

# LİNEZOLİD

Volkan KORTEN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

## ÖZET

*Linezolid, oksazolidinon ismi taşıyan yeni bir antibiyotik grubunun üyesidir. Oksazolidinonlar 50S ribozomal alt üniteye bağlanarak protein sentezini inhibe ederler. Linezolid tamamen sentetik bir moleküldür. Aralarında metisilin dirençli stafilkoklar, penisilin dirençli pnömokoklar, makrolid dirençli streptokoklar ve vankomisin dirençli enterokokların da bulunduğu tüm önemli Gram pozitif patojenlere karşı iyi aktivite gösterir. Tama yakın biyoyararlanıma sahiptir, bu nedenle aynı dozlar oral veya parenteral verilebilir. Atılım yarı ömrü günde iki kez alınmasına izin verir. Renal ve karaciğer fonksiyon bozukluğunda doz azaltımına gerek yoktur. Linezolidin cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları ve vankomisin dirençli enterokok enfeksiyonları için kullanım onayı bulunmaktadır. İlaç kabul edilebilir bir istenmeyen etki profiline sahiptir, fakat iki haftadan daha uzun ve yüksek doz kullananlarda geriye dönüşebilen kemik iliği baskılanması gözlenmiştir.*

**Anahtar sözcükler:** linezolid, metisilin dirençli stafilkok, oksazolidinon, vankomisin dirençli enterokok

## SUMMARY

### Linezolid

*Linezolid is a member of a new class of antimicrobial agents, the oxazolidinones. Oxazolidinones inhibit protein synthesis by binding at the ribosomal 50S subunit. Linezolid is a totally synthetic compound. It has a good activity against virtually all important gram-positive pathogens, including methicillin-resistant staphylococci, penicillin-resistant pneumococci, macrolide-resistant streptococci, and vancomycin-resistant enterococci. Orally administered linezolid is virtually completely bioavailable, so it can be given in equal doses orally or parenterally. Its elimination half-life allows dosing twice per day. Alteration of drug dosage is not required in patients with impaired renal or hepatic function. Linezolid has approved indications for skin and soft tissue infections, lower respiratory tract infections, and vancomycin-resistant Enterococcus faecium infections. The drug has an acceptable profile of adverse events, but reversible myelosuppression has occurred in patients receiving high doses for more than two weeks.*

**Key words:** linezolid, methicillin-resistant Staphylococcus, oxazolidinones, vancomycin-resistant Enterococcus

Metisilin dirençli stafilkok, penisilin dirençli pnömokok ve vankomisin dirençli enterokok gibi dirençli Gram pozitif bakterilerdeki artış yeni antibiyotiklere olan ihtiyacı arttırmıştır. Bu gereksinimleri karşılamaya yönelik geliştirilen antibiyotiklerden biri de linezoliddir. Linezolidin üyesi olduğu oksazolidinon grubunun antimikrobiyal özellikleri, anidepresan ilaç (monoamin oksidaz inhibitörleri) araştırmaları esnasında farkedilmiş ve daha sonra antibiyotik olarak geliştirilmişlerdir (2). Tamamen sentetik bir antibiyotik olan linezolidde karşı Gram pozitif bakterilerde daha önceden varolan özel direnç genleri bulunmamaktadır.

### Antimikrobiyal etki spektrumu

Linezolid, tüm önemli Gram pozitif bakterilere karşı mükemmel in-vitro aktiviteye sahiptir. Birçok Gram pozitif türün % 90'ı 4 mg/L'nin altındaki konsantrasyonlarda inhibe

olmaktadır<sup>(2,5)</sup>. *Streptococcus pneumoniae* ve enterokoklar için  $\leq 2$  mg/L duyarlı kabul edilmektedir<sup>(10)</sup>. *Neisseria gonorrhoeae* ve *Neisseria meningitidis*'e karşı in-vitro etkilidir. *Haemophilus influenzae*'ye karşı ise sınırlı aktivite göstermektedir (MİK<sub>90</sub> 4-16 mg/L)<sup>(10)</sup>. Dışarı atan pompalar nedeni ile Gram negatif çomaklara karşı etkisizdir. Atipik solunum patojenlerine (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*) karşı etkilidir. Gram pozitif anaeroblara etkili iken *Bacteroides fragilis*'e karşı sınırlı aktiviteye sahiptir. *Mycobacterium tuberculosis* ve *Mycobacterium avium complex* ve hızlı üreyen mikobakterilere karşı iyi in-vitro aktivite göstermektedir. *Nocardia*'ya karşı mükemmel in-vitro aktiviteye sahiptir.

Linezolid diğer antibiyotiklerle kombine edildiğinde genellikle aditif veya bağımsız etkileşim göstermektedir, nadiren antagonistik veya sinerjistikdir. Subinhibitör

konsantrasyonları stafilokok ve streptokoklardaki virulans faktör yapımını inhibe eder.

### **Etki mekanizması ve direnç**

Oksazolidinonlar ribozomal protein sentez inhibitörüdür<sup>(5)</sup>. Bu etkilerini ribozom alt ünitelerinin birleşerek, 70S ribozom kompleksini oluşturmasını engelleyerek yaparlar. Peptid bağı oluşumunu inibe etmediklerinden, yakın yerlere bağlanan kloramfenikol ve linkomisin ile çapraz direnç göstermezler. Laboratuvar ve klinik kullanımda nadiren *Enterococcus faecium* ve *Staphylococcus aureus*'ta dirençli mutant gelişimi gözlenebilmektedir. Bunlar sıklıkla 23S ribozomun V. bölgesinde gelişen değişik mutasyonlara bağlanmıştır. Şu ana dek ilacın inaktivasyonu yolu ile oluşan bir direnç mekanizması saptanmamıştır.

Linezolid de diğer protein sentez inhibitörlerinin çoğu gibi bakteriyostatiktir. Ancak streptokoklara karşı in-vitro yavaş öldürme gözlenebilmektedir.

### **Farmakokinetik özellikler**

İlaç genellikle 12 saatte bir 600 mg dozunda kullanılmaktadır. Oral ve iv formu mevcuttur. Oral formu % 100 biyoyararlanıma sahiptir. Oral dozdan 12 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılmaktadır. Linezolid, düşük (% 31) plazma protein bağlanmasına sahiptir. İlacın % 30-35'i idrarla atılır, dışkıda bulunmaz. Oksidasyon yolu ile iki ana metabolite dönüşür. Sitokrom P450 sistemini indüklemeyen ve inhibe etmez. Renal ve hepatik yetmezlikte doz ayarlanımına gerek yoktur. Linezolid ve iki metaboliti dializle uzaklaştırılır. Hemodializ sonrası ek doz verilmelidir.

### **Klinik kullanım**

Linezolid ana kullanım onayını vankomisin dirençli *E.faecium* (VRE) infeksiyonları için almıştır<sup>(1,6)</sup>. Diğer kullanım alanları *S.pneumoniae*'nin sebep olduğu toplum kökenli pnömoni ve *S.aureus*'a bağlı nozokomiyal pnömonilerdir<sup>(7)</sup>. *S.aureus*'un yol açtığı komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında da kullanım endikasyonu bulunmaktadır<sup>(5,8,9)</sup>.

*H.influenzae*'ye karşı zayıf etkisi nedeni ile toplum kökenli pnömonilerde ilk kullanılacak ilaçlar arasında kabul edilmemektedir<sup>(5)</sup>. Stafilokokal ve enterokokal endokardit için etkin olup olmayacağı bilinmemektedir. Serebrospinal sıvıya iyi geçmesine rağmen hayvan deneylerinde pnömokoklara karşı seftriakson daha etkilidir. Yine bu deneylerde penisilin dirençli suşlara karşı seftriakson + vankomisinden biraz daha düşük öldürme oranları göstermiştir. Şu anda menenjitte rutin kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır<sup>(5)</sup>.

Linezolid klinikte esas etkinliğini nozokomiyal pnömoni çalışmalarında göstermiştir<sup>(7)</sup>. İkiyüzaltmışdört gösterilmiş Gram pozitif ve 91 MRSA ile gelişen ventilatöre bağlı pnömoni (VAP) içeren iki çok merkezli, randomize, çift kör çalışmanın analizi sonucu, linezolid kullanımı vankomisinle karşılaştırıldığında tüm hastalar için 1.6, Gram pozitif VAP

için 2.6, MRSA VAP için 4.6 kat hayatta kalmayı belirlemektedir<sup>(4)</sup>. Bu farklılığın oluşmasında vankomisinin akciğerde sağladığı yetersiz ilaç konsantrasyonlarına karşılık, linezolidin değişik akciğer kompartmanlarına çok iyi geçmesinin rolü olduğu düşünülmektedir.

### **İstenmeyen etkiler**

Faz III çalışmalarda çok az toksik veya yan etki gözlenmiştir<sup>(5)</sup>. Bir MAO inhibitörü olması dolayısı ile bazı adrenerjik ilaçların presör cevaplarını arttırabilir. Bu nedenle linezolid ile birlikte alındığında birçok soğuk algınlığı için kullanılan ilaç kombinasyonlarında bulunabilen fenilpropanolamin ve psödoefedrinin dozları azaltılmalıdır. Öksürük baskılayıcı dekstrometorfan, serotonin, geri alım inhibitörü antidepresanlar ve narkotik analjezik meperidine ile etkileşimi yoktur.

Linezolidin en dikkat çekici yan etkisi geriye dönebilen miyelosupresyondur (anemi, lökopeni, trombositopeni ve pansitopeni)<sup>(3)</sup>. Geriye dönebilen kırmızı-hücre hipoplazisi rapor edilmiştir. Trombositopeni erken erişim çalışmalarında % 7 civarında tespit edilmesine rağmen uzun süreli kullanımda % 32'ye dek çıkabilmektedir. Bu yan etkiler nedeni ile özellikle 2 haftadan daha uzun ilaç alacak olanlarda, zaten miyelosupresyonu bulunanlarda, kemik iliği supresyonuna yol açabilecek diğer ilaçları alanlarda ve kronik infeksiyonu olanlarda haftada bir tam kan sayımı önerilmektedir.

## **KAYNAKLAR**

1. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK et al: Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program, Clin Infect Dis 2003;36:159-68.
2. Diekema DJ, Jones RN: Oxazolidinones: a review, Drugs 2000;59:7-16.
3. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB et al: Haematological effects of linezolid: summary of clinical experience, Antimicrob Agents Chemother 2002;46: 2723-6.
4. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG: Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin, Intensive Care Med 2004;30:388-94.
5. Moellering RC: Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial, Ann Intern Med, 2003;138:135-42.
6. Raad I, Hachem R, Hanna H, Afif C, Escalante C, Kantarjian H, Rolston K: Prospective, randomized study comparing quinupristin-dalfopristin with linezolid in the treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium infections, J Antimicrob Chemother 2004;53:646-9.
7. Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, Wunderink RG: Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study, Clin Infect Dis 2001;32:402-12.
8. Stevens DL, Herr D, Lampiris H et al: Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections, Clin Infect Dis 2002; 34:1481-90.
9. 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, *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3408-13.

10. Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD et al: In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents, *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:839-45.