

STREPTOGRAMİNLER (KİNOPRİSTİN/DALFOPRİSTİN)

Sercan ULUSOY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İZMİR

ÖZET

Kinopristin/dalfopristin (K/D) iki farklı streptogramin bileşiğinin (kinopristin ve dalfopristin) kombinasyonu olan yeni bir parenteral antibiyotiktir. Bakteriyel ribozomların farklı bir bölgesine bağlanarak etkilerini gösterirler ve çoğul dirençli birçok Gram pozitif koka karşı etkilidirler. Bunlar arasında Staphylococcus aureus ve Staphylococcus epidermidis (metisiline dirençli kökenler dahil), Enterococcus faecium (vankomisine dirençli kökenler dahil) ve Streptococcus pneumoniae (penisilin dirençli kökenler dahil) ve diğer streptokoklar bulunmaktadır. K/D, dirençli Gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde iyi bir seçenektir.

Anahtar sözcükler: kinopristin/dalfopristin, streptogramin

SUMMARY

Streptogramins (Quinupristin/Dalfopristin)

Quinupristin/dalfopristin is a novel parenteral antimicrobial agent which consist of two different streptogramin antibiotics (quinupristin and dalfopristin) that bind to separate sites on the bacterial ribosome and have activity against a broad variety of multiply resistant Gram positive cocci, including Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis (including methicillin-resistant strains), Enterococcus faecium (including vancomycin-resistant strains), Streptococcus pneumoniae (including penicillin-resistant strains) and other streptococci. This antibacterial agent is an good alternative in the treatment of infections due to resistant Gram positive bacteria.

Key words: quinupristin/dalfopristin, streptogramin

Streptomyces pristinaspiralis'den köken alan streptograminler Makrolid-Linkozamid-Streptogramin (MLS) ailesi içinde yer alan bir antibiyotik grubudur. Molekül özelliklerine göre A ve B olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Kinopristin/dalfopristin (K/D); iki farklı streptogramin bileşiğinin sinerjik etki gösteren semisentetik bir kombinasyonu olup, kinopristin; pristinamisin IA'dan elde edilen bir streptogramin B, dalfopristin ise pristinamisin IIA'dan elde edilen bir streptogramin A'dır⁽⁷⁾. Tek başına oldukça sınırlı bir antibakteriyel etkisi olan bu bileşikler birlikte sinerjistik etki oluşturmaları nedeniyle iyi bir antibakteriyel etkinlik gösterirler. Her ikisi de suda çözünen bu bileşiklerin % 30 kinopristin - % 70 dalfopristin (30:70, K/D) şeklindeki kombine preparatı, intravenöz formuyla klinik kullanımda bulunmaktadır⁽¹⁾. K/D kullanımdaki ilk parenteral streptogramindir. Temel olarak etki spektrumu içinde Gram pozitif mikroorganizmalar yer almaktadır. Dar spektrumlu bir antibiyotik olmasına rağmen, direnç açısından sorun oluşturan mikroorganizmalara karşı etkinliği sayesinde, özellikle çoğul dirençli *Staphylococcus aureus*, vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* (VREF) ve penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* infeksiyonlarının tedavisinde

önemli bir seçenektir⁽¹³⁾.

Etki mekanizması

K/D bakterilerde ribozomların 50S altbirimlerine birbirlerine yakın yerlerden ve geri dönüşümsüz olarak bağlanarak protein sentezini inhibe etmek sureti ile etki gösterirler. Bu etki tüm streptograminlerde olduğu gibi uzayan peptid zincirleri arasındaki peptid bağlarının oluşumununun bloke edilmesi şeklindedir. Dalfopristin protein sentezinin erken basamağına, kinopristin ise geç basamağına etkilidir. Dalfopristin peptid zincir yapımının inhibisyonu ile ribozomda değişikliğe neden olur ve kinopristinin ribozoma bağlanmasını kolaylaştırır⁽¹⁴⁾. K/D kombinasyonunun antibakteriyel etkinliği her bir bileşiğin tek tek etkinliğinden yaklaşık 16 kat daha fazladır. Bu sinerjik etki nedeniyle protein sentezi inhibitörü olan bir çok antibiyotığın aksine genellikle bakteriyostatik değil bakterisidal etki gösterir.

Gram pozitif bakterilerin çoğuna (*S.aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* ve *S. pneumoniae*) bakterisidal etki gösterirken enterokoklara karşı bakteriyostatik etkiye sahiptir⁽³⁾. Ayrıca stafilokoklar için 3.9-5.2 saat, *S.pneumoniae* için 8 saat, *S. pyogenes* için 9 saat,

Streptococcus agalactiae için 7 saat, *Enterococcus faecalis* ve *E. faecium* için 4 saat civarında postantibiyotik etki gösterir^(9,10).

Antimikrobiyal etki

NCCLS standartlarına göre K/D'nin hızlı üreyen aerop bakteriler ve *S.pneumoniae* kökenlerinden MİK değeri 1 mcg/ml'ye eşit ve altında olanlar duyarlı, 2 mcg/ml olanlar orta duyarlı, 4 mcg/ml'ye eşit veya yüksek olanlar dirençli olarak kabul edilmektedir. K/D başlıca Gram pozitif bakterilere etkinlik göstermektedir. Vankomisine duyarlı ve dirençli *E.faecium*, *S.aureus* (metisiline duyarlı ve metisiline dirençli, MSSA, MRSA), koagulaz-negatif stafilokoklar (KNS), *S.pneumoniae* (penisilin ve eritromisine dirençli kökenler dahil), A grubu beta-hemolitik streptokok (AGBHS)'lar, viridans streptokoklar, *S.agalactiae* ve *Corynebacterium jeikeium*, *Listeria monocytogenes* K/D'nin etki alanı içinde yer almaktadırlar^(1,14,18,20). Buna karşın *E. faecalis* kökenleri K/D'ye dirençlidir. Bu nedenle enterokok infeksiyonlarında kullanılacağı mutlakla tür tayini yapılması gerekmektedir. MRSA ve MSSA'ya etkinliği arasında ise önemli bir farklılık yoktur. Ayrıca grup C ve G streptokoklar ve *Leuconostoc* türleri orta derecede duyarlıdırlar.

Aerop Gram negatif bakterilerden *Moraxella catarrhalis* ve *Legionella pneumophila*'ya, atipik bakterilerden *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*'ye etkilidir^(1,3). *H.influenzae*'ya etkinliği daha düşüktür.

Anaerob mikroorganizmaların çoğu K/D'ye dirençlidir. *Bacteroides* türleri, *Prevotella* türleri, *Fusobacterium* türleri ve *Clostridium difficile*'e in-vitro etkinliği iyi değildir⁽⁸⁾.

Enterobacteriaceae familyasına ait bakteriler ile *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri gibi nonfermentatif Gram negatif bakteriler K/D'ye doğal olarak dirençlidir.

Direnç gelişimi

Streptograminlere karşı kazanılmış direnç başlıca üç yol ile gelişir^(9,10).

- Hedef ribozomdaki mutasyona bağlı ortaya çıkan değişiklikler: MLS grubu antibiyotiklere karşı en sık görülen direnç mekanizmasıdır. Oluşan değişiklik ribozomdaki ortak bağlanma noktasındaki metilasyondur. Bu tür dirençten kinopristin etkilenmesine karşın dalfopristin ribozomal değişiklikten etkilenmediği için K/D kombinasyonunda bu tür direnç görülmez. K/D kombinasyonuna direnç gelişebilmesi için kombinasyonda yer alan iki bileşiğin birlikte etkilenmesi gerekmektedir. Sadece bir bileşiğe karşı direnç varlığında antibiyotik bakterisidal olmasa bile bakteriyostatik etki gösterebilmektedir. Hedefteki değişikliğe bağlı ortaya çıkan direnç yapısal veya indüklenebilir olabilir.
- Enzimatik inaktivasyon: Bazı stafilokok ve enterokok türlerinde saptanmıştır. Kinopristini inaktive eden hidrolaz ve dalfopristini inaktive eden asetiltransferaz enzimleri bazı stafilokok ve enterokok kökenlerinde bulunabilir.

- Aktif pompa (efflux) sistemleri: Daha çok koagulaz negatif stafilokoklarda aktif eflüks mekanizması ile dalfopristine karşı direnç görülebilir⁽²⁾. *E.faecium*'da da bildirilmiştir.

K/D kombine bir antibiyotik olması nedeniyle direnç gelişebilmesi için birden fazla farklı bölgede mutasyon olması gerekmektedir. Başka bir deyişle her iki bileşiği de etkileyen bir hedef değişikliği veya birden fazla direnç mekanizmasının varlığı gerekmektedir. Diğer antibiyotik grupları ile çapraz direnç görülmez. Tedavi sırasında *E. faecium* ve *S. aureus*'da direnç gelişimi olabileceği bildirilmiştir⁽⁶⁾.

Farmakokinetik özellikler

Kinopristin, dalfopristin ve pristinamisin IIa'nın (dalfopristinin major aktif metaboliti) farmakokinetik parametreleri sağlıklı kadın ve erkek gönüllülerde (7.5 mg/kg günde tek doz uygulamadan 1 saat sonra) araştırılmıştır. Erkek ve kadınlarda farmakokinetik parametreler açısından belirli bir farklılık gözlenmemiştir.

K/D damar içi infüzyon yoluyla ve % 5 dekstroz içinde ortalama 60 dakika içinde verilmelidir. Uyum sorunu olduğundan sodyum klorürlü sıvılarla birlikte uygulanmaz. Serum yarı ömrü ortalama 1.2 saattir. Proteine bağlanma oranı kinopristin için % 23-32, dalfopristin için % 50-56'dır. 7.5 mg/kg tek doz infüzyon sonrasında maksimum serum konsantrasyonu 11-12 mg/L dolaylarındadır. Gram pozitif bakterilere karşı post-antibiyotik etkiye sahiptir.

K/D karaciğerde metabolize olur. Kinopristinin iki, dalfopristinin bir aktif metaboliti vardır⁽⁴⁾.

Kinopristin/dalfopristin ve metabolitleri başlıca dışkı yoluyla (% 75 ve % 77) atılır, küçük bir kısmı (% 15 ve % 19) ise değişmeden idrarla atılır⁽¹⁷⁾. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde bazı farmakokinetik özelliklerinde değişimler saptanmakla beraber doz ayarlaması gerekmediği bildirilmektedir. Ayrıca ayaktan devamlı periton diyalizi uygulanan hastalarda, yaşlılarda ve obeslerde de benzer değişiklikler saptanmakla birlikte doz ayarlaması gerekmediği bildirilmektedir. K/D hücre içinde yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmektedir. Hücre içi/hücre dışı oran dalfopristin için 30/1, kinopristin için 60/1'dir⁽¹⁷⁾. Beyin-omurilik sıvısına geçişi çok iyi değildir.

İlaç etkileşimleri

K/D sitokrom P 450 CYP3A4 enzimini inhibe ettiğinden bu yolla atılan ilaçlarla etkileşim gösterebilir. Kan düzeylerinin yükselmesine ve etkilerinin uzamasına neden olduğundan siklosporin, diazepam, diltiazem, lidokain, levostatin, karbamazepin, midazolam, nifedipim, terfenadin, nevirapin, indinavir, ritonavir gibi bu yolla atılan ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalı veya dikkatli olunmalıdır. Özellikle siklosporinle birlikte kullanıldığında siklosporin düzeyinin üç kat artabilmesi nedeniyle birlikte kullanımda siklosporin düzeyinin takip edilmesi gerektiği bildirilmektedir⁽¹⁾.

Klinik kullanım

K/D'nin klinik etkinliği nozokomiyal pnömoni, komplike deri-yumuşak doku infeksiyonları, toplum kökenli pnömonileri içeren Avrupa ve ABD'de yapılan kontrollü faz III çalışmaları ile araştırılmıştır. Bu endikasyonlar yanında kateter ilişkili bakteremiler ve vankomisin dirençli enterokok (VRE) infeksiyonları K/D'inin en önemli kullanım alanlarını oluşturur. Bununla birlikte K/D özellikle yaşamı tehdit eden VREF ve çoğul ilaç dirençli *S.aureus*'un neden olduğu ciddi infeksiyonlarda kullanılmaktadır. Verma ve ark.⁽²⁰⁾. karaciğer transplantasyonu yapılan çocuk hastalarında gelişen VREF infeksiyonlarının tedavisinde K/D ile % 74 tedavi başarısı sağlanmışlardır. Linden ve ark.⁽¹⁰⁾. VREF infeksiyonlu olup acil kullanım programına alınan hastalarda % 68.8 klinik başarı elde etmişlerdir. Aynı çalışmada klasik ilaçlara karşı yanıtızlık veya intolerans durumlarında veya alternatif ilaç bulunmadığı durumlarda mikrobiyolojik olarak belgelenmiş MRSA infeksiyonlarında (çoğunluğu kemik-eklem ve yumuşak doku infeksiyonları) K/D değerlendirilmiş ve kür oranı % 71.1 olarak bildirilmiştir.

Hastane kaynaklı pnömonilerin tedavisinde ise aztreonam gibi Gram negatif bakterilere karşı etkili antibiyotiklerle kombine edilerek kullanılabilir. Hastane kaynaklı pnömonilerde vankomisin ve aztreonam ile yapılan kombinasyon kadar etkili bulunmuştur⁽⁷⁾.

Kateter ile ilişkili *S.aureus* ve *S.epidermidis* infeksiyonlarında vankomisin ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda benzer etkinlik oranları bildirilmiştir. Bu nedenle stafilokokal bakteremisi olan ve vankomisini tolere edemeyen hastalarda K/D kullanımı önerilebilir^(11,12,16).

S.pyogenes'in ve gerek metisiline duyarlı, gerekse dirençli *S.aureus*'un neden olduğu ciddi deri infeksiyonlarında tek başına kullanılabilir^(13,15,17).

Uygulama şekli ve doz

K/D'nin önerilen mutad dozu ve uygulama şekli 5 mg/kg ya da 7.5 mg/kg, 8-12 saat arayla yapılan intravenöz uygulamadır. Uygulamanın % 5 dekstroz (sudaki solusyonu) içinde 60 dakika süreyle, infüzyon şeklinde yapılması ve serum fizyolojik ile sulandırılmaması son derece önemlidir. Periferik venlerden 250 ml, santral venöz kateterden 100 ml olarak 60 dakika süreyle verilebilir. Kas içi uygulama ve bolus enjeksiyonla uygulanması önerilmez. İlaç verilmeden önce ve sonra kateter % 5 dekstroz ile yıkanmalıdır. İlaç verilmeden hemen önce ve sonra olası etkileşim nedeniyle heparin ve serum fizyolojik kullanılmamalıdır⁽⁴⁾. Aynı infüzyon sıvısında başka ilaçlarla birlikte uygulanmamalıdır⁽¹⁷⁾.

VREF'e bağlı ciddi infeksiyonların tedavisinde 8 saat arayla 7.5 mg/kg, komplike deri infeksiyonlarının tedavisinde ise 12 saat arayla 7.5 mg/kg dozunda kullanılması önerilmektedir⁽¹⁾.

Çocuklarda kullanımı konusunda yeterli veri yoktur. Hamilelik açısından kategori B'de yer alır. Yani zorunluluk varsa kullanılmalıdır. Hayvanlarda anne sütüne geçtiği gösterilmiştir⁽⁴⁾.

İstenmeyen etkiler

Yapılan faz III çalışmalar sırasında en sık gözlenen istenmeyen etkiler arasında ilk sıralarda enjeksiyon yerinde enflamasyon ve ağrı, ödem ve filebit gibi lokal reaksiyonlar yer alır. Bu tür etkilerin şiddetli olması halinde infüzyon sıvısının miktarının 500-750 ml'ye çıkartılmasının yararlı olabileceği bildirilmektedir. İnfüzyon hızının azaltılması, intravenöz uygulama yerinin değiştirilmesi, infüzyon için santral venlerin kullanımı da bu etkileri azaltabilmektedir.

Gastrointestinal yan etkiler; bulantı, kusma ve ishalin sıklığı düşüktür (% 5)⁽¹⁹⁾. Artralji ve/veya miyalji de görülebilir. Bu olgularda doz 5 mg/kg'a düşürülebilir veya ilaç 12 saat arayla verilebilir⁽¹⁹⁾. Diğer nadir görülen istenmeyen etkiler arasında direkt bilirubin artışı, eozinofili, ALT ve gama-GT artışı, serum kreatinin artışı, anemi ve trombositopeni sayılabilir ve tedavinin kesilmesiyle bu bulgular normale döner⁽¹⁾.

KAYNAKLAR

1. Allington DR, Rivey MP: Quinupristin/dalfopristin: a therapeutic review, Clin Ther 2001;23:24-31.
2. Bonfiglio G, Furneri PM: Novel streptogramin antibiotics, Expert Opin Invest Drugs 2001;10:185-95.
3. Bouanchaud DH: In-vitro and in-vivo antibacterial activity of quinupristin/dalfopristin, J Antimicrob Chemother 1997;39 (Suppl A):15-21.
4. Delgado G Jr., Neuhauser MM, Bearden DT, Danziger LH: Quinupristin-dalfopristin: an overview, Pharmacotherapy 2000;20:1469-76.
5. Dowzicky M, Talbot GH, Feger C et al: Characterization of isolates associated with emerging resistance to quinupristin/dalfopristin (Synercid) during a worldwide clinical program, Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 37:57-62.
6. Fagon J, Patrick H, Haas DW et al: Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Nosocomial Pneumonia Group, Am J Respir Crit Care Med 2000;161:753-9.
7. Hamilton DC, Ludlam H: New anti-Gram-positive agents, Curr Opin Crit Care 2000;7:232-9.
8. Korten V: Kinopristin ve dalfopristin, "Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (eds): Antibiyotikler" kitabında s. 359-63, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2003).
9. Leblebicioğlu H: Streptograminler:Umuda yolculuk mu? XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Kitabı s.177-9, Antalya (2002).
10. Linden PK, Moellering RC Jr., Wood CA et al: Treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium infections with quinupristin/dalfopristin, Clin Infect Dis 2001;33:1816-23.
11. Livermore DM: Quinupristin/dalfopristin and linezolid: where, when, which and whether to use?, J Antimicrob Chemother 2000;46:347-53.
12. Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J et al: The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Synercid Emergency-Use Study Group, J Antimicrob Chemother 1999;44:251-61.
13. Nadler H, Dowzicky MJ, Feger C, Pease MR, Prokocimer P: Quinupristin/dalfopristin: A novel selective spectrum of antibiotic for the treatment of multi-resistant and other gram-positive pathogens, Clin Microbiol

Newslet 1999;21:103-9.

14. Nichols RL, Graham DR, Barriere SL et al: Treatment of hospitalized patients with complicated gram-positive skin and skin structure infections: two randomized, multicentre studies of quinupristin/dalfopristin versus cefazolin, oxacillin or vancomycin, Synercid Skin and Skin Structure Infection Group, *J Antimicrob Chemother* 1999;44:263-73.
15. Pechere JC: Current and future management of infections due to methicillin-resistant staphylococci infections: the role of quinupristin/dalfopristin, *J Antimicrob Chemother* 1999;44 (Topic A):11-8.
16. Rotschafer JC, Wright DH, Brown GH: Gram-positive infections: pharmacy issues and strategy for quinupristin/dalfopristin, *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33:95-103.
17. Rubinstein E, Bompert F: Activity of quinupristin/dalfopristin against gram-positive bacteria: clinical applications and therapeutic potential, *J Antimicrob Chemother* 1997;39 (Suppl A):139-47.
18. Rubinstein E, Prokocimer P, Talbot GH: Safety and tolerability of quinupristin/dalfopristin: administration guidelines, *J Antimicrob Chemother* 1999;44 (Suppl A):37-44.
19. Speciale A, La Ferla K, Caccamo F, Nicoletti G: Antimicrobial activity of quinupristin/dalfopristin, a new injectable streptogramin with a wide Gram-positive spectrum, *Int J Antimicrob Agents* 1999;13:21-8.
20. Verma A, Dhawan A, Philpott-Howard J et al: Glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* infections in paediatric liver transplant recipients: safety and clinical efficacy of quinupristin/dalfopristin, *J Antimicrob Chemother* 2001;47:105-12.