

PARENTERAL SEFALOSPORİNLER (1986-2010)

Semra ÇALANGU

Taşılaşme Sok. Arzum Apt. No:10 D:7 Bostancı Kadıköy, İSTANBUL
scalangu@gmail.com

ÖZET

Son 25 yılda, AmpC beta-laktamazlara bağılı olarak özellikle Enterobacteriaceae ailesinde 3.kuşak sefalosporinlere karşı direnç giderek artmıştır. Sefepim, 1994 yılında kullanıma girmiş ve AmpC beta-laktamazlara dayanıklı oluşu nedeniyle 4.kuşak sefalosporin olarak sınıflandırılmıştır. Gram negatif etki spektrumu genişlemişse de iki yıl öncesine kadar hiç bir sefalosporin MRSA'ya etkili değildi. Seftobiprol ve seftarolin MRSA'ya etkili ilk sefalosporinlerdir ve bu nedenle 5.kuşak sefalosporin olarak sınıflandırılmaktadır. Her ikisi ile ilgili etkinlik, güvenlik ve toksisite çalışmaları yanında klinik araştırmalar devam etmektedir.

Anahtar sözcükler: sefalosporinler, sefepim, seftarolin, seftobiprol

SUMMARY

Parenteral Cephalosporins (1986-2010)

During the last 25 years, resistance to the 3rd generation cephalosporins has become a growing problem due to AmpC beta-lactamase production. Increased stability against the AmpC beta-lactamases came about with the release of cefepime, the 4th generation cephalosporin in 1994. Until two years ago, none of the cephalosporins was effective on MRSA. Cefotobiprole is the first member of 5th generation cephalosporins with anti-MRSA activity, promising a new therapeutic option of severe infections; safety and toxicity studies are under clinical trials. Another anti-MRSA cephalosporin, ceftaroline, has been shown to be effective in phase 2 trials and is currently undergoing further study.

Keywords: cefepime, ceftaroline, cefotobiprole, cephalosporins

Sefalosporinlerin öyküsü, Sardunya adasının lağım sularında başlar. 1945 yılında Dr. Giuseppe Brotzu, adanın lağım sularından elde ettiği bir mantarın birçok Gram pozitif ve Gram negatif bakterinin üremesini durdurduğunu fark etti ve buna *Cephalosporium acremonium* adını verdi. O dönemde İtalyan farmasötik endüstrisi bu buluşla hiç ilgilenmediği için, mantarı 1948'de İngiltereye gönderdi. 1956 yılında Newton ve Abraham ilk sefalosporini izole ettiler ve buna sefalosporin C adını verdiler⁽⁵⁾.

Klinik kullanıma giren ilk sefalosporin, sefalotindir. İlk parenteral sefalosporinler olan sefalotin 1964, sefazolin ve sefoksitin 1970'li yıllarda kullanıma girmiştir. Sefazolin ve sefalotin, bilinen Gram pozitif kokların çoğuna karşı mükemmel antibakteriyel etki gösterdikleri, stafilokok beta-laktamazlarına dayanıklı oldukları, aerob Gram negatif bakterilerin de önemli bir

kısmına etkili oldukları için tedavide yeni bir çıkır açmışlardır. Üstelik, penisiline aşırı duyarlı olanlarda da, anafilaksi öyküsü olmadıkça, güvenle kullanılmışlardır. Geçen zaman içinde farmakokinetik özellikleri klinik kullanıma daha uygun olan sefazolin öne geçmiş, sefalotin saheden çekilmiştir. Sefazolin, bugün de hem cerrahi profilakside hem stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçeneklerden biri olma özelliğini korumaktadır. Sefoksitin, anaerob bakterilere karşı sefazolin ve sefalotinden daha üstün bir etkinliğe sahiptir.

Bütün sefalosporinler 6 üyeli bir dihidro-tiazin halkasına bağılı 4 üyeli bir beta-laktam halkası içerirler. Beta-laktam halkasının 7. pozisyonunda yapılan değişiklikler antimikrobik etkinlik spektrumunu değiştirir. Bu pozisyonda moleküle bir iminometoksi grubunun eklenmesiyle (sefuroksim, sefotaksim, seftizoksim, seft-

riakson) beta-laktamazlara dayanıklılık arttırılmış, ama Gram pozitif etkinlik bir ölçüde azalmıştır⁽⁷⁾. Seftazidimde ise bu lokalizasyonda bir propilkarboksil grubu bulunmaktadır; bu değişiklik seftazidimin *Pseudomonas* cinsine karşı etkinliğini büyük ölçüde arttırmış, ama Gram pozitif bakterilere etkinliğini de aynı ölçüde azaltmıştır⁽⁹⁾. Sefoksitin ve sefotetan 7. pozisyonda bir metoksi grubunun bulunması ile diğer sefalosporinlerden ayrılırlar. Bu fark yüzünden “sefamisin” olarak adlandırılmışlardır. Metoksi grubu, bu antibiyotiklerin Gram negatif bakterilerin beta-laktamazlarına karşı daha dayanıklı olmasını sağlamıştır ama penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanma eğilimini de azaltmıştır.

Dihidrotiazin halkasının 3. pozisyonuna yapılan eklemeler ve bu pozisyonundaki değişiklikler ise antibakteriyel spektrumu pek etkilemez, ama farmakokinetik ve/veya toksik özellikleri değiştirir. Örneğin bu pozisyonda bir triazin bulunması seftriaksonun yarılanma ömrünü uzatmıştır⁽¹¹⁾. Bu pozisyonda N-metiltiotetrazol grubunun bulunması ise sefamandol, sefotetan, sefoperazon ve moksalaktamın disülfiram benzeri yan etkilerinden ve protrombin zamanı uzamasından sorumludur⁽⁷⁾.

Penisilinler gibi sefalosporinler de bakteri duvarının yapısında bulunan PBP'lere bağlanarak ve böylece peptidoglikan sentezini inhibe ederek antibakteriyel etki gösterirler. Genel olarak kullanıma ilk giren, sonraları 1.kuşak olarak sınıflandırdığımız sefalosporinlerin *Staphylococcus aureus* PBP'lerine karşı ilgisi, sonra gelecek olan kuşaklardan çok daha fazladır. Bir başka deyişle antistafilokoksik etkinliği en fazla olan sefalosporinler 1.kuşak, yani en eski sefalosporinlerdir. Sefuroksim, sefamandol ve sefonisidin içinde yer aldığı 2.kuşak sefalosporinler, Gram negatif bakterilerin beta-laktamazlarına 1.kuşaktan daha dayanıklıdır ve en dayanıklısı da sefuroksimdir.

1980 ile başlayan yıllar, 3.kuşak sefalosporinlerin doğduğu yıllardır. Önce sefotaksim (Claforan), sonra seftizoksim (Cefizox), seftriakson (Rocephin), sefoperazon (Cefobid) ve seftazidim (Fortum) dünya ve Türkiye ilaç pazarlarında yerlerini almışlar; ilk ANKEM Kongrelerinin oluşmasına ve yerleşmesine de katkıda

bulunmuşlardır. Gerçekten 3.kuşak parenteral sefalosporinlerin geniş spektrumları ile antimikrobik kemoterapide yeni bir dönem başlattıklarını söyleyebiliriz. Bu yeni ve parlak dönemin heyecanını, çeşitli infeksiyon hastalıklarının tedavisinde elde edilen başarılı sonuçları o dönemin hem uluslararası dergilerinde yayınlanan makalelerde, hem de uluslararası kongrelere ve ilk ANKEM kongrelerine sunulan bildirilerde görmek mümkündür. Antibiyotik tedavisi tarihine 3.kuşak parenteral sefalosporinlerin başlıca katkıları şöyle sıralanabilir:

- Ampisiline dirençli suşlar dahil, 1.kuşak sefalosporinlere dirençli *Haemophilus influenzae* suşlarının 3.kuşak sefalosporinlere duyarlı olması, solunum sistemi hastalıklarının ve çocukluk çağı menenjitlerinin tedavisinde yeni bir pencere açmıştır.
- Penisilinaz yapan *Neisseria gonorrhoeae* 3.kuşak sefalosporinlere duyarlı olduğu için gonore tedavisi çok kolaylaşmıştır.
- 1.kuşak sefalosporinlere dirençli olan *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Providencia*, *Morganella*, *Proteus vulgaris* gibi Gram negatif bakteriler 3.kuşak sefalosporinlere duyarlı oldukları için bu antibiyotikler özellikle hastane infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek haline gelmiştir (İn-vitro duyarlı gözüken *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* suşlarının klinik kullanım sürecinde dirençli hale geldikleri daha sonra anlaşılabilecektir).
- Pek çok antibiyotiğe dirençli olan *Pseudomonas aeruginosa*'nın sefoperazona ve özellikle seftazidime duyarlı olması, bu bakterinin yol açtığı hastane infeksiyonlarının tedavisinde çok önemli bir olanak sağlamıştır.
- Sefoperazon dışındaki 3.kuşak sefalosporinlerin, 1. ve çoğu 2.kuşak sefalosporinlerin tersine, inflamasyonlu meninkslerden beyin omurilik sıvısına çok iyi geçebilmeleri bakteriyel menenjit tedavisini tamamen değiştirmiş ve sağkalım oranını yükseltmiştir.

Parenteral 3.kuşak sefalosporinler arasında klinik kullanıma ilk giren, sefotaksimdir. Streptokoklara ve Gram negatif bakterilere bakterisid etki göstermesi yanında beyin omurilik sıvısına yeterli düzeyde geçebilmesi bakteriyel menenjit başta olmak üzere, toplum ve hastane kökenli ağır infeksiyonların tedavisinde büyük

kolaylık sağlamıştır. Seftriakson, bu özelliklere ek olarak, böbrek ve karaciğer yoluyla atılabilmesi, uzun yarılanma ömrünün menenjit ve çok ağır infeksiyonlar dışında günde tek doz uygulamaya olanak vermesi gibi farmakokinetik özellikleri sayesinde son 25 yılın belki de en uzun süre gündemde kalan antibiyotığıdır. Uzun yarılanma ömrü, pnömoni, osteomyelit, infektif endokardit gibi hastaneye yatışı gerektiren infeksiyonların hastane dışında da tedavi edilebilmesine olanak sağlamıştır. Tek dozla gonorenin tedavi edilebilmesi, hastaların doktora gitmesine bile gerek bırakmamaktadır!

Sefbuperazon, sefmenoksim, sefpiramid, sefrulodin gibi 3.kuşak parenteral sefalosporinlerin ömrü kısa olmuş, ama seftazidim anti-psödomonal etkinliği sayesinde yıllarca hastane infeksiyonlarında ve febril nötropheninin ampirik tedavisinde başarı ile kullanılmıştır. Bazı sefalosporinlerin sahneden çekilmesi ise daha önce olmuştur: Sefoperazon, klinik kullanımda anti-psödomonal etkinliğinin beklenenden daha zayıf olduğunun görülmesi ve beyin-omurilik sıvısına geçişinin yetersiz olması; moksalaktam kanama komplikasyonlarının sıklığı nedeniyle daha kısa ömürlü olmuşlardır. Sefoperazona, beta-laktamazlara karşı dayanıklılığını arttırmak amacıyla bir beta-laktamaz inhibitörü olan sulbaktam eklenmesi, son yıllarda, bir başka dirençli bakteri olan *Acinetobacter*'in sulbaktama duyarlı suşlarının yol açtığı infeksiyonların tedavisinde kullanılmasını sağlamıştır.

Çoğu Gram negatif bakteriyi kapsayan geniş antimikrobik etkinlikleri ile 3.kuşak parenteral sefalosporinler, özellikle hastane infeksiyonlarının tedavisinde, yıllarca ilk seçenek olarak kalmışlardır. Nozokomiyal pnömoni, nozokomiyal sepsis, post-operatif infeksiyonlar, üriner sistem infeksiyonları, intra-abdominal infeksiyonlar gibi hayatı tehdit eden pek çok durumda başarıyla kullanılmışlardır. Ancak bu yoğun kullanım, kimi zaman gereksiz ve aşırı kullanıma, bu kötü kullanımın istenmeyen sonuçlarına, tedavi sırasında veya hastane ortamında dirençli bakterilerin seçilmesine, Gram negatif bakterilerde aşırı beta-laktamaz yapımına yol açmıştır^(2,6,7). Bu tehlikeye ilk kez yine ANKEM kongrelerinde dikkat çekilmiştir⁽⁸⁾. 5. ANKEM kongresinin yapıldığı 1990 yılında, yoğun parenteral

sefalosporin kullanımının tehlikesini ve alınması gereken önlemleri vurgulamak için bir panel düzenlenmiştir⁽⁴⁾. Aynı yıl İstanbul Tıp Fakültesinde konuya dikkat çekmek üzere bir meslek içi eğitim programı başlatılmıştır⁽³⁾. Ancak, 1980'li yılların sonlarında klinik kullanıma giren ve "DNA giraz enzimini inhibe ettiği için asla direnç gelişmez" diye lanse edilen oral fluorokinolonların da katkısı ile *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* gibi en sık infeksiyon etkeni olan Gram negatif çomaklar, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) diye adlandırdığımız olağanüstü güçlü silahlar geliştirmişlerdir. Bu silahların, 3.kuşak sefalosporinleri tahttan indirdiğini söyleyebiliriz⁽¹³⁾.

Sonraki yıllarda iki parenteral sefalosporin daha geliştirilmiştir: Sefmetazol ve sefepim. Sefmetazol, bir 2.kuşak sefalosporindir; antimikrobik spektrumu ve klinik indikasyonları sefoksitin gibidir. Böbrek yoluyla, % 70'i değişmeden atılır ve böbrek yetmezliğinde dozu ayarlamak gerekir. Sefoksitine benzeyen anaerob etkinliği nedeniyle abdominal ve jinekolojik infeksiyonlar öncelikli kullanım alanlarıdır.

Sefepim, 1994 yılında geniş antimikrobik spektrumu ve AmpC grubu beta-laktamazlara dayanıklı olması nedeniyle 4.kuşak sefalosporin olarak lanse edilmiş olsa da, aslında geniş spektrumlu bir 3.kuşak sefalosporin olarak kabul edilmelidir⁽⁵⁾. Gerçekten, stafilokoklara 1.kuşak sefalosporinler kadar değil, ancak bir 3.kuşak sefalosporin olan sefotaksim kadar etkilidir; anti-psödomonal etkinliği de seftazidim kadardır. Sefepim, 1997 yılında FDA tarafından pnömoni, komplike intraabdominal infeksiyonlar, komplike üriner infeksiyonlar, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Diğer parenteral sefalosporinlerden farklı olarak, C-3 pozisyonunda pozitif yüklü bir kuaterner-amonyum grubu içermesi, Gram negatif bakterilerin dış membranından daha kolay ve daha hızlı penetrasyonunu sağlar; C-7 pozisyonundaki yan zincire bir 2-aminotiazolilasetamido grubunun girmesi de sefepimi değişik beta-laktamazlara karşı daha dayanıklı kılar. Sefepim, 12 saatte bir 1-2 gram uygulanır; ağır infeksiyonlarda doz aralığı 8 saate kadar kısaltılabilir. Kreatinin klirensi < 60 ml/dakika olanlarda doz aralığı 24 saate çıkarı-

lır ve doz azaltılır⁽¹⁰⁾. Diğer 3.kuşak sefalosporinlere dirençli olan *Enterobacter* ve *Citrobacter* türleri sefepime duyarlı olabilir. Seftazidime dirençli *P.aeruginosa* suşları da sefepime duyarlı bulunabilir. Ne var ki, bu geniş etki spektrumu metisiline dirençli stafilokokları, enterokokları, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* ve *Listeria monocytogenes*'i kapsamaz.

Sefepim streptokoklar ve metisiline duyarlı stafilokoklar kadar *P.aeruginosa*'ya da etkili olması nedeniyle halen febril nötropeninin ampirik tedavisinde ilk seçenekler arasında yer almaktadır. Ancak, pazarlama sonrası araştırmalar sırasında epileptik nöbet, myoklonus, ensefalopati gibi istenmeyen etkilerin bildirilmesi endişe yaratmış, 2002 yılında FDA preparata nörotoksositeye dikkati çeken bir uyarı eklemiştir. Nörotoksosite riski, böbrek yetmezliği olan hastalarda daha da yüksektir⁽¹⁾.

Son yıllarda yayınlanan iki meta-analiz de sefepimin etkinlik ve güvenliğinin sorgulanmasına yol açmıştır^(12,15). Febril nötropenik hastalarda tedavinin 30. gününde toplam mortalite üzerine seçilmiş olan ampirik antibiyotiğin katkısını irdeleyen ve 33 araştırmayı değerlendiren meta-analiz, sefepim alan hastalarda 30 günlük toplam mortalitenin diğer antipsödomonal beta-laktamlara oranla daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur⁽¹²⁾. Değişik infeksiyonların tedavisinde sefepim ile diğer beta-laktamların etkinliğini karşılaştıran 38 klinik araştırma dahil, toplam 57 çalışmayı irdeleyen diğer meta-analiz de, sefepim kullanan gruplarda mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermiştir⁽¹⁵⁾. Bu sonuçların elbette değişik nedenleri olabilir. FDA ve sefepim (Maxipime) üreticisi olan Bristol-Meyers-Squibb, konunun aydınlatılması için veri toplamayı sürdürmektedirler. Bugüne kadar, FDA'nın bağımsız meta-analitik araştırmalarında sefepim ile karşılaştırma ilaçları arasında 30 günlük toplam mortalite açısından fark bulunmamıştır; halen sefepimin bilinen indikasyonlarında bir değişiklik veya kısıtlama yapılmasına da gerek görülmemiştir⁽¹⁾.

ANKEM'in 25. yılı olan 2010 yılında, ufukta 5.kuşak sefalosporinler gözükmemektedir: Seftobiprol ve seftarolin. Sefalosporinlerin "5. sınıfa geçmesi" demek, bir sefalosporinin Gram negatif etkinliğinden ödün vermeden, anti-

psödomonal etkinliğinden bir şey kaybetmeden metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) dahil, Gram pozitif patojenlere de etkili olması demektir. Seftobiprol, böyle bir sefalosporindir^(1,14). Bütün beta-laktam antibiyotikler gibi sefalosporinler de *mecA* geni tarafından kodlanan PBP-2a yapısındaki hedef değişikliği nedeniyle MRSA'ya etkisizdir. Seftobiprol ise, sadece MRSA'daki PBP-2a'ya değil, penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*'nin PBP-2x, *E.coli* ve *P.aeruginosa*'nın PBP-3'üne de kolayca bağlanabilme özelliğine sahiptir⁽¹⁾. Ön maddesi olan seftobiprol-medokaril, plazma esterazları tarafından aktif seftobiprole dönüştürülür. Böbrek yoluyla, büyük kısmı metabolize edilmeden atılır. Böbrek fonksiyonları normal olanlarda önerilen doz 8-12 saat arayla 500 mg olup 30 dakika-2 saatlik iv infüzyon şeklinde uygulanır. Böbrek yetmezliğinde doz azaltılmalıdır. Karaciğerde metabolize edilmediği için karaciğer yetmezliğinde doz değişimi gerekmez⁽¹⁾.

Seftobiprol, MSSA ve MRSA, metisiline duyarlı ve dirençli koagülaz-negatif stafilokoklar, penisiline dirençli suşlar dahil *S.pneumoniae*, ampisiline duyarlı *Enterococcus faecalis*'e etkilidir ama *Enterococcus faecium*'a etkisizdir⁽¹⁾. Gram negatif patojenlere etkinliği AmpC beta-laktamazlara dayanıklı oluşu ile paralellik gösterir ve seftriakson ile sefepim arasındadır. Sefepim ve seftazidim gibi anti-psödomonal etkinliği vardır. GSBL üreten bakteriler ise etki spektrumunun dışında kalır. *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Acinetobacter* türlerine de etkisizdir. Stafilokok beta-laktamazlarına dayanıklıdır ama GSBL, karbapenemaz ve OXA-10 beta-laktamazlar tarafından parçalanır⁽¹⁾. MRSA ve duyarlı Gram negatif patojenleri kapsayan geniş etki spektrumu ile seftobiprol, komplike deri-yumuşak doku infeksiyonlarından kemik-eklem infeksiyonlarına, nozokomiyal pnömoniden febril nötropeniye kadar birçok ağır infeksiyonun tedavisinde yeni bir umut ışığı olarak gözükmemektedir. Kanada ve İsviçre'de ruhsat almış olan seftobiprol, ABD'de FDA tarafından ruhsat için değerlendirme aşamasındadır.

Seftarolin, MRSA üzerine etkinliği olan bir diğer yeni parenteral sefalosporindir. Ön maddesi olan seftarolin fosamil, damar içi uygulanır ve hidrolize olarak aktif madde olan seftarolin

açığa çıkar. Faz 2 ve faz 3 klinik çalışmaları devam etmektedir; bu çalışmalarda böbrek fonksiyonu normal bireylerde kullanılan doz 12 saatte bir 600 mg olup 1 saatlik infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Kreatinin klirensi 30-50 ml/dakika olanlarda 12 saatte bir 400 mg verilmesi önerilmektedir⁽¹⁾.

Seftarolinin Gram negatif etki spektrumu seftobiprole oranla biraz daha dardır ve seftriakson gibidir⁽¹⁴⁾. Gram pozitif etkinliği ise çok daha kapsamlıdır: Vankomisine orta duyarlı *S. aureus* suşları seftaroline duyarlı bulunmuştur ve bu suşlar için MİK₉₀ değeri linezolid gibidir⁽¹⁴⁾. GBSL üreten *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Proteus mirabilis* seftaroline dirençlidir. Non-fermentatif bakterilerden *P.aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* suşlarında direnç saptanmıştır⁽¹⁴⁾. *S.maltophilia* dirençlidir. *E.faecalis* üzerine etkisi zayıftır; *E.faecium*'a etkisizdir. Buna karşılık *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *H.influenzae* üzerine etkinliği mükemmeldir. Bu etki spektrumu ile seftarolin pnömoni, bakteriyemi, endokardit, kemik-eklem infeksiyonları gibi etyolojisi MRSA dahil Gram pozitif patojenlerin yer aldığı toplum ve hastane kökenli infeksiyonların tedavisinde etkin bir antibiyotik olmaya adaydır; febril nütropeninin ampirik tedavisinde ise iyi bir aday gibi gözükmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Bazan JA, Martin SI, Kaye KM: Newer beta-lactam antibiotics: Doripenem, ceftobiprole, ceftaroline, and cefepime, Infect Dis Clin N Am 2009;23(4):983-96.
2. Czachor JS, Gleckman RA: Third-generation cephalosporins: a plea to save them for specific infections, Postgraduate Med 1989;85(4):169-76.
3. Çalangu S, Eraksoy H: Hangi sefalosporin? Niçin? Ne zaman? İstanbul Tıp Fakültesi Antibiyotik Kontrol Komisyonu Antibiyotik Bülteni 1990 (Mart):4-7.
4. Çalangu S, Eroğlu L, Akalın E et al: Hastanede antibiyotik kullanım politikası, ANKEM Derg 1990;4(3):324-48.
5. Ennis DM, Cobbs CG: The newer cephalosporins. Aztreonam and imipenem, Infect Dis Clin North Am 1995;9(3):687-713.
6. Faro S: Antibiotic prophylaxis, Obstet Gynecol Clin North Am 1989;16(2):279-89.
7. Goldberg DM: The cephalosporins, Med Clin North Am 1987;71(6):1113-33.
8. Gür D, Akalın HE, Baykal M: Gram-negatif bakterilerin sefalosporin grubu antibiyotiklere direncinde beta-laktamaz enzimlerinin rolü, ANKEM Derg 1987;1(2):121-2.
9. Hayes MV, Orr DC: Mode of action of ceftazidime: affinity for the penicillin-binding proteins of Escherichia coli K12, Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus, J Antimicrob Chemother 1983;12(2):119-26.
10. Martin SI, Kaye KM: Beta-lactam antibiotics: Newer formulations and newer agents, Infect Dis Clin N Am 2004;18(3):603-19.
11. Patel IH, Kaplan SA: Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in man, Am J Med 1984;77(4C):17-25.
12. Paul M, Yahav D, Fraser A et al: Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, J Antimicrob Chemother 2006;57(2):176-89.
13. Pitout JDD, Laupland KB: Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern, Lancet Infect Dis 2008;8(3):159-66.
14. Ritchie DJ, Alexander BT, Finnegan PM: New antimicrobial agents for use in the intensive care unit, Infect Dis Clin N Am 2009;23(3):665-81.
15. Yahav D, Paul M, Fraser A et al: Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis, Lancet Infect Dis 2007;7(5):338-48.