

Ertapenem a jeho postavení mezi ostatními karbapenemy

Jiří Beneš

Klinika infekčních nemocí 3. LF UK, FN Na Bulovce, Praha

Ertapenem je antibiotikum, které patří mezi karbapenemy. Od ostatních karbapenemů registrovaných v České republice (imipenem, meropenem, doripenem) se odlišuje dvěma důležitými vlastnostmi: (a) velmi nízkou účinností vůči *Pseudomonas aeruginosa* a *Acinetobacter* spp., což ho předurčuje spíše pro léčbu komunitních než nosokomiálních infekcí, (b) dlouhým biologickým poločasem, který umožňuje podávání v jediné denní dávce. Ertapenem je tedy vhodný pro léčbu smíšených komunitních infekcí a/nebo infekcí vyvolaných *E. coli*, *Klebsiella* spp. a jinými bakteriemi, které tvoří širokospektrou beta-laktamázu (ESBL, AmpC). Vzhledem k dlouhému poločasu se použití ertapenemu vyplatí zejména u pacientů v ambulantní péči nebo domácí péči (home care).

Klíčová slova: ertapenem, karbapenemy, biologický poločas.

Ertapenem and his position among other carbapenems

Ertapenem belongs to carbapenem antibiotics. Nevertheless it differs from other carbapenems registered in the Czech Republic (imipenem, meropenem, doripenem) in two important features: (a) low efficacy against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp.; thus ertapenem is predestined for treatment community-acquired infections rather than nosocomial infections; (b) relatively long half-time that enables once daily dosing. Thus, ertapenem is a good choice for treatment of mixed community-acquired infections and/or for treatment of infections caused by *E. coli*, *Klebsiella* spp., or other bacteria producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL, AmpC). The long half-time make ertapenem very useful for out-patient therapy and home care.

Key words: ertapenem, carbapenems, half-time.

Klin Farmakol Farm 2011; 25(3): 144–149

Úvod

Karbapenemy jsou moderní beta-laktamová antibiotika, která se vyznačují vysokou antibakteriální účinností, širokým spektrem působení a současně minimální toxicitou a dobrou snášenlivostí. Jsou určeny k léčbě těžkých, život ohrožujících infekcí.

V České republice jsou v současnosti registrovány čtyři karbapenemové přípravky – imipenem, meropenem, ertapenem a doripenem. Základní charakteristiky těchto antibiotik shrnuje tabulka 1. Z tabulky je patrné, že ertapenem má mezi ostatními karbapenemy zvláštní postavení, protože se odlišuje spektrem účinku i farmakokinetickými vlastnostmi. Tento článek si klade za cíl upozornit na specifické rysy ertapenemu.

Chemické vlastnosti, způsob účinku

Molekula ertapenemu (schéma 1) vychází z molekuly meropenemu. Podobně jako meropenem nese na uhlíku 1 v pětičlenném kruhu metylovou skupinu, což ji chrání před rozkladem renální dehydropeptidázou. Hydroxyetylová skupina na beta-laktamovém kruhu jí zajišťuje ochranu vůči většině beta-laktamáz. Hlavní rozdíl oproti meropenemu spočívá v připojení benzoové kyseliny na konec postranního řetězce (1, 2).

Ertapenem se, stejně jako další karbapenemy, váže na bakteriální enzymy, které vytvářejí příčné vazby mezi vlákny peptidoglykanu na povrchu bakterie, a tím zajišťují pevnost její buněčné stěny. Připojením antibiotika v aktivním místě ztrácí bakteriální enzymy svou účinnost, bakterie nemůže růst a množit se a brzy zahyne.

Bakteriální enzymy, které jsou takto inhibovány beta-laktamovými antibiotiky, se souborně nazývají PBP (*penicillin-binding proteins*). Rozeznáváme mnoho typů PBP a je důležité, že různá beta-laktamová antibiotika mají různou afinitu k různým PBP. Ertapenem se u *E. coli* váže na PBP-2 a PBP-3 a poněkud slaběji na PBP-1 (3, 4). Z toho vyplývá

rychlé baktericidní působení. Na rozdíl od účinku cefalosporinů 3. generace nedochází po podání ertapenemu k filamentaci bakterií a při rozpadu mikrobů se uvolní méně endotoxinu (4).

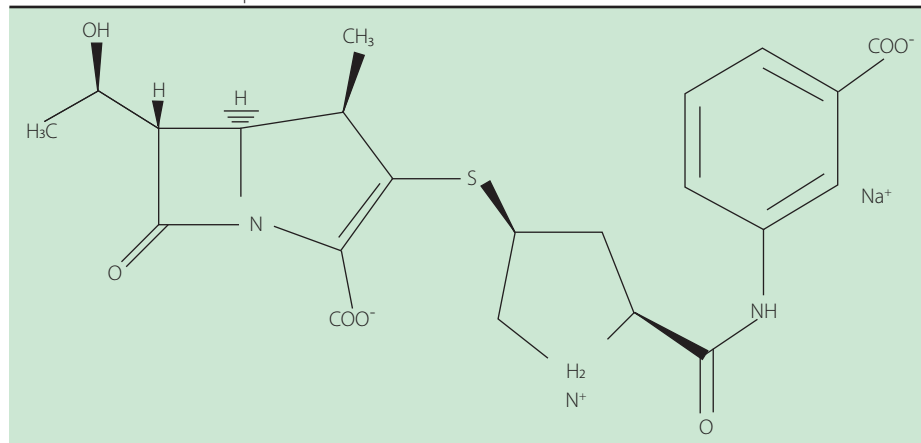
O velikosti baktericidního účinku ertapenemu rozhoduje – podobně jako u jiných beta-laktamových antibiotik – doba, po kterou se koncentrace antibiotika pohybuje nad hodnotou MIC.

Antibakteriální spektrum

Bakterie, proti kterým účinkuje ertapenem, je možné rozdělit do tří skupin (1–5):

a) Gram-negativní bakterie: Ertapenem působí velmi dobře na enterobakterie, včetně

Schéma 1. Molekula ertapenemu



Tabulka 1. Porovnání čtyř karbapenemových antibiotik registrovaných v ČR (2, 3, 22, 23)

Přípravek	imipenem	meropenem	ertapenem	doripenem
Rok registrace v ČR	1987	1995	2002	2008
MIC ₉₀ vůči vybraným patogenům				
■ <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý k OXA)	< 0,5	0,12	0,25	0,06
■ <i>Streptococcus pneumoniae</i> (citlivý k PEN)	< 0,008	< 0,008	0,015	< 0,008
■ <i>Enterococcus faecalis</i>	4	16 (R)	16 (R)	8 (R)
■ <i>Escherichia coli</i>	< 0,5	0,03	< 0,06	0,03
■ <i>Salmonella enterica</i>	< 0,5	0,03	< 0,06	0,06
■ <i>Klebsiella pneumoniae</i> (tvořící ESBL)	1	0,12	0,5	0,12
■ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (MIC ₅₀)	1	0,5	> 8 (R)	0,5
■ <i>Acinetobacter</i> spp.	0,25	1	> 8 (R)	1
■ <i>Bacteroides fragilis</i>	0,5	0,5	0,5	1
■ <i>Fusobacterium</i> spp.	1	0,12	1	1
Distribuční objem (l/kg)	0,23–0,31	0,23–0,35	0,11	0,24
Vazba na bílkoviny	20 %	2 %	92–95 %	9 %
Biologický poločas (hod)	1	1	3,8	1
Doporučený režim podávání	po 6–8 hodinách	po 6–8 hodinách	jednou denně	po 6–8 hodinách
MIC ₉₀ – minimální inhibiční koncentrace pro 90 % izolovaných kmenů; OXA – oxacilin; PEN – penicilin; ESBL – širokospektrá beta-laktamáza; (R) – rezistence				

kmenů produkujících širokospektré beta-laktamázy typu ESBL nebo AmpC. Účinek ertapenemu na tyto bakterie je stejně silný jako účinek meropenemu, čili poněkud větší než účinek imipenemu. Zcela ojediněle byly zaznamenány rezistentní kmeny u druhů *Enterobacter aerogenes* a *Enterobacter cloacae*. Podobně silný baktericidní účinek vykazuje ertapenem i vůči hemofilům, neisseriím a moraxelám.

Ertapenem má naopak minimální efekt na nefermentující tyčinky rodů *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas* a *Burkholderia*.

b) Gram-pozitivní bakterie: Ertapenem působí velmi dobře na většinu kmenů stafylokoků, streptokoků a pneumokoků. U pneumokoků s intermediární rezistencí k penicilinu je však jeho účinek omezený a příznivého efektu lze dosáhnout jen zvýšením dávky antibiotika.

Kmeny zcela rezistentní k penicilinu (MIC ≥ 8 mg/l) jsou rezistentní i ke karbapenemům. Podobně ertapenem nepůsobí ani na stafylokoky rezistentní k oxacilinu (MRSA). Zcela ojedinělé rezistence byly zjištěny i u některých kmenů viridujících streptokoků. Enterokoky jsou rovněž považovány za rezistentní: ertapenem podobně jako meropenem má jen minimální efekt vůči *Enterococcus faecalis* a je zcela neúčinný vůči *Enterococcus faecium*.

c) Anaerobní bakterie: Ertapenem působí spolehlivě baktericidně vůči většině anaerobních bakterií, včetně klostridií, fusobakterií a bakteroidů. Vzácně byly zjištěny rezistentní kmeny *Bacteroides fragilis* a *Clostridium difficile*.

Ertapenem není účinný na laktobacily – to znamená, že při léčbě ertapenemem mohou být podávány laktobacily jako probiotika, aniž by byl snížen jejich příznivý vliv na střevní mikroflóru.

Mechanismy rezistence

U gram-negativních bakterií se obvykle uplatňuje tvorba karbapenemázy. Z karbapenemáz jsou nejvýznamnější tzv. metalo-beta-laktamázy (včetně mediálně známé New Delhi metalo-beta-laktamázy) a rovněž tzv. KPC karbapenemázy (*Klebsiella pneumoniae carbapenemases*).

V našich podmínkách dosud není tvorba karbapenemáz mezi běžnými patogeny rozšířena, nicméně tento stav se může poměrně rychle změnit, protože mnohé karbapenemázy jsou lokalizovány na plazmidech nebo transpozonech a tímto způsobem mohou být poměrně snadno přenášeny mezi populacemi bakterií.

Produkce karbapenemázy bývá zejména u nefermentujících tyčinek potencována změnou porinů, která omezí průnik antibiotika do periplazmatického prostoru, a/nebo efluxovým mechanismem. Nedostatečný účinek ertapenemu na nefermentující tyčinky v porovnání s jinými karbapenemy je především způsoben negativním nábojem ertapenemu a jeho větší molekulou – to brání průniku tohoto antibiotika do periplazmatického prostoru (4).

U gram-pozitivních bakterií vyplývá získaná rezistence nejčastěji z modifikace PBP, čili cílového místa pro zásah antibiotika. Tento mechanismus se typicky uplatňuje u stafylokoků rezistentních k oxacilinu (kmeny MRSA). PBP enterokoků mají poněkud jiné uspořádání aktivního centra než ostatní gram-pozitivní koky a ertapenem se na ně proto neváže dostatečně silně.

Farmakokinetika

Vstřebávání ertapenemu ze zažívacího traktu je zanedbatelné, stejně jako u ostatních karbapenemů, které jsou ve státech Evropské unie registrovány. V úvahu tedy připadá jen pa-

renterální podávání. V zemích EU se ertapenem může podávat ve formě i.v. infuze, v USA je registrován i přípravek pro intramuskulární podávání, s přídavkem 1 % lidocainu, jehož biologická dostupnost se udává 90 % (6).

Po podání 1 g ertapenemu i.v. zdravým dobrovolníkům dosahuje jeho maximální koncentrace v séru hodnoty 154,9 ± 22,0 mg/l. Ertapenem se však silně váže na bílkoviny plazmy (90–95 %), takže maximální koncentrace volného (nevázaného) antibiotika činí jen 12,3 ± 3,2 mg/l. Podobně plocha pod křivkou (AUC) dosahuje pro celkové množství antibiotika 572,1 ± 68,6 mg/l, avšak pro jeho volnou frakci jen 32,2 ± 5,5 mg/l.

Biologický poločas je poměrně dlouhý a činí 3,8 hodin. Za 12 hodin po podání antibiotika je jeho celková koncentrace v séru 9,3 ± 2,8 mg/l a za 24 hodin po aplikaci klesne na 1,2 ± 0,6 mg/l (7).

Velikost plochy pod křivkou dosažené první a osmý den podávání se liší jen o 4 % – to znamená, že při běžném dávkování nedochází ke kumulaci antibiotika v organismu.

Distribuční objem ertapenemu v organismu dospělého člověka činí asi 8 litrů, tj. 0,11 l/kg hmotnosti. Koncentrace ertapenemu v exsudátu (tekutina puchýře na kůži) zůstává nad 20 mg/l po dobu 12 hodin (4, 5).

Vylučování ertapenemu se děje z 80 % močí a z 10 % stolicí. Z frakce vyloučené močí je připadá přibližně polovina na původní antibiotikum, druhou polovinu tvoří neúčinný metabolit, který vzniká otevřením beta-laktamového kruhu renální dehydropeptidázou I.

Bezpečnost a snášenlivost

Standardní preklinické studie neprokázaly toxicitu ani mutagenitu ertapenemu. Při klinických studiích byly vyhodnoceny výsledky

sledování více než 2 150 osob, které byly léčeny dávkou 1 g antibiotika denně (4, 5). Nežádoucí účinky byly hlášeny u přibližně 20 % pacientů, přičemž většinou se jednalo o mírné a plně reverzibilní projevy. Mezi klinicky definovanými nežádoucími účinky dominoval průjem (4,8 %) a flebitida v místě aplikace infuze (4,5 %); v menší míře pacienti udávali nauzeu, bolesti hlavy, svědění kůže nebo exantém. Z laboratorních nálezů byly nejčastěji hlášeny elevace aminotransferáz (4,6 %) a alkalické fosfatázy (3,8 %), a dále trombocytóza nebo neutropenie.

K závažnějším, ale vzácným projevům patřila anafylaktoidní reakce, halucinace a křeče. Stavby zmatenosti a/nebo křeče se objevovaly zejména u starých osob nebo u jedinců s předchozím onemocněním CNS. Další vzácnou, ale potenciálně závažnou komplikací léčby je post-antibiotická kolitida způsobená *Clostridium difficile* (5).

Ertapenem může být používán pro léčbu dětí i gravidních žen (FDA kategorie B). U dětí do dvou let však nejsou s podáváním ertapenemu dostatečné zkušenosti, proto platí zásada preventivní zdrženlivosti. Ze stejného důvodu se nedoporučuje podávat ertapenem kojícím ženám, protože antibiotikum se vylučuje do mléka.

Lékové interakce

Ertapenem není metabolizován jaterními cytochromy a nevyvolává lékové interakce na úrovni jaterního metabolismu. Nebylo rovněž prokázáno významné ovlivnění farmakokinetiky jiných léků, které se vážou na albumin (5).

Klinicky důležité může být snížení účinnosti dlouhodobě podávané kyseliny valproové (anti-convulzivum) při podávání ertapenemu.

Klinické studie

V souvislosti s 3. fází klinického zkoušení byla zjišťována účinnost ertapenemu v několika velkých, randomizovaných, multicentrických, dvojité zaslepených studiích. Ertapenem byl ve všech těchto studiích podáván v dávce 1 g i.v. jednou denně po dobu 3–14 dnů. Všechny studie byly koncipovány tak, aby prokázaly non-inferioritu ertapenemu vůči zvolenému komparátoru.

a) Komunitní pneumonie: Byly publikovány dvě studie (8, 9) s prakticky shodným uspořádáním. Komparátorem v obou studiích byl ceftriaxon v dávce 1 g/den. V obou studiích bylo možné po třech podáních zkoušených léků přejít na léčbu orálním ko-amoxicilinem v režimu 1 g po 12 hodinách. Nejčastějším zjištěným patogenem v obou studiích byl *Streptococcus pneumoniae*; podíl tuberkulózy a atypických patogenů, včetně legionelózy, byl minimalizován pomocí vylučovacích kritérií.

Mezi další vylučovací kritéria patřil empyém, malignity, anatomicky podmíněné nemoci plic a nutnost mechanické ventilace. Do první studie bylo zařazeno 502 nemocných, do druhé 364 nemocných. Klinická úspěšnost ertapenemu dosáhla v první studii 92,3 % vs. 91,0 % u komparátoru, v druhé studii 91,8 % vs. 93,5 % u komparátoru.

Celkově byl tedy ertapenem shodně účinný jako komparátor.

b) Infekce kůže a měkkých tkání: Byla publikována jedna studie o 540 nemocných (10). K hlavním diagnózám patřily abscesy měkkých tkání, celulitida, ranné infekce a dekubity. Vylučující kritéria zahrnovala dlouhodobou imunosupresi, popáleniny, nekrotizující infekce a nutnost podání dalších antibiotik (např. při izolaci MRSA). Komparátorem byl piperacilin/tazobaktam v dávce 3,375 g i.v. po 6 hodinách. Klinická úspěšnost v ramenu s ertapenemem byla 76,1 % a v ramenu s komparátorem 77,5 %.

Samostatná stejně koncipovaná studie byla věnována porovnání ertapenemu a piperacilinu s tazobaktamem v léčbě diabetické nohy (11). V ertapenemovém ramenu bylo 226 pacientů a klinická úspěšnost činila 94 %, v komparátorovém ramenu bylo 219 pacientů a úspěšnost léčby činila 92 %.

Obě studie prokázaly non-inferioritu ertapenemu proti komparátoru.

c) Nitrobršňní infekce: Byly publikovány dvě studie. Do první z nich (12) bylo zahrnuto 144 pacientů s komplikovanými, ale nikoli život ohrožujícími nitrobršňními infekcemi, nejčastěji šlo o appendicitidu s perforací střeva. Vylučovací kritéria obsahovala chronické imunosuprimující choroby, zánětlivá onemocnění střeva (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida), nemoci nezpůsobené infekcí a rovněž závažné stavy (APACHE II > 30). Komparátorem byl ceftriaxon 2 g/den plus metronidazol 1,5 g/den. V obou ramenech byli pacienti operováni standardním způsobem. Vyléčení (hodnocené za 4–6 týdnů po ukončení léčby) bylo konstatováno u 83,9 % pacientů v ramenu s ertapenemem a u 85,4 % v ramenu s komparátorem.

Druhé studie (13) se zúčastnilo 633 pacientů, komparátorem byl piperacilin/tazobaktam v dávce 3,375 g i.v. po 6 hodinách. Při izolaci MRSA nebo enterokoků bylo možno přidat vankomycin. Klinický úspěch byl hlášen u 86,7 % pacientů v ertapenemovém ramenu a u 81,3 % v ramenu s komparátorem. V podsouboru 31 pacientů s těžší formou nemoci (APACHE II > 15) činila klinická úspěšnost ertapenemu 72,2 % a úspěšnost komparátoru 84,6 %.

V obou studiích vyšel ertapenem jako ekvivalentně účinný v porovnání s komparátorem.

d) Akutní gynekologické infekce: Byla publikována jedna studie, v níž bylo hodnoceno 316 nemocných (14). Nejčastější diagnózou byla poporodní endometritida. Mezi vylučující kritéria patřila zánětlivá onemocnění pánve (pelvic inflammatory diseases), tuboovariální abscesy, pooperační infekce břišní stěny, maligní nádory malé pánve, jaterní selhání, hypotenze a hemodialýza. Komparátorem byl piperacilin/tazobaktam v dávce 3,375 g i.v. po 6 hodinách. Klinická úspěšnost hodnocená za 2–4 týdny po ukončení léčby činila 93,9 % v ramenu s ertapenemem a 91,5 % v ramenu s piperacilinem a tazobaktamem. Nefermentující gram-negativní tyčinky byly izolovány u čtyř pacientek v každém ramenu.

Studie prokázala non-inferioritu ertapenemu proti komparátoru.

e) Komplikované infekce močových cest:

Byly provedeny dvě studie s podobným uspořádáním. V obou byl komparátorem ceftriaxon 1 g/den a parenterální léčba mohla být po 3 dnech změněna na orální ciprofloxacin. Hlavním patogenem v obou studiích byla *E. coli*. Vylučovací kritéria zahrnovala kompletní obstrukci močových cest, perinefritický absces, prostatitidu a renální transplantaci. Do první studie (15) bylo zařazeno 592 nemocných, do druhé 258 nemocných (16). V první studii bylo dosaženo sterilizace moče u 91,8 % pacientů léčených ertapenemem a u 93 % pacientů léčených ceftriaxonem. Relaps infekce byl zjištěn u 5,4 % nemocných léčených ertapenemem a u 7,9 % nemocných léčených ceftriaxonem. Ve druhé studii bylo v ertapenemovém ramenu vyléčeno 85,6 % pacientů a v ceftriaxonovém ramenu 84,9 % pacientů. Neúspěch léčby v obou ramenech byl nejčastěji způsoben enterokoky.

Výsledky svědčí pro ekvivalentní účinek ertapenemu vzhledem ke komparátoru.

f) Horečnatý stav s bakteriemií: Jedna studie retrospektivně hodnotila účinnost ertapenemu u bakteriemiických pacientů. Vyvolavateli nemoci byli zejména *Streptococcus pneumoniae* a *Escherichia coli*. Účinnost léčby byla prokázána u 69/86 (80,2 %) pacientů léčených ertapenemem, u 44/51 (86,3 %) pacientů léčených ceftriaxonem a u 28/35 (80,0 %) pacientů léčených piperacilinem s tazobaktamem (17).

Citované výsledky dokumentují non-inferioritu ertapenemu i u této skupiny pacientů.

g) Profylaxe při elektivních operacích v kolorektální oblasti: Byla publikována jedna studie porovnávající 338 nemocných, kteří dostali ertapenem 1 g jednorázově, se skupi-

nou 334 nemocných, kteří dostali cefotetan 2 g jednorázově (18). K selhání profylaxe došlo u 40,2 % pacientů v ramenu s ertapenemem a u 50,9 % v ramenu s komparátorem.

Rozdíl byl statisticky významný a prokázal superioritu ertapenemu v této indikaci.

Nicméně není jasné, zda byla vyšší účinnost ertapenemu způsobena jeho širším spektrem nebo delším působením. Ve druhém případě by k dosažení ekvivalence mohlo stačit zařazení druhé infuze cefotetanu za 4 hodiny po první.

Dávkování

Ertapenem je v České republice registrován pro podávání dospělým pacientům v dávce 1 g denně formou i.v. infuze. Doporučené dávkování u dětí činí 15 mg/kg po 12 hodinách, přičemž nesmí být překročena celková denní dávka 1 g.

K tomu je potřeba dodat, že dávkovací schéma pro dospělé pacienty bylo ověřeno velkými studiemi, avšak nikoli u život ohrožujících infekcí. Uvážíme-li, že (a) pro efekt antibiotika je významná jen volná frakce, (b) průnik antibiotika do tkání je omezený (distribuční objem pouhých 8 litrů), (c) účinek ertapenemu, stejně jako ostatních beta-laktamových antibiotik, závisí na době, po kterou se hladina antibiotika v ložisku pohybuje nad MIC – pak je velmi pravděpodobné, že u části nemocných bude nutné podávat 1 g ertapenemu po 12 hodinách, aby bylo dosaženo žádoucího výsledku. K podobným závěrům dospěli i další autoři (4).

Dále je potřeba mít na paměti, že farmakokinetické studie s ertapenemem byly prováděny na mladých zdravých dobrovolnících. Je známo, že u kriticky nemocných jedinců se farmakokinetické parametry mohou podstatně změnit, proto je vhodné u pacientů v intenzivní péči, kteří dostávají ertapenem, individualizovat režim dávkování.

Indikace

Na základě výsledků výše citovaných studií je ertapenem (INVANZ, přípravek firmy Merck, Sharp and Dohme) registrován pro tyto indikace (5):

- pneumonie získaná v komunitě
- intraabdominální infekce
- akutní gynekologická infekce
- infekce kůže a měkkých tkání diabetické nohy.

Použití ertapenemu je přitom podmíněno existencí bakteriální infekce, o jejíchž původcích je známo nebo se předpokládá, že jsou citliví na toto antibiotikum.

Invanz je současně registrován pro antibiotickou profylaxi při plánované kolorektální operaci.

Místo ertapenemu mezi ostatními antibiotiky

Ertapenem se od ostatních karbapenemů odlišuje jednak spektrem účinku, jednak svou farmakokinetikou. Na rozdíl od ostatních u nás registrovaných karbapenemů nepůsobí na gram-negativní nefermentující tyčinky, a proto není vhodný pro iniciální nebo empirickou terapii nozokomiálních infekcí. Vzhledem ke svému jinak širokému spektru účinku se však hodí pro iniciální nebo empirickou léčbu závažných komunitních infekcí, zejména při předpokládané nebo zjištěné gram-negativní nebo smíšené etiologii. Ertapenem tedy v souladu s designem citovaných studií může být považován za alternativu cefalosporinů 3. generace nebo piperacilinu s tazobaktamem.

Použití ertapenemu pravděpodobně bude nabývat na významu, neboť v podmínkách České republiky se i v komunitě začínají objevovat gram-negativní enterobakterie (*Klebsiella* spp., *E. coli* a další) tvořící širokospektré beta-laktamázy, nejčastěji typu ESBL (19). Proti těmto bakteriím nelze použít žádné peniciliny ani cefalosporiny a při iniciální či empirické léčbě nelze spoléhat ani na účinnost fluorochinolonů.

I když spotřeba karbapenemů v souvislosti s šířením rezistentních kmenů stále narůstá, je stále nutné mít na paměti skutečnost, že karbapenemy patří mezi záložní antibiotika. To znamená, že mají být rezervovány pro nemocné, u nichž z různých důvodů nelze použít jiné, běžnější přípravky. Jejich preskripce by vždy měla být přísně individuální a dobře odůvodněná. Tato zásada platí i pro ertapenem.

Z hlediska farmakokinetiky je potřeba připomenout poměrně dlouhý biologický poločas ertapenemu, který dovoluje podávání v 1–2 denních dávkách. Ertapenem proto může být velmi dobře využit pro ambulantní léčbu nebo domácí léčbu (home care). Z tohoto hlediska ertapenem konkuruje jiným parenterálním antibiotikům podávaným jednou denně, jako je ceftriaxon, tigecyklin nebo i moxifloxacin.

Ertapenem má tedy zcela jiné použití než ostatní karbapenemy. Někteří autoři (2, 4, 20) proto doporučují rozdělit skupinu karbapenemů do dvou až tří svébytných podskupin:

Skupina 1 zahrnuje karbapenemová antibiotika s širokým spektrem účinku, v němž však chybějí nefermentující gram-negativní tyčinky (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*) a rovněž gram-pozitivní patogeny s odolnou formou PBP (metilicilin-rezistentní stafylokoky, enterokoky). Tato antibiotika jsou určena k léčbě komunitních in-

fekcí. Příkladem je ertapenem, eventuálně též faropenem, který je registrován v Japonsku.

Skupina 2 obsahuje karbapenemová antibiotika s širokým spektrem účinku, které zahrnuje i nefermentující gram-negativní tyčinky, avšak nepůsobí na gram-pozitivní patogeny s odolnou formou PBP. Tato antibiotika jsou určena k léčbě nozokomiálních infekcí. Patří mezi ně imipenem, meropenem, doripenem a také několik dalších přípravků, které se používají mimo Evropu (biapenem, panipenem).

Skupina 3 je vyhrazena pro karbapenemová antibiotika s nejširším spektrem účinku, která působí na pseudomonády i kmeny MRSA. Příchod prvního z této skupiny antibiotik, tomopenemu, byl již ohlášen (21), podle novějších informací byl však jeho vývoj utlumen v důsledku nežádoucích účinků. V dohledné době se však mohou objevit další přípravky.

Závěr

Ertapenem je moderní a perspektivní antibiotikum pro léčbu komplikovaných komunitních infekcí. Hodí se hlavně pro terapii smíšených infekcí a dále pro léčbu infekcí vyvolaných enterobakteriemi tvořícími širokospektrou beta-laktamázu (typu ESBL nebo AmpC). Ertapenem může být s výhodou využíván i při nutnosti parenterální antibiotické léčby mimo nemocnici (ambulantní léčba, home care).

Literatura

1. Chambers HF. Carbapenems and monobactams. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 341–5.
2. Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ (eds). Antibiotic and Chemotherapy. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003: 265–70.
3. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems. Drugs 2007; 67: 1027–52.
4. Livermore DM, Sefton AM, Scott GM. Properties and potential of ertapenem. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 331–44.
5. Invanz. Product information. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000389/WC500033921.pdf.
6. Legua P, Lema J, Moll J, et al. Safety and local tolerability of intramuscularly administered ertapenem diluted in lidocaine: a prospective, randomized, double-blind study versus intramuscular ceftriaxone. Clin Ther 2002; 24: 434–444.
7. Majumdar AK, Musson DG, Birk KL, et al. Pharmacokinetics of ertapenem in healthy young volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3506–3511.
8. Ortiz-Ruiz G, Caballero-Lopez J, Friedland IR, et al. A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2002; 34: 1076–1083.
9. Vetter N, Cambronero-Hernandez E, Rohlf J, et al. A prospective, randomized, double-blind multicenter comparison of parenteral ertapenem and ceftriaxone for the treatment of hospitalized adults with community-acquired pneumonia. Clin Ther 2002; 24: 1770–1785.

10. Graham DR, Lucasti C, Malafaia O, et al. Ertapenem once daily versus piperacillin-tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1460–1468.
11. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDE-STEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 2005; 366: 1695–1703.
12. Yellin AE, Hassett JM, Fernandez A, et al. Ertapenem monotherapy versus combination therapy with ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections in adults. *Intern J Antimicrob Agents* 2002; 20: 165–173.
13. Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Ann Surg* 2003; 237: 235–245.
14. Roy S, Higareda I, Angel-Muller E, et al. Ertapenem once a day versus piperacillin-tazobactam every 6 hours for treatment of acute pelvic infections: a prospective, multicenter, randomized, double-blind study. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003; 11: 27–37.
15. Tomera KM, Burdmann EA, Reyna OG, et al. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2895–2900.
16. Jimenez-Cruz F, Jasovich A, Cajigas J, et al. A prospective, multicenter, randomized, double-blind study comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for complicated urinary tract infections in adults. *Urology* 2002; 60: 16–22.
17. Isaacs R, Teppler H, Friedland IR, et al. Ertapenem (ERT) for treatment of bacteremia. In: Program and Abstracts of the 42nd ICAAC, San Diego, USA. Abstract L-380, p 347.
18. Itani KMF, Wilson SE, Awad SS, et al. Ertapenem versus cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery. *N Engl J Med* 2006; 355: 2640–2651.
19. European Centre for Diseases prevention and Control: Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2009. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1011_SUR_annual_EARS_Net_2009.pdf.
20. Shah PM, Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 538–542.
21. Koga T, Masuda N, Kakuta M, et al. Potent in vitro activity of tomopenem (CS-023) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2849–2854.
22. Koblihová H, Suchopár J. Karbapenemy: přehled a porovnání základních údajů. *Remedia* 2008; 18: 247–251.
23. Doribax. Product information. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000891/WC500037148.pdf.

doc. MUDr. Jiří Beneš, CSc.

Klinika infekčních nemocí 3. LF UK, Nemocnice Na Bulovce
Budínova 2, 180 81 Praha 8
benes.infekce@seznam.cz
