

YENİ ORAL SEFALOSPORİNLER

Halit ÖZSÜT

New oral cephalosporins.

Oral sefalosporinler hastane dışı infeksiyonlarda en sık kullanılan antibiyotiklerdendir. Sıklıkla izole edilen hastane dışı kaynaklı bakterilerin büyük bir kısmı oral sefalosporinlere duyarlıdır (Tablo 1). Yeni oral sefalosporinlerin çoğu hem plazmid kaynaklı, hem de kromozomal beta-laktamazlara dayanıklıdır. Oral sefalosporinler gerek pediatrik yaş grubunda, gerekse erişkinlerde duyarlı bakterilerin neden olduğu solunum sistemi, üriner sistem ve deri-yumuşak doku infeksiyonlarında yeterli etkinlik sağlamaktadır (Tablo 2).

Oral sefalosporin kullanımı sırasında geliştiği bildirilen istenmeyen etki oranı oldukça düşüktür. Oral sefalosporinler, penisilin kullanımına bağlı olarak gelişen deri döküntüsü olan hastalarda kullanılabilir. Özellikle yeni oral sefalosporinler farmakolojik özellikleri oldukça iyi olan ve kolay kullanılabilen ajanlardır (Tablo 3). Tüm bu nedenlerle de ilaç endüstrisi yeni oral sefalosporin geliştirilmesi konusunda yoğun bir araştırma içindedir. Bugün ülkemizde klinik kullanımda 6 oral sefalosporin vardır (Tablo 4). Yakın bir gelecekte bunlara iki oral sefalosporin daha katılacaktır.

Tablo 1. Oral sefalosporinlerin etki spektrumları (MİK₅₀).

	Sefaleksim		Sefuroksim		Sefetamet		Sefpodoksım		Sefdinir
	Sefradin	Sefadroskil	Sefaklor	aksetil	Sefiksım	pivoksil	proksetil	Seftibuten	
<i>Escherichia coli</i>	8	1	4	0.25	0.5	0.5	0.12	2	0.5
<i>Klebsiella spp</i>	4	1	2	≤ 0.06	≤ 0.25	0.12	0.03	1	0.12
<i>Proteus mirabilis</i>	16	1	1	≤ 0.06	≤ 0.25	0.06	≤ 0.015	1	0.06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	1	0.5	≤ 0.06	0.25	0.25	0.25	2	0.50
<i>Haemophilus influenzae*</i>	8-32	8	0.5	≤ 0.06	0.12	≤ 0.06	0.06	8	0.25-0.50
<i>Neisseria gonorrhoeae*</i>	2	1	≤ 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.004	1	0.008
<i>Staphylococcus aureus*</i>	4	2	2	8	> 32	2	> 32	1	32
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	0.5	≤ 0.06	0.25	0.25	≤ 0.06	2	0.12	0.06

* Beta-laktamaz oluşturan suşlar.

Tablo 2. Oral sefalosporinlerin klinik kullanımı.

- **Pediatri: ÜSYİ**
 - Otitis media
 - Sinüzit
 - Pnömoni
 - Bronşit
 - Deri ve yumuşak doku infeksiyonları
- **Erişkin: Solunum sistemi infeksiyonları**
 - Deri ve yumuşak doku infeksiyonları
 - Üriner sistem infeksiyonları
 - Komplike olmayan gonore
 - İV/İM tedaviyi izleyerek

SEFUROKSİM AKSETİL

Sefuroksimin yağda çözünürlüğü artırılmış ve dolayısıyla daha iyi gastrointestinal emilimi olan bir esteridir. Emildikten sonra dakikalar içinde hızla sefuroksime hidrolize olur. Biyoyararlanımı daha da artar (4,24). Serum konsantrasyonları oral alımı izleyerek 2-3 saat içinde doruk düzeyine ulaşır. Sefuroksim aksetilin serum yarı ömrü 1.2 saattir. Buna karşın serum

düzeyleri günde iki kez kullanımına izin verecek şekilde uzun süre yüksek düzeylerde kalır. Sefuroksim aksetil streptokok ve pnömokoklara penisilin G kadar; stafilokoklara ise 1.kuşak sefalosporinler kadar olmasa bile oldukça etkilidir. Sefuroksim aksetilin önemli bir özelliği de beta-laktamazlara çok dayanıklı olmasıdır (22). Tüm sefalosporinlere oldukları gibi, MR-SA ve enterokoklar, sefuroksim aksetile de dirençlidir. Ayrıca sefuroksim aksetil, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* gibi hastane infeksiyonu etkenleri ve indol-pozitif *Prote-*

Tablo 3. Oral sefalosporinlerin farmakolojik özellikleri.

	Doz (mg)	Cmax (mg/l)	Tmax (s)	T1/2 (s)	Proteine bağlanma (%)	İdrarla atılım (%)	Biyoyararlanım (%)
Sefaleksim	500	18	0.8	0.6-1.3	10-20	>90	95
Sefradin	500	16	0.8	0.8	10-20	86	93
Sefadroksil	500	9.5	1	1.3-1.6	18-20	88	92
Sefaklor	500	14.0	1	0.6	25	54	80
Sefuroksim aksetil	500	4	2.4	1.3	33-50	37	60
Sefiksim	400	3.9	3.8	3.7	63	20	40
Sefetamet pivoksil	500	7.4	4	2-3	22	90	50
Sefpodoksim proksetil	200	2.1	2.9	2.2	30	32	50
Seftibuten	200	11.6	1.8	1.5-2.1	67	71	--
Sefprozil	500	11.2	1.9	1.3	45	79	70
Sefsanel daloksat	300	6.1	0.6	1.0	--	38	--
Sefotiam heksetil	400	4.8	1.4	2.0	28	31	--

us suşlarına karşı etkisizdir. Sefuroksim aksetile bağlı olarak geliştiği bildirilen istenmeyen etki görülme sıklığı kabul edilebilir sınırlardadır. Yapılan çalışmalarda sefuroksim aksetil streptokoksik farenjit tedavisinde penisilin V kadar etkili bulunmuştur (5,19). Sinüzit etkenlerini kapsayan bir spektruma sahiptir. Pediatrik otitis media olgularında yapılan bir çalışmada, diğer oral sefalosporinlerden daha etkili olduğu bildirilmiştir (14). Hastane dışı kaynaklı pnömokok, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu bronşit ve pnömoni tedavisinde etkilidir; yalnız kimi kez pürülan bronşit olgularında yetersiz kalabileceği bildirilmiştir. Duyarlı suşların oluşturduğu toplumda edinilmiş alt üriner sistem infeksiyonlarında yeterli bakteriyolojik ve klinik etkinlik sağlamaktadır (2,7,13,17). Yapılan çalışmalar böbrekteki bakterilerin tümünü eradike edemeyeceğini gösterdiğinden akut pyelonefrit tedavisinde kullanılmamalıdır. Gonore tedavisinde tek doz uygulama yeterlidir (6). Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında gerek klinik, gerekse bakteriyolojik etkinli-

Tablo 4. Oral sefalosporinler.

- Klinik kullanımda olanlar
 - Sefaleksim (Maksipor)
 - Sefradin (Sef)
 - Sefadroksil (Sefradur)
 - Sefaklor (Ceclor)
 - Sefuroksim aksetil (Cefatin, Oraceftin, Zinnat)
 - Sefiksim (Suprax)
- Çalışmaları devam edenler
 - Sefetamet pivoksil (Globocef)
 - Sefpodoksim proksetil
 - Seftibuten
 - Sefprozil
 - Sefdinir
 - Sefsanel daloksat
 - Sefotiam heksetil

ğin% 90 civarında olduğu bildirilmiştir (18). 12 saat arayla 125-250 mg kullanım yeterlidir (16). Ağır seyirli pürülan bronşit olgularında ise günde 2 kez 500 mg gereklidir. Sefuroksim aksetilin olumsuz bir yönü kırılan tabletlerin acı olmaları nedeniyle çocuklar tarafından iyi tolere edilememeleridir. Bu nedenle tadı iyi olan oral süspansiyonu geliştirilmiştir. Sefuroksim aksetilin süspansiyon formunun biyoyararlanımının tablet formuna oranla daha düşük olması-na karşılık, farmakokinetik özellikleri erişkinlerdeki tablet formuna benzerlik göstermektedir (20). Sefuroksim aksetilin süspansiyon formu yakın bir gelecekte klinik kullanımına sokulacaktır.

SEFİKSİM

Yakın geçmişte ülkemizde de klinik kullanıma girmiştir. İlk oral 3.kuşak sefalosporindir. *Enterobacteriaceae* ailesine olan etkisi diğer 3.kuşak sefalosporinlere benzer, fakat 1. ve 2. kuşak sefalosporinlerden daha iyidir. *Serratia* spp. ve *Proteus* spp.'ler etki spektrumu içindedir. Beta-laktamaz oluşturan *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. ve *Morganella*'lara ve dirençli *H.influenzae* suşlarına da etkilidir. *S.aureus*, *P.aeruginosa* ve *Bacteroides fragilis*'e etkisizdir. Streptokoklara olan etkisi diğer oral sefalosporinlere benzer. *Helicobacter pylori*'ye etkili oral sefalosporindir (23). Klinik kullanım indikasyonları ürogenital ve solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Yarı ömrü 3.5 saattir, tek doz uygulama yeterlidir. Günlük doz 400 mg'dır. 2 yaşın altındaki çocuklarda ve yaşlılarda istenmeyen etki görülme sıklığı daha fazladır (8).

SEFETAMET PİVOKSİL

Faz 3 ve 4 çalışmaları süren sefetamet pivoksil sefetametinin ester şeklidir. Oral alımı izleyerek intestinal mukoza ve/veya karaciğerde aktif sefetamete dönüşür. Sefetamet metabolize olmaz. Oral alımından 3-4 saat sonra maksimum serum konsantrasyonuna ulaşır. Yarı ömrü 2-3 saat kadardır, günde 2 kez 500 mg kullanımı yeterlidir. Besinlerle ve sütlü kahve birlikte kullanımı emilimi % 25 oranında artırır (1,12). Doku dağılımı iyidir. Proteine bağlanma oranı % 22'dir. Pediatrik kullanım için şurup formu vardır. Sefetamet'in % 90'ı değişmeden glomerüler filtrasyonla atılır. Sefetamet pivoksil *Enterobacteriaceae* üyeleri, *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *M.catarrhalis* ve enterokok dışı streptokoklara mevcut oral sefalosporinlerden daha etkilidir (12); stafilokoklar, enterokoklar, *Pseudomonas*'ların çoğuna, *Legionella pneumophila* ve *B.fragilis*'e ise etkisizdir. Klinikte üst ve alt solunum yolu, üriner sistem enfeksiyonları ve gonore olgularında çok başarılı sonuçlar bildirilmiştir (1). İstenmeyen etki sıklığı oldukça düşük oranlardadır.

SEFPODOKSİM PROKSETİL

Stafilokoklara sefiksimden daha fazla, *Enterobacteriaceae* üyelerine ise daha az etkili bir oral sefalosporindir. Beta-laktamazlara oldukça dayanıklıdır. Serum yarı ömrü 2.2 saattir (15). Günde 2 kez tok karnına 100 mg önerilmekle birlikte, tek doz kullanım konusunda da çalışmalar vardır. Ağır seyirli enfeksiyonlarda günde 2 kez 200 mg kullanılmalıdır. Özellikle hastane dışında edinilmiş solunum sistemi ve kulak-burun-boğaz enfeksiyonlarında kullanılması önerilmektedir (3). Oral kullanıma bağlı ciddi istenmeyen etki görülmemiştir (21).

SEFTİBUTEN

Seftibuten, *Enterobacteriaceae* üyeleri, *M.catarrhalis*, *H.influenzae*, *Neisseria* spp. ve streptokokların çoğuna çok güçlü antibakteriyel etkisi olan bir oral sefalosporindir (9). Beta-laktamazlara dayanıklıdır; fakat stafilokok, anaerob, *Pseudomonas* ve enterokoklara etkisizdir. Farmakokinetik özellikleri çok iyidir. Serum yarı ömrü 1.5-2.1 saattir.

SEFPROZİL

Antibakteriyel etki spektrumu sefaflora benzemektedir (10); bu nedenle özellikle otit, sinüzit ve solunum sistemi enfeksiyonlarında etkilidir. Antistafilokoksik etkisi vardır. Beta-laktamazlara dayanıklı değildir. Serum yarı ömrü 1.5 saattir. Proteine bağlanma oranı % 45'tir. % 79'u idrarla atılır.

SEFDİNİR

Faz 2 ve 3 çalışmaları süren bir oral sefalosporindir. Gram negatif çomak ve gonokoklara çok düşük MİK değerlerinde etkili olmasına karşın, antistafilokoksik etkisi yoktur.

SEFSANEL DALOKSAT

Sefsanelin diesteridir. Güçlü antibakteriyel etkiyi sahip bir oral sefalosporindir. Gram pozitif koklara, özellikle stafilokoklara çok etkilidir. Gram negatif çomaklara ise diğer oral sefalosporinler kadar veya daha fazla etkilidir. Oral alımı izleyerek midede hidrolize olmadan ince barsak lümenine ulaşır, orada monoester şekline hidrolize olur ve emilir (11). Serum yarı ömrü 1 saat olup, % 38'i idrarla atılır.

SEFOTİAM HEKSETİL

Ester şeklinde bir oral sefalosporindir. 400 mg'lık oral alımı izleyerek 1.4 saatte maksimum serum konsantrasyonuna ulaşır. Serum yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. % 31'i idrarla atılır, proteine bağlanma oranı % 28'dir. Faz 2 ve 3 çalışmaları sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bernstein-Hahn L, Valdes E, Gehanno P, et al: Clinical experience with 1000 patients treated with cefetamet pivoxil, *Curr Med Res Opin* 11: 442 (1989).
2. Cox CE, Sherril JM, Cocchetto DM: Evaluation of cefuroxime axetil, cefaclor and cephalixin in the treatment of urinary tract infections in adults, *Curr Therapeut Res* 42: 124 (1987)
3. Dabernat H, Avril J L, Boussougaut Y: In-vitro activity of cefpodoxime against pathogens responsible for community-acquired respiratory tract infections, *J Antimicrob Chemother* 26 (Suppl E): 1 (1990).
4. Finn AL, Straughn A, Meyer M, Chubb J: Effect of dose and food on the bioavailability of cefuroxime axetil, *Biopharmaceutics-Drug Disposition* 8: 519 (1987).
5. Gooch III WM, Higbee MD, Cocchetto DM, Evans EC: Cefuroxime axetil and penicillin V compared on the treatment of group A, beta-hemolytic streptococcal pharyngitis, *Clin Therapeut* 9: 670 (1987).
6. Gottlieb A, Mills J: Cefuroxime axetil for treatment of uncomplicated gonorrhoea, *Antimicrob Agents Chemother* 30: 333 (1986).
7. Iravani A, Richard GA: Single-dose cefuroxime axetil versus multiple-dose cefaclor in the treatment of acute urinary tract infections, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1212 (1989).
8. Jones RN: New oral antimicrobial agents, *Current Op Infect Dis* 2: 367 (1989).
9. Jones RN, Barry AL: Antimicrobial activity, spectrum, and recommendations for disk diffusion susceptibility testing of cefibuten (7432-S; SCH 39720) a new orally administered cephalosporin, *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1576 (1988).
10. Jones RN, Barry AL, Collaborative Antimicrobial Testing Group: BMY-28100, a new oral cephalosporin: antimicrobial activity against nearly 7000 recent clinical isolates, comparative potency with other oral agents, and activity against beta-lactamase producing isolates, *Diagn Microbiol Infect Dis* 9: 11 (1988).
11. Kakeya N, Nishimura K, Yoshimi A, et al: Cefcanel daloxate, a new cephalosporin prodrug, "4th European Congress of Clinical Microbiology, 1989" kitabında, s.183, Abstract No: 423/PP 23, Nice (1989).
12. Koup JR, Dubach UC, Brandt R, Wyss R, Stoeckel K: Pharmacokinetics of cefetamet (Ro 15-8074) and cefetamet pivoxil (Ro 15-8075) after intravenous and oral doses in humans, *Antimicrob Agents Chemother* 32: 573 (1988).
13. Leigh DA, Joy GE, Tait S, Harris K, Walsh B: Treatment of uncomplicated urinary tract infections with single daily doses of cefuroxime axetil, *J Antimicrob Chemother* 23: 267 (1989).
14. McLinn SE, Werner K, Cocchetto DM: Clinical trial of cefuroxime axetil versus cefaclor for acute otitis media with effusion, *Curr Therapeut Res* 43: 1 (1988).
15. O'Neill P, Nye K, Douce G, Andrews JM, Wise R: Pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of cefpodoxime proxetil in volunteers, *Antimicrob Agents Chemother* 34: 232 (1990).
16. Özsüt H: Sefuroksim aksetil ve klinik kullanımı, *Klinik Derg* 3: 108 (1990).
17. Özsüt H, Taşoğlu C, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S: Tekrarlayan alt ürener sistem infeksiyonlarında düşük doz sefuroksim aksetil'in etkinliği ve güvenliliği, *Ankem Derg* 5: 90 (1991).
18. Parish LC, Cocchetto DM, Werner K, Jungkind DL, Witkowski J: Cefuroxime axetil in the treatment of cutaneous infections, *Int J Dermatol* 26: 389 (1987).
19. Pichichero ME, Disney FA, Aronovitz GH, Ginsburg CM, Stillerman M: A multicenter randomized, single blind evaluation of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis, *Clin Pediatr* 26: 453 (1987).
20. Powell DA, James NC, Ossi MJ, Nahata MC, Donn KH: Pharmacokinetics of cefuroxime axetil suspension in infants and children, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2042 (1991).
21. Saathoff N, Lode H, Neider K, Depperman KM, Borner K, Koeppe P: Pharmacokinetics of cefpodoxime proxe-

- til and interactions with an antacid and an H₂ receptor antagonist, *Antimicrob Agent Chemother* 36: 796 (1992).
22. *The Medical Letter: Cefuroxime axetil* 30: 57 (1988).
23. Westblom TU, Gudipati, Midkiff BR: In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to the new oral cephalosporins cefpodoxime, cefitibuten and cefixime, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9: 649 (1990).
24. Williams PEO, Harding SM: The absolute bioavailability of oral cefuroxime axetil in male and female volunteers after fasting and after food, *J Antimicrob Chemother* 13: 191 (1984).