



Bir İlaç Monografi: Sefepim-Enmetazobaktam

A Drug Monograph: Cefepime-Enmetazobactam

  Hatice Sınay Ütkü¹, Mustafa Altındış²

¹ Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fak, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD, Kocaeli, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi, Tıp Fak, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıbbi Viroloji BD, Sakarya, Türkiye

ORCID ID: Hatice Sınay Ütkü: <https://orcid.org/0000-0002-8648-2359>, Mustafa Altındış: <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Hatice Sınay Ütkü, **e-posta / e-mail:** utkuhtc@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 01-04-2025

Kabul Tarihi / Accepted: 20-04-2025

Yayın Tarihi / Online Published: 30-04-2025

Sınay-Ütkü H., Altındış M. Bir İlaç Monografi: Sefepim-Enmetazobaktam. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024; 9(1):1-10

Öz

Sefepim-enmetazobaktam, dördüncü nesil sefalosporin olan sefepim ile geniş spektrumlu bir β -laktamaz inhibitörü olan enmetazobaktam kombinasyonundan oluşan yeni bir antibakteriyel ajandır. Bu kombinasyon, özellikle genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) üreten gram-negatif bakterilere karşı etkinliği artırmak amacıyla geliştirilmiştir. Sefepim, güçlü gram-pozitif ve gram-negatif aktivite gösteren bir sefalosporin olmasına rağmen, β -laktamaz üreten patojenlere karşı duyarlılığı sınırlıdır. Enmetazobaktam ise Ambler sınıf A β -laktamazları ve bazı sınıf C β -laktamazlarını inhibe ederek sefepimin etkinliğini önemli ölçüde artırmaktadır. Klinik çalışmalarda, sefepim-enmetazobaktamın özellikle komplike idrar yolu enfeksiyonları ve karın içi enfeksiyonlar dahil olmak üzere çeşitli ciddi enfeksiyonlarda etkinliği gösterilmiştir. FDA ve EMA tarafından belirlenen kriterlere göre, bu kombinasyonun karbapenem direncine sahip *Enterobacterales* suşları üzerinde etkili olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca, geleneksel β -laktam/ β -laktamaz inhibitör kombinasyonlarına kıyasla daha güçlü bir etkinlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir. Sefepim-enmetazobaktam, karbapenemlere alternatif bir seçenek olarak değerlendirilmekte olup, antibiyotik direncinin küresel düzeyde yönetilmesine katkı sağlayabilecek önemli bir ajan olarak öne çıkmaktadır. Bu derlemede, sefepim-enmetazobaktamın farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri, klinik etkinliği, direnç mekanizmaları ve mevcut klinik çalışma verileri detaylı olarak ele alınacaktır.

Anahtar Kelimeler Sefepim-enmetazobaktam, β -laktamaz inhibitörü, antibiyotik direnci, genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz, komplike idrar yolu enfeksiyonları

Abstract

*Cefepime-enmetazobactam is a novel antibacterial agent that combines cefepime, a fourth-generation cephalosporin, with enmetazobactam, a broad-spectrum β -lactamase inhibitor. This combination was developed to enhance efficacy against Gram-negative bacteria producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs). While cefepime exhibits strong gram-positive and gram-negative activity, its susceptibility to β -lactamase-producing pathogens is limited. Enmetazobactam significantly enhances cefepime's activity by inhibiting Ambler class A β -lactamases and certain class C β -lactamases. Clinical studies have demonstrated the effectiveness of cefepime-enmetazobactam in treating severe infections, including complicated urinary tract infections and intra-abdominal infections. According to FDA and EMA guidelines, this combination is considered a potential alternative for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacterales*. Additionally, it has demonstrated a superior efficacy profile compared to traditional β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. Cefepime-enmetazobactam is being evaluated as an alternative to carbapenems, offering a valuable option in the global fight against antibiotic resistance. This review discusses the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, clinical efficacy, resistance mechanisms, and current clinical trial data of cefepime-enmetazobactam in detail.*

Keywords Cefepime-enmetazobactam, β -lactamase inhibitor, antibiotic resistance, extended-spectrum β -lactamases, complicated urinary tract infections

GİRİŞ

Enterobacterales ailesinden olan *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* ve *Enterobacter spp.* ayaktan ve yatan hastalarda sıklıkla karşımıza çıkan patojenlerdendir. Üriner sistem enfeksiyonu etkeni olabildiği gibi hastane kaynaklı ve ventilatör ilişkili pnömoni gibi ağır ve invaziv enfeksiyonlara da sebep olabilmektedir.¹⁻³ Bu enfeksiyonların tedavisinde özellikle geniş spektrumlu sefalosporinler olmak üzere beta-laktam antibiyotiklerinin yaygın kullanımı, bu ajanları hidrolize edebilen ve onları etkisiz hale getiren genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların (GSBL) ortaya çıkmasına yol açmıştır.^{4,5} Buna bağlı olarak 3. ve 4. Kuşak sefalosporinler, aztreonam ve piperasilin-tazobaktam gibi yaygın kullanılan antibiyotikler etkisiz kalmaktadır.^{6,7} GSBL üreten Enterobacterales ailesinden bakteriler Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention/CDC) tarafından ciddi tehdit olarak tanımlanırken⁸ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2024 yılında “Öncelikli Bakteriyel Patojenler” listesinde kritik öncelikli kabul edildi.⁹

GSBL üreten *Enterobacter* kaynaklı ağır enfeksiyonlarda (kan dolaşımı enfeksiyonu gibi) antibiyotik tedavisi olarak karbapenem tercih edilmesinin son yıllarda artmasıyla karbapenem dirençli *Enterobacterales* (KDE), karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* gibi karbapenem dirençli gram negatif enfeksiyonların sıklığı da artmaktadır.¹⁰⁻¹²

Karbapenem dirençli *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* ve *A.baumannii* suşlarını ve üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli *Enterobacterales*, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından acilen yeni tedavilere ihtiyaç duyulan kritik patojenler olarak belirlenmiştir.¹³ Ayrıca, CDC, GSBL üreten ve çoklu ilaç dirençli (ÇİD) *P. aeruginosa*’yı ciddi tehdit olarak tanımlarken, karbapenem dirençli *Enterobacterales* (KDE) ve karbapenem dirençli (KD) *A. baumannii*’yi ise acil tehdit olarak tanımlamıştır.¹⁴

Antibiyotik direnci, modern tıbbi uygulamalar için ciddi

bir tehdit oluşturan önemli bir küresel sağlık sorunu haline gelmiştir.^{15,16} Ayrıca, karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*’in artan prevalansı, çoklu ilaç dirençli enfeksiyonlar için mevcut tedavi seçeneklerini daha da sınırlamıştır. Bu bağlamda, bu direnç zorluklarını çözebilecek yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Dördüncü nesil sefalosporin olan sefepim ile yeni bir beta-laktamaz inhibitörü olan enmetazobaktamı birleştiren sefepim-enmetazobaktam kombinasyonu umut verici bir antimikrobiyal kombinasyondur. Sefepim, kromozomal ve plazmid aracılı AmpC sefalosporinazları ile bazı karbapenemaz enzimlerine karşı bozulmaya karşı geliştirilmiş stabilitesi ile bilinir.¹⁵ Diğer taraftan, enmetazobaktam, geniş spektrumlu beta-laktamazlar ve bazı karbapenemazlar dahil olmak üzere klinik olarak önemli geniş bir beta-laktamaz yelpazesi üzerinde etkinliği olan bir penisilanik asit sülfona beta-laktamaz inhibitörüdür.¹⁵

Sefepim ve enmetazobaktam kombinasyonu, çoklu ilaç dirençli enfeksiyonların tedavisinde birkaç avantaj sunmaktadır. İlk olarak, klinik uygulamada önemli bir zorluk olan geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Enterobacterales* türlerine karşı güçlü bir in vitro etkinlik göstermiştir. İkinci olarak, bu kombinasyon, tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu bazı karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* türlerine karşı da etkinlik göstermiştir.¹⁷

Sefepim-enmetazobaktam, 2024 yılının şubat ayında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından komplike idrar yolu enfeksiyonlarının (KİYE) tedavisi için onaylanmıştır.^{18,19} Ayrıca, Avrupa İlaç Ajansı ve İngiltere Sağlık Ürünleri Düzenleme Ajansı tarafından KİYE, hastane kaynaklı pnömoni (ventilatör ile ilişkili pnömoni dahil) ve bu enfeksiyonlarla ilişkili bakteriyemi tedavisi için onaylanmıştır.^{15,19} Sefepim-enmetazobaktam, çoklu ilaca dirençli gram-negatif enfeksiyonların tedavisinde önemli bir potansiyele sahip umut verici bir antibiyotiktir ve özellikle GSBL üreten patojenlere bağlı enfeksiyonlarda kullanımı

için uygundur.¹⁵

2. FARMAKOLOJİ

2.1. Kimyasal Yapısı

2.1.1. Sefepim

Sefepim, 4. Kuşak bir sefalosporin antibiyotiktir. Geniş spektrumlu aktiviteye sahiptir ve hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilere karşı etkilidir.²⁰ Sefepimin kimyasal formülü şu şekildedir: (C₁₉H₂₄N₆O₅S₂)

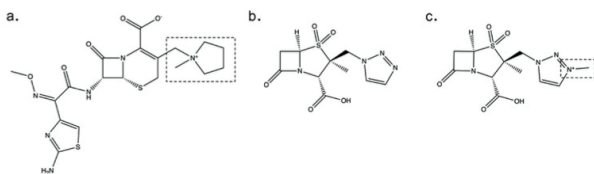
Moleküler yapısı, dihidrotiazin halkasına eklenen bir N-metil-pirolidon grubu içerir.¹⁶ Bu yapı, zwitteriyonik özellikler kazandırır ve ilacın bakteri içine penetrasyonunu artırır.¹⁶

2.1.2. Enmetazobaktam

Enmetazobaktam, yeni bir penisilink asit sülfon bazlı β-laktamaz inhibitörüdür.²¹ Tazobaktam ile yapısal benzerlikler gösterir.¹⁶ Enmetazobaktamın kimyasal formülü şu şekildedir: (C₁₃H₁₅N₃O₆S)

Tiyazol grubuna eklenen bir metil grubu, zwitteriyonik özellikler sağlar ve sefepime benzer şekilde hücre içine penetrasyonunu artırır.¹⁶ Enmetazobaktam, Ambler sınıfı A β-laktamazları ve KPC-2 ve KPC-3 dahil olmak üzere çeşitli β-laktamazları inhibe eder.¹⁶

Şekil 1 de sefepim, tazobaktam ve enmetazobaktamın kimyasal yapısı gösterilmiştir.¹⁶



Şekil 1. Sefepim (a), tazobaktam (b) ve enmetazobaktamın (c) moleküler yapısı. Kesikli kutular, sefepimde N-metil-pirolidon kısmını ve enmetazobaktamda ek metil grubunu vurgular.¹⁶

2.2. Etki Mekanizması

Sefepim-enmetazobaktam, iki farklı mekanizma ile etki gösteren bir antibakteriyel kombinasyondur.

Sefepim, dördüncü kuşak bir sefalosporindir ve bakteriyel hücre duvarı sentezini inhibe ederek etki gösterir. Sefalosporinler, penisilin bağlayıcı proteinlere bağlanarak peptidoglikan çapraz bağlanmasını engeller. Bu da hücre duvarı bütünlüğünün bozulmasına ve bakterinin ölümüne yol açar.²⁰ Sefepim, çoğu gram-pozitif ve gram-negatif bakteriye karşı geniş spektrumlu bir aktiviteye sahiptir.¹⁶ Ancak, bazı beta-laktamazlar tarafından hidrolize edilebilir, bu da etkinliğini azaltır.^{5, 20}

Enmetazobaktam, bir beta-laktamaz inhibitörüdür ve sefepimi beta-laktamazların etkisinden koruyarak çalışır. Enmetazobaktam, beta-laktamazlara geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve onları inhibe eder, böylece sefepimin hidrolize olmasını önler.^{15,16} Özellikle, Ambler sınıf A beta-laktamazlara (SHV, TEM, CTX-M gibi genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar dahil), KPC-2 ve KPC-3'e karşı etkilidir.¹⁶ CTX-M-15'te, Ser70 ve Lys73 arasında çapraz bağlanma oluşturarak enzimi inaktif hale getirdiği gösterilmiştir.¹⁶ Enmetazobaktam, Ambler sınıf C veya D beta-laktamazları inhibe etmez (OXA-1'in kısmi inhibisyonu hariç).¹⁶ Sefepim, zaten sınıf C ve D beta-laktamazlara karşı kararlı olduğundan, bu kombinasyon, sınıf A, C ve D beta-laktamazlara karşı koruma sağlar.¹⁶

Sefepim-enmetazobaktamın etki mekanizması, sadece GSBL üreten Enterobacterales ile sınırlı değildir. İlaç, OXA-48 üreten klinik izolatlarla karşı da aktivite gösterir.¹⁵ Hatta sefepim, OXA-48 gibi enzimleri inhibe edebilir.²¹ Ek olarak, bazı kaynaklar enmetazobaktam'ın KPC-2 ve KPC-3 gibi Class A β-laktamazları inaktive ettiğini belirtmektedir.¹⁶

Yapılan bir çalışmada, sefepim-enmetazobaktamın OXA-48 üreten Enterobacterales'e karşı seftazidim-avibaktama benzer aktivite gösterdiği bulunmuştur.¹⁵ Başka bir çalış-

mada ise, sefepim-enmetazobaktamın seftazidim-avibaktam dirençli KPC varyantlarına karşı düşük MIC değerleri sergilediği gözlemlenmiştir.²⁴ Bu durum, ilacın bu tür dirençli varyantların tedavisinde potansiyel bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.²⁴

Sonuç olarak, sefepim-enmetazobaktam kombinasyonu, sefepimin geniş spektrumlu aktivitesini korurken, enmetazobaktamın beta-laktamaz inhibisyonu sayesinde dirençli bakterilere karşı etkinliğini artırır. Bu kombinasyon, çoklu ilaca dirençli gram-negatif enfeksiyonların tedavisi için önemli bir potansiyele sahiptir.¹⁵

2.3. Farmakokinetik

Sefepim-enmetazobaktamın farmakokinetik özellikleri, sağlıklı gönüllüler ve komplike idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda incelenmiştir.²² Popülasyon farmakokinetik analizlerinde, sağlıklı gönüllüler ve KİYE hastaları arasında sefepim ve enmetazobaktamın Cmax ve EAA değerlerinde anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmiştir.¹⁹

2.3.1. Sefepim

- **Emilim:** Sefepim intravenöz yoldan uygulanır ve oral biyoyararlanımı yoktur.¹⁶
- **Dağılım:** Sefepim, vücutta geniş bir dağılım gösterir. Dağılım hacmi yaklaşık 20 Ldir.^{19,22} Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (%20).¹⁹ Sefepim, epitel astar sıvısına kolayca geçer; EAS:plazma oranı yaklaşık 0.61'dir.¹⁶ Ayrıca beyin omurilik sıvısına da geçer, ancak BOS:plazma oranı düşüktür (0.05-0.34).¹⁶
- **Metabolizma:** Sefepim, kısmen karaciğerde metabolize olur. Dozun yaklaşık %7'si N-metilpirolidinde dönüştürülür ve bu da hızla N-okside dönüştürülür.¹⁹
- **Atılım:** Sefepim, esas olarak böbrekler yoluyla atılır. Dozun yaklaşık %85'i idrarla değişmeden atılır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2.7 saattir.^{19,22}

2.3.2. Enmetazobaktam

- **Emilim:** Enmetazobaktam da IV yoldan uygulanır ve

oral biyoyararlanımı yoktur.

- **Dağılım:** Enmetazobaktam da vücutta geniş bir dağılım gösterir. Dağılım hacmi yaklaşık 25 Ldir. Plazma proteinlerine bağlanmaz.¹⁹ Enmetazobaktam da EAS'ya kolayca geçer; EAS:plazma oranı yaklaşık 0.53'tür.¹⁶
- **Metabolizma:** Enmetazobaktam, ihmal edilebilir düzeyde karaciğer metabolizmasına uğrar.¹⁶
- **Atılım:** Enmetazobaktam da esas olarak böbrekler yoluyla atılır. Dozun yaklaşık %90'ı idrarla değişmeden atılır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2.6 saattir.^{19,22}

2.3.3. Dozaj ve Uygulama

Sefepim-enmetazobaktam, KİYE ve hastane kaynaklı pnömoni tedavisi için onaylanmıştır.¹⁸ Standart doz rejimi, KİYE için her 8 saatte bir 2 g sefepim / 0.5 g enmetazobaktam (2 saatlik infüzyon) ve HKP için her 8 saatte bir 2 g sefepim / 0.5 g enmetazobaktam (4 saatlik infüzyon)'dur.¹⁶

2.3.4. Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir.^{16,22} Kreatinin klerensi <15 mL/dk olan ve hemodiyaliz alan hastalarda hem sefepim hem de enmetazobaktam için doz ayarlaması yapılır.¹⁹

2.3.5. Pediyatrik Hastalar

Pediyatrik hastalarda farmakokinetik veriler henüz tam olarak belirlenmemiştir.²²

2.4. Farmakodinamik

Sefepim-enmetazobaktamın farmakodinamik özellikleri, esas olarak in vitro çalışmalara ve hayvan modellerine dayanmaktadır. Sefepim için temel farmakodinamik parametre, %fT>MİK olarak tanımlanan, dozlama aralığındaki serbest ilaç konsantrasyonunun minimum inhibitör konsantrasyonun üzerinde kaldığı süredir.^{16,23} Enmetazobaktamın farmakodinamiği tam olarak anlaşılmamıştır, ancak sefepimin beta-laktamazlar tarafından hidrolize edilmesini önleyerek etki gösterdiği düşünülmektedir.¹⁶

In vitro çalışmalarda, sefepim-enmetazobaktam, GSBL üreten *Enterobacterales* ve *P. aeruginosa* dahil olmak üzere çok çeşitli gram-negatif bakterilere karşı aktivite göstermiştir.^{15,22,24} Enmetazobaktam, sefepimin aktivitesini, özellikle GSBL üreten suşlara karşı önemli ölçüde artırır.^{15,16} Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, sefepim-enmetazobaktamın GSBL üreten *K. pneumoniae*'nin neden olduğu pnömoni ve diğer enfeksiyonlarda etkili olduğunu göstermiştir.²³

Sefepim-enmetazobaktamın klinik farmakodinamiği ile ilgili çalışmalar hala devam etmektedir. Ancak, mevcut veriler, bu kombinasyonun çoklu ilaca dirençli gram-negatif enfeksiyonların tedavisi için umut verici bir seçenek olduğunu düşündürmektedir.

3. KLİNİK ÇALIŞMALAR

Sefepim-enmetazobaktamın klinik etkinliği, öncelikli olarak komplike idrar yolu enfeksiyonları ve akut piyelonefritli yetişkin hastalarda yapılan ALLIUM adlı bir faz 3 klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışma, sefepim-enmetazobaktamı, piperasilin-tazobaktam ile karşılaştıran, randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmadır.^{19, 22}

Staten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, ALLIUM çalışmasına katılan hastalar 1:1 oranında sefepim-enmetazobaktam veya piperasilin-tazobaktam gruplarına randomize edilmiştir. Başlıca etkinlik sonucu, tedavi sonrası testte (7-10 gün) klinik iyileşme ve mikrobiyolojik eradikasyonun birleşik sonucu olarak tanımlanmıştır.²² Çalışma, sefepim-enmetazobaktamın, piperasilin-tazobaktama göre KİYE tedavisinde non-inferior olduğunu göstermiştir.^{19, 22} Sefepim-enmetazobaktam grubunda %79.1 oranında, piperasilin-tazobaktam grubunda ise %58.9 oranında birleşik başarı elde edilmiştir.²⁵

Keam ve arkadaşlarının çalışmasında belirtildiği gibi, ALLIUM çalışması, çoğunlukla Avrupa'da gerçekleştirilmiştir ve hastaların çoğu beyaz ırktandır. Ayrıca, çalışmaya GSBL üreten gram-negatif patojenlere sahip çok az hasta dahil

edilmiştir.¹⁹

Sefepim-enmetazobaktamın hastane kaynaklı pnömoni, ventilator ile ilişkili pnömoni ve bu enfeksiyonlarla ilişkili bakteriyemi tedavisindeki etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren klinik çalışmalar da mevcuttur.¹⁹ Cefepim/enmetazobactam için yeni ilaç başvurusu yalnızca bu tek faz 3 ALLIUM çalışmasını içeriyordu. Çalışma, mikrobiyolojik mITT kohortunda tedavi testinde genel başarı için birincil etkinlik son noktasının önceden belirlenmiş %10'luk sınırını karşıladı.²²

Pediyatrik hastalarda KİYE için bir faz 2 klinik çalışması da devam etmektedir.¹⁹

Ek olarak, post-marketing sürveyans çalışması, ilaca direnç veya duyarlılığın azalıp azalmadığını izlemek için EXBLIFEP'in piyasaya sürülmesinden sonra 5 yıllık bir süre boyunca Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmıştır. Bu çalışma, Eylül 2029'a kadar tamamlanması planlanmaktadır.²²

Bu çalışmalar, sefepim-enmetazobaktamın çoklu ilaca dirençli gram-negatif enfeksiyonların tedavisi için umut verici bir seçenek olduğunu göstermektedir. Ancak, farklı hasta popülasyonlarında ve farklı enfeksiyon tiplerinde daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

4. ENDİKASYONLAR ve KULLANIM

Sefepim-enmetazobaktam (EXBLIFEP®), aşağıdaki duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu komplike idrar yolu enfeksiyonları dahil olmak üzere piyelonefrit tedavisi için 18 yaş ve üzeri hastalarda endikedir:^{18, 22}

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Proteus mirabilis*
- *Enterobacter cloacae* kompleksi

İlaç dirençli bakterilerin gelişimini azaltmak ve EXBLIFEP'in ve diğer antibakteriyel ilaçların etkinliğini korumak için EXBLIFEP yalnızca duyarlı bakterilerin neden olduğu kanıtlanmış veya şiddetle şüphelenilen enfeksiyonları tedavi etmek veya önlemek için kullanılmalıdır. Kültür ve duyarlılık bilgileri mevcut olduğunda, antibakteriyel tedaviyi seçerken veya değiştirenken bu bilgiler dikkate alınmalıdır.¹⁸

Avrupa'da, sefepim-enmetazobaktam ayrıca hastane kaynaklı pnömoni (ventilatörle ilişkili pnömoni dahil) ve bu enfeksiyonlarla ilişkili bakteriyemi tedavisi için de onaylanmıştır.¹⁹

5. KONTRENDİKASYONLAR

Sefepim-enmetazobaktam kullanımı, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Sefepime, enmetazobaktam veya diğer beta-laktam antibiyotiklere (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, monobaktamlar) karşı ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü: Bu reaksiyonlar arasında anafilaksi, ürtiker, anjiyoödem, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi ve hayatı tehdit edici reaksiyonlar bulunabilir.^{19, 22} Beta-laktam antibiyotikler arasında çapraz duyarlılık olabileceğinden, herhangi bir beta-laktam antibiyotiğe karşı alerjisi olan hastalarda sefepim-enmetazobaktam dikkatle kullanılmalıdır.
- Sefepim-enmetazobaktam için yukarıda belirtilen kontrendikasyonlar dışında başka bir kontrendikasyon bulunmamaktadır. Ancak, bazı durumlarda dikkatli kullanılması gereken özel popülasyonlar vardır:
- Gebelik ve emzirme:** Sefepim-enmetazobaktamın gebelik ve emzirme dönemindeki güvenliliği henüz tam olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle, yalnızca potansiyel yararları potansiyel risklerden fazla ise kullanılmalıdır.²²
- Pediyatrik hastalar:** Sefepim-enmetazobaktamın 2 yaşından küçük çocuklardaki güvenliliği ve etkinliği henüz tam olarak belirlenmemiştir.²² 2 yaşından bu-

yük çocuklarda da kullanımı sınırlı verilerle desteklenmektedir.

- Böbrek yetmezliği:** Sefepim ve enmetazobaktam, esas olarak böbrekler yoluyla atılır. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekebilir.^{19, 22}
- Karaciğer yetmezliği:** Sefepim, kısmen karaciğerde metabolize olur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması genellikle gerekli değildir, ancak dikkatli olunması önerilir.¹⁹

Sefepim-enmetazobaktam kullanmadan önce, hastanın tam bir tıbbi öyküsü alınmalı ve olası kontrendikasyonlar ve dikkat edilmesi gereken durumlar değerlendirilmelidir.

6. YAN ETKİLER

Sefepim-enmetazobaktam genellikle iyi tolere edilir, ancak bazı advers etkiler ortaya çıkabilir. Klinik çalışmalarda en sık görülen yan etkiler şunlardır: ^{16, 18, 19, 22}

Sık görülen yan etkiler (%5 veya daha fazla):

- Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme:** Transaminazlarda ve bilirubinde artış görülebilir. Bu genellikle hafif ve geçicidir.
- Baş ağrısı**
- İnfüzyon bölgesi reaksiyonları:** Flebit, ağrı, şişlik ve kızarıklık gibi reaksiyonlar görülebilir.
- İshal**

Daha az sık görülen yan etkiler:

- Bulantı ve kusma**
- Anemi**
- Hipersensitivite reaksiyonları:** Döküntü, kaşıntı, ürtiker ve anjiyoödem gibi alerjik reaksiyonlar görülebilir. Nadiren anafilaksi gibi ciddi reaksiyonlar da bildirilmiştir.
- Clostridioides difficile* ile ilişkili ishal
- Nörotoksisite:** Sefepim, nöbetler, miyoklonus ve ensefalopati gibi nörolojik yan etkilere neden olabilir. Bu risk, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda

daha yüksektir. Enmetazobaktam ile kombinasyon halinde bu yan etkiler daha az sıklıkta bildirilmiştir.

- **Hemolitik anemi:** Nadir durumlarda, sefepim hemolitik anemiye neden olabilir.
- **Kanama eğilimi:** Sefepim, protrombin aktivitesinde azalmaya neden olabilir ve bu da kanama riskini artırabilir.

Sefepim-enmetazobaktam kullanırken herhangi bir yan etki görülürse, derhal bir sağlık uzmanına başvurulmalıdır.

7. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Sefepim-enmetazobaktam ile bilinen bazı ilaç etkileşimleri şunlardır:²²

- **Aminoglikozidler:** Sefepim-enmetazobaktam ile birlikte aminoglikozidler kullanıldığında nefrotoksisite ve ototoksisite riski artabilir. Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi önerilir.
- **Güçlü diüretikler (örneğin furosemid):** Sefepim ve diğer sefalosporinlerin güçlü diüretiklerle birlikte kullanımı nefrotoksisteye neden olabilir.
- **Probenesid:** Probenesid, sefepimin renal atılımını azaltır ve bu da sefepim plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir.
- **Oral antikoagülanlar:** Sefepim, protrombin aktivitesini azaltabilir ve bu da kanama riskini artırabilir. Oral antikoagülanlarla birlikte kullanıldığında kanama riski daha da artabilir. INR izlemesi yapılmalıdır.

İn vitro çalışmalara göre, enmetazobaktamın CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 veya CYP3A4'ü inhibe etmediği, ancak CYP2E1'i inhibe ettiği gösterilmiştir. Enmetazobaktam, CYP1A2, CYP2B6 veya CYP3A4'ü indüklemeyebilir. İn vitro, enmetazobaktam, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1 veya MATE2-K'nin bir substratı değildir ve P-gp, MATE1, MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT3, BSEP, MRP3, MRP4 ve NTCP'yi inhibe etmez. Sefepim ile in vitro CYP-450 enzim

veya membran taşıyıcı ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.²²

Herhangi bir ilaç etkileşimi olasılığını en aza indirmek için, sefepim-enmetazobaktam kullanmadan önce hastanın kullandığı tüm ilaçlar hakkında bilgi edinilmelidir.

8. ÖZEL POPÜLASYONLARDA KULLANIM

8.1. Gebelik

Gebelik kategorisi B'dir.²² Sefepim-enmetazobaktamın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında, sefepim veya enmetazobaktamın, önerilen insan dozunun birkaç katı yüksek dozlarda uygulandığında teratojenik etki gösterdiğine dair bir kanıt bulunamamıştır.²² Sefepim-enmetazobaktam, gebelik sırasında ancak potansiyel yararları potansiyel risklerden fazla ise kullanılmalıdır.

8.2. Emzirme

Sefepimin insan sütüne geçtiği bilinmektedir.²² Enmetazobaktamın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebekler üzerindeki potansiyel yan etkiler nedeniyle, sefepim-enmetazobaktam tedavisi sırasında emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına veya ilacın kesilip kesilmeyeceğine karar verilirken, ilacın anne için önemi göz önünde bulundurulmalıdır.

8.3. Pediyatrik Hastalar

Sefepim-enmetazobaktamın 18 yaşından küçük hastalardaki güvenliliği ve etkinliği henüz belirlenmemiştir. Devam eden bir pediyatrik çalışma mevcuttur.²²

8.4. Geriyatrik Hastalar

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması genellikle gerekli değildir.²² Ancak, böbrek fonksiyonları azalmış olan yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekebilir.

8.5. Böbrek Yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gereklidir.^{16, 25} Doz ayarlaması, tahmini glomerüler filtrasyon

hızına (eGFR) göre yapılır.

8.6. Karaciğer Yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması genellikle gerekli değildir.¹⁶ Ancak, dikkatli olunması önerilir.

9. DOZ AŞIMI

Sefepim-enmetazobaktam için spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, tedavi destekleyici olmalı ve semptomlara yönelik olmalıdır.²²

Sefepim doz aşımının belirtileri şunları içerebilir:

- Nöbetler²⁰
- Ensefalopati (bilinç bulanıklığı, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu)^{20, 26}
- Miyoklonus (istemsiz kas seğirmeleri)²²

Doz aşımı durumunda yapılacaklar:

1. Derhal tıbbi yardım sağlanmalıdır.
2. Hayati belirtiler takip edilmelidir: Solunum, nabız ve tansiyon gibi hayati belirtiler yakından izlenmelidir.
3. Destekleyici bakım sağlanmalıdır: Sıvı ve elektrolit dengesini korumak için intravenöz sıvılar verilebilir. Gerekirse oksijen desteği sağlanabilir. Nöbetler için antikonvülzan ilaçlar kullanılabilir.
4. Hemodiyaliz: Sefepim ve enmetazobaktam, hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılabilir.^{19,27} Ciddi doz aşımı veya böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz düşünülebilir.²⁷ Ancak, hemodiyalizin etkinliği ve ne zaman uygulanması gerektiği konusunda net bir kılavuz bulunmamaktadır. Bu nedenle, hemodiyaliz kararı, hastanın klinik durumu ve böbrek fonksiyonları göz önünde bulundurularak bireysel olarak verilmelidir.

Önleme

Doz aşımını önlemek için, sefepim-enmetazobaktam, reçete edilen dozda ve sıklıkta kullanılmalıdır. Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerek-

lidir.^{16,25} İlaç, eğitimli bir sağlık uzmanı tarafından uygulanmalıdır.

10. Saklama Koşulları

Sefepim-enmetazobaktam, aşağıdaki koşullarda saklanmalıdır:

- **Toz halinde:** 2°C - 8°C (36°F - 46°F) arasında buzdolabında, orijinal ambalajında ve ışıktan koruyarak saklanmalıdır. Son kullanma tarihi, üretim tarihinden itibaren 24 aydır.²²
- **Rekonstitüsyon sonrası:** Sefepim-enmetazobaktam, rekonstitüsyon sonrası 2°C - 8°C (36°F - 46°F) arasında buzdolabında 4 saate kadar saklanabilir. İnfüzyon, rekonstitüsyondan sonraki 6 saat içinde tamamlanmalıdır.²² Kullanılmayan kısım atılmalıdır.
- **Dondurulmamalıdır.**
- **Seyreltilmiş çözelti oda sıcaklığında bekletilmemelidir.²²**

Sefepim-enmetazobaktamın uygun şekilde saklanması, ilacın etkinliğini ve güvenliğini korumak için önemlidir. Yukarıdaki talimatlara uyulmaması, ilacın bozulmasına ve etkisiz hale gelmesine neden olabilir.

SONUÇ

Sefepim-enmetazobaktam, komplike idrar yolu enfeksiyonları (piyelonefrit dahil), hastane kaynaklı pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömoni tedavisinde önemli bir gelişmeyi temsil etmektedir. Özellikle, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Enterobacterales suşlarına karşı etkinliği, artan antibiyotik direnci çağında değerli bir tedavi seçeneği sunmaktadır.^{16, 28, 29}

ALLIUM faz 3 çalışmasında, sefepim-enmetazobaktam, komplike idrar yolu enfeksiyonlu hastalarda piperasilin-tazobaktam göre üstün klinik ve mikrobiyolojik iyileşme oranları göstermiştir. Bu üstünlük, özellikle GSBL üreten patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlarda belirgindir.³⁰ Sefepim-enmetazobaktamın karbapenemlere

göre daha düşük direnç geliştirme potansiyeli de önemli bir avantajdır.^{15, 16}

Finansal destek

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Sefepim-enmetazobaktam genellikle iyi tolere edilir ve advers etki profili, diğer beta-laktam antibiyotiklere benzerdir.^{16, 22} En sık görülen advers etkiler arasında karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, baş ağrısı ve infüzyon bölgesi reaksiyonları yer almaktadır.²² Ciddi advers etkiler nadirdir.

Sefepim-enmetazobaktamın GSBL üreten *Enterobacteriaceae*'ye karşı etkinliği, onu çoklu ilaca dirençli gram-negatif enfeksiyonların tedavisinde önemli bir araç haline getirmektedir.^{15, 29} Karbapenemlere alternatif olarak kullanılabilmesi, karbapenem direncinin gelişimini sınırlamaya ve bu önemli antibiyotik sınıfının etkinliğini korumaya yardımcı olabilir.

Sefepim-enmetazobaktamın uygun kullanımı, antibiyotik direncinin gelişimini en aza indirmek ve hastalar için en iyi sonuçları sağlamak için antibiyotik kullanım politikaları ve yerel direnç verileriyle uyumlu olmalıdır.^{28, 31} Sefepim-enmetazobaktam tedavisine başlamadan önce, hastanın tam bir tıbbi öyküsü alınmalı ve olası kontrendikasyonlar ve ilaç etkileşimleri değerlendirilmelidir.

Etik Onay

Derleme çalışması olduğundan etik kurul izni alınmamıştır.

Yazar Katkıları

Konsept: M.A., Dizayn: M.A., Veri Toplama ve İşleme: H.S.Ü., Analiz ve Yorumlama: M.A., H.S.Ü., Literatür Tarama: H.S.Ü., Makale Yazımı: M.A., H.S.Ü.

Çıkar çatışması

Çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA*. 2020;323:1478-1487. doi:10.1001/jama.2020.2717
2. Torres A, Zhong N, Pacht J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia: a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:285-295. doi:10.1016/S1473-309930747-8
3. Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin/relebactam versus piperacillin/tazobactam in adults with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). *Clin Infect Dis*. 2021;73:e4539-e4548. doi:10.1093/cid/ciaa803
4. Livermore DM. Defining new resistance mechanisms against antimicrobials. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62 Suppl 1:i17-i20.
5. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6:a025247.
6. Ramatla T, Mafokwane T, Lekota K, et al. "One Health" perspective on prevalence of co-existing extended-spectrum β -lactamase (esbl)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2023;22:88. doi:10.1186/s12941-023-00638-3
7. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients with *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:984-994. doi:10.1001/jama.2018.12163
8. Center for Disease Control and Prevention. Antimicrobial resistance threats in the United States, 2021–2022. Available from: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/threats/update-2022.html>
9. WHO. Bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>
10. McLaughlin M, Advincula MR, Malczynski M, et al. Correlations of antibiotic use and carbapenem resistance in Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:5131-5133. doi:10.1128/AAC.00607-13
11. Fujimura S, Nakano Y, Sato T, et al. Relationship between the usage of carbapenem antibiotics and the incidence of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Chemother*. 2007;13:147-150. doi:10.1007/s10156-007-0507-x
12. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, et al. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care*. 2010;14:R113. doi:10.1186/cc9062
13. Organization WH. WHO Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics Are Urgently Needed. *Saudi Med J*. 2017;38:444-445. Accessed March 7, 2023. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
14. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Published online November 2019. doi:10.15620/CDC:82532
15. Bhowmick T, Cantón R, Pea F, et al. Cefepime-enmetazobactam: first approved cefepime- β -lactamase inhibitor combination for multi-drug resistant Enterobacterales. *Future Microbiol*. 2024;20.
16. Darlow C, Hope W, Dubey V. Cefepime/Enmetazobactam: a microbiological, pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical evaluation. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2024;22:1479–1492.
17. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, et al. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology Reviews*, 31.
18. EXBLIFEP® for Injection, for Intravenous Use.
19. Keam S. J. Cefepime/Enmetazobactam: First Approval. *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998)*, 60, 403–408.
20. Barradell LB, Bryson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, 47, 679–728.
21. Morrissey I, Magnet S, Hawser S, et al. In Vitro Activity of Cefepime-Enmetazobactam Against Gram-Negative Isolates Collected from U.S. and European Hospitals During 2014–2015. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e00514-19.
22. Staten AR, Baker DE. Cefepime/Enmetazobactam. *Hospital Pharmacy*, 59, 742–747.
23. Johnson A, McEntee L, Farrington N, et al. Pharmacodynamics of Cefepime Combined with the Novel Extended-Spectrum- β -Lactamase Inhibitor Enmetazobactam for Murine Pneumonia Caused by ESBL-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64.
24. Bonnin RA, Doco-Lecompte T, Calve VL. Cefepime/enmetazobactam: a promising new β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 79, 32-39.
25. Lanier C, Melton TC, Covert KL. Cefepime-Enmetazobactam: A Drug Review of a Novel Beta-Lactam/Beta-Lactamase Inhibitor. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 32, e1-e8.
26. Herishanu Y, Zlotnik M, Mostoslavsky M, et al. Cefuroxime-induced encephalopathy. *Annals of Neurology*, 44, 840–841.
27. Bresson J, Paugam-Burtz C, Josserand J, et al. Cefepime overdosage with neurotoxicity recovered by high-volume haemofiltration. *Clinical Toxicology*, 46, 860–862.
28. Bush K, Bradford PA. Interplay between β -lactamases and new β -lactam antibiotics. *Nature Reviews Microbiology*, 17, 295–306.
29. Isler B, Harris PNA, Stewart AG, et al. An update on cefepime and its future role in combination with novel β -lactamase inhibitors for MDR Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2024;79:682-691.
30. Kaye KS, Belley A, Barth P, et al. Effect of Cefepime/Enmetazobactam vs Piperacillin/Tazobactam on Clinical Cure and Microbiological Eradication in Patients With Complicated Urinary Tract Infection or Acute Pyelonephritis. *JAMA*. 2022;327:1662-1672.
31. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant Enterobacterales, and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 70, 1097–1109.