

YENİ KİNOLONLAR

Volkan KORTEN

New quinolones.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de fluoroquinolone'lar infeksiyonların kemoterapisinde önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Oral formda piyasada bulunan ilaçlar ofloxacin, ciprofloxacın, pefloxacın, norfloxacın ve enoxacin'dir. Bazılarının parenteral formları da nispeten kısa bir süre önce kullanıma sunulmuştur. Ayrıca in-vitro aktiviteleri ve farmakokinetik özellikleri değişiklik gösteren birçok yeni quinolone'un yurt dışında erken klinik çalışmaları sürmektedir.

Şu anda var olan quinolone'ların in-vitro aktivitelerine baktığımızda (4), hepsinin *Enterobacteriaceae* ailesine karşı mükemmel bir etkisi olduğunu, izolatların % 90'ını 2 µg/ml'nin altındaki konsantrasyonlarda inhibe ettiklerini görmekteyiz. Ciprofloxacın in-vitro çalışmalarında en aktif üye olarak bulunmaktadır. Ancak ofloxacin'de olduğu gibi, diğer bazı quinolone'ların daha elverişli farmakokinetik profilleri ciprofloxacın'e göre nispeten düşük in-vitro aktivitelerini kompanse etmektedir. Tüm enterik patojenler, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio* türleri, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni* ve patojen *E.coli*'ler, çok düşük konsantrasyonlarda inhibe edilmektedir. Quinolone'ların *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer *Pseudomonas*'lara etkisi değişkendir. Ciprofloxacın en etkin ajandır ve *P.aeruginosa* için MIC₉₀ değerleri 0.25-1 µg/ml arasındadır. Quinolone'lar *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Legionella pneumophila* gibi respiratuar patojenlere karşı da çok aktiftirler. *Neisseria meningitidis* ve *Neisseria gonorrhoeae* de çok duyarlıdır.

Gram pozitif patojenlerden *S.aureus* ve birçok koagülaz negatif stafilokoka karşı aktif olmalarına karşın, var olan quinolone'lara son yıllarda methicillin'e dirençli *S.aureus* (MR-SA)'da önemli oranlarda direnç artışı bildirilmektedir. Klinik kullanımda olan quinolone'ların aktiviteleri streptokok türlerine karşı sınırlı olup, yeterli görülmemektedir. Yine bu ajanların hiçbirisi anaerobik bakterilere karşı aktif değildir. Bazı quinolone'ların *Mycobacteria* ve bazı *Rickettsia*'lara karşı etkileri değişken olarak bulunmaktadır.

Yüksek biyoyararlanımları, vücut doku ve sıvılarına geniş olarak dağılmaları, bazı insan hücrelerine girebilmeleri, seyrek yan etkileri ve belirtilen in-vitro aktiviteleri nedeni ile quinolone'lar şu durumlarda yaygın bir kullanım alanı bulmuşlardır:

- Komplike olan ve olmayan üriner sistem infeksiyonları
- Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (sifiliz hariç)
- Eksternal otitler
- Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının akut atakları
- Kistik fibrozisli hastalarda *P.aeruginosa* infeksiyonları
- İnfeksiyöz diyareler
- Enterik ateş ve *Salmonella* taşıyıcılığı
- Osteomyelit ve septik artritler
- Bazı cilt ve yumuşak doku infeksiyonları
- Nötropenik hastalarda infeksiyon profilaksisi

İntravenöz formlarının ise bazı şiddetli bakteriyel infeksiyonların tedavisinde ve oral alımın mümkün olmadığı durumlarda kullanılması önerilir (3,6). Bunlar arasında komplike üriner sistem infeksiyonları, prostatitler, başta diabetik ayakla birlikte olmak üzere akut ve kronik osteomyelitler, enterokolitler, nosokomial Gram negatif pnömoniler ve sepsisler sayılabilir. Çoğu kez intravenöz başlanan tedaviye oral formla devam etmek mümkün olabilmektedir.

Antimikrobiyal aktiviteleri geliştirilmiş yeni quinolone'lar bulunmuş olup, var olan ajan-

ların da yeni kullanım alanları keşfedilmiştir. Tablo 1'de bazı yeni quinolone'lar görülmektedir. Bu ajanların in-vitro aktivitelerine bakacak olursak (1,2,5):

Tablo 1. Araştırmaları devam eden bazı yeni quinolone'lar.

Lomefloxacin	Temafloxacin	WIN 57273	CI 934
Fleroxacin	Tosufloxacin	BMV 40062	A 56620
Difloxacin	Sparfloxacin	PD 117558	PD 124816
		PD 117596	PD 127391

Gram pozitiflere etkileri

Şu anda var olan quinolone'ların en çok Gram negatiflere etkileri olup Gram pozitiflere etkileri çok yeterli kabul edilmemektedir. Örneğin hastane dışında gelişen pnömonilerde, en önemli etken olan pnömokoklara sınırlı aktiviteleri nedeni ile kullanımları tartışmalıdır. Yine enterokoklar ve *Listeria monocytogenes*'e karşı aktiviteleri yetersizdir.

Yeni quinolone'ların bazılarının Gram pozitiflere karşı in-vitro aktiviteleri artırılmıştır. Bunlar temafloxacin, tosufloxacin, sparfloxacin, WIN 57273, BMV 40062, PD 117558, PD 127391'dir. En etkin WIN 57273 olup ciprofloksacin'e göre stafilokok, streptokok, enterokok, *Corynebacterium* türleri, *Listeria monocytogenes* ve *Bacillus* türlerine karşı 16-128 kez daha etkindir. Referans quinolone'lara dirençli olan bazı MRSA izolatları sparfloxacin'e ve WIN 57273'e duyarlı bulunmuşlardır. Yine temafloxacin ve difloxacin bazı deneysel stafilokok ve streptokok infeksiyonlarında var olan quinolone'lara göre 4-10 misli daha aktif bulunmuştur.

Anaeroblara etkileri

Quinolone'lar genellikle anaeroblara etkin değildir. Gram pozitif bakterilere düşük MIC değerleri olan yeni ürünler sıklıkla bazı anaeroblara karşı da artmış in-vitro aktivite göstermektedir. Bunlar arasında *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile* ve *Bacteroides fragilis* grubu sayılabilir. Sparfloxacin, WIN 57273, tosufloxacin, fleroxacin, difloxacin, A56620 bu şekilde aktif bulunmuştur.

Mycobacteria'lara etkileri

Ciprofloksacin, ofloksacin, pefloksacin *Mycobacterium tuberculosis* ve hızlı üreyen diğer *Mycobacterium*'lara (*M.chelonae* hariç) in-vitro etkilidir. Tedavisi güç, problem infeksiyonlarda antimikobakteriyal ajanlar olarak kombinasyon tedavisinde kullanımları gündeme gelmiş durumdadır. Ciprofloksacin'in *Mycobacterium avium* kompleksi (MAC) infeksiyonlarında ümit veren bir ilaç olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Temafloxacin ve PD 117558 MAC'a karşı ciprofloksacin kadar aktif bulunmuştur. Avantajlı farmakokinetik profilleri, bu ilaçların ileride daha uygun ajanlar olarak klinikte kullanımlarını sağlayacak gibi görülmektedir.

R1 pozisyonunda cyclopropyl içeren tüm quinolone'lar *Mycobacterium leprae*'a karşı in-vitro olarak klasik quinolone'lardan daha aktif bulunmuştur (Sparfloxacin, WIN 57273, PD 117596 ve diğerleri).

İntrasellüler patojenler

Fluoroquinolone'lar fagositler içinde yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmektedir. Ofloksacin, ciprofloksacin ve pefloksacin'in intra ve ekstrasellüler *L.pneumophila*'ya iyi in-vitro aktivitesi bilinmektedir. Yeni bazı quinolone'ların in-vitro aktiviteleri daha da iyi bulunmuştur (WIN 57273, sparfloxacin ve BMV 40062 gibi). Klinik tecrübeler de desteklese quinolone'lar legionelloz tedavisinde ilk seçilecek ajanlar arasına girmeye aday görülmektedir.

Chlamydia infeksiyonlarının tedavisinde tetrasiklin ve makrolidler hala ilk seçilecek ajanlardır. Yeni bazı quinolone'lar var olan ajanlara göre daha iyi aktivite göstermektedir. Sparfloxacin'in *Chlamydia* için MIC değeri ciprofloksacin'den 16 kez daha düşük bulunmuş-

tur. Var olan quinolone'ların *Rickettsia* ve *Brucella* infeksiyonları tedavisinde başarılı kullanımı ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır.

Gram negatifler

Yeni quinolone'ların aerobik Gram negatiflere etkisi ciprofloxacın ile karşılaştırılabilir düzeyde bulunmaktadır. Bazıları *Acinetobacter* türleri ve *Xanthomonas maltophilia*'ya karşı daha iyi aktivite gösterebilmektedir (Sparfloxacın, temafloxacın, tosofloxacın, WIN 57273, BMY 40062 gibi).

Protoza

Quinolone'ların sıtma tedavisinde kullanımları ile ilgili bilgiler sınırlı, fakat cesaret vericidir. *Trypanosoma cruzi* ve *Leishmania donovani*'ye karşı aktif iken, *Toxoplasma gondii*'ye karşı aktif bulunmamışlardır.

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

İn-vitro etkinlikleri yanında farmakokinetik özellikleri de yeni quinolone'ların farklı klinik kullanımlarını belirlemede önemli olmaktadır (7,8). Tablo 2'de quinolone'ların karşılaştırılmalı farmakokinetik profilleri gösterilmiştir.

Tablo 2. Yeni quinolone'ların farmakokinetik parametreleri.

İlaç	Bioav. (%)	t _{max} (saat)	t _{1/2} (saat)	C _{max} (µg/ml) (doz)	Prot. bağ. (%)	f _m (%)
Ciprofloxacın	55-85	1-2	3.3	1.5 (400)	30-40	25
Ofloxacın	>95	1-2	5.0	4.0 (400)	5-10	<5
Norfloxacın	35-45	2-3	3.3	1.5 (400)	5-15	20
Enoxacin	80-90	1-2	4.9	2.3 (400)	30-35	35
Pefloxacın	>95	1-2	10.5	3.2 (400)	20-30	>80
Fleroxacin	>95	1-2	11.2	5.0 (400)	20-25	10
Lomefloxacın	>95	1-2	6.3	3.7 (400)	9-11	<10
Temafloxacın	90-95	2-3	7-9	4.0 (400)	25-30	<5
Sparfloxacın		4-5	18-22	3.5 (400)	40	20

Kısaltmalar: Bioav=biyoyararlanım, t_{max}=tepe plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı, t_{1/2}=eliminasyon yarı ömrü, C_{max}=maksimum plazma konsantrasyonu, Prot. bağ.=protein bağlanması, f_m=metabolize olan ilaç fraksiyonu.

Maksimum plazma konsantrasyonlarının 1.5-5 µg/ml arasında değişiklik gösterdiği görülmektedir. β-yararlanma ömürleri

- Norfloxacın ve ciprofloxacın için yaklaşık 3.5,
- Ofloxacın, enoxacin, temafloxacın ve lomefloxacın için 5-8,
- Fleroxacin ve pefloxacın için ise 11 saattir.

Fleroxacin, pefloxacın, lomefloxacın, sparfloxacın ve temafloxacın günde bir kez verilebilecek yarı ömürlere sahiptirler.

Hepsinin oral biyoyararlanımları genellikle iyi düzeydedir. Bu rakam ofloxacın, pefloxacın, fleroxacin ve lomefloxacın için % 95'in üzerinde bulunmaktadır.

Ofloxacın'ın eliminasyonu hemen tamamen renal, pefloxacın'ın non-renal, diğerlerinininki her iki yolla olmaktadır. Hepsinin protein bağlanmaları düşük olup, yeterli doku konsantrasyonları mevcuttur. Hepsi idrar ve dışkıda çok yüksek konsantrasyonlara ulaşmaktadır. Serebrospinal sıvıya pefloxacın ve ofloxacın serum düzeylerinin 0.4-0.9'u kadar geçmektedir, bu nedenle *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* menenjitinde yerleri olabilmektedir.

Hiçbiri gebe ve emzikli hastalarda verilmemelidir. Hepsinin antacid, sucralfate ve demir sülfat ile etkileşimi söz konusudur. Teofilin ile enoxacin, ciprofloxacın ve pefloxacın etkileşmekte iken, bu ofloxacın, fleroxacin ve lomefloxacın için minimal düzeydedir.

Sonuç olarak bazı yeni quinolone'lar artmış Gram pozitif ve anaerobik aktiviteleri nede-

ni ile yeni kullanım alanlarına kavuşmaya aday olarak görülmektedir. Bu alanlar arasında hastane dışı alt solunum sistemi infeksiyonları, cilt ve yumuşak doku infeksiyonları sayılabilir (5). *Mycobacteria*, *Legionella* ve *Chlamydia* infeksiyonları diğer potansiyel kullanım alanları olarak görülmektedir. Tek başlarına intraabdominal ve pelvik infeksiyonlarda kullanımları ile ilgili yeterli bilgi mevcut değildir.

Yeni quinolone'lar arasında seçimi belirleyecek diğer önemli faktör farmakokinetik farklılıklardır. Tama yakın absorbe olanlar daha güvenilir farmakokinetik sonuçlara yol açmaktadır. Daha yüksek serum düzeyleri oluşturan, MIC üzerinde daha uzun süre kalanlar, daha büyük AUC'e sahip olanlar; in-vitro olarak daha düşük olan aktivitelerini kısmen kompanse etmektedirler. Daha uzun β -yarı ömürleri olanlar daha az sıklıkla verilebilmektedir. Hem renal hem de non-renal yolla atılanlar değişken renal fonksiyonları olanlarda, primer olarak renal atılımı olanlar ise daha seyrek uygulanabildiklerinden tam renal yetmezliği olanlarda tercih edilebilir. Teofilin ve kafein klerenslerini değiştirmeyen ajanlar teofilin tedavisini gerektirenlerde ve fazla miktarda kahve kolalı içecekler kullananlarda tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Fleroxacin: Proceedings 3rd International Symposium on New Quinolones, Vancouver, Canada, July 12-14, 1990, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*: 1-51 (1991).
2. Furet YX, Pechere JC: Newly documented antimicrobial activity of quinolones, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 249 (1991).
3. Modai J, The French Multicenter Study Group: Treatment of serious infections with intravenous ciprofloxacin, *Am J Med* 87 (Suppl 5A): 243 (1989).
4. Neu HC: The quinolones, *Infect Dis Clin North Am* 3: 625 (1989).
5. Pankey GA: Temafloxacin: An overview, *Am J Med* 91 (Suppl 6A): 166 (1991).
6. Regamey C, Steinbach-Lebbin C: Severe infections treated with intravenous ofloxacin: a prospective clinical multicenter Swiss study, *J Antimicrob Chemother* 26 (Suppl D): 107 (1990).
7. Singlas E: Clinical pharmacokinetics of the newer fluoroquinolones, *Quinolones International* 3: 1 (1991).
8. Wolfson JS, Hooper DC: Pharmacokinetics of quinolones: Newer aspects, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 267 (1991).