DOI: 10.4274/mjima.galenos.2019.2019.10

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2019;8:10

Erişim: <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.galenos.2019.2019.10>

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2019;8:10'da Yayınlanmış Olan İngilizce Yazının Birebir Türkçe Versiyonudur.

Yeni Bir β -laktam/ β -laktamaz İnhibitörü: Seftolozan/tazobaktam

A Novel β -lactam/ β -lactamase Inhibitor: Ceftolozane/tazobactam

✉ Kıvanç ŞEREFHANOĞLU

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Seftolozan/tazobaktam yeni kuşak sefalosporin ve β -laktamaz inhibitörü kombinasyonu olan bir antibiyotiktir. On sekiz yaş ve üzerindeki erişkinlerde meydana gelen komplike üriner sistem enfeksiyonları ve metronidazol ile kombine edilerek komplike intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayı almıştır. Başlıca etki spektrumu çoklu ilaç dirençli (ÇİD) *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer aerobik Gram-olumsuz bakterilerdir (GNB). Başlıca karakteristik özellikleri: (1) *P. aeruginosa*'nın penisilin bağlayan proteinlerine yüksek afinitesi olması, (2) dış membran penetrasyonunun yüksek olması ve bu nedenle eflüks pompası aktivitesinden daha az etkilenmesi, (3) AmpC β -laktamaz, primitif β -laktamazlar (TEM-1, TEM-2, SHV-1 ve OXA-1) ve genişlemiş spektrumlu β -laktamaz olumlu bakterilere etkili olmasıdır. Buna karşın, metallo- β -laktamaz ve *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazları enzimleri üreten patojenlere etkisizdir. Seftolozan/tazobaktamın özellikle tedavi seçeneğinin kısıtlı olduğu ÇİD GNB'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde faydalı olacağı düşünülmektedir. Bu yazıda, henüz ülkemizde kullanıma girmemiş olan bu antibiyotiğin farmakokinetik özellikleri, antimikrobiyal spektrumu ve güncel çalışmalardaki verileri derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: CRE, GSBL, hemodiyaliz, kronik böbrek yetmezliği, komplike intra-abdominal enfeksiyonlar

Abstract

Ceftolozane/tazobactam is a novel generation cephalosporin and β -lactamase inhibitor combination antibiotic. It was approved for the treatment of adults (18 years and older) with complicated intraabdominal infections used in combination with metronidazole and complicated urinary tract infections by the United States Food and Drug Administration. Its primary activity is against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and other aerobic Gram-negative bacteria. The main characteristic features of the antibiotic include: (1) a greater affinity for penicillin-binding proteins produced by *P. aeruginosa*; (2) better outer membrane permeability that displays resistance mechanisms against upregulation of efflux pumps, and (3) effectiveness against pathogens producing AmpC β -lactamases, primitive β -lactamases (TEM-1, TEM-2, SHV-1, and OXA-1), and extended spectrum β -lactamases. However, it is not effective against pathogens producing metallo- β -lactamases and *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. Ceftolozane/tazobactam is promising for difficult-to-treat infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. Herein, the features of ceftolozane/tazobactam, including its pharmacokinetics, antimicrobial spectrum, and data from recent clinical studies are reviewed.

Keywords: CRE, ESBL, hemodialysis, chronic kidney disease, complicated intra-abdominal infections

Atrf: Şerefhanoglu K. A Novel β -lactam/ β -lactamase Inhibitor: Ceftolozane/tazobactam. Mediterr J Infect Microb Antimicrob. 2019;8:10.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Kıvanç Şerefhanoglu, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 615 38 38/2303 E-posta: kivanc.serefhanoglu@gmail.com
Geliş Tarihi/Received: 26.11.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 30.03.2019 ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0585-8797
©Telif Hakkı 2019 Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği
Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanma tarihi: 4 Nisan 2019

Giriş

Klinik olarak önemli Gram-olumsuz bakterilerdeki (GNB) antibiyotik direnci tüm dünyada en ciddi sağlık sorunlarından biridir. Çoklu ilaç dirençli (ÇİD) bakterilere bağlı enfeksiyon-ilişkili mortalite oranı %33-38 olarak bildirilmiştir^[1,2]. Çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas aeruginosa* [özellikle de karbapenemaz (KPC) ve/veya genişlemiş-spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üretenler] ile meydana gelen enfeksiyonların tedavisi güçtür ve seçenekler kısıtlıdır^[3].

Seftolozan/tazobaktam ÇİD'de dahil *P. aeruginosa* ve diğer sık karşılaşılan Gram-olumsuz patojenlere karşı da etkili olan yeni bir antibiyotiktir^[2]. Bu yazıda, henüz ülkemizde kullanıma girmemiş olan bu antibiyotığın farmakolojik özellikleri, antimikrobiyal spektrumu ve güncel çalışmalarda verileri derlenmiştir.

Klinik Farmakoloji

Seftolozan/tazobaktam yeni bir semisentetik sefalosporin olan seftolozan ile bir β -laktamaz inhibitörü olan tazobaktamın 2:1 oranında (seftolozan iki birim/tazobaktam bir birim) kombinasyonundan oluşan bir yeni-kuşak sefalosporin/ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonudur^[4]. Seftolozan bir oksiimino-amino thiazolyl sefalosporin olup, üçüncü pozisyonda seftazidimdeki piridyum yerine daha ağır olan pirazol gelmiştir^[5]. Penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak hücre duvar sentezini inhibe eder. Seftolozan bazı karakteristik özelliklere sahiptir: (1) Seftolozan *P. aeruginosa*'da bulunan çeşitli penisilin bağlayan proteinlere karşı seftazidime göre daha yüksek bir afiniteye sahiptir, (2) daha etkin dış membran geçirgenliğine sahiptir ve bu nedenle eflüks pompası aktivitesinden daha az etkilenir, (3) AmpC β -laktamaza seftazidime kıyasla daha dayanıklıdır, (4) primitif β -laktamazlardan (TEM-1, TEM-2, SHV-1 ve OXA-1) etkilenmez, (5) seftolozan GSBL tarafından hidrolize olur, ancak tazobaktam kombinasyonu ile bu enzimlere dirençli hale gelir^[4-6]. Bu özellikler antibiyotığın *P. aeruginosa* izolatları da dahil GNB'lere karşı etkinliğinin artmasını sağlamaktadır^[5]. Buna karşın, seftolozan/tazobaktam metallo- β -laktamaz ve KPC enzimleri tarafından hidrolize olmaktadır^[7].

Antibiyotik infüzyonu başladıktan ortalama bir saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Plazma yarılanma süresi kısa olup, ortalama 2,7 saattir. Bu nedenle her sekiz saatte bir doz tekrarı gerekir. Seftolozan böbreklerde çok az metabolize olarak idrarla değişmeden atılır^[8]. Seftolozanın kararlı dağılım hacmi 12,9 l olup bu değer ortalama ekstraselüler hacme yakındır. Dağılım hacminin obez hastalarda ve enfeksiyonu olan hastalarda arttığı saptanmıştır^[9]. Bu özellikler antibiyotığın ekstraselüler enfeksiyon bölgelerinde yeterli terapötik konsantrasyona ulaşacağını göstermektedir. *İn vitro*

diğer antibiyotiklerle kullanımda antagonizma görülmemiştir. Seftolozan/tazobaktam başta piperasilin/tazobaktam olmak üzere bir β -laktam antibiyotiğe ciddi alerjik reaksiyon gösteren hastalarda kontrendikedir. Antibiyotığın gebelik kategorisi B'dir.

İlaç değişmeden idrarla atılmakta olup, böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmektedir. Kreatin klirensine göre önerilen doz; 30-50 ml/dakika: sekiz saatte bir seftolozan 500 mg/tazobaktam 250 mg, 15-29 ml/dakika: sekiz saatte bir seftolozan 250 mg/tazobaktam 125 mg, hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek yetmezliğinde: ilk doz seftolozan 500 mg/tazobaktam 250 mg, ardından idame dozu sekiz saatte bir seftolozan 100 mg/tazobaktam 50 mg şeklindedir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Antibiyotığın önerilen dozu ve süresi sekiz saatte bir 1 gr intravenöz dozunda komplike üriner sistem enfeksiyonlarında (ÜSE) yedi gün iken, komplike intra-abdominal enfeksiyonlarda enfeksiyonun şiddetine göre 4-14 gündür. Pediatrik hastalarda etkinliği ve güvenilirliği henüz belirlenmemiştir^[10].

Antibakteriyel Aktivite

Seftolozan/tazobaktam primer olarak aerobik GNB'ye etkilidir. Etkili olduğu başlıca patojenler: *P. aeruginosa*, GSBL pozitif *Enterobacteriaceae*, ÇİD Gram-olumsuz basiller ve çeşitli antibiyotik dirençli fenotiplerdir (örneğin; bazı karbapenem dirençli izolatlar, piperasilin-tazobaktam ve seftazidim dirençli izolatlar)^[10]. AmpC β -laktamaza dayanıklı olması, eflüks pompasının aktivitesinden ve OprD porin kaybından etkilenmemesi seftolozanı çok etkili bir antipsödomonal ajan yapmaktadır. Buna karşın, *Acinetobacter* ve *Stenotrophomonas* spp.'ye etkisizdir^[2,11,12]. Bazı streptokoklara karşı etkinliği vardır. Stafilokoklara karşı aktivitesi minimal olup, enterokoklara karşı etkisizdir. Anaerobik bakterilere karşı etkinliği sınırlıdır: *Fusobacterium* ve *Propionibacterium* spp.'ye etkilidir, *Bacteroides* spp.'ye etkinliği öngörülemez ve *Clostridium* spp.'ye karşı etkisizdir^[13,14].

Endikasyonlar

Seftolozan/tazobaktam 2014 yılında Cubist Pharmaceuticals ilaç şirketi tarafından Zerbaxa® adıyla kullanıma sunulmuştur. Antibiyotik 18 yaş ve üzerindeki erişkinlerde meydana gelen komplike ÜSE (piyelonefrit) ve metronidazol ile kombine edilerek komplike intra-abdominal enfeksiyonların tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almıştır^[15]. FDA onayının alınmasını sağlayan randomize çalışmalar Tablo 1'de sunulmuştur^[10]. Seftolozan/tazobaktamın ruhsat alma sürecinde yapılan çalışmalarda *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* ve *P. aeruginosa*'nın etken olduğu komplike ÜSE (piyelonefrit) ve *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, *Klebsiella*

oxytoca, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* ve *Streptococcus salivarius*'un neden olduğu komplike intra-abdominal enfeksiyonlarda etkili bulunmuştur^[15].

İn Vitro Etkinlik

Enterobacteriaceae izolatları için European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre: minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri ≤ 1 mg/l olanlar duyarlı, >1 mg/l olanlar dirençli; Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre: MİK değeri ≤ 2 mg/l olanlar duyarlı, >2 mg/l olanlar dirençlidir. *P. aeruginosa* izolatları için EUCAST ve CLSI kriterleri aynı olup, MİK değeri ≤ 4 mg/l olanlar duyarlı, >4 mg/l olanlar dirençlidir^[16,17]. Seftolozan/tazobaktam'ın *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* izolatlarındaki etkinliğinin değerlendirildiği önde gelen *in vitro* çalışmalar Tablo 2'de sunulmuştur^[5,16-21]. Antibiyotik özellikle *P. aeruginosa* izolatlarına karşı yüksek aktivite göstermiş olup, %84,4-99 oranında etkili bulunmuştur. Daha dirençli *P. aeruginosa* izolatlarına bakıldığında; seftazidim dirençli izolatlarda %77,7-94,5, meropenem dirençli izolatlarda %70,3-92,8 ve kolistin dirençli izolatlarda %89,5-93,5 oranlarında etkili bulunmuştur.

Antibiyotiğin *Enterobacteriaceae* izolatlarına karşı etkinliği çeşitli direnç paternlerine göre değişkenlik göstermekte olup, genel olarak *P. aeruginosa* izolatlarına göre daha az etkilidir (Tablo 2). *Enterobacteriaceae* izolatlarında genel olarak %89,2, GSBL-pozitif izolatlarda %79,1 oranında etkili bulunmuştur. *E. coli* izolatlarında; genel olarak %94,5-99,3, GSBL ve CTX-M-15 pozitif izolatlarda %93,4-95,7 ve %97,9-100 oranında etkili bulunmuştur. Seftolozan/tazobaktamın etkinliğinin en az olduğu patojenin *K. pneumoniae* olduğu görülmektedir. *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında; genel olarak etkinliği

%82,7-89,1, GSBL-pozitif izolatlarda %41,8-78,7 arasında etkili bulunmuştur. Meropenem-dirençli izolatlarda etkinliği yok denecek kadar düşük (%1,4-4) bulunmuştur ki bunda en önemli neden antibiyotiğin KPC'ye karşı etkinliğinin olmamasıdır^[16].

Seftolozan/tazobaktamın Gram-olumsuz izolatlara *in vitro* etkinliğinin sefepim, seftazidim, piperasilin/tazobaktam, meropenem ve kolistin ile karşılaştırıldığı çeşitli çalışma sonuçları Tablo 3'de verilmiştir. Antibiyotik *P. aeruginosa* izolatlarında kolistin ile benzer etkinlikte, diğer antibiyotiklere göre daha yüksek etkinlikte bulunmuştur. Özellikle *P. aeruginosa* ve TİD *P. aeruginosa* izolatlarında kolistin dışındaki antibiyotiklere karşı mukayese edilemeyecek düzeyde daha etkili bulunurken, etkinliği kolistine göre biraz daha düşük bulunmuştur. *Enterobacteriaceae* izolatlarında sefepim ve seftazidimden daha etkili, piperasilin-tazobaktam ile benzer veya daha etkili iken, meropenem ve kolistinden çok daha düşük etkinlikte bulunmuştur.

Seftolozan/tazobaktam GSBL-pozitif *Enterobacteriaceae* izolatlarında sefepim ve seftazidime göre çok daha etkili, piperasilin-tazobaktamdan biraz daha etkili iken, meropenem ve kolistine göre daha düşük etkinlikte bulunmuştur. Tür düzeyinde bakıldığında; seftolozan/tazobaktam *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında sefepim ve seftazidimden daha etkili, piperasilin-tazobaktam ile benzer veya daha etkili bulunmuştur. Özellikle, bu türlerin GSBL-pozitif izolatlarında sefepim ve seftazidime kıyasla etkinliği çok daha yüksek bulunmuştur. *Enterobacter* spp. izolatlarında etkinliği sefepimden daha düşük, seftazidim ve piperasilin-tazobaktamdan daha yüksek bulunmuştur. Seftolozan/tazobaktam, meropenem ve kolistin ile karşılaştırıldığında, tüm *Enterobacteriaceae* türlerinde daha düşük etkinlikte bulunmuştur.

Tablo 1. Seftolozan/tazobaktamın Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayının alınmasını sağlayan çalışmalar^[10]

Endikasyon	Karşılaştırılan antibiyotikler	Sonuçlar
Komplike üriner sistem enfeksiyonları	Seftolozan/tazobaktam: (1 gr/0,5 gr) 3x1 i.v., 7 gün vs. levofloksasin 1x750 mg i.v. 7 gün	Seftolozan/tazobaktam Total kür: %76,9 (306/398) Mikrobiyolojik kür: %83,3 (284/341) vs. levofloksasin Total kür: %68,4 (275/402) Mikrobiyolojik kür: %75,4 (266/353) Primer ve sekonder sonlanım: Non-inferior
Komplike intra-abdominal enfeksiyonları	Seftolozan/tazobaktam: (1 gr/0,5 gr) i.v. 3x1 + metronidazol 500 mg i.v. 3x1 vs. meropenem 1 gr i.v. 3x1 + plasebo 3x1	Seftolozan/tazobaktam + metronidazol Klinik kür: %83 Mikrobiyolojik kür: %94,2 vs. meropenem + plasebo Klinik kür: %87,3 Primer ve sekonder sonlanım: Non-inferior

Tablo 2. Seftolozan/tazobaktamın *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* izolatlarında *in vitro* etkinliği

İzolat	Enfeksiyon bölgesi	İzolat sayısı	% S	Kaynak
<i>Enterobacteriaceae</i>	Kan dolaşımı, pnömoni, deri ve yumuşak doku	1474	89,2	17
GSBL-pozitif	Kan dolaşımı, pnömoni, deri ve yumuşak doku	378	79,1	17
<i>Escherichia coli</i>	Kan dolaşımı, pnömoni, deri ve yumuşak doku	375	100	4
<i>Escherichia coli</i>	Kan dolaşımı, pnömoni, deri ve yumuşak doku	568	94,5	17
GSBL-pozitif	Klinik örnekler*	76-715	93,4-95,7	4
CTX-M-15 pozitif	Kan dolaşımı, diğer	219	100	4
CTX-M-15 pozitif	Kan dolaşımı, diğer	233	97,9	16
AmpC-pozitif	Kan dolaşımı	29	96,6	16
MBL-pozitif	Kan dolaşımı	95	0	16
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Klinik örnekler*	126-1408	82,7-89,1	4
GSBL-pozitif	Klinik örnekler*	132-493	41,8-78,7	4
CTX-M-pozitif	Kan dolaşımı	82	86,6	16
MBL-pozitif	Kan dolaşımı	169	0	16
Meropenem-dirençli	Kan dolaşımı, deri ve yumuşak doku, pnömoni, üriner sistem	140	1,4	4
Meropenem-dirençli	Kan dolaşımı, deri ve yumuşak doku, pnömoni, üriner sistem	100	0	18
KPC*	Kan dolaşımı	138	1,4	16
<i>P. aeruginosa</i>	Kan dolaşımı	212	93,4	4
<i>P. aeruginosa</i>	Kan dolaşımı	243	99	16
Seftazidim-dirençli	Kan dolaşımı, deri ve yumuşak doku, pnömoni, üriner sistem	398	94,5	4
Seftazidim-dirençli	Kan dolaşımı, deri ve yumuşak doku, pnömoni, üriner sistem	83	41,9	16
Seftazidim-dirençli	Kan dolaşımı, deri ve yumuşak doku, pnömoni, üriner sistem	551	90,7	19
Meropenem-dirençli	Kan dolaşımı, deri ve yumuşak doku, pnömoni, üriner sistem	401	96,5	4
Meropenem-dirençli	Kan dolaşımı, deri ve yumuşak doku, pnömoni, üriner sistem	614	94,8	19
Meropenem-dirençli	Kan dolaşımı	20	75	20
AmpC-pozitif	Kan dolaşımı	149	96,6	16
GSBL-pozitif	Kan dolaşımı	31	3,2	16
MBL-pozitif	Kan dolaşımı	125	0	16
Tüm β-laktam antibiyotiklere dirençli	Kan dolaşımı	422	51,9	16
Kolistin dirençli	Kan dolaşımı, deri ve yumuşak doku, pnömoni, üriner sistem	154	93,5	19
Kolistin dirençli	Kan dolaşımı, deri ve yumuşak doku, pnömoni, üriner sistem	143	93,5	21

*: Enfeksiyon bölgesine dair veri yok, KPC: *Klebsiella pneumoniae* Karbapenemaz, GSBL: Genişlemiş spektrumlu β-laktamaz, MBL: Metallo-β-laktamaz, CTX-M: Sefotaksimaz, Amp-C: Ampisilinaz-C

Klinik Çalışmalar

Seftolozan/tazobaktam ile ilgili olarak Türkiye'de yapılmış bir çalışmabulunmamaktadır. Klinik çalışmalar devam etmekle birlikte, seftolozan/tazobaktamın özellikle ÇİD *Pseudomonas* spp. ve ÇİD *Enterobacteriaceae* izolatları ile meydana gelen enfeksiyonların tedavisinde faydalı olacağı düşünülmektedir^[6,23]. Bildirilen kısa olgu serilerinde seftolozan/tazobaktamın antibiyotik dirençli izolatlar da dahil *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında etkinliği olduğu görülmektedir (Tablo 4). Bu olgu serilerinde seftolozan/tazobaktam çoğunluğu malignite, organ nakli, insan immün yetmezlik virüsü vb. altta yatan ağır bir hastalığı ve bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalarda meydana gelen şiddetli TİD

veya ÇİD *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde tek başına veya diğer antibiyotikler ile (sıklıkla kolistin ve amikasin) birlikte kullanılmış ve tedavi başarısı yüksek bulunmuştur [%72,97 (54/74)]. Antibiyotiğin bakteremi ve septik şok varlığında dahi etkili olduğu (8/12, %66,6) görülmektedir. Seftolozan/tazobaktamın TİD *P. aeruginosa* ile meydana gelen pnömoni, kemik ve eklem enfeksiyonları, menenjit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, gibi endikasyon dışı kullanımlarda da etkili olabildiği görülmektedir.

Seftolozan/tazobaktamın enterik bakterilerle meydana gelen enfeksiyonlardaki etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar devam etmektedir. GSBL-olumlu *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile meydana gelen enfeksiyonlardaki etkinliğinin değerlendirildiği

Tablo 3. Seftolozan/tazobaktamın çeşitli izolatlar karşı aktivitesinin diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması

	CTZ		FEP		CAZ		TZP		MEM		CST		Referans
İzolatlar (sayı)	MİK ₅₀	% S	MİK ₅₀	% S	MİK ₅₀	%S	MİK ₅₀	% S	MİK ₅₀	% S	MİK ₅₀	% S	
<i>P. aeruginosa</i> (489)	0,5	90,8	2	79,1	2	74,2	4	72,1	0,5	71,7	1	98,4	17
<i>P. aeruginosa</i> (1971)	0,5	90,4	4	82,4	2	82,9	8	76,8	0,5	8,3	1	99,1	18
<i>P. aeruginosa</i> (3229)	0,5	98,3	-	-	4	83	4	84,1	0,5	81	1	95,2	19
<i>P. aeruginosa</i> (935)	1	90,9	4	71,1	4	70,4	16	59,9	1	65,3	2	84,7	21
<i>P. aeruginosa</i> (497)	0,5	95,6	2	88,3	2	87,9	8	83,7	0,5	74,8	1	99,8	22
<i>P. aeruginosa</i> , TİD (175)	4	50	>16	10,9	32	9,1	>64	2,3	8	7,4	1	97,7	18
<i>P. aeruginosa</i> , TİD (84)	2	78,6	-	-	>32	0	128	0	16	0	1	89,3	19
<i>Enterobacteriaceae</i> (3249)	≤1	32,3	≤1	29,1	≤1	15,5	≤8	16,3	≤2	70,8	≤2	90,8	16
<i>Enterobacteriaceae</i> GSBL-pozitif (378)	0,5	79,1	16	19,1	16	22,8	8	70,8	≤0,06	99,5	≤0,5	96,3	17
<i>Escherichia coli</i> (568)	0,25	94,5	≤0,5	69,6	0,25	74,1	2	92,8	≤0,06	98,8	≤0,5	98,4	17
<i>Escherichia coli</i> (202)	0,25	96	<0,06	83,7	0,25	83,2	2	91,6	≤0,06	100	0,5	100	22
<i>E. coli</i> , GSBL+ (198)	0,5	87,9	16	17,3	16	29,3	4	86,9	≤0,06	100	≤0,5	98	17
<i>E. coli</i> , GSBL+ (327)	0,5	79,8	16	44,5	16	31,8	8	77,4	≤0,06	97,6	≤0,25	98	18
<i>E. coli</i> , GSBL+ (32)	0,5	81,3	16	6,3	8	0	4	75	≤0,06	100	≤0,5	100	22
<i>K. pneumoniae</i> (570)	0,25	84,2	≤0,5	69,3	0,25	67,2	4	78,4	≤0,06	93	≤0,5	97,2	17
<i>K. pneumoniae</i> (233)	0,25	93,1	≤0,06	85	0,12	82,8	2	83,3	≤0,06	100	0,5	97,9	22
<i>K. pneumoniae</i> , GSBL+ (173)	1	69,4	>16	20,2	16	13,9	16	52,3	≤0,06	98,8	≤0,5	97,1	17
<i>K. pneumoniae</i> , GSBL+ (244)	1	22,1	>16	27,9	>32	5,3	>64	25,4	≤0,06	59	0,5	92,5	18
<i>Enterobacter aerogenes</i> (58)	0,25	82,8	≤0,5	86,2	0,5	67,2	4	77,6	≤0,06	98,4	≤0,5	98,2	17
<i>Enterobacter aerogenes</i> (14)	0,5	57,1	0,25	78,6	2	42,9	8	50	≤0,06	92,9	0,5	100	22

CTZ: Seftolozan/tazobaktam, FEP: Sefepim, CAZ: Seftazidim, TZP: Piperasilin/tazobaktam, MEM: Meropenem, CST: Kolistin, MİK: Minimum inhibisyon konsantrasyonu, TİD: Sadece bir veya iki antibiyotik sınıfına duyarlı

faz 3 çalışmaların toplu analizinde; ÜSE'de levofloksasin (750 mg/gün), intra-abdominal enfeksiyonlarda metronidazol (1500 mg/gün) ile kombine edilerek meropenem (3 gr/gün) ile karşılaştırılmıştır^[29]. US FDA/EUCAST eşik değerlerine göre; izole edilen 150 GSBL-pozitif izolatın %81,8 / %72,3'ü (*E. coli* %95 / %88,1; *K. pneumoniae* %56,7 / %36,7) seftolozan/tazobaktama duyarlı iken, levofloksasine %25,3 / %24,1 ve meropeneme %98,3 / %98,3 duyarlı bulunmuştur. Klinik kür oranları seftolozan/tazobaktam grubunda %97,4 (76/78) [*E. coli* %98 (49/50); *K. pneumoniae* %94,4 (17/18)], levofloksasin grubunda %82,6 (38/46) ve meropenem grubunda %88,5 (23/26) bulunmuştur. Bu sonuçlar seftolozane/tazobaktamın GSBL-pozitif enterik bakterilerle meydana gelen ÜSE ve intra-abdominal enfeksiyonlarda etkili olduğunu göstermektedir. Lucasti ve ark.^[30] beş ülke, 35 merkezde yürüttükleri çift-kör, randomize, faz 2 çalışmada, komplike intra-abdominal enfeksiyonlarda seftolozan/tazobaktam (1,5 gr q8 saat, 4-7 gün) (metronidazol ile veya tek başına) ile meropenem (3 gr/gün) ile karşılaştırılmıştır. Seftolozan/tazobaktam 82 hastada, meropenem 39 hastada uygulanmış, klinik kür oranı seftolozan/tazobaktam grubunda %83,6, meropenem grubunda %96 bulunmuştur. En sık izole edilen patojen her iki grupta da *E. coli* (seftolozan/tazobaktam grubunda 41/61, %67,2, meropenem grubunda 19/25, %76)

bulunmuştur. *E. coli*'nin etken olduğu enfeksiyonlardaki başarı oranı seftolozan/tazobaktam grubunda %89,5 (34/38), meropenem grubunda %94,7 (18/19) saptanmıştır. Seftolozan/tazobaktamın (1,5 gr/gün) metronidazol (500 mg q8 saat) ile kombine edilerek, komplike intra-abdominal enfeksiyonlarda meropenem ile karşılaştırıldığı faz 3 çalışmada klinik kür oranları her iki grupta benzer bulunmuştur (seftolozan/tazobaktam grubunda %83, meropenem grubunda %87,3)^[31]. GSBL-olumlu *Enterobacteriaceae* izolatlarının etken olduğu hastalarda, klinik kür oranı seftolozan/tazobaktam grubunda %95,8 (23/24), meropenem grubunda %88,5 (23/26) saptanmıştır. CTX-M-GSBL-pozitif hastalarda, klinik kür oranı seftolozan/tazobaktam grubunda %100 (13/13) meropenem grubunda %88,5 (23/26) saptanmıştır. Bu sonuçlar seftolozan/tazobaktamın GSBL-pozitif izolatlar dahil *Enterobacteriaceae* türleri ile meydana gelen intra-abdominal ve ÜSE'de etkili olduğunu göstermektedir.

Seftolozan/tazobaktamın *P. aeruginosa* ile meydana gelen nozokomiyal pnömonideki etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar devam etmekle birlikte bu çalışmalarda etkinliği umut verici görülmektedir^[23]. Böbrek yetmezliği, malignite, nötropeni ve solid organ nakli vb. altta yatan ciddi hastalığı olan hastalarda meydana gelen TİD veya ÇİD *P. aeruginosa* ile meydana gelen pnömoni olgularında başarılı sonuçlar alınmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonları nedeniyle seftolozan/tazobaktam uygulanan hastaların özellikleri ve tedavi sonuçları

Hasta	Cinsiyet/yaş (yıl)	Komorbidite	Primer enfeksiyon bölgesi	Bakteriyemi	Etken
1	E/61	Lenfoma, periferik kök hücre transplantasyonu	Pnömoni		TİD- <i>P. aeruginosa</i>
2	K/70	-	Pnömoni		TİD- <i>P. aeruginosa</i>
3	K/48	Pankreas kanseri	Batın için enfeksiyon		TİD- <i>P. aeruginosa</i>
4	E/60	-	Pnömoni		TİD- <i>P. aeruginosa</i>
5	E/3	Karaciğer transplantasyonu	Vasküler greft		TİD- <i>P. aeruginosa</i>
6	E/64	Böbrek transplantasyonu	Üriner sistem enfeksiyonu		TİD- <i>P. aeruginosa</i>
7	K/73	Nötropeni, lösemi	Pnömoni		TİD- <i>P. aeruginosa</i>
8	K/38	HIV, böbrek transplantasyonu	Üriner sistem enfeksiyonu		TİD- <i>P. aeruginosa</i>
9	E/73	Lenfoma, böbrek transplantasyonu	Pnömoni		TİD- <i>P. aeruginosa</i>
10	E/22	Nörolojik hastalık	Menenjit		TİD- <i>P. aeruginosa</i>
11	E/49	Nörolojik hastalık	Pnömoni		TİD- <i>P. aeruginosa</i>
12	E/38	Akciğer nakil	Pnömoni		TİD- <i>P. aeruginosa</i>
13	K/53	Otoimmün hepatit	Batın içi enfeksiyon		TİD- <i>P. aeruginosa</i>
14	K/41	Lupus	Kemik ve eklem enfeksiyonu		TİD- <i>P. aeruginosa</i>
15	E/35	Multipl skleroz	Üriner sistem enfeksiyonu		TİD- <i>P. aeruginosa</i>
16	K/65	DM	Batın içi, septik şok	Evet	ÇİD- <i>P. aeruginosa</i>
17	K/75	-	Pnömoni, septik şok	Evet	ÇİD- <i>P. aeruginosa</i>
18	E/37	Bronkomalasi	Pnömoni, ağır sepsis	Hayır	ÇİD- <i>P. aeruginosa</i>
19	E/70	-	Batın içi	Hayır	ÇİD- <i>P. aeruginosa</i>
20	E/45	Burkitt lenfoma, derin nötropeni	Otit ve mostoititis, sepsis	Hayır	ÇİD- <i>P. aeruginosa</i>
21	E/74	Akciğer kanseri, DM, KOAH, akut böbrek yetmezliği	Pnömoni, septik şok	Evet	ÇİD- <i>P. aeruginosa</i>
22	E/53	Hepatit C enfeksiyonu	Batın içi enfeksiyon, septik şok	Hayır	ÇİD- <i>P. aeruginosa</i>
23	K/76	DM, KOAH	Bilier, septik şok	Hayır	ÇİD- <i>P. aeruginosa</i>
24	E/79	DM, KOAH, böbrek yetmezliği, kronik kalp yetmezliği	Septik şok	Evet	ÇİD- <i>P. aeruginosa</i>
25	E/79	-	Pnömoni	Evet	ÇİD- <i>P. aeruginosa</i>
26	E/61	İmmünosüpresyon	Pnömoni, septik şok	Evet	ÇİD- <i>P. aeruginosa</i>
27	E/58	Akciğer nakli, akut böbrek yetmezliği, immünosüpresyon, mediastinit	Pnömoni, septik şok	Hayır	ÇİD- <i>P. aeruginosa</i>
28-63 (35 hasta) ¹	Veri yok	Veri yok	Pnömoni (n=18) ²	6 olguda evet	Karbapenem- dirençli <i>P. aeruginosa</i>
64-70 (7 hasta)	Veri yok	Veri yok	Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu ve osteomyelit		TİD- <i>P. aeruginosa</i>
71	E/69	Özofagus kanseri	Pnömoni		<i>P. aeruginosa</i>
72	E/63	Polinöropati, kronik steroid kullanımı	Pnömoni		<i>P. aeruginosa</i>
73	E/52	AIDS (CD4: 59 hücre/μl), kolon perforasyon ve batın içi apse	Pnömoni		<i>P. aeruginosa</i>

TİD: Sadece bir veya iki antibiyotik sınıfına duyarlı, E: Erkek, K: Kadın, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı, DM: Diabetes mellitus, ÇİD: Çoklu ilaç dirençli,

TİD: Sadece bir veya iki antibiyotik sınıfına duyarlı. ¹35 Hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışma, ²Diğer hastalarda tanı belirsiz, ³Sekiz hastada seftolozan/tazobaktam bir antibiyotik ile kombine edilmiş, diğer 27 hastada seftolozan/tazobaktam monoterapi uygulanmış, ⁴Bakteriyemik olguların dördünde olumlu

Tablo 4. Devamı

Birlikte uygulanan antibiyotik	Tedavi süresi (gün)	Tedavi sonu klinik başarı	Tedavi sonrası 28. gün sonuç	Diğer nedenle ölüm	Referans
Levofloksasin	15	Olumlu	Olumlu	Hayır	24
Kolistin	10	Olumlu	Olumlu	Hayır	24
Metronidazol	16	Olumlu	Olumlu	Hayır	24
Kolistin	15	Olumlu	Değerlendirilemedi	Evet	24
Kolistin	57	Olumsuz	Değerlendirilemedi	Hayır	24
-	19	Olumlu	Olumlu	Hayır	24
Amikasin	18	Olumsuz	Değerlendirilemedi	Evet	24
-	22	Olumlu	Olumlu	Hayır	24
Kolistin	4	Olumsuz	Değerlendirilemedi	Hayır	24
-	11	Olumlu	Olumsuz, rekürrens	Hayır	24
-	11	Olumlu	Olumlu	Hayır	24
Kolistin	5	Olumlu	Olumlu	Hayır	24
-	15	Olumsuz, ölüm	Değerlendirilemedi	Hayır	24
Kolistin	63	Olumsuz	Değerlendirilemedi	Evet	24
Amikasin	11	Olumlu	Olumlu	Hayır	24
Kolistin	14	Olumlu	Olumlu	Hayır	25
Kolistin	10	Olumlu	Olumlu	Hayır	25
Kolistin	10	Olumlu	Hayır	Hayır	25
Kolistin	21	Olumlu	Hayır	Hayır	25
Kolistin	21	Olumsuz			25
Kolistin	15	Olumsuz, ölüm			25
-	11	Olumlu			25
-	9	Olumlu			25
Meropenem + amikasin	14	Olumlu			25
-	14	Olumlu			25
Kolistin	3	Ölüm			25
Kolistin	21	Olumlu			25
8 ³	-	26 (%74) olumlu ⁴			26
-	-	6 (%86)			27
-	14	Olumlu			28
-	14	Olumlu			28
-	10	Olumlu			28

Sonuç

Sonuç olarak, bir sefalosporin/ β -laktamaz kombinasyonu olan seftolozan/tazobaktamın GNB'ye karşı etkinliği dikkat çekicidir. Karbapenemaz pozitif patojenlere etkili olmamakla birlikte, GSBL-pozitif olanlar da dahil *Enterobacteriaceae* izolatlarına etkilidir. Özellikle ÇİD ve TİD izolatlarında dahil *P. aeruginosa* izolatlarına karşı etkinliği dikkat çekmektedir. Bu özellikleri ile, seftolozan/tazobaktam tedavilerinde güçlük yaşanan ÇİD ve TİD GNB ile meydana gelen enfeksiyonu olan hastalarda tedavi başarısını artıracak potansiyele sahiptir. Antibiyotik komplike ÜSE ve intra-abdominal enfeksiyonların tedavisinde FDA onayı almış olmakla birlikte, diğer endikasyon dışı enfeksiyonların tedavisinde de etkili bulunmuştur. Ülkemizde, özellikle ÇİD ve TİD Gram-olumsuz izolatlardaki etkinliğinin belirlenmesi bu antibiyotiğin hastalarımızın tedavisindeki yeri konusunda fikir verebilir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, Cornaglia G, Garau J, Gniadkowski M, Hayden MK, Kumarasamy K, Livermore DM, Maya JJ, Nordmann P, Patel JB, Paterson DL, Pitout J, Villegas MV, Wang H, Woodford N, Quinn JP. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:785-96.
- Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43:328-34.
- van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: a review of treatment and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75:115-20.
- van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: Second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Infect Dis*. 2016;63:234-41.
- Hong MC, Hsu DI, Bounthavong M. Ceftolozane/tazobactam: a novel antipseudomonal cephalosporin and β -lactamase-inhibitor combination. *Infect Drug Resist*. 2013;6:215-23.
- Moya B, Zamorano L, Juan C, Ge Y, Oliver A. Affinity of the new cephalosporin CXA-101 to penicillin-binding proteins of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:3933-7.
- Cluck D, Lewis P, Stayer B, Spivey J, Moorman J. Ceftolozane-tazobactam: a new-generation cephalosporin. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72:2135-46.
- Miller B, Hershberger E, Benziger D, Trinh M, Friedland I. Pharmacokinetics and safety of intravenous ceftolozane-tazobactam in healthy adult subjects following single and multiple ascending doses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:3086-91.
- Chandorkar G, Xiao A, Mouksassi MS, Hershberger E, Krishna G. Population pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam in healthy volunteers, subjects with varying degrees of renal function and patients with bacterial infections. *J Clin Pharmacol*. 2015;55:230-9.
- Cada DJ, Wageman J, Baker DE, Levien TL. Ceftolozane/Tazobactam. *Hosp Pharm*. 2015;50:526-33.
- Farrell DJ, Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Ceftolozane/tazobactam activity tested against Gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43:533-9.
- Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam against Gram-negative organisms collected from U.S. medical centers in 2012. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:1684-92.
- Snydman DR, McDermott LA, Jacobus NV. Activity of ceftolozane-tazobactam against a broad spectrum of recent clinical anaerobic isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:1218-23.
- Dubreuil LJ, Mahieux S, Neut C, Miossec C, Pace J. Anti-anaerobic activity of a new beta-lactamase inhibitor NXL104 in combination with beta-lactams and metronidazole. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39:500-4.
- Lexington, MA. Zerbaxa (ceftolozane/tazobactam) [prescribing information]. Cubist Pharmaceuticals. 2014.
- Livermore DM, Mushtaq S, Meunier D, Hopkins KL, Hill R, Adkin R, Chaudhry A, Pike R, Staves P, Woodford N; BSAC Resistance Surveillance Standing Committee. Activity of ceftolozane/tazobactam against surveillance and 'problem' *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* and non-fermenters from the British Isles. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:2278-89.
- Pfaller MA, Shortridge D, Sader HS, Castanheira M, Flamm RK. Ceftolozane/tazobactam activity against drug-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* causing healthcare associated infections in the Asia-Pacific region (minus China, Australia and New Zealand): report from an Antimicrobial Surveillance Programme (2013-2015). *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51:181-9.
- Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* with various resistance patterns isolated in U.S. Hospitals (2011-2012). *J Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:6305-10.
- Walky A, Adam H, Baxter M, Lagacé-Wiens P, Karlowsky JA, Hoban DJ, Zhanel GG. *In vitro* activity of ceftolozane/tazobactam versus antimicrobial non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates including MDR and XDR isolates obtained from across Canada as part of the CANWARD study, 2008-16. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:703-8.
- Skoglun E, Ledesma KR, Lasco TM, Tam VH. Ceftolozane/tazobactam activity against meropenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection isolates. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;11:154-5.
- Giani T, Arana F, Pollini S, Di Pilato V, D'Andrea MM, Henrici De Angelis L, Bassetti M, Rossolini GM; *Pseudomonas aeruginosa* Working Group. Italian nationwide survey on *Pseudomonas aeruginosa* from invasive infections: activity of ceftolozane/tazobactam and comparators, and molecular epidemiology of carbapenemase producers. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:664-71.
- Seifert H, Irrgang BK, Kresken M; German Ceftolozane/Tazobactam Study Group. *In vitro* activity of ceftolozane/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* isolates recovered from hospitalized patients in Germany. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51:227-34.
- Gentile I, Maraolo AE, Borgia G. What is the role of the new β -lactam/ β -lactamase inhibitors ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam? *Expert Rev Anti-Infect Ther*. 2016;14:875-8.
- Dinh A, Wyplosz B, Kernéis S, Lebeaux D, Bouchand F, Duran C, Béraud G, Lazaro P, Davido B, Hénard S, Canoui E, Ferry T, Wolff M. Use of ceftolozane/tazobactam as salvage therapy for infections due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49:782-3.

25. Castón JJ, De la Torre A, Ruiz-Camps I, Sorlí ML, Torres V, Torre-Cisnerosa J. Salvage Therapy with Ceftolozane/Tazobactam for Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *J Antimicrob Chemother.* 2017;61.
26. Munita JM, Aitken SL, Miller WR, Perez F, Rosa R, Shimose LA, Lichtenberger PN, Abbo LM, Jain R, Nigo M, Wanger A, Araos R, Tran TT, Adachi J, Rakita R, Shelburne S, Bonomo RA, Arias CA. Multicenter Evaluation of Ceftolozane/Tazobactam for Serious Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2017;65:158-61.
27. Dietl B, Sánchez I, Arcenillas P, Cuchi E, Gómez L, González de Molina FJ, Boix-Palop L, Nicolás J, Calbo E. Ceftolozane/tazobactam in the treatment of osteomyelitis and skin and soft-tissue infections due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical and microbiological outcomes. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51:498-502.
28. Gelfand MS, Cleveland KO. Ceftolozane/Tazobactam Therapy of Respiratory Infections due to Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2015;61:853-5.
29. Popejoy MW, Paterson DL, Cloutier D, Huntington JA, Miller B, Bliss CA, Steenbergen JN, Hershberger E, Umeh O, Kaye KS. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a pooled analysis of Phase 3 clinical trials. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:268-72.
30. Lucasti C, Hershberger E, Miller B, Yankelev S, Steenbergen J, Friedland I, Solomkin J. Multicenter, double-blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy of ceftolozane-tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:5350-7.
31. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, Yoon M, Collins S, Yuan G, Barie PS, Eckmann C. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis.* 2015;60:1462-71.