

A fluorokinolonok története

Ludwig Endre

A fluorokinolonok 40 éves története során a kezdetben csak a Gram-negatív húgyúti infekciók kezelésére alkalmas antibiotikumból (nalidixsav, oxolininsav, norfloxacin) először a Gram-negatív-fertőzések kezelésére (ciprofloxacin, ofloxacin) szolgáló, majd a szisztémás, súlyos Gram-pozitív-infekciók kezelésére is alkalmas (levofloxacin, moxifloxacin) antibiotikum-csoport alakult ki. Ma már úgy tűnik, hogy a származékok antibakteriális spektrumának változásával lehetőség nyílik az elsősorban Gram-negatív, illetve Gram-pozitív baktériumok ellen ható származékok indikációs területének szétválasztására. Ismertté váltak a fluorokinolonok antibakteriális hatásának jellemzői, így ma már optimális dózizálás lehetséges, mind a klinikai hatékonyság, mind a rezisztencia kialakulásának megelőzése szempontjából. A rezisztencia a fluorokinolonokat éppúgy fenyegeti, mint a többi antibiotikum-csoportot; klinikai értéküket csak ésszerű és a fenti elveknek megfelelő használatával tudjuk megtartani.

**fluorokinolonok,
farmakokinetikai-farmakodinamikai szemlélet,
indikációk**

THE HISTORY OF FLUOROQUINOLONES

During the 40 year history of quinolones, from the first compounds (nalidixic acid, oxolinic acid, norfloxacin) suitable only for the treatment of mild urinary tract infections, an important group of antimicrobials was developed that can be used for the treatment of serious Gram-negative (ciprofloxacin, ofloxacin) and Gram-positive (levofloxacin, moxifloxacin) infections. With the changes in the antimicrobial spectrum of the new derivatives it seems, that the clinical indications of the mainly anti-Gram-positive and the mainly anti-Gram-negative fluoroquinolones can be separated. We also learned the characteristics of their antibacterial activity that makes the optimal administration possible assuring the maximum clinical efficacy and the minimal development of bacterial resistance. The activity of fluoroquinolones can also be compromised by bacterial resistance so to preserve their clinical value it is important to follow the above mentioned principles in their use.

**fluoroquinolones,
pharmacokinetics/pharmacodynamics approach,
indications**

dr. Ludwig Endre (levelezési cím/correspondence): Szent László Kórház/Szent László Hospital, 7th Department of Internal Medicine; 1097 Budapest, Gyáli út 5–7. E-mail: ludwigb@axelero.hu

Érkezett: 2004. január 6. Elfogadva: 2004. február 3.

A kinolonok és az ezekből származó fluorokinolonok most 40 évesek. Az első származék a nalidixsav, ez 1962-ben került forgalomba (1). A fluorokinolonok a 40 év alatt figyelemre méltó karriert futottak be, az enyhe húgyúti infekciók kezelésére alkalmas gyógyszerekből meghatározó fontosságú antibiotikumokká váltak (2). Történetük jól példázza az antimikrobás terápia fejlődésének jelentős állomása-
it is. A 40 év áttekintése kapcsán a fluorokinolonok esetében is felismerhetjük azt, hogy
– hogyan változnak, finomodnak, válnak szét az in-

dikációs területek egy antibiotikum-csoporton belül az új származékok megjelenésével és új klinikai szituációk kialakulásával (3),

– a rezisztenciaviszonyok változása alapvetően módosítja az antibiotikum alkalmazhatóságát,

– milyen jelentőségű a szekvenciális terápia, tehát a parenterális kezelés per os folytatásának lehetősége (4, 5),

– milyen nagymértékben változtatta meg az antibiotikumok alkalmazásának technikáját az antibiotikumok antibakteriális hatásmódjának jobb megismerése (6).

E rövid közlemény a fenti gondolatok jegyében tekinteti át a fluorokinolonok fejlődéstörténetének legfontosabb jellegzetességeit.

Felosztás

A fluorokinolonok felosztása – a cefalosporinok analógiájára – generációkba osztáson alapul, és legalább annyi vitatnivalót tartalmaz, mint a cefalosporinok esetében. Több javasolt klasszifikáció is ismert, ezek akár jelentősen is különböznek egymástól. Nyilván nem lehet tökéletes a beosztás, hiszen a fő sajátosságaikban azonos vegyületek számos részletben különböznek.

A fluorokinolonok beosztása alapvetően antimikrobás aktivitásukon alapszik, ezt némileg árnyalják a farmakokinetikai jellegzetességek (7). E közleményben csak a Magyarországon forgalomban levő származékokat említem.

Az alapgyűrű struktúrája szerint megkülönböztetünk kinolon-, illetve naphtyridinszármazékokat; utóbbiakat Magyarországon csak a nalidixsav képviseli. Az első kinolon az oxolinsav volt, ez – hasonlóan a nalidixsavhoz – csak húgyúti infekciók kezelésére alkalmazható; a Gram-negatív baktériumok elleni aktivitása korlátozott. Ezek az 1. generációba sorolt vegyületek csak a bélbaktériumok egy része ellen hatékonyak, a *Pseudomonas aeruginosa*-ra, a Gram-pozitívokra nem hatnak. A kórokozók könnyen válnak rezisztenssé velük szemben, és viszonylag sok a mellékhatásuk. Így alkalmazásuk érhetően visszaszorult.

A kinolonváz 6-os pozíciójába bevitt fluoratom alapvetően megváltoztatta a gyógyszercsoport klinikai értékét: megszülettek a fluorokinolonok.

A 2. generációba sorolt, de az igazi fluorokinolonok felé átmenetet képviselő molekula a norfloxacin: a Gram-negatív kórokozók elleni hatása jelentősen jobb, de rossz felszívódása miatt csak húgyúti és enterális infekciók kezelésére használható.

Az „igazi” 2. generációs vegyületek a pefloxaccinnal kezdődtek (ez ma már egyre inkább háttérbe szorult), és a ciprofloxacinnal, illetve az ofloxaccinnal folytatódtak.

A 2. generációs származékokra jellemző az elsősorban a Gram-negatív aerob pálcák ellen irányuló, széles antibakteriális spektrum, a jó szöveti diffúzió (kivéve a központi idegrendszer), a per os és a parenterális alkalmazhatóság, és a viszonylag kevés mellékhatás. A ciprofloxacinnal valamivel hatékonyabb a Gram-negatív kórokozók ellen (ez különösen a *Pseudomonas aeruginosa* esetében jelentős). Hatásuk a Gram-pozitívok ellen nem igazán jó; nem hatnak az anaerobokra, enterococcusokra. Klinikai szempontból gyengéjük a Gram-pozitív baktériumok elleni, marginálisnak jellemzett aktivitás: szokásos dózisban hatékonyságuk a *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* ellen nem teljes, a staphylococcusok könnyen válnak velük szemben rezisztenssé. Jó aktivitást mutatnak az atípusos légúti infekciókat okozó *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumo-*

phila törzsekkel szemben. A 2. generációs fluorokinolonok igazi alkalmazási területe a szisztémás Gram-negatív-infekciók kezelése.

A 90-es évek legelején a bakteriális rezisztencia terén észlelt változások és a rezisztens Gram-pozitívok előretörése a gyógyszerfejlesztést a fluorokinolonok esetében is a Gram-pozitív kórokozókra jobban ható származékok kutatása felé tolta el. A 3. generációs készítmények – így a levofloxacin – mintegy átmenetet képeznek a kifejezetten Gram-negatív baktériumokra ható 2. generációsok és a Gram-pozitívokra nagyságrenddel jobban ható 4. generációs készítmények – hazánkban a moxifloxacin – között. A klinikai gyakorlatban a 3. és 4. generációs készítmények jobb *Streptococcus pneumoniae*-ellenes aktivitása vált meghatározóan jellemzővé, e származékok kiválóan alkalmasak az otthon szerzett légúti infekciók kezelésére (légúti fluorokinolonok). Ezt az elnevezést azért is megérdemlik, mert spektrumukba tartozik az összes otthon szerzett légúti infekciót okozó mikroba, ráadásul attól függetlenül, hogy azok milyen mértékben rezisztensek az egyéb antibiotikumokra. In vitro hatékonyabbak az atípusos kórokozókkal szemben, mint a 2. generációs készítmények. A respirációs fluorokinolonok Gram-negatívok elleni, különösen *P. aeruginosa*-ellenes aktivitása viszont jóval gyengébb a ciprofloxacinnál. Néhány 4. generációs származéknak, köztük a moxifloxaccinnak, kifejezett anaerobellenes aktivitása is van, klinikai alkalmazhatóságukat jelenleg még vizsgálják.

A fenti rövid jellemzés kiegészítéseként az 1. táblázat néhány fontosabb kórokozóval kapcsolatban mutat MIC-értékeket, a legfontosabb kinolonok esetében (8). Megjegyzendő, hogy Magyarországon a fluorokinolonok csak egy részét törzskönyvezték; néhány mikrobiológiailag igen hatékony származékot mellékhatásaik miatt ki kellett vonni a forgalomból.

Az antimikrobás hatással kapcsolatban a következő megjegyzések tehetők:

– a 2., 3. és 4. generációs fluorokinolonok klinikai hatékonysága azonosnak tekinthető az „érzékeny” Gram-negatív pálcákkal (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *Proteus* spp.) szemben;

– a 2. generációsok hatékonyabbak in vitro a „problémás”, többnyire nosocomialis Gram-negatívokkal szemben, mint a 3. és 4. generációsok, de a különbségnek klinikai jelentősége valószínűleg csak néhány kórokozó esetében van (például *Pseudomonas aeruginosa*);

– a *Pseudomonas aeruginosa*-val szemben leghatékonyabb fluorokinolon a ciprofloxacinnal;

– a Gram-pozitívokkal szemben a 3. generációsok jobban hatnak, mint a 2. generációsok; a leghatékonyabbak a 4. generációs fluorokinolonok, a 3. és 4. generáció közötti különbség klinikai jelentősége nem tisztázott;

A klinikai gyakorlatban a 3. és a 4. generációs készítmények jobb *Streptococcus pneumoniae*-ellenes aktivitása vált meghatározóan jellemzővé.

1. TÁBLÁZAT

Kinolonok antimikrobás hatása (MIC ₉₀)						
Mikroba	Nalidixsav (1. generációs)	Norfloxacin (2. generációs)	Ofloxacín (2. generációs)	Ciprofloxacín (2. generációs)	Levofloxacín (3. generációs)	Moxifloxacín (4. generációs)
Gram-pozitív						
<i>S. aureus</i>	64	–	0,5	1	0,25	0,06
<i>S. pneumoniae</i>	64	–	2	2	1	0,12
<i>S. pyogenes</i>	64	–	2	1	1	0,25
Gram-negatív						
<i>E. coli</i>	8	0,12	0,12	0,03	0,12	0,06
<i>Enterobacter</i> spp.	64	0,25	0,5	0,12	0,5	1
<i>P. aeruginosa</i>	64	2	4	1	2	8
Anaerobok						
<i>B. fragilis</i>	64	64	16	16	8	1
Atípusos kórokozók						
<i>M. pneumoniae</i>	64	16	2	2	1	0,12
<i>C. pneumoniae</i>	64	16	2	2	1	0,12
<i>L. pneumophila</i>	0,25	0,06	0,01	0,01	0,01	0,01

– a 3. és 4. generációsok hatékonysága az atípusos kórokozókkal szemben nagyobb, mint a 2. generációsoké, de ennek klinikai előnye még nem bizonyított.

A fenti tulajdonságok, illetve hatékonyságbeli különbségek klinikai jelentősége tehát nem mindig tisztázott; ez részben annak tulajdonítható, hogy az in vitro hatásbeli különbség nem igazán jelentős, illetve a klinikai hatékonyság számos egyéb tényezőtől is függ. Itt nemcsak a beteg általános állapotára vagy immunstatusára kell gondolni, hanem arra is, hogy egy antibiotikum klinikai hatékonyságát nem a MIC-érték önmagában, hanem az infekció helyén elérhető antibiotikum-koncentráció és a MIC-érték viszonya határozza meg.

Farmakokinetikai tulajdonságok

A farmakokinetikai tulajdonságok javulásában a nagy ugrást a jól felszívódó fluorokinolonok megjelenése eredményezte. A nalidixsav, oxolinsav, norfloxacín indikációs területét csak a húgyúti, illetve enterális infekciók kezelése jelentette; a modern fluorokinolonok parenteralisan és szájon át adva egyaránt alkalmasak a súlyos szisztémás infekciók kezelésére. A kinetikai paraméterek – a felszívódás mértéke, a felezési idő, a fehérjekötődés, a metabolizáció mértéke, az elimináció módja – a generációs számmal nem változnak jellemzően.

Felezési idejük a szérumban hosszúnak számít az antibiotikumok között (3,5–13 óra között), fehérjekötődésük 30–60% között változik. A respirációs fluorokinolonokat – lassú eliminációjuk miatt – elegendő naponta egyszer adni. A származékok többsége elsősorban a vesén keresztül ürül, de vannak májon át,

metabolizált formában eliminálódó származékok is. A farmakokinetikai tulajdonságok részletezése meghaladja e közlemény kereteit; itt csak néhány, a mindennapi gyakorlat számára különösen fontos tulajdonságra hívom fel a figyelmet.

A jól felszívódó fluorokinolonokra kiváló szöveti penetráció jellemző. A szövetekben a széruméval azonos koncentráció mutatható ki, míg a bronchialis mucosában, a tüdő epithelialis folyadékfilmjében magasabb a koncentráció, mint a szérumban. Szemben a β-laktámokkal és az aminoglikozidokkal, bejutnak a prostatába, a csontokba, és magas intracelluláris koncentrációt érnek el a macrophagokban, a granulocytákban.

Az antimikrobás terápia történetében meghatározó jelentőségű volt 1985 körül a fluorokinolonok megjelenése: velük vált először lehetővé a különben csak parenteralisan kezelhető súlyos infekciók per os terápiája. Ez egyrészt lehetővé teszi a beteg állapotának javulásakor a per os kezelést; így kisebb a gyógyszerköltség, rövidül a hospitalizáció időtartama; másrészt a per os terápia lehetőségével számos esetben elkerülhető a kórházi kezelés. Miután nincsen olyan drága ambuláns antibiotikum-kezelés, ami ne lenne nagyságrendekkel olcsóbb a kórházi kezelésnél, nem véletlen, hogy mindenhol a világon, ahol megfelelően kezelik a költséghatékonyság elvét, különös hangsúlyt kap a hatékony per os terápia lehetősége.

Farmakokinetikai-farmakodinamikai szemlélet

Az antibiotikumok klinikai hatékonyságát meghatározó antibakteriális hatásának főbb jellemzőit csak a kilencvenes évek eleje óta ismerjük. Ekkor vált világossá, hogy milyen típusú összefüggéssel jellemezhető az egyes antibiotikumok szérumkoncentrációjának alakulása és a baktérium MIC-értékének viszonya, illetve az,

A modern fluorokinolonok parenteralisan és szájon át adva egyaránt alkalmasak a súlyos szisztémás infekciók kezelésére.

hogy ettől függően milyen módon kell alkalmazni a különböző antibiotikum-csoportokat az optimális klinikai hatékonyság biztosításához. A fenti megközelítést nevezték el a pharmacokinetics/pharmacodynamics angol szavak rövidítésével pk/pd szemléletnek (9). A vizsgálatok kapcsán kiderült, hogy az antibiotikumokat nem megfelelően dozírozzuk, s a helyes adagolással jelentősen javíthatjuk a klinikai eredményeket. Miután a fluorokinolonokkal végzett klinikai tanulmányok ebben a kérdéskörben meghatározó jelentőségűek voltak, érdemes ezeket röviden itt is megemlíteni.

A fluorokinolonok baktericid hatású vegyületek. A baktériumölő hatás a MIC-értéknél kezdődik és gyorsan emelkedik; maximumát a MIC-et 15-20-szor meghaladó koncentrációnál éri el. A fluorokinolonok antibakteriális hatása dózis-, illetve koncentrációfüggő. A hatásuk jellemzésére leginkább az antibiotikum szérumszintje alatti terület (görbe alatti terület: AUC) és a MIC-érték hányadosa alkalmas (AUC/MIC). A hatékonyság jellemzésére a C_{max}/MIC arány is alkalmazható, mivel az AUC-érték és a C_{max} közel párhuzamosan mozog. A fluorokinolonok farmakodinámiai hatásának elemzése elsősorban a ciprofloxacinnal végzett vizsgálatokon alapszik, de megfigyelések, illetve kisebb vizsgálatok szerint a megállapítások vonatkoznak az ofloxacinra, a moxifloxacinra, a levofloxacinra és feltehetően a többi fluorokinolonra is.

Forrest és munkatársai (10) 74, Gram-negatív baktériumok okozta súlyos alsó légúti infekcióban szenvedő betegnél elemezték a ciprofloxacinkezelés kimenetelét befolyásoló tényezőket. Meghatározták a kórokozók MIC-értékeit és a terápiásan alkalmazott ciprofloxacinnal szérumszintjének alakulását; összefüggéseket kerestek a pk/pd paraméterek, valamint a klinikai és bakteriológiai gyógyulás között. Megállapították, hogy a gyógyulás szempontjából legfontosabb paraméter az AUC/MIC érték. Az AUC/MIC kritikus értéke 125, ez alatt szignifikánsan kisebb a gyógyulás esélye, mint e fölött:

– ha az AUC/MIC <125, a klinikai gyógyulás esélye 42%, a mikrobiológiai gyógyulásé 26%;

– ha az AUC/MIC ≥125, a klinikai gyógyulás esélye 80, a mikrobiológiai gyógyulásé 82%.

Ez a vizsgálat hívta fel először a figyelmet arra, hogy a ciprofloxacinnal súlyos infekciókban is igen hatékony antibiotikum, de ehhez megfelelően magas szérumszintet kell biztosítani. Ennek megfelelően az addig alkalmazott néhány száz mg-os dózist (például 2×200 mg intravénásan) felváltotta a napi 800–1200 mg intravénás dózis alkalmazása.

A Gram-pozitív baktériumok esetében az AUC/MIC hányados kritikus értéke 30 körül mozog, ennél magasabb érték nagy valószínűséggel sikeres, alacsonyabb érték sikertelen antibiotikum-kezelést eredményez (11).

A klinikai gyógyulás szempontjából tehát két következtetés vonható le:

– a fluorokinolonokat a korábbiakban alkalmazottáknál nagyobb dózisban kell alkalmazni;

– célszerű azt a származékot választani, amely az adott baktérium esetében a kritikus AUC/MIC hányadosnál jelentősen magasabb értéket ad.

A vizsgálatokból megtudtuk azt is, hogy a megfelelő dozírozás nemcsak a klinikai gyógyuláshoz szükséges, hanem a bakteriális rezisztencia megelőzéséhez is (12).

Jól ismert, hogy baktériumspeciestől és antibiotikumtól függően más-más mechanizmus alapján fejlődik ki a rezisztencia, sok esetben akár a kezelés folyamán. A fluorokinolonok esetében a legfontosabb rezisztenciamechanizmus a pontmutáció. Ennek következtében meghatározott számú osztódás kapcsán – anélkül, hogy fluorokinolon lenne a közegben – keletkeznek a fluorokinolonra kevésbé érzékeny vagy rezisztens mutánsok. A klinikailag is észlelhető rezisztencia a heterogén baktériumpopulációban már eleve jelen lévő rezisztens vagy kevésbé érzékeny baktérium szelektálásán alapszik. Az antibiotikum hatására az érzékeny törzsek elpusztulnak, teret nyitva a rezisztensek elszaporodásának. Így érthetővé válik, hogy miért annyira veszélyes a kis dózisú vagy elégtelen időtartamú antibiotikum-adagolás: minél kisebb az antibiotikum-koncentráció, annál nagyobb az a baktérium-törzs-hányad, amely – kevésbé érzékeny lévén – túléli az antibiotikum-expozíciót.

Az első pontmutáció következtében csökken a baktérium fluorokinolon-érzékenysége, ez a MIC-érték emelkedésében nyilvánul meg (13). A hatáscsökkenés az összes származékot érinti, azonban struktúrájuk szerint különböző mértékben; az egyes származékok között ezért csak részleges keresztrezisztencia áll fenn. Így a MIC-érték-emelkedés az egyik származék esetében már klinikai rezisztenciát is jelent, a másik esetében még nem. A következő (kétlépcsős) mutáció már olyan magas MIC-értéket eredményez, amely egyértelmű klinikai rezisztenciát jelent minden származékkal szemben. Ezzel kapcsolatban új paraméterként bevezették a mutációs prevenció koncentráció (MPC) fogalmát; ez a fluorokinolon-koncentrációnak azt az értékét jelenti, amely megelőzi a kétlépcsős rezisztens mutánsok kiválogatódását (14). Ez származékonként jelentősen különbözik, és az antibiotikum intrinszc antibakteriális hatásától függ (például a *Streptococcus pneumoniae*-vel szemben levofloxacin esetében az MPC₉₀ 4–16 mg/l, moxifloxacin esetében 1–2 mg/l, gemifloxacin esetében 0,25–0,5 mg/l). A fenti kísérleti megfigyelések klinikai-epidemiológiai jelentősége – például az, hogy az említett vegyületek klinikai alkalmazása milyen mértékben indukál rezisztenciát – csak a jövőben dől el. Nyilván azonban logikus az a feltételezés, hogy az elsősorban Gram-negatív baktériumok ellen ható származékok a Gram-pozitív kórokozók közül fognak rezisztens mutánsokat szelektálni, és fordítva, a Gram-pozitív baktériumok ellen jobban ható származékok pedig a Gram-negatívak közül.

Mindenesetre a pk/pd szemlélet eredményeként már eddig is számos fontos – emberéletben is mérhető –

A jól felszívódó fluorokinolonokat kiváló szöveti penetráció jellemzi.

gyakorlati vonatkozású felismerés született a fluorokinolonok története során. Megtudtuk, hogy

– a fluorokinolonok antibakteriális hatása koncentrációfüggő, a klinikai hatékonyság jellemző paramétere az AUC/MIC hányados (a kritikus érték Gram-negatív baktériumok esetében 125, Gram-pozitívok esetében 30);

– a terápia során biztosítani kell a kritikus paraméterértékeket, ezért a kevésbé érzékeny baktériumok okozta kórképek kezeléséhez a korábbiakban alkalmazottnál nagyobb dózisu fluorokinolon szükséges;

– az AUC/MIC arány nemcsak a klinikai gyógyulás esélyét szabja meg, de a rezisztens baktériumpopuláció szelektálásának valószínűségét is;

– a fenti megfontolások alapján a terápia során a meghatározott vagy gyanított kórokozóra legjobban ható fluorokinolon-származékot célszerű választani.

A fluoro-
kinolonok
antibakteriális
hatása
koncentráció-
függő.

Mellékhatások

A fluorokinolonok mellékhatásai súlyosságukban és gyakoriságukban hasonlóak a többi antibiotikum alkalmazása során előfordulókhöz (15). Az enyhe mellékhatások aránya 6–10% között, a súlyosaké 1% alatt mozog. Leggyakrabban gastrointesztinalis panaszok (mintegy 5%-ban hányinger, hányás, hasmenés) léphetnek fel; a központi idegrendszeri panaszok – fejfájás, szédülékenység, nyugtalanság – ritkábbak (1–2%), a súlyos tünetek – konvulzió, hallucináció, depresszió – még ritkábbak (0,5%). Néhány származékra jellemző a fototoxicitás (<0,5–1,5%). Újabban előtérbe kerültek a cardiotoxicus mellékhatások; ezek közül a Q–T távolság megnyúlása, az emiatt kialakuló ritmuszavar a legfontosabb. Igen ritka – szinte csak pefloxacinkezelés során észlelt – mellékhatás a tendinitis, az Achilles-ín-ruptura.

Az általános, a fluorokinolonokra mint csoportra jellemző mellékhatások gyakorisága és súlyossága származékonként valamelyest változik, de a kezelés megszakítását csak mintegy 3%-ban teszi szükségessé. Ugyanakkor egyes meghatározott származékok alkalmazásakor különösen gyakori és súlyos a csoportra jellemző mellékhatás (cardiotoxicitás: grepafloxacin, sparfloxacin), vagy nem várt, súlyos idioszinkrasiás mellékhatást okoznak [a temafloxacin hemolyticus uraemiás szindrómát (16), a trovafloxacin májelégtelenséget (17)]; ezeknek a szereknek az alkalmazhatóságát jelentősen megszigorították vagy már nem használják a klinikai gyakorlatban.

A teljesség kedvéért meg kell említeni, hogy a fluorokinolonok változatlanul nem javasoltak terheseknek és növekedésben lévő gyermekeknek (kivételesen csak jól definiált kritériumok alapján tehető), annak ellenére, hogy maradandó ízületi károsodást még nem észleltek a gyermekkori alkalmazás során.

A mellékhatások között fel kell sorolni a gyógyszer-

interakciókból származó tüneteket is. A metabolizálódó származékok közül néhány – nagyobb mértékben a pefloxacin, kisebb mértékben a ciprofloxacin – gátolhatja a xantinszármazékok (theophyllin) lebomlását, ami intoxikáció klinikai tüneteit okozhatja.

Klinikai alkalmazás

A fluorokinolonok klinikai alkalmazását – a többi antibiotikuméhoz hasonlóan – egyaránt befolyásolják az antimikrobás spektrum és az ezt módosító másodlagos bakteriális rezisztencia, valamint a farmakokinetikai tulajdonságok. Klinikai alkalmazhatóságukat a 2. táblázat körvonalazza.

Az 1. generációs származékok – a nalidixsav és az oxolinav – csak húgyúti infekciók kezelésére alkalmasak; ebben is jelentős korlátot szab a viszonylag szűk spektrum, a gyorsan kialakuló bakteriális rezisztencia és a sok mellékhatás. Ma már nemigen használhatók, és különösen nem javasolhatók empirikus terápiaiban.

A norfloxacin jelentősen jobb antibakteriális hatása ma is kihasználható a húgyúti infekciók kezelésében. Emellett bevált gyógyszer enteritisekben, utazók hasmenésének kezelésében. Viszonylag új indikációs területe a primer peritonitisek szekunder prevenciója.

A két leggyakrabban alkalmazott 2. generációs származék a ciprofloxacin és az ofloxacin; lassan két évtizede megbízhatóan alkalmazott antibiotikumok a Gram-negatív aerob mikrobák és az intracelluláris kórokozók kiváltotta infekciók kezelésében (18). Elsődleges indikációs területük a Gram-negatívok okozta otthon szerzett, illetve nosocomialis infekciók kezelése. A Gram-pozitív-infekciók kezelésében, elsősorban streptococcusinfekciókban hatékonyságuk megbízhatatlan.

A 3. generációs levofloxacin antibakteriális spektruma kiegyenlített a Gram-negatív és Gram-pozitív kórokozókat illetően (jól hat a *S. pneumoniaera*), s ez lehetővé teszi alkalmazását otthon szerzett légúti infekciók kezelésében is.

A 4. generációs moxifloxacin – a Gram-pozitív baktériumok felé erősen eltolódott hatásspektruma miatt – jelenleg a légúti infekciók (otthon szerzett és nosocomialis) kezelésében ajánlott antibiotikum, bár törzskönyvezett indikációi körébe valószínűleg hamarosan bekerülnek a bőr- és lágyrész-infekciók és a vegyes aerob-anaerob hasi infekciók.

Az új származékok megjelenésével – részben a jobb klinikai hatékonyság, részben a rezisztencia kialakulásának megelőzése szempontjából – úgy tűnik, hogy szétválik az elsősorban Gram-negatív, illetve elsősorban Gram-pozitív kórokozókra ható származékok indikációs területe. Feltehetően jobban meg tudjuk őrizni e kiváló antibiotikumok klinikai értékét, ha az adott klinikai situációban a leghatékonyabbnak tartott származékot választjuk.

A fenti gondolatok jegyében a következőkben röviden áttekintem a legfontosabb klinikai szindrómák fluorokinolon-kezelésének jellemzőit.

2. TÁBLÁZAT

A fluorokinolonok klinikai alkalmazása	
Származék	Jelenleg törzskönyvezett indikációk*
Nalidixsav, oxolinsav (1. generációs)	Gram-negatív baktérium okozta alsó húgyúti infekció
Norfloxacin (2. generációs)	Gram-negatív baktérium okozta húgyúti infekció, Gram-negatív baktérium okozta enteritis
Ofloxacin, ciprofloxacin (2. generációs)	Gram-negatív baktérium okozta szisztémás infekció
Levofloxacin (3. generációs)	légtúti infekció (otthon szerzett), húgyúti infekció
Moxifloxacin (4. generációs)	otthon szerzett légtúti infekció

*A jelenlegi törzskönyvezési szemlélet szerint egy antibiotikum abban az indikációban használható, amelyikben alkalmazását a gyógyszerhatóságok a megfelelő klinikai vizsgálatok alapján jóváhagyták. Ez természetesen nem jelenti azt, hogy egy antibiotikum más infekció kezelésében nem hatásos, csupán azt, hogy a gyógyszergyár az adott indikációban bizonyította a gyógyszer hatékonyságát, egyéb indikációban is feltehetően hatékony, de ez nem bizonyított.

Húgyúti infekciók

Gyakorlatilag az összes fluorokinolon-származék alkalmas mind a komplikált, mind a nem komplikált infekciók kezelésére. A nalidixsav és az oxolinsav adása már nem javasolt. A legtöbb tapasztalat a 2. generációs készítményekkel gyűlt össze: nem komplikált cystitisekben a háromnapos kezelés megfelelő terápiás eredményt biztosít. Alkalmazásuk feltehetően tovább nő a nem szövődményes infekciókban, miután az ebben a klinikai képben gyakran használt szulfametoxazol/trimetoprim ellen a leggyakoribb kórokozó, az *Escherichia coli* rezisztenciája megközelíti a 30%-ot. Komplikált infekciókban a javasolt kezelési időtartam átlagosan 10–14 nap, de indokolt esetben a fluorokinolonok 4–8 héten keresztül is biztonságosan adhatók. Előnyös tulajdonságuk, hogy megfelelő szintet érnek el a prosztatában, ennek gyakorlati előnye kettős: alkalmazható krónikus bakteriális prostatitisek kezelésében, illetve húgyúti fertőzések kezelése során kisebb a prostata fertőződésének valószínűsége.

Figyelemre méltó, hogy az utóbbi években az *E. coli* fluorokinolon-rezisztenciájának növekedését észleljük, jelenleg körülbelül 5% körüli. Ez még ugyan kisfokú rezisztencia, de szükségessé teszi a rezisztencia alakulásának monitorozását. Húgyúti fertőzések kezelése során terápiás kudarc leginkább a *P. aeruginosa*-, a staphylococcus- vagy enterococcusinfekció esetén várható.

Szexuális úton közvetített betegségek

A fluorokinolonok kiválóan hatnak a *N. gonorrhoea* ellen, egy dózis 97%-os eradikációs rátával jár a nem komplikált gonorrhoea kezelésében. *Chlamydia tra-*

chomatis okozta infekciókban az ofloxacin hétnapos alkalmazása 97%-os gyógyulási arányt biztosít; a ciprofloxacin kevésbé aktív.

Légúti infekciók

Az otthon szerzett felső légúti infekciók (sinusitis, otitis) akut formáiban a 2. generációs fluorokinolonok – marginális pneumococcus-ellenes aktivitásuk miatt – nem ajánlottak első vonalbeli antibiotikumként (19). Krónikus vagy recidiváló, szövődményes kórképekben nagyobb arányú a Gram-negatívok és az anaerobok kóroki szerepe, ezekben alkalmazásuk szóba jön. A 3. és a 4. generációs származékok egyértelműen ajánlottak, ha a *Streptococcus pneumoniae* a penicillinnel szemben nagyfokú rezisztenciát mutat (MIC >4 mg/l).

A ciprofloxacin speciális indikációs területe a *Pseudomonas aeruginosa* okozta malignus otitis externa.

Tonsillopharyngitisek kezelésére a fluorokinolonok nem ajánlottak.

Az otthon szerzett pneumoniák esetén terápiás gondot okoz a *Streptococcus pneumoniae* utóbbi két évtizedben jelentőssé váló rezisztenciája a β -laktámokkal, a makrolidokkal és a tetracyclinekkel szemben. Figyelembe véve azt a tényt, hogy a klasszikus bakteriális pneumonia és az intracelluláris kórokozók által kiváltott tüdőgyulladás klinikai képe nem különíthető el egyértelműen, valamint azt, hogy a β -laktámok nem hatnak az utóbbiakra, érthető, hogy a 3. és a 4. generációs fluorokinolonok egyre inkább használt gyógyszerek ebben a kórképben (20). A jelenlegi ajánlás szerint a respirációs fluorokinolonok alternatív antibiotikumként javasoltak a pneumonia minden formájában, kivéve a 65 évnél fiatalabb, alapbetegséggel nem rendelkező betegek enyhe pneumóniájában (21).

Nosocomialis pneumoniák kezelésében a 2., 3. és 4. generációs fluorokinolonok szintén alternatív gyógyszerek. Intenzív osztályos ellátást igénylő, illetve ezen belül az intubált betegeknél fellépő pneumonia kezelésében a fluorokinolonok csak más antibiotikummal együtt, kombinációban javasoltak (22).

A krónikus bronchitisek akut exacerbációinak kezelésében a fluorokinolonok világszerte elfogadott alternatív gyógyszerek. A korai formákban inkább a légúti kinolonok (23), a súlyos, már bronchiectasiával járó formákban inkább a jobb Gram-negatív-ellenes aktivitással rendelkező ciprofloxacin választandó.

A fluorokinolonok alapvető előnye a pneumococcusok okozta légúti fertőzések kezelésében az, hogy nincs keresztrezisztencia a többi antibiotikummal, önmagában lefedi az otthon szerzett pneumonia teljes kórokozóspektrumát, súlyosabb esetekben monoterápiát biztosít a β -laktám-makrolid kombináció helyett, és a parenterális adás helyett per os kezelést tesz lehetővé, ennek összes finánciális következményével együtt.

A terápia során a meghatározott vagy gyanított kórokozóra legjobban ható fluorokinolon-származékot célszerű választani.

Bőr- és lágyrész-infekciók

Staphylococcus vagy streptococcus okozta súlyos bőr- és lágyrész-infekció kezelésére nem ajánlottak a fluorokinolonok. A diabeteses láb kezelésében (többnyire kombinációban), az enyhébb posztoperatív bőrinfekciók kezelésére szóba jönnek, de nem tartoznak az elsőnek választandó antibiotikumok közé. A meticillin-rezisztens staphylococcusokra nem hatnak.

Osteomyelitis

A csontszövetbe viszonylag jól bejutó és per os is alkalmazható fluorokinolonok alkalmasak a bakteriális osteomyelitisek kezelésére. A több hónapos per os kezelés éppen olyan eredményt hoz, mint a parenteralis terápia. Terápiás kudarccal elsősorban protézishez kapcsolódó *Pseudomonas aeruginosa*-, illetve staphylococcusinfekciókban kell számolni. Staphylococcusinfekciókban előnyös lehet a fluorokinolon-rifampicin kombináció.

Intraabdominalis infekciók

Cholecystitisek, szekunder peritonitisek kezelésében a 2. generációs fluorokinolonok kiterjedten alkalmazott vegyületek. Szekunder peritonitisben mint vegyes aerob-anaerob infekcióban a fluorokinolonokat kombinálni kell metronidazollal vagy clindamycinnel. Az

elért klinikai eredmények azonosak a más antibiotikumokkal kezelt betegeknel észleltekkkel.

Enterális fertőzések

A 2. generációs fluorokinolonok megbízható hatású vegyületek az *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* spp. okozta fertőzések kezelésében. Az esetek jelentős részében sikerrel használhatók salmonellahordozás megszüntetésére. Rezisztenciával e körképben alig kell számolni.

Szepszis

A fluorokinolonok az ismeretlen eredetű szepszisek kezelésében önmagukban nem javasoltak. Ennek oka, hogy a 2. generációs származékok Gram-pozitív-ellenes klinikai hatékonysága kiszámíthatatlan, valamint az is, hogy a nosocomialis Gram-negatív patogének rezisztenciája ma már elég nagy a fluorokinolonokkal szemben ahhoz, hogy az empirikus monoterápiára ne javasoljuk e származékokat. A szepszis empirikus kezelésében, ha súlyos a beteg állapota, ma egyre inkább terjed a kombinált kezelés alkalmazása mindaddig, amíg javulás nem észlelhető, vagy amíg a kórokozó identifikálásával célzott terápiára nem nyílik lehetőség. A fluorokinolonokat elsősorban β -laktámokkal célszerű kombinálni, az additív antibakteriális hatás javíthatja a terápia hatásfokát. Az elmondottak a neutropeniás betegek lázas állapotának kezelésére is vonatkoznak.

IRODALOM

1. Andriole VT (ed). The quinolones. Academic Press; 1998.
2. Emmerson AM, Jones AM. The quinolones: decades of development and use. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(Suppl1):13-20.
3. Scheld MW. Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factors. *Emerging Inf Dis* 2003;9:1-9.
4. Drummond MF, Becker DL, et al. An economic evaluation of sequential iv/po moxifloxacin therapy compared to iv/po Co-amoxiclav with or without clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2003;124:526.
5. Solomkin JS, Reinhart HH, et al. Results of a randomised trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intraabdominal infections. *Ann Surg* 1996;223:303.
6. Wise R. Maximising efficacy and reducing the emergence of resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(Suppl1):37.
7. Andriole VT. Quinolones. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ (eds.). Antibiotic and Chemotherapy. 8th edition. Churchill Livingstone; 2003. p. 349-73.
8. Andersson M, MacGowan AP. Development of the quinolones. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(Suppl1):1-11.
9. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Inf Dis* 1998;26:1.
10. Forrest A, et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents and Chemother* 1993;37:1073.
11. Turnidge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Drugs* 1999;58(Suppl2):29.
12. Thomas JK, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:521.
13. Lim S, Bast D, et al. Antimicrobial susceptibility breakpoints and first-step parC mutations in *Streptococcus pneumoniae*: redefining fluoroquinolone resistance. *Emerg Inf Dis* 2003;9:833.
14. Blondeau J, Hansen G, et al. Comparative minimal inhibitory (MI) and mutant prevention (MP) concentrations of gatifloxacin, garenoxacin, levofloxacin and moxifloxacin against 307 clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* (SP). *Clin Microbiol Inf* 2003;9(6):abstract1552. (13th ECCMID, 2003).
15. Ball P. Adverse drug reactions: implication for the development of fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(Suppl1):21-7.
16. Blum MD, Graham DJ, McCloskey CA. Temafloxacin syndrome: a review of 95 cases. *Clin Inf Dis* 1994;18:946.
17. Chen HJ, Bloch KJ, Maclean JA. Acute eosinophilic hepatitis from trovafloxacin. *N Eng J Med* 2000;342:359.
18. Davis R, Markham A, Balfour JA. Ciprofloxacin: an updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability. *Drugs* 1996;51:1019.
19. Füll-orr-gészeteti Szakmai Kollégium, Infektológiai Szakmai Kollégium. Az akut rhinosinuszitisek kezelése. Útmutató. *Infektológiai különszám*, 2003. p. 26.
20. Appelbaum PC, Klepser ME. Role of the new fluoroquinolones against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Inf Dis Clin Practice* 1999;8:374.
21. Infektológiai és Pulmonológiai Szakmai Kollégium. Az otthon szerzett pneumoniák antibiotikum-kezelése. Útmutató. *Infektológiai különszám*, 2003. p. 38.
22. Infektológia és Pulmonológiai Szakmai Kollégium. Nosocomiális pneumoniák antimikrobás kezelése felnőtteknél. Útmutató. *Infektológiai különszám*, 2003. p. 50.
23. Lorenz J, Thate-Waschke I-M, et al. Treatment outcomes in acute exacerbations of chronic bronchitis: comparison of macrolides and moxifloxacin from the patient perspective. *J Int Med Res* 2001;29:74.