

QUINUPRISTIN VE DALFOPRISTIN

Volkan KORTEN

Quinupristin ve dalfopristin, *Streptomyces pristinaspiralis*'den elde edilen streptograminler - pristinamycin IA ve IIB'den türetilmiş makrolaktonlar olup makrolid-linkozamid-streptogramin ailesine dahil semisentetik antibiyotiklerdir. Quinupristin, pristinamycin IA'dan türetilmiş olup bir streptogramin A'dır. Dalfopristin ise pristinamycin IIB'den türetilen bir streptogramin B'dir. Tek başlarına sınırlı antibakteriyel aktiviteye sahip olmalarına rağmen, birlikte oluşturdukları sinerji sayesinde aktiviteleri artar. Synercid adı altında sabit bir konsantrasyonda % 30 quinupristin - % 70 dalfopristin şeklinde kullanımda bulunmaktadır.

Etki mekanizması

Quinupristin-dalfopristin (Q/D), geri dönüşümsüz olarak 50S bakteriyel ribozoma bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Quinupristin peptid zincir uzamasını inhibe ederken, dalfopristin peptidil transferaz aktivitesini bozmaktadır (3).

Streptograminlere direnç en az üç mekanizma ile gelişmektedir. 1. Plazmidlerle oluşan hedef değişikliği: Ortak bağlanma noktasının metilasyonu sonucu makrolid-linkozamid ve quinupristin'e karşı direnç gelişimi. Bu dalfopristin duyarlılığını etkilemez. 2. İlaç modifiye eden enzimler. 3. Eflüks (ilacı dışarı atan) pompaları.

İlacın komponentlerinden birine karşı direnç varlığında mikroorganizma ölmese de inhibe edilebilmektedir. Tedavi esnasında *E.faecium* ve *S.aureus*'da direnç gelişimi olabileceği rapor edilmiştir.

Antimikrobiyal spektrum

Birçok Gram pozitif organizma Q/D'e duyarlıdır. MİK değerlerinin 2 mg/L altında olması genellikle duyarlılığı göstermektedir. *S.aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, *S.pneumoniae*, *S.pyogenes* ve *Listeria monocytogenes*'in MİK₉₀ değerleri ≤ 1 mg/L'dir (2). Q/D enterokoklar dışında diğer Gram pozitif organizmalara karşı sıklıkla bakterisidaldir. Vankomisin duyarlı ve dirençli *E.faecium* Q/D'e duyarlıdır. Q/D *E.faecalis*'e karşı ise sınırlı bakteriyostatik etki göstermektedir (MİK₉₀ 4-32 mg/L). Metisilin duyarlı ve dirençli *S.aureus*'a karşı aktivitesi benzerdir. Yine penisilin ve akkiz eritromisin dirençli streptokoklara karşı da duyarlı olanlara benzer aktiviteye sahiptir. İlaç *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Bacteroides*, *Prevotella/Porphyromonas* gibi birçok anaerob organizmaya karşı etkindir. *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Moraxella catarrhalis* gibi solunum patojenleri Q/D'e duyarlı iken, *Haemophilus influenzae* sadece orta düzeyde duyarlıdır (MIC₉₀ 4-8 mg/L) (2).

Doz, verilmiş yolu ve farmakokinetik özellikler

Genelde önerilen dozu 7.5 mg/kg, 8-12 saatte bir % 5 dekstroz içinde, 60 dakikada infüzyon şeklindedir. Sodyum klorür ile uyumlu değildir. İnfüzyon periferal, sıklıkla da santral venöz kateter gerektirmektedir. İlaç yarı ömrü kısa (1.27-1.53 saat) olmasına rağmen, Gram pozitif organizmalara karşı uzun bir post antibiyotik etkiye sahiptir. Her iki ilaç komponenti de primer olarak safra ile feçese atılır. Bilier yol ilaç ve metabolitleri için ana atılım yeridir. Q/D'nin % 15-19'u üriner yolla atılmaktadır. Yaşlı, obes, renal yetmezlikli ve periton dializi uygulanan hastalarda doz ayarlaması gerektirmez. İlaç % 90 oranında proteine bağlanmaktadır. Santral sinir sistemine ve plasentaya önemli düzeylerde geçişi yok-

tur. Q/D makrofajlar içinde hücre dışı konsantrasyonlarının 30-50 misli akümüle olmaktadır ve hücre içinde aktiftir. Doz ve konsantrasyon eğrisi altındaki alan arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. 10 mg/kg dozdan sonra tepe konsantrasyonları dalfopristin için 5.5 ve quinupristin için 2.0 mg/L bulunmuştur (1).

Toksisite, yan etkiler ve ilaç etkileşimleri

Klinik çalışmalarda en sık rastlanan yan etki injeksiyon yerinde ağrı, inflamasyon ve flebittir. Artralji (% 9), myalji (% 6), bulantı, kusma, diare, kas güçsüzlüğü ve döküntü de diğer yan etkiler arasındadır. Eosinofili, direkt bilirubin ve gama GT artışı da gözlenmiştir. Serum kreatinin artışı, anemi ve trombositopeni de nadiren görülmüştür. Hem quinupristin hem de dalfopristin hepatik olarak metabolize edilir ve sitokrom P450 3A4 yolunu inhibe ederler. Bu yolla atılan ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunması gerekmektedir. Siklosporinle birlikte kullanıldığında siklosporinin düzeylerini 3 misline dek yükseltebilmektedir, bu nedenle siklosporinin düzeyinin izlenmesi gereklidir.

Ana kullanım alanları

Q/D esas olarak çoğul ilaç dirençli *S.aureus* ve *E.faecium* ile gelişen ciddi infeksiyonlarda endikedir. VRE bakteremisi nedeni ile tedavi edilen 20 hastada elde edilen sonuçlar literatürde daha önce elde edilen sonuçlar ile karşılaştırıldığında, hastane içi mortalite her iki grupta da fazla olmasına rağmen VRE'e bağlı mortalite Q/D ile tedavi edilen grupta önemli düzeyde düşük bulunmuştur (6). Faz III karşılaştırmaz bir çalışma ve acil kullanım programında tedavi edilen vankomisin dirençli *E.faecium* (VREF) ile infeksiyon gelişmiş hastaların sonuçları birleştirildiğinde, 193 klinik olarak değerlendirilebilir hastanın 142'sinde (% 73.6) kür veya iyileşme saptanmıştır (7). Bakteriyolojik olarak değerlendirilebilen 156 hastanın 110'unda (% 70.5) patojen eradike edilebilmiştir. Bu iki çalışmada VREF ile infekte hastalar ileri derecede hasta olmalarına ve % 52 mortalite görülmesine rağmen ölümlerin hiçbiri Q/D tedavisine bağlanmamıştır (7). Q/D acil kullanım programında, diğer ilaçlarla başarısızlık veya intolerans görüldüğü durumlarda ve klinik olarak alternatif bir tedavinin bulunamadığı, mikrobiyolojik olarak dökümante edilmiş MRSA infeksiyonlarında değerlendirilmiştir (4). Çoğunda kemik ve eklem infeksiyonları (% 44.4) ve cilt-yumuşak doku infeksiyonları (% 16.7) bulunan bu çalışmadaki 90 hastada elde edilen kür veya iyileşme oranı % 71.1'dir. Q/D'nin nozokomiyal pnömonide etkinliği açık randomize bir çalışmada vankomisin ile karşılaştırılmıştır. Bakteriyolojik olarak değerlendirilebilir hastalarda başarı eşdeğer bulunmuştur (Q/D % 56.3, vankomisin % 58.3) ve her iki grupta da *S.pneumoniae*, *S.aureus* ve MRSA açısından farklılık göstermemektedir (5). Şu ana dek elde edilen veriler quinupristin-dalfopristin'in ciddi, çoğul dirençli Gram pozitif patojenlerle gelişen infeksiyonu bulunan ağır hastaların tedavisinde kullanılabilecek bir ajan olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Bergeron M, Montay G: The pharmacokinetics of quinupristin/dalfopristin in laboratory animals and in humans, *J Antimicrob Chemother* 39 (Suppl A):129 (1997).
- 2- Bouanchaud D: In-vitro and in-vivo antibacterial activity of quinupristin/dalfopristin, *J Antimicrob Chemother* 39 (Suppl A):15 (1997).
- 3- Bryson H, Spencer C: Quinupristin/dalfopristin, *Drugs* 52:406 (1996).

- 4- Drew RH, Perfect JR, Srinath L, Kurkimilis E, Dowzicky M, Talbot GH: Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections with quinupristin-dalfopristin in patients intolerant of or failing prior therapy. For the Synercid Emergency-Use Study Group, *J Antimicrob Chemother* 46:775 (2000).
- 5- Fagon J, Patrick H, Haas DW, Torres A, Gibert C, Cheadle WG, Falcone RE, Anholm JD, Paganin F, Fabian TC, Lilienthal F: Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Nosocomial Pneumonia Group, *Am J Respir Crit Care Med* 161:753 (2001).
- 6- Linden P, Pasculle A, McDevitt D, et al: Effect of quinupristin/dalfopristin on the outcome of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteraemia: Comparison with a control cohort, *J Antimicrob Chemother* 39 (Suppl A):145 (1997).
- 7- Moellering RC: Quinupristin/dalfopristin: therapeutic potential for vancomycin-resistant enterococcal infections, *J Antimicrob Chemother* 44 (Suppl A):25 (1999).