

Genel Oturum 4 sunuları

YENİ ANTİBİYOTİKLER

Yöneten: **Hakan LEBLEBİCİOĞLU**

- Oksazolidinonlar
Gaye USLUER
- Glikopeptit ve lipopeptit antibiyotikler
Dilek ARMAN
- Tigesiklin
Sercan ULUSOY

OKSAZOLİDİNONLAR

Gaye USLUER

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR
gusluer@ogu.edu.tr

ÖZET

Oksazolidinonlar yeni bir antibiyotik sınıfıdır. Bu sınıf içinde yer alan linezolid, çoğul dirençli Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilen, ülkemizde de kullanım onayı almış olan yeni, etkin ve güvenilir bir antibiyotiktir. Çoğul dirençli Staphylococcus aureus (GISA, GRSA dahil), Enterococcus faecium ve Enterococcus faecalis (VRE dahil)'in oluşturduğu enfeksiyonlarda etkili olup, Gram pozitif bakterilerin oluşturduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde ve doğru endikasyonda kullanılması gereken bir antibiyotiktir. Uygunsuz ve yaygın kullanımın, maliyet artışı ile birlikte direnç sorununu da kısa sürede gündeme getireceği unutulmamalıdır.

Anahtar sözcükler: Gram pozitif kok enfeksiyonları, linezolid, oksazolidinon

SUMMARY

Oxazolidinones

Oxazolidinones are a new class of antibiotics. Linezolid is placed in this class of antibiotics. It is a new, effective and safe antibiotic. It can be used in the treatment of Gram positive bacterial infections. Linezolid is effective in treatment of multiresistant Staphylococcus aureus (GISA, GRSA included), Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis (VRE included) infections.

It should be used in the treatment of serious Gram positive bacterial infections and in the appropriate indications. Higher treatment cost and resistance will come as important problems at the end of inappropriate and excessive usage.

Keywords: Gram-positive coccus infections, linezolid, oxazolidinones

Günümüzün önemli sorunlarından biri olan çoklu antibiyotik direnci, dirençli Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının sıklığındaki artıştır. Son yirmi yıl içerisinde hastane enfeksiyonları etkenleri içinde de Gram pozitif mikroorganizmalar yeniden önem kazanmıştır. 1990-1997 yılları arasında İngiltere ve Gal'lerde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* ve vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* (VRE) enfeksiyonlarında sırasıyla 16, 6 ve 20 katlık artış görülmüştür⁽¹³⁾.

Glikopeptid antibiyotikler Gram pozitif bakterilerin oluşturdukları enfeksiyonlarda günümüze kadar son seçenek antibiyotikler olarak gelmişlerdir. Ancak Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının sıklığındaki artış, bu antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanım sıklığını da arttırmıştır. Örneğin son 15 yılda vankomisin kullanımında yaklaşık 161 katlık artış ortaya çıkmıştır. Yaygın glikopeptid kullanımının sonucu olarak

enterokoklarda glikopeptid direnci, daha da önemlisi 2002 yılında *S.aureus*'da yüksek düzey vankomisin ve teikoplanin direnci tanımlanmıştır. Glikopeptid direncinin ortaya çıkması, özellikle metisiline dirençli stafilokoklarda direncin artabileceği endişesi, Gram pozitif bakterilere etkili yeni antibiyotiklerin araştırılması sonucunu gündeme getirmiştir⁽¹³⁾.

Oksazolidinonlar, farklı etki mekanizmalarıyla bu yeni antibiyotik sınıfları içinde yer almaktadır. Linezolid (Zyvoxid) ilk oksazolidinon antibiyotik olup, 2000 yılında linezolidin oral ve parenteral formları toplum kökenli pnömoniler, hastane kökenli pnömoniler, metisiline dirençli *S.aureus*'a (MRSA) bağlı hastane kökenli pnömoniler, komplike ve komplike olmayan deri-yumuşak doku enfeksiyonları (MRSA dahil) ile vankomisine dirençli enterokok (VRE) enfeksiyonlarında kullanılmak üzere FDA onayı almıştır. Ülkemizde de 2005 yılında kullanım ruhsatı almış olan bir antibiyotiktir^(4,9).

Etki mekanizması ve direnç

Linezolid bakterilerde 70S kompleksinin oluşumunu engelleyerek protein sentezini inhibe eder. Diğer protein sentez inhibitörlerinden farklı olarak protein sentezine erken dönemde (translasyonda) etki eder. Bu nedenle, diğer protein sentez inhibitörleriyle çapraz direnç göstermez. Linezolid aynı zamanda bakterilerde virülans faktörlerinin ekspresyonunu ve Gram pozitif patojenlerde toksin yapımını da azaltmaktadır (9).

Hem VRE, hem de MRSA'da linezolidde direnç gelişiminde 23S RNA domeninde mutasyon gelişimi esas neden olarak görülmektedir. *S.aureus* spontan mutasyon yoluyla linezolidde düşük oranda direnç geliştirebilmektedir. Özellikle uzun süreli kullanımda (intravenöz, 4 haftadan daha uzun), direnç gelişme potansiyelinin daha fazla olduğu görülmüştür. Klinik çalışmalarda VRE infeksiyonlarının tedavisinde de uzun süreli kullanımda, protez ya da drene edilmemiş abse varlığında direnç gelişiminin olabileceği bildirilmiştir(3,5). Linezolidde dirençli ilk *S.aureus* olgusu 2001 yılında Tsiodras ve ark.(12) tarafından 4 haftadan beri linezolid kullanan bir hastada bildirilmiştir. Bu hastada izole edilen MRSA için linezolidin MİK değeri >32 bulunmuştur.

Etki spektrumu

Linezolidin duyarlılık MİK değerleri 1-4 mg/L arasında bulunmaktadır. Farmakokinetik çalışmalar linezolidin duyarlılık noktasının ≤ 4 mg/L ve dirençlilik noktasının ise ≥ 16 mg/L olduğunu göstermiştir(1).

Linezolid vankomisine dirençli *E.faecium*, *S.aureus* veya penisiline duyarlı *S.pneumoniae*'ye bağlı hastanede kazanılmış ya da toplum kökenli pnömonilerin, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının -metisiline dirençli *S.aureus* dahil olmak üzere- tedavisinde etkilidir. Kinopristin/dalfopristinden farklı olarak hem *E.faecium* hem de *Enterococcus faecalis*'e etkilidir. Vankomisin gibi MRSA ve MRSE'ye etkilidir. Penisiline dirençli pnömokoklar ve vankomisine orta derecede duyarlı *S.aureus*'a karşı da etkilidir(3).

Bacteroides spp. linezolidde orta derecede duyarlıdır. *Haemophilus influenzae* (MİK₉₀ 8 mg/L) ve *Moraxella catarrhalis*'e (MİK₉₀ 4-8 mg/L) ise in-vitro çalışmalarda orta derecede etkili bulunmuştur.

Gram negatif bakteriler ise endojen pompa ile dışa atım (eflüks) mekanizmasıyla bu antibiyotiğe dirençlidir. *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Proteus* dahil olmak üzere *Enterobacteriaceae* ailesine etkili değildir.

Linezolid *S.aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar ve enterokoklara karşı bakteriyostatik etkili olup, streptokok suşlarına, *Bacteroides fragilis* ve *Clostridium perfringens*'e bakterisidal etki gösterir(3).

Çoğul dirençli *Nocardia* suşlarına etkili bulunmuştur.

Farmakokinetik özellikler

Linezolid oral yoldan kullanımını takiben hızla emilir ve maksimum plazma konsantrasyonuna 1-2 saatte ulaşır. Biyoyararlanımı % 100'dür. Besinlerle birlikte alındığında biyoyararlanım değişmez, fakat maksimum plazma konsantrasyonu % 23 azalır(9).

Yarılma ömrü ortalama 5 saat, doz intervali 12 saattir. Plazma proteinlerine % 31 oranında bağlanır.

Morfolin halkasının oksidasyonu ile karaciğerde metabolize olur. İki inaktif metaboliti bulunmaktadır. 500 mg tek oral dozdan sonra % 90'ı değişmeden idrar ve dışkı ile atılır. 7 gün sonra idrar ve dışkıda % 7-12 arasında saptanabilir. Sitokrom P450 sistemini kullanmaz(4,9).

Farmakokinetik özellikler yaşla değişmez. Bu nedenle yaşlılarda doz ayarlaması yapılması gerekmemektedir. Çocuk ve adolesan hastalarda farmakokinetik özellikler benzerdir. Hafif ve orta derecede renal bozuklukta da doz ayarlaması gerekmemektedir. Ancak hemodiyaliz hastalarında diyaliz sonrasında ek doz verilmesi gerekir. Hafif ya da orta derecede karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması yapılması gerekmemektedir. Ağır karaciğer hastalarında ise etkinlik araştırması yapılmamıştır(4,13).

Gebeler, süt veren anneler ve çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli klinik veri bulunmamaktadır. 18 yaşın altında kullanımı önerilmemektedir(4).

Tablo 1'de linezolidin vankomisin ve teikoplaninle karşılaştırmalı doku konsantrasyonları görülmektedir.

Tablo 1: Linezolid ve glikopeptidlerin karşılaştırmalı serum ve doku konsantrasyonları (%).

	Teikoplanin	Vankomisin	Linezolid
BOS	10	0-18	70
İnflamasyon sıvısı	77	-	104
Epitel sıvısı	-	11-17	450
Kas	40	30	94
Kemik	50-60	7-13	60
Periton diyaliz sıvısı	40	20	61
Ter	-	-	55

Klinik uygulama

Toplumdan kazanılmış pnömonilerde, deri/yumuşak doku infeksiyonlarında ve bakteremilerde etkinlik araştırması yapılmıştır.

Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında klinik ve mikrobiyolojik iyileşme oranı % 90 olup, etkinlik komplike olmayan infeksiyonlarda klaritromisine, komplike olgularda kloksasilin/dikloksasiline eşittir(11,14).

Toplum kökenli pnömonilerde intravenöz ve takiben oral kullanımda etkinlik intravenöz seftriakson/oral sefpodoksime eşit olup, % 90 civarındadır. MRSA dahil hastane kökenli pnömonilerde yapılan çalışmalarda linezolid+aztreonam, vankomisin+aztreonama eşit etkinlikte olup, iyileşme oranı

% 66-67'dir. MRSA infeksiyonlarında linezolidle iyileşme oranı % 63, vankomisinle iyileşme oranı ise % 66 olarak gösterilmiştir^(8,15).

Wilcox ve ark.⁽¹⁵⁾ Gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde linezolid ve teikoplaninin karşılaştırıldığı ilk randomize kontrollü çalışmayı yapmışlardır (n=430). Klinik iyileşme linezolid ile tedavi edilenlerde % 99.5, teikoplanin verilen hastalarda % 87.6 olarak bildirilmiştir. Linezolid ya da teikoplanin verilen deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında klinik iyileşme % 96.6 / % 92.8, pnömonilerde % 96.2 / % 92.9, bakteremili hastalarda ise % 88.5 / % 56.7 bulunmuştur. Bakteremik hastalarda görülen % 31.8'lik avantaj, istatistiksel olarak da önemli bulunmuştur. Buna karşın bakteriyolojik eradikasyon oranlarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada Gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde linezolid teikoplaninden daha üstün bulunmuştur⁽¹⁵⁾.

Linezolid MRSA ilişkili hastane kökenli pnömonilerle, ventilatör ilişkili pnömonilerde daha avantajlı görünmesine karşın, ciddi infeksiyonların tedavisinde bakteriyostatik bir ajan kullanımının ne kadar doğru olduğu tartışmalarını da birlikte getirmektedir. Klinik çalışmalarda linezolidin klinik etkinliği, karşılaştırma ilacı olarak kullanılan beta-laktam ilaçlarla benzer bulunmuştur. Farmakokinetik özelliklerinin daha iyi -doku penetrasyonu, MİK değeri üzerinde konsantrasyon, zamana bağlı bakterisidal aktivite- olması ise bu dezavantajı ortadan kaldırır görülmektedir^(2,8).

Kullanım ve doz

600 mg'lık tabletleri, 100 mg/5 ml içeren süspansiyon formu ve intravenöz formu (200-600 mg) bulunmaktadır.

Komplike olmayan deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında 2x400 mg doz yeterlidir. Ancak 400 mg'lık tabletleri bulunmaması nedeniyle 2x600 mg/gün dozunda oral kullanılması gerekmektedir.

VRE veya MRSA infeksiyonlarında ise 2x600 mg/gün olarak önerilmektedir. İnfeksiyonun ciddiyeti ya da hastanın durumuna göre İV ya da oral kullanılabilir. Ardışık tedavide (oral tedaviye geçiş) doz ayarlaması yapılması gerekmemektedir. Tedavi süresi VRE infeksiyonlarında 14-28 gün, MRSA infeksiyonlarında 7-28 gün olarak planlanmalıdır. Bu süre infeksiyonun yeri, ciddiyeti ve hastanın klinik yanıtına göre değişebilir^(6,7).

FDA'in onayladığı linezolid kullanım alanları tablo 2'de görülmektedir.

Yan etkiler

Linezolid, oral ya da intravenöz olarak 1250 mg'a kadar dozlarda iyi tolere edilmektedir. En sık rastlanılan yan etkiler gastrointestinal sistemle ilgilidir. Bulantı % 5.4, ishal % 5.2, dilde boyanma % 2.5, oral monilia % 2.3, tat bozukluğu % 2.3, baş ağrısı % 2.3 oranında görülebilen diğer yan etkilerdir.

Karaciğer enzimlerinde yükselme, atrial fibrilasyon, renal yetmezlik ve pankreatit % 1'in altında görülebilen yan etkiler arasındadır.

Linezolid alan hastalarda görülebilen en önemli yan etki miyelosüpresyon (anemi, lökopeni, pansitopeni ve trombositopeni) gelişebilmesidir. Bu yan etki tedavi süresi 28 günü geçtiğinde daha sık görülmekte, tedavi sonlandırıldığında düzelmektedir. Linezolid kullanılan hastalarda, tedavi süresi 2 haftayı geçtiğinde haftada bir kez tam kan sayımı yapılarak hastaların izlemi gerekmektedir. Linezolid kullanımıyla ilişkili trombositopeni % 2.4 oranında görülmekte olup, sıklığı yine tedavi süresiyle ilişkilidir⁽¹⁰⁾.

KAYNAKLAR

1. Anderegg TR, Sader HS, Fritsche TR, Ross JE, Jones RN: Trends in linezolid susceptibility patterns: Report from the 2002-2003 worldwide Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) program, Int J Antimicrob Agents 2005;26(1):13-21.
2. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L et al: Penetration of vancomycin into human lung tissue, J Antimicrob Chemother 1996;38(5):865-9.
3. Ford C, Hamel J, Stapert D et al: Oxazolidinones: a new class of antimicrobials, Infect Med 1999;16:435-45.
4. Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R: Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses, Antimicrob Agents Chemother 2001;45(6):1843-6.
5. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP: Infections due to vancomycin-resistant Enterococcus faecium resistant to linezolid, Lancet 2001;357(9263):1179.
6. Kaplan SL, Afghani B, Lopez P et al: Linezolid for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in children, Pediatr Infect Dis J 2003;22(9 Suppl):S178-85.
7. Kaplan SL, Deville JG, Yorgev R et al: Linezolid versus vancomycin

Tablo 2: Linezolidin FDA tarafından onaylanmış kullanım endikasyonları.

Vankomisine dirençli Enterococcus faecium infeksiyonları, Staphylococcus aureus (MSSA veya MRSA) tarafından oluşturulan hastane kaynaklı pnömoni, Streptococcus pneumoniae tarafından oluşturulan hastane kaynaklı pnömoni, S.aureus (MSSA, MRSA), Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae tarafından oluşturulan komplike deri/yumuşak doku infeksiyonları, S.aureus (sadece MSSA) veya S.pyogenes tarafından oluşturulan komplike olmayan deri/yumuşak doku infeksiyonları, S.pneumoniae (penisiline duyarlı) veya S.aureus tarafından oluşturulan toplum kökenli pnömoniler.

- for treatment of resistant Gram-positive infections in children, *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(8):677-86.
8. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Cross-Dabrera RV, Wunderink RG: Clinical cure and survival in gram positive ventilator associated pneumoniae. Retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin, *Intensive Care Med* 2004;30(3):388-94.
 9. Mollering RC: Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial, *Ann Intern Med* 2003;138(2):135-42.
 10. Rubinstein E, Isturiz R, Standiford HC et al: Worldwide assesment of linezolid's clinical safety and tolerability: Comparator controlled phase III studies, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(6):1824-31.
 11. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB et al: Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections, *Antimicrobial Agents Chemother* 2000;44(12):3408-13.
 12. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G et al: Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*, *Lancet* 2001;358(9277):207-8.
 13. Usluer G, Ünal S: Linezolid, *Flora* 2005;10(Suppl 4):3-15.
 14. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C, the Linezolid Study Group: Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections, *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(6):2260-6.
 15. Wilcox M, Nathwani D, Dryden M: Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven gram positive infections, *J Antimicrob Chemother* 2004;53(2):335-44.