

Ertapenem: Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonları İçin Yeni Bir Antibiyotik Seçeneği

Filiz Yıldırım, Kadriye Kart Yaşar, Gönül Şengöz, Semra Sandıkcı, Özcan Nazlıcan

Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Yazışma Adresi : Haseki-aksaray 34300 İstanbul – Türkiye

Tel: 0212-5294400 / 2115 **Cep:** 05324663609 **e-mail:** kadriyeyasar@hasekihastanesi.gov.tr

ÖZET:

Giriş: Komplike üriner sistem enfeksiyonlarının (ÜSE) tedavisi, eğer etken mikroorganizma genişlemiş spektrumlu b laktamaz (GSBL) salgılıyorsa, güçlü antimikrobiallerle parenteral tedaviyi gerekli kılar. Bu çalışmada, yeni bir karbapenem olan ertapenemin komplike ve non-komplike üriner enfeksiyöz patojenlere karşı etkililiği araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarında 2009 yılının ilk 3 ayında üriner sistem enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen 256 suş incelendi. Suşların yarısı komplike, diğer yarısı ise non-komplike üriner enfeksiyonlu hastalara aitti. Konvansiyonel yöntemlerle tanımlanan bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları CLSI önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemiyle araştırıldı.

Bulgular: Her iki grupta en sık izole edilen bakteri *Escherichia coli* olmuştur (sırasıyla 91 ve 92 adet). En fazla GSBL saptanan bakteriler *Klebsiella pneumoniae* ve *E. coli* olarak bulundu. Komplike ve non-komplike ÜSE etkenlerindeki GSBL oranları sırasıyla *E. coli* için %25, %15 ve *K. pneumoniae* için %53, %14 olarak saptandı. İncelenen antibiyotikler açısından (amoksisilin-klavulanik asit, amikasin, seftriakson, siprofloksasin, sefaperazon-sulbaktam, imipenem, piperasilin-tazobaktam) direnç oranları komplike ÜSE etkenlerinde daha yüksek bulunduğu halde ertapenem direnci, her iki grup için de düşük ve benzer oranlarda saptandı.

Sonuç: Ertapenem; GSBL salgılayan bakterilere etkili, geniş spektrumlu, günde tek doz kullanılan yeni bir karbapenemdir. Komplike ÜSE olan olgularda düşük direnç oranları nedeni ile yeni bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ertapenem, bakteriyel direnç, üriner enfeksiyon

SUMMARY:

Ertapenem: A new antibiotic choice for complicated urinary tract infections

Objective: The treatment of complicated urinary tract infections (UTIs) may require the use of a parenteral antimicrobial agent active against the extended spectrum b lactamases-producing urinary pathogens. The activity of ertapenem, a new once-a-day carbapenem, was investigated in pathogens isolated from complicated and non-complicated UTIs.

Material and method: A total of 256 urinary pathogen were studied. The half of the strains were isolated from complicated and the others were from non-complicated UTIs within three months in our laboratory. The antimicrobial susceptibilities of all strains identified by conventional laboratory methods were investigated using the disc diffusion method following the recommendations of CLSI.

Results: The most common pathogen was *E. coli* in each two group (respectively 91 and 92 strains). *Klebsiella pneumoniae* and *E. coli* were the most common ESBL-producing bacteria. ESBL rates in two groups for *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* were 25%, 15% and 53%, 14% respectively. While the resistance rates in complicated UTIs pathogens were higher than non-complicated UTIs pathogens for several antibiotics (amoxycillin-clavulanate, amikacin, ceftriaxone, ciprofloxacin, cephoperazon-sulbactam, imipenem, piperacillin-tazobactam), the ertapenem resistance was low in two groups.

Conclusion: Ertapenem, a new once-a-day, broad spectrum carbapenem which is highly effective on ESBL-producing bacteria, is a good alternative choice for the treatment of complicated UTIs due to low resistance rates.

Key words: Ertapenem, bacterial resistance, urinary tract infection

GİRİŞ

En sık görülen toplum kaynaklı enfeksiyon olan ÜSE, GSBL pozitif suşlarda

artan direnç oranlarıyla yeni tedavi seçeneklerine ihtiyacı artırmaktadır.

Genç, erişkin ve cinsel yönden aktif kadınlarda, sıklıkla *E. coli* ile oluşan non-komplike ÜSE, sık görülmekle birlikte çok sayıda tedavi seçeneğine sahiptir (1). Ancak komplike üriner sistem enfeksiyonları, özellikle de hastane kökenli suşlarla oluştuğunda tedavi seçenekleri çok daralmakta ve parenteral tedavinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu enfeksiyonlara neden olan bakterilerde direnç oranları daha yüksek, tedavi süresi daha uzun ve tedavi başarısızlığı daha sıktır. Ayrıca kültür yapılması ve etkenin eldesi; hem direncin saptanıp rasyonel antibiyoterapinin yapılabilmesi açısından hem de rekürrenslerin takibi açısından gereklidir (2,3).

Ertapenem, uzun etkili 1-*b*-metil karbapenem antibiyotiktir. Gram negatif enterik çomaklara, *C. difficile* dışındaki anaerob bakterilere, Gram pozitif bakterilere etkilidir. Ancak *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerine, MRSA ve enterokoklara etkili değildir. Komplike üriner sistem enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, toplumdaki kazanılmış pnömoniler, intraabdominal ve pelvik enfeksiyonlarda endikedir. Ertapenem, GSBL dahil, kromozomal ya da plazmid aracılıklı sık rastlanılan *b* laktamazlara dayanıklıdır. Uzun yarılanma ömrü günde bir kez kullanıma izin verir (4,5). Çalışmamızda, Türkiye’de yeni ruhsat almış olan ertapenemin komplike üriner sistem enfeksiyonlarındaki etkililiği araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bakteriyel izolatlar

Bu çalışmada, hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına, 2009 yılı ilk 3 ayında üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) düşünülerek gönderilen 256 idrar örneği invitro olarak incelendi. Komplike hastalara ait 130, non-komplike hastalara ait 126 örnekte izole edilen ve konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmış suşlar çalışmaya dahil edildi.

Antimikrobiyal duyarlılık testi

Antibiyotik duyarlılıkları CLSI önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemiyle, GSBL varlığı ise çift disk sinerji yöntemiyle çalışıldı. Suşların amoksisilin-klavunik asit, amikasin, seftriakson, siprofloksasin, sefoperazon - sulbaktam, imipenem, piperasilin-tazobaktam ve ertapenem için antibiyotik duyarlılıkları araştırılmıştır.

BULGULAR

Komplike ve non-komplike hastalardan izole edilen 256 suşun dağılımı **Tablo 1**’de izlenmektedir. Örneklerin 183’ünde *E. coli* (%71) ve 37’sinde *K. pneumoniae* (%14) izole edilmiştir.

Tablo 1: Bakterilerin dağılımları.

	NON-KOMPLİKE	KOMPLİKE
FERMENTATİF n: 236	118	118
<i>E. coli</i>	92	91
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22	15
<i>Enterobacter</i> spp.	0	6
<i>Proteus</i> spp.	4	6
<i>Citrobacter</i> spp.	0	1
NON-FERMENTATİF n: 20	8	12
<i>Pseudomonas</i> spp.	8	8
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	4
TOPLAM	126	130

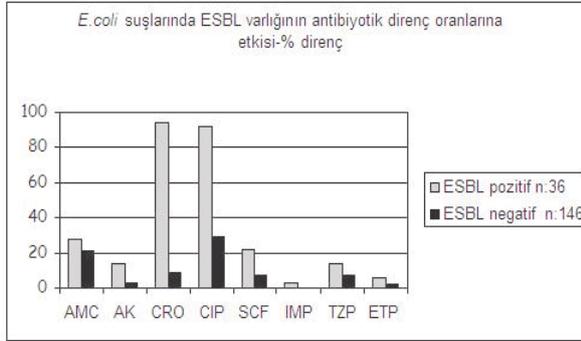
Her iki grupta en sık GSBL saptanan bakteriler *E. coli* ve *K. pneumoniae* olmuştur. Komplike ve non-komplike ÜSE etkenlerindeki GSBL oranları sırasıyla *E. coli* için %25, %15 ve *K. pneumoniae* için %53, %14 olarak saptandı. Komplike ve non-komplike ÜSE’den izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında en fazla direncin seftriakson ve siprofloksasin için olduğu görüldü (**Tablo 2**). Non-komplike örneklerden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında sefoperazon-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam ve imipeneme dirençli suş saptanmazken, komplike ÜSE’li örneklerde %7-14 oranında direnç bulundu.

Tablo 2: Direnç oranları (%).

Direnç oranları (%)	<i>E. coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	Komplike n: 91	Non-komplike n: 92	Komplike n: 15	Non-komplike n: 22
AMC	12	1	27	0
AK	3	5	7	5
CRO	25	16	47	14
CIP	47	36	47	23
SCF	3	1	14	0
IMP	1	0	7	0
TZP	1	0	7	0
ETP	3	2	0	8

182 *E.coli* suşu GSBL varlığının antibiyotik dirençlerine olan ilgisi açısından değerlendirildiğinde GSBL pozitif bulunan 36 suşun daha yüksek direnç oranlarına sahip olduğu görülmüştür (**Grafik 1**).

Grafik 1: GSBL pozitif ve negatif *E.coli* suşlarında antibiyotik direnci sonuçları



TARTIŞMA

Komplike üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde güçlü aktiviteye sahip, geniş ürünler spektruma sahip ve ürünler yolda konsantre olarak atılan antimikrobiyal ajanlara ihtiyaç vardır. Bugün için her bölge, ülke ve hatta kurum için temel ÜSE etkenlerinin duyarlılıklarının ve direnç paternlerinin bilinmesi gerekli ve önemlidir. Bu çalışmada, ertapenemin komplike üriner sistem enfeksiyonlarındaki etkililiği diğer ajanlarla karşılaştırıldı. İzole edilen bakterilerde ertapenemin pek çok antibiyotiğe göre daha duyarlı olduğu görüldü. Ülkemizde GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* kökenlerindeki artış göz ardı edilemeyecek ölçülerdedir (6,7). Bu artış hastane enfeksiyonu etkenleri kadar toplumdan edinilen etkenlerde de söz konusudur. Ayrıca GSBL üreten suşlarda artan oranlarda kinolon direncinin de olması oral ilaç seçeneklerini daraltmaktadır. Çalışmamızda en sık saptanan iki etken mikroorganizma olan *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşları arasında, komplike ÜSE kökenli suşlar daha dirençli bulunmuştur. Komplike ÜSE'li hastalar; hastanede yatan, enstrümantasyon uygulanan ve daha önceden antibiyoterapi alan hastalardır. ÜSE'lerin ampirik tedavisinin vazgeçilmez ilacı olan kinolonlarda görülen direnç ve GSBL oranları dikkat çekecek ölçüde yüksek bulunmuştur. GSBL pozitif hastalarda tedavi

seçenekleri çok daralmaktadır. Bu nedenle de karbapenem kullanımını artmaktadır. Ertapenem sahip olduğu direnç oranları ile iyi bir seçenek olarak görülmüştür. Tamayo ve arkadaşları tarafından 2005 ve 2006 yıllarına ait suşların irdelendiği çalışmada, izole edilen üriner patojenlerin % 3.6'sı, *E. coli* suşlarının ise 4.15'i GSBL pozitif olarak bulunmuştur. GSBL pozitif 279 *E.coli* suşunun dirençleri sırasıyla %14, 5, 0, 1, 82, 0 ve 100'dür (AMC, TZP, IMP, AK, CİP, Ertepenem, CTX). Bu çalışmada IMP ve Ertapenem için MİK50 ve MİK90 değerleri incelenmiş, sırasıyla 0.25 ve 0.5; 0.03 ve 0.06 olarak bulunmuştur (8). Bu çalışmada saptanan GSBL değerleri çalışmamıza göre düşük bulunmuştur. Ancak hem bu çalışmada araştırılan suşlar non-komplike hastalardan izole edilmiştir hem de üçüncü kuşak sefalosporin ve kinolon dirençlerinin bu kadar yüksek bulunduğu bir çalışmada GSBL oranlarının düşük saptanmış olması, GSBL saptama yöntem farklılığı ile ilişkili olabilir. Ayrıca, ülkemizdeki GSBL oranlarının genellikle yüksek olması da çalışmamızdaki GSBL oranları ile Tamayo ve arkadaşlarının çalışmasındaki oranların farklılığı sonucunu açıklayabilir (6,7).

Alhambra ve arkadaşları 315 *E.coli* suşunda direnç oranlarını sırasıyla % 16, 2, 0, 0, 90, 0, 15; GSBL pozitifliğini ise %11 olarak bulmuştur (AMC, TZP, IMP, AK, CİP, Ertepenem, CTX). GSBL pozitif olarak bulunan 111 Enterobacteriaceae suşunun (%23) ise direnç oranları 92, 4, 0, 0, 14, 0 ve 11 olarak bulunmuştur. Bu çalışmadaki GSBL oranları çalışmamızla yakın değerlerdedir. IMP için, GSBL pozitif olanlarda MİK50 değerleri 10 kat ve MİK90 değerleri 4 kat ve Ertapenem için MİK50 değerleri 2 kat daha yüksek ve Ertapenem için MİK90 değerleri yarı yarıya düşük tespit edilmiştir (9). Tomera ve arkadaşları tarafından 2002 yılında komplike üriner enfeksiyonlarda ertapenemin etkililiği ve güvenilirliği; tedaviye cevap alınırsa 3 tam günün ardından de-eskalasyon yapılmak kaydı ile seftriakson ile karşılaştırıldığı 592 hastayı içeren çalışmada klinik yanıt %95 oranında bulunmuştur. En yaygın patojenler

E.coli ve *K.pneumoniae* olarak tespit edilmiştir. Sonlanımlar iki antibiyotik için benzer olarak bulunmuştur (2). Aynı grup tarafından 2004 yılında yapılan çalışmanın devamı niteliğindeki araştırmada ise 850 hasta irdelenmiştir. Hastalar akut piyelonefrit eşlik eden ve akut piyelonefrit olmayan komplike ÜSE olarak ayrılmıştır. Seftriakson ve ertapenem karşılaştırılmış ve her iki grup için sonlanımlar benzer bulunmuştur. Bakteriyel rekürrens ertapenem grubunda %9 ve seftriakson grubunda %8 olarak bulunmuştur (3).

Teng ve arkadaşları GSBL üreten Gram negatif bakterilerle oluşan ciddi enfeksiyonlarda ertapenemi 13 ay boyunca 50 tedavi küründe 47 hastada denemişlerdir. Klinik yanıt %92 olmuştur ve bu enfeksiyonlarda ilk seçenek ilaçlar arasında yer aldığına karar vermişlerdir (10). Lye ve arkadaşları %79'u GSBL üreten *E.coli* ve *K.pneumoniae* ile enfeksiyonu olan 47 hastayı ortalama 11 gün ertapenem ile tedavi ettiler. Klinik cevap %96 olarak gerçekleşti ve ertapenem, kültüre dayalı ilk basamak tedavi için uygun bulundu. Bu kurumda *E. coli*'de %21 ve *K.pneumoniae*'da %51 oranında GSBL varlığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak ampirik karbapenem kullanımı artmış ve sonuçta non-fermentatif bakterilerde buna bağlı karbapenem direnci ortaya çıkmıştır (*A. baumannii* %67 ve *P. aeruginosa* %15). Bu GSBL oranları çalışmamıza benzerdir. Ertapenem hem daha ucuz olması, hem de günde tek doz kullanımı ile "Ayaktan Parenteral Antibiyotik Tedavisi" seçeneğine uygunluğu hem de non fermentatif bakteri direncini modifiye etme şansı olması nedeniyle umut verici bulunmuştur (11). Karbapenem antibiyotiklerde görülen 3 direnç mekanizması vardır. Bunlar, dış membran proteinlerinde değişiklikler ile porin kaybı ve ilacın hücre içine girememesi, efflux pompaları ile ilacın hücre dışına atılması ve metalloenzimlerle ilacın hidrolizidir. Özellikle *Pseudomonas* cinsi bakterilerde imipenem tüketimine bağlı olarak direncin arttığı gösterilmiştir. Ertapenem için ise henüz aktif efflux ile ilacın hücre dışına atılması ya da hücre

içine ilacın girişinin engellenmesi mekanizması henüz tanımlanmamıştır (1). Ama GSBL üreten suşlarda ertapenem MİK değerlerinde artış olduğu gözlenmiştir (12). Ertapenem, dirençli bakterilerle enfekte olan sorunlu hastaların tedavisinde elimizde iyi bir seçenektir.

KAYNAKLAR

1. Wexler HM. *In vitro* activity of ertapenem: review of recent studies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2004; 53: ii11-ii21
2. Tomera KM, Burdman AE, Pamo Reyna OG, Jiang Q, Wimmer WM, Woods GL, Gesser RM, Protocol 014 Study Group. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: Result of of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002; Sept: 2895-2900
3. Wells WG, Woods GL, Jiang O, Gesser RM. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother*, 2004; 53, Suppl. S2, ii67-ii74
4. Nix DE, Majumdar AK, DiNubile MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertapenem: an overview for clinicians. *J Antimicrob Chemother*, 2004; 53 Suppl. S2: ii23-ii28
5. Arguedas A, Cespedes J, Botet AF, Blumer J, Yogev R, Gesser R, Wang J, West J, Snyder T, Wimmer W, for THA Protocol 036 Study Group. Safety and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone in a double-blind study performed in children with complicated urinary tract infection, community-acquired pneumonia or skin and soft-tissue infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2009; 33: 163-167
6. Koksall F, Ak K, Kucukbasmacı O, Samasti M. Prevalence and antimicrobial resistance patterns of extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood cultures in an Istanbul University Hospital. *Chemotherapy*, 2009; 55(4): 293-297

7. Hosoglu S, Gundes S, Kolaylı F, Karadenizli A, Demirdağ K, Günaydın M, Altundiş M, Çaylan R, Uçmak H. Extended-spectrum beta-lactamases in ceftazidime-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in Turkish Hospitals. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 2007; 25(4): 346-350

8. Tamayo J, Orden B, Cacho J, Cuadros J, Gomez-Garces JL, Alos JI. Activity of ertapenem and other antimicrobials against ESBL-producing enterobacteria isolated from urine in patients from Madrid. *Rev Esp Quimioterap*, 2007; 20: 334-338.

9. Alhambra A, Cuadros JA, Cacho J, Gomez-Garces JL, Alos JI. In vitro susceptibility of recent antibiotic-resistant urinary pathogens to ertapenem and 12 other antibiotics. *J Antimicrob Chemother*, 2004; 53: 1090-1094

10. Teng CP, Chen HH, Chan J, Lye DC. Ertapenem for the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacterial infections. *Int J of Antimicrob Agents*, 2007; 30: 356-359

11. Lye DC, Wijaya L, Chan J, Teng CP, Leo YS. Ertapenem for treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing and multidrug-resistant Gram-negative bacteraemia. *Ann Acad Med Singapore*, 2008; 37: 831-834

12. Livermore DM, Oakton KJ, Carter MW, Warner M. Activity of ertapenem (MK-0826) versus Enterobacteriaceae with potent beta-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001; Oct: 2831-2837