

Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarına Karşı Meropenemin Etkinliği

Kenan Keskin, M. Fevzi Özsoy, Nafiz Koçak, Şaban Çavuşlu, Nesrin Çakıcı, Hüsnü Altunay, O. Şadi Yenen

Özet: Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen 80 *Staphylococcus aureus* (%15'i okasiline dirençli, ORSA), 75 *Escherichia coli* ve 38 *Pseudomonas aeruginosa* suşunun meropeneme duyarlılıkları disk difüzyon ve mikrobuyyon dilüsyon yöntemleri ile, *P. aeruginosa* suşlarınınki ayrıca E testi ile de karşılaştırılmalı olarak araştırıldı. *S. aureus* suşlarının 79 (%99)'u her iki yöntemle de meropeneme duyarlı bulundu (meropeneme dirençli bulunan suş aynı zamanda ORSA idi), iki suş dışında MIC aralığı 0.03-0.25 mg/lt idi. *E. coli* suşlarının tümü (%100) meropeneme duyarlı ve MIC aralığı 0.007-1 mg/lt olarak saptandı. *P. aeruginosa* suşlarının da disk difüzyon, mikrobuyyon dilüsyon ve E testi ile %100'ü meropeneme duyarlı bulundu; ancak bu suşların yöntemlere göre sırasıyla %3, %26 ve %21'i meropeneme orta derecede duyarlı bulundu. *P. aeruginosa* suşlarının mikrobuyyon dilüsyon ve E testi MIC aralığı sırasıyla 0.015-8 mg/lt ve 0.016-8 mg/lt olarak belirlendi. Sonuç olarak, meropenemin *S. aureus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşlarına karşı oldukça etkili bir antimikrobiyal ajan olduğu ve bu suşlarla oluşan infeksiyonlarda diğer antimikrobiyal ajanlara alternatif olarak kullanılabilceği kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler: Antimikrobiyal duyarlılığı, meropenem, E testi.

Summary: The activity of meropenem against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from various clinical specimens. In this study, the sensitivity of 80 *Staphylococcus aureus* (15 percent was oxacillin resistant, ORSA), 75 *Escherichia coli* and 38 *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from various clinical specimens, to meropenem was investigated by disk diffusion and microbroth dilution methods and also by E test for *P. aeruginosa* strains comparatively. Seventy-nine (99%) of *S. aureus* strains were susceptible to meropenem by both methods and, except two of them, MIC ranges were 0.03-0.25 mg/L. All strains of *E. coli* (100%) were susceptible to meropenem, MIC ranges were 0.007-1 mg/L. All *P. aeruginosa* strains (100%) were also susceptible to meropenem by disk diffusion, microbroth dilution and E test, but 3%, 26% and 21% of them were moderately susceptible by above three methods, respectively. The microbroth dilution and E test MIC ranges of *P. aeruginosa* strains were 0.015-8 and 0.016-8 mg/L, respectively. In conclusion, our results show that meropenem is a highly effective agent against *S. aureus*, *E. coli* and *P. aeruginosa*, and it can be used as an alternative antimicrobial agent in infections caused by this strains.

Key Words: Antimicrobial sensitivity, meropenem, E test.

Giriş

Meropenem imipenem ve panipenemden sonra kullanıma sunulan geniş spektrumlu bir karbapenemdir (1). Bu grupta yer alan diğer ajanlardan farkı, C1 pozisyonundaki metil grubu nedeniyle renal dihidropeptidaz-I (DHP-I)'e dayanıklı olmasıdır. DHP-I, imipenem ve panipeneme karşı beta-laktamaz etkisi gösterip bu antibiyotikleri hidrolize eder. Bu etkinin elimine edilmesi için imipenem, silastatin ile panipenem ise betamipron ile kombine edilerek kullanılırken, meropenemin DHP-I'e karşı dayanıklı olması nedeniyle bu tip bir kombinasyon zorunluluğu yoktur ve tek başına kullanılabilir (1-3).

Meropenemin etki spektrumu diğer karbapenemlerinki gibidir. Gram-pozitif, Gram-negatif ve anaerob bakterilere karşı geniş bir etki spektrumuna sahiptir; ancak diğer karbapenemlere göre stafillokok ve enterokoklara karşı daha az, *Pseudomonas aeruginosa*, enterobakteriler ve *Haemophilus influenzae*'ye karşı daha fazla etkinlik gösterir. Streptokoklara karşı imipenem kadar etkindir. Di-

ğer karbapenemler gibi *Xanthomonas maltophilia* ve *Enterococcus faecium*'a etkisizdir; metisiline dirençli stafillokoklara karşı düşük oranda etki etmektedir (1,3). Bununla birlikte metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı çeşitli antibiyotiklerle kombinasyonunun sinerjik etki yaptığı bildirilmiştir (1).

Antibakteriyel etkisini mikroorganizmaların penisilin bağlayan protein (PBP)'lerine bağlanıp hücre duvarı sentezini inhibe ederek gösterir. *E. coli*'de PBP-2, *P. aeruginosa*'da PBP-2 ve PBP-3 meropenemin birincil hedefidir. *S. aureus*'un PBP-3 dışında tüm PBP'lerine yüksek afinite gösterir (1,3,4). Ancak *S. aureus*'larda meropenemin PBP-1 ve PBP-2 ile oluşturduğu komplekslerden hızlı ayrışma özelliği vardır (5).

Bu çalışmada ülkemizde kullanıma en son sunulan antimikrobiyal ajanlardan biri olması nedeniyle meropenemin *S. aureus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşlarına karşı in vitro etkinliğinin disk difüzyon, mikrobuyyon dilüsyon ve ayrıca *P. aeruginosa* suşlarında E testi ile saptanması ve sonuçların karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu şekilde meropenemin klinik kullanımından belli bir süre sonra etkinlik durumunun tekrar saptanması ve direnç gelişiminin izlenmesi olanağı doğacaktır.

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Haydarpaşa-İstanbul

XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (7-10 Mayıs 1996, Antalya)'nde bildirilmiştir.

Tablo 1. Çalışmada Kullanılan Kontrol Suşları

Mikroorganizma	Referans Numarası
<i>S. aureus</i> (okzasiline duyarlı)	ATCC 25923
<i>S. aureus</i> (okzasiline dirençli)	ATCC 29213
<i>E. coli</i>	ATCC 25922
<i>P. aeruginosa</i>	ATCC 27853

Yöntemler

Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen 80 *S. aureus*, 75 *E. coli* ve 38 *P. aeruginosa* suşunun meropeneme duyarlılıkları, *S. aureus* suşlarının ayrıca okzasiline duyarlılıkları in vitro olarak araştırılmıştır. Bu amaçla her üç grup bakteride disk difüzyon ve mikrobuyyon dilüsyon yöntemleri, *P. aeruginosa* suşlarında bunlara ek olarak E testi uygulanmıştır. Disk difüzyon yönteminde 10 µg'lık meropenem diskleri (Oxoid) ve Mueller-Hinton agarı (Oxoid), mikrobuyyon dilüsyon yönteminde baz meropenem (Zeneca) ve Brain Heart Infusion (Oxoid) kullanılmıştır. Her iki yöntem NCCLS önerileri doğrultusunda uygulanmıştır. E testi ise 4 mm kalınlığında Mueller-Hinton agarı (Oxoid) içeren 9 cm çapındaki Petri kutularına üretici firmanın önerilerinden farklı olarak aynı anda bir meropenem E testi istripi (AB Biodisk, İsveç) ve bir meropenem diski konularak uygulanmıştır (Resim 1).

Çalışmanın bütün aşamalarında ATCC kontrol suşları kullanılmıştır (Tablo 1). Disk difüzyon, mikrobuyyon dilüsyon ve E testi sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan kriterler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sonuçlar

S. aureus suşlarının %15'i okzasiline dirençli idi. Bu suşların hem disk difüzyon, hem de mikrobuyyon dilüsyon yöntemleriyle %99'u meropeneme duyarlı bulunmuştur. *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşlarının %100'ünün çalışılan tüm yöntemlerle meropeneme duyarlı oldukları saptanmıştır (Tablo 3).

Meropeneme dirençli olan bir *S. aureus* suşu aynı zamanda okzasiline dirençli ve bu suşun mikrobuyyon dilüsyon MIC düzeyi 16 mg/lt idi. Bu suş ve mikrobuyyon dilüsyon MIC düzeyi 4 mg/lt olan bir diğer suşındaki *S. aureus* suşlarının MIC aralığı 0.03-0.25 mg/lt olarak bulundu. *E. coli* suşlarının mikrobuyyon dilüsyon MIC aralığı 0.007-1 mg/lt olarak saptandı. *P. aeruginosa* suşlarının mikrobuyyon dilüsyon MIC aralığı 0.015-8 mg/lt, E testi MIC aralığı ise 0.016-8 mg/lt olarak saptandı (Tablo 4). *P. aeruginosa* suşlarının disk difüzyon yönteminde %3'ünün, mikrobuyyon dilüsyon yönteminde %26'sının, E testinde ise %21'inin meropeneme orta derecede duyarlılık gösterdiği belirlendi.

İrdeleme

Meropenem Gram-negatif bakterilerin hücre duvarlarından içeri girerek periplazmik boşlukta yer alan beta-laktamazların hidroliz etkisine karşı direnç gösterir, daha sonra sitoplazmik membrandaki hedef proteinlerle etkileşime girer. Bunun sonucunda önemli hücre duvarı bileşenlerinin sentezini bozar ve hücrenin ölü-

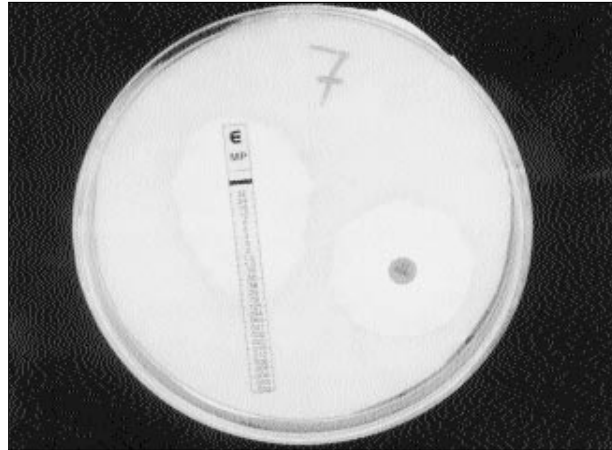
Tablo 2. Değerlendirme Kriterleri

	Zon Çapı (mm)	MIC (mg/lt)
Duyarlı	≥ 14	≤ 4
Orta derecede duyarlı	12-13	>4-16
Dirençli	≤ 11	≥ 16

müne neden olur (1,6). Ancak son yıllarda *E. coli* içinde *Aeromonas hydrophila*'dan klonlanmış karbapenemi hidrolize eden bir beta-laktamaz (CphA) bulunmuştur, bu enzim *E. coli* ve olası olarak diğer Gram-negatif bakterilerde karbapenemlere direnç gelişiminde rol oynayabilir (7). Meropenem, Gram-pozitif bakterilerde de benzer mekanizmalarla hücre duvarı sentezini bozarak etki eder (1,6). Okzasilin ve metisilin grubu antimikrobiyal ajanlara karşı gelişen *S. aureus* direnci, bu suşların PBP'lerinde yapısal değişiklik olması ve hücre duvarında bu ajanların etkilediği hedef enzimlerin afinitelerinin azalmasına bağlıdır (8). Bu nedenle okzasiline dirençli *S. aureus* (ORSA)'taki meropenem direnci, okzasiline duyarlı *S. aureus*'takinden daha yüksektir.

Meropenem ile hümmoral ve fagositer defans mekanizmalarının etkileşimiyle ilgili veriler azdır. Meropenemin insan serumu ile inkübasyonu, onun duyarlı *E. coli* suşlarına karşı olan öldürme yeteneğini etkilememiştir; *S. aureus* suşlarının nötrofiller ve periferik makrofajlarca uptake'ini azaltmamıştır. *S. aureus* suşlarına karşı nötrofillerde %97, makrofajlarda %99.3 oranında etkinlik gösterilmiştir. Bundan dolayı intraselüler *S. aureus* suşlarının elimine edilmesinde meropenemin yüksek konsantrasyonları etkili olabilir (6).

Çalışmamızda meropenemin ülkemizde kullanıma yeni giren antimikrobiyal bir ajan olması nedeniyle *S. aureus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşlarına karşı antimikrobiyal etkinliğinin araştırılması



Resim 1. Aynı Petri kutusu içerisinde E testi ve disk difüzyon yöntemlerinin karşılaştırılması.

amaçlanmıştır. Nitekim karbapenem grubunun ilk üyesi olan imipenemin kullanıma girdiği ilk yıllarda metisiline dirençli stafilkoklara, *Enterobacteriaceae*'ye ve seftazidime dirençli tüm *P. aeruginosa* suşlarına karşı çok etkili olduğu gösterilmiş (9), ancak aradan geçen yıllar içinde bu antimikrobiyal ajana dirençli suşlar ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada meropenemin disk difüzyon ve mikrobuyyon dilüsyon yöntemleri ile *S. aureus* suşlarına %99, *E. coli* suşlarına %100, *P. aeruginosa* suşlarına ayrıca E testi ile de %100 oranında etkin olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Geroulanos ve Meropenem Çalışma Grubu (10)'nun cerrahi girişim gerektiren intraabdominal infeksiyonlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada diğer ajan patojenlerin yanısıra 3 *S. aureus*, 48 *E. coli* ve 4 *P. aeruginosa* suşu izole edilmiş, bu mikroorganizmaların meropenem duyarlılıkları sırasıyla %100, %92 ve %50 bulunmuştur. Fujii ve arkadaşları (11) tarafından çocuk yaş grubundaki çeşitli infeksiyonlardan izole edilen mikroorganizmalara karşı meropenemin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada 37 *S. aureus* suşunda %85, 42 *E. coli* suşunda %100 ve 11 *P. aeruginosa* suşunda %91 oranında eradikasyon sağlandığı bildirilmiştir.

Ülkemizde meropenemin etkinliği konusunda yapılan çeşitli

Tablo 3. Mikroorganizmaların Çalışılan Yöntemlere Göre Meropeneme Duyarlılık Sayı ve Yüzdeleri*

	Disk Difüzyon		Mikrobuyyon Dilüsyon		E Testi	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
<i>S. aureus</i> (n=80)	79	(99)	79	(99)	-	-
<i>E. coli</i> (n=75)	75	(100)	75	(100)	-	-
<i>P. aeruginosa</i> (n=38)	38	(100)	38	(100)	38	(100)

*Orta derecede duyarlı olan suşlar da duyarlı suşlarla birlikte değerlendirilmiştir.

çalışmalarda disk difüzyon yöntemiyle Koşan ve arkadaşları (12) 256 *E. coli* suşunda %100, 80 *P. aeruginosa* suşunda %98.8 Günaydın ve arkadaşları (13) 108 *E. coli* ve 34 *Pseudomonas* cinsi bakteri suşunda %100, Gürler ve arkadaşları (14) 68 MSSA ve 278 *E. coli* suşunda %100, 50 *P. aeruginosa* suşunda %92, Yücesoy ve Yuluğ (15) 60 *S. aureus* suşunda %58, 53 *E. coli* suşunda %100, 50 *P. aeruginosa* suşunda %92, Bal ve arkadaşları (16) çoğu metisiline dirençli koagülaz-negatif ve pozitif 31 stafilkok suşunda %55, 7 *E. coli* ve 30 *P. aeruginosa* suşunda %100 oranlarında, Tuncer ve arkadaşları (17) ise 50 *S. aureus*, 15 *E. coli* ve 15 *P. aeruginosa* suşlarının tümünde (%100) in vitro etkinlik saptamışlardır.

Çalışmamızda *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşlarına karşı elde ettiğimiz etkinlik oranları benzer çalışmalarla paralellik göstermektedir. *S. aureus* suşlarında yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum *S. aureus* suşlarındaki PBP-1 ve PBP-2'nin bağlı meropenemi hızlı ayırıştırma özelliğine ve PBP'lerin deasilasyon aktivitelerinin beta-laktamazlarla kıyaslandığında oldukça düşük olmasıyla açıklanmaktadır (5).

Bu çalışmada meropenemin mikrobuyyon dilüsyon MIC aralığı 2 suş dışında *S. aureus* suşlarında 0.03-0.25 mg/lt (meropeneme dirençli bulunan bir *S. aureus* suşu aynı zamanda ORSA idi; MIC'i 16 mg/lt, diğer *S. aureus* suşunun MIC'i 4 mg/lt idi), *E. coli* suşlarında 0.007-1 mg/lt, *P. aeruginosa* suşlarında ise 0.015-8 mg/lt bulunmuştur. Meropeneme ayrıca E testi ile duyarlılığın araştırıldığı *P. aeruginosa* suşlarında E testi MIC aralığı 0.016-8 mg/lt olarak saptanmıştır (Tablo 4).

Chimata ve arkadaşları (18) tarafından yapılan bir çalışmada koagülaz-negatif stafilkoklar ve *P. aeruginosa* dışındaki çoğu patojenlerin %90'ı için meropenemin MIC düzeyi 0.1-0.2 mg/lt'den az bulunmuştur. Harabe ve arkadaşları (19)'nın yaptıkları bir çalışmada meropenemin *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve çeşitli bakterilere karşı etkinliği agar dilüsyon yöntemiyle araştırılmış, 108 *S. aureus* suşunda 0.025-50.0 mg/lt, 52 *E. coli* suşunda 0.025-0.05 mg/lt, 54 *P. aeruginosa* suşunda 0.05-3.13 mg/lt, MIC düzeyi saptanmıştır. Kropec ve arkadaşları (20) tarafından yapılan bir çalışmada ise 10 *P. aeruginosa* suşunda meropenemin MIC düzeyi

Tablo 4. Meropeneme Duyarlı Bulunan Suşların MIC Aralıkları

Mikroorganizma	Mikrobuyyon MIC Aralığı (mg/lt)	E Testi MIC Aralığı (mg/lt)
<i>S. aureus</i> *	0.03-0.25	-
<i>E. coli</i>	0.007-1	-
<i>P. aeruginosa</i>	0.015-8	0.016-8

*2 suş dışındaki MIC aralığı verilmiştir.

0.5-8 mg/lt arasında bulunmuştur. Yücesoy ve Yuluğ (15)'un bir çalışmasında meropenemin MIC₅₀ ve MIC₉₀ değerleri sırasıyla 60 *S. aureus* suşunda 8 ve 32 mg/lt, 53 *E. coli* suşunda 0.008 ve 0.256 mg/lt ve 50 *P. aeruginosa* suşunda 1 ve 8 mg/lt olarak saptanmıştır. Bunların dışında yapılan çeşitli çalışmalarda *P. aeruginosa* suşlarına karşı meropenemin MIC düzeyinin ≤

4 mg/lt olduğu bildirilmiştir (1,3).

E testi ile MIC düzeyini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda aynı Petri kutusuna 1-6 E testi stripi konulmaktadır. Ancak yapılan disk difüzyon ve E testi ile karşılaştırmalı antibiyotik duyarlılık araştırmalarında aynı Petri kutusu içerisinde her ikisinin birlikte uygulandığı çalışma yoktur. Çalışmamızda meropenem disk ve E testi stripini aynı Petri kutusu içerisine yerleştirerek *P. aeruginosa* suşlarının meropeneme duyarlılığını saptamada her iki yöntemin aynı koşullarda uygulanması ve bu yolla daha sağlıklı bir karşılaştırma yapılması sağlanmıştır.

Sonuç olarak meropenemin *S. aureus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşlarına karşı in vitro olarak oldukça etkili bir antimikrobiyal ajan olduğu ve bu suşlarla oluşan infeksiyonlarda diğer antimikrobiyal ajanlara alternatif olarak kullanılabilceği kanaatine varıldı.

Kaynaklar

- Wiseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN, Bryson HM. Meropenem. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1995; 50: 73-101
- Takeuchi Y, Takebayashi Y, Sunagawa M, et al. The stability of a novel carbapenem antibiotic, meropenem (SM-7338), in a solid state for formulation for injection. *Chem Pharm Bull* 1993; 41: 1998-2002
- Edwards JR. Meropenem: a microbiological overview. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl A): 1-17
- Chambers HF, Neu HC. Other beta-lactam antibiotics. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1995: 264-72
- Sumita Y, Fukasawa M, Okuda T. Affinities of SM-7338 for penicillin binding proteins and its release from these proteins in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 484-6
- Pryka RD, George M, Haig GM. Meropenem: a new carbapenem antimicrobial. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1045-53
- Cornaglia G, Guan L, Fontana R, Satta G. Diffusion of meropenem and imipenem through the outer membrane of *Escherichia coli* K-12 and correlation with their antibacterial activities. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36(9): 1902-8
- Chambers HF, Neu HC. Penicillinase-resistant penicillins. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1995: 242-3
- Rapp UV, Kayseri FH, Maino LB. Antibacterial properties of imipenem with special reference to the activity against methicillin resistant staphylococci, cefotaxime resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (Suppl E): 27
- Geroulanos SJ, the Meropenem Study Group. Meropenem versus imipenem/cilastatin in intra-abdominal infections requiring surgery. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36 (Suppl A): 191-205

11. Fujii R, Yoshioka H, Faujita K, *et al.* Pharmacokinetic and clinical with meropenem in the pediatric field. Pediatric Study Group of Meropenem. *Jpn J Antibiot* 1992; 45 (6): 697-717
12. Koşan E, Kocabeyoğlu Ö, Özcan Ş, Diler M, Birinci İ, Kuyucuoğlu Y. Meropenem ile imipenemin in-vitro olarak Gram negatif bakteriler üzerine etkinliğinin karşılaştırmalı olarak araştırılması [özet]. *Ankem Derg* 1996; 10: 112
13. Günaydın M, Nas Y, Leblebicioğlu H, Pekbay A. Hastane kaynaklı Gram negatif mikroorganizmalar üzerine meropenem ve imipenemin etkinliği [özet]. *Ankem Derg* 1996; 10: 113
14. Gürler N, Kaygusuz A, Öngen B, Töreci K. Çeşitli bakteri suşlarına meropenemin etkinliğinin diğer beta laktam antibiyotiklerinki ile karşılaştırılması [özet]. *Ankem Derg* 1996; 10: 114
15. Yücesoy M, Yuluğ N. Meropenemin çeşitli Gram negatif ve pozitif bakteriler üzerine etkisi [özet]. *Ankem Derg* 1996; 10: 115
16. Bal Ç, Altun B, Anđ Ö. Çoğul dirençli bakteri suşlarında meropenem etkinliği. *İnfeksi Derg* 1995; 9: 99-102
17. Tuncer El, Baysal B, Kaloğlu G, Sütçü A. Çeşitli mikroorganizmalarda meropenemin etkinliği[özet]. *Ankem Derg* 1996; 10: 116
18. Chimata M, Nagase M, Suzuki Y, Shimomura M, Kakuta S. Pharmacokinetics of meropenem in patients with various degrees of renal function, including patients with end-stage renal disease. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 229-33
19. Harabe E, Kawai Y, Kanazawa K, Otsuki M, Nishino T. In vitro and in vivo antibacterial activities of meropenem, a new carbapenem antibiotic. *Drugs Exp Clin Res* 1992; 18(2): 37-46
20. Kropec A, Lemmen S, Wursthorn M, Daschner FD. Combination effect of meropenem with aminoglycosides and teicoplanin on Pseudomonas and enterococci. *Infection* 1994; 22: 306-8