

## ÇOCUKLARDA MEROPENEM KULLANIMI\*

Ayper SOMER<sup>1</sup>, Ebru SARIBEYOĞLU<sup>1</sup>, Işık YALÇIN<sup>1</sup>, Nuran SALMAN<sup>1</sup>,  
Betigül ÖNGEN<sup>2</sup>, Nezahat GÜRLER<sup>2</sup>

### ÖZET

Yeni karbapenem grubu antibiyotiklerden meropenemin etkinlik ve güvenilirliği bakteriyel infeksiyon tanısı ile yatırılan 32 çocukta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tedavi edilen infeksiyonlar sepsis, alt solunum yolu, merkezi sinir sistemi ve yumuşak doku infeksiyonları olup, hastalardan alınan çeşitli kültürlerde 33 mikroorganizma saptanmıştır. İzole edilen bakteriler *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Moraxella catarrhalis*, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, alfa hemolitik streptokoklar ve koagülaz negatif stafilokoklardır. Hastaların % 66'sında (n: 21) iyileşme saptanırken, üç hasta tedavi sırasında kaybedilmiştir. Bir olguda ise karaciğer enzimlerinde yükselme nedeni ile tedavinin kesilmesi gerekmiştir. Meropenemin çocukluk çağı infeksiyonlarının tedavisinde güvenle kullanılabilir bir antimikrobiyal tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılmıştır.

### SUMMARY

*Use of meropenem in pediatric patients.*

The efficacy and safety of meropenem, a new broad spectrum carbapenem antibiotic, were evaluated retrospectively in 32 children with a variety of bacterial infections. The infections treated were septicemia, lower respiratory tract, central nervous system and skin and skin structure infections, and 33 microorganisms were isolated. Isolated bacteria were *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Moraxella catarrhalis*, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, alpha haemolytic streptococci, and coagulase negative staphylococci. Favorable clinical response was achieved in 66% (n: 21) of patients. Three patients died during therapy. Meropenem therapy was discontinued prematurely because of adverse events in one patient. The results of this study indicate that meropenem is an effective and well-tolerated antibiotic for empiric therapy of serious bacterial infections in pediatric patients.

### GİRİŞ

İnvazif bakteriyel infeksiyon tanısı ile hastaneye yatırılan çocuklar infeksiyondan sorumlu olabilecek patojenleri kapsayacak geniş spektrumlu antibiyotiklerle ampirik olarak tedavi edilmelidir. Ampirik antibiyotik seçimi çocuğun yaşı, infeksiyon lokalizasyonu ve ciddiyeti, hastanın immün sisteminin durumu gibi parametreler değerlendirilerek yapılmalıdır. Patojenin antibiyotik duyarlılığının yanı sıra infeksiyonun hastane veya toplum kay-

\* 14. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (31 Mayıs - 4 Haziran 1999, Antalya).

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, 1- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatric İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, 2- Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

naklı olup olmadığı da çok önemlidir (10). Karbapenem grubu antibiyotikler (imipenem/silastatin ve meropenem) aerob ve anaerob bakterileri kapsayan geniş etki spektrumları ve beta-laktamaz stabiliteci nedeniyle invazif bakteriyel infeksiyonların monoterapisinde başarı ile kullanılmaktadırlar (9,16).

Meropenem, yeni parenteral karbapenem grubu antibiyotiklerden olup imipenem/silastatine üstünlüğü renal dehidropeptidaz 1 (DHP) enzimi ile hidrolize dirençli olması ve konvülsiyon yan etkisinin bulunmamasıdır (1). Meropenem çocuklarda başta menenjit ve alt solunum yolu infeksiyonları olmak üzere birçok durumda güvenle kullanılabilen bir antibiyotiktir. Bu çalışmada meropenemin etkinlik ve güvenilirliğinin retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1996-1998 yılları arasında Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde yatan ve meropenem tedavisi alan 32 olgu klinik, laboratuvar sonuçları ve prognoz açısından değerlendirilmiştir. Rutin antibiyotik protokolünde yer almayan meropenem, diğer antibiyotik tedavilerine yanıt alınamayan, komplike veya yaşamı tehdit eden infeksiyonlarda, kültürlerde izole edilen etkenin çoğul ilaç direnci gösterdiği durumlarda veya immün yetersizlik gibi predispozan faktörlerin varlığında kullanılmıştır.

Tedavi sırasında tüm olgular olası yan etkiler açısından izlenmiş ve haftalık hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının tayinleri yapılmıştır. Merkezi sinir sistemi (MSS) dışı infeksiyonlarda meropenem 60 mg/kg/gün, MSS infeksiyonlarında ise 120 mg/kg/gün olarak üç doza bölünüp intravenöz bolus tarzında veya 20-30 dakikada sabit hızda gidecek şekilde infüzyon pompası ile verilmiştir.

Tedavi sonuçları klinik ve bakteriyolojik olarak değerlendirilmiştir. Klinik yanıtta hastanın başka antibiyotik eklenmeden sistemik ve lokal bulgularının tam olarak iyileşmesi şifa, sistemik veya lokal bulguların kısmen düzelmesi salah, tedavi kesildikten sonra hastalığın tekrarlaması relaps olarak değerlendirilmiştir. Bakteriyolojik değerlendirmede ise etkenin kontrol kültürlerinde üretilmemesi başarı, üremenin devam etmesi başarısızlık, tedavi kesildikten sonra aynı etkenin tekrar üretilmesi relaps ve tedavi sırasında yeni üremelerin saptanması süperinfeksiyon olarak belirlenmiştir.

## BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 32 olgunun 14'ü kız, 18'i erkek olup, yaşları 1.5 ay ile 20 yıl arasında değişmekte idi. Hastaların özellikleri tablo 1'de görülmektedir. Tedavi edilen infeksiyonlar sepsis (n=13), alt solunum yolu infeksiyonları (n=10), MSS infeksiyonları (n=8) ve yumuşak doku infeksiyonu (n=1) idi. Meropenem tedavisi öncesi hastalardan alınan farklı örneklerden toplam 33 mikroorganizma izole edilmiştir. On iki olguda etken izole edilememiş, dokuz olguda bir, dokuz olguda iki ve iki olguda üç mikroorganizma saptanmıştır. İzole edilen suşların sekizi *Klebsiella pneumoniae*, altısı metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), üçü *Pseudomonas aeruginosa*, üçü *Streptococcus pneumoniae*, ikisi *Enterobacter* spp., ikisi *Klebsiella oxytoca* ve bireri alfa hemolitik streptokok, *Proteus mirabilis*, *Moraxella catarrhalis*, koagülaz negatif stafilokok olarak identifiye edilmiştir. Beş olguda bakteri ile birlikte *Candida albicans* da üretilmiştir. Tablo 2'de tedavi edilen infeksiyonlar ve izole edilen mikroorganizmalar görülmektedir.

Tablo 1. Meropenem tedavisi alan hastaların özellikleri.

| Özellik                    | n (%)         |
|----------------------------|---------------|
| Cins                       |               |
| Erkek                      | 18 (56)       |
| Kız                        | 14 (44)       |
| Yaş (yıl)                  |               |
| <1                         | 17 (53)       |
| 1-6                        | 8 (25)        |
| >6                         | 7 (22)        |
| Dağılım                    | 1.5 ay-20 yıl |
| Ortalama (SD)              | 3.3±4.6       |
| Altta yatan hastalıklar    |               |
| İmmün yetersizlik          | 4             |
| Kronik akciğer hastalığı   | 4             |
| Serebral hareket bozukluğu | 2             |
| Konjenital kalp hastalığı  | 2             |
| Lomber meningomyelose      | 1             |

Tablo 2. Hastaların klinik tabloları ve izole edilen mikroorganizmalar.

| Etken                                       | Sepsis<br>(n=13) | Alt solunum<br>yolu infeksiyonu<br>(n=10) | Merkezi sinir<br>sistemi infeksiyonu<br>(n=8) | Yumuşak doku<br>infeksiyonu<br>(n=1) | Toplam<br>(n=32) |
|---|------------------|---|---|--------------------------------------|------------------|
| <i>K.pneumoniae</i>                         | 4                | 1   | 2   | 1                                    | 8                |
| MRSA  | 1                | 3   | 1   | 1                                    | 6                |
| <i>C.albicans</i>                           | 1                | 3   | 1   | 0                                    | 5                |
| <i>S.pneumoniae</i>                         | 0                | 1   | 2   | 0                                    | 3                |
| <i>P.aeruginosa</i>                         | 1                | 2   | 0   | 0                                    | 3                |
| <i>Enterobacter spp.</i>                    | 1                | 1   | 0   | 0                                    | 2                |
| <i>K.oxytoca</i>                            | 1                | 0   | 0   | 1                                    | 2                |
| <i>P.mirabilis</i>                          | 1                | 0   | 0   | 0                                    | 1                |
| Alfa hemolitik<br>streptokok                | 0                | 0   | 1   | 0                                    | 1                |
| Koagülaz negatif<br>stafilokok              | 0                | 0   | 1   | 0                                    | 1                |
| <i>M.catarrhalis</i>                        | 0                | 0   | 1   | 0                                    | 1                |
| Etken üretilmeyen                           | 6                | 5   | 1   | 0                                    | 12               |
| Meropenem<br>tedavisine klinik<br>yanıt (%) | 69               | 60  | 75  | 0                                    | 66               |

Olguların sadece altısında meropenem iniysal tedavi olarak kullanılmıştır. Geri kalan 26 olguda penisilin grubu antibiyotikler, 3. kuşak sefalosporinler ve aminoglikozidler öncelikle kullanılmıştır. Bu olgularda meropenem başlama indikasyonları uygulanan antibiyotik tedavisine yanıt alınmaması, klinik tablonun kötüleşmesi veya antibiyogramda kullanılan antibiyotiğe direnç saptanmasıdır. Dört olguda diğer etkenlere ek olarak (iki olguda *K.pneumoniae*, bir olguda *S.pneumoniae* ve bir olguda *P.aeruginosa*) MRSA üremesi de

saptanınca tedaviye vankomisin eklenmiştir. Benzer şekilde *K.pneumoniae* üreyen üç olguda *C.albicans* da üremesi üzerine amfoterisin B tedavisi başlanmıştır. İki olguda ise MRSA ve *C.albicans* üremesi nedeniyle meropenem tedavisine ek olarak vankomisin ve amfoterisin B de kullanılmıştır. Meropenem tedavisine başlama süresi hastaneye yatıştan itibaren ortalama 6 gün olup, dağılımı 1 ile 21 gün arasında değişmekte idi. Meropenem tedavisinin süresi ise 5 gün ile 28 gün arasında olup, ortalama 16 gündü.

Tedavi süresince hastalar yan etkiler açısından monitorize edilmiştir. İki olguda transaminaz yüksekliği saptanmış (% 6) ve bunlardan birinde tedavinin kesilmesi gerekmiştir.

Yirmi bir olguda (% 66) meropenem tedavisi ile klinik başarı elde edilmiştir. MRSA üreyen iki olguda vankomisin, *C.albicans* üreyen bir olguda ise amfoterisin B eklenmesi ile şifa sağlanmıştır. Dört olguda tedaviye yanıt alınamaması ve bir olguda karaciğer enzimlerinde yükselme nedeniyle meropenem kesilerek başka bir tedaviye geçilmiştir. Meropenem tedavisine yanıt alınamayan olgulardan birinin balgam kültüründe MRSA ve *C.albicans* üremiştir. İmmün yetersizlik tanısı ile izlenmekte olan bir olguda MRSA, *C.albicans* ve *P.aeruginosa* üremeleri saptanmış ve meropenem ile birlikte vankomisin ve amfoterisin B tedavisi uygulanmıştır. Ancak kontrol kültüründe *P.aeruginosa* üremesi devam etmiştir. İmmün yetersizlikli diğer bir olguda *K.pneumoniae* ve MRSA üremesi saptanmış ve meropenem tedavisine vankomisin eklenmesine rağmen kısmi klinik yanıt elde edilmiştir. Opere lomber meningomyelomal ve ventrikülit tanısı ile tedavi edilen ve BOS kültüründe *C.albicans* ve metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilkok üreyen bir olguda amfoterisin B eklenmesine rağmen yanıt alınamamıştır. Üç hasta (% 9.4) tedavi sırasında kaybedilmiştir. Bu olgulardan ikisinde yapay solunum desteği gerektiren ağır sepsis tablosu mevcut iken, diğer olguda immün yetersizlik ve sekonder malignite gelişimi söz konusu idi. Etken bir olguda *K.pneumoniae*, bir olguda ise *K.pneumoniae* ve *C.albicans* idi. Sonuncu olguda ise etken üretilmemiştir. Yanıt alınamayan olguların üçünde *C.albicans* üretilmiştir.

Meropenem tedavisine klinik yanıt MSS infeksiyonlarında % 75, sepsis olgularında % 69, alt solunum yolu infeksiyonlarında ise % 60 olarak saptanmıştır. Meropenem tedavisine bakteriyolojik yanıt ise 25 olguda (% 78) başarılı olarak değerlendirilmiştir. Tedavi sırasında kaybedilen 3 olguda kontrol kültürleri alınamamıştır. Yan etki nedeni ile tedavisi kesilen bir olguda ve klinik başarısızlığın saptandığı 3 olguda ise etken patojen kontrol kültüründe de üretilmiştir.

## TARTIŞMA

Çocukluk çağının ciddi infeksiyonlarının tedavisinde kültür ve antibiyogram sonuçları elde edilinceye dek geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygulanması gerekmektedir. Yakın zamana dek bu tedavi beta-laktam bir antibiyotik ile aminoglikozid antibiyotiklerin kombinasyonu şeklinde idi. Ancak gerek aminoglikozidlerin nefrotoksik etkileri, gerek genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Gram negatif enterik bakterilerin yaygınlaşması, gerekse kombinasyon tedavilerinin yüksek maliyetleri araştırmacıları ampirik monoterapi arayışlarına yönlendirmiştir (1,10). Karbapenem grubu antibiyotikler, özellikle hastane kaynaklı pediatrik infeksiyonların tedavisinde Gram pozitif, Gram negatif ve anaerop mikroorganizmaları kapsayan geniş spektrumları nedeni ile ilk tercih nedeni olmaktadır (2). Meropenem, karbapenem grubu yeni antibiyotiklerden olup imipenem/silastatine benzer antibakteriyel ve klinik etkinliğe sahiptir (16). Duyarlı mikroorganizmalar arasında özellikle menenjit etkeni olan *Haemophilus influenzae*, *S.pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis* de yer almaktadır. Ayrıca meropenem, sefotaksime dirençli *P.aeruginosa* ve Gram ne-

gatif enterik bakterilere en az imipenem kadar etkilidir (5).

Meropenem hücre duvarı sentezinde rol alan penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak bakteri hücrelerinin ölümüne neden olur. Diğer beta-laktam antibakteriyel ajanlardan farklı olarak karbapenemlerin Gram negatif çomaklara karşı post antibiyotik etkileri vardır ve bu etkinin meropenemde imipeneme oranla daha uzun süreli olduğu gösterilmiştir (12).

Meropenemin imipeneme üstünlüklerinden biri de proksimal tubuluslardan salgılanan DHP-1 enzimi ile hidrolize dirençli olmasıdır. Dolayısı ile renal metabolizmayı ve nefrotoksisiteyi önlemek için DHP inhibitörü (silastatin gibi) ile birlikte kullanılmasına gerek yoktur (6). İki karbapenem antibiyotik arasındaki ikinci önemli farklılık ise hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarda gösterildiği gibi meropenemin imipenem/silastatine oranla daha az epileptojenik olmasıdır (8). İmipenem/silastatin kullanan olguların % 3'ünde konvülsiyon bildirilmiş olup, bu oran bakteriyel menenjitli olgularda % 33'dür (4,17). Bu yan etki, imipenemin inhibitör nörotransmitter olan gamma-aminobütirik asidi (GABA) kompetitif olarak inhibe etmesine bağlanmaktadır. Bu durum, imipenemin menenjit tedavisinde rutin kullanımını sınırlamaktadır. Meropenem imipeneme oranla GABA'ya daha az afinite gösterir ve menenjitli hastalarda daha iyi tolere edilir (13,15). Meropenem kullanan olgularda konvülsiyon riski % 0.38 olup diğer beta-laktam antibiyotiklere benzerdir (2,14).

Meropenem febril nötropeni epizodlarının monoterapisinde (3), kistik fibrozlu hastaların *Pseudomonas* infeksiyonlarının tedavisinde (8), MSS infeksiyonlarında, sepsis, üriner sistem, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde güvenle kullanılmaktadır (1). Randomize, prospektif kontrollü çalışmalarda çocuk ve süt çocuklarında, meropenemin menenjit tedavisinde sefotaksim veya seftriaksona, MSS dışı infeksiyonların tedavisinde ise seftriakson veya sefotaksimli kombinasyonlara eşdeğer olduğu gösterilmiştir (2,3,11). Çalışmamızda ağır bakteriyel infeksiyonu olan 32 olguda meropenem tedavisi ile % 66 oranında klinik ve % 78 oranında bakteriyolojik başarı elde edilmiştir. Tedaviye yanıt alınamayan olgularda persiste eden infeksiyon için risk faktörleri, immün yetersizlik veya çoğul üreme mevcuttu.

Meropenem genellikle iyi tolere edilen bir antibiyotiktir. Yan etki gelişimi % 7-15 oranında bildirilmektedir. En sık rastlanan yan etkiler bulantı ve kusma (% 3.6), diyare (% 4.3), döküntü (% 2.3), kaşıntı (% 1.2) ve geçici hepatik biyokimyasal değişikliklerdir (7,13). ALT'de artış % 7, AST'de artış % 5.6 olguda bildirilmiştir (13). Bu çalışmada % 6 oranında yan etki gelişimi saptanmış ve bir olguda karaciğer enzimlerinde yükselme nedeni ile tedavinin kesilmesi gerekmiştir.

Meropenemin geniş etki spektrumu, parenteral sefalosporinlere büyük üstünlük sağlamaktadır. Bu özelliği ile polimikrobiyal etiyojiden şüphe edilen pediatrik olgularda ampirik tedavi olanağı sağlamaktadır. Çalışmamızda elde edilen bulguların ışığında, meropenemin çocuklar tarafından iyi tolere edilen ve çocukluk çağının ciddi infeksiyonlarının tedavisinde güvenle kullanılabilir bir antimikrobiyal tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Blumer JL: Carbapenems in paediatrics, *Scand J Infect Dis* 96 (Suppl 1):38 (1995).
- 2- Bradley JS, Faulkner KL, Klugman KP: Efficacy, safety and tolerability of meropenem as empiric antibiotic therapy in hospitalized pediatric patients, *Pediatr Infect Dis J* 15:749 (1996).

- 3- Cometta A, Viscoli C, Castagnola E, and The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Gimema Infection Program: Empirical treatment of fever in neutropenic children: the role of the carbapenems, *Pediatr Infect Dis J* 15:744 (1996).
- 4- Del Favero A: Clinically important aspects of carbapenem safety, *Curr Opin Infec Dis* 7 (Suppl 1):S38 (1994).
- 5- Edwards JR, Turner PJ, Wannop C, Withnell ES, Grindey AJ, Nairn K: In-vitro antibacterial activity of SM-7338, a carbapenem antibiotic with stability to dehydropeptidase-I, *Antimicrob Agents Chemother* 33:215 (1989).
- 6- Fukasawa M, Sumita Y, Harabe ET, Tanio T, Nouda H, Kohzuki T, Okuda T, Matsumura H, Sunagawa M: Stability of meropenem and effect of 1 beta-methyl substitution on its stability in the presence of renal dehydropeptidase 1, *Antimicrob Agents Chemother* 36:1577 (1992).
- 7- Hamacher J, Vogel F, Lichey J, Kohl FV, Diwok K, Wende H, Lode H: Treatment of acute bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in hospitalized patients -a comparison of meropenem and imipenem/cilastatin, *J Antimicrob Chemother* 36 (Suppl A):121 (1995).
- 8- Hoiby N, Ciofu O, Jensen T, Pressler T, Johansen HK, Koch C: Use of carbapenems and other antibiotics for pulmonary infections in patients with cystic fibrosis, *Pediatr Infect Dis J* 15:738 (1996).
- 9- Jones RN, Barry AL, Thornsberry C: In-vitro studies of meropenem, *J Antimicrob Chemother* 24 (Suppl A):9 (1989).
- 10- Kaplan SL: Bacteremia and septic shock, "Feigin RD, Cherry JD (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 4. baski" kitabinda s. 807, W.B. Saunders Co., Philadelphia (1998).
- 11- Klugman KP, Dagan R, and The Meropenem Meningitis Study Group: Randomized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis, *Antimicrob Agents Chemother* 39:1140 (1995).
- 12- MacKenzie FM, Gould IM, Chapman DG, Jason D: Postantibiotic effect of meropenem on members of the family Enterobacteriaceae determined by five methods, *Antimicrob Agents Chemother* 38:2583 (1994).
- 13- Norrby SR, Newell PA, Faulkner KL, Lesky W: Safety profile of meropenem: international clinical experience based on the first 3125 patients treated with meropenem, *J Antimicrob Chemother* 36 (Suppl A):207 (1995).
- 14- Parker EM, Hutchison M, Blumer JL: The pharmacokinetics of meropenem in infants and children: a population analysis, *J Antimicrob Chemother* 36 (Suppl A):63 (1995).
- 15- Patel JB, Giles RE: Meropenem: evidence of lack of proconvulsive tendency in mice, *J Antimicrob Chemother* 24 (Suppl A):307 (1989).
- 16- Wiseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN, Bryson HM: Meropenem: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy, *Drugs* 50:73 (1995).
- 17- Wong VK, Wright HT, Ross LA, Mason WH, Inderlied CB, Kim KS: Imipenem/cilastatin treatment of bacterial meningitis in children, *Pediatr Infect Dis J* 10:122 (1991).