Gyógyszerészet 63. 666-670. 2019.

Imipenem/cilasztatin/relebaktám: az új β-laktám-β-laktamáz-gátló kombináció

Gajdács Mário

A β-laktám antibiotikumokat (penicillin-származékok, cefalosporinok, karbapenemek, monobaktámok) napjainkban az antibakteriális farmakológia gerincének tekinthetjük; ezek az antibiotikumok széleskörűen alkalmazott, kiváló hatékonyságú szerek, melyek antibakteriális hatásukat a penicillin-kötő fehérjékhez kötődve és azok működését gátolva fejtik ki. Gram-negatív baktériumokban a β-laktám antibiotikummal szemben kialakult rezisztencia leggyakoribb módja a különféle β-laktamáz enzimek termelése, ezek közül is a legjelentősebb a karbapenemeket is elbontani képes enzimek termelése, melyeket az ún. „második generációs" β-laktamáz-gátlók (avibaktám, relebaktám, vaborbaktám) különböző mértékben képesek gátolni. Különösen a Klebsiella fajok és a nem fermentáló Pseudomonas aeruginosa jelenthetnek súlyos problémát a klinikumban, hiszem a kezelőorvosok kevés terápiás alternatívával rendelkeznek a kezelésükre. Az imipenem/cilasztatin/relebaktám (Recarbrio™) egy három gyógyszermolekulából álló kombináció, melyre vonatkozóan az Amerikai Gyógyszerügynökség (FDA) forgalomba hozatali engedélyt adott komplikált húgyúti infekciókban és komplikált hasűri (intraabdominális) infekciókban, ahol alternatív terápia korlátozottan vagy nem is áll rendelkezésre. A jelen közlemény célja az új gyógyszerkombinációval kapcsolatos eddig ismert adatok összefoglalása.

Kulcsszavak: imipenem, cilasztatin, relebaktám, β-laktámok, Klebsiella, Pseudomonas, MDR

Bevezetés

Az antibiotikumok felfedezését az 1920-as években, majd széleskörű gyógyászati alkalmazásukat az 1950-es évektől az orvostudomány egyik legnagyobb sikertörténetének tekinthetjük [1]. Az antibiotikum-rezisztens kórokozók egyre nagyobb arányban való megjelenése súlyos és globális népegészségügyi probléma, amellyel kapcsolatban számos nemzetközi szakmai szervezet (Egészségügyi Világszervezet [WHO], az Európai Unió [ECDC] és az Egyesült Államok [CDC] Egészségügyi és Járványügyi Központja, a brit Nemzeti Egészségügyi Szolgálat [NHS] stb.) ajánlásokat közölt és akcióterveket állított össze [2-5]. Multidrog rezisztensnek (MDR) azokat a baktériumokat nevezzük, melyek számos különböző kémiai szerkezetű és hatásmechanizmusú antibiotikummal szemben mutatnak rezisztenciát [6]. A klinikumban mutatott jelentőségük alapján az ún. „ESKAPE" patogének jelentik a legnagyobb problémát (**E:** *Enterococcus faecium*, **S:** *Staphylococcus aureus* vagy újabban *Stenotrophomonas maltophilia*, **K:** *Klebsiella pneumoniae* vagy újabban **C:** *Clostridioides difficile*, **A:** *Acinetobacter baumannii*, **P:** *Pseudomonas aeruginosa*, **E:** *Enterobacter* spp., vagy újabban a teljes *Enterobacteriaceae* család) és a gyógyszercégek/új antibiotikumok szempontjából is ezek kapják a legnagyobb figyelmet [7]. A β-laktám antibiotikumokat (penicillin-származékok, cefalosporinok, karbapenemek, monobaktámok) napjainkban az antibakteriális terápia fontos eszközének tekinthetjük; ezek az antibiotikumok széleskörűen alkalmazott, kiváló hatékonyságú szerek, melyek antibakteriális hatásukat a penicillin-kötő fehérjékhez [PBP] kötődve és azok működését gátolva fejtik ki [8]. Jelentőségüket tovább növeli, hogy előnyös mellékhatás-profillal rendelkező, biztonságos szerek, ezért egyes érzékeny betegcsoportok esetén (újszülöttkorban, kisgyermekkorban, terhesség és szoptatás alatt) ezek a szerek jelentik szinte az egyedüli terápiás alternatívát infekciózus kórképekben [9]. Az elmúlt 10 évben forgalomba hozatali engedélyt szerzett, illetve fejlesztés alatt álló β-laktám antibiotikumokat az ***I. táblázat*** ismerteti.

Gram-negatív baktériumokban a β-laktám antibiotikummal szemben kialakult rezisztencia leggyakoribb módja a különféle β-laktamáz enzimek termelése, melyek hatástalanná teszik a gyógyszermolekulákat [7]. A β-laktamáz enzimeket molekuláris szerkezetük (aminosav-szekvenciájuk) alapján az Ambler-féle csoportosítás, funkcionális tulajdonságaik (szubsztrát és inhibitor profiljuk, bontási kinetikájuk) alapján a Bush-Jacoby-Medeiros-féle csoportosítás szerint tudjuk rendszerezni [10, 11].

Az Ambler-féle csoportosítás szerint ezek az enzimek *Class A, C, D* (szerin-β-laktamázok; az antibotikumok

Gajdács Mário (1992-) gyógyszerész diplomáját 2016-ban szerezte meg az SZTE Gyógyszerésztudományi Karán, angol-magyar egészségtudományi szakfordító-tolmács diplomáját 2018-ban az SZTE Általános Orvostudományi Karán. PhD fokozatát 2019-ben szerezte meg az SZTE ÁOK Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskolájában, az Orvosi mikrobiológia/Kísérletes kemoterápia programban. 2016 és 2019 között tapasztalatokat szerzett az orvosi mikrobiológiában, mind az alapkutatás, mind a rutin mikrobiológiai diagnosztika területén. Jelenleg az SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet munkatársa.

I. táblázat

Az elmúlt tíz évben (2009-2019) forgalomba hozott és jelenleg fejlesztés alatt álló β-laktám antibiotikumok

Forgalomba hozott készítmények	
Doripenem	Doribax™ [US], Finibax™ [EU]
Ceftarolin-fozamil	Teflaro™ [US], Zinforo™ [EU]
Ceftobiprol-medokaril	Zevtera™ [US], Mabelio™ [EU]
Ceftolozán/tazobaktám	Zerbaxa™ [US, EU]
Ceftazidim/avibaktám	Avycaz™ [US, EU]
Meropenem/vaborbaktám	Vabomere™, Carbavance™ [US, EU]
Imipenem/cilasztatin-Na/relebaktám	Recarbrio™ [US, EU]
Fejlesztés alatt álló álló β-laktám antibiotikumok	
Cefepim/zidebaktám	Fázis II.-III.
Ceftarolin/avibaktám	Fázis II.-III.
Azteronam/avibaktám	Fázis II.-III.
Tebipenem-pivoxil	Fázis II.-III.
Cefiderokol	Preklinikai fázis

Megjegyzés:
US = Törzskönyvezett megnevezés az Egyesül Államokban;
EU = Törzskönyvezett megnevezés az Európai Unióban

hidrolízise az enzim szerin OH-csoportjának acilezésén keresztül valósul meg, az enzim aktív centrumában) és *Class B* (metallo-β-laktamázok; metalloenzimek, 1-2 Zn^{2+} iont tartalmaznak az enzim katalitikus centrumában) enzimekre, a funkcionális csoportosítás szerint pedig *Group 1* (cefalosporinázok), *Group 2* (szerin-β-laktamázok), *Group* 3 (metallo-β-laktamázok) és *Group 4* (egyéb) enzimekre oszthatók fel [10, 11]. Népegészségügyi szempontból napjainkban a széles spektrumú β-laktamázok (ESBL) és a karbapenemáz enzimek jelentik a legnagyobb problémát. Az ESBL-típusú enzimek döntően az Ambler A osztályba tartozó, plazmidon kódolt, a penicillin-származékokat, cefalosporinokat (beleértve a harmadik és negyedik generációs cefalosporinokat) hidrolizálni képes enzimek, melyeket az „első generációs" β-laktamáz-gátlók (klavulánsav, szulbaktám, tazobaktám) gátolják [12, 13]. A karbapenemáz enzimek ezen túlmenően képesek a karbapenem antibiotikumok elbontására is; ilyen karbapenemázok a *K. pneumoniae* karbapenemázok (KPC), oxacillinase-48-like (OXA-48-like) karbapenemázok, New Delhi metallo-β-laktamázok (NDM), Verona integron-encoded metallo-β-laktamázok (VIM) és imipenemázok (IMP), melyeket az első generációs β-laktamáz-gátlók nem, a „második generációs" β-laktamáz-gátlók (avibaktám, relebaktám, vaborbaktám) különböző mértékben képesek gátolni (***II. táblázat***) [14].

Az *Enterobacteriaceae* (pl. *E. coli, Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.) családban a nem karbapenemáz-eredetű karbapenem-rezisztenciáért a széles spektrumú β-laktamázok (ESBL) és AmpC-típusú enzimek túltermelődése, energiafüggő efflux pumpák (pl. AcrAB–TolC efflux pumpa) túltermelődése és porin mutációk (pl. Ompk35 mutáció) lehetnek felelősek [15]. A nem fermentáló Gram-negatív baktériumokban (pl. *P. aeruginosa, A. baumannii*) a karbapenem-rezisztencia mechanizmusa kórokozó-függően változhat, általában többféle rezisztenciamechanizmus kölcsönhatásának eredője: OprD porin mutációk, AmpC-típusú β-laktamáz enzimek túltermelődése, efflux pumpák túltermelődése és a PBP-ben bekövetkező mutációk is szerepet játszhatnak [16]. A karbapenem-rezisztens Gram-negatív baktériumok esetén drasztikusan beszűkül a terápiás paletta és a klinikusok olyan, kevésbé előnyös mellékhatású szerek alkalmazására kényszerülnek, mint a kolisztin, ezért rendkívül fontos, hogy ezen rezisztens kórokozókkal szemben több alkalmazható gyógyszer kerüljön forgalomba [17, 18].

II. táblázat

***Újszerű β-laktám-β-laktamáz-gátló kombinációk hatékonysága karbapenemáz-enzimekkel szemben* [14]**

Ambler class	Enzim	Ceftolozán/ tazobaktám	Ceftazidim/ avibaktám	Aztreonam/ avibaktám	Meropenem/ vaborbaktám	Imipenem/ cilasztatin/ relebaktám
A	ESBL	+	+	+	+	+
	KPC	-	+	+	+	+
B	MBL	-	-	+	-	-
C	AmpC	+	+	+	+	+
D	OXA-48	-	+	+	-	-

Megjegyzés:
(+): hatékony;
(-): hatástalan/klinikailag nem eléggé hatásos
(rövidítések részletezve a szövegben)

Imipenem/cilasztatin/relebaktám (Recarbrio™)

Az imipenem/cilasztatin/relebaktám (1,25 g: 500 mg/500 mg/250 mg, iv. adagolás 6 óránként, infúzió beadási ideje 30 perc; Recarbrio™, Merck & Co., Inc.; ***1. ábra***) egy három hatóanyagból álló kombináció:

- az imipenem egy, már jól ismert parenterálisan alkalmazható karbapenem, amely széles-spektrumú baktericid hatását a bakteriális sejtfalszintézis-gátlása révén fejti ki;
- a cilasztatin-nátrium egy dehidropeptidáz-I (vagy renális membrán dipeptidáz; DHP-I) gátló vegyület, amely megakadályozza, hogy a vesében található enzim lebontsa az imipenemet és véd az akut tubuláris nekrózis ellen (amely gyakori mellékhatása volt az imipenemnek, mikor egyedül alkalmazták). Önmagában antibakteriális hatással nem rendelkezik, azonban alkalmazásának köszönhetően az imipenem plazma koncentráció-időgörbe alatti területe 15-20%-kal megnő;
- a relebaktám (a fejlesztési fázis alatt MK-7655) egy újgenerációs β-laktamáz-gátló, amely szerkezetileg nagyon hasonló az avibaktámhoz. A relebaktám egy Class A/C β-laktamáz-gátló molekula, így hatékony AmpC- és ESBL-β-laktamáz-termelő-, illetve KPC-típusú karbapenemáz-termelő kórokozókkal szemben [19].

Az Egyesült Államokban végzett laboratóriumi vizsgálatban az imipenem/cilasztatin/relebaktám hatékonynak bizonyult a KPC-termelő *K. pneumoniae* izolátumok 97%-val szemben, míg az imipenem/cilasztatin a törzsek 9%-a ellen volt csak hatásos [20]. Szintén az USA-ban végzett kutatásban azt találták, hogy a Recarbrio™ az imipenem-rezisztens *K. pneumoniae* izolátumok 74%-a ellen, illetve rezisztens *P. aeruginosa* izolátumok 82%-val szemben volt hatékony [21]. További érdekesség, hogy a *P. aeruginosa* efflux pumpa fehérjéinek az imipenem rossz szubsztrátja, így a Recarbrio™ alkalmazása attraktív terápiás alternatívának tekinthető rezisztens infekciókban [21]. A Recarbrio™ ezzel szemben nem hatékony a metallo-β-laktamázt-termelő Gram-negatív kórokozókkal szemben (függetlenül attól, hogy az *Enterobacteriaeceae* család tagjáról vagy nem fermentáló Gram-negatív baktériumokról van szó), és az OXA-48-like-enzimeket termelő törzsekkel szemben is elhanyagolható *in vitro* antimikrobiális hatással bír [20, 21]. Az új kombináció nem hatékony imipenem-rezisztens *A. baumannii* és *S. maltophilia* izolátumokkal szemben sem [21].

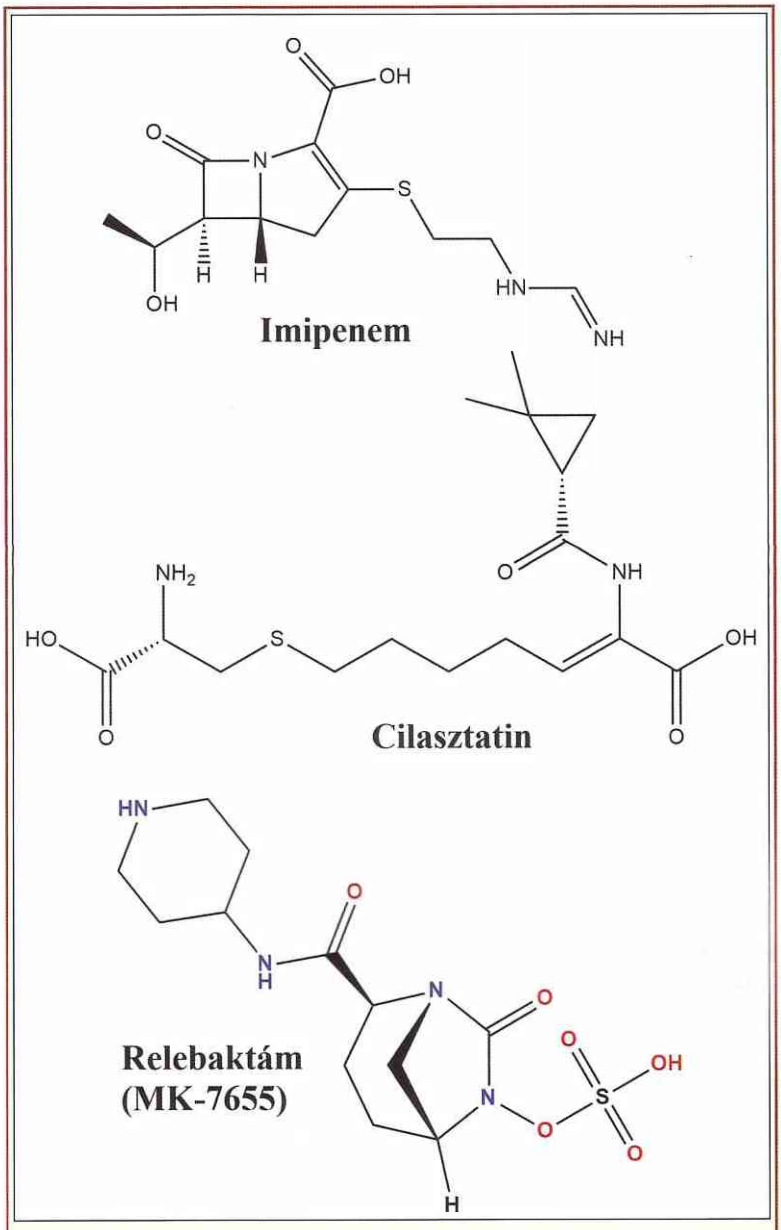
A Recarbrio™ név egy mozaikszó: **re** (relebaktám) + **carb** (karbapenem) + **rio** (három gyógyszermolekula, „trió"). Az Amerikai Gyógyszerügynökség (FDA) 2019. július 17-én forgalomba hozatali engedélyt adott a Recarbrio™-ra vonatkozóan, az alábbi indikációs területeken:

1. 18 év feletti egyénekben, Recarbrio™-ra érzékeny Gram-negatív (*E. cloacae, E. coli, K. aerogenes, K. pneumoniae* és *P. aeruginosa*) kórokozók által okozott komplikált húgyúti infekciókban (cUTI; beleértve a pyelonephritist), ahol alternatív terápia korlátozottan vagy nem is áll rendelkezésre.
2. 18 év feletti egyénekben, Recarbrio™-ra érzékeny Gram-negatív (*Bacteroides caccae, B. fragilis, B. ovatus, B. stercoris, B. thetaiotaomicron, B. uniformis, B. vulgatus, Citrobacter freundii, E. cloacae, E. coli, Fusobacterium nucleatum, K. aerogenes, K. oxytoca, K. pneumoniae, Parabacteroides distasonis* és *P. aeruginosa*) kórokozók által okozott komplikált hasűri (intraabdominális) infekciókban (cIAI), ahol alternatív terápia korlátozottan vagy nem is áll rendelkezésre [22].

A Recarbrio™ forgalomba hozatali engedélyét a *Qualified Infectious Disease Product* (QIDP) jelzéssel szerezte meg; a QIDP programba olyan gyógyszerek jelölhetők, amelyeket súlyos, életet veszélyeztető bakteriális, fungális vagy vírus okozta infekciók kezelésére fejlesztettek. A QIDP program keretein belül beadott forgalomba hozatali engedély-kérelmek elbírálása prioritást élvez az Amerikai Gyógyszerügynökségnél. A QIDP program bevezetése a 2012-ben elindított *Generating Antibiotic Incentives Now* (GAIN) rendelkezés része volt, melynek legfőbb célja, hogy a gyógyszercégek számára ismét vonzóvá tegye az antimikrobiális szerek kutatását/fejlesztését; a GAIN rendelkezés az FDA új Biztonságossági és Innovációs törvénye (*Safety and Innovation Act* [FDASIA]) részeként lépett életbe [23].

Az imipenem/cilasztatin/relebaktám klinikai hatékonyságának bizonyítása során felhasználásra kerültek az imipenem/cilasztatin hatékonysági és biztonságossági adatai a cUTI és cIAI indikációkban történő alkalmazásáról, a relebaktámról elérhető *in vitro* és állatkísérletes adatok, majd a Recarbrio™-ra specifikus klinikai vizsgálatok eredményei [22]. A Recarbrio™ biztonságosságát két klinikai vizsgálatban elemezték (egy cUTI specifikus study, ahol 298 betegből 99-et kezeltek a Recarbrio™ javasolt dózisával, illetve egy cIAI specifikus study, ahol 347 betegből 117-et kezeltek a gyógyszer javasolt dózisával [24,25]. A Recarbrio™ hatékonyságát imipenem-rezisztens infekciókban az „*Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Colistimethate Sodium+Imipenem/Cilastatin in Imipenem-Resistant Bacterial Infection (MK-7655A-013)*" vagy RESTORE-IMI 1 study keretein belül mérték fel [26]. A gyógyszer gyermekgyógyászati alkalmazására vonatkozóan jelenleg is folynak a vizsgálatok.

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt, leggyakrabban előforduló mellékhatások (a betegek >2%-nál előfordultak): hányinger, hányás, hasmenés, fejfájás, alanin-aminotranszferáz (ALT/GPT) és aszpartát-



1. ábra: A imipenem/cilasztatin/relebaktám (Recarbrio™) komponenseinek szerkezeti képlete

aminotranszferáz (AST/GOT) enzimek szintjének emelkedése, phlebitis, pyrexia és vérnyomás-emelkedés [22,24-26]. Az imipenem/cilasztatinra vonatkozóan ismertek a kombináció központi idegrendszeri mellékhatásai (meningitisben többek között ezért ajánlott a meropenem alkalmazása) ezért, ha a Recarbrio™ alkalmazása alatt fokális tremort, myoclonust vagy görcsrohamokat észlelnek, a terápia módosítását vagy elhagyását mérlegelni érdemes [8,22,24-26]. A Recarbrio™ alkalmazása kerülendő (kivéve, ha a kockázat/haszon arány előnyös) ganciklovirrel kezelt betegeken, mert beszámoltak generalizált görcsrohamok kialakulásáról. A kombináció alkalmazása kerülendő valproáttal (VPA) kezelt betegeken, mivel a VPA-szint csökkenése görcsrohamok kialakulásához vezethet. A dózis csökkentése ajánlott CrCl <90 ml/min-es clearance-el rendelkező betegek esetén, míg nem dializált, CrCl <15 ml/min-es clearance-el rendelkező betegek esetén a Recarbrio™ alkalmazása nem ajánlott [24-26].

A Recarbrio™ kontraindikált azoknak a betegeknek, akiknél ismert túlérzékenységi reakció áll fenn a kombináció bármelyik tagjával szemben, ezekben az esetekben alternatív páncélszekrény-antibiotikum alkalmazása szükséges. A Recarbrio™ alkalmazása során *Clostridioides difficile*-asszociált hasmenés (CDAD) előfordulását jelentették, ezért hasmenés kialakulása esetén a terápia módosítását mérlegelni érdemes. A készítmény feloldás után szobahőmérsékleten 2 órán át, míg lehűtve 24 órán keresztül megőrzi stabilitását [22].

Összefoglalás

A multidrog-rezisztens Gram-negatív baktériumok (különösen a bélbaktériumok közé tartozó *Klebsiella* fajok és a nem fermentáló *P. aeruginosa*), súlyos problémát jelenthetnek a klinikumban, hiszen a kezelőorvosok kevés terápiás alternatívával rendelkeznek a kezelésükre. Az imipenem/cilasztatinnal kapcsolatban összegyűjt gazdag klinikai tapasztalat, és a széles kórokozó-spektrum, melyre hatékonyan kifejti antibakteriális hatását vonzó gyógyszerré teszi a Recarbrio™-t (imipenem/cilasztatin/relebaktám), különösképpen karbapenem-rezisztens *Pseudomonas* és KPC-termelő *Klebsiella* fajok okozta infekciók esetén. A klinikai vizsgálati eredmények fényében a Recarbrio™ forgalmazását az Európai Unióban az EMA is minden bizonnyal támogatni fogja, azonban világszerte kérdéses, hogy magas ára miatt milyen szerepet fog kapni a különféle terápiás ajánlásokban; az azonban bizonyos, hogy ezt az újszerű β-laktam-β-laktamáz-gátló kombinációt a MDR Gram-negatív kórokozók által okozott infekciók kezelésére kellene fenntartani, mivel a páncélszekrény-antibiotikumok felelőtlen alkalmazásának elkerülhetetlen velejárója a rezisztencia kialakulása [27,28].

Köszönetnyilvánítás

G.M.-t az ESCMID Mentorprogram és az NTP-NFTÖ-18-C-0225 „Nemzet Fiatal Tehetségeiért Ösztöndíj" támogatta.

Érdekeltségek

A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

IRODALOM

1. *Gaynes, R.*: Emerg. Infect. Dis. *23*, 849–853 (*2017*). – 2. World Health Organisation. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. pp. 1–256 (2014). http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1 [2019. 06. 08.] – 3. ECDC/EMEA Joint Technical Report (2009). The Bacterial Challenge: Time to React. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf [2019. 06. 08.] – 4. CDC Antibiotic/Antimicrobial Resistance (AR/AMR). https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html [2019. 06. 08.] – 5. *O'Neill:* J. Antimicrobial Resistance: Tackling aCrisis for theHealth andWealth ofNations. https://amr-review.org/sites/default/files/AMRReviewPaperTacklingacrisisforthehealthandwealthofnation_s1.pdf [2019. 06. 08.] – 6. *Magiorakos, A.P., Srinivasan, A., Carey, R.B., Carmeli, Y., Falagas, M.E., Giske, C.G., Harbarth, S., Hindler, J.F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., et al.*: Clin. Microbiol. Infect. *18*, 268–281 (*2012*). – 7. *Gajdács, M.*: Molecules *24*, 892 (*2019*). – 8. *Brunton, L., Chabner, B.A., Knollman, B.*: Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed.; McGraw-Hill: New York, NY, USA (2011). – 9. *Nahum, G.G., Uhl, K., Kennedy, D.L.*: Obstet. Gynecol. *107*, 1120–1138 (*2006*). – 10. *Santajit, S., Indrawattana, N.*: Biomed. Res. Int. *2016*, 2475067 (*2016*). – 11. *Bush, K., Jacoby, G.A.*: Antimicrob. Agents Chemother. *54*, 969-976 (*2010*). – 12. *Gajdács, M., Ábrók, M., Lázár, A., Burián, K.*: Gyógyszerészet *63*, 405-411 (*2019*). – 13. *Gajdács, M. Ábrók, M., Lázár, A., Burián K.*: Medicina (Kaunas) *55*, 356 (*2019*). – 14. *Karaiskos, I., Galani, I., Souli, M., Giamarellou, H.*: Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol. *15*, 133–149 (*2019*). – 15. *Cantón, R., González-Alba, J.M., Galán, J.C.*: Front. Microbiol. *3*, 110 (*2012*). – 16. *Codjoe, F.S., Donkor, E.S.*: Med. Sci. (Basel) *6*, 1 (*2017*). – 17. *Gajdács, M.*: Egészségfejlesztés *60*, 31-36 (*2019*). – 18. *Gupta, S., Govil, D., Kakar, P.N., Prakash, O., Arora, D., Das, S., Govil, P., Malhotra, A.*: Indian J. Crit. Care Med. *13*, 49–53 (*2009*). – 19. *Zhou, M., Chen, J., Liu, Y., Hu, Y., Liu, Y., Lu, J., Zhang, S., Yu, Y., Huang, X., Yang, Q., et al.*: Clin. Infect. Dis. *67*, S206–S216 (*2018*). – 20. *Lob, S.H., Hackel, M.A., Kazmierczak, K.M., Young, K., Motyl, M.R., Karlowsky, J.A., Sahm, D.F.*: Antimicrob. Agents Chemother. *61*, e02209-16 (*2017*). – 21. *Hirsch, E.B., Ledesma, K.R., Chang, K.T., Schwartz, M.S., Motyl, M.R., Tam, V.H.*: Antimicrob. Agents Chemother. *56*, 3753-3757 (*2012*). – 22. Recarbrio™ package insert (2019). https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/recarbrio/recarbrio_pi.pdf [2019. 06. 08.] – 23. Qualified Infectious Diseases Product Designation (2019). https://www.fda.gov/media/111091/download [2019. 06. 08.] – 24. *Sims, M., Mariyanovski, V., McLeroth, P., Akers, W., Lee, Y.C., Brown, M.L., Du, J., Pedley, A., Kartsonis, N.A., Paschke, A.*: J. Antimicrob. Chemother. *72*, 2616-2626 (*2017*). – 25. *Lucasti, C., Vasile, L., Sandesc, D., Venskutonis, D., McLeroth, P., Lala, M., Rizk, M.L., Brown, M.L., Losada, M.C., Pedley, A., Kartsonis, N.A., Paschke, A.*: Antimicrob. Agents Chemother. *60*, 6234-43 (*2016*). – 26. Efficacy and Safety of Imipenem+Cilastatin/Relebactam (MK-7655A) Versus Colistimethate Sodium+Imipenem+Cilastatin in Imipenem-Resistant Bacterial Infection (MK-7655A-013) (RESTORE-IMI 1) (2018). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02452047 [2019. 06. 08.] – 27. *Gajdács, M., Urbán, E.*: Medicina (Kaunas). *55*, 285 (*2019*). – 28. *Medina, E., Pieper, D.H.*: Curr. Top. Microbiol. Immunol. *398*, 3–33 (*2016*).

GAJDÁCS M.: ***Imipenem/cilastatin/relebactam (Recarbrio™): a novel β-lactam-β-lactamase-inhibitor combination***

β-lactam antibiotics (penicillin derivatives, cephalosporins, carbapenems, monobactams) are considered the backbone of antibacterial pharmacology; these antibiotics are widely used, highly effective agents, that exert their antibacterial activity by binding to and inhibiting the action of penicillin binding proteins (PBPs). In Gram-negative bacteria, the most common form of resistance against β-lactam antibiotics is the production of various β-lactamase enzymes, the most important of which is the production of enzymes capable of degrading carbapenems; these enzymes may be inhibited to various extents by so-called „second generation" β-lactamase-inhibitors (avibactam, relebactam, vaborbactam). Klebsiella species and the non-fermenting Gram-negative Pseudomonas aeruginosa are a serious burden to the clinical practice, as physicians have few therapeutic alternatives to treat these infections. Imipenem/cilastatin/relebactam (Recarbrio™) is a combination of three drug molecules that has been authorized by the Food and Drug Administration (FDA) for the therapy of complicated urinary tract infections and complicated intra-abdominal infections, where limited or no alternative therapy is available. The purpose of this communication is to summarize the data available so far on this new drug combination.

β-lactam antibiotics (penicillin derivatives, cephalosporins, carbapenems, monobactams) are considered the backbone of antibacterial pharmacology; these antibiotics are widely used, highly effective agents, that exert their antibacterial activity by binding to and inhibiting the action of penicillin binding proteins (PBPs). In Gram-negative bacteria, the most common form of resistance against β-lactam antibiotics is the production of various β-lactamase enzymes, the most important of which is the production of enzymes capable of degrading carbapenems; these enzymes may be inhibited to various extents by so-called „second generation" β-lactamase-inhibitors (avibactam, relebactam, vaborbactam). Klebsiella species and the non-fermenting Gram-negative Pseudomonas aeruginosa are a serious burden to the clinical practice, as physicians have few therapeutic alternatives to treat these infections. Imipenem/cilastatin/relebactam (Recarbrio™) is a combination of three drug molecules that has been authorized by the Food and Drug Administration (FDA) for the therapy of complicated urinary tract infections and complicated intra-abdominal infections, where limited or no alternative therapy is available. The purpose of this communication is to summarize the data available so far on this new drug combination.

Keywords: *imipenem, cilastatin, relebactam, β-lactams, Klebsiella, Pseudomonas, MDR*

Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet, 6720 Szeged, Dóm tér 10., Magyarország
gajdacs.mario@pharm.u-szeged.hu