
KARBAPENEMLER ve MONOBAKTAMLAR

Prof. Dr. Volkan KORTEN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

İmipenem ve meropenem, karbapenem grubuna dahil beta-laktam antibiyotikler olup tüm antibiyotikler içerisinde en geniş spektruma sahiptirler (1). Streptokoklara, metisiline duyarlı stafilokoklara, anaeroblara ve *Pseudomonas* dahil gram-negatif nozokomiyal patojenlere etkindirler. Buna karşılık metisiline dirençli stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar ve grup JK difteroidler karbapenemlere dirençlidir. Tedavi esnasında *P. aeruginosa* karbapenemlere direnç geliştirebilir. Bu genellikle permeabilite azalması şeklinde olmaktadır ve izolat başlangıçta duyarlı ise diğer antipsödomonal penisilin ve sefalosporinlere duyarlılığını devam ettirir. *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* ve *Flavobacterium* tipik olarak karbapenemlere dirençlidir. Enterokoklara ve bazı *Pseudomonas*'lara karşı karbapenem-aminoglikozid kombinasyonları sinerjistik bakterisidal aktivite gösterirler. Karbapenem-kinolon kombinasyonları ise bazen *Pseudomonas*'a karşı sinerji gösterebilmektedir. Her iki ilacın da serumdaki yarı ömrü 1 saattir. Renal yolla atılırlar, safraya çok az geçerler ve minimal fekal flora değişikliklerine yol açarlar. Normal renal fonksiyonları olan hastalarda imipenemin önerilen dozu 6 saatte bir 500 mg'dır. Pnömoni, osteomyelit ve nötrope-nide günlük doz genellikle 3-4 g'a yükselmektedir. Maksimum doz 4 gramı geçmez. Meropenemin ise önerilen dozu 8 saatte bir 0.5-1 g'dır. Menenjitte ise maksimal doz 6 grama yükseltilebilmektedir. İmipenemin en önemli yan etkileri infüzyon yeri problemleri, bulantı-kusma, diare, döküntü, ilaç ateşi ve konvülsiyondur. Bulantı-kusma genellikle infüzyon esnasında gelişmektedir. Bu nedenle ilaç yavaş infüzyonla verilmek zorundadır. Buna karşılık meropenem yavaş IV bolus olarak verilebilmektedir. İmipenem konvülsiyona yol açabilen bir ilaçtır ve menenjitte, santral sistem lezyonları olan, konvülsiyon öyküsü olan ve yetersiz doz ayarlaması yapılmış renal yetmezlikli hastalarda bu risk daha da artmaktadır.

Yine konvülsiyon eşiğini azaltan teofilin, kinolon, metronidazol, gansiklovir ve siklosporin gibi ilaçlarla kombine kullanılırken dikkatli olunması gerekmektedir. Meropenemin en sık yan etkileri de diare, bulantı-kusma, döküntü, kaşıntı, hafif ALT ve AST yükselmesidir. Meropenemin çalışmalarda imipenemden belirgin olarak daha az bulantı-kusma ve konvülsiyona yol açtığı gösterilmiştir. Karbapenemler penisilin allerjik hastalarda yüksek oranda çapraz reaksiyon gösterirler. Her iki ilaç da renal yetmezlikli hastalarda belirgin doz azaltması gerekmektedir.

Aztreonam, yalnızca aerobik gram-negatif mikroorganizmalara etkilidir. Gram-pozitif ve anaeroblara etkisi yoktur. Aztreonam sefalosporinleri parçalayan beta-laktamazlardan etkilenir. Ülkemizde son yıllarda hastane patojenleri arasında sefalosporinlere paralel olarak aztreonama da önemli oranda direnç saptanmıştır. Başta *Pseudomonas* infeksiyonları olmak üzere ciddi infeksiyonlarda 6 ile 8 saatte bir 2 g dozda kullanmak gerekmektedir. Genel dozu 8 saatte bir 1 g'dır. Penisilin allerjik hastalarda güvenle kullanılabilir. Majör renal ve ototoksiste içermediğinden birçok kişi aztreonamı emin bir aminoglikozid alternatifi olarak düşünmektedir. Ancak aminoglikozidler gibi gram-pozitif etkileri yoktur, beta-laktam ajanlarla birlikte kullanıldığında sinerjistik etki göstermez ve iki beta-laktam ajanın kombinasyonu benzer direnç mekanizmalarına açık olduklarından genellikle anlamsızdır.

Karbapenemler birçok çalışmada febril nötropenik hastaların başlangıç tedavisinde tek başına, daha önceden etkinliği gösterilmiş monoterapi rejimleri (örneğin seftazidim) ve yüksek riskli hastalarda altın standard kabul edilen antipsödomonal sefalosporin veya penisilin + aminoglikozid kombinasyonları ile karşılaştırılmış ve benzer etkinlikte bulunmuşlardır (2-12). İmipenem birçok çalışmada tek

başına, aminoglikozid kombinasyonları ile veya vankomisinle kombine olarak diğer ilaçlarla karşılaştırılmıştır (2). Çalışmaların çoğunda kullanılan imipenem dozu günde 3 veya 4 gramdır. Ancak bu dozlarda genellikle karşılaştırıldığı diğer rejimlerden daha fazla bulantı-kusma ve konvüziyona yol açtığı gözlenmiştir (2-5). Meropenemde ise böyle bir yan etki profili izlenmemektedir. M.D. Anderson Kanseri Merkezi'nde değişik zamanlarda imipenemle yapılan çalışmalarda tek başına yüksek ve düşük doz imipenem, aminoglikozid ve vankomisin kombinasyonlarının sonuçları değerlendirilmiştir (6). Genellikle cevap oranları benzer bulunmuştur (%70-77). Düşük doz imipenem 6 saatte bir 500 mg, yüksek doz ise 500 mg/m²'den oluşmaktadır. Yüksek doz imipenem-vankomisin kombinasyonunun, pnömonili ve mikroorganizmanın gösterilemediği dökümanite infeksiyonlarda düşük doz imipenem-vankomisin kombinasyonundan daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Gram-negatif organizmalar ile infekte hastalarda ise yüksek doz imipenem-amikasin kombinasyonu yüksek doz monoterapiye göre daha iyi cevap oluşturma eğilimindedir. Bu değerlendirme sonucunda komplike olmayan ve pnömonisiz hastalarda düşük doz imipenemin etkin ve emin bir şekilde kullanılabilceği sonucuna varılmıştır (6).

EORTC tarafından yapılan en büyük monoterapi çalışmasında meropenem, seftazidim + amikasin ile karşılaştırılmış ve sırası ile %56 ve %52 başarılı bir sonuç elde edilmiştir (7). Ülkemizde de Febril Nötropeni Grubu tarafından gerçekleştirilen daha küçük çaplı çok merkezli bir çalışmada da benzer bir sonuca ulaşılmıştır (8). Meropenem ile imipenemi karşılaştıran tek bir küçük çalışmada, her iki ilaç da 8 saatte bir 1 g dozda kullanılmıştır. Cevap oranları eşit olmakla birlikte imipenem daha fazla bulantı ve kusmaya yol açmıştır (4). Birçok çalışma antipsödomonal sefalosporin veya penisilinlerin tek başına başlangıç tedavisinde kullanılabilceğini göstermesine rağmen, bazı çalışmalar kullanılacak ilacın gram-pozitif etkinliği olması gerektirdiğini göstermektedir (9). Yine kendi deneyimlerimiz ülkemizde çok yaygın bulunan ESBL üreten enterik basiller (*Klebsiella* ve *E. coli*) nedeni ile karbapenem dışı monoterapilerin başlangıçta iyi sonuçlar verseler de daha sonra önemli oranda "breakthrough" bakteremiyle sonuçlandığını göstermektedir. Karbapenemlerin başlangıç tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılabilirdikleri gösterilmiş olmasına rağmen diğer monoterapiler ile karşılaştırıldıklarında geniş spektrumları nedeni ile beklenildiği gibi daha az

modifikasyon ihtiyacına yol açmamaktadırlar (10). Gerçek hayatta karbapenemler daha çok başlangıç tedavisinde modifikasyona ihtiyaç duyulduğunda sıklıkla kullanılmaktadır (11). Bu amaçla tek antibakteriyel ilaç olarak veya kombinasyon içinde kullanılabilmeleri mümkündür. Karbapenemlerin ülkemizde de en geniş spektruma sahip antibakteriyel ajanlar olmaları gerçeği ve hastane patojenlerindeki direnç de gözönüne alınarak başlangıç tedavisi yerine tedavi modifikasyonlarında kullanılmalarının daha uygun olduğu söylenebilir. Bu şekilde kullanıldıkları birimlerdeki febril nötropenili hasta popülasyonunda daha sınırlı bir çoklu direnç problemi ile karşılaşılması olasılığı beklenmelidir. Zaten başlangıç tedavisinde karbapenem kullanılan bir hastanın daha sonra antibakteriyel modifikasyon gerektiğinde hangi ilaçla yapılacağı ciddi bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır.

Aztreonam sınırlı sayıda çalışmada febril nötropeni tedavisinde kullanılmıştır. Sadece gram-negatif spektrumu nedeni ile başka bir beta-laktam veya glikopeptid ile kombinasyonu gerekmektedir. Aztreonam-vankomisin ile imipenem-vankomisin karşılaştırıldığı bir çalışmada polimikrobiyal infeksiyonlarda beklenildiği gibi sorunla karşılaşmıştır (12). Çift beta-laktam kombinasyonlarının çapraz direnç sorunu nedeni ile tercih edilen bir seçenek olmaması yüzünden aztreonamın febril nötropeni de çok sınırlı bir yeri bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hellinger WC, Brewer NS. Carbapenems and monobactams: Imipenem, meropenem, and aztreonam. Mayo Clin Proc 1999;74:420-34.
2. Deane NB, Tate H. A meta-analysis of clinical studies of imipenem-cilastatin for empirically treating febrile neutropenic patients. J Antimicrob Chemother 1996;37:975-86.
3. Biron P, Fuhrmann C, Cure H, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia. CEMIC (Study Group of Infectious Diseases in Cancer). J Antimicrob Chemother 1998;42:511-8.
4. Shah PM, Heller A, Fuhr HG, et al. Empirical monotherapy with meropenem versus imipenem/cilastatin for febrile episodes in neutropenic patients. Infection 1996; 24:480-4.
5. Bodey G, Abi-Said D, Rolston K, Raad I, Whimbey E. Imipenem or cefoperazone-sulbactam combined with vancomycin for therapy of presumed or proven infection in neutropenic cancer patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:625-34.

6. Raad II, Abi-Said D, Rolston KV, Karl CL, Bodey GP. How should imipenem-cilastatin be used in the treatment of fever and infection in neutropenic cancer patients? *Cancer* 1998;82:2449-58.
7. Cometta A, Calandra T, Gaya H, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1108-15.
8. Akova M, Akan H, Korten V, et al and Meropenem Study Group of Turkey. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: A prospective randomised multicentre trial in patients without previous prophylactic antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 1999;13:15-9.
9. Rolston KV, Berkey P, Bodey GP, et al. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1992;152:283-91.
10. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: A randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13:165-76.
11. Engervall P, Gunther G, Ljungman P, et al. Imipenem/cilastatin monotherapy as salvage treatment in febrile neutropenic patients. *J Chemother* 1996;8:382-6.
12. Raad II, Whimbey EE, Rolston KV, et al. A comparison of aztreonam plus vancomycin and imipenem plus vancomycin as initial therapy for febrile neutropenic cancer patients. *Cancer* 1996;77:1386-94.