

FLUOROKİNOLONLARIN CİNSEL TEMASLA BULAŞAN HASTALIKLAR, SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARI, MİKROBAKTERİYAL İNFEKSİYONLAR, BRUSELLOSİS TEDAVİSİNDE VE İMMÜNKOMPROMİZE HASTALARDA KULLANIMI

Murat AKOVA

Clinical use of fluoroquinolones in the treatment of STDs, respiratory infections, mycobacterial diseases, brucellosis and in immunocompromised patients.

Kinolon türevi antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesi son 10 yılın antimikrobiyal tedavi alanında kaydedilen en önemli gelişmelerinden biri olmuştur. İlk kullanıma giren türevlerde (ofloksasin, siprofloksasin, pefloksasin, enoksasin, fleroksasin gibi) sadece Gram negatif bakterilere ve stafilokoklara karşı antimikrobiyal etkinlik varken(14), yeni geliştirilen kinolon preparatlarında (sparfloksasin, temafloksasin, tosufloksasin gibi) bu spektrum streptokok, enterokok ve anaerob bakterilere de içine alacak şekilde genişlemiştir(22). Ancak bu yeni türevler henüz ticari olarak pazara çıkarılmaya başlanmamıştır. 1992 yılı içinde üretici firma tarafından piyasaya verilen temafloksasin, kullanılan hastalarda görülen ciddi yan etkiler nedeniyle geri çekilmiştir(29).

Klinikte kullanılan kinolonların genelde yan etkileri oldukça seyrek(3,14). Antimikrobiyal tedavide devrim sayılabilecek bütün bu özelliklerinin yanı sıra, kinolonların kullanımı beraberinde bazı sorunları da getirmiştir. Bunlar arasında yüksek maliyet ve özellikle stafilokoklar ve *Pseudomonas aeruginosa*'da direnç gelişmesi sayılabilir(14). Diğer tüm antibiyotiklerde olduğu gibi kinolon türevlerinin de uygun indikasyonlarda ve gerektiğinde kullanımlarının sağlanması, bu antibiyotiklerden en üst düzeyde yararlanımı sağlayacaktır. Bu yazıda klinikte karşılaşılan farklı türde infeksiyon hastalıklarının tedavisinde kinolon türevlerinin rolü tartışılmıştır.

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar

Cinsel yolla bulaşan infeksiyonların çoğu için günümüzde etkin tedaviler olmakla birlikte, kullanılan antibiyotik rejimleri ideal olmaktan uzaktır. Öte yandan bu tip infeksiyonlara neden olan bazı mikroorganizmalarda ortaya çıkan antimikrobiyal direnç sorunu da enfeksiyonları güçleştirmektedir (Örneğin *Nesseria gonorrhoeae*'da ve *Haemophilus ducreyi*'de penisilin direnci gibi). Kinolon türevleri cinsel yolla bulaşan çeşitli infeksiyonların tedavisinde etkili bulunmuşlardır(14,31).

Gonore ve nongonokokal üretrit: Üretral veya servikal akıntı ile başvuran hastalarda başlangıçtaki tedavi akıntı örneğinin Gram yaymasındaki sonuca göre planlanmaktadır. Bu yaymada parçalı lökositler tarafından fagosite edilmiş Gram negatif diplokokların görülmesi gonore tanısına işaret eder. Ancak gonoreli hastaların çoğunda aynı zamanda başta *Chlamydia trachomatis* olmak üzere çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu nongonokokal bir infeksiyonun da varlığı ekarte edilemeyeceğinden verilen tedavinin bu mikroorganizmaları da kapsaması gereklidir(23).

Oral yoldan tek dozda verilen kinolon türevleriyle üretral, servikal, rektal ve faringeal gonorenin tedavi başarısı >%90 olarak bildirilmiştir(3,14). Penisiline dirençli suşla infeksiyonun varlığı tedavi başarısını etkilememektedir(23). Buna karşın bugüne kadar yapılan klinik çalışmaların hiçbirinde klamidyal infeksiyonlarda tek dozluk tedavinin başarılı olmadığı, sadece 7-10 gün sürelerle verilen fleroksasin veya ofloksasinin *C.trachomatis*'i eradike edebildiği gösterilmiştir(3,21,31). Ancak her iki kinolon türevinin de halen bu indikasyonda ilk seçenek olarak kullanılan doksisisikline kıyasla daha az etkili olduğu bulunmuştur(14). Bu gözlemlere dayanarak klamidyalara bağlı ürogenital infeksiyonlarda kinolonların ilk seçenek olarak kullanılmamaları gerektiği ortaya çıkmaktadır(20). Sparfloksasin ve temafloksasin gibi yeni kinolon türevlerinin klamidyalara karşı in-vitro etkinlikleri oldukça iyi olup, şimdiye kadar yapılan az sayıdaki klinik çalışmada in-vivo olarak da etkili oldukları gösterilmiştir(22).

Pelvik inflamatuvar hastalık (PIH, salpenjitis): PIH, uterus, Fallop tüpleri ve bu yapıları komşuluğundaki pelvik oluşumların cerrahi ve gebelikle ilişkili olmayan infeksiyonlarını kapsar. Uzun vadede hastaların yaklaşık % 25'inde infertiliteyle sonuçlanması nedeniyle, etkin tedavisi açısından son derecede önemli bir genital hastalıktır(19). Eiken olan mikroorganizmalar içinde en önemlileri *N.gonorrhoeae* ve *C.trachomatis*'tir. Daha az sıklıkta *Escherichia coli*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Bacteroides* cinsi ve anaerobik koklar etken olarak bildirilmiştir. Yüksek oranda infertiliteyle sonuçlanmasından ötürü, pelvik ağrıyla gelen doğurganlık yaşındaki kadınlarda PIH mutlaka düşünülmalıdır(19). Bu hastaların çoğu hastane dışında ayaktan tedavi edilen hastalardır. CDC tarafından bu grup için önerilen tedavi rejimlerinden biri ofloksasin 2x400 mg/gün 14 gün süreyle ve ek olarak klindamisin 4x450 mg/gün veya 2x500 mg/gün metronidazol 14 gün süreyle şeklindedir(19). Ancak bu ve önerilen diğer tedavi rejimlerinin infertilite başta olmak üzere diğer uzun süreli komplikasyonları önleyebildiği henüz kanıtlanmamıştır.

Şankroid: *H.ducreyi* tarafından oluşturulan bir infeksiyon olan şankroid günümüzde özellikle HIV infeksiyonu ile birlikte belli coğrafik bölgelerde sık karşılaşılan bir cinsel yolla bulaşan hastalıktır. *H.ducreyi* kinolonlara yüksek oranda duyarlıdır. 500 mg siprofloksasin ve 200-400 mg fleroksasin ile tek dozluk tedavinin hastalıkta kür sağladığı bildirilmiştir(23). Ancak HIV ile infekte hastalarda şankroid tedavisinde kinolonların etkinliğinin azaldığı ve daha uzun süreli tedavinin gerekli olduğu saptanmıştır(14).

Bakteriyel vaginosis: Etiyolojisi kesin olarak belli olmamakla birlikte normal vagina florasındaki laktobasillerin kaybolarak yerine *Gardnerella vaginalis* ve anaerobik Gram negatif bakterilerin hakim olduğu bir flora ile karakterize bir klinik tablodur. Yapılan az sayıdaki klinik çalışmada ofloksasin ve siprofloksasinle tedavi etkinliğinin düşük olduğu gösterilmiştir(23). Anaerob bakteriler ve *G.vaginalis*'e in-vitro oldukça etkili yeni bazı kinolon türevlerinin (sparfloksasin gibi) bu indikasyonda etkili olmaları beklenebilir(23).

Sifiliz: Kinolon türevleri *Treponema pallidum*'a karşı etkisiz olup halen mevcut olan türevlerin sifiliz tedavisinde kullanımı söz konusu değildir(14,23).

Sonuç olarak cinsel yolla bulaşan hastalıkların tedavisinde kinolon türevleri, bu infeksiyonların tedavisinde kullanılan diğer antibiyotikler gibi ideal olmaktan uzaktır. Yeni geliştirilen türevlerin etkinliğine karar verebilmek için klinik çalışmaların-sonuçları beklenmelidir.

Solunum yolu infeksiyonları

Bugün için klinik kullanımda olan kinolon türevlerinin sinüzit, otit, faringotonsillit gibi üst solunum yolu infeksiyonları tedavisinde yerleri yoktur(3). Bunun nedenleri arasında, kinolonların bu infeksiyonlara neden olan bakterilere karşı etkinliklerinin standart tedavide kullanılan antibiyotiklere kıyasla daha düşük ve maliyetlerinin çok daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Diabetik hastalarda *P.aeruginosa*'nın etken olduğu malign eksternal otit tedavisinde siprofloksasinin cerrahi debridmanla birlikte oldukça başarılı olduğu bildirilmiştir(13,31).

Hastane dışında gelişen pnömonilerin tedavisinde kinolon türevlerinin yerleri tartışmalıdır(8,9,28). Halen klinikte kullanılan kinolon türevlerinin *Streptococcus pneumoniae*'ye in-vitro etkinlikleri azdır(8,28). Her ne kadar yapılan farmakokinetik çalışmalarda, pnömokokal pnömoninin esas yerleşim yeri olan akciğer asinusu içindeki konsantrasyonu en ideal gösteren parametre kabul edilen epitelyal sıvı ("epithelial lining fluid, ELF") kinolon konsantrasyonları, *S.pneumoniae*'ye karşı kinolonların MIC konsantrasyonlarının çok üzerinde bulunmuşsa da, yapılan klinik çalışmalarda gecikmiş yanıt ve tedavi başarısızlıkları bildirilmiştir(10,14). Tedavinin başarısız kaldığı hastaların çoğunda pnömoniye baktereminin eşlik ettiği saptanmıştır(9). Bu nedenle halen elimizde olan kinolon türevlerinden hiç biri pnömokokal pnömoninin tedavisinde kullanılamazlar(3,9). Yine aynı nedenden ötürü hastane dışında gelişen pnömonilerin empirik tedavisi amacıyla da kinolonların kullanılmamaları gerekir(8,28). Sparfloksasin gibi Gram pozitif bakterilere de etkili yeni türevlerin tedavideki rolünü belirlemek için henüz yeterli kontrollü klinik çalışma yoktur(8,22). Öte yandan intrasellüler yerleşim göstererek klinikte atipik pnömoni tablosuna neden olan *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* cinsi mikroorganizmalarla gelişen pnömonilerin tedavisinde critromisin ve diğer makrolid türevlerine alternatif olarak kinolonlar kullanılabilirler(2,3,10,27,28). Bu mikroorganizmalar içinde kinolonların en yüksek aktivite

gösterdiği grup *Legionella* cinsidir(2,20). Kinolon türevleriyle sağlanan yüksek hücre içi antibiyotik konsantrasyonları farmakokinetik açıdan bu antibiyotiklerin önemli avantajını oluşturmaktadır(10,11). Bu indikasyonda ilaç seçiminde rol oynayan asıl önemli faktör tedavi maliyetidir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesi sırasında etken olarak en sık karşılaşılan bakteriler *H.influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *S.pneumoniae*'dir. Bu bakterilerin akut atak sırasında yerleştikleri bölge bronşial mukoza ve bronş içindeki balgamdır. Farmakokinetik açıdan kinolonlar bu bölgelerde yukarıda sayılan bakterilere karşı gereken MIC düzeylerinin çok üzerinde konsantrasyonlara erişirler(10,11). Bu nedenle bu tür infeksiyonların tedavisinde alternatif ajanlar olarak düşünülebilirler. Bu indikasyonda da antibiyotik seçiminde, etken mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılığının yansısı tedavi maliyeti önemli bir faktör olarak değerlendirilmelidir(8).

Hastane içinde Gram negatif bakterilere bağlı olarak gelişen pnömonilerin tedavisinde parenteral kinolon kullanımı etkilidir(26,28). Ancak özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ve/veya *Staphylococcus aureus*'un etken olduğu nozokomiyal pnömonilerde bu bakterilere karşı tedavi sırasında direnç gelişimi söz konusu olabileceğinden kombinasyon tedavisi planlanmalıdır(3,14,31).

Kistik fibrozisli hastalardaki tekrarlayan pulmoner infeksiyonların tedavisinde oral kinolon türevleri karşılaştırmalı çalışmalarda parenteral aminoglikozid ve antipsödomonal beta-laktam kombinasyonuna etkinlik bakımından eşdeğer veya üstün bulunmuşlardır(14). Ancak uzun süreli kullanımda *P.aeruginosa*'da direnç gelişimi en önemli sorunu oluşturmaktadır(31).

Mikobakteriyal infeksiyonlar

İn-vitro olarak *Mycobacterium tuberculosis* ve başta *Mycobacterium avium complex* (MAC) olmak üzere diğer non-tüberküloz mikobakterilere etkili bulunmalarına karşın, tedavide kinolonların yeri kesin olarak belirlenmemiştir(7,20,25,31). Bugün için ofloksasin ve siprofloksasin *M.tuberculosis*'e bağlı infeksiyonların tedavisinde "ikinci grup" ilaçlar arasında sayılmaktadır(15). Çoklu dirençli *M.tuberculosis* infeksiyonlarında siprofloksasin ve ofloksasinin, AIDS hastalarındaki dissemine MAC infeksiyonlarında ise siprofloksasinin diğer antibiyotiklere ek olarak kombinasyon halinde kullanılabilceği bildirilmiştir(7,15,16,20).

Brusellosis

Kinolon türevleri hücre içine yüksek oranda penetre olmaları nedeniyle intrasellüler bir infeksiyon olan brusellosis tedavisinde uzun süredir denenmektedirler(1,17,20). Yapılan in-vitro çalışmalarda değişik kinolon türevlerinin *Brucella* suşlarına karşı MIC₉₀ değerleri; siprofloksasin 0.06-1.6 mg/L, ofloksasin 0.02-2.5 mg/L, fleroksasin 5 mg/L, enoksasin 4 mg/L, norfloksasin 4 mg/L, pefloksasin 4 mg/L, sparfloksasin 0.025-3.1 mg/L olarak saptanmıştır(5,6,17,24). Ancak kinolonların önemli bir özelliği, ortam pH'sı asitleştikçe *Brucella*'ya karşı bakterisidal özelliklerinin azalarak kaybolmasıdır(5,12,20). *Brucella*'nın hücre içinde yerleştiği fagolizozom ortamında rastlanan 5.0-5.5 civarındaki pH değerleri kinolonların etkilerini kaybetmesine ve sonuçta tek başına kinolon türevlerinin kullanıldığı brusellosis tedavisini takiben % 16-66 oranında bildirilen relaps-tan sorumlu olabilir(1,3,4,5,17). Ofloksasin ve rifampin kombinasyonunun relapsları önlemede doksisisiklin ve rifampin kombinasyonu kadar etkili olduğu gösterilmiştir(5).

İmmünkompromize hastalar

Kinolon türevleri geniş antimikrobiyal spektrumları nedeniyle nötropenik hastalarda gerek profilaksi gerekse empirik tedavide klinik çalışmalarda yaygın bir biçimde kullanılmışlardır(18,30). Profilaktik amaçla kinolonların kullanıldığı kontrollü çalışmalarda, profilaktik kinolon kullanımının infeksiyona bağlı ateş ve mortaliteyi anlamlı biçimde azaltmadığı, ancak Gram negatif bakteremilerin belirgin şekilde az görüldüğü saptanmıştır(18). Ayrıca bu tür bir profilaksinin hastaların ilk ateşli epizoda girmelerini geciktirdiği, bu durumla ilişkili olarak hastalarda daha az antibiyotik kullanımına gerek duyulduğu gözlenmiştir. İnvaziv fungal infeksiyonların gelişmesi üzerine kinolon profilaksisinin bir etkisi olmamaktadır(30). Profilaktik kinolon tedavisinin önemli bir komplikasyonu Gram pozitif infeksiyonların sıklığında artış olmuştur(18). Siprofloksasinin bir makrolid türeviyle kombine halde kullanılması dirençli Gram pozitif bakterilerle bakteremi gelişimine yol açmıştır(30). Kinolon profilaksisinin uygulandığı hastalarda ateş nedeniyle empirik tedavi uygulamak gerektiğinde Gram pozitif bakterilerin yansısı Gram negatif mikroorganizmaları da

kapsayan bir tedavi protokolü gerekeceği unutulmamalıdır(18). Bugün için kemik iliği transplan- tasyonu yapılacak hastalar dışında profilaktik kinolon tedavisinin kullanımı, diğer profilaksi re- jimlerine benzer şekilde henüz çözümlenmemiş bazı sorunlar içermekte olup, rutin olarak öneril- memektedir(18,30).

Empirik tedavi amacıyla tek başına kullanılan kinolon türevi antibiyotiklerin başarısı kla- sik olarak kullanılan (beta-laktam ve aminoglikozid) kombinasyon rejimlerine kıyasla daha düşük bulunmuştur(30). Bu nedenle kinolon monoterapisinin nötropenik ateşli hastalarda kullanımı sa- kıncalı olabilir. Bu tür bir tedavinin ancak altına yatan hastalığın prognozunun iyi olduğu hastalarda (örneğin kısa süreli ve hafif derecede nötropenik kalmaya aday, kemoterapi almış solid tümörlü hastalar gibi) kullanılabilmesi öne sürülmektedir(30). Kinolonların üredopenisilinler, 3. kuşak antipsödomonal sefalosporinler gibi geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler, aminoglikozidler ya da teikoplanin, vankomisin gibi glikopeptid antibiyotiklerle kombinasyonu yukarıda belirtilen klasik rejimlere eşdeğer sonuçlar sağlamıştır(30).

KAYNAKLAR

- 1- Akalın HE: Therapy of human brucellosis, "Tümbay E, Hilmi S, Anđ Ö (eds.): *Brucella and Brucellosis in Man and Animals*", Proceedings of a Symposium held under the auspices of the Federation of European Microbiological Societies, s.123, Turkish Microbiological Society, İzmir (1991).
- 2- Akalın HE: Atypical pneumonias: therapeutic possibilities, *Int J Antimicrob Agents* 3:S75 (1993).
- 3- Akalın HE: Fluoroquinolone'lar: Klinik kullanımları, "Akalın HE (ed.): *Klinik Uygulamada Antibiyotikler ve Diğer Antimikrobiyal İlaçlar*," s.181, Güneş Kitabevi, Ankara (1994).
- 4- Akalın HE, Ünal S, Gür D, Baykal M: Ofloxacin in the treatment of brucellosis, Abstract 89, *Proceedings of the Third International Symposium on Quinolones*, Vancouver (1990).
- 5- Akova M, Uzun Ö, Akalın HE, Hayran M, Ünal S, Gür D: Quinolones in the treatment of human brucellosis: A comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin, *Antimicrob Agents Chemother* 37:1831 (1993).
- 6- Baykal M, Akalın HE, Fırat M, Serin A: In vitro activity and clinical efficacy of ofloxacin in infections due to *Brucella melitensis*, *Rev Infect Dis* 11(Suppl 5):s993 (1989).
- 7- Benson CA, Ellner JJ: *Mycobacterium avium* complex infection and AIDS: Advances in theory and practice, *Clin Infect Dis* 17:7 (1993).
- 8- Carbon C: Quinolones in the treatment of lower respiratory tract infections in adult patients, *Drugs* 45 (Suppl 3):91 (1993).
- 9- Davies AJ, Jolley A: Antibacterial therapy of community-acquired chest infections, *J Antimicrob Chemother* 29:1 (1992).
- 10- Decre D, Bergogne-Berezin E: Pharmacokinetics of quinolones with special reference to the respiratory tree, *J Antimicrob Chemother* 31:331 (1993).
- 11- Drusano GL: Pharmacokinetics of the quinolone antimicrobial agents, "Hooper DC, Wolfson JS (eds): *Quinolone Antimicrobial Agents*", s.71, American Society for Microbiology, Washington (1989).
- 12- Garcia-Rodriguez JA, Garcia Sanchez JE, Trujillano I: Lack of effective bactericidal activity of new quinolones against *Brucella* species, *Antimicrob Agents Chemother* 35:756 (1991).
- 13- Giamarelou I: Malignant otitis externa: The therapeutic evaluation of a lethal infection, *J Antimicrob Chemother* 30:745 (1992).
- 14- Hooper DC, Wolfson JS: Fluoroquinolone antimicrobial agents, *N Engl J Med* 324:384 (1991).
- 15- Iseman MD: Drug therapy: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis, *N Engl J Med* 329:784 (1993).
- 16- Jacobsen MA, Yajko D, Northfelt E, et al.: Randomized, placebo-controlled trial of combined rifampin, ethambutol, ciprofloxacin therapy for disseminated *M. avium* complex (DMAC) infection, Abstract 895, *Program and Abstracts of 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, American Society for Microbiology, Anaheim (1992).
- 17- Lang R, Rubinstein E: Quinolones for the treatment of brucellosis, *J Antimicrob Chemother* 29:357 (1992).
- 18- Maschmeyer G: Use of quinolones for the prophylaxis and therapy of infections in immunocompromised hosts, *Drugs* 45 (Suppl 3):73 (1993).

- 19- McCormack WM: Current concepts: Pelvic inflammatory disease, *N Engl J Med* 330:115 (1994).
- 20- Pechere JC: Quinolones in intracellular infections, *Drugs* 45 (Suppl 3):29 (1993).
- 21- Pust RA, Ackenheil-Köppe, Weidner W, Ewert-Meier H: Clinical efficacy and tolerance of fleroxacin in patients with urethritis caused by Chlamydia trachomatis, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl D):227 (1988).
- 22- Richard P, Gutmann L: Sparfloxacin and other new quinolones, *J Antimicrob Chemother* 30:739 (1992).
- 23- Ridgway GL: Quinolones in sexually transmitted diseases, *Drugs* 45 (Suppl 3):134 (1993).
- 24- Rubinstein E, Lang R, Shasha B, Hagar B, Diamanstein L, Joseph G, Anderson M, Harrison K: In vitro susceptibility of Brucella melitensis to antibiotics, *Antimicrob Agents Chemother* 35:1925 (1991).
- 25- Salfinger M, Hohl P, Kafader FM: Comparative in-vitro activity of fleroxacin and other 6-fluoroquinolones against mycobacteria, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl D):55 (1988).
- 26- Scheld WM, Mandell GL: Nosocomial pneumonia: Pathogenesis and recent advances in diagnosis and therapy, *Rev Infect Dis* 13 (Suppl 9): S743 (1991).
- 27- Schlick W: The problems of treating atypical pneumonia, *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl C):111 (1993).
- 28- Schully BE: Treatment of respiratory tract infections with quinolone antimicrobial agents, "Hooper DC, Wolfson JS (eds): *Quinolone Antimicrobial Agents*", s.177, American Society for Microbiology, Washington (1989).
- 29- U.S. Food and Drug Administration: Anti-infective agents, biologics, and vaccines approved by the U.S. Food and Drug Administration in 1992, *Antimicrob Agents Chemother* 37:926 (1993).
- 30- Van der Auwera P, Gerain J: Use of quinolones in the prophylaxis and treatment of granulocytopenic immunocompromised cancer patients, *Drugs* 45 (Suppl 3):81 (1993).
- 31- Walker RC, Wright AJ: The fluoroquinolones, *Mayo Clin Proc* 66:1249 (1991).