

Roksitromisin ve Klinik Kullanımı

Halûk Eraksoy

Giriş

Makrolid antibiyotikler 30 yılı aşkın bir süreden beri bütün dünyada kullanılmaktadır. En güvenli antimikrobik ajan sınıflarından biri olarak saygınlık kazanmışlardır. Özellikle çocuklarda ve penisilin alerjisi olan hastalarda solunum yolu infeksiyonlarının ve deri infeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Ayrıca *Chlamydia* gibi mikroorganizmaların cinsel temasla bulaşan hastalıkların; *Legionella pneumophila* ve diğer *Legionella* türleri gibi mikroorganizmaların da toplumda edinilmiş ve birtakım nozokomiyal solunum yolu infeksiyonlarının etyolojisindeki önemlerinin anlaşılmasından sonra bu ajanlara duyulan ilgi son on yıl içinde daha da artmıştır (1).

Roksitromisin, üzerinde in vitro, farmakokinetik ve klinik yoğun araştırmaların yapıldığı yeni bir makroliddir. Bu yazıda piyasada bulunan birçok eritromisin tuzu ve esteri, spiramisin ve troleandomisin gibi diğer makrolidler arasında roksitromisinin yeri gözden geçirilecektir.

Antibakteriyel Aktivite

Roksitromisin in vitro aktivitesi eritromisininkine çok benzeyen aside dayanıklı bir makroliddir. Geçerli dozaj programlarında kullanıldığında kolayca ulaşılabilen konsantrasyonlarda önemli solunum yolu patojenlerinden çoğunu inhibe etmektedir (2).

A grubundaki (*Streptococcus pyogenes*) ve B,C ve F gruplarındaki β -hemolitik streptokoklar ≤ 0.25 $\mu\text{g/ml}$ roksitromisin konsantrasyonlarında inhibe olurlar. *S. pneumoniae*'ye karşı aktivitesi de benzer biçimdedir. Infektif endokarditten sorumlu olan *S. mutans*, *S. sanguis*, *S. mitior* ve benzer viridans streptokok türleri de 1 mg/l'nin altında inhibe olmaktadır. Bununla birlikte plazmid aracılığıyla 23S RNA'yı adenilasyona uğratan enzimi oluşturarak eritromisine direnç kazanmış streptokoklar roksitromisine de dirençlidir (3).

Makrolidler stafilocok infeksiyonlarının tedavisinde ilk düşünülecek ajanlar olmamakla birlikte özellikle penisilin alerjisi olan poliklinik hastalarındaki hafif deri infeksiyonlarında da yaygın olarak kullanılırlar. Roksitromisin eritromisine duyarlı stafilocokları inhibe eder; ancak eritromisine dirençli suşları inhibe etmez. Metisiline dirençli stafilocoklar da makrolidlere dirençlidir. Roksitromisinin stafilocokların % 50'sini, kolayca ulaşılabilen doku düzeylerinde inhibe ettiği gösterilmiştir. Ancak incelenen suşların büyük bir bölümünü, toplum koşullarındaki deri infeksiyonlarından sorumlu olanlardan çok daha dirençli olan hastane suşları oluşturduğu için bu muhtemelen aşırı yüksek bir direnç oranıdır (4).

Roksitromisin penisiline dirençli olanlar da dahil olmak üzere *Staphylococcus epidermidis*'e karşı etkinliği eritromi-

sinden biraz daha azdır (5).

Makrolidlerin uygun bir tedavi seçeneği olduğu klinik önemi olan diğer bakteriler arasında *Mycoplasma pneumoniae*, *L. pneumophila* (6) ve *Chlamydia trachomatis* (7) gibi türler de oral ve vaginal anaerop mikroorganizmalar (8) gibi inhibe olurlar. Penisilinaz oluşturanlar da dahil olmak üzere *Neisseria gonorrhoeae* suşları, benzer bir inhibitör aktivite gösteren eritromisin ve josamisin gibi roksitromisine de duyarlı veya orta derecede duyarlıdır. *Neisseria meningitidis* ise roksitromisine orta derecede duyarlıdır. *Branhamella catarrhalis*, eritromisin, josamisin ve doksisisiklin gibi roksitromisine de oldukça duyarlıdır (9). Roksitromisin, *Haemophilus influenzae*'ye karşı eritromisin, josamisin, amoksisilin ve tetrasiklinde olduğu gibi değişken bir inhibitör aktivite sergilerse de MIC çoğu kez 8-16 $\mu\text{g/ml}$ gibi yüksek değerlere ulaşmaktadır (10).

Eritromisin gibi roksitromisin de *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas* gibi aerop Gram-negatif çomakları inhibe etmez (11). Roksitromisinin *Bacteroides fragilis*'e karşı anaerop aktivitesi değişkendir. İzole edilen suşların yarısı ≤ 4 mg/l ile inhibe olur; ancak klindamisin ve eritromisine dirençli suşlar roksitromisine de dirençlidir (8). Roksitromisinin *Campylobacter* türlerine karşı in vitro aktivitesi eritromisinden genellikle daha azdır (3). Roksitromisin ile inhibe olan diğer önemli türler *Bordetella pertussis* (12), *Corynebacterium diphtheriae* (11) ve *Pasteurella multocida* (13)'dir. Roksitromisinin 4 $\mu\text{g/ml}$ 'de *Mycobacterium tuberculosis*'i ve *M. chelonae* gibi atipik mikobakterilerin önemli bir bölümünü inhibe ettiği de gösterilmiştir (14).

Roksitromisin, diğer makrolid ajanlar gibi *S. pneumoniae*, streptokoklar ve stafilocokların üremesi üzerinde yetkin bir postantibiyotik süpresyon gösterir (15). Stafilocokların intraselüler öldürülmesini artırdığı da gösterilmiştir (16).

Bazı mikroorganizmalar üzerine eritromisinden biraz daha düşük in vitro aktivite göstermesine karşın makrofaj ve lökositler içine eritromisinden daha çabuk girer ve fagositer hücrelerin lizozomal komponentinde daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır (17). Makrolidlerin genellikle fagositer hücreler içinde canlı kalabilen mikroorganizmalara karşı kullanılmasından ötürü, roksitromisinin alveoler, peritoneal ve diğer makrofajların ve polimorfonükleer lökositlerin içine girmesi özel bir önem taşır. Bu, özellikle *Legionella* ve *Chlamydia* için geçerlidir. Deneysel infeksiyon çalışmaları, fındıkfaresi ve kobaylardaki *Mycoplasma* ve *Legionella* infeksiyonlarında roksitromisinin eritromisinden üstün olabileceğini göstermiştir (6). Roksitromisinin polimorfonükleer lökositlerin adezif ve kemotaktik aktivitelerini artırdığı da gösterilmiştir (18).

Roksitromisinin deneysel infeksiyon modellerinde toksoplazmik ensefalit (19) ve sifilis (20) gibi infeksiyonlarda iyi bir aktivite sergilediği gösterilmiştir.

Farmakokinetik

Eski makrolidlerin çocuklara ve erişkinlere günde dört kez verilmesinin gerekliliği sorun olmuştur. Genç erişkinlere

İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Infeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa - İstanbul
4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (18-20 Eylül 1990, Diyarbakır) bildirilmiştir.

verilen 150 mg roksitromisin deney koşullarına bağlı olarak 6.61 ile 7.9 mg/lit arasında değişen ortalama doruk konsantrasyonları [C_{max}] sağlamaktadır. 300 mg'lık dozlar ise 9.1-10.82 mg/lit'lik ortalama doruk konsantrasyonları oluşturmaktadır. Roksitromisin maksimum plazma konsantrasyonlarına verildikten 1.5-1.93 saat sonra [t_{max}] ulaşmaktadır (2). Yiyeceklerle alınması roksitromisinin biyoyararlanımını, doruk düzeylerini ve eliminasyon yarı ömrünü etkilememektedir (21). Çeşitli çalışmalarda 8.4 ile 15.5 saat arasında değiştiği bildirilmekle birlikte roksitromisinin yarı ömrünün 12 saat olduğu kabul edilebilir (2). 2.5 mg/kg verilen çocuklarda 5 mg/lit'lik ortalama doruk kan düzeyleri elde edilmiştir. 5 mg/kg'lık doz ise yaklaşık 15 mg/lit'lik ortalama doruk düzeyleri sağlamıştır (22). Yaşlı hastalarda yarı ömür uzamaktaysa da serum doruk düzeyleri önemli bir artış göstermemektedir ve ilaç için önemli bir birikme söz konusu değildir (23). Roksitromisin serum teofilin ve karbamazepin düzeylerinde önemli bir artışa neden olmaz (24).

Klinik Etkinlik

Roksitromisin ile klinik deneyim edinilen hastaların büyük bölümü üst ve alt solunum yolu infeksiyonu ve nongonokoksik cinsel temasla bulaşan hastalığı olan erişkinlerdir. Karşılaştırmalı olmayan pnömoni, akut ve kronik bronşit, akciğer apsesi ve bronşektazi gibi çeşitli patojenlere bağlı alt solunum yolu infeksiyonu çalışmalarında roksitromisin % 84-100 arasında klinik, % 91-95 arasında bakteriyolojik iyileşme sağlamıştır (2).

Karşılaştırmalı çalışmalarda alınan klinik ve mikrobiyolojik yanıtlar, günde iki kez 150 mg roksitromisinin alt solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde günde iki kez 1 gr eritromisin, günde bir kez 200 mg doksisisiklin, günde üç kez 500 mg veya 750 mg amoksisilin ve günde iki kez 1 gr sefradin ile eşdeğer olduğunu göstermiştir. Roksitromisin ile tedavi edilen olağan patojenlere bağlı pnömonide % 92, atipik pnömonide ise % 100'ü bulan bir klinik iyileşme söz konusudur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmelerinde alınan yanıt, diğer antibiyotiklerde olduğu gibi % 85 gibi daha düşük düzeylerde olmaktadır (2).

Genital infeksiyon çalışmalarında roksitromisine yanıt doksisisiklin ve diğer tetrasiklinlerle elde edilenler kadar iyidir. *Chlamydia* infeksiyonlarının roksitromisine yanıtı klinik sonuçlar arasında en dikkat çekici başarılarından birini oluşturmaktadır. Çeşitli açık ve karşılaştırmalı çalışmaların gösterdiğine göre günde iki kez 150 mg veya 300 mg roksitromisin akut veya kronik nongonokoksik üretrit, nongonokoksik cinsel temasla bulaşan infeksiyonlar ve servikovit tedavisinde % 93-99'lük bir klinik iyileşme sağlamaktadır. Bu iyileşme hızları günde iki kez 300 mg limesiklin ve günde bir kez 200 mg doksisisiklin ile sırasıyla % 98 ve % 89 olarak bildirilmiştir. Bakteriyolojik iyileşme hızları ise *C. trachomatis*'te % 97, *Ureaplasma urealyticum*'da % 88, *Mycoplasma hominis*'te % 73, *Gardnerella vaginalis*'te % 57'dir (2).

Streptokok ve stafilokoklara bağlı pyodermi, infeksiyöz dermatit ve bacak ülseri gibi deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında sağlanan % 79-100'lük klinik ve % 82-100'lük bakteriyolojik iyileşme hızı kontrol olarak kullanılan ajanlarınkine ulaşmıştır (2).

Pediyatrik hastalarda tonsillit, farenjit, süperinfekte rino-farenjit, pnömoksik pnömoni, impetigo, otitis media ve pyodermi gibi infeksiyonlarda roksitromisin uygulanmıştır (25). % 82.9-100 arasındaki klinik yanıt hızı, *S. pyogenes* ve *Staphylococcus aureus* için % 92.3-94.3 ve *S. pneumoni-*

ae için % 79.2 olmuştur. Ayrıca çoğu etyolojileri belli olmayan otit nedeniyle tedavi edilen az sayıdaki çocuk hastada yüksek bir başarı bildirilmiştir (26).

Yan Etkiler

Çok merkezli çalışmalarda günde iki kez 150 mg roksitromisin ile tedavi edilen 3000'e yakın erişkinde tolerans oldukça iyi bulunmuştur. % 4.1 oranında rastlanan yan etkiler çoğunlukla gastrointestinal sisteme ilişkindir; en sık görülenler bulantı, karın ağrısı ve diyare olmuştur. Yan etkiler, tüm hastaların yalnız % 0.9'unda ilacın kesilmesini gerektirmiştir. Önemli bir hematolojik veya renal toksisite ile karışılmamış ve hastaların % 1'inden azında karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklikler görülmüştür (27).

Dozaj ve İlaç Etkileşimleri

Tüm indikasyonlarda önerilen erişkin dozu günde iki kez yemekten önce 150 mg'dir. Çocuklara ise günde iki kez 2.5-5 mg/kg verilmesi önerilmektedir.

Teofilin ve karbamazepin alan hastalarda dozaj ayarlanması gerekmemektedir. Varfarin, ranitidin ve antasidlerle birlikte verilebilir (2).

Özetle, günde iki kez verilen roksitromisinin günde dört kez verilen eritromisinle aynı oranda güvenli ve etkili bir oral ajan olduğu gösterilmiştir. *S. pneumoniae*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* ve *L. pneumophila*'ya bağlı hafif alt solunum yolu infeksiyonlarında etkili olduğu kabul edilebilir. Duyarlı streptokok ve stafilokoklara bağlı deri infeksiyonlarında da etkilidir. Genital *Chlamydia* infeksiyonlarında ve *Mycoplasma* ve *Ureaplasma*'ya bağlı genital sistem infeksiyonlarında da özellikle yararlı olması beklenemez bir drogtur. Küçük çocuklarda roksitromisinin rolünü belirlemek için çalışmaların sürdürülmesi gerekmektedir. Şimdiki durumda otitis media için ilk akla gelecek droglar arasında değildir.

Kaynaklar

1. Neu HC. Antibacterial therapy: problems and promises, part II. *Hosp Pract* 1990; 25 (6): 181-94.
2. Young RA, Gonzales JP, Sorkin EM, Roxithromycin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1989; 37: 8-41.
3. Barry AL, Thornsberry C, Jones RN. In vitro activity of a new macrolide, A-56268, compared with that of roxithromycin, erythromycin and clindamycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 343-5.
4. Duval J, Acar JF, Cluzel R, Soussy CJ, Kizis MC, Chanal M. In vitro activity of roxithromycin against hospital bacteria: regression curve. *Br J Clin Pract* 1988; 42 (Suppl 55): 26-9.
5. Fleurette J, Brun Y, Coulet M, Forey F. A comparison of the in vitro activity of roxithromycin and five other macrolides on staphylococci. *Br J Clin Pract* 1988; 42 (Suppl 55): 13-4.
6. Hara K, Suyama N, Yamaguchi K, Kohno S, Saito A. Activity of macrolides against organisms responsible for respiratory infection with emphasis on Mycoplasma and Legionella. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (Suppl B): 75-80.
7. Dutilh B, Barbeyrac B, Laffetere C, Bebear C. Activite comparee in vitro d'un nouveau macrolide RU 28965 et de l'erythromycine vis-a-vis de Chlamydia trachomatis. *Pathol Biol (Paris)* 1986; 34: 445-7.
8. Dubreuil L. In-vitro compaison of roxithromycin and erythromycin against 900 anaerobic bacterial strains. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (Suppl B): 13-9.
9. Jones RN, Barry AL, Thornsberry C. In vitro evaluation of three new macrolide antimicrobial agents, RU 28965, RU 29065, and RU 29702, and comparisons with other orally administered

- drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 209-15.
10. Jorgensen JH, Redding JS, Howell AW. In vitro activity of the new macrolide antibiotic roxithromycin (RU 28965) against clinical isolates of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 921-2.
 11. Chantot JF, Bryskier A, Gasc JC. Antibacterial activity of roxithromycin: a laboratory evaluation. *J Antibiot* 1986; 39: 660-8.
 12. Kurzynski TA, Boehm DM, Rott-Petri JA, Schell RF, Allison PE. Antimicrobial susceptibilities of *Bordetella* species isolated in a multicenter pertussis surveillance project. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 137-40.
 13. Goldstein EJC, Citron DM, Vagvolggi AE, Finegold SM. Susceptibility of bite wound bacteria to seven oral antimicrobial agents, including RU-985, a new erythromycin: considerations in choosing empiric therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 556-9.
 14. Casal M. In vitro susceptibilities of mycobacteria to roxithromycin. *Br J Clin Pract* 1988; 42 (Suppl 55): 19-20.
 15. Kuenzi B, Segessenmann Ch, Gerber AU. Postantibiotic effect of roxithromycin, erythromycin, and clindamycin against selected Gram-positive bacteria and *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (Suppl B): 39-46.
 16. Yokota T, Bhattacharyya I. Synergy of bactericidal effect between roxithromycin and human leucocytes against *S. aureus*. *Br J Clin Pract* 1988; 42 (Suppl 55): 40-2.
 17. Carlier MB, Zenebergh A, Tulkens PM. Cellular uptake and subcellular distribution of roxithromycin and erythromycin in phagocytic cells. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (Suppl B): 47-56.
 18. Prieto JP, Minguez F, Ortega P, Corrales I, Ledesma V. Comparative study of the effects of roxithromycin and other macrolides on polymorphonuclear white cells in vitro. *Br J Clin Pract* 1988; 42 (Suppl 55): 38-9.
 19. Luft BJ, Hofflin J, Chen J, Remington JS. The activity of RU 28965, a macrolide, in the treatment of toxoplasmic encephalitis [abstract no. 1105]. In: *Program and abstracts of 26th Inter Science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (New Orleans). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1986.
 20. Lukehart SA, Baker-Zander SA. Roxithromycin (RU 965): effective therapy for experimental syphilis infection in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 187-90.
 21. Segre G, Bianchi E, Zanol G, Bartucci F, Sassella D. Influence of food on the bioavailability of roxithromycin versus erythromycin stearate. *Br J Clin Pract* 42 (Suppl 55): 55-7.
 22. Kafetzis DA, Krotzi-Laskari M, Tremblay D, Saint-Salvi B, Blanc F. Multiple dose pharmacokinetics in infants and children treated with roxithromycin. *Br J Clin Pract* 42 (Suppl 55): 58.
 23. Nilsen OG. Comparative pharmacokinetics of macrolides. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (Suppl B): 81-8.
 24. Saint-Salvi B, Tremblay D, Surjus A, Lefebvre MA. A study of the interaction of roxithromycin with theophylline and carbamazepine. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (Suppl B): 121-9.
 25. Bazet MC, Blanc F, Chumdermpadetsuk S, Fiessinger S, Kafetzis, Isa J, Le Go A, Renault M. Roxithromycin in the treatment of paediatric infections. *Br J Clin Pract* 1988; 42 (Suppl 55): 117-8.
 26. Casellas JM, Rodriguez HA, MacLoughlin GJF, Lanoel JL, Iribarren A. Efficacy of roxithromycin in the treatment of acute otitis media in infants. *Br J Clin Pract* 1988; 42 (Suppl 55): 113-4.
 27. Blanc F, D'Enfert JD, Fiessinger S, Lenoir A, Renault M, Rezvani Y. An evaluation of roxithromycin in adults. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (Suppl B): 179-83.