

## YENİ BİR KARBAPENEM: ERTAPENEM

Semra ÇALANGU

Ertapenem, parenteral olarak kullanılan yeni bir karbapenemdir (1-  $\beta$ -metil karbapenem). Diğer karbapenemler (imipenem, meropenem) gibi çok geniş bir antibakteriyel etki-kinije sahiptir. Toplum kaynaklı infeksiyonlara yol açan Gram pozitif ve negatif, aerob ve anaerob bakterilerin neredeyse tümüne etkilidir. Etki kapsamı hastane kaynaklı patojenlerin çoğunu da içine alacak kadar geniştir. Etkinliğinin penisiline dirençli pnömokoklardan *Amp-C* ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten enterik patojenlere kadar uzandığını belirterek, ertapenemin bilinen en geniş spektrumlu antibiyotiklerden biri olduğunu söyleyebiliriz.

Klinik kullanıma ilk giren karbapenem olan imipenem, böbrekte dehidropeptidaz enzimi tarafından parçalandığı için, bir enzim inhibitörü olan silastatin ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Meropenem ise, moleküle 1-  $\beta$ -metil grubunun eklenmesiyle bu enzime karşı dayanıklı hale gelmiştir. Her iki molekülde de 6-hidroksietil grubu  $\beta$ -laktamazlara karşı dayanıklılığı sağlar. Ertapenemde 1- $\beta$ -metil ve 6-hidroksietil gruplarına ek olarak bir benzoat anyonik yan zincir bulunmaktadır. Bu yan zincir, molekülün proteine yüksek oranda bağlanmasını sağlar ve dolayısıyla yarılanma ömrünü uzatır (1). Serum yarılanma süresi 4 saate uzayan ertapenem, günde bir kez IM veya IV yoldan uygulanabilir.

**Etki mekanizması:** Ertapenem, diğer  $\beta$ -laktam grubu antibiyotikler gibi penisilin bağlayan protein (PBP) lere bağlanarak bakteri hücresi duvarının sentezini bozar ve böylece bakterisid etki gösterir. Beta-laktamazların çoğuna ve genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlara (ESBL) dayanıklı olmakla birlikte, metallo- $\beta$ -laktamazlar tarafından hidrolize edilebilir (1).

**Antibakteriyel etkinlik:** Livermore ve ark. (4) Avrupa ve Avustralya'da 12 merkezden toplanan 3478 suşa karşı ertapenemin etkinliğini imipenem, sefepim, seftriakson ve piperasilin-tazobaktam ile karşılaştırmışlardır. Klinikte sık rastladığımız bazı etkenlere karşı elde edilen sonuçlar tablo 1'de özetlenmiştir.

Duyarlık belirlemesi için tanımlanan eşik noktaları tablo 2'de gösterilmiştir (1).

Ülkemiz için önemli bir sorun olmaya başlayan "imipeneme dirençli *P.aeruginosa*" infeksiyonuna ertapenem bir çözüm getirebilir mi? Yoğun bakım birimlerinden elde edilen suşlara çeşitli antibiyotiklerin etkinliklerinin karşılaştırıldığı çok merkezli bir çalışmada, imipeneme dirençli suşlarda ertapenem direncinin de, duyarlı suşlara oranla yüksek olduğu belirlenmiştir (2). Bu çalışmada imipeneme dirençli *P.aeruginosa* suşlarının % 92'sinde ertapenem, % 35'inde piperasilin-ta-

zobaktam, % 51'inde siprofloksasin, % 30'unda seftazidim, % 7'sinde amikasin direnci saptanırken, imipeneme duyarlı suşlarda ertapenem direnci % 31 bulunmuştur. Bu duyarlı suşlarda piperasilin-tazobaktam direncinin % 8, seftazidim direncinin % 9, siprofloksasin direncinin % 18, amikasin direncinin ise sadece % 2 olduğu göz önüne alınmalıdır. Öte yandan, imipeneme dirençli suşların sadece % 4'ü ertapeneme duyarlı iken, ertapeneme dirençli suşların % 70'i imipeneme duyarlı veya orta duyarlı bulunmuştur. Bu verilere dayanarak araştırmacılar ertapenemin yoğun bakım birimi *Pseudomonas* infeksiyonlarında yararının kısıtlı olduğu; imipeneme direnç gelişim mekanizmasının (D2 porin kaybı?) muhtemelen ertapenemi de aynı şekilde etkilediği; ertapeneme dirençli suşların çoğunun imipeneme duyarlı kalmasına bakarak *P.aeruginosa*'da ertapeneme direnç yaratan ama imipenemi etkilemeyen farklı bir direnç mekanizmasının daha bulunduğu sonucuna varmışlardır. Gerçekten, imipenem direnci D2 porin kaybı, meropenem direnci dışa pompalamanın ("efflux") artışı, seftazidim direnci  $\beta$ -laktamaz yapımı ile oluşurken, *P.aeruginosa*'da ertapenem direnci bu yollardan herhangi birini seçebilmekte ve ertapeneme dirençli *P.aeruginosa* bir başka antipsödomonal antibiyotiğe duyarlı kalabilmektedir.

**Farmakokinetik özellikler:** Ertapenem plazma proteinlerine, özellikle albumine, % 95 oranında bağlanır. Yarılanma ömrü 4 saattir. Damar içine 1 gram verildikten 30 dakika sonra plazma konsantrasyonu 160  $\mu$ g/ml'ye ulaşır. Başlıca atılım yolu böbrekler olup % 80'i idrarla, % 10'u dışkıyla atılır. 1 gram IV uygulamadan sonra 12 saat boyunca total plazma ertapenem konsantrasyonu, birçok bakterinin MIC düzeyi için eşik değer kabul edilen 4  $\mu$ g/ml'nin en az iki kat üzerinde kalır ve idrar konsantrasyonu bu değeri çok aşar (1).

Böbrek yetmezliğinde dozu azaltmak gerekir mi? Sağlıklı bireylerde yaklaşık 4 saat olan yarılanma ömrü son dönem böbrek yetmezliğinde 14 saate kadar çıkar ve kreatinin klirensi 30 ml/dakika'dan düşük olan hastalarda dozu yarılamak gerekir. Uygulanan dozun % 30 kadarı hemodiyaliz ile uzaklaştırıldığı için diyaliz sonrası 150 mg ek doz vermek gerekir (1).

**Farmakodinamik özellikler:** Ertapenemin farmakodinamik özellikleri diğer karbapenemlere benzer. Gram negatif bakterilere, konsantrasyona bağımlı olmayan, hızlı bir bakterisid etki gösterir. Stafilokoklara, özellikle metisiline dirençli *S.aureus*'a (MRSA) etkisi konsantrasyona bağlıdır (1). *P.aeruginosa* dışında tüm Gram negatif bakteriler için MIC değerleri imipenemden düşüktür. Buna karşılık Gram pozitif patojenlere imipenem daha etkili gözükmektedir (5).

Tablo 1. Bazı bakteriler için ertapenem ve bazı antibiyotiklerin MIC<sub>90</sub> (µg/ml) değerleri (4).

Antibiyotik	E.coli	K.pneumoniae	Acinetobacter	P.aeruginosa	B.fragilis	E.faecalis	MSSA	KNS spp.
Ertapenem	0.03	0.06	16	16	2	16	0.25	16
İmipenem	0.5	1	16	16	0.5	4	0.12	2
Seftriakson	0.25	0.5	128	128	>64	128	4	32
Sefepim	0.25	1	64	64	>64	64	4	16
Piperasilin-tazobaktam	128	256	256	256	4	8	2	8

Tablo 2. Ertapenem için duyarlılık eşiği değerleri (1).

Bakteri	MIC (µg/ml) ve zon çapı		
	S	I	R
Enterobacteriaceae ve Staphylococcus spp.	<2.0 (>19 mm)	4.0 (16-18 mm)	>8.0 (<15 mm)
Haemophilus spp.	<0.5 (>19 mm)		
S.pneumoniae ve diğer streptokoklar	<1.0 (>19 mm)		
Anaerob bakteriler	<4.0	8.0	>16

Hastane infeksiyonlarında önemli ölçüde tedavi sorunu yaratan ESBL yapan bakterilere karşı ertapenemin etkinliği nedir? ESBL üreten ve plazmid aracılığı ile *Amp-C* sefalosporinaz yapan *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarına karşı ertapenemin farmakodinamik özelliklerini imipenem, seftriakson ve sefepim ile karşılaştıran bir çalışmada, bu bakteriler için ertapenemin MIC düzeyi diğer antibiyotiklerden çok düşük bulunmuştur. Üstelik sefalosporinlere karşı in-vitro duyarlılığa rağmen, in-vivo antibakteriyel etkinliğin yeterli olmadığı gözlenmiş, ESBL ve *Amp-C* beta-laktamaz üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşları ile oluşan infeksiyonların tedavisinde ertapenemin çok iyi bir seçenek olabileceği sonucuna varılmıştır (3).

**İstenmeyen etkiler:** İki haftalık ertapenem tedavisi sırasında en sık görülen yan etkiler şunlardır (1): Diare (% 5.5-10.3), baş ağrısı (% 2.2-6.8), bulantı (% 3.1-8.5), tromboflebit ve injeksiyona bağlı damar komplikasyonları (% 3.7-7.1).

İmipenemin tersine, konvülsiyon olasılığı % 1'in altındadır. Laboratuvar değişiklikleri içinde en önemlisi ALT ve AST artışıdır; % 5-8 oranında görülebilir.

**Doz ve uygulama:** Erişkinlerde çoğu infeksiyonlar için önerilen doz günde bir kez 1 gram (IM veya IV) olup IV verilecekse 30 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. İnfüzyon sıvısı olarak dekstroz kullanılmaması, fizyolojik se-

rumun tercih edilmesi önerilmektedir(1).

**Klinik kullanım:** Ertapenem, çok geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Ancak MIC düzeyleri, çeşitli bakteri infeksiyonlarında kullanım alanlarını belirler. Örneğin, *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* için MIC değerlerinin yüksek oluşu, bu bakterilerle oluşan hastane infeksiyonlarında kullanımını kısıtlayabilir. Atipik pnömoni etkenlerine karşı etkinliği yoktur. MRSA ve vankomisine dirençli enterokok (VRE) infeksiyonlarında da klinik olarak etkisizdir.

Buna karşılık ertapenem, aerob-anaerob mikst infeksiyonların tedavisinde etkin bir monoterapi sağlar (6). *Enterococcus faecalis*'e etkili olduğu için abdominal ve pelvik infeksiyonlarda, yumuşak doku ve kemik infeksiyonlarında, diyabetik ayak infeksiyonlarında güçlü bir tedavi seçeneği oluşturur. Günde bir kez uygulanabilmesi hem hasta, hem bakım personeli için önemli bir avantaj olduğu gibi, tedavi maliyetini de düşürür. İstenmeyen etkilerin azlığı ve başka ilaçlarla bilinen bir geçimsizliğinin olmayışı; infüzyon şeklinde başlanan tedavinin damar bulunmaması vb. nedenlerle IM uygulamaya geçilerek sürdürülebilmesi diğer avantajları arasında sayılabilir. Bu özellikleriyle ertapenem, hastane dışında, ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi için de güçlü bir aday olarak gözükmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Cunha BA: Ertapenem: a review of its microbiology, pharmacokinetic and clinical aspects, *Drugs of Today* 38:195 (2002).
- 2- Friedland IR, Harm S, Stinson L et al: Pseudomonas aeruginosa resistance to imipenem, ertapenem and other antibiotics: Results of a multicenter ICU study, *41st ICAAC*, s. 805, Chicago (2001).
- 3- Lister P, Black J: Pharmacodynamics of ertapenem, imipenem, cefepime and ceftriaxone against Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) and plasmid-encoded amp-C cephalosporinases, *Clin Infect Dis* 33:1166 (2001).
- 4- Livermore D, Carter M, Bagel S et al: In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia, *Antimicrob Agents Chemother* 45:1860 (2001).
- 5- Odenholt I, Lowdin E, Cars O et al: In vitro pharmacodynamic studies of L-749, 345 in comparison with imipenem and ceftriaxone against Gram-positive and Gram-negative bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 42:2365 (1998).
- 6- Yellin AE, Hassett JM, Fernandez A et al: Ertapenem monotherapy versus combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections in adults, *Int J Antimicrob Agents* 20:165 (2002).