

# TRATAMENTUL CU MEROPENEM (MERONEM) ÎN INFECȚII SEVERE ALE NOU-NĂSCUȚILOR, PREMATURILOR ȘI SUGARILOR

E. P. Ciofu\*, Laura Carasava\*, Irina Nistor\*

## REZUMAT

În studiul nostru efectuat în anul 1999 este prezentată sinteza a 9 cazuri de bolnavi cu vârstă cuprinsă între 10 zile și 7 ani care au infecții severe (septicemie, abcese ale părților moi, osteoartrite septice, pneumonii abcedate, peritonită, meningită bacteriană), tratate cu meropenem (Meronem) intravenos. Trei dintre bolnavi sunt prematuri, greutate la naștere între 800 - 1300 g. În 3 cazuri infecția severă a fost nosocomială, cu germeni multirezistenți. Germenii bacterieni izolați au fost: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*.

Este prezentată și sinteza cu 3 cazuri de fibroză chistică (dintre care 2 sugari în vârstă de 4 luni) cu infecție pulmonară cronică cu *Pseudomonas aeruginosa*, tratați cu Meronem. Tratamentul cu meronem a avut ca rezultat vindecarea a 8 bolnavi, s-a înregistrat un deces la grupul de bolnavi cu fibroză chistică.

Concluzii: Meropenemul (Meronem) este un antibiotic eficient în tratamentul infecțiilor grave ale nou-născutului, prematurilor și sugarilor mici. Nu s-au înregistrat reacții adverse, antibioticul fiind bine tolerat. Studiul prezentat este primul din România privind tratamentul cu Meronem la nou-născut, prematur și sugar.

**Cuvinte cheie:** Meronem, infecții severe, nou născut, prematur, sugar

## ABSTRACT

### The treatment with Meronem in severe infections of neonate, premature and infants

Between february - april 1999 nine pediatric patients were evaluated and treated with Meronem in our Department. Two patients were newborn (10 days, respectively 12 days old). Six patients were infants under five month of age. Three children of this group had 800 - 1300 gr, birthweight. In all the cases, except one, gram-negative pathogens were isolated in „Central” bacteriological culture (blood, CSF weine): *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter species* and *Pseudomonas aeruginosa*.

According to the sensibility of gram-negative strains to Meronem, all the cases received Meronem intravenously, in bolus, during 5 minutes time of infection. The doses were selected between 15 to 35 mg/kg/dose x 2 - 3 time per day, during 17 to 30 days.

The treatment with Meronem result in the cure of eight patients; one patient, a four month old infant with cystic fibrosis died with severe cardio-respiratory failure. Meronem has proved a very good tolerability and it was not registered any adverse reaction in our very „fragile” patients.

Conclusion: Meronem is a very efficient and safety antibiotic for treatment of severe nosocomial infections accountable multi-resistant gram-negative strains of pathogens in neonate, premature and infants.

This is the first study performed in Romanian about treatment with Meronem in neonate, premature and infants.

**Key words:** Meronem, severe infections, neonate, premature, infants.

Meropenemul (Meronem) este un nou antibiotic beta-lactamic din clasa carbapenemelor. Meropenemul are un număr important de avantaje față de alte antibiotice deoarece are cel mai larg spectru antibacterian, comparativ cu orice altă clasă de antibiotice, incluzând virtual toți germenii cu importanță clinică majoră gram-pozitivi și gram-negativi, aerobi și anaerobi. Această activitate se datorește în parte gradului înalt de stabilitate demonstrat de carbapeneme la acțiunea beta-lactamazelor. Față de imipenem, primul antibiotic din clasa carbapenemelor, Meronemul are avantajul rezistenței la acțiunea enzimei dihidropeptidaza I (DHP-I) renală și nu necesită co-administrarea unui inhibitor al DHP-I.

Meropenemul este utilizat în terapeutică antibacteriană curentă de aproximativ 4 - 5 ani, dar există relativ puține studii publicate asupra utilizării lui la nou-născuți, prematuri și sugari mici, ceea ce face ca instrucțiunile de folosire firma producătoare (Zeneca-Anglia) să menționeze că Meronemul nu este recomandat la copii sub vârsta de 3 luni.

Studiul clinic întreprins în Clinica de Pediatrie „Grigore Alexandrescu” din București a avut ca obiectiv stabilirea eficienței și siguranței (tolerabilității) tratamentului cu meropenem la nou născuți, prematuri și sugari mici.

### Material

Au fost incluși în studiu 9 bolnavi, după cum urmează: 2 nou-născuți în vârstă de 10 și 12 zile, 6 sugari cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 20 de zile și 5 luni și un copil în vârstă de 7 ani. Doi dintre sugari au fost născuți prematuri la 27 săptămâni de gestație cu greutate la naștere 800 g. și respectiv la 29 săptămâni de gestație cu greutate la naștere 1300 g. Doi dintre sugarii studiați aveau greutatea actuală sub 3000 g. (1.700 g. și respectiv 2.800 g.), iar greutatea cea mai mare la lotul de sugari a fost 4.600 g. Cinci dintre sugarii studiați aveau grade avansate de distrofie.

Toți bolnavii sufereau de infecții severe, astfel: în 4 cazuri a fost precizat diagnosticul de septicemie cu hemoculturi pozitive și multiple determinări septice (2 cazuri de septicemie

\*Prof. Ciofu E.P., dr. Carasava Laura, Dr. Irina Nistor - Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic Central de Copii „Grigore Alexandrescu” - U.M.F. București

cu *Klebsiella pneumoniae*, un caz cu *Pseudomonas aeruginosa* și un caz de infecție sistemică cu germene neidentificat), un caz de infecție gravă de tract urinar (ITU) cu *Pseudomonas aeruginosa* grefată pe malformația de căi urinare (hidronefroză, megaureter congenital), un caz de mastoidită supurată cu *enterobacter*, bronhopneumonie și enterocolită acută gravă.

În 4 cazuri infecțiile au fost nosocomiale contactate în secția de maternitate sau spital.

Studiul nostru prezintă și sinteza a 3 cazuri de fibroză chistică cu infecție pulmonară cronică cu *Pseudomonas aeruginosa* (2 sugari în vârstă de 4 luni și un copil în vârstă de 7 ani).

## Metoda

Criteriile folosite pentru diagnosticul de septicemie au fost: criteriile clinice (generale și localizate), criteriile de laborator (hematologice, biochimice, ș.a.) și criteriile bacteriologice, în cadrul cărora culturile „centrale” (hemoculturi, culturi din lichidul cefalorahidian, uroculturi) au avut ponderea principală pentru diagnostic. Antibiograma a fost făcută prin metoda diluției, iar concentrația minimă inhibitorie (CMI) prin metoda E-testului.

Pentru tratamentul bolnavilor studiați a fost folosit produsul Meronem (Zeneca).

Criterii de interpretare ale CMI pentru Meronem au fost:  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$  - sensibil,  $8 \mu\text{g/ml}$  - intermediar sensibil,  $16 \mu\text{g/ml}$  - rezistent.

Pentru cei 9 bolnavi cuprinși în studiu au fost efectuate 11 cure de tratament cu Meronem, 8 cure Meronem în monoterapie și 3 cure Meronem în asociere cu un alt antibiotic, în general un aminoglicozid.

Dozele de Meronem utilizate au fost cuprinse între 15 - 35 mg/kg/doză, numărul de administrări pe zi fiind de 2, la interval de 12 ore, în 6 cazuri și respectiv 3 doze/zi la interval de 8 ore, în 3 cazuri.

Calea de administrare a Meronemului a fost intravenoasă, iar modul de administrare ales de noi a fost „în bolus”, lent pe o perioadă de 5 min. S-a ales această modalitate de administrare pentru a evita supraîncărcarea hidrică a bolnavilor, adaptându-ne la vârsta și greutatea mică a acestora.

Durata tratamentului a variat între 12 zile (1 caz) și 30 de zile (2 cazuri), în medie 21 zile.

Criteriile de apreciere a rezultatelor tratamentului cu Meronem au fost clinice (dispariția febrei, a semnelor și simptomelor de boală, reluarea creșterii), normalizarea numărului de leucocite și a valorii reactanților de fază acută, sterilizarea culturilor.

**Cazul nr. 1.** M.F., nou-născut de sex feminin, în vârstă de 12 zile, greutatea 3600 g., se internează pentru febră, icter, vărsături biliase, meteorism abdominal. Copilul a avut suferință neonatală pentru care a necesitat reanimare, cateterizarea venei ombilicale timp de 48 de ore. În maternitate a avut convulsii, meningită purulentă, enterită ulceronecrotică (EUN). În clinica noastră prezenta paloare, icter, edeme generalizate (scleredem), abdomen destins cu perete infiltrat și circulație venoasă superficială colaterală, vărsături biliase. Leucocitoză  $23.700/\text{mmc}$  cu 70% polimorfonucleare (CMN), proteina C reactivă (PCR) = 15 mg/dl crește la 21,9 mg/dl, hiperbilirubinemie cu bilirubină directă 3,74 mg/dl. Hemoculturi pozitive cu *Klebsiella pneumoniae*. Echografic se depistează ansă intestinală

destinsă, iar intraoperator se precizează prezența peritonitei, prin perforație de ansă ileală, cu aglutinare de anse. Diagnostic: septicemie neonatală cu *Klebsiella pneumoniae*, meningită bacteriană, EUN, peritonită, icter septic.

Tratamentul antibiotic anterior internării în clinică a fost făcut cu ceftriaxon asociat cu netilmicină. În clinică a primit tratament cu Meronem (30 mg/kg/doză x 2/zi) asociat cu amikacin (15 mg/kg/zi) timp de 20 de zile, cu evoluție favorabilă și sterilizarea hemoculturilor. Se externează vindecat.

**Cazul nr. 2.** C.I.A., de sex feminin, în vârstă de 1 lună și 20 zile, greutate 1.700 g., distrofic gr. III. Copilul a fost născut prematur (29 săptămâni de gestație) cu greutate 1.300 g., din sarcină gemelară rezultată din fertilizare asistată. A necesitat reanimare neonatală, cateterizarea venei ombilicale timp de 48 de ore. După 7 zile de viață face meningită bacteriană, hepatită septică, infecție de tract urinar, iar în hemoculturi, culturile din LCR și uroculturi se izolează la repetate determinări *Klebsiella pneumoniae*. În a 10-a zi de viață face EUN, iar în a 21-a zi osteomielită și artrită septică a articulației coxofemorale stângi, cu izolarea *Klebsiellei pneumoniae* și în puroiul extras prin puncție articulară (geamănul a decedat în a 21-a zi de viață cu septicemie în secția de prematuri). Antibioticele primite în maternitate și car nu au putut stăvilă evoluția infecției au fost ampicilină, colistin, cefuroxin, ceftriaxonă, carbenicilină. La internarea în clinica de pediatrie sugarul avea febră, icter septic, trombocitopenie, tumefacția membrului inferior stâng cu impotență funcțională a acestuia. Hemoculturile au fost din nou pozitive cu *Klebsiella pneumoniae*. Diagnosticul: septicemie neonatală cu *Klebsiella pneumoniae* multirezistent (infecție nosocomială), meningită bacteriană, icter septic, ITU, EUN, osteoartrită septică. Prima cură de tratament cu Meronem (15 mg/kg/doză x 2/zi) în asociere cu amikacină (15 mg/kg/zi) a durat 17 zile și a fost urmată de ameliorare clinică, dar sugarul a continuat să subfebriciteze, s-a menținut numărul crescut de leucocite și anemia. Hemocultura arată din nou prezența *Klebsiella pneumoniae* (după aproape 60 de zile de tratament antibiotic!). A doua cură cu Meronem în monoterapie (30 mg/kg/doză x 2/zi) a durat 14 zile cu evoluție favorabilă clinic și bacteriologic. Se externează vindecat, cu hemoculturi negative. Vindecarea este onorabilă și la 45 zile după externare.

**Cazul nr. 3.** C.A., sex masculin, în vârstă de 1 lună și 20 de zile, greutate 4.000 g., se internează pentru febră ridicată de timp septic (39 - 40°C), paloare, scădere ponderală, disurie, urini tulburi. Simptomatologia dura de cca. 7 zile. Examele de laborator arată leucocitoză  $13.000/\text{mmc}$  cu 60% PMN, VSH=100 mm/1h, PCR = 23 mg/dl, examenul de urină = leucociturie și hematurie microscopică. Uroculturile repetate (3) evidențiază *Pseudomonas aeruginosa* peste 100.000 germeni/ml. Uroculturile repetate (3) evidențiază *Pseudomonas aeruginosa* peste 100.000 germeni/ml. Echografic se depistează hidronefroză masivă bilaterală, cistografia micțională: megadolicoureter bilateral, urografia: hidronefroză masivă dreaptă, rinichi stâng „mut” urografic. Diagnostic: ITU cu *Pseudomonas aeruginosa*, malformație pe căi urinare (hidronefroză, megaureter). Se practică drenajul chirurgical al hidronefrozei stângi. Tratamentul cu Meronem în monoterapie (30 mg/kg/doză x 3/zi) timp de 12 zile a fost urmat de sterilizarea uroculturilor și dispariția sindromului infecțios.

**Cazul nr. 4.** S.R., sex feminin, în vârstă de 4 luni, greutate 4.600 g., distrofic gr. III, se internează pentru febră

(39,5 °C), dispnee, tuse, semne apărute de 10 zile, cu agravare progresivă sub tratament antibiotic cu cefalosporine și aminoglicozide. Examenul clinic arată paloare, cianoză, dispnee, abolirea murmurului vezicular în hemitoracele drept, raluri crepitante paravertebrale, hepatomegalie, diaree cu semne clinice de deshidratare acută 8%. Examele de laborator: leucocitoză 33.500 mmc cu 80% PMN, VSH = 115 mm/1h, PCR = 33 mg/dl, fibrinemie 600 mg/dl, acidoză metabolică severă (pH = 7,20). Examenul radiologic arată pneumonie abcedată dreaptă cu piopneumotorax. Examele bacteriologice au fost negative.

Diagnostic: pneumonia abcedată dreaptă, enterocolită acută cu sindrom de deshidratare acută 8%, posibilă infecție sistemică cu germene neidentificat. Tratamentul cu Meronem în doză de 33 mg/kg/doză x 3/zi timp de 15 zile a fost urmat de vindecare.

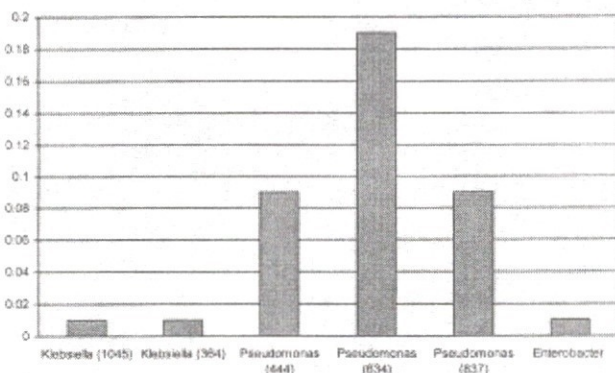
Cele 3 cazuri de fibroză chistică (2 sugari în vârstă de 4 luni și un copil de 7 ani) confirmate prin testul sudorii (valori ale NaCl peste 100 mEq/l), aveau infecție pulmonară cronică cu *Pseudomonas aeruginosa* depistată prin repetate culturi pozitive din aspiratul bronșic. Bolnavii au primit cure repetate de Meronem în doză de 30 mg/kg/doză x 3/zi pentru sugari și 1 g/kg/doză x 3/zi la fetița în vârstă de 7 ani. Evoluția clinică a fost favorabilă (dispariția bronhoreei, ameliorare respiratorie, reluarea creșterii în greutate) în 2 cazuri. Un sugar a decedat cu insuficiență respiratorie gravă, hipertermie și convulsii.

În toate cazurile prezentate, antibiogramele au arătat constant sensibilitatea germenilor respectivi la Meronem, ciprofloxacina și variabil la unele cefalosporine (ceftazidim, cefoperazonă), sensibilitate intermediară la cefuroxim, ceftriaxonă și rezistență la ampicilină, amoxicilină, augmentin, cefamandol ș.a.

Concentrațiile minime inhibitorii (CMI) ale Meronemului au fost de 0,011 μg/ml pentru tulpinile de *Klebsiella pneumoniae* și *Enterobacter* și au variat între 0,09 și 0,19 μg/ml pentru tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa* testate, arătând o sensibilitate mai mare la Meronem a *Klebsiellei* și *Enterobacterului* față de *Pseudomonas aeruginosa*.

CMI la ciprofloxacina au fost între 0,125 - 0,38 μg/ml demonstrând o bună sensibilitate a germenilor la acest agent antibacterian.

CMI ale celorlalte antibiotice au variat între 24 μg/ml și peste 250 μg/ml arătând rezistența tulpinilor testate față de acestea.



**Fig. 1. Sensibilitatea la „Meronem“ a tulpinilor de *Klebsiella* spp, *Pseudomonas aeruginosa* și *Enterobacter aerogenes***

CMI pentru tulpinile de *Klebsiella* și *Enterobacter aerogenes*: 0,011 μg/ml

CMI pentru tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa*: 0,19 - 0,09 μg/ml

## Discuții

Prima raportare a utilizării carbapenemelor în tratamentul infecției grave la nou-născut și prematur a fost făcută în anul 1990 de către Reed și col. care au folosit cu rezultate bune tratamentul cu imipenem/cilastatină la un lot de 39 nou-născuți la termen și 10 prematuri.

Prima raportare a folosirii tratamentului cu Meronem la nou-născuți a fost făcută de Martinkova și col. în anul 1995 pe un lot de 25 prematuri și 11 nou-născuți la termen, iar în anul 1996 un grup de autori italieni au folosit cu succes tratamentul cu Meronem la un prematur în vârstă de 11 zile și greutate 2.120 g., care avea meningită purulentă cu *Klebsiella pneumoniae*.

Adaptarea dozei de Meronem, a modului de administrare intravenoasă și a ritmului administrării la vârsta de nou-născut și la greutatea foarte mică a prematurilor este menționată în studiile publicate la copil. Doza cea mai mică folosită de noi a fost de 15 mg/kg/doză, iar ritmul de administrare la interval de 12 ore pe care l-am utilizat în 6 cazuri își găsește justificarea în particularitățile metabolizării și eliminării renale mai lente (până la de 2 ori mai prelungite) a Meropenemului la nou-născut și în special la prematur, fapt consemnat de asemenea în studiul de farmacocinetică a meropenemului la această vârstă. Administrarea meropenemului i.v. în bolus lent, în 5 minute: pe care am practicat-o în toate cazurile noastre este recomandată față de administrarea în perfuzie cu durată de 20 - 30 minute, pentru evitarea supraîncărcării hidrice a bolnavilor de vârstă și greutate foarte mică (nou-născuți, prematuri) aflați într-un echilibru hidroelectrolitic și circulator labil. Nou-născuții, prematurii și sugarii cu infecții sistemice severe prezentați de noi au fost de gravitate extremă și cu excepția prematurului cu meningită purulentă raportat de Tina și col. nu am găsit în literatură studii asemănătoare pentru a ne putea raporta cu rezultatele la vreun lot cu aceeași structură.

Unul dintre nou-născuții incluși în observația noastră cu septicemie cu *Pseudomonas aeruginosa* având ca poartă de intrare a germenului leziuni cutanate extinse de epidermoliză buloasă și la care tratamentul cu Meronem a avut rezultate favorabile, a dezvoltat chiar în cursul tratamentului cu Meronem, flegmon și abcese cutanate cu stafilococ auriu metilino rezistent (MRSA), confirmând că spectrul larg antibacterian al meropenemului nu „acoperă” speciile de MRSA. Asocierea amikacinei a avut rezultate foarte bune în acest caz.

*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *enterobacter* regăsiți frecvent în etiologia infecțiilor grave nosocomiale ale nou-născuților și prematurilor, germeni cu virulență și patogenitate de temut și multirezistență reputată, au dovedit sensibilitate mare la Meronem. Meronemul în monoterapie sau în asociere cu un antibiotic aminoglicozid este indicat în tratamentul infecțiilor nosocomiale cu germeni multirezistenți și în tratamentul de primă intenție la nou-născuți și prematurii cu infecții sistemice grave, din secțiile de terapie intensivă. Eficiența tratamentului cu Meronem în ITU la nou-născut și sugar este menționată în raportări din literatură și confirmată și în cazurile noastre.

Meronemul a fost folosit de noi la un prematur gr. III pentru tratamentul osteoartritei coxofemorale cu *Klebsiella*

*pneumoniae*, în contextul septicemiei, cu rezultate favorabile (clinice, radiologice, bacteriologice). Utilizarea meropenemului pentru tratamentul infecției oaselor și articulațiilor nu a fost încă investigată, raportarea noastră fiind prima de acest fel din literatură.

Infecția pulmonară cronică cu *Pseudomonas aeruginosa* la bolnavii cu fibroză chistică este inevitabilă și nevindecabilă constituind principale cauză de morbiditate și mortalitate la acești bolnavi. Tratamentul infecției cu *Pseudomonas aeruginosa* la bolnavii cu fibroză chistică, fără a reuși sterilizarea arborelui bronșic, este asociată cu ameliorarea spectaculoasă a funcției respiratorii și stării de nutriție obținute prin tratamentul cu Meronem la 2 dintre bolnavii noștri cu fibroză chistică, este în concordanță cu datele de referință din literatură raportate de Ciofu E. și col. în anul 1996 la Centrul Danez de Fibroză Chistică.

În lotul de nou-născuți, prematuri și sugari studiat nu s-au înregistrat reacții adverse la Meronem, aceasta dovedind pe lângă o foarte bună eficiență terapeutică și o excelentă toleranță la această grupă de vârstă.

Studiul clinic prezentat privind utilizarea Meronemului în infecții severe la nou-născuți, prematuri și sugari mici, este primul publicat în România și dorește să își aducă contribuția la o mai bună cunoaștere a acestui antibiotic și eventual la lărgirea indicațiilor utilizării lui.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Ciofu Oana et al.:** Meropenem in chystic fibrosis patients infected with resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* and with hypersensitivity to betalactam antibiotics. *Clin. Microbiology Infect.* 1996, 2, 2: 91 - 98
2. **Colardyn F. et all.:** Intravenous Meropenem vs. imipenem/cilastatin in the treatment of serious bacterial infections in hospitalised patients, *JAC*, 1996, 38, 3, 523 - 37
3. **Colardyn F., Eduards J.R.:** The role of carbapenems in difficult to treat infections in the ICU, *Clin. Intensive Care*, 1996, 7 (suppl. 6) - 19, 24.
4. **Blumer J.L.:** Pharmakinetik determinants of carbapenem therapy in neonates and children, *The Pediatr. Infect. Diseases Journal*, 1996, 15, 8: 733 - 37
5. **Blumer J.L.:** Meropenem: evaluation of new generation carbapenem, *International Journal fo Antimicrobial Agents*, 1997, 8, 2: 73 - 92.
6. **Martinkova J., de Goot R., Chalotek J.:** Meropenem pharmacokinetics in pre-term and full-term neonates. *Programme and Abstract of the 7-th Euro Congr. Microbial Infect. Diseases, Vienna, March, 26 - 30 1995, 133*, abstr. 683
7. **Red M.D., Kliegman R.M., Yamashita J.S., Myers C.M., Blumer J.L.:** Clinical pharmacology of imipenem and cilostatin in premature infant during the first week of life, *Antimicrob. Angents Chemoth.* 1990, 34: 1172 - 7.
8. **Tina L.C., Sciacca A., D'Amico P., Betta P., Di Stefano G.C., Caraccilao M., Romeo M.G.:** Il Meropenam nella terapia delle meningite batteriche neonatale. *Rivista Italiana Di Pediatria*, 1996, 22, 4 (suppl): 144.