

Sefpirom: Dördüncü Kuşak Sefalosporin

Sercan Ulusoy

Giriş

Sefpirom (HR 810), yeni bir dördüncü kuşak parenteral sefalosporindir (1). Günümüzde en geniş etki alanlı sefalosporin olan sefpirom, *Pseudomonas aeruginosa* dahil Gram-negatif mikroorganizmalara, çoklu direnç gösteren *Enterobacter* ve *Citrobacter* türlerine, ayrıca seftazidimaz üreten *Klebsiella* ve *Escherichia coli* kökenlerine çok etkindir. Gram-pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve enterokoklara, özellikle *Enterococcus faecalis*'e etkinliği diğer sefalosporinlere göre en çarpıcı özelliğidir (1-3).

Sefpirom gerek plazmid, gerekse kromozomal kökenli β -laktamazlara çok dayanıklıdır (2,4). Ayrıca, bakteri dış membranından hızlı penetrasyon yeteneği, penisilin bağlayan proteinlere karşı yüksek düzeyde afinitesi, çok zayıf bir β -laktamaz indükleyicisi olması diğer önemli avantajlarıdır (5,6).

Kimyasal Yapısı

Sefpirom, β -laktam halkasının 3. pozisyonunda bir metilsiklopentapiridin hidroksid grubu taşıyan yeni bir parenteral sefalosporindir (7). Ayrıca, yapısında dörtlü amonyum grubu bulunması üçüncü kuşak sefalosporinler ile arasındaki en belirgin farktır. Bu yapı sefpirom molekülüne dördüncü kuşak sefalosporinler için tipik olan zwitterion (aynı molekülde bir pozitif, bir negatif uç bulunması) özelliği kazandırır. Sefem çekirdeği negatif, dörtlü amonyum grubu ise pozitif uç taşır. Sefem çekirdeğindeki tüm bu modifikasyonlar sonucu β -laktamazlar ile hidrolize son derece dayanıklı ve çok geniş spektrumlu bir sefalosporin olan sefpirom molekülü ortaya çıkmıştır (5,8).

Etki Mekanizması

Sefpirom antibakteriyel etkisini tüm β -laktam antibiyotiklerde olduğu gibi hücre duvarı sentezini inhibe ederek gösterir. Sefpiromun güçlü etkisi başlıca üç özelliğinden kaynaklanmaktadır.

[1] Gram-negatif bakterilerde penisilin bağlayan proteinler (PBP) hücre duvarının iç kısmında lokalize olmuşlardır. Sefpirom, Gram-negatif bakterilerin hücre duvarından son derece hızlı penetre olur. Bunun sonucu periplazmik aralıktaki kısa sürede yüksek antibiyotik yoğunluğu sağlanmış olur (9). Sefpiromun hücre duvarından penetrasyon hızının tüm üçüncü kuşak sefalosporinlerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (5).

[2] β -laktam antibiyotiklerin antibakteriyel etkinlikleri, PBP'lere afinitesi son derece yüksektir. Değişik bakteri türlerinde hedef PBP'ler farklı olabilir. Örneğin, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'ta sefpirom en güçlü olarak PBP3'e bağlanır. *Streptococcus pneumoniae*'de ise bu hedef PBP1 b'dir (6).

[3] Sefpirom, *Bacteroides* türlerinin β -laktamazları hariç plazmid ve kromozomal kökenli β -laktamaz enzimlerinin çok büyük bir kısmına dayanıklıdır (10). Özellikle, TEM-3, TEM-5, ve SHV grubu gibi geniş spektrumlu plazmid kökenli β -laktamazlar ile hidrolize çok dayanıklıdır. Oysa, bu enzimlere seftazidim gibi üçüncü kuşak sefalosporinler oldukça duyarlıdır (4). Buna karşılık, sefpirom *P. aeruginosa* ve *Proteus vulgaris*'in β -laktamazlarına orta derecede dayanıklıdır.

Sefpirom, aynı zamanda yüksek düzeyde kromozomal kökenli β -laktamaz üreten bakteri kökenlerine de (stable derepressed mu-

tants) oldukça etkindir. Üçüncü kuşak sefalosporinler genellikle bu kökenlere karşı etkisiz kalmaktadırlar (11).

Sefpiromun β -laktamazlar ile hidrolize dayanıklılığı bu enzimlere karşı düşük bağlanma afinitesi ile açıklanmaktadır. Bunun nedeni de, sefpiromun molekül yapısının bu enzimler tarafından substrat olarak kolay tanınmamasıdır (10).

Antibakteriyel Etki Alanı

Sefpirom, çok geniş etki alanlı dördüncü kuşak bir sefalosporindir. Bu etki alanı seftazidimden daha geniş bir Gram-negatif etki alanı birinci kuşak sefalosporinlere benzer güçlü bir Gram-pozitif etkiyi kapsar. Bu geniş etki alanı, yüksek β -laktamaz dayanıklılığı ve hızlı membran transportu gibi özellikler, dördüncü kuşak sefalosporinlerin ilk örneği olan sefpiromun en belirgin üstünlüklerini oluşturur.

Sefpiromun antibakteriyel etki alanına giren bakteriler şu şekilde özellebilir (1,3,12,13).

Gram-Negatif Bakteriler

Enterobacteriaceae: Bu familya içindeki tüm bakterilere son derece etkindir. Etkinlik oranı % 100'e yakındır. Özellikle üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı yüksek oranlarda direnç gösteren *Enterobacter* türlerine etkinliği çarpıcıdır.

Non-fermentatif bakteriler: *Pseudomonas* türlerine, özellikle *P. aeruginosa*'ya karşı etkinliği oldukça yüksektir. Bu etkinlik seftazidim etkinliğine eşdeğer veya biraz düşüktür. *Acinetobacter* türlerine karşı orta derecede etkinlik gösterir.

Diğer Gram-negatif bakteriler: β -laktamaz üreten veya üretmeyen *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* ve *Branhamella catarrhalis* türlerine karşı oldukça etkindir.

Gram-Pozitif Bakteriler

Stafilokoklar ve enterokoklar: Metisiline duyarlı *S.aureus* ve *S.epidermidis* kökenlerine birinci kuşak sefalosporinlere benzer düzeyde yüksek etkinlik gösterir. Ayrıca, tüm β -laktamlardan farklı olarak metisiline dirençli stafilokoklara karşı düşük düzeyde de olsa etkinliği vardır. Tüm sefalosporinlere dirençli olan enterokoklara, özellikle *E.faecalis*'e etkinliği dikkat çekicidir.

Streptokoklar: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* ve *Streptococcus pneumoniae*'ye etkinliği % 100 civarındadır.

Anaeroplara

Peptococcus ve *Clostridium* türleri gibi Gram-pozitif ve *Fusobacterium* türleri gibi Gram-negatif anaeroplara orta derecede etkili, *Bacteroides* türlerine ise genellikle etkisizdir.

Farmakokinetik Özellikler

Sefpirom oral yolla alındığında absorbe olmaz (14). 1 gr sefpiromun İM uygulanmasından sonra maksimum serum konsantrasyonu (C_{max}) 31 mg/lt, bu konsantrasyona ulaşabilmesi için gerekli süre (t_{max}) yaklaşık 90 dakikadır. 1 gr İV uygulanmasından sonra C_{max} 95 mg/lt, t_{max} 6 dakikadır (15).

Sefpiromun yarı ömrü İM ve İV yolla uygulandığında yaklaşık 2 saattir (15,16). Biyoyararlanımı oldukça yüksek olup % 90 civarındadır (15). Serum proteinlerine bağlanma oranı % 5-10 gibi düşük düzeydedir (16).

Sefpiromun büyük bölümü böbreklerle elimine olur. İlacın yaklaşık % 80'i, 24 saatte idrarla atılır (16).

Tablo 1. Sefpiromun Başlıca Klinik Kullanım Alanları

Yoğun bakım hastalarındaki ciddi infeksiyonlar
Nötropenik hastada görülen infeksiyonlar
Sepsis ve bakteriyemi
Ciddi hastane ve toplum kökenli alt solunum yolu infeksiyonları
Deri ve yumuşak doku infeksiyonları
Komplike alt ve üst üriner sistem infeksiyonları

Sefpiromun dokulara ve vücut sıvılarına dağılımı çok iyidir. Doğu ve vücut sıvılarında serum konsantrasyonunun çok üzerinde değerlere ulaşır. Özellikle bronşiyal mukozaya, periton sıvısı ve inflame beyin-omurilik sıvısına geçişi üçüncü kuşak sefalosporinlere göre çok daha fazladır (17).

Yüksek sefpirom dozlarından sonra vücutta birikim görülmez. Kreatinin klirensi 50 ml/dakika'nın altına düşmedikçe doz ayarlaması gerekmez. İleri derecede böbrek yetmezlikleri dışında yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (18).

Klinik Kullanım

Sefpirom, genel olarak ciddi hastane ve toplum kökenli infeksiyonların ampirik tedavisinde tek başına veya diğer antibiyotiklerle kombine olarak kullanılır.

Sefpiromun başlıca klinik kullanım alanları Tablo 1'de gösterilmiştir (16,19,20).

Doz ve Uygulama

Sefpiromun normal dozu 12 saatte 1-2 gramdır. Kesin doz ve tedavi süresi infeksiyonun ağırlığına, etkenin duyarlılığına, hastanın koşullarına ve böbrek fonksiyonlarına bağlıdır. Önerilen doz, bakteremi/sepsis, yoğun bakım hastaları ve nötropenik hastalarda 4 gr/gün, alt solunum yolu infeksiyonlarında 2-4 gr/gün, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, komplike alt ve üst üriner sistem infeksiyonlarında 2 gr/gün'dür (16,19,21).

Yan Etkiler

Sefpirom oldukça güvenilir ve yan etkileri az olan bir antibiyotiktir. Başlıca yan etkileri gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem ve santral sinir sisteminde görülür. Bunlar, diyare, deri döküntüleri, baş ağrısı, tromboflebit, bulantı, kusma, tat alma duyusunda değişiklikler, konstipasyon ve karın ağrısı, iştahsızlık, uykusuzluk gibi önemsiz ve ender görülen yan etkilerdir (20). Gebelerde ve laktasyonda kullanımı hakkında henüz yeterli bilgiler yoktur.

Kaynaklar

1. Meyer BH, Muller FO, Luus HG, et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of cefpirome administered intramuscularly to healthy subjects. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29 (Suppl A): 63-70
2. Seibert G, Limbert M, Winkler I, Dick T. The antibacterial activity in vitro and beta-lactamase stability of the new cephalosporins HR 810 in comparison with five other cephalosporins and two aminoglycosides. *Infection* 1983; 11: 275-9
3. Jones RN, Pfaller MA, Allen SD, Gerlach EH, Fuchs PC, Aldridge KE. Antimicrobial activity of cefpirome: an update compared to five third-

4. generation cephalosporins against nearly 6000 recent clinical isolates from five medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1991; 14: 361-4
4. Jacoby GA, Carreas I. Activities of beta-lactam antibiotics against *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 858-62
5. Nikaïdo H, Liu W, Rosenberg EY. Outer membrane permeability and beta-lactamase stability of dipolar ionic cephalosporins containing methoxymino substituents. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 337-42
6. Pucci MJ, Boice-Sowek J, Kessler RE, Dougherty TJ. Comparison of cefepime, cefpirome, and cefaclidine binding affinities for penicillin-binding proteins in *Escherichia coli* K-12 and *Pseudomonas aeruginosa* SC8329. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 2312-7
7. Houben AW, Stobberingh EE. A comparative study of the inducing capacity and the selection of resistant variants by cefpirome (HR 810) and other beta-lactam compounds [Abstract]. In: *16th International Congress of Chemotherapy* (Jerusalem, June 1992) *Abstract Book*, 1992: 51-5
8. Hancock REW, Bellido F. Factors involved in the enhanced efficacy against Gram-negative bacteria of fourth generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29 (Suppl A): 1-6
9. Yoshimura F, Nikaïdo H. Diffusion of beta-lactam antibiotics through porin channels of *Escherichia coli* K-12. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 84-92
10. Kobayashi S, Arai S, Hayashi S, Fujimoto K. Beta-lactamase stability of cefpirome (HR 810), a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 713-8
11. Murray PR, Niles AC. In vitro activity of cefpirome (HR 810) against antibiotic-resistant Gram-positive and Gram-negative bacteria including organisms with inducible resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986; 4: 53-63
12. Schafer V, Shah PM, Doerr HW, Ziemer M, Hellwich S, Seibert G. In vitro activity of cefpirome against isolates from patients with urinary tract, lower respiratory tract and wound infections. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29 (Suppl A): 7-12
13. Wise R, Andrews JM, Cross C, et al. The antimicrobial activity of cefpirome, a new cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 1985; 15: 449-56
14. Isert D, Kleesl N, Limbert M, Markus A, Seibert G, Schinner E. Pharmacokinetics of cefpirome administered intravenously or intramuscularly to rats and dogs. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29 (Suppl A): 31-7
15. Maab L, Malerczyk V, Verho M. Pharmacokinetics of cefpirome (HR 810), a new cephalosporin derivative administered intramuscularly and intravenously to healthy volunteers. *Infection* 1987; 15: 207-10
16. Carbon C and Study Group. Prospective randomized phase II study of intravenous cefpirome 1g or 2 g bd in the treatment of hospitalized patients with different infections. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29 (Suppl A): 87-94
17. Nye KJ, Shi YG, Andrews JM, et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of cefepime. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24: 23-8
18. Wilcox MH, Pithie A, Smith G, Moreland TA, Davey PG, Finch RG. Relationship between cefpirome clearance, serum creatinine, weight and age in patients treated for infection. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28: 291-9
19. Norrby SR, Dotevall L, Eriksson M. Efficacy and safety of cefpirome (HR 810). *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 541-7
20. Study Group. Cefpirome versus ceftazidime in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29 (Suppl A): 95-104
21. Shah PM, Schafer V, Ziemer M, Krauskopf S. Comparison of clinical response to cefpirome treatment and minimum inhibitory concentration of causative isolates. *J Antimicrob Chemother* 1992; 29 (Suppl A): 75-80