

1986'DAN GÜNÜMÜZE KARBAPENEMLER

Lütfiye MÜLAZIMOĞLU

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
lmulazimoglu@yahoo.com

ÖZET

Karbapenemler, beta-laktam ailesi içerisinde yer alan en potent antibiyotiklerdir. İmipenem ve meropenem geniş etki spektrumu ve diğer beta-laktam ajanların kullanımını sınırlayan direnç mekanizmalarının üstesinden gelme özellikleri ile 1985'den bu yana çoklu-dirençli etkenlerin düşünüldüğü ciddi nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde güvenle kullanılagelmektedir. 2001 yılında günde tek doz olarak ve intramüsküler de kullanılabilen ertapenemin kullanıma girmesi ile toplum kökenli polimikrobiyal ciddi enfeksiyonların tedavisinde yeni bir seçenek oluşmuştur. Antipsödomonal etkinliği daha bariz olan doripenem ise bu bakteriye karşı direnç gelişimini indüklememek açısından da umut vaat etmektedir. Metisilin dirençli stafilokoklara da etkili karbapenem araştırmaları devam etmektedir.

Anahtar sözcükler: beta-laktamaz, doripenem, ertapenem, karbapenem

SUMMARY

Carbapenems: From 1986 Till Now

Carbapenems are the most potent antibiotics in beta-lactam antibiotic family. Imipenem and meropenem, with their broad spectrum activity and with their stability against most beta-lactamases, were widely used in the treatment of severe nosocomial infections since 1985 without serious adverse events. In 2001 ertapenem, once a day and also intramuscularly when needed, is introduced and a new option in the treatment of polymicrobial severe community acquired infections is established. More potent a new carbapenem against *Pseudomonas aeruginosa*, doripenem, has also the lowest in-vitro rate of emergence of resistant *P.aeruginosa*. Carbapenems also active against methicillin resistant staphylococci are under investigation.

Keywords: beta-lactamase, carbapenem, doripenem, ertapenem

1976'dan bu yana gündemde olan karbapenemler beta-laktam antibiyotik grubunun en geniş spektrumlu ve en potent üyeleridir. Karbapenemleri diğer beta-laktam antibiyotiklerden ayıran kimyasal farklılık beta-laktam halkasındaki tiyazolidinik ekinde 4. pozisyonunda sulfon yerine karbon içermeleridir. İmipenem ve meropenemin 1980'li yıllardan bu yana ciddi enfeksiyonlarda güvenle kullanımını takiben 2001 yılında ertapenem ve daha sonra doripenemin ve diğer üyelerin gruba dahil olması ile karbapenem grubu genişleme göstermiştir.

Karbapenemler hem plazmid kökenli hem de kromozom kökenli beta-laktamazlara dayalıdır. Ancak son dönemlerde karbapenemleri parçalayan metallo-beta-laktamaz ve serin karbapenemazların ortaya çıkışı endişe uyandırmaktadır^(3,8).

Etkinlikleri genel olarak şu mikroorganizmaları kapsamaktadırlar^(2,12):

- Gram negatif mikroorganizmalar (beta-

laktamaz üreten *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas aeruginosa* -genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten mikroorganizmalar dahil-

- Anaeroblar (*Bacteroides fragilis* dahil)
- Gram pozitif organizmalar (*Enterococcus faecalis* ve *Listeria* dahil).

Yine bilinmelidir ki kromozomal olarak karbapenemi hidrolize eden bir enzimi olan *Stenotrophomonas maltophilia*'ya ve *Burkholderia cepacia*, *Enterococcus faecium*, metisilin dirençli stafilokoklara ve JK difteroidlere etkileri yoktur^(2,12).

Pseudomonas aeruginosa dış membran proteinlerinde değişiklik gerçekleştirerek karbapenemlere dirençli hale gelebilir⁽¹¹⁾.

Karbapenemler etki spektrumuna göre aşağıdaki gibi sınıflanabilir⁽¹⁰⁾:

Grup 1 karbapenemler	Grup 2 karbapenemler	Grup 3 karbapenemler
Nonfermentatif Gram negatif çomaklara karşı sınırlı aktivite, toplum kökenli infeksiyonlar için uygun	Nonfermentatif Gram negatif çomaklara karşı da etkili nozokomiyal infeksiyonlar için uygun	Grup 2'ye ek olarak MRSA aktivitesi
Ertapenem Panipenem	İmipenem Meropenem Biapenem Doripenem	CS-023 (araştırma aşamasında)

Oral karbapenemler ise sanfetrinem, DZ-2640, CS-834 ve GV-129606'dir.

Türkiyede kullanımda olan karbapenemlerin genel özellikleri şunlardır:

İmipenem: Karbapenemlerin en erken örneği olan imipenem bir N-formimidoyl tienamisinidir. Tıpkı panipenem gibi proksimal renal tubullerde insan dehidropeptidaz I (DHP-I) enzimi ile inaktive olduğundan bu enzimi inhibe eden silastatin ile birlikte uygulanmaktadır. İmipenem-silastatin tedavisinin en önemli yan etkisi merkezi sinir sistemi toksisitesi olup altta yatan böbrek yetersizliği olan hastalarda daha bariz olmak üzere mental durum değişikliği, myoklonus ve kasılmalar şeklinde tezahür edebilir⁽¹⁾.

Meropenem: Meropenem imipeneme etki spektrumu olarak benzetmekle birlikte 1-beta-metil grup ve 2-tiopirolidinil eki dolayısı ile DHP-I'e dayanıklı hale gelmiştir ve uygulamada silastatine gerek yoktur. Merkezi sinir sistemi yan etkileri daha azdır; bu nedenle menenjit gibi bizzat merkezi sinir sisteminin tutulduğu hastalıklarda da 3 aylıktan itibaren indikasyon almıştır^(2,6).

Ertapenem: Ertapenem 2001 yılında geliştirilmiş, 1-beta-metil karbapenemdir. İmipenem ve meropeneme kıyasla daha dar spektrumludur. *Enterobacteriaceae*'ye ve anaeroblara etkilidir, ancak özellikle *P.aeruginosa*, *Acinetobacter*, enterokoklar ve penisilin dirençli pnömokoklara etkili değildir. Uzun yarı ömrü ve yüksek oranda proteine bağlanma gibi farmakokinetik özelliklerinden dolayı günde bir kez uygulamaya olanak vermektedir. İntravenöz veya anestetik madde ilavesi ile intramüsküler uygulanabilir⁽⁹⁾.

Doripenem: Doripenem (S-4661) de bir 1-beta-metil karbapenemdir. Meropeneme ben-

zer aktivitede olmakla birlikte *P.aeruginosa*'ya in-vitro olarak daha etkili görünmektedir. Valproik asid kullanan hastalarda valproik asid serum düzeyini düşürmektedir. Komplike üriner sistem ve intra-abdominal infeksiyonlarda ve nozokomiyal pnömönide kullanılmaktadır^(4,7).

Karbapenem kullanımının doğru indikasyon, doğru karbapenem, doğru dozaj ve süre ve doğru uygulama şekli ile optimize edilmesi gereklidir⁽⁵⁾. Aksi uygulamalar kullarımdaki en potent antimikrobiyal grubunu dahi tehdit eder sonuçlara yol açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Calandra, G, Lydick, E, Carrigan, J Weiss L, Guess H: Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: Experience with imipenem/cilastatin. Am J Med 1988;84(5): 911-8.
2. Kattan JN, Villegas MV, Quinn JP: New developments in carbapenems, Clin Microbiol Infect 2008;14(12):1102-11.
3. Le J, Castanheira M, Burgess DS, McKee B, Iqbal R, Jones RN: Clonal dissemination of Klebsiella pneumoniae carbapenemase KPC-3 in Long Beach, California, J Clin Microbiol 2010;48(2): 623-5.
4. Mandell L: Doripenem: a new carbapenem in the treatment of nosocomial infection, Clin Infect Dis 2009;49(Suppl 1):S1-3.
5. Masterton RG: The new treatment paradigm and the role of carbapenems, Int J Antimicrob Agents 2009;33(2):105-10.
6. Nicolau DP: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem, Clin Infect Dis 2008;47 (Suppl 1):S32-40.
7. Paterson DL, Depestel DD: Doripenem, Clin Infect Dis 2009;49(2):291-8.
8. Poirel L, Naas T, Nordmann P: Diversity, epidemiology, and genetics of class D beta-lactamases,

- Antimicrob Agents Chemother 2010;54(1):24-38.
9. Shah PM: Parenteral carbapenems, Clin Microbiol Infect 2008;14(Suppl 1):175-80.
 10. Şenol E: Karbapenemlerin yeni açılımları, ANKEM Derg 2009;23(Ek 2):14-6.
 11. Tam VH, Chang KT, Abdelraouf K et al: Prevalence, resistance mechanisms, and susceptibility of multidrug-resistant bloodstream isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, Antimicrob Agents Chemother 2010;54(3):1160-4.
 12. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L et al: Comparative review of the carbapenems, Drugs 2007;67(7):1027-52.