

Çocuklarda Linezolid Kullanımı

Use of Linezolid in Children

Solmaz Çelebi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Linezolid bakteriyel protein sentezini inhibe eden oksazolidinon grubu antibakteriyel ajandır. Linezolid, vankomisin dirençli *Enterococcus faecium*, vancomycin dirençli *Enterococcus faecalis*, methicillin dirençli stafilokok ve penisilin dirençli pnömokok gibi gram pozitif organizmalara karşı etkilidir. Linezolidin ağızdan alındığında bioyararlanımı iyidir, ve ciddi enfeksiyonları tedavisinde parenteral form ardışık olarak ağızdan verilebilmektedir. Linezolid çocuklarda iyi tolere edilir. (*Çocuk Enf Derg* 2007; 1: 68-9)

Anahtar kelimeler: Linezolid, Gram-pozitif enfeksiyon, Çocukluk dönemi.

Summary

Linezolid is an oxazolidinone antibacterial agent that acts by inhibiting the initiation of bacterial protein synthesis. Linezolid has a wide spectrum of activity against grampositive organisms including vancomycin resistant *Enterococcus faecium*, vancomycin resistant *Enterococcus faecalis*, methicillin resistant staphylococci and penicillin resistant pneumococci. Linezolid has a good bioavailability orally and could be switched from parenteral to oral therapy while treating serious infections. Linezolid is well tolerated in children. (*J Pediatr Inf* 2007; 1: 689)

Key words: Linezolid, Grampositive infection, Children

Linezolid erişkinlerde gıda ilaç uygulama merkezi (FDA) tarafından onaylanan oksazolidinon antibiyotik grubunun ilk üyesidir. Linezolid kullanımı, bebek ve çocuklardaki gram pozitif enfeksiyonların tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Bakteriyel protein sentezini 50S ribosomal subunitte bağlanarak inhibe eder. Linezolid kullanımı, erişkinlerde ve çocuklarda vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* ya da *E. faecalis* (VRE), metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), metisilin dirençli koagülaz negatif stafilokoklar ve penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* (PRP)'ya bağlı ciddi enfeksiyonlarda onay almıştır (1). Linezolid, glikopeptide orta dirençli *S. aureus*, glikopeptide dirençli *S. aureus* ve Gram-pozitif anaerob bakterilere karşı etkilidir (2,3). Ayrıca hızla çoğalan mikobakterilere karşı etkilidir, *Mycobacterium fortuitum*, *M. chelonae*, *M. tuberculosis* ve *Nocardia spp.* etkili olduğu bildirilmektedir (3).

Bakteriostatik etkili antibiyotiktir (4). Çocuklarda linezolidin farmakokinetiğini araştırmak amacıyla planlanan bir çalışmaya yenidoğan döneminden 18 yaşına kadar 180 çocuk alınmıştır (5). Yenidoğan ve 12 yaşından küçük çocuklarda ilacın klirensi daha fazla bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlarına göre; 12 yaşından küçük çocuklara 10 mg/kg/doz, günde 3 kez, 12 yaşından büyük çocuklarda 10 mg/kg/doz, günde 2 kez önerilmektedir. Prematüre bebeklere (34 haftanın altında) ilk bir hafta 10 mg/kg/doz, günde 2 kez, birinci haftadan sonra 10 mg/kg/doz, günde 3 kez verilmelidir (5). Linezolid oral alındıktan sonra hızla ve tam olarak absorbe edilir, 1-2 saat içinde plazma pik düzeyine ulaşır, biyoyararlanımı %100 olup, yarılanma süresi 4-6 saattir. İlaç %31 oranında proteine bağlanır, bütün dokulara dağılımı mevcut olup santral sinir sistemine geçişi iyidir (6). NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) kriterlerine göre

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Dr. Solmaz Çelebi
Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı
16059 Görükle, Bursa,
Türkiye
Tel.: +90 224 295 04 25
Faks: +90 224 442 87 49
E-posta:
solmaz@uludag.edu.tr

stafilokoklarda duyarlılık 4 ug/ml, enterokok ve pnömokoklarda 2 ug/ml olarak bildirilmektedir (7,8).

Toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı dirençli gram pozitif organizmaların bağlı gelişen enfeksiyonların artışı, linezolid tedavi endikasyonlarında artışa neden olmaktadır. Linezolid tedavi endikasyonları, MRSA'ya bağlı deri enfeksiyonları, nozokomiyal pnömoni, VRE bakteriyemisi, PRP'ye bağlı gelişen bakteriyeminin eşlik ettiği toplum kaynaklı pnömonidir (1).

MRSA ve VRE enfeksiyonu (bakteremi, endokardit, kateter ilişkili enfeksiyon, karın içi enfeksiyonlar, komplike enfeksiyonlar ve osteomyelit) olan 796 hastada yapılan klinik çalışmalarda, linezolidin klinik etkinliği %73.3, mikrobiyolojik kür oranı %82.4 olarak bulunmuştur (9).

Linezolid, osteoartikular ve snovial sıvıya hızla penetre olur ve yüksek düzeylere ulaşır. Meningeal inflamasyon olmaksızın BOS konsantrasyonu plazma düzeyinin %70'i kadardır. Dirençli gram pozitif bakteriyel menenjitinde etkili olduğu bildirilmektedir (1). Vankomisin ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, linezolidin vankomisin kadar etkin olduğu bulunmuştur (10).

Dokuzyüzelli'den fazla çocukta yapılan çalışmada, en sık görülen yan etki, ishal, kusma, baş ağrısı, transaminaz yüksekliği ve döküntü (olguların %6.5-10.8) olarak bildirilmektedir (11). Erişkinlerde, geriye dönebilen trombositopeni genellikle tedavinin 2.haftasından sonra gelişmektedir. Geriye dönebilen kemik iliği supresyonu bildirilmektedir (12). Çocuklarda trombositopeni daha az oranda görülür, linezolid tedavisi verilen hastalarda haftalık kan sayımı yapılmalıdır. Monoamin oksidaz inhibitörü olması nedeniyle bazı adrenerjik ilaçların presör cevaplarını arttırabilir. Bu nedenle linezolid ile birlikte soğuk algınlığı için kullanılan fenilpropanolamin ve psödoefedrin dozları azaltılmalıdır.

Tedavi süresi pnömoni ve deri enfeksiyonlarında 10-14 gün, VRE enfeksiyonlarında 14-28 gün olarak önerilmektedir (6). Linezolid 600 mg tablet, 600 mg/100 ml ve

600 mg/ 300 ml enjeksiyon ve 100 mg/5 ml oral süspan-siyon formları mevcut olup, intravenöz 30-120 dakikalık perfüzyonla uygulanmalıdır. Ülkemizde linezolidin (Zyvoxid, 600 mg 10 tablet ve 600 mg/300 ml intravenöz solusyon tek ve 10'lu kutu) şeklinde preparatı bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Tan TQ. Update on the use of linezolid. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 955-6.
2. Bozdogan B, Esel D, Whitener C, Frederick AB, Appelbaum PC. Antibacterial susceptibility of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated at the Hershey Medical Center. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 864-8.
3. Bozdogan B, Appelbaum PC. Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 113-9.
4. Bostic GD, Peri MB, Thal LA, Zervos MJ. Comparative in vitro and bactericidal activity of oxazolidinone antibiotics against multidrug-resistant enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30: 109-12.
5. Jungbluth GL, Welshman IR, Hopkins NK. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 153-7.
6. Narang M, Gomber S, Linezolid. *Indian Pediatrics* 2004; 41: 1129-32.
7. Jones RN, Ballow CH, Douglas JB, the ZAPS study group medical centers. Multi-laboratory assessment of the linezolid spectrum of activity using the Kirby-Bauer disk diffusion method: report of the zyvox antimicrobial potency study (ZAPS) in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40: 59-66.
8. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet* 2001; 358: 1975-82.
9. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 159-68.
10. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1481-90.
11. Saiman L, Goldfareb J, Kaplan SA, Wible K, Edege-Padbury B, Naberhuis-Stehouwer S, Bruss JB. Safety and tolerability of linezolid in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 193-200.
12. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Haematological effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2723-6.