

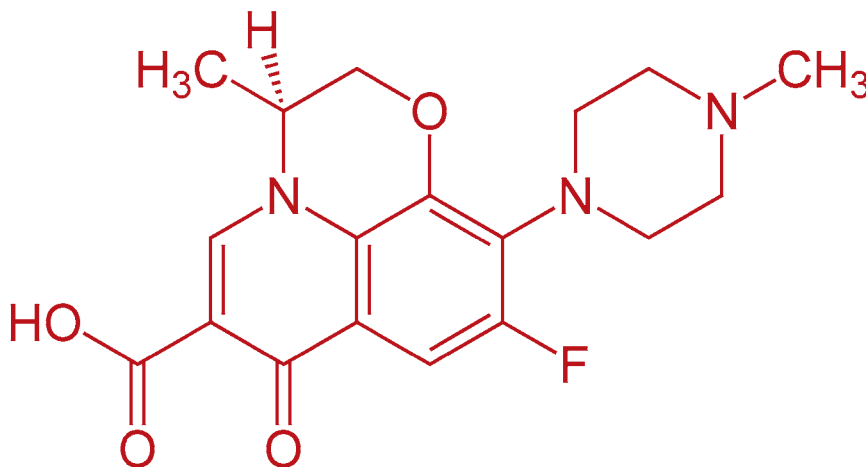
Levofloxacin

Candrasa Tanujaya

Departemen Medical PT. Kalbe Farma Tbk. Pusat, Jakarta

PENDAHULUAN

Levofloxacin adalah suatu antibakterial golongan kuinolon generasi 3 yang merupakan isomer S dari ofloxacin. Levofloxacin pertama kali dipatenkan pada tahun 1987 (Levofloxacin European Patent Daiichi) dan telah diterima penggunaannya oleh *Food Drug Administration* (FDA), Amerika pada tahun 1996.1 Saat ini, Levofloxacin dipasarkan dengan berbagai merk dagang.



Gambar 1. Struktur Kimia Levofloxacin¹

FARMAKODINAMIK

Mekanisme kerja

Levofloxacin dapat menghambat enzim topoisomerase IV dan *DNA gyrase* yaitu enzim yang diperlukan untuk replikasi, transkripsi, perbaikan (*repair*), dan rekombinasi DNA bakteri.²

Spektrum aktivitas antibakteri

Levofloxacin mempunyai spektrum aktivitas antibakteri yang luas yaitu dapat melawan bakteri gram positif (seperti: *Streptococcus pneumoniae* termasuk yang resisten terhadap penicillin, *Staphylococcus aureus* yang peka terhadap methicillin) dan negatif (seperti: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacteriaceae*) serta bakteri atipikal (seperti: *Chlamydia*

pneumoniae, *Mycoplasma pneumoniae* dan *Legionella spp*).³

Aktivitas bakterisidal levofloxacin tergantung pada konsentrasi (*concentration dependent*). Oleh karena itu, aktivitas terhadap bakteri dapat meningkat dengan cara memaksimalkan konsentrasinya.⁴ Semakin tinggi AUC:MIC dan C_{max}:MIC maka efektivitasnya semakin besar.⁵

Post antimicrobial effect (PAE)

Levofloxacin memiliki PAE sekitar 2 - 4,5 jam tergantung pada patogennya.⁶

Resistensi

Resistensi fluorokuinolon dapat terjadi melalui mutasi pada daerah tertentu dari *DNA gyrase* atau topoisomerase IV yang

disebut dengan istilah *Quinolone-Resistance Determining Regions* (QRDRs), atau melalui perubahan efluks. Fluorokuinolon termasuk levofloxacin, mempunyai struktur kimia dan mekanisme aksi yang berbeda dari aminoglycoside, macrolide dan antibiotik β -lactam termasuk penicillin sehingga fluoroquinolones mungkin efektif untuk mengatasi bakteri yang resisten terhadap antimikroba yang tersebut.

Secara *in vitro*, resistensi levofloxacin karena mutasi spontan jarang terjadi (10^{-9} sampai 10^{-10}). Meskipun resistensi silang dapat teramati pada penggunaan levofloxacin dengan fluoroquinolone lain, beberapa mikroorganisme yang resisten terhadap fluoroquinolone lain mungkin saja peka terhadap levofloxacin.⁷

Berdasarkan program *surveillance* di Amerika, resistensi levofloxacin diantara patogen saluran pernafasan termasuk *S. pneumoniae* masih rendah ($\leq 1\%$).⁶

FARMAKOKINETIK

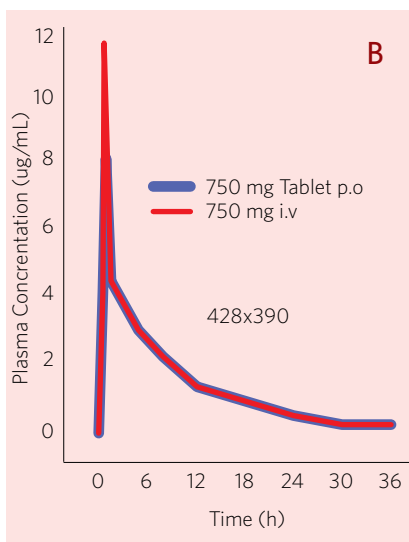
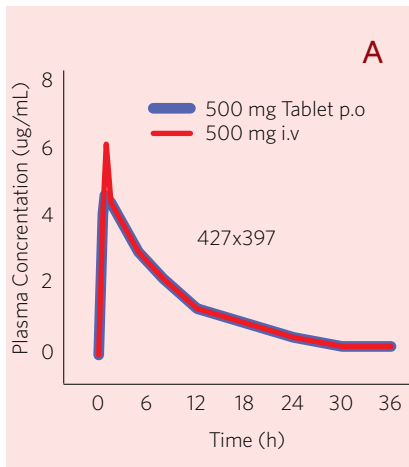
Ada 2 rute pemberian levofloxacin yaitu oral dan intravena (IV). Setelah pemberian oral, levofloxacin dapat diabsorpsi dengan cepat dan mempunyai bioavailabilitas (99 %). Formulasi sediaan oral dan intravena adalah bioequivalen.⁶ Levofloxacin oral dengan IV dapat saling menggantikan (*interchangeable*).³

Levofloxacin terdistribusi secara luas termasuk ke paru, kulit, dan kelenjar prostat dengan kadar yang melebihi *minimum inhibitory concentration* (MIC) bakteri yang ada pada tempat tersebut.³

Ekskresi utama di ginjal (75- 87 % da-



lam bentuk utuh) selama 48-72 jam pemberian levofloxacin oral 500 mg atau 750 mg.⁶ $T_{1/2}$ eliminasi terminal rata-rata: 6-9 jam.



Grafik 1. Profil farmakokinetik levofloxacin 500 mg oral dan IV (A), 750 mg oral dan IV (B)

Pada pasien gangguan ginjal dengan klirens kreatinin < 50 mL/menit memerlukan penyesuaian dosis.³

INDIKASI

Levofloxacin diindikasikan untuk pneumonia (CAP/Community Acquired Pneumonia dan HAP/Hospital Acquired Pneumonia), sinusitis bakterial akut, infeksi kulit dan struktur kulit, bronkitis kronik eksaserbasi bakterial akut, prostatitis bakterial kronik, infeksi saluran kemih, pielonefritis akut.²

Penelitian levofloxacin 500 mg, 1 kali sehari selama 7 hari pada pasien demam tifoid (n=30) oleh Nelwan dkk. menunjukkan bahwa levofloxacin efektif mengatasi kasus tersebut.⁸ Penelitian perbandingan levofloxacin (500 mg, 1 x sehari) dengan ciprofloxacin (500 mg, 2 x sehari) juga oleh Nelwan dkk menunjukkan superioritas levofloxacin dibanding ciprofloxacin pada parameter penurunan demam dan efek samping yang terjadi.⁹

DOSIS

Rentang dosis yang dianjurkan untuk pasien dewasa ≥ 18 tahun adalah 250-750 mg, 1 kali sehari.

Rute dan regimen dosis disesuaikan dengan penyakit dan kondisi pasien.

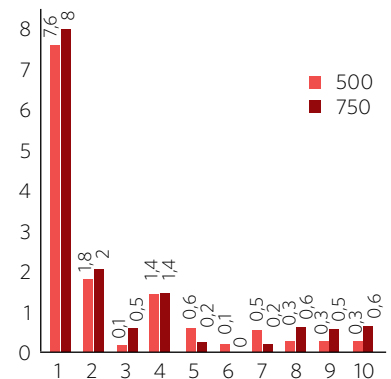
Kasus *community acquired pneumoniae* (CAP) dan sinusitis bakterial akut dapat menggunakan dosis 500 mg atau 750 mg, 1 kali sehari, namun dengan dosis 750 mg maka lama terapi menjadi lebih singkat.²

KONTRAINDIKASI¹⁰

- Pasien yang hipersensitif terhadap antibiotika golongan kuinolon
- Pasien epilepsi
- Pasien dengan riwayat gangguan tendon terkait dengan penggunaan fluoroquinolon
- Wanita hamil dan menyusui
- Anak-anak < 18 tahun

EFEK SAMPING

Secara umum, levofloxacin dapat ditoleransi dengan baik. Secara keseluruhan insiden, tipe dan distribusi efek samping pasien yang mendapat terapi 750 mg, 250 mg, dan 500 mg, 1 kali sehari mirip. Efek samping paling sering yang menyebabkan penghentian obat adalah saluran cerna (terutama mual dan muntah), pusing, dan nyeri kepala.⁷



Grafik 2. Tolerabilitas levofloxacin oral dan/atau IV. Insiden efek samping yang paling sering terjadi pada pasien dengan infeksi pernafasan yang mendapat levofloxacin 750 mg, 1 kali sehari selama 5 hari (n=1141) atau 500 mg, 1 kali sehari selama 10 hari (n=3268) * p<0,05

INTERAKSI OBAT

Antasida, sukralfat, kation logam, multivitamin

Penggunaan levofloxacin dengan obat-obat atau suplemen di atas dapat menyebabkan penurunan absorpsi pada saluran cerna dari levofloxacin.

Obat antiinflamasi non steroid (AINS)

Penggunaan levofloxacin dengan AINS dapat meningkatkan risiko stimulasi susunan saraf pusat dan kejang.

Obat antidiabetes

Pengawasan kadar glukosa direkomendasikan jika levofloxacin digunakan bersamaan dengan obat antidiabetes; pernah dilaporkan terjadi gangguan kadar glukosa darah (hipoglikemia atau hiperglikemia) pada penggunaan fluorokuinolon lain. ■

Daftar Pustaka

1. Levofloxacin. Available from: www.wikipedia.org
2. Levaquin. Product monograph. Physicians' Desk Reference. PDR 61 edition. Montvale: Thomson; 2007.
3. Croom, Goa. Levofloxacin. A review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 2003;63(24):2769-2802.
4. Nightingale, Murakawa, Ambrose (eds). Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice. New York: Marcel Dekker, Inc; 2002.
5. Daiichi presentation. Data on file.
6. Levofloxacin. A review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection. *Drugs* 2008;68 (4):535-65.
7. Levaquin. Available from: http://www.rxlist.com/levaquin-drug.htm
8. Nelwan RH, Chen K, Nafrialdi, Paramita D. Open study on efficacy and safety of levofloxacin in treatment of uncomplicated typhoid fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2006;37(1):126-30.
9. Nelwan. Levofloxacin: today's choice for the treatment of typhoid fever? An illustrative case report from Indonesia.
10. Cravit. Product monograph.