

## SEFALOTİNDEN, SEFTOBİPROLE, SEFTAROLİNE

Fatma Şebnem ERDİNÇ

SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ANKARA  
seberd67@yahoo.com

### ÖZET

*Seftobiprol ve seftarolin MRSA'ya etkili sefalosporinlerdir. Sefalosporinler içinde 5. kuşak olarak sınıflandırılırlar. MRSA'ya etkili sefalosporinler, diğer sefalosporinlere kıyasla daha özgün bir etki sergilerler. Seftobiprol ve seftarolin, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olan çok sayıda hastayı içeren çalışmalarda vankomisine benzer etki göstermişlerdir. Seftobiprol Pseudomonas aeruginosa'ya seftazidime benzer etki gösterir. Her iki ilaç toplum kaynaklı pnömonide, geniş hasta serilerinde etkili bulunmuştur.*

**Anahtar sözcükler:** sefalosporinler, seftarolin, seftobiprol

### SUMMARY

#### Old Friends, New Visitors: From Cephalothin to the Fifth Generation Cephalosporins

*Ceftobiprole and ceftaroline are cephalosporins with anti-MRSA activity. They are classified as 5th generation cephalosporins. The MRSA-active cephalosporins have unique activity compared with other cephalosporins. Ceftobiprole and ceftaroline have been reported to have similar effects to those obtained with vancomycin in the large number of patients with complicated skin and skin structure infections. Ceftobiprole also has activity against strains of Pseudomonas aeruginosa that is similar to that of ceftazidime. Both drugs were shown to be effective in large patient series of community-acquired pneumonia.*

**Keywords:** ceftaroline, ceftobiprole cephalosporins

İnfeksiyon hastalıkları, 1940'lardan önce cerrahi drenaj, antiseptikler, gümüş bileşikler veya arsenikle tedavi edilmeye çalışılırken, 20. yüzyılın ikinci yarısında antibiyotiklerin kullanılması hekimlerin mucizevi başarılarına imza atmıştır. Öncelikle penisiline hızla direnç geliştiren stafilokoklar ve ardından streptokoklar gibi kullanım sonrası karşılaşılan dirençli etkenler mucizenin kalıcı olmadığını göstermiştir<sup>(14)</sup>.

Günümüzde ise antibiyotiklerin yaygın kullanımı hastanelerde olduğu gibi toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da büyüyen bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Beta-laktam grubu antibiyotikler direncin sorun oluşturduğu sınıflardan biridir<sup>(11)</sup>.

Sefalosporinler altı üyeli dihidrotiazin halkasına bağlı bir beta-laktam halkası içerirler. Klinik kullanıma giren ilk sefalosporin (1964) sefalotindir. Beta-laktam halkasının yedinci pozisyonunda yapılan değişiklikler antimikrobik etkinlik spektrumunu değiştirir. Dihidro-

tiazin halkasının üçüncü pozisyonuna yapılan eklemeler ve bu pozisyonadaki değişiklikler ise farmakokinetik özellikleri değiştirir. Güncel olarak yapılan sınıflandırma, kısmen mikrobiyolojik etkilerine bağlı olarak yapılan beş gruptan oluşmaktadır. Birinci kuşak sefalosporinlerin öncelikli etki hedefi Gram pozitif bakterilerdir. İkinci kuşak ise Gram negatif çomaklara karşı etkileri artırılmış, Gram pozitif koklara karşı ise değişken etkiye sahip ilaçları kapsar. Sefamisinler ikinci kuşak içinde yer alır ve Gram negatif anaerobik bakterilere de etkilidirler. Üçüncü kuşak sefalosporinler, Gram negatif çomaklara karşı daha fazla etkili, bazıları Gram pozitif koklara daha az etkilidir. Dördüncü kuşak ise beş grubun içinde en geniş spektruma sahiptir. Beşinci kuşakta metisilin dirençli *Staphylococcus aureus'*a (MRSA) etkili seftarolin ve seftobiprol yer almaktadır<sup>(1)</sup>.

MRSA'ya etkili sefalosporinler, diğer sefalosporinlere kıyasla daha özgün bir etki sergiler-

ler. MRSA'ya ve ampisiline duyarlı *Enterococcus faecalis*'e karşı mükemmel etki gösterirler<sup>(3,6)</sup>. Diğer taraftan bu ilaçların Gram negatif bakterilere karşı üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere benzer etkileri de vardır. Bu grupta ilk onay alan ilaç (Kanada, Ukrayna ve İsviçre) seftobiprolmedokaril, seftobiprolün prodrug formudur. Seftarolininfosamil ise seftarolinin prodrug formudur<sup>(1)</sup>. Seftobiprol, AmpC beta-laktamaz ile inaktivasyona seftarolinden daha dirençlidir<sup>(10)</sup>.

### Seftobiprol

Seftobiprol medokaril intravenöz uygulanan bir yeni sefalosporindir. PBP-2a'ya etkisi yanında penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* suşlarında bulunan PBP-2x'e, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* PBP-3'e de etki gösterir<sup>(2)</sup>.

İlk olarak Kanada ve İsviçre'de onay almış ancak sonra çekilmiştir. Amerika ve Avrupa'da onay süreci devam etmektedir.

Seftobiprol medokaril intravenöz uygulama sonrasında plazmada hızla seftobiprole dönüşür. Proteine bağlanma % 16-38 arasında bildirilmiştir. Uygulama dozu günde iki veya üç kez 500 mg infüzyon olarak verilir<sup>(2)</sup>.

Toplum kaynaklı pnömoni etkenlerine karşı etkili bulunan ilaç, atipik pnömoninin dışlanabildiği 706 hastayı içeren çok merkezli bir çift-kör randomize çalışmada seftriakson (linezolid var veya yok) ile karşılaştırılmış, benzer etkinlikte bulunmuştur<sup>(8)</sup>.

Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarına yönelik etkisi, çok merkezli bir çift-kör randomize çalışmada vankomisin ve seftazidim kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır<sup>(9)</sup>. Bu çalışmada 828 hastanın 547'sine seftobiprol monoterapisi uygulanmış, Gram pozitif ve Gram negatif etkenlere bağlı komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonunda vankomisin ve seftazidim kombinasyonu kadar etkili ve güvenilir bulunmuştur.

### Seftarolin

Seftarolininfosamil toplum kaynaklı pnömoni ve akut bakteriyel deri infeksiyonlarında kullanım için onay alan intravenöz sefalosporindir<sup>(2)</sup>. MRSA, vankomisin dirençli *S.aureus*, van-

komisin orta duyarlı *S.aureus* (VISA), heterodirençli vankomisin orta duyarlı *S.aureus* (hVISA)'a etkilidir. Ekim 2010'da FDA onayı almıştır. Ürün monografında yer alan endikasyonlar arasında streptokok ve Gram negatif bakteri infeksiyonları da bulunmaktadır.

İlaç PBP-2a ile MRSA'ya etki eder. Serum yarılanma ömrü 2.6 saat, proteine bağlanma % 20, idrarla atılma % 75 olarak bulunmuştur. Dozu günde iki kez 600 mg intravenöz infüzyon olarak verilmektedir<sup>(2)</sup>.

Seftarolin, toplum kaynaklı pnömoni ile hastaneye yatış gerektiren ancak yoğun bakıma yatış gerektirmeyen hastaları içeren bir faz III (FOCUS 1) çalışmada seftriakson ile karşılaştırılmış ve benzer etkiye ve güvenilirliğe sahip olduğu görülmüştür<sup>(5)</sup>. Bu çalışmada her iki gruba da klaritromisin verilmiştir. Diğer bir faz III çalışmada (FOCUS 2) da benzer etki gösterilmiştir<sup>(7)</sup>.

Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında kullanımı ise iki faz III üç çalışmada (CANVAS 1 ve CANVAS 2) vankomisin ve aztreonam kombinasyonu ile karşılaştırılmış, benzer etki ve güvenilirliğe sahip olduğu görülmüştür<sup>(4,13)</sup>.

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST), minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) duyarlılık sınırları standardında seftarolin de yer almaktadır<sup>(12)</sup>. *Enterobacteriaceae* için MİK sınırı 0.5 mg/L, 5 mcg disk içeriği ile zon çapı 23 mm olarak belirtilmiştir. *Staphylococcus* spp. için metisilin duyarlı suşların seftaroline de duyarlı bildirilebileceği ifade edilmiş, MRSA için MIC sınırı 1 mg/L, 5 mcg disk içeriği ile zon çapı 20 mm olarak gösterilmiştir. MİK sınırı *S.pneumoniae* için 0.25 mg/L, *Haemophilus influenzae* için ise 0.03 mg/L olarak belirtilmiştir. Farmakokinetik/farmakodinamik olarak, Gram negatif etkenleri hedefleyen ve tür ayrımı yapılmadan verilen MİK sınırı, günde iki kez 600 mg intravenöz infüzyonla, 0.5 mg/L olarak gösterilmiştir.

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, AmpC beta-laktamaz ve karbapenemaz oluşturan etkenlere yönelik olarak yeni bir beta-laktamaz inhibitörü ile kombinasyon arayışı gündemdedir. Beta-laktam olmayan bir beta-laktamaz inhibitörü avibaktam (NXL-104), etki

spektrumunu genişletmek amacıyla seftobiprole ile kombinasyonu araştırılan deneysel bir ilaçtır<sup>(2)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Andes DR, Craig WA. Cephalosporins, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed." s.323-39, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, PA (2010).
2. Bazan JA, Martin SI, Kaye KM. Newer beta-lactam antibiotics: doripenem, ceftobiprole, ceftaroline, and cefepime, *Med Clin North Am* 2011;95(4):743-60.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2011.03.009>  
PMid:21679790
3. Brown SD, Traczewski MM. In vitro antimicrobial activity of a new cephalosporin, ceftaroline, and determination of quality control ranges for MIC testing, *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(3):1271-4.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01021-08>  
PMid:19114671 PMCid:2650548
4. Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH et al. on behalf of the CANVAS 1 investigators. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections, *J Antimicrob Chemother* 2010;65(Suppl 4):41-51.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq254>  
PMid:21115454
5. File TM Jr, Low DE, Eckburg PB et al. On behalf of the FOCUS 1 investigators. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia, *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Suppl 3):iii19-32.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr096>  
PMid:21482566
6. Jones RN, Deshpande LM, Mutnick AH, Biedenbach DJ. In vitro evaluation of BAL9141, a novel parenteral cephalosporin active against oxacillin-resistant staphylococci, *J Antimicrob Chemother* 2002;50(6):915-32.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkf249>  
PMid:12461013
7. Low DE, File TM Jr, Eckburg PB et al. on behalf of the FOCUS 2 investigators. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia, *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Suppl 3):iii33-44.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr097>  
PMid:21482568
8. Nicholson SC, Welte T, File TM Jr et al. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation, *Int J Antimicrob Agents* 2012;39(3):240-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.11.005>  
PMid:22230331
9. Noel GJ, Bush K, Bagchi P, Ianus J, Strauss RS. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections, *Clin Infect Dis* 2008;46(5):647-55.  
<http://dx.doi.org/10.1086/526527>  
PMid:18225981
10. Queenan AM, Shang W, Kania M, Page MG, Bush K. Interactions of ceftobiprole with beta-lactamases from molecular classes A to D, *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(9):3089-95.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00218-07>  
PMid:17591851 PMCid:2043179
11. Rice LB. Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to beta-lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones, *Mayo Clin Proc* 2012;87(2):198-208.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.12.003>  
PMid:22305032 PMCid:3498059
12. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 3.1, (2013) <http://www.eucast.org>. Erişim tarihi: 05.04.2013.
13. Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH et al. on behalf of the CANVAS 2 investigators. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections, *J Antimicrob Chemother* 2010;65(Suppl 4):iv53-65.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq255>  
PMid:21115455
14. Zinner SH. Antibiotic use: present and future, *New Microbiol* 2007;30(3):321-5.  
PMid:17802919

*Eş Zamanlı Oturum: Panel 11 sunularından*

### **KRONİK HEPATİTLERE GÜNCEL BAKIŞ**

Yöneten: **Fehmi TABAK**

- Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi  
**Selma TOSUN**
- Kronik hepatit C'de güncel tedavi  
**Fehmi TABAK**