

# Použití ertapenemu v terapii gynekologických a urologických infekcí

Renáta Čermáková

Klinická mikrobiologie a ATB centrum ÚBLD, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Autor dokumentuje čtyři případy pacientů, u kterých byla diagnostikována infekce způsobena bakteriálními kmeny s produkcí širokospektré beta-laktamázy (ESBL). U všech uvedených pacientů proběhla úspěšná terapie ertapenemem, antibiotikem ze skupiny karbapenemů. Jedná se o rezervní širokospektré antibiotikum vyznačující se stabilitou vůči působení většiny beta-laktamáz. Mechanismus jeho účinku spočívá v inhibici syntézy bakteriální buněčné stěny vazbou na penicillin binding proteiny (PBPs) a následným zabráněním transpeptidace peptidoglykanu, je baktericidní (5, 7).

**Klíčová slova:** ertapenem, karbapenemy, širokospektré beta-laktamázy, infekce.

## Using ertapenem in treating gynaecological and urological infections

The author reports the cases of four patients diagnosed with infections caused by bacterial strains producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) and successfully treated with ertapenem, an antibiotic from the class of carbapenems. This alternate broad-spectrum antibiotic is characterized by stability against the effects of most of the beta-lactamases. The mechanism of its effect can be described as an inhibition of bacterial cell wall synthesis by connection to penicillin-binding proteins (PBP) followed by preventing transpeptidation of peptidoglycan, it is bactericidal (5, 7).

**Key words:** ertapenem, carbapenems, extended-spectrum beta-lactamases, infections.

Klin Farmakol Farm 2013; 27(3–4): 136–138

## Úvod

Ertapenem je zatím poslední registrovaný zástupce karbapenemů v České republice. Jedná se o přípravek, který není rozkládán dehydropeptidázou-1 (DHP-1 = enzym lokalizovaný v buňkách proximálních renálních tubulů), proto je podáván samostatně (na rozdíl od imipenemu, který je nestabilní vůči DHP-1, takže musí být ve fixní kombinaci s inhibitorem DHP-1 cilastatinem) (5). Spektrum účinku zahrnuje aerobní a anaerobní grampozitivní i gramnegativní bakteriální agens. Ertapenem působí na stafylokoky, streptokoky, pneumokoky, hemofily, neisserie, moraxelly, enterobakterie: *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Serratia* sp., *Proteus* sp. a další, včetně producentů širokospektrých beta-laktamáz. Z anaerobních bakterií řadíme mezi citlivé kmeny *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* sp., *Prevotella* sp., *Eubacterium* sp., peptostreptokoky, *Clostridium* sp., kromě *Clostridium difficile*. Mezi rezistentní bakterie patří *Staphylococcus aureus* meticilin rezistentní (MRSA), enterokoky, *Corynebacterium jeikeum*, aeromonády, acinetobaktery a pseudomonády (*Pseudomonas aeruginosa* a další nefermentující tyčinky typu *Stenotrophomonas* sp. a *Burkholderia cepacia* komplex, které patří mezi původce infekcí spojených s poskytovanou zdravotní péčí). Do spektra účinnosti ertapenemu nepatří původci atypických infekcí (*Chlamydia* sp., *Chlamydophila* sp., *Mycoplasma* sp., *Legionella* sp., *Rickettsia* sp.) (7). Ertapenem nepůsobí na laktobacily, proto mohou

být laktobacily indikovány jako probiotikum, aniž by došlo ke snížení příznivého vlivu na střevní mikrofloru (1). Terapeutickou indikací ertapenemu jsou intraabdominální infekce, komunitní pneumonie, akutní gynekologické a urologické infekce a infekce kůže a měkkých tkání (tzv. diabetická noha). Profylaktickou indikací ertapenemu je prevence infekce v místě chirurgického zákroku po plánované kolorektální operaci. U dospělých a adolescentů se podává 1 g/24 hodin parenterálně po dobu 30 minut formou intravenózní infuze. Pro kojence a děti (3 měsíce až 12 let) je doporučena dávka 15 mg/kg/12 hodinách parenterálně. U novorozenců a kojenců ve věku do 3 měsíců nebyly provedeny studie o bezpečnosti a účinnosti přípravku, proto není vhodné ertapenem indikovat u těchto pacientů. Délka terapie ertapenemem trvá 3–14 dnů dle typu, místa a rozsahu infekce, celkového stavu pacienta i typu etiologického agens (7). Ertapenem je stabilní vůči působení většiny beta-laktamáz (penicilinázy, cefalosporinázy a beta-laktamázy s rozšířeným spektrem = ESBL, AmpC). Výjimku tvoří bakteriální kmeny, u kterých byla prokázána produkce metalo-beta-laktamáz a serinových karbapenemáz (1, 3).

## Kazuistika 1

42letá žena (výška 167 cm, váha 76 kg) byla přijata k hospitalizaci na gynekologicko-porodnické oddělení k plánovanému porodu. Gynekologická i interní anamnéza neprokázala

žádný patologický stav. Jednalo se o zdravou primiparu, u které vzhledem k věku byl doporučen porod sectio cesarea. Vstupní bakteriologické kultivace při zahájení hospitalizace nebyly provedeny, anamnesticky kultivace z 36. týdne těhotenství byla negativní (neprokázány závažné agens poporodních infekcí jako *Streptococcus agalactiae* anebo gramnegativní tyčinky se závažnou rezistencí). Operační výkon proběhl bez komplikací pod antibiotickou clonou intravenózní infuzí klindamicinem 600 mg/6 hodinách a gentamicinem 240 mg jednorázově. ATB profylaxe byla rozhodnuta gynekologem – operátorem na základě potvrzené alergie na peniciliny u rodičky a probíhala 24 hodin. Druhý den po porodu se objevily febrilie až 39,8 °C, v laboratorním nálezu elevace zánětlivých markerů (CRP 128, v krevním obraze leukocytóza  $12,65 \times 10^9$  s posunem doleva). Do laboratoře bakteriologie Klinické mikrobiologie byly odeslány kultivace z lochií a krev k hemokultivaci. Gynekolog na základě suspektní poporodní infekce indikoval léčbu cefotaximem v dávce 1 g/8 hodinách bez konzultace s antibiotickým centrem. Třetí den hospitalizace se klinický stav pacientky nezlepšil, febrilie přetrvávaly, pacientka byla opocená, spavá, hypotenzní, z tohoto důvodu ukončili laktaci. V kultivaci z lochií byl prokázán bakteriální kmen *E. coli*. Gynekologické oddělení se obrátilo na ATB centrum o terapeutickou radu. Lékař ATB centra vzhledem k neuspokojivému stavu pacientky

doporučil ukončení léčby cefotaximem a zahájení léčby ertapenemem v obvyklé dávce 1 g/24 hodin. Čtvrtý den hospitalizace se stav pacientky stabilizoval (subjektivně se cítila lépe) a tělesná teplota klesla mírně pod 38 °C. Antibiotogram kmene *E. coli* ukázal rezistenci u cefalosporinů 3. generace, jednalo se o producenta širokospektré beta-laktamázy typu ESBL. Citlivost byla zachována u aminoglykosidů, karbapenemů, kolistinu a nitrofurantoinu. Léčba ertapenemem probíhala 5 dnů, osmý den byla pacientka propuštěna do domácího ošetření bez potřeby další antibiotické terapie. Laboratorní nálezy se normalizovaly (CRP 6, leukocyty  $8,25 \times 10^9$ ). Hemokultivace byla negativní.

## Kazuistika 2

70letá pacientka (výška 165 cm, váha 78 kg) byla plánovaně hospitalizována na gynekologickém oddělení k operačnímu výkonu pro novotvar vaječníku a počínající ascites. Gynekologická anamnéza uváděla dva spontánní porody a nástup menopauzy ve věku 53 let. Operace byla provedena formou modifikované zadní exenterace. Jednalo se o rozsáhlý chirurgický výkon zahrnující resekci sigmoidea i rekta, pánevní peritonektomii, hysterektomii, adnexektomii, apendektomii, splenektomii, stripping bránice, suturu léze bránice, omentektomii a kolorektální anastomózu end-to-end. Při splenektomii došlo k poranění kaudy pankreatu a přes stěnu břišní byly založeny 2 drény (horní do lůžka sleziny a dolní drén do pánve). Během zákroku byla zaznamenána krevní ztráta 500 ml a zároveň bylo vypuštěno 5 l tekutiny z ascitu. Operátor popsal nález in situ: pánev byla vyplněna hrbolatým tumorem, který tvořil velkouzlovou karcinomatózu na plíci, na rektu, v Douglasově prostoru, infiltrace omenta probíhala až k velké kurvatuře a k hilu sleziny. Histologický závěr zněl: high grade serózní papilární karcinom s postižením obou ovarii a tub. Po výkonu byla pacientka normotenzní, subfebrilní, lékař zavedl centrální žilní katétr. Střevní pasáž se obnovila, stolice odcházela spontánně, zaznamenala se elevace jaterních enzymů (GMT a ALT). Ultrazvukové vyšetření potvrdilo normální jaterní nález, jednalo se o doznívající efekt při traumatizaci pankreatu v průběhu operace a při peroperačním podání antibiotik (amoxicilin/kyselina klavulanová 1,2 g/8 hodinách a metronidazol 500 mg/8 hodinách i.v. infuzí). Biochemická laboratoř informovala o vzestupu zánětlivých markerů (CRP 204) a nálezu v krevním obraze (leukocyty  $15,7 \times 10^9$  s posunem doleva). Peroperačně chirurg odebral stěr z dutiny břišní na bakteriologickou kultu-

vaci. Druhý den po operaci stav pacientky byl stabilizovaný, ale zánětlivé markery vykazovaly další nárůst a objevily se febrilie přes 38 °C. Bakteriologická laboratoř identifikovala bakteriální kmen jako *Enterobacter cloacae*. Po domluvě s ATB centrem gynekolog zahájil léčbu ertapenemem v obvyklé dávce v kombinaci s metronidazolem 500 mg/8 hodinách i.v. infuzí. Třetí den byla prokázána u uvedeného kmene produkce širokospektré beta-laktamázy typu ESBL s potvrzenou citlivostí na aminoglykosidy, karbapenemy, kolistin a fluorochinolony. V léčbě se pokračovalo do 7. dne. Stav pacientky se výrazně zlepšil, od 8. dne deeskalace na ciprofloxacin 400 mg/12 hodinách i.v. a 11. den byla propuštěna do domácího ošetření pod clonou ciprofloxacinu 500 mg/12 hodinách perorálně. Laboratorní nálezy se normalizovaly, pacientka byla odeslána k dalšímu řešení nádorového onemocnění na onkologické oddělení.

## Kazuistika 3

59letý pacient (výška 179 cm, váha 75 kg) byl přijat k hospitalizaci na urologickou kliniku k plánované resekci divertiklů a uretroplastice. Anamnesticky v roce 2003 provedli u pacienta extirpaci teratomu durálního vaku na neurochirurgii s následnou inkontinencí a diagnostikovali vrozený divertikl močového měchýře. Pacient měl zavedený permanentní močový katétr jako trvalé řešení a následně byla založena epicystostomie. Začátkem listopadu roku 2011 urolog zhodnotil epicystostomogram, ve kterém popisoval hned za zevním ústím uretry vakovitý divertikl, který bylo nutné odstranit operativně. V důsledku močové infekce, způsobené kmenem *Pseudomonas aeruginosa*, byla zahájena léčba ciprofloxacinem 400 mg/12 hodinách i.v. infuzí po dobu 5 dnů, pacient byl propuštěn na perorální formě ciprofloxacinu v dávce 500 mg/12 hodinách a byl pozván k dovyšetření po залечení uroinfekce na konec listopadu 2011. Při přijetí pacient uvedl, že měl zimnici a třesavku bez febrilií, celou dobu do data hospitalizace pobýval v domácím prostředí, nenavštívil žádné zdravotnické zařízení a nebyla u něj prováděna invazivní vyšetření. V laboratorních nálezech byla patrná mírná elevace CRP (68), krevní obraz neukázal žádné patologické nálezy. Byla odebrána moč z epicystostomie k bakteriologické kultivaci, ve které byl prokázán kmen *E. coli* a urolog zahájil léčbu nitrofurantoinem. Další den bakteriologická laboratoř informovala ošetřujícího lékaře, že se jedná o producenta širokospektré beta-laktamázy typu ESBL a na základě této informace proběhla konzultace s ATB centrem,

které doporučilo zahájit léčbu ertapenemem v obvyklé dávce. Léčba trvala 7 dnů a kontrolní kultivace moče byla negativní. Pacient byl propuštěn a objednan k výkonu v březnu 2012, výkon byl ale odložen pro středně těžkou mitrální regurgitaci s prolapsem zadního cípu mitrální chlopně při ruptuře šlašinky, indikována byla plastika mitrální chlopně v druhé době po dořešení urologické problematiky. V květnu 2012 byl u pacienta proveden operační výkon (uretroplastika, divertikulektomie, uretroskopie). Po domluvě s ATB centrem bylo doporučeno profylaktické krytí výkonu jednorázově 1 gramem ertapenemu a 1 gramem amikacinu vzhledem k předešlému nálezu rezistentního kmene. Kultivace moče byla negativní, výkon proběhl bez komplikací. Pravidelné kontroly ukazují i nadále negativitu moče a nulový výskyt recidivy infekce močových cest u uvedeného pacienta.

## Kazuistika 4

69letá pacientka (výška 165 cm, váha 83 kg) s onkologickou diagnózou byla přijata na urologickou kliniku k pravidelné výměně nefrostomie. V roce 1989 byl diagnostikován cystadenokarcinom levého ovaria, v témže roce byla započata dlouhodobá onkologická léčba (aktinoterapie a chemoterapie). Chemoterapie pokračovala i v dalších letech (1990, 1995). Po posledním cyklu chemoterapie v roce 1995 byla potvrzena chronická renální insuficience a flebotrombóza levé dolní končetiny bez warfarinizace. Poprvé založena nefrostomie v roce 1998. V roce 2000 byl diagnostikován diabetes mellitus, od roku 2002 ulcus cruris na levém bérce, 2003 hypertenze a v roce 2005 byla pacientka hospitalizována pro bolesti břicha, zvracení, průjem a počínající malnutrici při inoperabilním tumoru. Od té doby pozorovány recidivy uroinfekcí s kultivačním nálezem nejčastěji kmene *E. coli* se zachovalou citlivostí k základním antibiotikům, proto byla opakovaně léčena ciprofloxacinem, kotrimoxazolem, nitrofurantoinem, ofloxacinem a gentamicinem. Při výměně nefrostomie byla doporučena i cystoskopie k vyloučení karcinomu močového měchýře. Vstupní bakteriologický screening z horních cest dýchacích a ze stolice byl negativní, ovšem kultivace z moče byla pozitivní: *E. coli* s produkcí širokospektré beta-laktamázy typu ESBL s citlivostí jenom na karbapenemy, kolistin a nitrofurantoin. Vzhledem k multirezistenci nebylo možné použít k terapii ani fluorochinolony. Pacientka neudávala klinické potíže a v laboratorním nálezu byla zjištěna jenom mírná elevace zánětlivých markerů. Operátor zákrok odložil do kultivační negativy

moče. ATB centrum po telefonické konzultaci doporučilo léčbu ertapenemem v dávce 1 g/24 hodin. Po 5denní terapii bakteriologická laboratoř nahlásila negativní kultivační nález z moče. Následující den byla provedena výměna nefrostomie a cystoskopie, která neprokázala nádorový proces v močovém měchýři. Operační výkon proběhl bez komplikací, ovšem pro neodpovídající polohu nefrostomie byla nutná reinzerce za 2 dny od první výměny. Po reinzerce byla nefrostomie dobře uložena a derivovala 1,5–2 litry/24 hodin, urolog doporučil další výměnu nefrostomie dle stavu za 3–6 měsíců. Seniorka za 2 týdny po zákroku zemřela na základní onkologickou diagnózu.

## Diskuze

Ertapenem je antibiotikum vhodné k empirické nebo iniciální léčbě závažných komunitních infekcí, u kterých je předpokládána smíšená grampozitivní i gramnegativní etiologie, a k cílené léčbě komunitních infekcí s prokázaným etiologickým agens s produkcí širokospektré beta-laktamázy (1, 7). Jeho význam narůstá i v souvislosti se situací v komunitním prostředí České republiky, kde se stále častěji objevují rezistentní kmeny. V těchto případech není možné zahájit léčbu pacientů penicilinem, cefalosporinem a často selhává i fluorochinolon. Vzhledem k možnosti podávání jednou denně je určen pro ambulantní i domácí léčbu (1). Pokud je mikrobiolog seznámen s epidemiologickou situací na klinickém oddělení, má k dispozici antibiogram etiologického agens, může doporučit léčbu ertapenemem i v případě nozokomiální infekce. Při této léčbě je velkou výhodou možnost podávání ertapenemu v kombinaci s ostatními

antibiotiky, především těmi, které mají účinek na pseudomonády. Účinnost ertapenemu byla zhodnocena v multicentrických studiích provedených v zahraničí. Jednalo se o multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené klinické studie fáze III, které zahrnovaly velké počty pacientů. Studie byly zaměřeny na porovnání účinku ertapenemu vůči jinému antibiotiku (komparátoru). V oblasti akutních gynekologických infekcí byla publikována studie s hodnocením skupiny 316 pacientek, u kterých byla diagnostikována endometritida po porodu. Do studie nebyly zahrnuty pacientky s diagnózou: záněty pánve (pelvic inflammatory diseases), tuboovariální abscesy, pooperační peritonitidy, tumory malé pánve a pacientky s jaterním selháním anebo v dialyzačním programu. V této studii jako komparátor byl použit piperacilin s tazobaktamem v dávce 3,375 g/6 hodinách podávaný v i.v. infuzi. Hodnocení proběhlo do čtyř týdnů od ukončení léčby. Ertapenem byl úspěšný v 93,9% a piperacilin s tazobaktamem v 91,5% (4). U komplikovaných infekcí močových cest, včetně pyelonefritidy, proběhly dvě studie. V obou studiích byl komparátorem ceftriaxon v dávce 1 g/24 hodin a etiologickým agens byl kmen *E. coli*. I v těchto studiích byly definovány diagnózy, které byly vyloučeny ze studie: kompletní obstrukce močových cest, perinefritický absces, prostatitida a transplantace ledvin. V první studii s počtem 592 pacientů byla potvrzena mikrobiologická míra úspěšnosti v 91,8% při léčbě ertapenemem a v 93% u pacientů léčených ceftriaxonem (6). Druhá studie zahrnovala 258 pacientů, úspěšnost ertapenemu byla zjištěna u 85,6% pacientů, úspěšnost ceftriaxonu u 84,9% pacientů (2). Studie potvrdily i relapsy infekcí močových cest

(5,4% při terapii ertapenemem a 7,9% při terapii ceftriaxonem). V případech, kdy léčba oběma uvedenými antibiotiky selhala, byly vykultivovány enterokoky, které se mohou taktéž uplatňovat jako etiologické agens urologických infekcí. Uvedené studie potvrdily shodnou účinnost ertapenemu i komparátoru. Karbapenemy řadíme mezi rezervní antibiotika, a proto by preskripce těchto přípravků, včetně ertapenemu, měla být racionální a na základě spolupráce klinického lékaře s mikrobiologem.

## Literatura

1. Beneš J. Ertapenem a jeho postavení mezi ostatními karbapenemy. *Klin Farmakol Farm* 2011; 25(3): 144–149.
2. 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.
3. Livermore DM, Sefton AM, Scott GM. Properties and potential of ertapenem. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 331–344.
4. Roy S, Higareda I, Angel-Muller E, et al. Ertapenem once a day versus piperacilin-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.
5. Suchopár J, Štátná Kobliňová H. Karbapenemy: přehled a porovnání základních údajů. *Remedia* 2008; 18: 247–251.
6. Tomera KM, Burdman 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.
7. [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)

Článek přijat redakcí: 28. 8. 2013

Článek přijat k publikaci: 19. 9. 2013

## MUDr. Renáta Čermáková

Klinická mikrobiologie a ATB centrum ÚLBDL  
Všeobecná fakultní nemocnice, Praha  
[renata.cermakova@vfn.cz](mailto:renata.cermakova@vfn.cz)