

KETOLİDLER

Sercan ULUSOY

Ketolidler, makrolidlerin yeni bir sınıfını oluşturan semi-sentetik antibiyotiklerdir (6). Gram pozitif koklarda giderek artan eritromisin direncine çözüm amacıyla geliştirilen yeni seçenekler arasında yer alan bu grupta 14 üyeli eritromisin halkasının C3 pozisyonundaki şeker yerine keto grubunun geçmesi ile karakterize çok sayıda bileşik bulunmaktadır (1). İlk ketolidlerden olan TE-802 molekülünün C2 pozisyonunda yapılan modifikasyonlar ile elde edilen ve "haloketolidler" adı verilen grupta yer alan A-241 550, A-216 599, A-229 339 gibi bileşikler *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* ve *Haemophilus influenzae*'ye karşı in-vitro etkinlik açısından temel bileşiğe oranla belirgin bir avantaj sağlayamadığı gözlenmiştir (1,2). Ayrıca, "6-O ketolidler" olarak tanımlanan 6-O asetil, heteroalkil, aminoetil analogları gibi bileşikler sentezlenmişse de bunların klaritromisinden daha etkin olmadıkları ve eritromisine dirençli kökenlere karşı bir üstünlüklerinin bulunmadığı anlaşılmıştır. Bu gruptan sadece A-184 656 eritromisine dirençli *S.aureus*, *S.pyogenes* ve *S.pneumoniae*'ye in-vitro olarak etkilidir, ancak *H.influenzae*'ye karşı etkisi yoktur (17). CP-227 182 "karbonil ketolidler" içinde yer alan bir başka ketolid molekülü olup eritromisine dirençli *S. pyogenes* ve *S. pneumoniae*'ye in-vitro etkili olmasına karşın MLS_B (makrolid-linkozamid-streptogramin B) dirençli kökenlere karşı etkili değildir. "Azalid ketolidler" ve "fosfit ketolidler" gibi yeni geliştirilen ketolid grupları varsa da bunlar hakkındaki bilgiler son derece kısıtlıdır ve çoğunun etkinliğinin yetersiz olduğu bildirilmektedir (1).

Bu kadar çok sayıdaki molekül içerisinde yalnız ABT-773 ve telitromisin (telithromycin) (HMR-3647) diğerlerine oranla belirgin üstünlükleri sayesinde klinik kullanıma girmeye aday ketolid türevleri olarak dikkati çekmektedir. Her iki bileşiğin de in-vitro ve in-vivo çalışmaları sürmekte olup, henüz klinik kullanıma girmemişlerdir (1).

ABT-773

ABT-773 bir "11,12 karbamat, 6-O alkilaril ketolid" derivativesidir. İn-vitro çalışmaları süren bu ketolid molekülü; eritromisine duyarlı *S.pneumoniae* kökenlerine karşı çok iyi in-vitro etkinliğe sahiptir (MİK₅₀: 0.008 mg/L ve MİK₉₀: 0.03 mg/L). Ayrıca, *erm AB* ve *mef E* genleri taşıyan eritromisin dirençli kökenlere karşı da iyi etkinlik göstermektedir (1). Bu tür makrolid dirençli *S.pneumoniae* kökenlerine karşı elde edilen MİK₉₀ değerleri *erm* direnç geni taşıyanlar için 0.12 mg/L, *mef* direnç geni taşıyanlar için ise 0.015 mg/L olarak bulunmuştur. Sık rastlanan solunum yolu patojenlerine karşı MİK₉₀ değerleri *H.influenzae* için 0.05 mg/L, *S.pneumoniae* için 0.002 mg/L, *S.aureus* için 0.03 mg/L ve *Moraxella catarrhalis* için 0.25 mg/L olarak bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Listeria monocytogenes* ve *Chlamydia pneumoniae* için MİK₉₀ değerleri sırasıyla 4.0 mg/L, 0.12 mg/L, 1.0 mg/L, 0.25 mg/L, 0.03 mg/L ve 0.015 mg/L olarak bulunmuştur (18). Konstitütif MLS_B dirençli stafilokoklar ve eritromisin dirençli *Helicobacter pylori* ve *Mycobacterium avium* kompleksine etkisi iyi değildir (18). Dirençli solunum yolu patojenlerine karşı ABT-773'ün in-vitro etkinliğinin makrolidler (eritromisin, klaritromisin) ve kinolonlar (ofloksasin, siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin, gemifloksasin) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada penisilin dirençli *S.pneumoniae* kökenlerine karşı ABT-773 (MİK₉₀: 0.06 mg/L),

makrolidlerden (MİK₉₀:2 mg/L) ve kinolonlardan (MİK₉₀:4 mg/L) daha etkin bulunmuştur (9). Aynı çalışmada ABT-773; metisiline dirençli *S.aureus* kökenlerine en etkin ajan olarak bulunurken (MİK₉₀:0.06 mg/L), bunu kinolonlar (MİK₉₀:>1 mg/L) ve makrolidler (MİK₉₀>16 mg/L) izlemiştir. Yine aynı çalışmada beta-laktamaz pozitif *H.influenzae* kökenlerine karşı ABT-773 (MİK₉₀:4 mg/L), klaritromisinden (MİK₉₀: 8 mg/L) ve eritromisinden (MİK₉₀:16 mg/L) daha etkin olarak bulunmuş, ancak bu kökenlere karşı gatifloksasin, gemifloksasin ve siprofloksasin gibi kinolonlar (MİK₉₀:<0.01 mg/L) en etkin ajanlar olarak belirlenmiştir. Beta-laktamaz pozitif *M.catarrhalis* kökenlerine karşı ise kinolonlar ile yaklaşık aynı etkinlikte, ancak makrolidlerden belirgin olarak daha iyi etkinlikte bulunmuştur (9).

ABT-773'ün penisiline dirençli *S.pneumoniae*, eritromisine dirençli *S.pneumoniae*, beta-laktamaz pozitif *H.influenzae*, beta-laktamaz negatif ampicilin dirençli *H.influenzae*, *S.pyogenes* ve *M.catarrhalis* kökenlerine karşı in-vitro etkinliğinin makrolidler ve diğer bir ketolid olan HMR-3647 ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise ABT-773; penisiline dirençli *S.pneumoniae* ve eritromisine dirençli *S.pneumoniae* kökenlerine en etkin ajan olarak bulunurken beta-laktamaz pozitif *H.influenzae* kökenlerine karşı azitromisinden daha az etkin, ama HMR-3647 ile eşdeğer olarak bulunmuştur (12).

Lin ve arkadaşlarının (16) çalışmasında ABT-773 beta-laktamaz pozitif ve negatif *H.influenzae* kökenlerine karşı in-vitro olarak azitromisine yakın bir etkinliğe sahip olarak bulunurken bunu eritromisin, klaritromisin ve roksitromisin izlemiştir.

ABT-773'ün in-vivo etkinliği pnömokoklar ile intraperitoneal yoldan infekte edilen farelerde değerlendirilmiştir. Penisilin duyarlı ve penisilin dirençli pnömokoklar ve makrolid dirençli pnömokoklar ile infekte hayvanlar başarıyla tedavi edilmişlerdir. İlacın hem *erm AM* hem de *met E* direnç mekanizmaları ile oluşan makrolid dirençli kökenlere yüksek oranda etkili olduğu gösterilmiştir (10).

Telitromisin (HMR 3647)

Telitromisin (HMR 3647): Klinik çalışmaları başlayan ilk ketolid grubu antibiyotiktir. Yapısal olarak makrolidlerden bazı önemli farklılıklar gösterir (7,8).

1. Eritromisinin 14 üyeli lakton halkasının C3 pozisyonunda bulunan ve uzun yıllar antibakteriyel aktivitenin sağlanmasından sorumlu olduğu düşünülen L-kladinoz şekerinin yerine bir keto grubu geçmiştir. Bu değişiklik sayesinde telitromisin, eritromisine dirençli kökenlere karşı etkinlik kazanmıştır. Ayrıca, eritromisinin in-vitro olarak MLS_B direncini indükleyici özelliği telitromisinde son derece azalmıştır.

2. Eritromisinin C6 pozisyonundaki hidroksil kökü, bir metoksi grubuyla bloke edilmiştir. Bu değişiklik ise makrolidler ile kıyaslandığında moleküle mükemmel bir asit stabilitesi, dolayısıyla gastrointestinal stabilite kazandırmıştır.

3. C11 ve C12 pozisyonlarında birer karbamat yan zinciri eklenmiştir. Bu değişiklik ise makrolidlere göre ribozomlara bağlanma afinitesinin ve antibakteriyel aktivitesinin artmasını sağlamıştır.

14 üyeli makrolidlerde olduğu gibi ketolidler de antibakteriyel etkilerini bakteri ribozomlarına bağlanıp protein sentezini inhibe etmek yoluyla gösterir. Gerek makrolidler, gerekse ketolidler 50S ribozomal alt biriminin 23S rRNA bölümüne biri domain 2' deki A752, diğeri domain 5'deki peptidil transferaz bölgesindeki A2058/A2059 olmak üzere iki noktada etki ederek oluşan polipeptit zincirlerinin uzamasını engellerler. İn-vitro çalışmalar ketolidlerdeki C11-12 karbamat yan zincirlerinin A752 noktasındaki etkisinin daha güçlü olduğunu, bunun da ribozomal bağlanmayı arttırdığını göstermiştir (7,8). Örneğin telitromisin, ribozomlara eritromisine göre 10 kat, klaritromisine göre 6 kat daha fazla bir

afinite ile bağlanmaktadır. MLS_B dirençli ribozomlara her iki makrolide göre 20 kattan daha fazla bir oranda afinite göstermektedir. Ketolidlerin, rRNA' da domain 2'deki spesifik etkisi, MLS grubu antibiyotiklere karşı dirence neden olan domain 5 modifikasyonlarının olumsuz etkisini de azaltır. Ketolidlerde direnci indüklenme eğiliminin düşük olmasında bu olayın rolü olduğu düşünülmektedir (8).

Telitromisin genellikle, Gram pozitif bakterilere karşı makrolidlerden daha iyi bir etkinliğe sahiptir. *S.pneumoniae*'ye karşı penisilin duyarlılığına bakılmaksızın klaritromisine oranla en az iki kez, azitromisine oranla en az 32 kez daha aktiftir (11). Daha da önemlisi, telitromisin hem indüklenebilir veya konstitütif tipte ribozomal metilasyon direnci (MLS_B tipi), hem de efluks mekanizması ile oluşan (M tipi) eritromisin direnci gösteren *S.pneumoniae* kökenlerine karşı güçlü etkinlik gösterir. Telitromisin aynı zamanda eritromisine duyarlı ve dirençli *S.pneumoniae* kökenlerine konsantrasyona bağlı bakterisidal aktivite gösterir (11). *S.pyogenes*'e karşı klaritromisine benzer bir etkinliğe sahipken, azitromisinden 4-8 kat daha fazla etkinliğe sahiptir. Telitromisinin Gram pozitif bakterilere karşı güçlü etkinliği in-vivo olarak septişemili fare modellerinde gösterilmiştir. Telitromisin eritromisine dirençli veya duyarlı *S.pneumoniae* ve *S.aureus* ile infekte farelerde yüksek koruyucu etkinlik göstermiştir. Buna karşın, klaritromisin ve azitromisin, eritromisine dirençli kökenler ile infekte hayvanları deneysel olarak korumada etkisiz kalmıştır. Telitromisin, *H.influenzae* ve *M.catarhalis* gibi önemli Gram negatif solunum yolu patojenlerine de son derece etkilidir. *H.influenzae*'ye karşı in-vitro etkinliği klaritromisinden 2-4 kat fazla, azitromisin ile eşdeğerdir. İn-vivo olarak ise ampisilin duyarlı ve ampisilin dirençli *H.influenzae* kökenlerine karşı azitromisinden 2 kat fazla etkinlik göstermiştir (14,20). Telitromisinin antibakteriyel spektrumu atipik bakterileri de kapsamaktadır. İn-vitro olarak *Mycoplasma* türlerine karşı makrolidlerden daha aktiftir ve *C.pneumoniae* ve *L.pneumophila*'nın intrasellüler üremesini inhibe ettiği de gösterilmiştir. Telitromisinin *L.pneumophila*'ya etkinliği pnömonili kobaylarda in-vivo olarak da gösterilmiştir.

Tablo. Telitromisin ve makrolidlerin in-vitro etkinlikleri.

		Telitromisin	Klaritromisin	Azitromisin
S.pneumoniae Pen-S	MİK ₅₀	0.008	0.015	0.06
	MİK ₉₀	0.015	0.015	0.06
	MİK aralığı	0.008-0.015	0.015-0.03	0.015-0.06
S.pneumoniae Pen-R	MİK ₅₀	0.008	0.015	0.06
	MİK ₉₀	0.008	0.015	0.06
	MİK aralığı	0.008-0.3	0.015-0.03	0.015-0.06
Eri-S	MİK ₅₀	0.001	0.01	0.08
	MİK ₉₀	0.001	0.02	0.08
Eri-iMLS _B -R	MİK ₅₀	0.005	1.2	10
	MİK ₉₀	0.02	>40	>40
Eri-cMLS _B -R	MİK ₅₀	0.04	>40	>40
	MİK ₉₀	0.3	>40	>40
H.influenzae β-laktamaz (-)	MİK ₅₀	1	4	1
	MİK ₉₀	2	8	1
H.influenzae β-laktamaz (+)	MİK ₅₀	1	4	0.5
	MİK ₉₀	2	8	1

Pen-S: penisilin duyarlı, Pen-R: penisilin dirençli, Eri-S: eritromisin duyarlı, Eri-iMLS_B-R: indüklenebilir metilasyon tipi (MLS_B tipi) eritromisin dirençli, Eri-cMLS_B-R: konstitütif metilasyon tipi (MLS_B tipi) eritromisin dirençli.

İn-vivo çalışmalarda telitromisin toplum kökenli pnömonilerde denenmiştir. Carbon ve arkadaşları (4), günde tek doz 800 mg telitromisinin 7-10 gün süre ile uygulandığında hafif ve orta şiddetli pnömonilerde oldukça etkili olduğu ve iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir. Hagberg ve arkadaşları (13) erişkinlerdeki toplum kökenli pnömonilerin ampirik tedavisinde 10 gün süre ile günde tek doz 800 mg kullanılan telitromisinin günde 3 kez 1000 mg 10 gün süre ile kullanılan amoksisilin kadar etkin olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bir başka çalışmanın sonuçlarına göre günde tek doz 800 mg telitromisin erişkinlerin toplum kökenli pnömonilerinde günde iki kez 500 mg klaritromisin uygulaması kadar etkin bulunmuştur (19). Telitromisinin KOAH alevlenmelerinde sefuroksim aksetil kadar etkili olduğu ve tedavi süresinin 10 günden 5 güne kısaldığı da bildirilmiştir (5). Leroy ve arkadaşlarının (15) çalışmasında telitromisinin atipik patojenlerin neden olduğu toplum kökenli pnömonilerde 7-10 gün süre ile 800 mg/gün dozunda kullanıldığında son derece etkili olduğu ileri sürülmüştür.

KAYNAKLAR

- 1- Bryskier A: New research in macrolides and ketolides since 1997, *Exp Opin Invest Drugs* 8:1171 (1999).
- 2- Bryskier A: Novelties in the field of anti-infectives in 1997, *Clin Infect Dis* 27:865 (1998).
- 3- Bryskier A, Agouridas C, Chantot JF: Ketolides: a new class within the macrolide antibacterials, *3rd ICMAS: Abstract A-4*, Lisbon (1996).
- 4- Carbon C, Moola S, Velancsics I, Leroy B, Rangaraju M, Decosta P: Efficacy of telithromycin (HMR 3647), a new once-daily antimicrobial, in the treatment of community-acquired pneumonia, *40th ICAAC: Abstract A-2245*, Toronto (2000)
- 5- DeAbate CA, Heyder A, Leroy B, Sidarous E, Backstrom J: Oral telithromycin (HMR 3647) 800 mg once daily for 5 days is well tolerated and as effective as cefuroxime axetil 500 mg twice daily for 10 days in adults with acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB), *40th ICAAC: Abstract A-2228*, Toronto (2000)
- 6- Denis A, Agouridas C, Auger JM, Benedetti Y, Bonnefoy A, Bretin F, Chantot JF, Dussarat A, Fromentin C, D'Ambrieres SG, Lachaud S, Laurin P, Martret OL, Loyau V, Tessot N, Pejac JM, Peron S: Synthesis and antibacterial activity of HMR 3647 a new ketolide highly potent against erythromycin-resistant and susceptible pathogens, *Bioorg Med Chem Lett* 9: 3075 (1999).
- 7- Douthwaite S: Role of the C11,12-alkyl/aryl carbamate extension in the enhanced binding of the ketolide telithromycin (HMR 3647) to bacterial ribosomes, *10th ECCMID: Abstract - WeP98*, Stockholm (2000).
- 8- Douthwaite S: The ketolides-innovation by design, *10th ECCMID: Abstract Book of satellite symposia "The ketolides-an innovative solution to an evolving world of respiratory pathogens"*, page:6, Stockholm (2000).
- 9- Dubois J, St-Pierre C: In vitro activity of ABT-773 versus macrolides and quinolones against resistant respiratory tract pathogens, *40th ICAAC: Abstract A-2163*, Toronto (2000).
- 10- Ewing PA, Mitten MJ, Meulbroek JA, Shortridge D, Alder JD: Efficacy of ABT-773 against acute systemic bacterial infections in mice caused by resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Clin Infect Dis* 5 (Suppl 3):179 (1999)
- 11- Felmingham D: Microbiological profile of telithromycin, the first ketolide antimicrobial, *10th ECCMID: Abstract Book of satellite symposia "The ketolides-an innovative solution to an evolving world of respiratory pathogens"*, page:4, Stockholm (2000).

- 12- Fujikawa T, Miyazaki S, Matsumoto T, Ohno A, Furuya N, Ishii Y, Tateda K, Yamaguchi K: In vitro activity of ABT-773, a new ketolide, against major respiratory pathogens, *40th ICAAC*: Abstract A-2166, Toronto (2000).
- 13- Hagberg L, Torres A, Van Rensburg DJ, Leroy B, Rangaraju M, Ruuth E: Efficacy and tolerability of telithromycin (HMR 3647) vs high-dose amoxicillin in the treatment of community-acquired pneumonia, *40th ICAAC*: Abstract A-2244, Toronto (2000).
- 14- Leroy B, Rangaraju M: High in vitro susceptibility of the ketolide telithromycin (HMR 3647) in clinical isolates of key respiratory pathogens, *40th ICAAC*: Abstract A-2224, Toronto (2000).
- 15- Leroy B, Rangaraju M: Efficacy of telithromycin (HMR 3647), a new once-daily ketolide, in community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens, *40th ICAAC*: Abstract A-2225, Toronto (2000).
- 16- Lin G, Bajaksouzian, Jacobs MR, Appelbaum PC: Activity of ABT-773 (a new ketolide) compared with 11 agents against *H.influenzae* and *M.catarrhalis* by MIC, *39th ICAAC*: Abstract A-2140, San Francisco (1999).
- 17- Mai Z, Or YS, Clark RF: Synthesis and antibacterial activity of 6-O-substituted ketolides, *38th ICAAC*: Abstract F-126, San Diego (1998).
- 18- Nilus AM, Bui M, Almer L: Comparative in vitro activity of AB-773, a novel antibacterial ketolides, *Clin Microbiol Infect Dis 5 (Suppl 3)*:177 (1999).
- 19- Tellier G, Hassman J, Leroy B, Sidarous E, Yongboold D: Oral telithromycin (HMR 3647) 800 mg once daily is well tolerated and as effective as oral clarithromycin 500 mg twice daily in community-acquired pneumonia (CAP) in adults, *40th ICAAC*: Abstract A-2227, Toronto (2000).
- 20- Wootton M, Bowker KE, Janowska A, Holt HA, MacGowan AP: In-vitro activity of HMR 3647 against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and beta haemolytic streptococci, *J Antimicrob Chemother 44*:445 (1999).