
Perbandingan Efektifitas Sefepim dan Seftazidim dalam Pengobatan Sepsis Neonatorum

RM Indra, Julniar M Tasli, Herman Bermawi

Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran UNSRI / RS. Moh. Hoesin, Palembang

Latar belakang. Kuman penyebab sepsis neonatorum makin banyak resisten terhadap seftazidim, yang merupakan monoterapi pilihan. Sefepim dapat menjadi alternatif atau lini kedua karena spektrum lebih luas dan potensi resistensi lebih rendah.

Tujuan. Membandingkan efektifitas sefepim dan seftazidim dalam pengobatan sepsis neonatorum.

Metode. Dilakukan uji klinis acak tersamar tunggal terhadap 53 neonatus dengan kemungkinan besar sepsis. Dibandingkan kesembuhan klinis antara neonatus yang mendapat sefepim dan seftazidim serta sensitivitas *in-vitro* obat. Analisis terpisah dilakukan terhadap 36 subkelompok subjek biakan positif.

Hasil. Angka kesembuhan kelompok sefepim adalah 84% (21/25), sedangkan pada kelompok seftazidim 78,6% (22/28) ($p=0,441$). Pada subkelompok biakan positif ditemukan proporsi kesembuhan sama, yaitu masing-masing 14 dari 18 (77,8%; $p=0,655$). Pada uji sensitivitas *in-vitro* terhadap 36 isolat, yang sensitif terhadap sefepim dan seftazidim masing-masing 69,4% dan 50% ($p=0,016$).

Kesimpulan. Meski pola sensitivitas kuman terhadap sefepim lebih baik, angka kesembuhan klinis tidak berbeda. Sefepim belum dapat direkomendasikan di atas seftazidim dalam pengobatan sepsis neonatorum. (*Sari Pediatri* 2007; 9(3):213-219).

Kata kunci: sepsis neonatorum, sefepim, seftazidim

Seftazidim adalah sefalosporin generasi ketiga yang banyak dipakai untuk pengobatan sepsis neonatorum, karena farmakokinetik dan keamanannya sudah terbukti pada neonatus.¹⁻³ Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan

resistensi kuman penyebab sepsis neonatorum seperti *E.coli*, *S. aureus* dan *Pseudomonas*, hingga mencapai lebih dari 50% isolat.^{4,5} Angka keberhasilan pengobatan secara klinis juga dilaporkan mengalami penurunan. Di RS Moh. Hoesin (RSMH) Palembang, Melina (2001)⁶ melaporkan angka keberhasilan 94% pada 17 bayi dengan diagnosis sepsis secara biakan, sedangkan Mulyadi (2002)⁷ melaporkan keberhasilan 100% pada 28 bayi.⁷ Pada tahun 2005, angka keberhasilan pada 253 kasus

Alamat korespondensi

Dr. R.M. Indra., SpA. SMF IKA Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/ESU Moh. Husin
Jl Jendral Sudirman KM 3,5 Palembang Sulawesi Selatan

neonatus dengan kemungkinan besar sepsis yang dirawat di RS Moh. Hoesni hanya 81,9% (data tidak dipublikasikan). Data ini menunjukkan penurunan hampir 20% dalam waktu tiga tahun. Penurunan keberhasilan pengobatan ini kemungkinan disebabkan oleh sifat seftazidim yang merupakan inducer *extended spectrum beta lactamase* (ESBL) yang poten. Enzim ESBL dihasilkan oleh bakteri Gram negatif yang dapat menghidrolisis seftazidim maupun obat golongan betalaktam lainnya.⁸

Sefepim, golongan sefalosporin generasi keempat memiliki aktifitas yang sama kuat dengan sefalosporin generasi ketiga terhadap bakteri Gram negatif, tetapi lebih kuat terhadap Gram positif. Sefepim juga merupakan inducer ESBL yang lemah serta lebih tahan terhadap hidrolisis betalaktamase.⁹ Berbagai penelitian melaporkan sensitivitas *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* dan *Staphylococcus aureus* terhadap sefepim mencapai lebih dari 90%.¹⁰⁻¹⁴ Profil farmakokinetik sefepim pada neonatus baru-baru ini telah diketahui dan dinyatakan dapat digunakan dengan aman.¹⁵⁻¹⁶

Penelitian yang mengevaluasi efikasi klinis sefepim dalam pengobatan sepsis neonatorum masih sedikit. Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan keberhasilan klinis sefepim dan seftazidim dalam pengobatan neonatus cukup bulan yang menderita sepsis.

Metode

Penelitian uji klinis acak samar tunggal yang membandingkan efikasi klinis sefepim dan seftazidim dalam pengobatan sepsis neonatorum dilakukan di bangsal perawatan neonatorum RSMH dari April - November 2006. Kriteria inklusi ialah bayi baru lahir dengan berat badan 2500 gram atau lebih dengan diagnosis klinis sepsis. Subjek yang sebelumnya mendapat terapi antibiotik atau lahir dengan anomali kongenital berat (anensefali, gastroskizis atau omfalokel) tidak diikutsertakan dalam penelitian. Persetujuan tertulis dimintakan dari salah satu orangtua atau wali subjek.

Kemungkinan besar sepsis didefinisikan sebagai adanya gejala klinis yang menunjukkan kecurigaan sepsis, ditambah setidaknya dua hasil positif pemeriksaan-pemeriksaan laboratorium yang termasuk di dalam panel skrining sepsis (Tabel 1). Terbukti sepsis

didefinisikan sebagai kemungkinan besar sepsis dengan hasil kultur positif. Meningitis didefinisikan bila jumlah leukosit dalam cairan serebrospinal > 100/ μ L pada usia 0-48 jam, >50/ μ L pada usia 2-7 hari, dan >32/ μ L setelah usia 7 hari. Dilakukan pemeriksaan biakan darah dan pola sensitivitas terhadap kedua antibiotik yang diteliti dan beberapa antibiotik lain. Dilakukan juga pemeriksaan cairan serebrospinal untuk mengidentifikasi meningitis.

Randomisasi dilakukan secara blok yang terdiri dari 8 kasus setiap blok, dan dokter yang merawat memilih amplop secara acak dan mencatat instruksi pengobatan. Subjek dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu kelompok sefepim dengan dosis 90 mg/kg/hari untuk sepsis atau 150 mg/kg/hari untuk meningitis dibagi dalam tiga dosis dan kelompok seftazidim dengan dosis 50 mg/kg/hari untuk sepsis atau 100 mg/kg/hari untuk meningitis dibagi dalam dua dosis. Lama pengobatan 7-10 hari untuk sepsis dan 14-21 hari untuk meningitis. Orangtua subjek tidak diberitahu mengenai jenis pengobatan.

Respons terhadap pengobatan dinilai oleh ahli neonatologi dengan mengevaluasi gejala klinis seperti aktivitas, refleks isap, denyut nadi, adanya

Tabel 1. Kriteria untuk kemungkinan besar sepsis

| Adanya gejala yang menunjukkan kecurigaan sepsis |
|---|
| - Gejala umum : bayi tampak tidak sehat/iritabel, malas/tidak mau minum, hipotermia/hipertermia, sklerema, sianosis atau keadaan umum memburuk. |
| - Gejala susunan syaraf pusat : letargi, iritabel, hipotoni, kejang atau serangan apnu. |
| - Gejala saluran pernafasan : dispnu, takipnu, apnu atau sianosis. |
| - Gejala gastrointestinal : muntah, diare, meteorismus atau hepatomegali. |
| - Gejala hematologik : petekie, purpura, perdarahan lain, ikterus, splenomegali. |
| - Gejala kardiovaskuler : pucat/sianosis, takikardia, hipotensi, edema. |

Ditambah

| |
|--|
| Hasil positif pada panel skrining sepsis (minimal dua) |
| Leukosit < 5 x 10 ⁹ /L atau > 25 x 10 ⁹ /L |
| Rasio netrofil imatur terhadap total (I/T ratio) \geq 0,2 |
| Mikro LED \geq 15 mm/jam |
| C-Reactive protein \geq 12 mg/dl |

ikterus atau anemia, dan lain-lain. Pemeriksaan lain seperti foto toraks, USG kepala, atau pemeriksaan kadar elektrolit serum dilakukan atas indikasi. Pengobatan dianggap gagal apabila tidak ada perbaikan gejala setelah 48 jam atau terjadi perburukan, dan dianggap berhasil apabila gejala menghilang selama pengobatan dengan perbaikan hasil laboratorium. Apabila terapi gagal, obat diganti dengan meropenem 60 mg/kg/hari dibagi dalam tiga dosis untuk sepsis, dan 120 mg/kg/hari untuk meningitis, atau antibiotik lain sesuai hasil pemeriksaan sensitivitas kultur darah.

Karakteristik umum, klinis dan laboratorium dipaparkan dan dibandingkan antara kedua kelompok menggunakan uji χ^2 untuk data kategorik dan *student's t test* untuk data kontinyu (berat badan). Data dianalisis sebagai total subjek (kemungkinan besar sepsis) dan subjek dengan kultur positif (terbukti sepsis). Sensitivitas patogen yang diisolasi terhadap kedua jenis antibiotik menggunakan uji McNemar. Angka kesembuhan kedua kelompok pengobatan dibandingkan dengan uji χ^2 . Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna.

Hasil

Lima puluh enam bayi baru lahir cukup bulan dimasukkan dalam penelitian ini, 3 dikeluarkan karena menolak untuk ikut penelitian. Lima puluh tiga bayi yang tertinggal, 25 masuk kelompok sefepim dan 28 dalam kelompok seftazidim. Hasil biakan yang positif ditemukan pada 36 bayi, yaitu masing-masing 18 bayi pada setiap kelompok. Karakteristik umum penderita tidak berbeda antara kedua kelompok pengobatan, baik pada total subjek (Tabel 2a) maupun subjek yang terbukti sepsis (Tabel 2b). Begitu juga dalam hal gejala klinis dan karakteristik laboratorium, tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kedua kelompok pengobatan.

Pemeriksaan mikrobiologis

Hasil pemeriksaan mikrobiologis tercantum pada Tabel 3. Kuman patogen yang paling banyak diisolasi adalah *Acinetobacter calcoaceticus* (12) dan *Staphylococcus aureus* (6). Bakteri gram negatif masih merupakan yang

Tabel 2a. Karakteristik umum penderita kemungkinan besar sepsis (N = 53)

| Variabel | Kelompok pengobatan | | p |
|------------------------------------|---------------------|-------------------|-----------|
| | Sefepim (n=25) | Seftazidim (n=28) | |
| Rerata berat badan dalam gram (SD) | 2980 (554) | 2973 (424) | 0,960 |
| Jenis kelamin | Laki-laki (%) | 15 (60) | 21 (75) |
| | Perempuan (%) | 10 (40) | 7 (25) |
| Onset sepsis* | Dini (%) | 9 (36) | 13 (46,4) |
| | Lanjut (%) | 16 (64) | 15 (53,6) |
| Hasil biakan : | Positif | 18 (72) | 18 (64,3) |
| | Negatif | 7 (28) | 10 (35,7) |

*Onset sepsis dari: ≤ 72 jam; lanjut: ≥ 72 jam

Tabel 2b. Karakteristik umum subkelompok penderita terbukti sepsis (N = 36)

| Variabel | Kelompok pengobatan | | P |
|------------------------------------|---------------------|--------------|-----------|
| | Sefepim | Seftazidim | |
| Rerata berat badan dalam gram (SD) | 3022,2 (610) | 3016,7 (446) | 0,633 |
| Jenis kelamin | Laki-laki (%) | 11 (61,1) | 14 (77,8) |
| | Perempuan (%) | 7 (38,9) | 4 (22,2) |
| Onset sepsis | Dini (%) | 9 (50,0) | 8 (44,4) |
| | Lanjut (%) | 9 (50,0) | 10 (55,6) |

Tabel 3. Kuman yang ditemukan pada 36 subjek dan pola sensitivitas terhadap kedua antibiotik

| Kuman | n | Sefepim | | | Seftazidim | | |
|------------------------------------|----|---------|---|---|------------|---|----|
| | | S | I | R | S | I | R |
| Gram negatif | 22 | 15 | 3 | 4 | 10 | 2 | 10 |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> | 12 | 7 | 3 | 2 | 4 | 2 | 6 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 4 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 3 | 3 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| <i>Escherichia coli</i> | 3 | 3 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| Gram positif | 14 | 10 | 0 | 4 | 8 | 0 | 6 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 6 | 5 | 0 | 1 | 3 | 0 | 3 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 3 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| <i>Streptococcus viridans</i> | 3 | 2 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 |
| <i>Streptococcus faecalis</i> | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Total | 36 | 25 | 3 | 8 | 18 | 2 | 16 |

S = Sensitif ; I = Intermediet; R = Resisten

Tabel 4 Perbandingan silang pola sensitivitas kuman terhadap sefepim dan seftazidim

| | Sensitivitas terhadap seftazidim | | | Total |
|---------------------------------|----------------------------------|---|----|-------|
| | S | I | R | |
| Sensitifitas terhadap sefepim : | | | | |
| Sensitif (S) | 18 | 2 | 5 | 25 |
| Intermediat (I) | 0 | 0 | 3 | 3 |
| Resisten (R) | 0 | 0 | 8 | 8 |
| Total | 18 | 2 | 16 | 36 |

McNemar test, p=0,016

paling banyak ditemukan. Tiga puluh enam patogen yang diisolasi, 69,4% sensitif terhadap sefepim (68,8% dari gram positif dan 71,4% dari gram negatif) sedangkan yang sensitif terhadap seftazidim sebanyak 50% (45,5% dari gram positif dan 57,1% dari gram negatif). Perbandingan silang pola sensitifitas kuman terhadap sefepim dan seftazidim tercantum pada Tabel 4. Semua kuman yang resisten terhadap sefepim juga resisten terhadap seftazidim, dan beberapa kuman yang resisten terhadap seftazidim masih sensitif terhadap sefepim. Perbandingan proporsi kuman yang sensitif terhadap sefepim dan seftazidim memberikan hasil yang secara statistik signifikan (uji McNemar, p=0,016).

Kesembuhan klinis

Kesembuhan pada total subjek (kemungkinan besar sepsis) yang dicapai pada kelompok sefepim sebesar 84% (21 dari 25 bayi), sedangkan pada seftazidim

Tabel 5. Angka kesembuhan kelompok cefepime dan seftazidim pada seluruh subjek

| Kelompok | Hasil | | Total (%) |
|------------|------------|-----------|-----------|
| | Sembuh (%) | Gagal (%) | |
| Sefepim | 21 (84) | 4 (16) | 25 (100) |
| Seftazidim | 22 (78,6) | 6 (21,5) | 28 (100) |

Chi square test p=0,441 n=53

Tabel 6. Angka kesembuhan kelompok sefepim dan seftazidim pada subkelompok terbukti sepsis

| Kelompok | Hasil | | Total (%) |
|------------|------------|-----------|-----------|
| | Sembuh (%) | Gagal (%) | |
| Sefepim | 14 (77,8) | 4 (22,2) | 18 (100) |
| Seftazidim | 14 (77,8) | 4 (22,2) | 18 (100) |

Fisher's exact test p=0,655 n=36

78,6% (22 dari 28 bayi). Perbedaan yang ditemukan tidak bermakna ($p=0,441$). Pada penggunaan sefepim, didapat *relative risk reduction* sebesar 26% (95% CI -130-76%), *Odds ratio* kegagalan terapi 0,694 (95% CI 0,173-2,785) dan *number needed to treat* 18 (95% CI 4-8) dibandingkan dengan penggunaan seftazidim. Pada subkelompok yang terbukti sepsis, ditemukan proporsi kesembuhan yang persis sama yaitu 14 dari 18 (77,8%).

Ketidaksesuaian hasil *in vitro* dan *in vivo*

Seperti telah dibahas meski ditemukan perbedaan bermakna dalam pola sensitivitas kuman terhadap antibiotik, namun pada kesembuhan klinis tidak ditemukan hasil yang bermakna. Hal ini antara lain dikarenakan terdapat kuman yang resisten, namun dengan pasien yang menjadi sembuh. Sebaliknya, terdapat dua subjek dengan kuman yang sensitif, namun tidak mencapai kesembuhan pada kelompok sefepim. Satu subjek dengan etiologi *A.calcoaceticus* mengalami gangguan pernapasan yang hebat yang meninggal karena perdarahan paru, dan satu lagi subjek dengan etiologi *S.aureus* mengalami ventrikulitis yang dideteksi dengan pemeriksaan USG transfontanela.

Efek samping

Tidak dijumpai efek samping pada kedua kelompok. Terdapat dua subjek yang mengalami kejang dan diare, tetapi gejala tersebut sudah timbul sebelum pengobatan dan membaik selama pengobatan, sehingga dapat disimpulkan bahwa gejala tersebut tidak berhubungan dengan pengobatan.

Diskusi

Seftazidim, yaitu sefalosporin generasi ketiga merupakan monoterapi pilihan dalam pengobatan sepsis neonatorum di berbagai pusat perawatan neonatus. Hal ini dikarenakan farmakokinetik dan keamanannya yang terjamin, serta aktivitasnya mencakup kuman yang umumnya menyebabkan sepsis. Beberapa laporan menunjukkan adanya peningkatan resistensi berbagai mikroba penyebab sepsis terhadap seftazidim. Suatu penelitian kuman yang diisolasi dari neonatus dengan sepsis di

Peshawar, Pakistan (2003), menunjukkan bahwa, 67,5% *E.coli*, 63,2% *S.aureus*, dan 56,5% pseudomonas resisten terhadap seftazidim.⁵ Laporan dari RSCM menyebutkan bahwa antara Juli 2004 dan Mei 2005, 38,4% *A.calcoaceticus* dan 54,3% *Enterobacter sp* resisten terhadap seftazidim.⁴ Pada penelitian ini ditemukan 50% kuman yang resistens terhadap seftazidim.

Sefepim adalah obat golongan sefalosporin generasi keempat, dengan aktifitas terhadap bakteri Gram negatif setidaknya sama dengan sefalosporin generasi ketiga, sedangkan terhadap Gram positif dikatakan lebih kuat.⁹ Berbagai penelitian *in vitro*, salah satunya surveilans SENTRY (1997-2001), melaporkan sensitivitas kuman penyebab sepsis neonatorum seperti *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* dan *Staphylococcus aureus* melebihi 90 persen.¹⁰⁻¹⁴ Sefepim mampu menembus bakteri dengan lebih cepat daripada sefalosporin sehingga lebih sedikit menginduksi ESBL.⁸ Sefepim juga lebih tahan terhadap berbagai jenis enzim betalaktamase dibandingkan obat betalaktam lainnya. Beberapa laporan menunjukkan bahwa strain-strain *Enterobacter sp*, *Klebsiella sp*, *E.coli* dan mikroorganisme lain yang resisten terhadap berbagai sefalosporin ternyata masih sensitif terhadap sefepim.^{11,14} Pada penelitian ini, 69,4% kuman sensitif terhadap sefepim, dan lebih rendah dibandingkan laporan sebelumnya.

Kami menemukan bakteri patogen yang sensitif terhadap sefepim secara signifikan lebih banyak (uji McNemar, $p=0,016$). Semua kuman yang resisten terhadap sefepim juga resisten terhadap seftazidim, dan beberapa kuman yang resisten terhadap seftazidim masih sensitif terhadap sefepim. Hal ini menunjukkan kemungkinan menunjukkan adanya resistensi silang dari seftazidim ke sefepim.

Angka keberhasilan klinis tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok. Pada subkelompok dengan biakan positif (terbukti sepsis) kesembuhan pada kedua kelompok sama yaitu 77,8%, sedangkan pada kelompok total (kemungkinan besar sepsis), angka kesembuhan pada kelompok sefepim. Angka kesembuhan klinis pada penelitian ini menurun dibandingkan data sebelumnya di RS Moh. Hoesin seperti yang didapatkan oleh Melina⁶ (94%) dan Mulyadi⁷ (100%).

Meski penelitian kami menekankan analisis kelompok yang terbukti sepsis, subjek dengan biakan

negatif tetapi hasil panel skrining positif masih memiliki nilai penting. Di samping negatif murni dan infeksi virus, hasil biakan negatif dapat juga dikarenakan pemeriksaan biakan sensitivitas rendah pada bayi baru lahir. Pada penelitian ini, dapat juga disebabkan oleh mikroba anaerob, sehingga pasien dengan biakan negatif masih mungkin sembuh oleh pengobatan.

Kesembuhan klinis pada kedua kelompok yang tidak bermakna dapat dikarenakan dua sebab. Pertama, perbedaan angka kesembuhan klinis antara kedua obat sebenarnya lebih rendah dari batas deteksi penelitian 35%. Apabila hasil pemeriksaan *in-vitro* diterjemahkan langsung sebagai angka kesembuhan, maka perbedaan akan lebih rendah dari 20%. Kedua, memang terjadi penurunan sensitivitas kuman terhadap sefepim akibat resistensi silang dari obat lain termasuk seftazidim, karena sefepim bukan obat yang rutin digunakan dalam praktik perinatal klinis di Palembang.

Kesimpulan

Sefepim cukup efektif pada sepsis neonatorum dan aktivitas *in vitro* secara bermakna lebih baik dibandingkan seftazidim, namun dalam kesembuhan klinis tidak lebih unggul dari pada seftazidim. Untuk saat ini sefepim tidak direkomendasikan di atas seftazidim dalam pengobatan sepsis neonatorum. Penurunan sensitivitas kuman dan angka kesembuhan dibandingkan laporan-laporan sebelumnya kemungkinan menunjukkan adanya resistensi silang. Oleh karena itu, kami menganjurkan penggunaan strategi alternatif dalam pengobatan sepsis neonatorum, seperti pemeriksaan mikrobiologis rutin, penggunaan antibiotik spektrum sempit dengan panduan klinis, atau rotasi penggunaan antibiotik.

Daftar Pustaka

1. Prober CG. Cephalosporins: an update. *Pediatr Rev* 2004; 19:118-27.
2. McCracken GH, Threlkeld N, Thomas ML. Pharmacokinetics of ceftazidime in newborn infants. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26:583-4.
3. Steinbakk M, Midtvedt T, Lingaas E, Gardsjord G. In vitro activity of ceftazidime, cefotaxime and gentamicin against 11,521 clinical isolates of bacteria. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1987; 95:337-46.
4. Idham A, Lily R. Pemberian antibiotik secara rasional pada sepsis neonatorum. Dalam: Badriul H, Partini PT, Evita BI, penyunting. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan IKA XLVIII: Update in Neonatal Infections. Jakarta; Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM, 2005:99-110.
5. Rahman S, Hameed A, Roghani MT, Ullah Z. Multidrug resistant neonatal sepsis in Peshawar, Pakistan. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2002; 87:52-4.
6. Melina I, Julniar MT, Herman B. Perbandingan efektifitas kombinasi ampicilin dan gentamisin dengan Ceftazidime pada pengobatan sepsis neonatorum. *Sari Pediatri* 2001; 3:92-100.
7. Mulyadi T. Perbandingan efektifitas kombinasi ampicilin dan gentamisin dengan Ceftazidime pada pengobatan bayi baru lahir dengan tersangka infeksi. Tesis. Program Spesialis Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang, 2003.
8. Third Generation Cephalosporin Use at University of Kentucky Hospital. University of Kentucky – Chandler Medical Center homepage [1 screen] Didapat dari: <http://www.mc.uky.edu/dic/formtools/cephalosporins.htm>
9. Sader HS, Mimica I, Rossi F. Evaluation of the in vitro activity of cefepime compared to other broad-spectrum cephalosporins against clinical isolates from eighteen Brazilian hospitals using the Etest. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 28:87-92.
10. Gutierrez K. Newer antibiotics: cefepime. *Pediatr Rev* 2004; 5:e382-6.
11. Fukete T, Tumah H, Woodwell J, Satishchandran V, Truant A, Axelrod P. Comparative susceptibilities of *Klebsiella* species, *Enterobacter* species, and *Pseudomonas aeruginosa* to 11 antimicrobial agents in a tertiary-care university hospital. *An J Med* 1996; 100:S20-5.
12. Maxipime NDA Submission (United States), Bristol-Myers Squibb Company, 1993.
13. Jones RN, Varnam DJ. Antimicrobial activity of broad-spectrum agents tested against gram-negative bacilli resistant to ceftazidime: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47:435-40.
14. Jean S, Teng L, Hsueh P, Ho S, Luh K. Antimicrobial susceptibilities among clinical isolates of extended-spectrum cephalosporin-resistant-Gram-negative bacteria in a Taiwanese University Hospital. *J Antimicrobial Chemother* 2002; 49:69-76.
15. Capparelli E, Hochwald C, Rasmussen M, Parham A,

- Bradley J, Moya F. Population pharmacokinetics of cefepime in the neonate. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2760-6.
16. Saez-Llorens X, Castano E, Garcia R, Baez C, Perez M, Tejeira F, dkk. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:937-40.