

# Garenoksasinin Alt Solunum Yolu Patojenlerine In Vitro Etkinliği

Güneş Şenol<sup>1</sup>, Onur Fevzi Erer<sup>2</sup>, Serir Aktoğu-Özkan<sup>2</sup>

**Özet:** Garenoksasin (T-381ME, BMS-284756) klinik çalışmaları sürdürülen geniş spektrumlu des-F(6) kinolondur. Bu çalışmada, toplum kökenli alt solunum yolu infeksiyonu olan hastalarımızdan izole edilen *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Haemophilus influenzae* kökenlerinde garenoksasinin in vitro etkinliği diğer bir solunum kinolonu olan levofloksasin ile karşılaştırılmalı olarak incelenmiştir. Antibiyogramlar NCCLS'e uygun olarak disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır. Levofloksasin direnci bulunan üç *S. pneumoniae* izolatından biri garenoksasin direnci göstermiştir. Laktamaz üreten veya üretmeyen hiçbir *M. catarrhalis* ve *H. influenzae* izolatında garenoksasin direnci saptanmamıştır. Garenoksasinin bölgemizdeki *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* kökenlerinde in vitro iyi bir etkinliği olduğu; ancak, bu sonuçların klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Garenoksasin, levofloksasin, toplum kökenli alt solunum yolu infeksiyonları, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*.

**Summary:** In vitro activity of garenoxacin to lower respiratory tract pathogens. Garenoxacin (T-381ME, BMS-284756) is a broad spectrum des-F(6) quinolone under clinical investigation. In this study, garenoxacin susceptibility was studied in vitro against *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* ve *H. influenzae* strains isolated from community-acquired lower respiratory tract infections in comparison to another respiratory quinolone, levofloxacin. Antibigrams were done by disk diffusion method according to NNCLS. One of three levofloxacin-resistant *S. pneumoniae* isolates was showed garenoxacin resistance. Garenoxacin resistance was not detected in any *H. influenzae* and *M. catarrhalis* isolates neither  $\beta$ -lactamase nor non-producers. It is concluded that garenoxacin has good activity against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis* in our region, however, these results should be supported with clinical trials.

**Key Words:** Garenoxacin, levofloxacin, community-acquired lower respiratory tract infections, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*.

## Giriş

Toplum kökenli alt solunum yolu infeksiyonları (TKASYİ) diğer tüm toplum kökenli infeksiyonlar içinde mortalite ve morbite açısından ilk sıralarda yer almaktadır (1). Uygun sağaltım hastalığın hem süresini hem de mortaliteyi etkilediğinden seçilecek ilaçlar önemlidir. *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Haemophilus influenzae* toplum kökenli alt solunum yolu infeksiyonlarının (TKASYİ) en sık karşılaşılan bakteriyel etkenleridir (1-4). Bakteriyel TKASYİ sağaltımında sıklıkla  $\beta$  laktam antibiyotikler, makrolid ve kinolon grubu antimikrobiyaller kullanılmaktadır (1,5,6). Garenoksasin (T-381ME, BMS-284756) TKASYİ'nin sağaltımı için klinik çalışmaları sürdürülen geniş spektrumlu des-F(6) kinolondur. Yapılan in vitro çalışmalarda birçok patojene karşı iyi etkinlik göstermiştir (7-14).

Bu çalışmada, ülkemizde henüz klinik kullanıma girmemiş olan bu yeni kinolonun TKASYİ olan hastalarımızdan izole edilen *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* ve *H. influenzae* köken-

lerinde in vitro duyarlılığı diğer bir solunum kinolonu olan levofloksasin ile karşılaştırılmalı olarak incelenmiştir.

## Yöntemler

İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2004-Haziran 2004 tarihleri arasında TKASYİ tanısı almış hastalardan izole edilen *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* ve *H. influenzae* kökenlerinin levofloksasin ve garenoksasin direnç testleri çalışılmıştır.

*M. catarrhalis* ve *H. influenzae* için ardısıra gelen hastalardan izole edilen kökenler; *S. pneumoniae* için ise penisiline karşı duyarlı ve dirençli kökenler arasındaki farkın test edilebilmesi amacıyla, ardısıra izole edilen penisiline duyarlı ve dirençli kökenler toplanmıştır.

Toplanan izolatların iki kez subkültürü yapılarak saf kültürleri elde edilmiştir. Bakterilerin tanımlanmasında yarı otomatik tanımlama kiti (Crystal BD BBL, Becton-Dickenson and Company, Sparks, USA) kullanılmıştır.  $\beta$ -laktamaz üretimi nitrocefim yöntemi (Nitrocefim sticks, Oxoid, Hampshire, England) ile test edilmiştir. Duyarlılık testlerinde 5  $\mu$ g'lık garenoksasin ve levofloksasin diskleri (BD BBL, Maryland, USA) kullanılarak NCCLS disk difüzyon standartları uygulanmıştır (9,15,16).

Pnömonoklarda penisilin orta ve yüksek düzey direncinin belirlenmesi için disk difüzyonda oksasilin zon çapı 20 mm ve

(1) İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir

(2) İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği, İzmir

**Tablo 1. Levofloksasin ve Garenoksasine Dirençli Bulunan *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* ve *H. influenzae* İzolat Sayıları**

|               | <i>S. pneumoniae</i> (n=18) |                       |                         | <i>M. catarrhalis</i> (n=23) |                    | <i>H. influenzae</i> (n=20) |                     |
|---------------|-----------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------|
|               | P Duyarlı (n=8)             | P Orta Dirençli (n=7) | P Yüksek Dirençli (n=3) | $\beta$ la + (n=14)          | $\beta$ la - (n=9) | $\beta$ la + (n=1)          | $\beta$ la - (n=19) |
| Levofloksasin | -                           | 1                     | 2                       | -                            | -                  | -                           | -                   |
| Garenoksasin  | -                           | 1                     | -                       | -                            | -                  | -                           | -                   |

P duyarlı: Penisilin MIC <0.1 µg/ml; P orta dirençli: Penisilin MIC, 0.01-1.0 µg/ml; P yüksek dirençli: Penisilin MIC > 2 µg/ml.  
 $\beta$  la+ :  $\beta$ -laktamaz olumlu,  $\beta$  la - :  $\beta$  laktamaz olumsuz.

üstünde olan kökenlerde penisilin Etest® (AB Biodisk, Solna, Sweden) çalışılmıştır.

Kontrol kökeni olarak *S. pneumoniae* ATCC 49619 ve *H. influenzae* ATCC 49247 kullanılmıştır.

### Sonuçlar

Çalışmaya alınan 18 *S. pneumoniae*, 20 *H. influenzae* ve 23 *M. catarrhalis* olmak üzere toplam 61 izolatın levofloksasin ve garenoksasin dirençleri Tablo 1’de verilmiştir.

Çalışmamızda, sadece bir kökende garenoksasin direnci izlenmiştir. Garenoksasin direnci izlenen izolat aynı zamanda orta düzey penisilin ve levofloksasin direnci göstermiştir. Yüksek düzey penisilin direnci gösteren üç izolatın ikisinde levofloksasine direnç izlenirken garenoksasine duyarlı bulunmuşlardır.  $\beta$ -laktamaz üreten veya üretmeyen *M. catarrhalis* ve *H. influenzae* izolatlarında garenoksasine ve levofloksasine direnç saptanmamıştır.

### İrdeleme

Solunum yolu kinolonlarının geliştirilmesi TKASYİ tedavisinde önemli bir gelişmedir. Özellikle klasik kinolonlara direnç gösteren pnömokokların neden olduğu pnömonilerin tedavi başarı oranları artmıştır. Kinolonların ülkemizde Toraks Derneği’nin 2001 yılında yayımlanan uzlaşma raporunda grup 3b hastalarda empirik olarak kullanılması uygun görülmekte; ancak ABD’de ATS rehberinde grup 2’de, IDSA rehberinde ise son aylarda antibiyotik almış grup 1 hastalarında verilmesi önerilmektedir (1,5,6).

Garenoksasin son geliştirilmiş solunum yolu kinolonlarından biri olarak, şu anda molekülünün bulunduğu Japonya’da faz III klinik çalışmaları devam etmekte, ABD’de ise klinik çalışmaları bitirilmiş ve FDA tarafından dosyası incelenmektedir (18).

Dünyada garenoksasinin değişik bakteriyel ajanlara karşı etkinliğinin araştırıldığı birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda bu yeni kinolonun solunum yolu patojenlerine karşı aktivitesi incelenmiştir. *Haemophilus* ve *Moraxella* kökenlerinde diğer solunum yolu kinolonları olan levofloksasin, gatifloksasin, sparfloksasine yakın, bazen daha da başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Perez-Vazquez ve arkadaşları (14)’nin çalışmalarında kinolon direnci gösteren veya göstermeyen *H. influenzae* kökenlerinde garenoksasin aktivitesinin levofloksasin ve diğer solunum yolu kinolonlarıyla benzer olduğu belirtilmiştir. SENTRY antimikrobiyal sürveys programının Avrupa,

Kanada ve ABD bölümü sonuçlarının verildiği Biedenbach ve arkadaşları (9)’nın yayınında da *Moraxella* ve *Haemophilus* kökenlerinde levofloksasine ve garenoksasine dirençli kökenle karşılaşılmadığı bildirilmektedir. Fung-Tomc ve arkadaşları (7)’nin garenoksasinin birçok patojene karşı etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarında, bu antibiyotiğin etkinliği, *H. influenzae* kökenleri için levofloksasinle aynı, *M. catarrhalis* kökenleri için biraz daha iyi bulunmuştur. Asya-Pasifik bölgesinde kinolona dirençli *Moraxella* ve *Haemophilus* kökenleri dünyanın diğer bölgelerine oranla daha yüksektir (19). Bununla birlikte, SENTRY programının Asya-Pasifik bölümünde elde edilen verilerin tartışıldığı Christiansen ve arkadaşları (13)’nin çalışmasında 1 341 *H. influenzae* ve 600 *M. catarrhalis* kökeni garenoksasin ve levofloksasine duyarlı bulunmuşlardır. *Moraxella* ve *Haemophilus* kökenlerinde kinolon direnci pek beklenmese de literatürde levofloksasine dirençli izolatlar ve buna bağlı tedavi başarısızlıkları yayımlanmıştır. Bu nedenle bu kökenlerin de kinolon dirençlerinin izlenmesinin gerekliliği bildirilmektedir (20,21).

Solunum yolu patojenleri arasında, antibakteriyel direnç ve klinikte izlenen tedavi başarısızlıklarıyla asıl sorun yaratan *S. pneumoniae*’dir; SENTRY programının Asya-Pasifik bölümünde 1486 izolat içinde %2 levofloksasin direnci izlenirken garenoksasine tüm izolatlar duyarlı bulunmuşlardır (13). İlginç olarak bu çalışmada, aynı programın Avrupa-Amerika bölümünden farklı olarak pnömokoklarda kinolon direnci ile penisilin direncinin ilişkili olduğu belirtilmiştir (9). Ancak, bu ilişki başka çalışmalarla desteklenmemektedir (7,10,11,22). SENTRY programının Kuzey Amerika bölümünde ise değişik direnç mekanizmalarına sahip kökenlerde bile kinolonlar oldukça etkin bulunmuşlardır. Duyarlılık oranları arasında pek fark olmasa da, solunum yolu patojenlerine karşı, garenoksasin, levofloksasine göre daha düşük MIC<sub>90</sub> değerleri göstermiştir (12). Pankuch ve arkadaşları (10)’nın kinolonların anti-pnömokoksik aktivitelerini inceledikleri çalışmalarında, kinolona duyarlı ve dirençli pnömokoklar arasında in vitro en etkili kinolon olarak garenoksasin saptanmıştır. Benzer şekilde, Noviello ve arkadaşları (11) solunum yolu patojenlerinin antibiyotiklere duyarlılıklarını araştırdıkları çalışmalarında da kinolon olan veya olmayan birçok antibiyotik arasında *Moraxella*, *Haemophilus* ve pnömokoklar için, en etkin antibakteriyel ajanın garenoksasin olduğunu bildirilmişlerdir. İspanya’dan yayımlanan çok merkezli bir çalışmada erişkinlerden elde edilen 203 *S. pneumoniae* kökeninde %2 levofloksasin direnci

gözlenirken garenoksasine karşı dirençli köken saptanmamıştır (22).

Yurt içi çalışmalarda dünya literatürüne benzer şekilde *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* kökenlerinde kinolon direncine pek rastlanmamaktadır (23-26). Pnömonoklarda yüksek düzey penisilin direnci %5'in altındadır (27-30). Kinolon direnci ise çoklu dirençli pnömokok kökenlerinde özellikle penisilin dirençlilerde %14'e varan oranlarda bildirilmektedir. Kinolon direnci daha çok siprofloksasine karşı izlenmektedir (26,28, 29,31,32). Çalışmamızda, levofloksasin direnci gösteren üç kökenden ikisinin izole edildiği hastalar son altı ayda KOAH nedeniyle en az bir kez hastaneye yatmış; yatarak veya ayakta en az bir kez levofloksasin tedavisi verilen hastalardır. Bir levofloksasine dirençli pnömokok kökeninin izole edildiği hasta hastanemize ilk kez yatırılmıştır ve önceki kinolon kullanımını konusunda bilgi edinilememiştir. Garenoksasin direnci, bir ay önce 10 gün süreyle levofloksasin kullanımı olan hastadan izole edilen pnömokok kökeninde saptanmıştır. Bu bulgu, toplumda düşük düzeyde rastlanılan kinolon direncinin seçilebileceğini ve klinik kullanıma girmemiş bir kinolon için bile dirençli fenotipler oluşturabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Sonuç olarak, bu yeni kinolon antibiyotiğin bölgemizdeki *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* kökenleri üzerine in vitro iyi bir etkinliği olduğu söylenebilir. Ancak, bu sonuçların klinik çalışmalar ile desteklenmesi gereklidir. Yakın gelecekte ülkemizde de pazarlanması olası bu yeni kinolonun tedavi protokollerindeki yerinin belirlenebilmesi için klinik ve laboratuvar tabanlı çalışmalar ile birlikte, maliyet-yarar analizinin yapılması uygun olacaktır.

### Kaynaklar

- Toraks Demeği. Toplum kökenli pnömoniler tanı ve tedavi rehberi. *Toraks Derg* 2002; 3(Suppl 3): 1-35
- Donowitz GR, Mandell GR. Acute pneumoniae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 619-37
- Reynolds HY. Chronic bronchitis and acute infectious exacerbations. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 608-18
- Şenol G, Eriş FN. Akciğer enfeksiyonlarında *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Streptococcus pneumoniae* suşlarının izolasyon oranları ve antibiyotiklere direnci. *Toraks Derg* 2000; 1(1): 46-9
- Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Musher DM, Whitney C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 2003; 37(1): 1405-33
- Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Official Statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54
- Fung-Tomc JC, Minassian B, Kolek B, et al. Antibacterial spectrum of a novel des-fluoro(6) quinolon, BMS-284756. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(12): 3351-6
- Gales A, Sader H, Jones RN. Activities of BMS 284756 (T-3811) against *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae* isolates from SENTRY antimicrobial surveillance program medical centers in Latin America. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(5): 1463-6
- Biedenbach DJ, Jones RN, Pfaller MA. Activity of BMS284756 against 2681 recent clinical isolates of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000) in Europe, Canada and United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 39: 245-50
- Pankuch GA, Nagai K, Davies TA, Jacobs, Appelbaum PC. Antipneumococcal activity of BMS 284756 compared to those of six other agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(1): 251-4
- Noviello S, Ianniello F, Leone S, Esposito S. Comparative activity of garenoxacin and other agents by susceptibility and time-kill testing against *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* and respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 869-72
- Jones RN, Biedenbach DJ. Comparative activity of garenoxacin (BMS 284756), a novel desfloroquinolone, tested against 8331 isolates from community-acquired respiratory tract infections: North American results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1999-2001). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45 (4): 273-8
- Christiansen KJ, Bell JM, Turnidge JD, Jones RN. Antimicrobial activities of garenoxacin (BMS 284756) against Asia-Pacific region clinical isolates from the SENTRY Program, 1999-2001. *antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(6): 2049-55
- Perez-Vazquez M, Federico R, Aracil B, Canton R, Campos J. In vitro activities of garenoxacin (BMS-28456) against *Haemophilus influenzae* isolates with different fluoroquinolone susceptibilities. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(11): 3539-41
- NCCLS. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests*. Fourteenth Informational Supplement. NCCLS Document M100-S14. Wayne, Pennsylvania: NCCLS, 2004
- Anderegg TR, Biedenbach DJ, Jones RN. Re-evaluation of quality control guidelines for gatifloxacin and garenoxacin (BMS 284756) when susceptibility testing *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46(2): 147-50
- Jones RN, Gordon KA, Biedenbach DJ. Comparisons of the in vitro susceptibility testing results for garenoxacin using six different national methods: report from the garenoxacin international bridging study. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(2): 258-65
- Schering-Plough News Release. Toyama and Schering-Plough in letter of intent for garenoxacin quinolone antibiotic (www.schering-plough.com/schering\_plough/news/release.jsp?releaseID=510158)
- Turnidge J. Epidemiology of quinolone resistance. Eastern hemisphere. *Drugs* 1995; 49(Suppl 2): 43-7
- Bastida T, Vazquez MP, Campos J, Cortes-Letget MJ, Roman F, Tubau F, et al. Levofloxacin treatment failure in *Haemophilus influenzae* pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(11): 1475-8
- Biedenbach DJ, Jones RN. Five-year analysis of *Haemophilus influenzae* isolates with reduced susceptibility to fluoroquinolones: prevalence results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46(1): 55-61
- Morosini MI, Loza E, Campo R, Almaraz F, Baquero F, Canton R. Fluoroquinolon-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Spain: activities of garenoxacin against clinical isolates including strains with altered topoisomerases. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(8): 2692-5
- Çöplü N, Aktepe OC, Uluutku S, Güvener E. In vitro MIC determination of *Haemophilus influenzae* strains using E-test. *Turk J Med Sci* 2001; 31(3): 205-8
- Özerol Hİ, Aşgın N, Durmaz B, Kalcıoğlu MT. Sağlıklı kişilerde, *Moraxella catarrhalis*'in nazofaringial taşıyıcılığı ve antimikrobial yallere duyarlılığı. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2001; 8(2): 80-3
- Zarakolu P, Soyletir G, Gur D, Unal S. Antimicrobial resistance patterns of respiratory pathogens: a local report from Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9(12): 1257-8
- Budak F, Gür D. Klinik örneklerden izole edilen *Haemophilus influenzae* suşlarının çeşitli antimikrobik ilaçlara in-vitro duyarlı-

- lığı. *Mikrobiyol Bül* 2003; 37(1):19-25
27. Şenol G, Erer OF, Biçmen C, Aktoğu S. Alt solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen *S. pneumoniae* suşlarının penisiline karşı direnç oranları. *Toraks Derg* 2001; 2(3): 10-5
28. Erdem H, Öncül O, Çavuşlu Ş, Paş A. Sivas bölgesinde hastalık etkeni pnömokoklarda direnç. *Klimik Derg* 2002; 15(2): 46-8
29. Gülay Z, Atay T, Biçmen M, Yuluğ N. *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibakteriyel ajanlara duyarlılığı. *Dokuz Eylül Üniv Tıp Derg* 2001; 15(3): 261-4
30. Gur D, Ozalp M, Sumerkan B, Kaygusuz A, Toreci K, Koksall I, Over U, Soyletir G. Prevalence of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pyogenes*: results of a multicentre study in Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19(3): 207-11
31. Yenişehirli G, Şener B. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinde izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci ve serotip dağılımı. *Mikrobiyol Bül* 2003; 37(1): 1-11
32. Şener B, Gür D, Sümerkan B, Koç AN, Günalp A, Ünal S, Akalın HE. *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes*'in çeşitli antibiyotiklere karşı in-vitro duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bül* 1996; 30(2): 129-37