

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Φλουοροκινολόνες στη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας από *Streptococcus pneumoniae* Συχνότητα χορήγησης και ανάπτυξη αντίστασης

Η πνευμονία της κοινότητας αποτελεί τη σοβαρότερη λοίμωξη του αναπνευστικού που προκαλείται από το *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). Η εμπειρική θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει τη χορήγηση μιας κεφαλοσπορίνης β' γενιάς ή/και μιας μακρολίδης. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, έχει παρατηρηθεί επιταχυνόμενη ανάπτυξη στελεχών πνευμονιοκόκκου ανθεκτικών στα κοινά χημειοθεραπευτικά. Υπολογίζεται ότι το 40% των στελεχών *S. pneumoniae* παγκοσμίως δεν ανταποκρίνονται αποτελεσματικά στην κοινή αντιβιοτική αγωγή. Το φαινόμενο αυτό δημιούργησε την ανάγκη χορήγησης νέων, ισχυρότερων αντιμικροβιακών παραγόντων, μεταξύ των οποίων κεντρική θέση κατέχουν οι νεότερες κινολόνες. Η ιδιότητα των φλουοροκινολονών να αναστέλλουν τη βακτηριακή πρωτεϊνσύνθεση επιδρώντας σε δύο διαφορετικά ένζυμα (στην τοποϊσομεράση II και στην τοποϊσομεράση IV), σε συνδυασμό με τις ευνοϊκές φαρμακολογικές τους ιδιότητες, τις καθιστά ιδιαίτερα ελκυστικές, ώστε να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από πολυάριθμα στελέχη Gram(-) και Gram(+) μικροβίων, μεταξύ των οποίων και του *S. pneumoniae*. Αναδρομικές επιδημιολογικές μελέτες σε παγκόσμιο επίπεδο αποδεικνύουν μέχρι και επταπλασιασμό του αριθμού των συνταγογραφούμενων κινολονών την τελευταία δεκαετία. Ειδικά για τις λοιμώξεις του αναπνευστικού, η αύξηση φθάνει το 50%, με τα άτομα της τρίτης ηλικίας να αποτελούν την ομάδα στην οποία οι συγκεκριμένοι παράγοντες χορηγούνται συχνότερα. Παρά το γεγονός ότι στην Ελλάδα δεν έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών στρεπτοκόκκου στις νεότερες φλουοροκινολόνες, το φαινόμενο αποτελεί πραγματικότητα για πολλές περιοχές του κόσμου, σε ορισμένες από τις οποίες έχει διαπιστωθεί διπλασιασμός του ποσοστού των ανθεκτικών στελεχών σε σύντομο χρονικό διάστημα. Για το λόγο αυτόν, καθίσταται επιτακτική η ανάγκη καθορισμού ενδείξεων χορήγησης φλουοροκινολονών στις λοιμώξεις του αναπνευστικού, αφού κάτω από την πίεση της φυσικής επιλογής αυξάνεται η πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής από τα στελέχη του πνευμονιοκόκκου.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αναπνευστικές λοιμώξεις της κοινότητας αποτελούν ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα που καλούνται καθημερινά να αντιμετωπίσουν ιατροί πολλών ειδικοτήτων. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι το 1998 στις ΗΠΑ περίπου 84 εκατομμύρια ασθενείς επισκέφθηκαν τον ιατρό τους με συμπτώματα λοίμωξης των αναπνευστικών οδών και τα 45 εκατομμύρια έλαβαν για το λόγο αυτόν αντιβιοτική αγωγή.¹ Τόσο οι ιοί

όσο και τα βακτήρια μπορούν να προκαλέσουν λοίμωξη των αεροφόρων οδών, ωστόσο στην πρώτη περίπτωση η νόσος είναι αυτοπεριοριζόμενη, ενώ στη δεύτερη απαιτεί τη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής. Τα βακτήρια είναι υπεύθυνα, μεταξύ άλλων, για την πρόκληση παροξυσμών χρονίας βρογχίτιδας, οξείας παραρινοκολπίτιδας, οξείας μέσης ωτίτιδας και εξωνοσοκομειακής πνευμονίας ή «πνευμονίας της κοινότητας». Τα πλέον συνήθη παθογόνα που σχετίζονται με τις προαναφερθείσες λοιμώξεις είναι ο

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(2):151-158
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(2):151-158

**Α. Μπούτου,
Π. Αργυροπούλου-Πατάκα**

Μονάδα Αναπνευστικής Ανεπάρκειας,
Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου»,
Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη

Fluoroquinolones in the
treatment of community-acquired
pneumonia: Rates of prescription
versus emerging resistance of
pneumococci

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Πνευμονία της κοινότητας
S. pneumoniae
Φλουοροκινολόνες

Υποβλήθηκε 29.11.2005
Εγκρίθηκε 22.5.2007

στρεπτόκοκκος της πνευμονίας (*Streptococcus pneumoniae*), η μοραξέλλα η καταρροϊκή (*Moraxella catarrhalis*) και ο αιμόφιλος της ινφλουέντζας (*Haemophilus influenzae*) (πίν. 1), ενώ από τα άτυπα βακτήρια συνηθέστερα είναι το μυκόπλασμα της πνευμονίας (*Mycoplasma pneumoniae*), τα χλαμύδια της πνευμονίας (*Chlamydia pneumoniae*) και είδη λεγιονέλλας (*Legionella*).²

Πολυάριθμες ερευνητικές μελέτες, όπως η Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for Ketolide Telithromycin, έδειξαν ότι ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας εξακολουθεί να αποτελεί το σημαντικότερο παθογόνο των αναπνευστικών οδών, αναφορικά με την αντίσταση στην αγωγή, τη νοσηρότητα και τη θνητότητα.² Η πνευμονία της κοινότητας (community-acquired pneumonia, CAP) αποτελεί τη σοβαρότερη λοίμωξη που προκαλείται από αυτόν, αφού ετησίως 600.000 άτομα νοσηλεύονται με τη νόσο στις ΗΠΑ, ενώ η συγκεκριμένη παθογόνος κατάσταση αποτελεί την 6η κατά σειρά αιτία θανάτου μεταξύ των ηλικιωμένων.³ Η εμπειρική αντιμετώπιση της νόσου εδώ και δεκαετίες γίνεται με τη χορήγηση ενός β-λακταμικού αντιβιοτικού ή/και μιας μακρολίδης επί 7–10 ημέρες. Ωστόσο, η εκτεταμένη χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων έχει προκαλέσει την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών με επιταχυνόμενους ρυθμούς.^{4–8} Υπολογίζεται ότι 35–40% των στελεχών *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) στις ΗΠΑ είναι ανθεκτικά στην πενικιλίνη, ενώ από αυτά, περίπου το 60% παρουσιάζει υψηλή αντοχή (οριζόμενη ως απαιτούμενη MIC πενικιλίνης ≥ 2 mg/mL).⁹ Η ολοένα αυξανόμενη αντίσταση του πνευμονιοκόκκου στην πενικιλίνη συνδυάζεται με αυξανόμενη αντοχή και σε άλλα μη β-λακταμικά αντιβιοτικά, όπως η ερυθρομυκίνη, η κλινδαμυκίνη, η τετρακυκλίνη, η χλωραμφενικόλη και η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη.^{5,9,10}

Όπως είναι φυσικό, η Ελλάδα δεν θα μπορούσε να αποτελεί εξαίρεση στο φαινόμενο της ανάπτυξης μικροβίων

ανθεκτικών σε μεγάλο αριθμό αντιβιοτικών. Εκτεταμένη πολυκεντρική μελέτη, η οποία αναζητούσε την ύπαρξη αντίστασης πολλών κοινών παθογόνων στα ευρείας χρήσης αντιβιοτικά, πραγματοποιήθηκε κατά τα έτη 2000–2001. Κατά τη διάρκεια της εξετάστηκαν 1870 στελέχη *S. pneumoniae* από την Ελλάδα, τη Γαλλία, την Ιταλία, την Ισπανία, τη Μεγάλη Βρετανία και τη Γερμανία. Η αντίσταση αυτών στην πενικιλίνη κυμαινόταν από 56,7% (Γαλλία) μέχρι 6,7% (Μ. Βρετανία), με τη χώρα μας να κατέχει την τρίτη κατά σειρά θέση, με ποσοστό 36,4%. Τα ποσοστά αντίστασης του μικροβίου στην αζιθρομυκίνη ήταν σημαντικά στη χώρα μας, ενώ η αντοχή απέναντι στις μακρολίδες, τις τετρακυκλίνες, τις αζαλίδες και την τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη εμφάνιζε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την αντίσταση στην πενικιλίνη.¹¹

Η αυξανόμενη αντοχή στα «παραδοσιακά» χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά προκάλεσε τη στροφή των ιατρών προς νεότερες αντιμικροβιακές ουσίες, όπως οι φλουοροκινολόνες. Όμως, η ευρεία χρήση των συγκεκριμένων παραγόντων συμβάλλει στην ανάπτυξη μικροοργανισμών ανθεκτικών σε αυτές. Σύμφωνα με τον Levy, υπάρχουν πέντε βασικές αρχές για την ανάπτυξη αντοχής σε οποιοδήποτε αντιμικροβιακό παράγοντα: (α) έπειτα από εκτεταμένη χορήγηση μιας ουσίας για μεγάλο χρονικό διάστημα η ανάπτυξη αντοχής είναι αναπόφευκτη, (β) η ανάπτυξη αντοχής είναι σταδιακή, (γ) ο μικροοργανισμός που γίνεται ανθεκτικός απέναντι σε έναν παράγοντα είναι πολύ πιθανό να αποκτήσει αντοχή απέναντι και σε άλλον αντιμικροβιακό παράγοντα, (δ) από τη στιγμή που θα αναπτυχθεί η αντοχή δεν εξαφανίζεται και (ε) η συνεχής χρήση ενός αντιβιοτικού σε ένα άτομο, τελικά, θα επηρεάσει και τα υπόλοιπα άτομα.^{4,12}

Η παρούσα εργασία έχει ως στόχο να αναδείξει την αύξηση της χορήγησης φλουοροκινολονών για την αντιμετώπιση της εξωνοσοκομειακής στρεπτοκοκκικής πνευμονίας και την επακόλουθη ανάπτυξη αντοχής σε αυτές. Επίσης, θα γίνει προσπάθεια να διευκρινιστούν τα χαρακτηριστικά των στελεχών που αναπτύσσουν αντοχή και θα τεθούν οι βασικές αρχές χορήγησης των φλουοροκινολονών για την αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας.

Πίνακας 1. Οι εκατοστιαίες συχνότητες των συνηθέστερων παθογόνων που προκαλούν λοίμωξη των αεροφόρων οδών.²

Είδος λοίμωξης αναπνευστικού	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (%)	<i>Haemophilus influenzae</i> (%)	<i>Moraxella catarrhalis</i> (%)
Οξεία μέση ωτίτιδα	30–35	20–25	10–15
Οξεία παραρινοκολπίτιδα	25–30	20–25	8–12
Παρόξυνση χρόνιας βρογχίτιδας	7–10	30–35	23–25
Πνευμονία της κοινότητας	35–55	15–25	2–8

2. ΔΡΑΣΗ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΦΛΟΥΟΡΟΚΙΝΟΛΟΝΩΝ

Ένας από τους λόγους που οδήγησαν στη χρήση των κινολονών νεότερης γενιάς για την αντιμετώπιση των στρεπτοκοκκικών πνευμονιών ήταν, εκτός από την ανάπτυξη ανθεκτικών σε άλλα αντιβιοτικά στελεχών, το γεγονός ότι συνδυάζουν ένα μεγάλο αριθμό πλεονεκτημάτων αναφορικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες και τη δραστηριότητά τους. Πιο συγκεκριμένα, οι νεότερες κινολόνες δρουν

έναντι των Gram(-) μικροβίων, πολλών Gram(+) μικροβίων και ορισμένων άτυπων βακτηριδίων των αναπνευστικών οδών. Παρουσιάζουν εξαιρετική βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος, καλή διείσδυση στους ιστούς και μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής.³

Οι φλουοροκινολόνες αναστέλλουν άμεσα τη βακτηριακή πρωτεϊνοσύνθεση, με δύο διαφορετικούς μηχανισμούς. Στα Gram(-) βακτηρίδια, τον κύριο μηχανισμό δράσης συνιστά η αναστολή της δράσης της DNA γυράσης (τοποϊσομεράσης II).¹³ Η DNA γυράση προκαλεί αρνητική υπερελίκωση του DNA, η οποία είναι απαραίτητη για την έναρξη της αντιγραφής του. Εκτός όμως από το παραπάνω ένζυμο, οι φλουοροκινολόνες αναστέλλουν τη δράση και της τοποϊσομεράσης IV, η οποία είναι απαραίτητη για το διαχωρισμό του νεοσχηματισθέντος βακτηριακού χρωμοσώματος από το πατρικό μετά από την ολοκλήρωση της αντιγραφής.¹⁴ Φαίνεται ότι ο δεύτερος αυτός μηχανισμός αποτελεί τον κύριο τρόπο με τον οποίο οι φλουοροκινολόνες δρουν στα Gram(+) βακτηρίδια και δευτερευόντως στα Gram(-). Η γατιφλοξασίνη και η σπαρφλοξασίνη, παρότι συνδέονται κυρίως με την υπομονάδα GyrA της τοποϊσομεράσης II, αναστέλλουν και την τοποϊσομεράση IV, και σ' αυτό οφείλεται η αποτελεσματικότητά τους σε ανθεκτικά σε φλουοροκινολόνες στελέχη *S. pneumoniae*.¹⁵

Η τοποϊσομεράση II είναι ένα τετραμερές που αποτελείται από δύο *GyrA* και *GyrB* υπομονάδες.¹⁴ Ομοίως, η τοποϊσομεράση IV αποτελείται από δύο επιμέρους υπομονάδες *ParC* και *ParE*. Η σύνδεση των κινολονών σε ομόλογες περιοχές των *GyrA* και *GyrB*, *ParC* και *ParE* στο παθογόνο μικρόβιο φαίνεται ότι σχετίζεται με την αντιμικροβιακή τους δράση.^{13,16} Επομένως, μονήρεις ή πολλαπλές μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τις υπομονάδες της τοποϊσομεράσης II ή και της τοποϊσομεράσης IV [Gram(-) και Gram(+) βακτηρίδια, αντίστοιχα] οδηγεί σε ανάπτυξη αντίστασης στις φλουοροκινολόνες,¹⁶ όπως θα αναλυθεί παρακάτω.

Από τις αρχές του 1980 άρχισαν να δημιουργούνται οι νεότερες φλουοροκινολόνες, στις οποίες ανήκουν η γατιφλοξασίνη, η λεβοφλοξασίνη, η μοξιφλοξασίνη και η σπαρφλοξασίνη. Χαρακτηρίζονται από ευρύτερο φάσμα δράσης, υψηλότερη ασφάλεια και βελτιωμένες φαρμακοκινητικές ιδιότητες (ισχυρότερη δράση, μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα), με αποτέλεσμα να είναι δυνατή η χορήγησή τους μία φορά την ημέρα και να επιτυγχάνεται καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς.^{17,18} Ειδικά στο αναπνευστικό σύστημα, οι νεότερες φλουοροκινολόνες επιτυγχάνουν 1,5–2 φορές υψηλότερες συγκεντρώσεις απ' ό,τι στον ορό.¹⁹ Αυτό είχε ως συνέπεια να αυξηθεί σταδιακά το ποσοστό χορήγησης των νεότερων

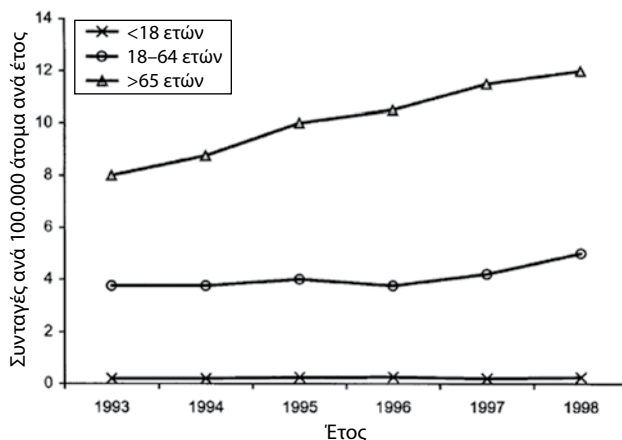
φλουοροκινολονών για την αντιμετώπιση των αναπνευστικών λοιμώξεων, με πρώτη τη λεβοφλοξασίνη.

3. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΛΟΥΟΡΟΚΙΝΟΛΟΝΗΣ ΓΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΑΠΟ *S. PNEUMONIAE*

Η συχνότητα χορήγησης των φλουοροκινολονών για όλες τις ενδείξεις έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Το Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων (Center for Disease Control, CDC) δημοσίευσε τα αποτελέσματα της National Hospital Ambulatory Medical Care Survey, η οποία είχε συλλέξει στοιχεία που αφορούσαν στην προσφορά ιατρικών υπηρεσιών σε εσωτερικούς και εξωτερικούς ασθενείς στα νοσοκομεία των ΗΠΑ από το 1993 μέχρι το 1998. Σύμφωνα με αυτά, η χορήγηση φλουοροκινολονών αυξήθηκε από 3,1 σε 4,6 συνταγές ανά 100.000 άτομα ανά έτος^{20,21} τη συγκεκριμένη περίοδο. Η χρήση τους ήταν υψηλότερη μεταξύ ατόμων ηλικίας >65 ετών, με αύξηση –σε αυτή την ηλικιακή ομάδα– των συνταγών από 8,2 μέχρι 12,4 ανά 100.000 άτομα ανά έτος. Σε αντίθεση με ό,τι συνέβη με τις φλουοροκινολόνες, η συνολική συνταγογράφηση αντιβιοτικών στις ΗΠΑ στο ίδιο χρονικό διάστημα ελαττώθηκε από 53,5 σε 51,5 συνταγές ανά 100.000 άτομα ανά έτος³ (εικ. 1).

Ανάλογα είναι τα αποτελέσματα αναδρομικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν στον Καναδά. Οι Chen et al αναφέρουν ότι ο αριθμός των συνταγογραφούμενων κινολονών μεταξύ 1988 και 1997 σχεδόν επταπλασιάστηκε. Η αύξηση αυτή βαίνει παράλληλα με την αύξηση του ποσοστού των στελεχών πνευμονιοκόκκου που ανέπτυξαν αντοχή στις φλουοροκινολόνες.⁵

Η γενικότερη αύξηση της συνταγογράφησης φλουοροκινολονών είναι φυσικό να σχετίζεται και με αυξημένη



Εικόνα 1. Η συνταγογράφηση κινολονών, με βάση την ηλικιακή ομάδα, στις ΗΠΑ κατά τα έτη 1993–1998. Η παρατηρούμενη αύξηση είναι ιδιαίτερα έντονη σε άτομα ηλικίας >65 ετών.⁴

χορήγησή τους για την αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας. Ωστόσο, υπάρχει μία μόνο επιδημιολογική μελέτη με το συγκεκριμένο αντικείμενο, αυτή των Dougal et al. Πραγματοποιήθηκε κατά το χρονικό διάστημα 2000–2002 και μελέτησε τη συχνότητα χορήγησης των φλουοροκινολονών στην εξωνοσοκομειακή πνευμονία και τις ηλικιακές διαφορές των ασθενών που τις έλαβαν. Η έρευνα αφορούσε σε τέσσερα νοσηλευτικά ιδρύματα του Colorado, όπου η χορήγηση φλουοροκινολονών αυξήθηκε >50% (από 25% σε 39%) στο σύνολο των συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών για πνευμονία της κοινότητας, με τη λεβοφλοξασίνη να αντιπροσωπεύει το 74% αυτών. Η συχνότητα χρήσης των συγκεκριμένων αντιβιοτικών διέφερε σημαντικά στις τρεις ηλικιακές ομάδες, με τα άτομα >65 ετών να λαμβάνουν σημαντικά περισσότερες κινολόνες (40%) απ' ό,τι τα άτομα ηλικίας 45–64 ετών (33%) και τα άτομα ηλικίας 18–44 ετών (22%). Όμως, το ποσοστό της συνταγογράφησης αυξήθηκε εξίσου σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, δείχνοντας ίσως την τάση για χορήγηση κινολόνες από τους ιατρούς χωρίς να ακολουθούνται κριτήρια επιλογής των ασθενών.²² Φυσικά, μία μοναδική μελέτη δεν αρκεί για να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα, ωστόσο αναδεικνύει την ευρύτερη τάση της αυξημένης χορήγησης των συγκεκριμένων φαρμάκων για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού.

Στην άλλη πλευρά του Ατλαντικού, και ειδικά στην Ελλάδα, δεν υπάρχουν τέτοια στοιχεία. Παρόλα αυτά, το γεγονός ότι η χώρα μας κατέχει μία από τις υψηλότερες θέσεις στην Ευρώπη όσον αφορά στη συνταγογράφηση αντιβιοτικών, δημιουργεί εύλογα την ανησυχία για πιθανή κατάχρηση των φλουοροκινολονών, αυξάνοντας έτσι τη φυσική πίεση επιλογής για τη δημιουργία ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών σε αυτές.

4. ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΤΟΥ *S. PNEUMONIAE* ΣΤΙΣ ΦΛΟΥΟΡΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

Η ολοένα και ευρύτερη χρήση των φλουοροκινολονών έχει δημιουργήσει εύλογες ανησυχίες για την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών *S. pneumoniae*. Στην προαναφερθείσα μελέτη των Cher et al, στα πλαίσια του Canadian Bacterial Surveillance Network, διαπιστώθηκε ότι ο αριθμός των στελεχών πνευμονιοκόκκου με ελαττωμένη ευαισθησία στις φλουοροκινολόνες αυξήθηκε από 1,5% το 1993–1994 σε 2,9% το 1997–1998. Ως ελαττωμένη ευαισθησία χαρακτηρίστηκε η απαιτούμενη MIC σιπροφλοξασίνης ≥ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Το ποσοστό των ανθεκτικών στελεχών ήταν υψηλότερο στην ηλικιακή ομάδα με τη μεγαλύτερη συνταγογράφηση κινολόνες, δηλαδή στην ηλικία ≥ 65 ετών, και διαφοροποιείτο με βάση τη γεωγραφική περιοχή από την οποία προερχόταν το δείγμα.⁵

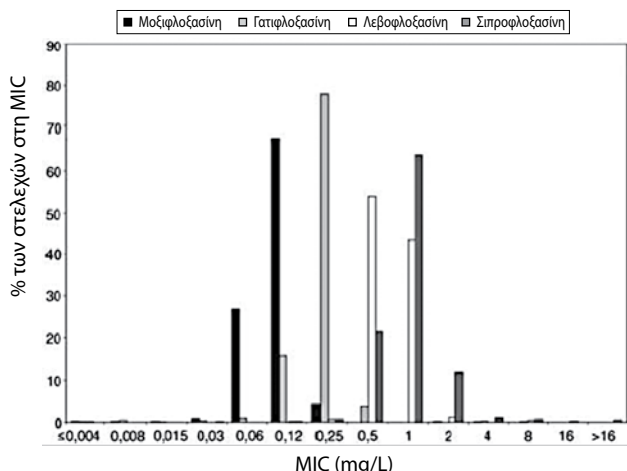
Στο Hong Kong, μια πρόσφατη μελέτη στην οποία εξετάστηκαν τα στελέχη *S. pneumoniae* που απομονώθηκαν από τον Ιανουάριο μέχρι τον Απρίλιο του 2000, έδειξε ότι έχει αρχίσει και σε αυτή την περιοχή η ανάπτυξη αντίστασης στις νεότερες φλουοροκινολόνες. Η ελαττωμένη ευαισθησία (η οποία ορίστηκε ως MIC λεβοφλοξασίνης ≥ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) από 5,5% το 1998 έφθασε το 13,3% το 2000. Μεταξύ των πενικιλιοανθεκτικών στελεχών, το ποσοστό αντίστασης ήταν υψηλότερο και έφθανε το 28,4%. Και πάλι τα υψηλότερα ποσοστά αντίστασης εμφανίστηκαν μεταξύ των ατόμων ≥ 65 ετών και μεταξύ των ενηλίκων με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ενώ έντονη ανησυχία δημιουργεί το γεγονός ότι τα ανθεκτικά στις φλουοροκινολόνες στελέχη ήταν μικροοργανισμοί που εμφάνιζαν αντίσταση ταυτόχρονα σε μεγάλο αριθμό άλλων αντιβιοτικών.^{2,23}

Στοιχεία από το Active Bacterial Core (ABC) surveillance program, που έλαβε χώρα κατά το διάστημα 1995–1997, έδειξαν ότι η αντίσταση του *S. pneumoniae* στις φλουοροκινολόνες έχει αρχίσει να εμφανίζεται και στις ΗΠΑ. Το ποσοστό μειωμένης ευαισθησίας στην οφλοξασίνη (οριζόμενη ως MIC ≥ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) αυξήθηκε κατά 50% μεταξύ 1995–1997. Ωστόσο, το ίδιο χρονικό διάστημα η αντίσταση στη νεότερη φλουοροκινολόνη λεβοφλοξασίνη παρέμεινε σταθερή (από 0,3% το 1995 σε 0,4% το 1997).²⁴ Αξίζει να επισημανθεί ότι το μεγαλύτερο ποσοστό αύξησης αντίστασης στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε μεταξύ ατόμων ηλικίας ≥ 18 ετών.

Αναφορικά με τις ευρωπαϊκές χώρες, σημαντικά στοιχεία έχουν προκύψει από την προαναφερθείσα εκτεταμένη πολυκεντρική μελέτη, η οποία έλαβε χώρα στο διάστημα 2000–2001. Από τα 1870 στελέχη *S. pneumoniae* που εξετάστηκαν, το 99,6% (1863/1870) ήταν ευαίσθητα στις νεότερες φλουοροκινολόνες μοξιφλοξασίνη, γατιφλοξασίνη και λεβοφλοξασίνη, ενώ από τα ανθεκτικά στελέχη που εντοπίστηκαν κανένα δεν προερχόταν από την Ελλάδα!¹ (εικ. 2). Τα ανωτέρω στοιχεία συμφωνούν και με τα συμπεράσματα της πολυκεντρικής, πολυεθνικής ευρωπαϊκής μελέτης SENTRY,²³ στην οποία φάνηκε υψηλό ποσοστό ευαισθησίας του *S. pneumoniae* στις νεότερες κινολόνες.

5. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ

Όπως έχει αναφερθεί, η δραστηριότητα των φλουοροκινολονών έγκειται στην ιδιότητά τους να αναστέλλουν την DNA γυράση και την τοποϊσομεράση IV. Αυτόματες μεταλλάξεις στις υποομάδες της DNA γυράσης (*GyrA* ή και *GyrB*) ή και της τοποϊσομεράσης IV (*ParC* ή και *ParE*) είναι δυνατόν να γίνουν σε μικρό αριθμό κυττάρων (που κυμαίνονται από 1 ανά 10^6 μέχρι 1 προς 10^9) σε μεγάλους βακτηριδιακούς πληθυσμούς^{2,4} και αποτελούν το βασικό μηχανισμό ανάπτυξης αντίστασης στις φλουοροκινολόνες.



Εικόνα 2. MIC της μοξιφλοξασίνης, της γατιφλοξασίνης, της λεβοφλοξασίνης και της σιπροφλοξασίνης 1870 στελεχών *S. pneumoniae* από Ελλάδα, Ιταλία, Γαλλία, Ισπανία, Γερμανία και Μ. Βρετανία.¹¹

Αναφορικά με το *S. Pneumoniae*, η αντίσταση στη λεβοφλοξασίνη, τη σιπροφλοξασίνη, τη νορφλοξασίνη και την τροβαφλοξασίνη οφείλεται σε μετάλλαξη στην υπομονάδα *ParC* της τοποϊσομεράσης IV, ενώ η αντίσταση στη γατιφλοξασίνη και τη σπαρφλοξασίνη σχετίζεται με μετάλλαξη της *GyrA* υπομονάδας της DNA γυράσης.²³ Υψηλά επίπεδα αντίστασης είναι πιθανόν να οφείλονται στην ύπαρξη μιας επιπλέον μετάλλαξης, κατά την οποία «επιλέγεται» η νουκλεϊκή αλυσος της υπομονάδας του δεύτερου, «άθικτου» ενζύμου.^{26,27} Ο μηχανισμός αυτός εξηγεί γιατί η εκτεταμένη, μη ενδεδειγμένη χρήση των φλουοροκινολονών μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη αντίστασης, ακόμα και στις νεότερες από αυτές. Εξάλλου, είναι δυνατόν το μεταλλαγμένο γονίδιο να ενσωματωθεί σε ένα πολυανθεκτικό στέλεχος *S. pneumoniae*, με συνέπεια η αντίσταση στις κινολόνες να ενισχύεται διαρκώς, λόγω μη καταπολέμησης των συγκεκριμένων βακτηριδίων από τα κοινά αντιβιοτικά.²⁸

Ένας άλλος σημαντικός μηχανισμός ανάπτυξης αντίστασης μεσολαβείται από την ενδοκυττάρια αντλία *PmrA*. Οι διαταραχές πολυάριθμων ρυθμιστικών γονιδίων (λόγω χρωμοσωμικής και όχι εστιακής μετάλλαξης) μπορεί να οδηγήσουν σε ενίσχυση της λειτουργίας της αντλίας, αυξάνοντας έτσι την ενεργητική απέκκριση του αντιβιοτικού από το κύτταρο με το μηχανισμό "efflux pump". Προς το παρόν, όμως, αυτός ο μηχανισμός έχει συσχετιστεί μόνο με χαμηλή έως μέτρια αντίσταση στις φλουοροκινολόνες.²

6. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΛΟΥΟΡΟΚΙΝΟΛΟΝΩΝ ΣΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ

Η ανάπτυξη αντίστασης σε οποιαδήποτε αντιβιοτική

αγωγή είναι ο κανόνας, όταν αυτή χορηγείται σε υπερβολικό βαθμό και όχι με βάση τις κατάλληλες ενδείξεις. Η εμφάνιση των πρώτων ανθεκτικών στελεχών *S. pneumoniae* απέναντι στις κινολόνες κάνει αναγκαία τη θέσπιση ενιαίων κατευθυντήριων οδηγιών χορήγησής τους, ώστε να διασφαλιστεί η συγκεκριμένη κατηγορία αντιμικροβιακών παραγόντων από τη δημιουργία πολυανθεκτικών στελεχών.

Οι ενδείξεις χορήγησης αγωγής για την πνευμονία της κοινότητας ποικίλλουν από το ένα νοσηλευτικό ίδρυμα στο άλλο, ενώ η διαφορετική ευαισθησία των μικροβίων στα αντιβιοτικά έχει ως αποτέλεσμα τη δυσκολία θέσπισης κατευθυντήριων οδηγιών. Η ποικιλία ανάμεσα στα πρωτόκολλα που εφαρμόζονται κάθε φορά οφείλεται στη διαφορετική προσέγγιση του προβλήματος από τον εκάστοτε ειδικό, για το αντικείμενο, εθνικό οργανισμό, στις συχνά αντικρουόμενες απόψεις των λοιμωξιολόγων κάθε χώρας και στις αντιφατικές, πολλές φορές, δημοσιευμένες ανασκοπήσεις της διεθνούς βιβλιογραφίας.²⁹ Ωστόσο, υπάρχει μια γενική συμφωνία όσον αφορά στους ασθενείς που πάσχουν από πνευμονία της κοινότητας: η θεραπεία που θα ακολουθήσουν εξαρτάται εν πολλοίς από το αν εμφανίζουν ή όχι ειδικούς παράγοντες κινδύνου. Με βάση τα παραπάνω, οι Charles et al παρουσίασαν το 2000, έπειτα από συστηματική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, τις θέσεις ομοφωνίας για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας.²⁹

Σύμφωνα με τους συγγραφείς, οι κυριότερες ενδείξεις χορήγησης φλουοροκινολονών για την αντιμετώπιση της εξωνοσοκομειακής πνευμονίας καθορίζονται από την παρουσία παραγόντων κινδύνου στον ασθενή και από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του παθογόνου στελέχους. Πιο συγκεκριμένα, φλουοροκινολόνη ως πρώτη εκλογής αντιβιοτικό μπορεί να χορηγηθεί στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Σε βαριά πνευμονία της κοινότητας
- Σε ασθενείς με χρόνια αλκοολισμó
- Σε πνευμονία από εισρόφηση
- Σε πνευμονιοκοκκική πνευμονία ασθενών με άλλη υποκείμενη νόσο, οι οποίοι δεν έχουν εμβολιαστεί με εμβόλιο κατά του πνευμονιοκόκκου
- Σε αποτυχία της συμβατικής αγωγής (πιθανότητα ανθεκτικών στελεχών *S. pneumoniae*)
- Σε ιστορικό λοίμωξης με αναερόβια μικρόβια, Gram(-) βακτήρια ή ανθεκτικά στέλεχη *S. pneumoniae*
- Σε ιστορικό επανειλημμένων νοσηλείων για πνευμονία
- Σε ασθενείς που έχουν ή είχαν ανάγκη νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας για πνευμονία
- Σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς ή και ασθενείς με σοβαρή υποκείμενη νόσο.

Η λεβοφλοξασίνη θεωρείται το φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας μεταξύ

των νεότερων φλουροκινολονών. Είναι δραστική απέναντι σε ευρύ μικροβιακό φάσμα, συμπεριλαμβανομένου και του *S. pneumoniae* του ανθεκτικού στην πενικιλίνη. Χορηγείται εφάπαξ ημερησίως, είτε σε παρεντερική μορφή είτε από το στόμα, και αρκεί θεραπεία διάρκειας 7–10 ημερών.^{30–33}

Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι υπάρχουν ελάχιστες ενδείξεις που δικαιολογούν τη χορήγηση φλουροκινολονών σε πνευμονία από *S. pneumoniae* και οι περισσότερες αφορούν σε ασθενείς με υποκείμενη νόσο ή επιβαρυνόμενο ιστορικό. Επομένως, η χορήγηση φλουροκινολόνης σε νεαρά άτομα χωρίς άλλα προβλήματα υγείας ή χωρίς αποδεδειγμένη λοίμωξη από ανθεκτικά στελέχη *S. pneumoniae* δεν αποτελεί τεκμηριωμένη, με βάση τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, πρακτική και πρέπει να αποφεύγεται.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πνευμονία της κοινότητας αποτελεί μια κοινή νόσο με σημαντική επίπτωση στο γενικό πληθυσμό. Προκαλείται από μεγάλο αριθμό παθογόνων, συχνότερος από τα οποία είναι ο *S. pneumoniae*. Ωστόσο, η ανάπτυξη πολυανθεκτικών στελεχών πνευμονιοκόκκου δημιουργεί ανησυχία για το μέλλον των φλουροκινολονών (και των νεότερων παραγώγων τους), οι οποίες έχουν αρχίσει να χρησιμοποι-

ούνται ολοένα και περισσότερο για την αντιμετώπιση των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων του αναπνευστικού.

Τα στοιχεία που υπάρχουν αναφορικά με τη συνταγογράφηση των κινολονών αναδεικνύουν μια σαφή τάση αύξησης, που οφείλεται αφενός στις ευνοϊκές φαρμακολογικές τους ιδιότητες και αφετέρου στην προσπάθεια των ερευνητών να αντιμετωπίσουν τυχόν λοιμώξεις από πολυανθεκτικά στελέχη. Στις χώρες όπου το φαινόμενο έχει εκδηλωθεί, η αύξηση της χορήγησης βαίνει παράλληλα με την ανάπτυξη στελεχών *S. pneumoniae* ανθεκτικών στις φλουροκινολόνες.

Τα στοιχεία που υπάρχουν για την Ελλάδα δείχνουν ότι τα ποσοστά ανθεκτικών στελεχών πνευμονιοκόκκου είναι ιδιαίτερα χαμηλά. Ωστόσο, δεν δικαιολογείται εφησυχασμός, αφού η διεθνής πρακτική αποδεικνύει ότι όσο η μη ορθολογιστική χρήση μιας αντιμικροβιακής ουσίας συνεχίζεται, τόσο περισσότερο ελλοχεύει ο κίνδυνος η ουσία αυτή τελικά να καταστεί αδρανής για μεγάλο αριθμό μικροβιακών στελεχών. Επομένως, είναι αναγκαίο κάθε φορά που ο κλινικός γιατρός καλείται να αντιμετωπίσει μια εξωνοσοκομειακή πνευμονία να ακολουθεί τις κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν θεσπιστεί για το σκοπό αυτόν, ώστε η άσκοπη χρήση των συγκεκριμένων, ιδιαίτερα δραστικών, αντιβιοτικών να περιοριστεί στο ελάχιστο.

ABSTRACT

Fluoroquinolones in the treatment of community-acquired pneumonia: Rates of prescription versus emerging resistance of pneumococci

A. BOUTOU, P. ARGYROPOULOU-PATAKA

Respiratory Failure Unit, "Papanikolaou" General Hospital, Department of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(2):151–158

Community-acquired pneumonia (CAP) is the most severe respiratory infection caused by *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). The empirical treatment of CAP includes the administration of a β -lactam or/and a macrolide for a period of 7 to 10 days. However, an accelerating growth of pneumococci strains resistant to a large number of antibiotics has been observed. About 40% of *S. pneumoniae* strains worldwide do not respond adequately to common antimicrobial treatment. This phenomenon has emphasized the need for using new, more effective drugs in the treatment of pneumococci infections, the most important of which are the latest quinolones. The ability of fluoroquinolones to inhibit bacterial protein synthesis by affecting two different enzymes (topoisomerase II and topoisomerase IV), combined with their favorable pharmacological properties, have established them among the most effective drugs used in the treatment of numerous infections caused by not only *S. pneumoniae* but also by other Gram positive and Gram negative bacteria. Retrospective epidemiological studies worldwide have shown that during the last fifteen years there has been an increase of up to seven times in the prescription rate of quinolones. About 50% of that increase involves respiratory infections, with patients of over 65 years the group for whom quinolones were most commonly prescribed. Although in Greece pneumococci strains resistant to fluoroquinolones have been ob-

served, this phenomenon is already a problem for many countries, in some of which the percentage rate of resistant strains has doubled over a short period of time. For this reason it is important to determine the indications for fluoroquinolones administration for respiratory infections, in order to minimize the possibility of new, resistant strains of *S. pneumoniae* to evolve under the pressure of natural selection.

Key words: Community-acquired pneumonia, Fluoroquinolones, *S. pneumoniae*

Βιβλιογραφία

- APPELBAUM PC. Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: Implications for drug selection. *Clin Infect Dis* 2002, 34:1613–1620
- WILLIAM B. Current issues on resistance, treatment guidelines, and the appropriate use of fluoroquinolones for respiratory tract infections. *Clin Ther* 2002, 24(Suppl 6):838–850
- JONES RN, MANDELL LA. Fluoroquinolones for the treatment of outpatient community-acquired pneumonia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2002, 44:69–76
- GOLDSTEIN EJC, GARABEDIAN-RUFFALO SM. Widespread use of fluoroquinolones versus emerging resistance in pneumococci. *Clin Infect Dis* 2002, 35:1505–1511
- CHEN DK, McGEER AL, De AZAVEDO JC, LOW DE, FOR THE CANADIAN BACTERIAL SURVEILLANCE NETWORK. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *N Engl J Med* 1999, 341:233–239
- DOWELL SF, SCHWARTZ B. Resistant pneumococci: Protecting patients through judicious use of antibiotics. *Am Fam Physician* 1997, 55:1647–1654
- KUNIN CM. Resistance to antimicrobial drugs: A worldwide calamity. *Ann Intern Med* 1993, 118:557–561
- NEU HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992, 257:1064–1073
- DOERN GV, HEILMANN KP, HUYNH HK, RHOMBERG PR, COFFMAN SL, BRUEGGEMANN AB. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999–2000, including a comparison of resistance rates since 1994–1995. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45:1
- DOERN GV. Antimicrobial use and the emergence of antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Clin Infect Dis* 2001, 33:187–192
- JONES ME, BLOSSER-MIDDLETON RS, CRITCHLEY IA, KARLOWSKY JA, THORNSBERRY C, SAHM DF. *In vitro* susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: A European multicenter study during 2000–2001. *Clin Microbiol Infect* 2003, 9:590–599
- LEVY SB. Multidrug resistance – a sign of the times (editorial comment). *N Engl J Med* 1998, 338:1376–1378
- HOOPER DC. Mechanisms of action of antimicrobials. Focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2001, 32(Suppl 1):9–15
- DRLICA K, ZHAO X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol Mol Biol Rev* 1997, 61:377–392
- FUKUDA H, HIRAMATSU K. Primary targets of fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43:410–412
- BEBEAR CM, RENAUDIN H, CHARRON, A, BOVE JM, BEBEAR C, RE-NAUDIN J. Alterations in topoisomerase IV and DNA gyrase in quinolone-resistant mutants of *Mycoplasma hominis* obtained *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:2304–2311
- BERTINO J Jr, FISH D. The safety profile of the fluoroquinolones. *Clin Ther* 2000, 22:798–817
- AMINIMANIZANI A, BERINGER P, JELLIFFER. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Clin Pharmacokinet* 2000, 40:169–187
- WISE R, HONEYBOURNE D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in the respiratory tract. *Eur Respir J* 1999, 14:221–229
- AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY. Macrolide and fluoroquinolone (levofloxacin) resistances among *Streptococcus pneumoniae* strains: Significant trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 1997–1999). *J Clin Microbiol* 2000, 38(Suppl 11):4298–4299
- THORNSBERRY C, OGILVIE PT, HOLLEY HP, SAHM DF. Survey of susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolates to 26 antimicrobial agents: A prospective US study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43:2612–2623
- McDOUGALL K. Antimicrobial drug prescribing for pneumonia in ambulatory care. *Emerg Infect Dis* 2005, 11(Suppl 3):380–384
- HO PL, YUNG RW, TSANG DN. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: Results of a Hong Kong multicenter study in 2000. *J Antimicrob Chemother* 2001, 48:659–665
- ANONYMOUS. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones—United States, 1995–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001, 50:800–804
- FLUIT AC, SCHMITZ FJ, JONES ME, ACAR J, GUPTA R, VERHOEF J. Antimicrobial resistance among community-acquired pneumonia isolates in Europe: First results from the SENTRY antimicrobial surveillance program 1997. SENTRY Participants Group. *Int J Infect Dis* 1999, 3:153–156
- HOOPER DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerg Infect Dis* 2001, 7:337–341
- JORGENSEN JH, WEIGEL LM, FERRARO JM, SWENSON JM, TENOVER FC. Activities of newer fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates, including those with mutations in the *gyrA*, *parC*, and *parE* loci. *Antimicrob Agents Chemother* 1999, 43:329–334
- DOERN GV. Antimicrobial use and the emergence of antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Clin Infect Dis* 2001, 33(Suppl 3):187–192

29. EMERMAN CL, BOSKER G, MILLER LA, EDLOW J, ERNST SP, SCHNEIDER SM ET AL. Community-acquired pneumonia (CAP) update year 2000: Current Antibiotic Guidelines and Outcome-Effective Management. American Health Consultants, 2003
30. VINCENT J. Pharmacokinetics and safety of trovafloxacin in healthy male volunteers following administration of single intravenous doses of the prodrug, alatrofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997, 39(Suppl B):75–80
31. SPANGLER SK. Activity of CP 99,219 compared with those of ciprofloxacin, grepafloxacin, metronidazole, ceftiofloxacin, piperacillin, and piperacillin-tazobactam against 489 anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother* 1994, 38:2471–2476
32. CHILD J. The *in vitro* activity of CP 99,219, a new naphthyridone antimicrobial agent: A comparison with fluoroquinolone agents. *J Antimicrob Chemother* 1995, 35:869–876
33. BRIGHTY KE. The chemistry and biological profile of trovafloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997, 39(Suppl B):1–14

Corresponding author:

A. Boutou, 36 Agiou Vassiliou street, GR-551 33 Thessaloniki, Greece
e-mail: afboutou@yahoo.com
