

YENİDOĞANDA YENİ ANTİBİYOTİKLERİN KULLANIMI

Zeynep İNCE

Son elli yılda kullanıma giren güçlü antimikrobiyal ilaçlar çocukluk yaş grubu infeksiyonlarının tedavisinde bir çığır açmıştır. Geçmişte ciddi bakteriyel, viral ve fungal infeksiyonlara yenik düşen bebek ve çocuklar artık bu güçlü ilaçlarla tedavi edilebilmektedir. Ancak antibiyotiklerin artan spektrum ve aktivitesine karşı mikroorganizmalar da çeşitli yollarla direnç kazanmakta, bu da yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi zorunluluğunu ortaya koymaktadır. Bundan 30 yıl önce pnömokokların tümü çok düşük konsantrasyonda penisiline duyarlı iken, bugün penisilin direnci çok yaygınlaşmış, hatta üçüncü kuşak sefalosporinler dahil birçok başka antibiyotiğe de direnç gelişmiştir. Var olan tüm antibiyotiklere dirençli nozokomiyal enterokok ve Gram negatif çomaklarla oluşan hastane infeksiyonları bildirilmektedir.

Nozokomiyal infeksiyonlar, yenidoğanlarda, özellikle de düşük doğum tartılı yenidoğanlarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hastane infeksiyonu riskini artıran en önemli nedenler, prematürite, uzamış hastanede yatma süresi, hasta sayısının fazla olması, yetersiz hemşire:hasta oranı, invazif girişimler (ventilatör tedavi, santral kateterler gibi), yetersiz infeksiyon kontrol teknikleri ve antibiyotik kullanım şeklidir (13).

Neonatal nozokomiyal sepsiste en sık görülen etkenler Gram negatif bakteriler (*Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*) ve stafilokoklardır (*Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar). Ayrıca son yıllarda enterokoklar ve mantarlar da önemli nozokomiyal patojenler olarak ortaya çıkmıştır. Çoklu dirençli Gram negatif bakteriler ve metisiline dirençli stafilokoklarla gelişen bu infeksiyonların tedavisinde ciddi zorluklarla karşılaşmaktadır.

Bu yazıda yeni geliştirilen antibiyotikler arasında dördüncü kuşak sefalosporinlerden sefepim, karbapenemlerden meropenem, glikopeptidlerden teikoplanin ile ilgili bilgiler yenidoğandaki kullanımı açısından gözden geçirilmiş, yeni bir antibiyotik olmamasına rağmen çocukluk yaş grubundaki kullanımı çok tartışılan kinolonlardan siprofloksasinin yenidoğandaki kullanımına ait bilgi verilmiştir.

SEFEPİM

Dördüncü kuşağın ilk sefalosporinidir. Diğer sefalosporinlere göre etki gücü artırılmış, spektrumu genişletilmiştir. Antipsödomonal aktivitesi seftazidime benzer, ancak seftazidime dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter* suşlarına da etkilidir. Gram pozitif aktivitesi ise sefotaksime benzer, nonenterokokal streptokoklara karşı çok etkilidir. Ancak metisiline dirençli stafilokoklar, *Listeria* türleri, enterokoklar ve *Clostridium* türleri diğer sefalosporinlere olduğu gibi sefepime de dirençlidirler (6).

Sefepimin artmış etki ve spektrumundan sorumlu olan faktörler, ilacın Gram negatif hücre duvarına daha hızlı penetre olması, önemli penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) yüksek afinite göstermesi, beta-laktamazların ilaca olan afinitelerinin düşük olması nedeniyle

de bu enzimler tarafından hidrolize daha dirençli olmasıdır (16). Bir başka önemli özelliği de in-vitro olarak beta-laktam direncini indükleyici etkisinin az olmasıdır. Bu nedenle sefepim kullanımının nozokomiyal Gram negatif organizmalarda daha az direnç gelişimine yol açabileceği öne sürülmektedir (9).

Sefepim ile ilgili yenidoğanlarda yapılmış klinik çalışma yoktur. Yenidoğan sıçanlarda deneysel menenjitte yapılan bir çalışmada farmakokinetiği seftazidime benzer, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve beyin dokusuna penetrasyonu ise iyi bulunmuştur (20). Çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda menenjit, piyelonefrit ve kistik fibrozisteki kullanımı ile farmakokinetiği incelenmiştir. Bu çalışmalardaki en küçük hasta yaşı 1 aydır. İlaç doz başına 50 mg/kg, günde 3 doz olarak kullanılmış, belirtilen infeksiyonlardaki kullanımının etkin ve güvenilir olduğu belirtilmiştir (14,15,19).

Sefepimin belirtilen özellikleri ve çocukluk yaş grubundaki kullanımına ait sonuçların olumlu olması, bu antibiyotiğin yenidoğanın dirençli Gram negatif nozokomiyal infeksiyonlarında da kullanılabilceğini düşündürmektedir, ancak bu, araştırılması gereken bir konudur.

MEROPENEM

Meropenem, karbapenem grubu antibiyotiklerin imipenemden sonraki üyesidir. Yapısal olarak imipenemden farklı oluşu nedeniyle böbrekte dehidropeptidaz-I hidrolizine dirençlidir, bu nedenle silastatinle birlikte kullanılması gerekmez. Ayrıca pediatrik yaş grubundaki kullanımı için önemli bir özellik olarak konvülsiyon uyarıcı etkisi çok daha azdır (5).

Meropenemin etki spektrumu imipeneme benzer ve günümüzde bilinen tüm beta-laktam antibiyotikler içinde en geniş spektruma sahip olmaktadır. İmipenemle karşılaştırıldığında Gram negatif patojenlere karşı daha etkindir. Gram pozitif patojenlere karşı etkisinin ise imipenemden daha az olduğu ancak bu farkın klinik önemi olmadığı öne sürülmektedir. Meropenem beta-laktamaz pozitif *Bacteroides fragilis* suşları dahil birçok anaeroblara karşı da etkilidir (2,5).

Meropenemin pediatrik yaş grubundaki farmakokinetiği ile ilgili olarak 25 preterm bebek (ortalama gestasyon yaşı 32.5 hf, ortalama doğum tartısı 1.87 kg), 15 term bebek (ortalama gestasyon yaşı 39 hf, ortalama tartı 3.17 kg) ve 63 çocukta (ortalama yaş 4 yaş, ortalama tartı 16.5 kg) çalışmalar yapılmıştır (2). Bu çalışmanın sonuçlarına göre meropenem de imipenem gibi lineer bir kinetiğe sahiptir ve 8 saatte bir uygulanan 20 mg/kg dozda tüm duyarlı patojenlerin MIC₉₀'ının üzerinde meropenem konsantrasyonu sağlamaktadır. Meropenemin eliminasyon yarı ömrü preterm bebeklerde en uzundur, çocukluk çağında giderek azalır. Bu, ilerleyen yaşla birlikte böbrek fonksiyonlarının da gelişmesi sonucu beklenen bir gidiştir (2,5).

Meropenemin bebek ve çocuklarda alt solunum yolu, üriner, intraabdominal ve cilt infeksiyonlarıyla, sepsis, bakteriyel menenjit ve kistik fibrozisteki etkinliği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardaki hasta yaşları 1 ay ile 12 yaş arasındadır. Meropenem tedavisi klinik ve bakteriyolojik olarak başarılı bulunmuş, iyi tolere edilmiş ve yan etki sıklığının tek başına sefotaksim veya sefotaksimle beraber başka antibiyotik kombinasyonlarında görülenlerle benzer olduğu bulunmuştur (1).

Meropenemin etkinlik ve tolerabilitesinin 3 aydan küçük bebeklerde henüz değerlendirilmemesine rağmen yenidoğanlardaki farmakokinetik çalışmalar ve pediatrik kullanımına ait veriler dirençli patojenlerle gelişen neonatal sepsisin tedavisinde kullanılabilceğini düşündürmektedir (2). Ancak ne yazık ki klinik kullanımda olan her antibiyotik gibi meropenemde de direnç gelişimi söz konusudur. Henüz çok ender olsa da *P. aeruginosa*'da

ve *Stenotrophomonas maltophilia*'da direnç gelişimi bildirilmiştir (3). Bu nedenle meropenem, yenidoğanın, diğer antibiyotiklere dirençli, özellikle Gram negatif nozokomiyal infeksiyonlarında seçilecek bir antibiyotik olmalıdır.

TEİKOPLANIN

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki stafilokoksik bakteremi insidansı giderek artmaktadır. Bunlar arasında da özellikle koagülaz negatif stafilokoklarla oluşan infeksiyonların kontrolünde ciddi zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu infeksiyonlarda metisilin direnci önemli bir sorundur. Metisilin direnci aynı zamanda tüm beta-laktamlara (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler) çapraz direnç gelişmesine neden olur ve yapısal olarak benzer olmayan birçok antibakteriyele (makrolidler, kinolonlar, aminoglikozidler) çoklu direnç gelişimiyle de ilişkilidir (8).

Glikopeptid antibiyotikler metisiline dirençli suşlar da dahil stafilokoklara, streptokoklara, *Listeria*, enterokok ve *Clostridium* türlerine etkilidir. Bu gruptaki iki önemli ilaç teikoplanin ve vankomisindir (21). Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda teikoplaninin klinik ve bakteriyolojik etkinliği vankomisine eş bulunmuş, ancak bazı çalışmalarda teikoplaninin bazı koagülaz negatif stafilokok (KNS) suşlarına vankomisinden daha az etkili olduğu bildirilmiştir (4,8). Gram pozitif infeksiyonu olan yenidoğanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda toplam 173 yenidoğanda teikoplaninin klinik kullanımı incelenmiştir. Bu infeksiyonlarda etken olan organizmaların çoğu KNS ve bunların çoğu da metisiline dirençli suşlardır. Bildirilen klinik etkinlik % 80-100, bakteriyolojik kür oranı ise % 83-100'dür. Yenidoğanlar için önerilen doz 16 mg/kg yükleme dozunu izleyerek 24 saatte bir 8 mg/kg'dır (8). Teikoplaninin vankomisinden farkı toksik etkilerinin (flebit, nefro ve ototoksisite, hipersensitivite reaksiyonları) daha az olması, günde tek doz ve intravenöz yanında intramüsküler olarak da uygulanabilmesi ve intravenöz uygulamada yavaş infüzyon gerektirmemesidir.

Sonuç olarak teikoplanin antibakteriyel aktivitesi, klinik etkinlik ve tolerabilitesi ve uygulama kolaylığı nedeniyle yenidoğanlardaki stafilokoksik infeksiyonların tedavisinde bir seçenek olarak düşünülmelidir (12). Ancak sık olmasa da direnç gelişimi glikopeptid antibiyotikler için de geçerlidir. Vankomisine ve teikoplanine yüksek ve orta derecede dirençli enterokok ve KNS'lara ait bildiriler yayınlanmaktadır (8). Menenjitin eşlik ettiği infeksiyonlarda ise, teikoplanin de vankomisine gibi yüksek molekül ağırlığı ve düşük lipid solübilitesine sahip olduğundan santral sinir sistemine penetrasyonu çok iyi olmamakta, ancak infüzyon şeklinde uygulamanın bu penetrasyonu artırabileceği öne sürülmektedir (4). Yenidoğandaki kullanımında bu özelliklerin de akılda tutulması gerekir.

SİPROFLOKSASİN

Florokinolonların 1984'den beri kullanımda olmasına karşın, juvenil hayvanlarda artropati oluşturma riski nedeniyle çocuklardaki kullanımı kontrendike kabul edilmiştir. Ancak son 10 yılda birçok çocuk florokinolonlarla, başlıca da siprofloksasinle tedavi edilmiştir. Siprofloksasinin etki spektrumu çok geniştir. *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Haemophilus*, *Salmonella* ve *Shigella* türleri dahil birçok Gram negatif organizmaya, beta-laktamlara dirençli suşlar dahil stafilokoklara karşı etkilidir (18).

Siprofloksasin yenidoğanlarda diğer antibakteriyellere dirençli Gram negatif infeksiyonlarda ve konvansiyonel tedavinin başarısız kaldığı, sepsis, menenjit, ventrikülit, pnömoni ve beyin apsesinde kullanılmıştır (7,18). Bu çalışmalarda kullanılan doz 7-40 mg/kg/gün arasında değişmektedir; sıklıkla uygulanan doz ise 10-20 mg/kg/gündür. Bakteriyolojik kürün % 90 üzerinde olduğu bu çalışmalarda yan etki olarak elde ödem, konvülsiyon, metabolik asidoz, fotosensitivite ve dişlerde gelişen yeşilimsi renk değişikliği bildirilmiştir (18). Siprofloksasinin eklem kırıkdağı toksisitesi ile ilgili olarak yapılan ta-

kip çalışmalarında ise, çoğu kistik fibrozis hastası olan 1795 çocuğun izleminde % 1.5 oranında artralji bildirilmiş, MR görüntüleme ile yapılan çalışmalarda ise eklem hasarı gösterilememiştir (10,11,17).

Sonuç olarak deneysel ve klinik veriler siprofloksasinin, alternatif güvenli bir tedavi seçeneği olmayan ciddi neonatal infeksiyonlarda kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak kullanım kararı mutlaka bireyselleştirilmeli ve bu bebekler uzun süreli izleme alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Arrieta A: Use of meropenem in the treatment of serious infections in children: review of the current literature, *Clin Infect Dis* 24 (Suppl 2):S207 (1997).
- 2- Blumer J L: Pharmacokinetic determinants of carbapenem therapy in neonates and children, *Pediatr Infect Dis J* 15:733 (1996).
- 3- Bradley J S: Meropenem: a new extremely broad spectrum antibiotic for serious infections in pediatrics, *Pediatr Infect Dis J* 16:263 (1997).
- 4- Campoli-Richards D M, Brodgen R N, Faulds D: Teicoplanin, a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential, *Drugs* 40:449 (1990).
- 5- Craig W: The pharmacology of meropenem, a new carbapenem antibiotic, *Clin Infect Dis* 24 (Suppl 2):S266 (1997).
- 6- Cunha B A, Gill M V: Cefepime, *Med Clin North Am* 79:721 (1995).
- 7- Çoban A, Ince Z, Üçsel R, Can G: Neonatal Klebsiella pneumoniae sepsislerinde siprofloksasin, *Klinik Derg* 5:171 (1992).
- 8- Fanos V, Kacet N, Mosconi G: A review of teicoplanin in the treatment of serious neonatal infections, *Eur J Pediatr* 156:423 (1997).
- 9- Goldfarb J: New antimicrobial agents, *Ped Clin North Am* 42:717 (1995).
- 10- Gürpınar A N, Balkan E, Kılıç N, Kırıštoğlu I, Doğruyol H: The effects of fluoroquinolone on the growth and development of infants, *J Int Med Res* 25:302 (1997).
- 11- Hampel B, Hullman R, Schmidt H: Ciprofloxacin in pediatrics: Worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report, *Pediatr Infect Dis J* 16:127 (1997).
- 12- Kacet N, Dubos J P, Roussel-Delvallez M, Storme L, Pierrat V, Rousseau S, Lequien P: Teicoplanin and amikacin in neonates with staphylococcal infection, *Pediatr Infect Dis J* 12:S10 (1993).
- 13- Peter G, Cashore WJ: Infections acquired in the nursery: Epidemiology and control, "J S Remington, J O Klein (eds): *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*, 4. baskı" kitabında s. 1264, W B Saunders Co, Philadelphia (1995).
- 14- Reed M D, Yamashita T S, Knupp K, Veazy J M Jr, Blumer J L: Pharmacokinetics of intravenously and intramuscularly administered cefepime in infants and children, *Antimicrob Agents Chemother* 41:1783 (1997).
- 15- Saez-Llorens X, Castano E, Garcia R, Baez C, Perez M, Tejeria F, McCracken G H Jr: Prospective randomized comparison of ceftazidime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children, *Antimicrob Agents Chemother* 39:937 (1995).
- 16- Sanders CC: Cefepime: The next generation, *Clin Infect Dis* 17:369 (1993).
- 17- Schaad UB: Toxicity of quinolones in pediatric patients, *Adv Antimicrob Antineop Chemother* 11-2:S259 (1992).

- 18- Schaad U B, Abdussalam M, Aujard Y, Dagan R, Green S D R, Peltola H, Rubio T T, Smith A L, Adam D: Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission, *Pediatr Infect Dis J* 14:1 (1995).
- 19- Schaad U B, Eskola J, Kafetzis D, Fishbach M, Ashkenazi S, Syriopoulou V, Boulesteix J, DeP-ril V, Gres J J, Rollin C: Cefepime vs. ceftazidime treatment of pyelonephritis: a European, randomized, controlled study of 300 pediatric cases, *Pediatr Infect Dis J* 17:639 (1998).
- 20- Tsai Y H, Bies M, Leitner F, Kessler R E: Therapeutic studies of cefepime (BMY 28142) in murine meningitis and pharmacokinetics in neonatal rats, *Antimicrob Agents Chemother* 34:733 (1990).
- 21- Wood MJ: The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin, *J Antimicrob Chemother* 37:209 (1996).