

Prof. Dr. Ludwig Endre

Amit érdemes tudni az antibiotikumokról

A fluorokinolonok

A csoport története a nalidixsav és oxolinsav szintetizálásával kezdődött, és néhány évvel később ezek továbbfejlesztésével keletkeztek a fluorokinolonok egy fluor atom hozzáadásával. A kémiai változtatás következtében hatékonyabb, szélesebb spektrumú és kedvezőbb farmakokinetikával rendelkező származékok jöttek létre.

A fluorokinolonok a baktériumok DNS szintézisét gátolják, baktericid hatásúak.

A fluorokinolonok esetében is a generációkra való felosztás kezd elterjedni (1. táblázat).

A kinolonok csak a Gram-negatív baktériumok egy részére hatnak, a fluorokinolonok széles spektrumú antibiotikumok, különösen a hamarosan forgalomba kerülő 3. és 4. generációs származékok. A 2. generációsok igazán hatékonyak csak a Gram-negatívokkal szemben nevezhetők, a 3. generációsok aktívnak tűnnek a Gram-pozitívok, a 4. generációsok a Gram-pozitívok és az anaerobok ellen is.

Nincs bakteriális keresztrezisztencia a fluorokinolonok és a béta-laktám illetve az aminoglikozid antibiotikumok között. A fluorokinolonok elleni rezisztencia a természetes mutációval keletkező rezisztens vagy kevésbé érzékeny egyedek szelektálódásának következménye. Az egyes fluorokinolon származékok között részleges keresztrezisztencia van, de a kifejezetten hatékony származékok esetében a hatékonyság csökkenése, azaz a MIC érték minimális emelkedése nem okoz klinikai hatásvesztést.

Antibakteriális spektrum

A fluorokinolonok antibakteriális spektruma a generációs szám-

Prof. Dr. Ludwig Endre
Szent László Kórház
VII. Belgyógyászati Osztály
1097 Budapest, Gyáli út 5-7.

mal szélesedik. A kinolonok csak a bélbaktériumok ellen hatnak, mint pl. *E.coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*-k. A norfloxacin már jelentősen aktívabb, de a spektrum lényegében azonos. A 2. generációba sorolható, most forgalomban levő pefloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin spektruma jóval szélesebb, a Gram-negatívok mellett (beleértve a *Pseudomonas aeruginosat*) hatékonyak a Gram-pozitívok közül is néhány speciesre, így pl. a staphylococcusokra és kisebb mértékben a *Streptococcus pneumoniae* ellen.

A Magyarországon forgalomban levő 2. generációs fluorokinolon közül a Gram-negatívokkal, különösen a *Pseudomonas aeruginosával* szemben leghatékonyabb a ciprofloxacin, majd az ofloxacin következik és a legkevésbé hatásos a pefloxacin. Klinikailag hatástalannak kell tekinteni ezeket a származékokat a *Streptococcus pyogenes* ellen. Klinikailag értékelhető hatékonyságot mutatnak viszont a chlamydiák, mycoplazmák (elsősorban az ofloxacin) és a legionellák (elsősorban a ciprofloxacin) ellen is.

A 3. és 4. generációba sorolható és Magyarországon is várható új fluorokinolonok (levofloxacin, moxifloxacin, stb) az előzőekhez képest jelentősen jobb Gram-pozitív ellenes aktivitást mutatnak, jobb a hatásuk az intracelluláris kórokozókval szemben. A Gram-negatívok ellen ugyanúgy vagy kissé gyengébben hatnak, mint a 2. generációsok.

Farmakokinetikai tulajdonságok

A fluorokinolon származékok többsége per os és intravénásan egyaránt bevihető. A 2. generációs fluorokinolonok igen jól szívódnak fel a béltraktusból, biológiai elérhetőségük 70-95%. A pefloxacin jelentős mértékben, a ciprofloxacin kevésbé, az ofloxacin egyáltalán nem metabolizálódik. Szöveti penetrációjuk kiváló, a szérumnál magasabb koncentrációt érnek el a legtöbb szövetben és testváladékban.

Mellékhatások, gyógyszerinterakciók

A fluorokinolon kezelése 5-10%-ában lehet enyhébb mellékhatással számolni, a kezelés megszakítására általában nincs szükség.

A gastrointestinalis mellékhatások, mint hányinger, diszkomfort érzés 2-11%, központi idegrendszeri mellékhatásként fejfájás, hányinger, szédülékenység 1-7%-ban lépnek fel.

Néhány fluorokinolon származéknál felléphet fototoxicitás, aminek elkerülésére a beteget figyelmeztetni kell.

A fluorokinolonok állatkísérletben, kutyán, a csontfejlődés stádiumában, maradandó porckárosító hatással rendelkeznek, emiatt alkalmazását terhesnek és fejlődésben levő gyermeknek korlátozták.

Az első és második generációs fluorokinolonok szignifikáns módon interaktálnak más gyógyszerekkel.

Két fontos interakció típust kell megemlíteni:

- a két és három vegyértékű kationokkal a fluorokinolonok oldhatatlan kelátot képeznek és nem vagy csak csökkent mértékben szívódnak fel a béltraktusból, ezért fluorokinolont antacidákkal, vasat is tartalmazó készítményekkel, bizonyos élelmiszerekkel együtt nem szabad adni. Ez az interakció minden származékra vonatkozik.

- a fluorokinolonok közül a metabolizálódóak (pefloxacin, kisebb mértékben a ciprofloxacin) gátolják a theophyllin lebomlását, együttadásuk esetén a theophyllin dózisának csökkentésére illetve szérumszintjének monitorozására van szükség.

Az egyes fluorokinolon származékok klinikai alkalmazása

1. generáció - kinolonok (nalidixsav, oxolinsav)

Csak húgyúti infekciók kezelé-

sére alkalmazhatók. A bakteriális rezisztencia kialakulása velük szemben igen gyors, sok mellékhatásuk van. Csökkent kiválasztódásuk miatt a vesefunkció beszűkülésekor nem adhatók. Alkalmazásuk a modernebb származékok megjelenésével háttérbe szorult.

Indikációs terület:

- nem-komplikált alsó húgyúti infekciók

Komplikált húgyúti infekciókban a viszonylag gyorsan kialakuló bakteriális rezisztencia, illetve az eleve rezisztensebb kórokozók nagyobb arányú előfordulása miatt kevésbé alkalmazható. Terápiás értékét az is korlátozza, hogy a prosztatában nem ér el megfelelően magas koncentrációt, ami az infekciók nem megfelelő gyógyítá-

sához valamint a recidivák kialakulásához vezet.

2. generációs fluorokinolonok (norfloxacin)

Átmenetet képez a kinolonok és a fluorokinolonok között: spektruma már szélesebb, hatékonyabb, de az elérhető alacsony szérum koncentráció miatt csak húgyúti, gastrointestinalis infekciók kezelésére alkalmas. A *Pseudomonas aeruginosa* ellen hatástalan. Sokan ajánlják utazók hasmenésének (*E.coli*, salmonellosis) kezelésére is.

Indikációs terület:

- komplikált és nem-komplikált húgyúti infekciók
- rekuráló akut húgyúti infekciók prevenciója

- gastrointestinalis infekciók (salmonellosis, utazási hasmenés stb.)

Nők rekuráló, nem-komplikált alsó húgyúti infekcióinak kezelésének több lehetséges módozata van: ezek közül az egyik kisdózisú antibiotikum tartós, 4-6 hónapos szedése. E célra a norfloxacin a javasolható antibiotikumok közé tartozik.

2. generációs fluorokinolonok (pefloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin)

Széles, elsősorban Gram-negatív ellenes spektrummal rendelkező nagyhatású antibiotikumok.

Az indikációk áttekintése során az ambulánsan kezelhető kórképekre helyezjük a hangsúlyt.

1.táblázat.

A Magyarországon jelenleg forgalomban levő vagy a közeljövőben megjelenő fluorokinolonok felosztása és jellemzői

Generációk	Antimikrobás aktivitás	Kinetikai tulajdonságok	Klinikai alkalmazás
1. generáció (kinolonok): <i>nalidixsav</i> <i>oxolinsav</i>	Gram-negatív bélbaktériumok: mérsékelt	rossz GI felszívódás, csak orális alkalmazhatóság, sok mellékhatás, gyógyszer interakciók, magas napi dózis (2-4g) többszöri adagolás	alsó húgyúti infekciók
2. generációs fluorokinolonok <i>norfloxacin</i>	Gram-negatív bélbaktériumok: jó	rossz GI felszívódás, csak orális alkalmazhatóság gyógyszer interakciók	alsó húgyúti infekciók, enteritisek
2. generációs fluorokinolonok <i>pefloxacin</i> <i>ofloxacin</i> <i>ciprofloxacin</i>	Gram-negatívok: kifejezett <i>P.aeruginosa</i> : kifejezett Gram-pozitív: mérsékelt Intracellularis kórokozó: jó	jó GI felszívódás oralis és parenterális alkalmazhatóság, napi 2-szeri adagolás, gyógyszer interakciók kevés mellékhatás	elsősorban Gram-negatív okozta szisztémás infekciók (kivéve meningitis)
3. generációs fluorokinolonok <i>levofloxacin</i>	Gram-pozitív: kifejezett Gram-negatív: jó-kifejezett <i>P.aeruginosa</i> : jó-kifejezett Intracellularis kórokozók: kifejezett	jó GI felszívódás oralis és parenterális alkalmazhatóság lassú elimináció, napi 1- vagy 2-szeri adagolás nincs interakció kevés mellékhatás	Gram-pozitívok, Gram-negatívok okozta szisztémás infekciók
4. generációs fluorokinolonok <i>moxifloxacin</i>	Gram-pozitív: kifejezett Gram-negatív: jó-kifejezett <i>P.aeruginosa</i> : jó-kifejezett anaerobok: jó-kifejezett intracellularis kórokozók: kifejezett	jó GI felszívódás oralis és parenterális alkalmazhatóság lassú elimináció, napi 1- vagy 2-szeri adagolás nincs interakció kevés mellékhatás	Gram-pozitívok, Gram-negatívok, anaerobok okozta szisztémás infekciók

Indikációs terület:

- *malignus otitis externa (ciprofloxacín)*

E ritka kórképet szinte kizárólag a *Pseudomonas aeruginosa* okozza, elsősorban idős diabeteses illetve szteroiddal kezelt betegekben fordul elő. Csak sebészi és intenzív antibiotikum kezeléstől lehet eredményt várni. A ciprofloxacín az elsőnek választható antibiotikumok közé tartozik, különös előnye, tekintettel a 4-6 hetes kezelési időtartamra, a per os alkalmazhatóság.

- *chronicus felső és alsó légúti infekciók*

A *Streptococcus pyogenes* ellen mutatott aktivitás hiánya, a közepesnek tekinthető *Streptococcus pneumoniae* ellenes hatás miatt az otthon szerzett légúti infekciókban nem elsőnek választandó gyógyszerek. Alkalmazásuk akkor lehet indokolt, ha Gram-negatív baktériumok, így *H.influenzae*, *M.catarrhalis* vagy bélbaktériumok, esetleg atipikus baktériumok kóroki szerepe valószínű. Ennek megfelelően elsősorban chronicussá vált otitisek, sinusitisek, illetve chronicus bronchitis akut exacerbatiojában adhatók.

Otthon szerzett pneumoniában csak akkor célszerű választani, amikor az alapbetegség, például chronicus bronchitis alapján nem *Streptococcus pneumoniae*, hanem Gram-negatív kórokozó várható.

- *epeúti infekciók*

A kövességhez kapcsolódó cholecystitisek mintegy 80%-át *E.coli* okozza, a maradék 20%-on az anaerobok, enterococcusok és néhány más bélbaktérium species osztozik. A fluorokinolonok igen hatékonyak ebben a kórképben, hisz az *E.coli* izolátumok döntő többsége változatlanul érzékeny e származékokra.

- *gastrointestinalis infekciók (utazók hasmenése, salmonellosis stb.)*

Ma már egyértelmű álláspont, hogy az infekciós enteritisek nem-komplikált formáiban nincs szükség antibiotikumra, sőt az inkább rontja a helyzetet, a hordozó állapot nagyobb arányú indukálásával. Amennyiben vi-

szont a beteg alapbetegsége, immunstatusa stb. következtében fokozottan veszélyeztetett és emiatt indokolt az antibiotikum alkalmazás, a fluorokinolonok az elsőik között választhatók. A fluorokinolonok indikációja függ a salmonellák, shigellák, colik más, szokásosan alkalmazott antibiotikumok, mint ampicillin, cotrimoxazol stb. ellen mutatott rezisztenciájától. A fluorokinolonok e kórképben nagy biztonsággal adhatók.

- *húgyúti infekciók, prostatitis*

A fluorokinolonok „klasszikus” indikációs területe: antibakteriális spektrumuk jól fedi a húgyúti patogéneket, magas vizelet és szöveti koncentrációt ér el, beleértve a prostatát is.

Nem-komplikált alsó húgyúti infekciókban, így cystitisben a javasolt kezelési időtartam 3 nap, ez a kezelés azonos értékű a hosszabb időtartamú gyógyszeradagolással. Vitatott az egyszeri dózis terápiás értéke, de a pefloxacin lassú kiürülése miatt így is alkalmazható (800 mg egy alkalommal).

Komplikált húgyúti infekciókban a kezelés időtartama 10-14 nap, ennél rövidebb terápia esetén a relapsus valószínűsége igazoltan nagyobb. Krónikus bakteriális prostatitisben a klinikai vizsgálatok alapján 4-6 hetes kezelésre van szükség.

- *gonorrhoea (egyszeri dózisban)*

A gonorrhoea kezelésében sok más antibiotikum mellett a fluorokinolonok is alkalmazhatók, egyszeri dózisban is hatékonyak.

- *bőr-lágyrész, csontinfekciók*

Miután a fluorokinolonok alig hatnak a *Streptococcus pyogenes*-re, csak a Gram-negatív baktériumok okozta bőrfekciókban javasolhatók. Ennek megfelelően erysipelasban, *Streptococcus pyogenes* okozta nekrotizáló fasciitisben alkalmazásuk nem jön szóba.

Talán a legfontosabb indikációs területük a diabeteses lábon kialakuló infekciók, amelyek, különösen előrehaladott formáiban, mindig vegyes, Gram-negatív + anaerob infekciót jelentenek. A fluoro-

kinolonok ezekben az esetekben valamilyen anaerob-ellenes antibiotikummal, például metronidazollal vagy clindamicinnel kombinálva adandók.

Jól ismert, hogy az ostomyelitisek kezelése igen nehéz feladatot jelent, különösen akkor, ha sebészi megoldás nem jön szóba. A csontszövetbe nagyon kevés antibiotikum penetrál megfelelő mértékben, ezek közé tartoznak a fluorokinolonok. A klinikai vizsgálatok szerint a tartós antibiotikum kezelés hatékony lehet. Fluorokinolon, tartósan, nagy dózisban alkalmazva sikeres lehet *Staphylococcus aureus* vagy Gram-negatív okozta spondylitisben, illetve más lokalizációjú osteomyelitisben. Természetesen ezekben az indikációkban nagy napi dózis és több hónapos kezelés szükséges és a legújabb vizsgálatok szerint szükség lehet a fluorokinolon és más antibiotikumok kombinációjára is.

A fluorokinolonok alkalmazhatósága - hasonlóan más antibiotikuméhoz - jelentősen függ a helyi rezisztencia viszonyoktól. Fontos szem előtt tartani, hogy a kevésbé érzékeny baktériumok esetén (pl. *Pseudomonas aeruginosa* stb.) vagy/és súlyos kórképekben a fluorokinolonok javasolt legmagasabb dózisát célszerű adni. Ez ciprofloxacín esetében 1500 mg per os, a többi származék esetében nincs hasonló, klinikai vizsgálatok alapján definiált dózis ajánlás.

A fluorokinolonok számos intézetben kezelt infekcióban is igen hatékonyak, ezek közé tartoznak pl. a nozokomiális pneumoniák, intraabdominális infekciók, szepitikus állapotok stb, melyeknek részletezése meghaladja e közlemény kereteit.

A táblázatban felsorolt újabb fluorokinolon származékokkal (levofloxacin, moxifloxacin) még nincsenek hazai tapasztalatok. Megjelenésük a közeljövőben várható, indikációs területük, terápiás értékük meghatározása még várat magára.

Irodalom a szerzőnél.