

TERAPIA INFECȚIILOR CU LINEZOLID LA COPIL (date din literatură)

Rozina Iagăru*, Monica Luminos**, Gh. Jugulete***

REZUMAT

Articolul se dorește o trecere în revistă a datelor cunoscute în prezent despre linezolid în practica pediatrică.

Linezolid (Zyvoxid) este primul membru al clasei de antibiotice oxazolidine care a fost aprobat, inhibă sinteza proteinei bacteriene prin legarea de subunitatea 50 S ribozomală. Este aprobat pentru folosirea la adult și copil în infecțiile severe cauzate de *Enterococcus faecium* sau *Enterococcus faecalis*, inclusiv tulpini vancomicin – rezistente (VRE), *Staphylococcus aureus* inclusiv tulpini metilicilin – rezistente (MRSA), stafilococi coagulazo-negativi și streptococi, inclusiv *Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină. Această trecere în revistă urmărește activitatea antimicrobiană, farmacocinetică și indicațiile clinice ale linezolid.

Cuvinte cheie: linezolid, infecții severe, copil.

ABSTRACT

The therapy of child's infection with Linezolid

This article is a review of the known data concerning linezolid in children.

Linezolid, the first member of the oxazolidinones class of antibiotics licensed, by binding to the 50 S ribosomal subunit. It is approved for use in adults and children for serious infections caused by *Enterococcus faecium* or *Enterococcus faecalis*, including vancomycin – resistant strains (VRE), *Staphylococcus aureus* including methicillin – resistant strains (MRSA), coagulase – negative staphylococci and streptococci including penicillin – resistant *Streptococcus pneumoniae*.

This review focuses on antimicrobial activity, pharmacokinetics and clinical uses of linezolid.

Key words: linezolid, serious infections, children.

Introducere

Linezolid este primul dintre antibioticele oxazolidine care a fost aprobat pentru a fi folosit în infecțiile severe cu germeni rezistenți la alte antibiotice. Începând cu anul 1999, s-au făcut numeroase studii care au cuprins copii cu infecții bacteriene severe cu vârste începând cu perioada de nou-născut, chiar prematuri.

Activitatea antibacteriană este urmarea inhibiției sintezei proteice prin legarea de ARN ribozomal 50 S al bacteriei. Linezolidul este activ pe enterococul vancomicino-rezistent (VRE), pe stafilococul auriu metilicilin-rezistent (MRSA) și pe alți germeni (Tabelul nr.1).

Tabel I Activitatea in vitro a linezolid

■ <i>Staphylococcus aureus</i> :
□ metilicilino-sensibil
□ metilicilino-rezistent
■ <i>Staphylococcus epidermidis</i>
■ <i>Enterococcus faecium</i> :
□ vancomicino-sensibil
□ vancomicino-rezistent
■ <i>Enterococcus faecalis</i> – inclusiv spp. vancomicino-rezistente
■ <i>Streptococcus pneumoniae</i> – inclusiv spp. penicilino-rezistente
□ <i>Streptococcus pyogenes</i>
□ <i>Streptococcus agalactiae</i>
□ <i>Mycobacterium fortuitum</i>
□ <i>Mycobacterium chelonae</i>
□ <i>Nocardia spp.</i>

CMI 90 a linezolid pentru *Staphylococcus aureus* (inclusiv MRSA), *Streptococcus pneumoniae* (inclusiv penicilino și cefalosporino-rezistent) și *enterococi* (inclusiv VRE) este de 1-4 μg/ml. Rezistența la linezolid a fost raportată în câteva cazuri izolate de infecție cu VRE și unul singur cu infecție cu MRSA la adult cu proteză valvulară infectată care a primit antibioticul pentru o perioadă prelungită (săptămâni). CMI 90 pentru unele bacterii a fost de 8-16 μg/ml.

Farmacocinetica

Linezolid se metabolizează și se elimină hepatic; legarea de proteinele serice este de 31%; timpul de înjumătățire plasmatică (T 1/2) este de 5,5 ore; pătrunderea în LCR este de 70%; biodisponibilitatea după administrarea i.v/p.o. este de 100%; nivelul seric maxim atins este de 16 mcg/ml. La pacienții cu afectare renală sau hepatică nu este necesară ajustarea dozei. Se impune reducerea la 1/2 a dozei în cazurile cu dializă peritoneală.

Indicații clinice

Au fost studiați mai mult de 800 pacienți adulți (8) spitalizați pentru **infecții severe ale tegumentului și țesutului celular subcutanat**, produse de *S. aureus* și *Streptococcus pyogenes*, studii comparative cu pacienți care au primit oxacilină/doxicilină, cu rezultate bune în grupul tratat cu linezolid. Într-un studiu multicentric (2) efectuat pe copii în vârstă de 5-17 ani, cu **infecții cutanate severe** produse de aceeași germeni ca mai sus (rezistenți la antibiotice), s-

*Rozina Iagăru - Medic primar boli infecțioase, Șef de secție Institutul de Boli Infecțioase „Prof.dr. Matei Balș”

**Monica Luminos - Medic primar boli infecțioase, Șef de secție Institutul de Boli Infecțioase „Prof.dr. Matei Balș”, Șef de lucrări U.M.F. „Carol Davila” București

***Gh. Jugulete - Medic specialist boli infecțioase, Asistent Universitar U.M.F. „Carol Davila” București

a urmărit evoluția pe loturi comparate cu un grup de copii care a primit Cefadroxil. Rata de vindecare a fost aproape identică (linezolid – 91 %, cefadroxil – 90 %).

Alte studii au evaluat **tratamentul pneumoniei comunitare** (4) cu linezolid + aztreonam, comparativ cu un lot care a primit vancomicină + aztreonam. Din grupul de 33 copii, 18 au prezentat și pleurezie; vârsta a fost cuprinsă între 1-12 ani. Germeii izolați din sânge sau lichid pleural au fost: *Str. Pneumonie* (2 – penicilino-rezistenți) și MRSA. Dintre toți, doar la un copil în vârstă de 1 an cu diagnosticul de pneumonie cu MRSA și pleurezie, tratamentul cu linezolid a fost considerat eșec terapeutic.

Un alt studiu la copii (vârsta 0-11 ani) cu **bacteriemie** de cateter sau de cauză necunoscută cu germeni Gram-pozitivi rezistenți, au fost tratați cu linezolid cu bune rezultate.

Câteva cazuri cu **infecții ale SNC** (9) cu VRE și MRSA, au fost tratați cu succes cu linezolid. Concentrația antibioticului în LCR a fost de 1,5-12 μg/ml.

Alți pacienți cu **osteomielită** sau cu **endocardită** (1) cu germeni Gram-pozitivi rezistenți au fost tratați cu acest antibiotic cu rezultate bune (tratament 4-6 săptămâni inițial i.v. apoi p.o.).

Reluând indicațiile clinice ale linezolid, acestea pot fi:

- Sepsis
- Endocardite
- Infecții ale plăgilor chirurgicale
- Infecții ale tegumentului și țesutului subcutanat
- Osteomielita
- Artrita septică
- Infecții ale SNC.

Toate infecțiile de mai sus sunt cu germeni rezistenți la alte antibiotice.

Pentru indicația linezolidului în tratamentul infecțiilor SNC, endocardite, osteomielită, pe viitor mai sunt necesare studii clinice.

Doza de antibiotic

Doza este de 10 mg/kg la 8h (chiar 15 mg/kg la 8h inițial) i.v./p.o., de la vârsta de nou-născut până la 12 ani și de 10 mg/kg i.v./p.o., la 12h, la cei în vârstă mai mare de 12 ani.

Durata tratamentului este în funcție de severitatea infecției, localizare, răspunsul la tratament. Nu este necesară monitorizarea nivelelor sanguine la dozele terapeutice.

Efecte adverse posibile

Au fost în general ușoare sau moderate și tranzitorii: greață, cefalee, creșterea moderată a transaminazelor serice,

febră medicamentoasă, rash (potențialul alergic este scăzut). Dintre consecințele majore hematologice a fost observată trombocitopenie (mai puțin leucopenie și anemie) cu apariția îndeosebi după 2 săptămâni de tratament (consecința supresiei tranzitorii a măduvei osoase). Se impune monitorizarea hemoleucogramei săptămânal. Preparatul oral se va administra cu o oră înainte sau două ore după masă.

Interacțiuni medicamentoase: simpatomimetice, adrenalina, dopamina. Linezolid nu este metabolizat în proporție semnificativă de sistemul enzimatic al citocromului P450 (CYP), de aceea, nu se așteaptă interacțiuni medicamentoase induse prin CYP 450 pentru linezolid.

Contraindicații: pacienții cu hipersensibilizare la linezolid. Soluția pentru administrarea i.v. este compatibilă cu glucoza 5%, soluția Ringer-lactat.

Concluzie

Linezolid este un antibiotic de rezervă și eficient în tratamentul infecțiilor cauzate de germeni Gram-pozitivi rezistenți sau pacienți intoleranți la acele antibiotice. Alegerea antibioticoterapiei în general și a linezolid în special, trebuie făcută cu atenție, medicul infecționist având un rol important (necesitatea consultului interdisciplinar).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Babock H.M., et al - Chir. Infect. Dis., 2001, 21: 1010 –13.
2. Bruss J.B., et al – Pediatric Infectious Diseases, 2002, 51.
3. Jocelyn Y. Aug et al – Vancomycin resistant *Enterococcus faecium* endocarditis in a premature infant, successfully treated with linezolid – Pediatric Infectious Diseases, 2003, 22: 1101-1103
4. Kaplan S.L., et al – Pediatric Infectious Diseases, 2001, 33: 477-82.
5. Kenneth Wible, et al – Linezolid versus cephadroxil in the treatment of skin structure infectious in children - Pediatric Infectious Diseases, 2003, 22: 315-321.
6. Philip L. Graham, et al – Linezolid treatment of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* ventricutis - Pediatric Infectious Diseases, 2002, 21: 798 –99.
7. Schelalon L. Kaplan, MD – Use of linezolid in children - Pediatric Infectious Diseases, 2002, 9: 870-72.
8. Stevens D.L., et al – Antimicrob Agents Chemother, 2000; 44: 3408-13.
9. Zeana C., et al Chir. Infectious Diseases 2001; 33: 477-82.