

## KARBAPENEMLERİN YENİ AÇILIMLARI

Esin ŞENOL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA  
esin.esenol@gmail.com

### ÖZET

Karbapenemler, beta-laktam ailesi içinde yer alan ve 20 yıldan uzun süredir ciddi infeksiyonların tedavisinde güvenle kullanılan, bilinen en potent antibiyotiklerdir. Geniş etki spektrumu ve diğer beta-laktam ajanların kullanımını kısıtlayan direnç mekanizmalarını aşan özellikleri ile başlıca çoklu-dirençli etkenlerin düşünüldüğü hastane kökenli infeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadırlar.

Ancak 2001 yılında kullanıma giren ertapenem, karbapenemlerin tedavi konumlandırılmasında yeni bir açılıma neden olmuştur. İmipenem, meropenem ve doripenemden farklı olarak, nonfermentatif Gram negatif çomakları dışlayan kısıtlı etki spektrumuna karşın, günde tek doz kullanım üstünlüğü ve aerob, anaerob etkenlere karbapenemlerin etkinliği ile özellikle polimikrobiyel floranın etken olduğu ciddi toplumsal-kökenli infeksiyonlarda kullanılmak üzere konumlandırılan ilk karbapenem olmuştur. Ayaktan parenteral tedavi, cerrahi profilaksi ise ruhsat alanları dışında konumlandırılabilceği yeni alanlar olarak düşünülmektedir.

**Anahtar sözcükler:** beta-laktamazlar, ertapenem, karbapenemler

### SUMMARY

#### Future Potential Uses for Carbapenems

Carbapenems are the members of beta-lactam family which are known as the most potent antibiotics with a history of safety and efficacy that exceeds 20 years. They are stable to resistance mechanisms causing widespread resistance to most beta-lactam antibiotics with broad spectrum of activity which makes them important therapeutic options for the treatment of nosocomial serious infections.

However, a new member, ertapenem, developed in 2001, which shares the activity of other carbapenems against most species but less activity against clinically significant nonfermenters with the advantage of once daily regimen, is the first carbapenem that is considered as the first line therapeutic option for serious community acquired infections. Further potential uses include outpatient/home parenteral therapy and surgical prophylaxis.

**Keywords:** beta-lactamases, carbapenems, ertapenem

Karbapenemler, günümüzde kullanılmakta olan antibiyotikler arasında bilinen en etkin antibiyotik sınıfıdır. Etki spektrumları; ciddi infeksiyon etkeni olan *Enterobacteriaceae* (dirençli olanlar dahil), anaeroplara, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp.'yi kapsamaktadır ve bu infeksiyonların tedavisinde önemli sorun olan, GSBL ve kromozomal AmpC beta-laktamaz enzimlerine dirençlidirler<sup>(7)</sup>. Geniş etki spektrumu ve direnç sorununu aşan yapıları, bu antibiyotikleri, ciddi infeksiyonların tedavisindeki en önemli seçenek haline getirmektedir.

Yirmi yıldan uzun süredir klinik kulla-

nımda olan bu grubun üyelerinden, imipenem, meropenem ve ertapenem ülkemizde kullanımdadır. Panipenem, biapenem ve faropenem Japonya'da kullanımda, doripenem ise ABD'de onay aşamasında olan bu sınıfın diğer üyeleridir.

Ertapenemin geliştirilmesi ve kullanıma girmesi ile karbapenemler homojen bir grup olmaktan çıkmıştır. Bu nedenle karbapenemlerin, antibakteriyel etkinlik ve kullanım alanlarına göre, yeni bir sınıflandırma sistemi önerilmektedir<sup>(9)</sup>. Bu sistemde; *P.aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* ve *Acinetobacter* spp. gibi

nonfermentatif Gram negatif çomaklara etkisi kısıtlı olan ve toplumsal kökenli infeksiyonlarda kullanımı önerilenler Grup 1 karbapenemler olarak tanımlanmakta ve bu grupta ertapenem yer almaktadır. Ertapenem, nonfermentatif çomaklar dışında, GSBL ve AmpC yapanlar dahil, karbapenemlerin etki spektrumunu korumaktadır. Grup 2 karbapenemler, nonfermentatif çomaklara da etkili ve daha çok hastane kökenli infeksiyonlarda kullanılan imipenem, meropenem ve doripenemi kapsamaktadır. Geliştirilmekte olan metisilin-dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'a etkili yeni üyeler (PZ-601) için ise Grup 3 karbapenemler tanımlaması yapılmaktadır. Ertapenem, 2001 yılında geliştirilmiş, 1-beta-metil karbapenemdir. İmipenem ve meropenemden uzun bir yarı ömüre sahip olması ve proteinlere yüksek oranda bağlanması, günde tek doz kullanımını mümkün kılmaktadır<sup>(3)</sup>.

Diğer karbapenemlerden farklı olarak, ertapenemin, Gram negatif nonfermentatiflere kısıtlı etkinliği nedeniyle bu etkenlerin düşünüldüğü ciddi nozokomiyal infeksiyonların empirik tedavisinde kullanımı önerilmemektedir. Ancak, imipenem ve meropenem gibi GSBL yapan *Enterobacteriaceae* ve anaeroplara etkilidir. Gram negatif çomaklarda penisilin-bağlayıcı-proteinlere bağlanma sırası ve in-vitro etkinliği meropenem gibi olup imipenemden daha düşük MİK konsantrasyonları söz konusudur<sup>(6)</sup>.

Bu nedenle, toplumsal-kökenli pnömoni, komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, komplike üriner infeksiyon ve toplumsal-kökenli komplike karın içi infeksiyonlar gibi aerob ve anaerob etkenlerle gelişen ve özellikle polimikrobiyel olduğu düşünülen toplumsal-kökenli komplike bakteriyel infeksiyonların empirik tedavisinde önemli bir seçenek olarak düşünülmektedir<sup>(5)</sup>.

Yapılan başlıca klinik çalışma alanları intraabdominal infeksiyonlar, toplumsal-kökenli pnömoni, komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, akut pelvik infeksiyonlar ve komplike üriner sistem infeksiyonlarıdır. Karşılaştırma ilacı olarak, metronidazol ile veya tek başına seftriakson ve piperasilin/tazobaktam kullanılmıştır<sup>(8)</sup>. Çok-merkezli, randomize olan bu çalış-

malarda hem klinik hem bakteriyolojik yanıt analizleri yapılmış ve karşılaştırma ilacı ile eşitlik hesaplanmıştır. Ertapenemin, çalışmaların yapıldığı alanlarda empirik kullanım için onayı bulunmaktadır.

Ayrıca yapılan bir çalışmada; ertapenem, elektif kolorektal cerrahi profilaksisinde sefotendan daha etkin bulunmuştur<sup>(4)</sup>.

Ertapenem için seftriaksonun tek-dozluk rejimini kullanan karbapenem tanımlaması yapılmaktadır. Aslında bu özellikleri ile hastane kökenli infeksiyonlar için saklanan karbapenemlerden daha yaygın ve erken kullanım söz konusudur. Kullanımın önerilen düzeyde yaygınlaşması ile en önemli kaygı, karbapenemlerin kullanımını kısıtlayabilecek, karbapenemaza bağlı direncin yaygınlaşması olasılığıdır. Şu ana kadar elde edilen veriler ve in-vitro çalışmalar, ertapenem kullanımının imipenem veya meropeneme dirençli suş gelişimine neden olmadığını göstermektedir<sup>(2)</sup>.

Avrupa/Avusturalya ve Amerikan araştırmaları ertapenemin, sefalosporin dirençli *Enterobacteriaceae* suşlarının çoğuna etkisini koruduğunu göstermiştir<sup>(10)</sup>.

Aynı zamanda yapılan çalışmalar ertapenemin, piperasilin-tazobaktam ve imipenemden daha maliyet-etkin olduğunu göstermektedir<sup>(1)</sup>.

Farmakokinetik özellikleri ertapenemin hem intravenöz (iv) hem intramuskuler (im) formülasyonlarında günde tek doz 1 g kullanımını mümkün kılmaktadır. Ancak im formu Amerika'da onaylı olup Avrupa'da onaylı değildir .

Ertapenemin farmakokinetik özellikleri ve etki spektrumu nedeniyle, klinik kullanım onayı aldığı alanlar dışında önemli bir potansiyel kullanımının, ayaktan parenteral tedavi (APAT) olduğu düşünülmektedir. Özellikle Gram negatif etkenlere bağlı, sefalosporin ve kinolon direnç sorunu olasılığı bulunan osteomyelitin, ertapenem ile APAT yaklaşımından yarar görecektir önemli bir alan olduğu düşünülmektedir. Bir diğer potansiyel kullanım alanı düşük risk kategorisinde olup APAT adayı kabul edilen nötropenik hastalardır.

Ertapenemin AmpC-dereprese suşlar ile GSBL yapan suşlara etkinliği, bu izolatlar tanımlandığında, hedeflenmiş tedavilerde ve GSBL

yapan suşlarla hastane salgınlarında kullanımını mümkün kılmaktadır. Bu durumlarda, hem kullanım kolaylığı hem maliyet-etkinliği ile diğer karbapenemlere tercih edilebileceği düşünülmektedir.

Ayrıca hem abdominal hem jinekolojik cerrahi için tek-dozluk profilaksi uygulamalarında yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Ancak, endikasyon alanları dışındaki kullanımlar için hem 6 haftadan uzun kullanımlarda toksisite hem ekolojik izlem çalışmalarının tamamlanması gerekmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Acuna C: Ertapenem, the first group 1 carbapenem, *Drugs* 2005;41(Suppl A):1-16.
2. Goff DA, Mangino JE: Ertapenem: no effect on aerobic gram-negative susceptibilites to imipenem, *J Infect* 2008;57(2):123-7.
3. Hammond ML: Ertapenem: a group 1 carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties, *J Antimicrob Chemother* 2004;53(Suppl 2):S7-9.
4. Itani KM, Wilson SE, Awad SS, Jensen EH, Finn TS, Abramson MA: Ertapenem versus cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery, *N Engl J Med* 2006;355(25):2640-51.
5. Kattan JN, Villegas MV, Quinn JP: New developments in carbapenems, *Clin Microbiol Infect* 2008;14(12):1102-11.
6. Livermore DM, Sefton AM, Scott GM: Properties and potential of ertapenem, *J Antimicrob Chemother* 2003;52(3):331-44.
7. Masterton RG: The new treatment paradigm and the role of carbapenems, *Int J Antimicrob Agents* 2009;33(2):105-10.
8. Nicolau DP: Carbapenems: a potent class of antibiotics, *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(1):23-37.
9. Shah PM, Isaacs RD: Ertapenem, the first of a new group of carbapenems, *J Antimicrob Chemother* 2003;52(4):538-42.
10. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L et al: Comparative review of the carbapenems, *Drugs* 2007;67(7):1027-52.

*Genel Oturum 2 sunuları*

**HASTANE İNFEKSİYONLARINDA GÜNCELLEME**

“Türk Hastane İnfeksiyonları ve Kontrolü Derneği” tarafından düzenlenmiştir.

Yöneten: **Sercan ULUSOY**

- Hastane infeksiyonlarında güncelleme: Kavramlarda nereden başladık, nereye geldik ?  
**Selma KARABEY**
- Etkenler nasıl değişti? Elimizde ne kaldı ?  
**Yeşim TAŞOVA**
- Pediatrik ve yenidoğan hastane infeksiyonlarında güncelleme  
**Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU**