75 fT> MİK hedefine ulaşılmıştır.²³

5. Sefiderokolün *invitro* etkinliği

Sefiderokol gram pozitif ve anaerobik mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkinliğe sahip değildir.^{9,24} *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Burkholderia* gibi non-fermentatif basiller ve *Enterobacterales* dahil olmak üzere ÇİD gram negatif basillere karşı önemli antibakteriyel etkinlik göstermektedir.²⁵ Sefiderokol ayrıca *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis* ve *Bordetella parapertussis*'e ve doğası gereği ÇİD *Elizabethkingia meingoseptika*'ya karşı *invitro* etki göstermiştir.²⁴

Seftazidim gibi diğer sefalosporinlere benzer şekilde sefiderokol, özellikle PBP3'e yüksek bağlanma afinitesinin sonucu olarak 4 ana bakteriyel patojen olan *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *A.baumannii*'ye karşı zaman öldürme eğrisi deneylerinde güçlü *invitro* bakterisidal etki göstermiştir.¹⁴

Sefiderokol ve karşılaştırma ajanlarının *invitro* antimikrobiyal etkinliği, SIDERO-WT-2014 sürveyans çalışmasının bir parçası olarak Kasım 2014 ile Ekim 2015 arasında Avrupa ve Kuzey Amerika'da toplanan 9205 yeni klinik izolata karşı belirlenmiştir. Bu çalışmada, Avrupa ve Kuzey Amerika'dan gelen meropenem dirençli (MİK≥2 µg/mL) *Enterobacterales* izolatlarına karşı sefiderokol MİK90 değerleri Avrupa ve Kuzey Amerika için sırasıyla 4 ve 1 µg/mL bulunmuştur. Meropenem duyarlı olmayan (MİK ≥4 µg/mL) *P. aeruginosa* için sırasıyla 1 ve 0,5 µg/mL ve meropenem duyarlı olmayan (MİK≥4 µg/mL) *A. baumannii*

için her iki bölgeden izolatlar için 1 µg/mL olmuştur. Sefiderokol MİK'leri, meropenem duyarlı olmayan izolatların genel koleksiyonuna karşı ≤0,002 µg/mL-64 µg/mL arasında değişmiştir.²⁶

Dünya çapında 2014-2016 yıllarında 52 ülkede yapılan farklı bir çalışmada CR *Enterobacterales* (n = 1022), ÇİD *A. baumannii* (n = 368), ÇİD *P. aeruginosa* (n = 262), *S. maltophilia* (n = 217) ve *B. cepacia* (n = 4) suşlarında se-

fiderokolün etkinliği değerlendirilmiştir. Karbapenem dirençli *Enterobacterales* izolatlarının sefiderokol MİK'leri 0,004 - 32 µg/mL arasında değişirken MİK90 değeri 4 µg/mL bulunmuş ve izolatların %97'sinin (991/1.022) sefiderokol MİK'leri ≤4 µg/mL olarak belirlenmiştir. ÇİD *A. baumannii*, ÇİD *P. aeruginosa* ve *S. maltophilia* için sefiderokol MİK90 değerleri sırasıyla 8, 1 ve 0,25 µg/mL olmuş ve sırasıyla %89,7 (330/368), %99,2 (260/262) ve %100'ünde (217/217) izolatların sefiderokol MİK değerleri ≤4 µg/mL

Tablo 1. Mikroorganizma türlerine göre sefiderokolün MİK50-MİK90 değerlerinin seftazidim-avibaktam ve meropenem ile karşılaştırılması^{20,22,27}

| Gram negatif aerop bakteriler | Sefiderokol | | | Seftazidim-avibaktam | | Meropenem | |
|--|-------------------|-------------------|--------------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | MİK ₅₀ | MİK ₉₀ | Range | MİK ₅₀ | MİK ₉₀ | MİK ₅₀ | MİK ₉₀ |
| <i>Enterobacterales</i> (tümü) | 0,12 | 1 | ≤ 0,002-8 | 0,12 | 0,5 | ≤ 0,06 | 0,12 |
| Meropenem dirençli | 1 | 4 | 0,008-32 | 1 | > 64 | 16 | > 64 |
| KPC-üretenler | 1 | 4 | 0,004-32 | 1 | 4 | 32 | > 64 |
| <i>Escherichia coli</i> | 0,06 | 0,5 | ≤ 0,002-4 | 0,12 | 0,25 | ≤ 0,06 | ≤ 0,06 |
| <i>Klebsiella aerogenes</i> | 0,12 | 0,5 | ≤ 0,004-8 | 0,25 | 0,5 | ≤ 0,06 | 0,12 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 0,06 | 0,25 | ≤ 0,002- 2 | 0,12 | 0,25 | ≤ 0,06 | ≤ 0,06 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (tümü) | 0,12 | 2 | ≤ 0,06-8 | 0,25 | 1 | ≤ 0,06 | 8 |
| Seftazidim-avibaktam dirençli | 2 | 4 | 0,25-16 | 64 | 64 | 32 | 64 |
| Meropenem dirençli | 1 | 4 | ≤ 0,03-8 | 8 | 64 | 8 | 32 |
| KPC-üretenler | 1 | 2 | 0,03-64 | 2 | 4 | > 16 | > 16 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (tümü) | 0,06 | 0,5 | ≤ 0,002-8 | 2 | 8 | 0,5 | 8 |
| Çoklu İlaç Dirençli | 0,25 | 1 | ≤ 0,002-32 | 32 | > 64 | 32 | > 64 |
| Seftazidim-avibaktam duyarlı olmayanlar | 0,12 | 1 | ≤ 0,002-4 | 16 | 64 | 16 | 64 |
| Seftozolan-tazobaktam duyarlı olmayanlar | 0,25 | 4 | 0,004-8 | 8 | 64 | 16 | 32 |
| Meropenem duyarlı olmayanlar | 0,25 | 1 | 0,008-4 | 8 | 64 | 8 | 16 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> (tümü) | 0,12 | 1 | ≤ 0,002-64 | 16 | > 64 | 32 | > 64 |
| Meropenem duyarlı olmayanlar | 0,25 | 1 | ≤ 0,002-64 | 32 | > 64 | 64 | > 64 |
| Çoklu İlaç Dirençli | 0,25 | 8 | 0,015- >256 | 32 | > 64 | 64 | > 64 |
| <i>Burkholderia cepacia</i> | 0,008 | 0,016 | 0,002-0,016 | NA | NA | 4 | 8 |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 0,06 | 0,25 | ≤ 0,002-1 | 0,12 | 0,5 | ≤ 0,06 | ≤ 0,06 |
| <i>Citrobacter koseri</i> | 0,25 | 0,5 | 0,06-2 | 0,12 | 0,12 | ≤ 0,06 | ≤ 0,06 |
| <i>Enterobacter asburiae</i> | 0,25 | 1 | ≤ 0,06-0,5 | 0,25 | 0,5 | ≤ 0,06 | 0,12 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 0,25 | 1 | ≤ 0,03- 64 | 0,25 | 1 | ≤ 0,06 | 0,125 |
| <i>Serratia liquefaciens</i> | 0,06 | 0,12 | 0,015-0,25 | 0,25 | 0,5 | ≤ 0,06 | 0,12 |
| <i>Serratia marcescens</i> | ≤ 0,06 | 0,5 | ≤ 0,002- >64 | 0,12 | 0,5 | ≤ 0,06 | 0,12 |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 0,06 | 0,5 | ≤ 0,002-4 | 16 | 64 | > 64 | > 64 |
| Siprofloksasin duyarlı olmayanlar | 0,06 | 0,5 | 0,002-2 | Veri yok | Veri yok | Veri yok | Veri yok |
| Kolistin duyarlı olmayanlar | 0,12 | 0,5 | 0,002-2 | Veri yok | Veri yok | Veri yok | Veri yok |

olduğu görülmüştür. *B. cepacia* için sefiderokol MİK'leri 0,004 - 8 µg/mL arasında değişmiştir (1.801/1.873). Çalışma sonunda sefiderokolün, CR *Enterobacterales*, ÇİD *A. baumannii*, ÇİD *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* ve *B. cepacia* izolatlarının dünya çapında 2014-2016 yıllarındaki klinik izolatlara karşı güçlü invitro etkinlik gösterdiği sonucuna varılmıştır.²⁷ Sefiderokolün çeşitli çalışmalardan derlenmiş MİK90-MİK50 değerlerinin seftazidim-avibaktam ve meropenemle karşılaştırması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Yapılan bir çalışmada sefiderokol (MİK90, 4µg/mL), CRE izolatlarına karşı sefepim, seftazidim-avibaktam ve seftolozan-tazobaktamdan >16 kat daha güçlü bulunmuştur.

ÇİD *A. baumannii*'ye karşı, sefiderokol (MİK90, 8µg/mL), sefepim, seftazidim-avibaktam ve seftolozan-tazobaktamdan >8 kat daha güçlü bulunmuştur. Yalnızca kolistin (MİK90, 1µg/mL), ÇİD *A. baumannii*'ye karşı sefiderokol- den daha güçlü etki gösterdiği görülmüştür. ÇİD *P. aeruginosa*'ya karşı MİK90 değeri 1µg/mL olarak bulunmuştur. Bu, sefepim, seftazidim-avibaktam ve seftolozan-tazobaktama göre >64 kat daha güçlü ve kolistin etkisine ise benzerlik göstermektedir. Sefiderokol, *S. maltophilia*'ya (MİK90, 0,25µg/mL) karşı güçlü etki gösterirken, karşılaştırılan ajanların tümünün etkisiz olduğu görülmüştür.²⁷ New York'ta yapılan farklı bir çalışma da *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'nin %99,6'sında sefiderokol MİK'leri ≤4 mg/L de etkinlik göstermiştir. MİK'ler, *P. aeruginosa* için bildirilen bulgularla tutarlı bulunmuştur. Ayrıca sonuçların sefalosporin veya karbapenem direncinin gelişmesinden önemli ölçüde etkilenmediği belirlenmiştir. Benzer şekilde, *A. baumannii* için genel MİK90 değerleri 1-2 mg/L ve karbapenem dirençli izolatlar için 8 mg/L olarak bildirilmiştir.²⁸

Dünya genelinde (42 ülke) 2000'den 2016'ya kadar toplanan gram negatif çoklu direnç mekanizmaları bulunan mikroorganizmalar üzerinde yapılan bir çalışmada tüm örnekler için sefiderokolün MİK90 değeri 2 mg/L iken, karşılaştırmalı ilaçlar olan seftolozan-tabobaktam için >64,

meropenem için >64, seftazidim için >64, seftazidim-avibaktam için >64, amikasin için >64, aztreonam için >32, sefepim için >16, siprofloksasin için >4, kolistin için 8, tigesiklin için 2 mg/L olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada sefiderokolün farmakokinetik parametrelerinin (doku difüzyonu ve böbrek yetmezliğinde kullanım) kolistin ve tigesikline göre çok daha uygun olduğu vurgulanmış, bu durumun ÇİD enfeksiyonların tedavisinde sefiderokolün önemli bir seçenek olabileceği belirtilmiştir.²⁹

Kuzey Amerika ve Avrupa'da 2014'ten 2019'a kadar toplanan *Enterobacterales* izolatları üzerinde yapılan araştırmada örneklerin MİK50 ve MİK90 değerleri sırasıyla 0,12 ve 1 µg/mL bulunmuştur. Sefiderokol, ≤4 µg/mL'lik bir MİK ile tüm *Enterobacterales* izolatlarının %99,8'ini inhibe etmiştir. Meropenem dirençli izolatların %96,7'si sefiderokole duyarlı bulunurken, seftazidim-avibaktamın (%77), sefepimin (%8,7), seftolozan-tazobaktamın (%7,8) ve siprofloksasinin (%7,8) duyarlı olduğu belirlenmiştir. Sefiderokol, en etkili ilaca kıyasla ≥%20 daha yüksek bir duyarlılık yüzdesi göstermiştir. Bu çalışmada 263 (%91,6) seftazidim-avibaktam dirençli (MİK, ≥16 µg/mL) *Enterobacterales* ve 2.658 seftolozan-tazobaktam-dirençli (MİK, ≥4 µg/mL) *Enterobacterales* izolatının %97,7'si sefiderokole duyarlı olarak bulunmuştur.³⁰

SENTRY Antimikrobiyal Gözetim Programı kapsamında, 2020 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'dan 19 ülkeden toplanan 11433 gram negatif klinik izolat, sefiderokolün invitro etkisi yönünden test edilmiş ve MİK50- MİK90 değerleri *Enterobacterales* izolatlarında 0,06-0,5 mg/L, CRE izolatlarında 0,5-4 mg/L, *P. auroginosa* izolatlarında 0,12-0,5mg/L, yaygın ilaç dirençli *P. auroginosa* izolatlarında 0,12-1mg/L, *Acinetobacter* izolatlarında (586'sı *A. baumannii* - 64'ü *A. calcoaceticus* kompleks) 0,25-1mg/L olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada diğer antimikrobiyal ajanlarla sefiderokolün etkisi karşılaştırılmış *Enterobacterales* izolatlarına karşı sefiderokol duyarlılığı %99,8, karşılaştırılan ajanlardan duyarlılığı en yüksek olan ajan ise >%94 olarak bulunmuştur. *Enterobacterales*

izolatlarında meropenem-vaborbaktam dirençli izolatların %95,1'ine, imipenem-relebaktam dirençli izolatların %95,9'una, seftazidim-avibaktam dirençli izolatların %89,2'sine ve piperasilin-tazobaktam dahil bu üç kombine ilaca birlikte dirençli bulunan izolatlar karşı sefiderokolün duyarlılığı %91,3 bulunmuştur. Tüm *P. aeruginosa* izolatlarına karşı en aktif antimikrobiyal ajan %99,6 oranı ile sefiderokol olmuş, imipenem-relebaktam ve seftazidim-avibaktam %96,4, seftolozan-tazobaktam %96,1 olarak bulunmuştur. Yaygın ilaç dirençli *P. auroginosa* izolatlarında karşılaştırma yapılan ajanlardan en yüksek duyarlılık %73 iken sefiderokol duyarlılığı %97,3 olarak saptanmıştır. İmipenem-relebaktam, seftazidim-avibaktam, seftolozan-tazobaktam ve piperasilin-tazobaktamın tümüne dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında sefiderokolün duyarlılığı %100 olmuştur. *Acinetobacter* izolatlarında (586'sı *A. baumannii* – 64'ü *A. calcoaceticus* kompleksi) karşılaştırma ajanlarında en yüksek duyarlılık %53'te kalırken sefiderokol duyarlılığı %97,7 olmuştur. Meropenem dirençli *Acinetobacter* izolatlarının sefiderokol duyarlılığı %95,8, kolistin duyarlılıkları %76,4 olmuştur. Diğer karşılaştırma ajanlarında en yüksek duyarlılık %9'da kalmıştır. *S. maltophilia* izolatlarında sefiderokol duyarlılığı %100 olarak bulunurken, diğer etkin ajanlar olan levofloksasin duyarlılığı %82,5, minosiklin duyarlılığı %99,4 ve trimetoprim-sülfametoksazol duyarlılığı %97,9 olarak belirlenmiştir. Sefiderokolün ABD ve Avrupa izolatlarına karşı etkinlikleri çok benzer bulunmuştur. Sonuçların yüksek duyarlılıkta bulunması, sefiderokolün OXA-48 benzeri karbapenemazlar ve metallo- β -laktamazları içeren β -laktamaz ve β -laktamaz inhibitörlerine dirençten sorumlu enzimler tarafından hidrolize ya da porin mutasyonlarına karşı artmış stabilitesi ile ilişkili olabilir.³¹

SIDERO-WT-2014 sürveyans çalışmasında sefiderokolün MİK90 değeri OXA-23, OXA-24 ve OXA-58-pozitif izolatlar karşı 1 μ g/mL, KPC-pozitif izolatlar ve VIM-pozitif izolatların genel koleksiyonuna karşı 2 μ g/mL, OXA-48 benzeri pozitif izolatlar karşı 4 μ g/mL ve NDM pozitif izolatlar karşı 8 μ g/mL olarak bulunmuştur. Sefiderokol MİK'leri, GES karbapenemazları veya GSBL aktivitesi

olan GES tipi β -laktamazları taşıyan izolatlar karşı 0,12 - 8 μ g/mL arasında ve IMP-pozitif izolatlar karşı 1 - 2 μ g/mL arasında değişmiştir. MİK90, meropenem duyarlı olmayan karbapenemaz negatif izolatların genel koleksiyonunda 1 μ g/mL olarak bulunmuştur. Tüm KPC, IMP, VIM, OXA-48-benzeri ve OXA-58-pozitif izolatlar dahil, test edilen toplam %97,7 (1243/1272) izolatın MİK değerleri \leq 4 μ g/mL olmuştur. Karbapenemaz negatif izolatların %99,3'ü, OXA-23-pozitif izolatların %97,2'si, OXA-24-pozitif izolatların %95,2'si, GES-pozitif izolatların %91,7'si ve NDM-pozitif izolatların %64,3'ü olmak üzere beş izolat dışında tümü (%99,6; 1267/1272) \leq 8 μ g/mL sefiderokol ile inhibe edilmiştir.²⁶

Sefiderokol dört Ambler β -laktamaz sınıfının hepsine karşı stabilize sağlar.^{12,32} Yapılan çeşitli çalışmalarda sefiderokolün sınıf A (CTX-M15, GSBL, KPC vb), B (IMP-1, VIM-2, NDM-1, L1 vb), C (P99) ve D (OXA-23, OXA-40, OXA-48 benzeri, OXA-51 benzeri ve OXA 58 vb.) dahil olmak üzere dört Ambler sınıfında hem serin hem de metallo- β -laktamazlar tarafından hidrolize karşı kararlı olduğu görülmektedir.^{11,14,25,33,34} Sefiderokolün bağlı hidroliz hızı, test edilen diğer antibakteriyel maddelerinkinden yaklaşık üç-on kat daha düşük bulunmuştur. VIM-2 ve L1 için sefiderokol hidroliz hızı meropeneme göre dört-yedi kat daha düşük bulunmuştur. Meropenem, seftazidim ve seftopime kıyasla sefiderokol NDM-1 ile 3-10 kat daha düşük hidroliz hızı göstermiştir.³² Sefiderokolün metallo- β -laktamazlara (L1, VIM-2 ve IMP-1) karşı katalitik etkinliği yani, enzim ve substratın afinitesine karşı enzim-substrat devir hızı (Kcat/Km) meropenem ile karşılaştırıldığında meropenemden 417 kat daha düşük ve test edilen tüm antibakteriyeller arasında en düşük değer olduğu bulunmuştur. Sefiderokolün ve meropenemin KPC-3 ve OXA-23 enzimlerine afinitesi karşılaştırılmış ve meropenem için bu enzimlerin afinitesinin 250- 100.000 kat daha yüksek olduğu ortaya koyulmuştur.²⁴

Farklı bir çalışmada sefiderokol ayrıca IMP tipi metallo- β -laktamazlar, IMP-1 ve IMP-6 tarafından düşük se-

viyeli hidroliz özelliği göstermiştir. Bunlardan IMP-6 *Enterobacteriales* suşlarında imipenem duyarlı, meropenem dirençli fenotipik özellik gösterebilir.³⁵ Bu veriler, sefiderokolün IMP-1, IMP-6, VIM-2, L1 ve NDM-1 metallo-β-laktamazlara karşı oldukça kararlı olduğunu göstermektedir.³²

Ambler D sınıfı karbapenemazlardan OXA-48, OXA-23 ve OXA-40'a karşı yüksek düzey direnç gösteren aminopenisilinler, karboksipenisilinler ve orta düzey direnç gösteren imipenem ile karşılaştırıldığında sefiderokol, blaOXA-48, blaOXA-23 ve blaOXA-40 genleri ile modifiye edilmiş *E. coli* izolatlarında MİK'de herhangi bir değişiklik olmaksızın tam duyarlılığını korumuştur.³⁶

Sefiderokol kromozomal AmpC β-laktamazlara karşı stabilite ve düşük indüksiyon potansiyeli göstermiştir. *P. aeruginosa* ve *E. cloacae*'da AmpC indüksiyonu için sefiderokol aktivitesi, kararlılığı ve eğilimine ilişkin invitro bir değerlendirmede, AmpC üreten izolatlarda seftazidim, sefepim ve aztreonam için MİK'ler ana suşlarından ≥16 kat daha yüksekken, sefiderokol ≤4 kat farklılık göstermiştir. AmpC gen inaktivasyonunun ise sefiderokol, seftazidim ve sefepi-

min MİK'leri üzerindeki etkisi sınırlıyken (≤2 kat azalma), imipenemin MİK değerini 8 kat düşürdüğü gösterilmiştir. Hem disk difüzyon hem de nitrosefin deneylerinde, sefiderokolün *P. aeruginosa* PAO1 ve ATCC 27853 ve *E. cloacae* ATCC 13047 suşlarında imipenemin aksine AmpC β-laktamazları indüklediği belirlenmiştir. *P. aeruginosa*'da AmpC varlığında, sefiderokol, seftazidim ve sefepimin hidrolizi tespit edilmemesine rağmen, sefiderokolün afiniteleri seftazidim ve sefepimden sırasıyla 40 ve 17 kat daha düşük bulunmuştur. Sefiderokol, seftazidime kıyasla *P. aeruginosa* SR24-12 ve *E. cloacae* P99'un AmpC'lerine sırasıyla 40 ve >940 kat daha düşük afinite göstermiştir. *E. cloacae*'de AmpC varlığında sefiderokolün enzim afiniteleri seftazidim ve sefepime göre sırasıyla >940 ve >8 kat daha düşük bulunmuştur ve sefiderokolün hidrolizi saptanmazken seftazidim ve sefepiminki saptanmıştır. Sefiderokolün *P. aeruginosa* ve *E. cloacae*'nin AmpC β-laktamazına karşı düşük afinitesi ve in vitro etkinliği aşırı AmpC üreten dirençli suşlara karşı güçlü antibakteriyel etkisi olabileceğini göstermektedir. İmipeneme kıyasla sefiderokolün AmpC indüksiyon eğilimini tespit etmek için yapılan çift disk difüzyon deneyleri, sefiderokolün *P. aeruginosa* veya *E.*

Tablo 2. Sefiderokolün karbapenem dirençli gram negatif bakterilere etki spektrumunun diğer yeni antibiyotiklerle karşılaştırılması³⁸

| Antibiyotik | Enterobacterales türlerinde Ambler Sınıfı | | | | <i>P. aeruginosa</i> | <i>A. baumannii</i> |
|---------------------------------|---|---------|---------|---------|-------------------------------|---------------------|
| | Sınıf A | Sınıf B | Sınıf C | Sınıf D | | |
| Seftazidim-avibaktam | + | - | + | + | + | - |
| Imipenem/silas-tatin-relebaktam | + | - | + | - | + | - |
| Meropenem-vaborbaktam | + | - | + | - | + | - |
| Seftolozan-tazobaktam | + | - | + | - | + | - |
| Sefiderokol | + | + | + | + | + | + |
| Aztreonam-avibaktam | + | + | + | + | MİK90, 32mg MBL (+) etkili | VY |
| Eravasiklin | + | + | + | + | - | + |
| Sefepim-ezidebaktam | + | + | + | + | + | VY |

*Doğal olarak indüklenebilir kromozom aracılı AmpC üreten karbapenem dirençli *Enterobacteriales* türlerine karşı daha az etkin (özellikle *Enterobacter cloacae* kompleksi)
**Öncelikli olarak GSBL üreten *E. coli*'ye karşı etkindir
VY: Veri yok, MBL: Metallo-beta-laktamaz

cloacae'de AmpC β -laktamazları indüklediğini göstermiştir.³⁷ Sefiderokolün farklı antibakteriyel ilaçlarla etkinliklerinin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir.

Sefiderokolün aktif demir transport sistemleri yoluyla periplazmik aralığa giriş mekanizmasının, *K. pneumoniae*'daki ve *P. aeruginosa*'daki dış membran geçirgenliği mutasyonlarıyla ilişkili β -laktam direncinden etkilenmediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. *K. pneumoniae*'daki OmpK35-36'da porin kanallarında değişikliğe veya kayba neden olan mutasyonların sefiderokolün invitro etkinliğini önemli ölçüde etkilemediği, *P. aeruginosa*'da bir transpozon eklenmesi ile OprD'de porin kaybına yol açan PAO1 suşlarında, ana suşa göre imipenem MİK'inde (8 μ g/mL) sekiz kat artış olurken, sefiderokol MİK'inde yalnızca iki kat artış (0.25 μ g/mL) olduğu görülmüştür.¹⁴

Ayrıca demir transport sistemi eksikliğinin sefiderokol üzerine etkisi *P. aeruginosa* ve *E. coli* izolatlarında incelenmiştir. PiuA transportundaki bir mutasyonun, sefiderokol MİK'ini 2 μ g/mL'ye artırdığı görülmüş ve bu da piuA demir transport mutasyonlarının *P. aeruginosa*'da sefiderokole karşı potansiyel bir direnç geliştirme mekanizması olabileceğini düşündürmüştür.¹⁴ Sefiderokolün cirA ve fiu demir transport genlerinde mutasyonları olan bir *E. coli* suşu BW25113'e karşı cirA veya fiu'nun delesyonları ayrı ayrı değerlendirildiğinde MİK'leri 0,063 veya 0,125 μ g/mL arasında bulunmuştur ve bu ana suşa karşı bulunan MİK'in en fazla iki katı kadar olup, sınır değerler içinde yer almıştır. Fakat hem cirA hem de fiu taşıyıcı genlerinde mutasyonlara sahip bir suşun, sefiderokol MİK'i 16 kat artmıştır.¹⁴

Yapılan bir çalışmada yüksek sefiderokol MİK değerlerine sahip *A. baumannii* klinik izolatlarında, PER-benzeri ve NDM-benzeri β -laktamazların sefiderokol duyarlılığında azalmaya neden olduğu ve aynı zamanda sefiderokolün avibaktam ile kombinasyonunun, OXA-23 ve PER tipi β -laktamazları birlikte üreten tüm ÇİD izolatları karşı mükemmel etkinlik sergilediği gösterilmiştir.³⁹

Farklı bir çalışmada sefiderokol dirençli CR *K. pneumoniae* suşları için klinik veri analizi ve tam genom dizilimi yapılmıştır. Toplam 86 CR *K. pneumoniae* suşunun sefiderokol MİK'leri 0,06 ile >256 mg/L arasında değişmiştir. Metallo ve serin- β -laktamaz inhibitörlerinin eklenmesi, farklı plazmidlerde *blaSHV-12*, *blaDHA-1* ve *blaNDM-1*'in iki kopyasını barındıran AR8538'de sefiderokol MİK'ini 32'den 1 mg/L'ye düşürmüştür. Avibaktam, NDM-5 üreten AR8416'nın sefiderokol duyarlılığını etkilememiştir. Ancak, AR8416'da bir CirA mutasyonu saptanmıştır. CirA eksikliğinin veya NDM taşıyıcılığının ayrı ayrı sefiderokol duyarlılığını azalttığını, ancak bunların eşzamanlı varlığının yüksek düzeyde bir sefiderokol direnci oluşturduğunu ortaya çıkarmışlardır. CR *K. pneumoniae*'nin sefiderokol direncine, CirA eksikliği, metallo veya serin- β -laktamazların varlığı dahil olmak üzere birçok faktör aracılık ederken, yüksek seviyeli bir sefiderokol direnci, NDM ekspresyonu ve CirA eksikliğinin birleşik etkisiyle sağlanabileceği sonucuna varılmıştır.⁴⁰

MexAB-OprM efluks pompasının aşırı ekspresyonu ile *P. aeruginosa* suşlarına karşı sefiderokol MİK'leri, PAO1 ana suşundan yalnızca iki kat daha yüksek bulunmuştur. Aztreonamın transpozon eklenmiş ve efluks pompasının işlevini yitirmiş suşlara karşı MİK'leri, PAO1'e göre 16 kat daha düşükken, sefiderokol MİK'lerindeki düşüşler yalnızca 2-4 kat olmuştur. MexAB-OprM efluks pompasının aşırı ekspresyonuna yol açan mexR (PW1776) veya nalD'de (PW7066) transpozon eklenen suşlara karşı seftazidime, aztreonam ve siprofloksasin MİK'leri PAO1'e göre 4 kat artarken, sefiderokol MİK'lerindeki artışlar 2 kat olmuştur. OprD'de transpozon eklenmesi ile imipenem ana suşa kıyasla 8 kat daha yüksek MİK gösterirken, sefiderokol ve diğer test antibiyotiklerinin MİK'lerindeki artışlar iki kat olmuştur. Bu durum efluks pompası mekanizmasının sefiderokolün üzerinde sınırlı etkinliğe sahip olduğunu ve aynı zamanda sefiderokolün MexAB-OprM efluks pompası için bir substrat olabileceğini düşündürmektedir.^{14,31} *P. aeruginosa*'ya yapılan tüm genom dizilimi ile, pvdS'nin promotör bölgelerinde, piyoverdin üretimini ve FecA

OMP demir transportunun ekspresyonunu artıran fec'deki mutasyonlar belirlenmiş ve bu durumun sefiderokol MİK'lerinde dört kat artışa yol açtığı tespit edilmiştir. Bu mutasyonların *P. aeruginosa*'da sefiderokol direncine neden olabileceği öne sürülmüştür.¹⁰

Doğal ve kazanılmış plazmid aracılı direnç mekanizmaları haricinde, bakterilerin bir antimikrobiyal maddeye yetersiz maruz kalması da direnç gelişimini kolaylaştırabilir.⁴¹ Tedavi ile potansiyel direnç gelişimini değerlendirmenin bir yöntemi, besiyerinde üretilen bakterilerin MİK altında antimikrobiyal konsantrasyonlara maruz bırakıldığı seri pasaj çalışmaları yapmaktır.⁴² Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada üç *K. pneumoniae* suşuna (ATCC 13883, VA-357 ve VA-364) ve iki *P. aeruginosa* suşuna (PAO1 ve SR27001) karşı sefiderokol, seftazidim ve meropenem kullanılarak on nesillik bir seri pasaj çalışması yapılmıştır.²² Sefiderokol MİK'lerinin, test edilen beş suşun hepsine karşı dört kat veya daha az arttığı gözlemlenmiştir. Araştırmacılar, sefiderokol direncinin kazanılmasının seftazidim ve meropenem ile benzer olduğunu bildirmişlerdir.²²

Sınırlı veriler, sefiderokolün aerobik gram pozitif organizmalara ve hem gram pozitif hem de gram negatif anaeroblara karşı zayıf etkinliğini göstermektedir. *Sefiderokol*, sırasıyla 2 ve 1 ug/mL MİK değeri gösteren *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 ve *Streptococcus pyogenes* ATCC 10389 dışında, piperasilin/tazobaktam, sefepim ve meropenem ile karşılaştırıldığında çoğu aerobik gram pozitif organizmaya karşı önemli ölçüde daha yüksek MİK değerleri göstermiştir. *Streptococcus* suşlarına karşı sefiderokol etkinliği, test edilen diğer β -laktamlardan daha zayıf bulunmuştur. Anaerobik organizmalar için, sefiderokol *Bacteroides*, *Prevotella* ve *Clostridium* türlerindeki suşlara karşı bir miktar in vitro etkinlik göstermiş olsa da çoklu klinik izolatlarda tutarlılık gözlenmemiş, meropenem ve metronidazol ile karşılaştırıldığında daha az etkili olduğu görülmüştür.¹⁴

Sefiderokol enjekte edilebilir bir ilaç olarak onaylanmıştır

ve ayrıca *A. baumannii* enfeksiyonlarını tedavi edebilen ilk sefalosporindir.⁴¹ Sefiderokol ile ilgili ülkemizde yapılan araştırmalar kısıtlıdır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada CR *K. pneumoniae* ve *E. coli*'nin disk difüzyon yöntemiyle yapılan duyarlılık testinde karbapenem dirençli izolatlarda sefiderokole duyarlılık oranı EUCAST kriterlerine göre %74,5; CLSI kriterlerine göre %96,4, GSBL üreten izolatlarda ise EUCAST kriterlerine göre %86,7; CLSI kriterlerine göre %98,3 bulunmuştur.⁴³

Diğer çalışmalarda, *Enterobacterales* veya *P. aeruginosa*'daki sefiderokol MİK değerlerinin, efluks sistemi veya porin defektleri ile ilişkili olmadığı gözlemlenmiştir; bu, sefiderokolün demir transport sistemi aracılığıyla hücreye girişinin porin değişikliklerini bypass edebildiğini ve ilacın efluks pompaları için zayıf bir substrat olduğunu düşündürmektedir.^{14,31}

Porin kanallarının mutasyonu ve efluks pompalarının yukarı regülasyonu sefiderokol aktivitesi üzerinde belirgin bir etki oluşturmamıştır.^{14,26,44} Sefiderokolün siderofor benzeri hücre girişi ile etki bölgesinde yüksek konsantrasyona ulaşması, serin ve metallo- β -laktamazlar dahil neredeyse tüm β -laktamazlar tarafından hidrolize karşı stabilitesinin olması, gelişmiş antimikrobiyal aktivitesini ve etki mekanizmasını açıklamaktadır.²²

6. Sefiderokolün antimikrobiyal duyarlılık testinin uygulanması

Sefiderokolün broth mikrodilüsyon yöntemindeki MİK'leri, büyümedeki azalmanın <1 mm'lik bir azalmaya karşılık geldiği veya yerini zayıf üreme göstergesi olan hafif bulanıklığın aldığı ilk kuyucuk olarak belirlenmiştir.⁸

Duyarlılık testlerinde kullanılacak olan Mueller-Hinton sıvı besiyeri (MHB) katyon ayarlı olarak hazırlanır. Bir litre Mueller Hinton sıvı besiyerine demir dahil katyonları ortamdaki uzaklaştırmak için 100 g katyon bağlayıcı reçine Chelex 100 eklenerek süzülür ve pH hidroklorik asit ile 7,3'e ayarlanır. Ortam tekrar süzülüp içerisine 20-25 mg/L

Tablo 3. Yetkili düzenleyiciler tarafından yayınlanan sefiderokol sınır değerleri/ 2022⁴⁷

| | EUCAST | | | | | USCAST | | | | CLSI | | | | FDA | | | |
|---------------------------|----------|----|--------------------------|----|------------------|----------|----|--------------------------|----|----------|----|--------------------------|----|----------|----|--------------------------|----|
| | MİK mg/L | | Inhibisyon zon çapı, mma | | | MİK mg/L | | Inhibisyon zon çapı, mma | | MİK mg/L | | Inhibisyon zon çapı, mma | | MİK mg/L | | Inhibisyon zon çapı, mma | |
| Mikroorganizma | ≤S | >R | ≥S | <R | TBA ^b | ≤S | >R | ≥S | <R | ≤S | >R | ≥S | <R | ≤S | ≥R | ≥S | <R |
| <i>Enterobacterales</i> | 2 | 2 | 22 | 22 | 18-22 | | | - | - | 4 | 16 | 16 | 8 | 4 | 16 | 16 | 8 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 2 | 2 | 22 | 22 | 14-22 | | | - | - | 4 | 16 | 18 | 12 | 1 | 4 | 22 | 12 |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | YK | YK | f | f | - | YK | YK | - | - | 4 | 16 | 15 | g | 1 | 4 | 19 | 11 |
| <i>S. maltophilia</i> | YK | YK | h | h | - | YK | YK | - | - | 1i | - | 15i | - | - | - | - | - |
| FK/FD | 2 | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

a 30 µg'lık disk içeriği; bTBA: teknik belirsizlik alanı; c pnömoni için sınır değerler; e YK: yetersiz kanıt; f Sefiderokol 30 µg disk için ≥17 mm zon çapları, S ≤ 2 mg/L olan FK/FD sınır noktasının altındaki MİK değerlerine karşılık gelir; g Disk difüzyon çapları ≤14 mm yorumlanmamalı veya bildirilmemelidir çünkü ≤14 mm zon çapları dirençli, orta ve duyarlı izolatlarda ortaya çıkar. Zon çapları ≤14 mm olan izolatlar için, MİK testi yapmadan sefiderokol bildirilmemelidir; h Sefiderokol 30-µg disk için ≥20 mm zon çapları, S ≤ 2 mg/L olan FK/FD sınır noktasının altındaki MİK değerlerine karşılık gelir; i Sınır değerler FK/FD özelliklerine ve sınırlı klinik verilere dayanmaktadır.

Ca⁺⁺ 10-12,5 mg/L Mg⁺⁺ ve 0,5-1 mg/L Zn⁺⁺ ile desteklenir.⁴⁵

Sefiderokolün disk difüzyonu, normal takviye edilmemiş Mueller-Hinton agar üzerinde EUCAST standartına göre gerçekleştirilir.⁴⁶ Çeşitli yetkili kuruluşların yayınladığı sefiderokol sınır değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

7. Klinik Kullanımı

Prospektüs bilgisi olarak endikasyonları; 18 yaş ve üzerindeki hastalarda duyarlı gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu piyelonefrit dahil komplike idrar yolu enfeksiyonları, hastane kökenli bakteriyel pnömoni ve ventilatörle ilişkili bakteriyel pnömoni tedavileridir.

Kreatinin klirensi 60-119 mL/dk olan hastalarda 3 saatlik intravenöz infüzyon ile her 8 saatte bir 2 gram olarak uygulanmalıdır. CLCR değeri 60 mL/dk'nın altında olan hastalar (aralıklı hemodiyaliz veya sürekli renal replasman tedavisi alan hastalar dahil) ve CLCR değeri 120 mL/dk veya daha yüksek olan hastalar için doz ayarlamaları gereklidir. CLCR 30-59 mL/dk olan hastalarda 3 saatlik intravenöz infüzyon ile her 8 saatte bir 1,5 gram, CLCR 15-29 mL/dk olan hastalarda 3 saatlik intravenöz infüzyon ile her 8

saatte bir 1 gram, CLCR 15 mL/dk'dan az olan hastalarda ve aralıklı hemodiyaliz alanlarda 3 saatlik intravenöz infüzyon ile her 12 saatte bir 0,75 gram olarak uygulanması önerilir. Böbrek fonksiyon dalgalanmaları olan hastalar için CLCR izlenmeli ve dozu buna göre ayarlanmalıdır. Renal replasman tedavisinde doz ayarlaması ise rezidüel böbrek fonksiyonuna ve hastanın klinik durumuna göre yapılmalıdır. CLCR değeri 120 mL/dk veya daha yüksek olan hastalarda 6 saatte bir 2 gram sefiderokol 3 saatin üzerinde IV infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Tedavi süresi 7-14 gündür ve hastanın klinik durumuna göre ayarlanmalıdır.⁴⁸

8. Sefiderokol güvenliği

Diğer β-laktam antibiyotiklere benzer şekilde, sefiderokolün genellikle iyi tolere edildiği bildirilmiştir.^{7,24} Faz 1 değerlendirmelerinde, klinik çalışmalarda bildirilen en yaygın yan etkiler, serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferazda (AST) artış olmuştur.⁴⁹ Karbapenem dirençli enfeksiyonları olan hastaların yer aldığı bir faz 3 çalışmasında, sefiderokol ile tedavi edilen hastalarda mevcut en iyi tedaviye kıyasla transaminaz yükselmeleri daha yaygın (%30'a karşı %14) bulunmuştur; ancak hiçbir vakada ilaca bağlı karaciğer hasarı oluşmamıştır.⁵⁰

Bu bulgular, sefiderokol tedavisi alan hastalarda karaciğer enzimlerinin periyodik olarak izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bakteri hücrelerine benzersiz taşıma mekanizması göz önüne alındığında, insanlarda demir homeostazı ile ilgili olumsuz olaylarla ilgili endişeler dile getirilmiştir. Bugüne kadar yayınlanan çeşitli çalışmalarda, anemi ile ilişkili yan etkiler ve toplam demir bağlama kapasitesi, transferrin konsantrasyonu gibi demir homeostazı ile ilgili değişkenler, sefiderokol ve karşılaştırma ajanları arasında benzer bulunmuştur.⁵⁰⁻⁵² Bir araştırmada birkaç doz sefiderokol alan grubun kan demir seviyeleri, normal alt sınırın biraz altında çıkmış ve araştırmacılar bunu, kan örneklerinin sık alınmasına bağlamış, kandaki demir konsantrasyonundaki dalgalanmanın klinik olarak anlamsız veya ilaçla ilgisiz olduğu şeklinde yorumlamışlardır. Sefiderokol gruplarındaki toplam demir bağlama kapasitesinin, plasebo grubundakilerden önemli bir değişiklik göstermemesi hipotezlerini desteklemiştir.⁴⁹

Sefiderokolün ilaç-ilaç etkileşim potansiyelleri, üç çalışma kohortunun açık etiketli, randomize, çapraz çalışmasında değerlendirilmiştir. Kohort 1, sefiderokolün bir OAT1 ve OAT3 substratı olan furosemid üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Kohort 2, bir OCT1, OCT2 ve MATE2-K substratı olan metformini ve bir OATP1B3 substratı olan rosuvastatini değerlendiren kohort 3'ü değerlendirmiştir. Furosemid ve metformin maruziyetleri, sefiderokolün birlikte uygulanmasından etkilenmemiştir. Sefiderokol ile birlikte uygulandığında, sırasıyla 1,28 ve 1,21'lik maksimum plazma konsantrasyonu ve plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan oranlarıyla rosuvastatin konsantrasyonlarında hafif artışlar gözlenmiştir.⁵³

Sefiderokol kullanımına ilişkin merkezi sinir sistemi advers reaksiyonları bildirilmiştir. Fokal titreme, miyoklonus veya nöbetlerin meydana gelebileceği belirtilmiştir. Sefiderokol dahil olmak üzere sefalosporinler, özellikle epilepsi öyküsü olan hastalarda ve/veya böbrek yetmezliği nedeniyle önerilen sefalosporin dozları aşıldığında, konvülsif olmayan status epileptikus, ensefalopati, koma, asteriks,

nöromusküler uyarılabilirlik ve miyokloni bildirilmiştir. Bilinen nöbet bozukluğu olan hastalarda antikonvülsan tedaviye devam edilmelidir. Nöbetler dahil santral sinir sistemi advers reaksiyonları meydana gelirse, ilacın kesilmesinin gerekip gerekmediğini belirlemek için nörolojik değerlendirme yapılmalıdır.¹⁶

Sefiderokolün gebelerde kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Hayvan çalışmaları, üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemiş olsa da hamilelik sırasında kullanılmasından kaçınılmalıdır. Sefiderokol veya metabolitlerinin süte geçip geçmediği de bilinmemektedir. Bu nedenle emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin anne için yararı göz önünde bulundurularak, emzirmeye ara verilmesi ya da tedavinin sonlandırılması yönünde uygun karar verilmelidir.⁵⁴

9.Sefiderokol yan etkileri

Sefiderokol, diğer β -laktam antibiyotiklere karşı bilinen ciddi hipersensitivite reaksiyonu olan hastalarda, β -laktam antibiyotikler arasında yerleşik çapraz reaksiyon nedeniyle kontrendikedir. Sefiderokol ile seftazidim veya sefepim arasında alerjik çapraz reaksiyon ile ilgili veri yoktur. Sef-tazidim ve/veya sefepim alerjisi olan ve daha sonra sefiderokol tedavisi alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.¹³ Sefiderokol ayrıca *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare ve ilaca dirençli bakteri gelişimi uyarıları da taşır. Sefiderokolün EKG'de QT aralığı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur. Bu, sefiderokolün hem terapötik hem de supratrapötik dozlarını alan sağlıklı yetişkinlerde yapılan bir faz 1 çalışmasında gösterilmiştir. Sefiderokol ile en sık bildirilen advers olaylar diyare (%4), hipertansiyon (%4), konstipasyon (%3), infüzyon bölgesi ağrısı (%3), baş ağrısı (%3), bulantı (%2), öksürük (%2) ve kusma (%2) olmuştur. Sefiderokol kullanımında bildirilen en yaygın genel advers olaylar (\geq %10) diyare, ALT ve AST'de yükselme, plevral efüzyon ve göğüs ağrısıdır.¹³

Sefiderokolün etkinliğinin araştırıldığı bir çalışma da karaciğer enzimlerinde yükselişin sık rapor edildiği, bu en-

zimlerin yükseldiği kişilerin tıbbi viral hepatit öyküsü olan ya da eş zamanlı ilaç kullananlarda ortaya çıktığı kaydedilmiştir.⁵²

Sefiderokolün güvenliğini belirlemek amacı ile 100–2000 mg'lık tek doz çalışması yapılmıştır (30 denek, 10 plasebo). Bu tek doz çalışmasında toplam 30 denekten 6'sında 9 çeşit yan etki gözlenmiştir (%20). En yaygın diyare (2 denekte 2 olay) ve döküntü (2 denekte 2 olay) olmak üzere 1 denekte abdominal ağrı, 1 denekte lökositoz, 1 denekte idrarda lökosit, 1 denekte kreatinin fosfokinaz artışı, 1 denekte hematüri bildirilmiştir. Ayrıca 10 günlük çoklu doz çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada 16 kişi tarafından 22 yan etki bildirilmiştir. Bunlar; alanin aminotransferaz (ALT) seviyesindeki artışı (n=4), aspartat aminotransferaz (AST) seviyesindeki artışı (n=4), kreatin fosfokinaz artışı (n=3), lökositoz (n=2), döküntü (n=2) olmak üzere birer vakada da diyare, pireksi, karın ağrısı, baş ağrısı, orofaringeal ağrı, kanda laktat dehidrogenaz artışı ve idrarda lökosit pozitifliğidir. Çoklu doz çalışmasında 2000 mg grubunda kızarıklık bildiren iki katılımcı için alerji testleri yapılmış ve seviyeler neredeyse normal aralıklarda bulunmuştur. Sefiderokol spesifik immünooglobulin G ve immünooglobulin E ölçümleri tespit edilemeyecek kadar düşük bulunmuştur.⁴⁹

FDA prospektüsüne göre sefiderokolün en sık görülen yan etkileri diyare, infüzyon bölgesi reaksiyonları, konstipasyon, döküntü, kandidiyazis, öksürük, karaciğer testlerinde yükselmeler, baş ağrısı, hipokalemi, mide bulantısı, hipomagnezemi ve atriyal fibrilasyondur.⁵⁰

Bassetti ve arkadaşlarının çalışmasında sefiderokol, ÇİD gram negatif bakteriyel enfeksiyonları olan kritik hastalarda diğer antibiyotiklere kıyasla tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının daha yüksek olduğu konusunda uyarıya sahiptir. Ölüm oranı sefiderokol için %34 olarak raporlanırken, diğer en iyi tedavi grubunda %18 olarak belirlenmiştir.⁵⁰ Yazarlar bu farkın esas olarak *Acinetobacter* türleri'nin neden olduğu pnömoni, bakteriyemi veya sepsis nedenleri ile olduğunu belirtmişlerdir.⁵⁰ Benzer uyarı olarak

sefiderokol ile tedavi edilen hastalarda mevcut en iyi tedavi uygulananlara kıyasla tüm nedenlere bağlı ölümlerde artış gözlemlendiği bildirilmiştir. Genel olarak ölümlerin, *A. baumannii* kompleksi, *S. maltophilia* ve *P. aeruginosa* gibi non-fermentatif organizmalar dahil gram negatif organizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda; hastalık prognozunun kötüleşmesi, komplikasyonları veya altta yatan komorbiditelerin sonucu olduğu belirtilmiştir. Mortalitedeki artışın nedeni belirlenememiştir ve tedaviye verilen klinik yanıtın yakından izlenmesi önerilmiştir.⁵⁵

SONUÇ

Karbapenem dirençli gram negatif patojenler günümüzde önemli bir sağlık sorunudur. Tedavi seçenekleri, diğer antibiyotiklerle kombinasyon halinde kolistin ve tigesiklin gibi ajanlarla sınırlıdır. Son birkaç yıldır karbapenem dirençli patojenlere karşı etkili birkaç yeni ilaç onaylanmıştır ve bu durum önemli bir gelişmedir. Yeni ilaçlardan birisi olan sefiderokol, karbapenem dirençli ve çoklu ilaç dirençli gram negatif patojenlere karşı ümit verici etki göstermektedir. Çeşitli invitro ve invivo çalışmalar, sefiderokolün gram negatif bakteriyel enfeksiyonlarda serin ve metalo- β -laktamazlar dahil olmak üzere β -laktam direncinin tüm mekanizmalarında etki etme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. CR ve ÇİD *P. aeruginosa* için β -laktam- β -laktamaz inhibitörleri kullanılmadığında makul bir alternatiftir ve bu tür durumlarda polimiksin tedavilerinin önünde yer almaktadır. CR veya ÇİD *A. baumannii* için, diğer antimikrobialerin kullanımını engelleyen durumlarda muhtemel iyi bir alternatif olacaktır. İnvitro potansiyeline ve invivo etkinliğine rağmen, karbapenem dirençli enfeksiyonların tedavisi için sefiderokolün diğer antimikrobiallere göre nerede konumlandırılacağını belirlemek için daha fazla klinik veriye ihtiyaç vardır. Sefiderokol direncinin ortaya çıkışı, diğer β -laktam antibiyotiklerden daha yüksek görünmemektedir ve bakteri hücre içine girme mekanizmasındaki farklılık nedeni ile direnç, sefiderokolün kullanımı için daha az tehdit oluşturabilir. Yapılan çalışmalar üriner sistem enfeksiyonları ve sistemik enfeksiyonlar dahil olmak üzere sefiderokolün

daha önceki monobaktam antibiyotiklerle gösterilemeyen *in vivo* etkinliğini ortaya koymuştur. Her yeni ajan kendi güçlü yanları ve uyarıları ile birlikte geldiğinden, antimikrobiyal yönetim, bunların optimum ve rasyonel kullanımını sağlamada çok önemli bir rol oynayacaktır.

Çıkar çatışması

Çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkıları

Araştırma için fikir hipotezin oluşturulması: M. A.

Bulguların mantıklı açıklaması için sorumluluk alınması: S.Ö.

Verilerin düzenlenmesi ve bildirilmesi için sorumluluk alınması: M.A., S.Ö., B.K.

Makalenin tümünün oluşturulması için sorumluluk alınması: S.Ö., B.K.

Makale tesliminden önce imla ve dilbilgisi açısından ve aynı zamanda entelektüellik açısından yeniden incelenmesi: M.A., S.Ö., B.K.

Makalenin son haline onay verilmesi: M. A.

Etik Onay

Etik kurul iznine gerek duyulmamıştır.

Finansal destek

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Syed YY. Cefiderocol: A Review in Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2021;81(13):1559-1571. doi:10.1007/s40265-021-01580-4
2. Organization WH. WHO Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics Are Urgently Needed. *Saudi Med J*. 2017;38(4):444-445. Accessed March 7, 2023. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
3. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Published online November 2019. doi:10.15620/CDC:82532
4. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis*. 2016;3(1):15-21. doi:10.1177/2049936115621709
5. Bush K, Courvalin P, Dantas G, et al. Tackling antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(12):894-896. doi:10.1038/NRMICRO2693
6. Gülay Z. Beta-Laktamlara ve Karbapenemlere Direnç. *Hastan İnfeksiyonları Derg*. 2001;5:210-229.
7. McCreary EK, Heil EL, Tamma PD. New perspectives on antimicrobial agents: Cefiderocol. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(8):e0217120. doi:10.1128/AAC.02171-20
8. Matuschek E, Longshaw C, Takemura M, Yamano Y, Kahlmeter G. Cefiderocol: EUCAST criteria for disc diffusion and broth microdilution for antimicrobial susceptibility testing. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(6):1662-1669. doi:10.1093/jac/dkac080
9. European Medicines Agency Fetroja 1 g powder for concentrate for solution for infusion: EU summary of product characteristics. 2020. <https://www.ema.europa.eu/>. Accessed 11 May 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fetroja-epar-product-information_en.pdf
10. Sato T, Yamawaki K. Cefiderocol: Discovery, Chemistry, and In Vivo Profiles of a Novel Siderophore Cephalosporin. *Clin Infect Dis*. 2019;69(Suppl 7):S538-S543. doi:10.1093/cid/ciz826
11. Ito A, Nishikawa T, Matsumoto S, et al. Siderophore Cephalosporin Cefiderocol Utilizes Ferric Iron Transporter Systems for Antibacterial Activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(12):7396. doi:10.1128/AAC.01405-16
12. Aoki T, Yoshizawa H, Yamawaki K, et al. Cefiderocol (S-649266), A new siderophore cephalosporin exhibiting potent activities against *Pseudomonas aeruginosa* and other gram-negative pathogens including multi-drug resistant bacteria: Structure activity relationship. *Eur J Med Chem*. 2018;155:847-868. doi:10.1016/j.ejmech.2018.06.014
13. El-Lababidi RM, Rizk JG. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin. *Ann Pharmacother*. 2020;54(12):1215-1231. doi:10.1177/1060028020929988
14. Ito A, Sato T, Ota M, et al. In vitro antibacterial properties of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, against gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(1). doi:10.1128/AAC.01454-17
15. Abdul-Mutakabbir JC, Alosaimy S, Morrisette T, Kebriaei R, Rybak MJ. Cefiderocol: A Novel Siderophore Cephalosporin against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Pharmacotherapy*. 2020;40(12):1228-1247. doi:10.1002/phar.2476
16. Shionogi Inc. FETROJA (cefiderocol) for injection, for intravenous use: US prescribing information. 2020. <https://www.fetroja.com/>. Accessed 11 May 2021. *Metab Clin Exp*. Published online 2008. Accessed March 9, 2023. www.fda.gov/medwatch.
17. Bilal M, El Tabei L, Büsker S, Krauss C, Fuhr U, Taubert M. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cefiderocol. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(12):1495-1508. doi:10.1007/s40262-021-01063-5
18. Katsube T, Wajima T, Echols R, et al. Intrapulmonary Pharmacokinetics of Cefiderocol in Hospitalized and Ventilated Patients Receiving Standard of Care Antibiotics for Bacterial Pneumonia. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(Supplement_1):S668-S668. doi:10.1093/ofid/ofaa439.1493
19. Nakamura R, Ito-Horiyama T, Takemura M, et al. In Vivo Pharmacodynamic Study of Cefiderocol, a Novel Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Murine Thigh and Lung Infection Models. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(9). doi:10.1128/AAC.02031-18
20. Kohira N, West J, Ito A, et al. In Vitro Antimicrobial Activity of a Siderophore Cephalosporin, S-649266, against Enterobacteriaceae Clinical Isolates, Including Carbapenem-Resistant Strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(2):729-734. doi:10.1128/AAC.01695-15
21. Ito A, Kohira N, Bouchillon SK, et al. In vitro antimicrobial activity of S-649266, a catechol-substituted siderophore cephalosporin, when tested against non-fermenting Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(3):670-677. doi:10.1093/jac/dkv402
22. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, et al. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs*. 2019;79(3):271-289. doi:10.1007/s40265-019-1055-2
23. Kawaguchi N, Katsube T, Echols R, Wajima T. Population Pharmacokinetic Analysis of Cefiderocol, a Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Healthy Subjects, Subjects with Various Degrees of Renal Function, and Patients with Complicated Urinary Tract Infection or Acute Uncomplicated Pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(2). doi:10.1128/AAC.01391-17
24. Wu JY, Srinivas P, Pogue JM. Cefiderocol: A Novel Agent for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms. *Infect Dis Ther*. 2020;9(1):17-40. doi:10.1007/S40121-020-00286-6
25. Stracquadanio S, Torti E, Longshaw C, Henriksen AS, Stefani S. In vitro activity of cefiderocol and comparators against isolates of Gram-negative pathogens from a range of different sources: SIDERO-WT-2014-2018 studies in Italy. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;25:390-398. doi:10.1016/j.jgar.2021.04.019
26. Kazmierczak KM, Tsuji M, Wise MG, et al. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo- β -lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014). *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(2):177-184. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.10.007
27. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahn DF. In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against carbapenem-nonsusceptible and multidrug-resistant isolates of gram-negative bacilli collected worldwide in 2014 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(2). doi:10.1128/AAC.01968-17
28. Iregui A, Khan Z, Landman D, Quale J. Activity of Cefiderocol against Enterobacteriales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* Endemic to Medical Centers in New York City. *Microb Drug Resist*. 2020;26(7):722-726. doi:10.1089/mdr.2019.0298
29. Dobias J, Dénervaud-Tendon V, Poirel L, Nordmann P. Activity of the novel siderophore cephalosporin cefiderocol against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(12):2319-2327. doi:10.1007/s10096-017-3063-z
30. Karlowsky JA, Hackel MA, Takemura M, Yamano Y, Echols R, Sahn DF. In Vitro Susceptibility of Gram-Negative Pathogens to Cefiderocol in Five Consecutive Annual Multinational SIDERO-WT Surveillance Studies, 2014 to 2019. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(2):e0199021. doi:10.1128/AAC.01990-21
31. Shortridge D, Streit JM, Mendes R, Castanheira M. In Vitro Activity of Cefiderocol against U.S. and European Gram-Negative Clinical Isolates Collected in 2020 as Part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Lincopan N, ed. Microbiol Spectr*. 2022;10(2):e0271221. doi:10.1128/spectrum.02712-21
32. Ito-Horiyama T, Ishii Y, Ito A, et al. Stability of Novel Siderophore Cephalosporin S-649266 against Clinically Relevant Carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(7):4384-4386. doi:10.1128/AAC.03098-15
33. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahn DF. 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 (SIDERO-WT-2014 Study). *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(9). doi:10.1128/AAC.00093-17
34. Cefiderocol: Rationale for EUCAST Clinical Breakpoints. Published online 2022. Accessed March 19, 2023. <http://www.eucast.org>.
35. Kanazawa S, Sato T, Kohira N, Ito-Horiyama T, Tsuji M, Yamano Y. Susceptibility of Imipenem-Susceptible but Meropenem-Resistant blaIMP-6-Carrying Enterobacteriaceae to Various Antibacterials, Including the Siderophore Cephalosporin Cefiderocol. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(7). doi:10.1128/AAC.00576-17
36. Poirel L, Kieffer N, Nordmann P. Stability of cefiderocol against clinically significant broad-spectrum oxacillinases. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;52(6):866-867. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.11.005
37. Ito A, Nishikawa T, Ota M, et al. Stability and low induction propensity of cefiderocol against chromosomal AmpC β -lactamases of *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter cloacae*. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(11):3049-3052. doi:10.1093/jac/dky317
38. Jean SS, Harnod D, Hsueh PR. Global Threat of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12. doi:10.3389/fcimb.2022.823684
39. Poirel L, Sadek M, Nordmann P. Contribution of PER-Type and NDM-Type β -Lactamases to Cefiderocol Resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(10):e0087721. doi:10.1128/AAC.00877-21
40. Lan P, Lu Y, Chen Z, et al. Emergence of High-Level Cefiderocol Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* from Bloodstream Infections in Patients with Hematologic Malignancies in China. *Microbiol Spectr*. 2022;10(2). doi:10.1128/SPECTRUM.00084-22

41. Terreni M, Taccani M, Pregnolato M. New antibiotics for multidrug-resistant bacterial strains: Latest research developments and future perspectives. *Molecules*. 2021;26(9). doi:10.3390/MOLECULES26092671
42. Martínez JL, Baquero F, Andersson DI. Beyond serial passages: New methods for predicting the emergence of resistance to novel antibiotics. *Curr Opin Pharmacol*. 2011;11(5):439-445. doi:10.1016/j.coph.2011.07.005
43. Mirza HC, İnce Ceviz G. Investigation of In Vitro Activity of Cefiderocol against Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing and Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Isolates. *Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg*. 2022;52(3):240-245. doi:10.54453/TMCD.2022.35119
44. Iregui A, Khan Z, Landman D, Quale J. Activity of Cefiderocol Against Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* Endemic to Medical Centers in New York City. *Microb Drug Resist*. 2020;26(7):722-726. doi:10.1089/mdr.2019.0298
45. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahm DF. Reproducibility of broth microdilution MICs for the novel siderophore cephalosporin, cefiderocol, determined using iron-depleted cation-adjusted Mueller-Hinton broth. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;94(4):321-325. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2019.03.003
46. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical Breakpoints for Cefiderocol Were Set by EUCAST as Follows: Organisms MIC Breakpoint (Mg/L) Disk Content (Mg); 2020.
47. Gijón Cordero D, Castillo-Polo JA, Ruiz-Garbajosa P, Cantón R. Antibacterial spectrum of cefiderocol. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35 Suppl 2(Suppl 2):20-27. doi:10.37201/req/s02.03.2022
48. Lee YR, Yeo S. Cefiderocol, a New Siderophore Cephalosporin for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections Caused by Multidrug-Resistant Pathogens: Preclinical and Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy and Safety. *Clin Drug Investig*. 2020;40(10):901-913. doi:10.1007/s40261-020-00955-x
49. Saisho Y, Katsube T, White S, Fukase H, Shimada J. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin for Gram-Negative Bacteria, in Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(3). doi:10.1128/AAC.02163-17
50. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):226-240. doi:10.1016/S1473-3099(20)30796-9
51. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):213-225. doi:10.1016/S1473-3099(20)30731-3
52. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(12):1319-1328. doi:10.1016/S1473-3099(18)30554-1
53. Katsube T, Miyazaki S, Narukawa Y, Hernandez-Illas M, Wajima T. Drug-drug interaction of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, via human drug transporters. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(7):931-938. doi:10.1007/S00228-018-2458-9
54. Azanza Perea JR, Sádaba Díaz de Rada B. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics and tolerability of cefiderocol in the clinical setting. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35 Suppl 2(Suppl 2):28-34. doi:10.37201/req/s02.04.2022
55. Naseer S, Weinstein EA, Rubin DB, et al. US Food and Drug Administration (FDA): Benefit-Risk Considerations for Cefiderocol (Fetroja®). *Clin Infect Dis*. 2021;72(12):E1103-E1111. doi:10.1093/cid/ciaa1799