ANKEM Derg 2008;22(Ek 2):297-306

GRAM POZİTİF İNFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNDE YENİ AJANLAR

Serhat ÜNAL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Sıhhiye, ANKARA
sunal@hacettepe.edu.tr

ÖZET

1970'li yıllardan beri antibiyotiklere karşı oluşan direnç önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaya başlamıştır. Son 25 yılda çoklu ilaç direnci gösteren organizmalar -metisilin dirençli stafilokok, eritromisin dirençli pnömokok ve vankomisin dirençli enterokok- nedeniyle Gram pozitif mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisi daha zorlu bir hal almıştır. Dirençli mikroorganizmalarla ortaya çıkan infeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek ilaçların geliştirilmesi için yoğun çaba sarf edilmektedir. Linezolid, kinupristin-dalfopristin, daptomisin, tigesiklin, yeni glikopeptitler ve seftobipirol yeni kullanıma giren veya klinik araştırmaları devam eden Gram pozitif infeksiyonlara karşı etkili, gelecekte etkin kullanılabilecek yeni ajanların başında gelmektedir. Burada bu ajanların temel özellikleri, bu ajanlarla yapılan çalışmaların sonuçları ve gelecekteki tedavi seçenekleri özetlenecektir.

Anahtar sözcükler: *daptomisin, glikopeptit, kinupristin-dalfopristin, linezolid, seftobipirol, tigesiklin*

SUMMARY

New Antimicrobial Agents in the Treatment of Gram Positive Infections

Since 1970s resistance to antimicrobials has become an escalating problem. In the last twenty five years, treatment of Gram-positive bacteria has been more problematic than ever. Today we have to deal with infections caused by multi-drug-resistant organisms, particularly methicillin-resistant staphylococci, penicillin- and erythromycin-resistant pneumococci, and vancomycin-resistant enterococci. There is a continuing effort in pharmaceutical industry to develop new antimicrobial agents for treatment of resistant infections. Linezolid, quinupristin-dalfopristin, daptomycin, tigecycline, new glycopeptides and ceftobiprole are main agents that are under use or clinical development. Major properties, effects and clinical studies of these agents are herein summarized.

Keywords: *ceftobiprole, daptomycin, glycopeptide, linezolid, quinupristin-dalfopristin, tigecycline*

1940'lı yıllarda penisilinin bulunması bakteriyel infeksiyonların tedavisinde çığır açmakla birlikte, kısa bir süre sonra β-laktamaz üretimine bağlı olarak bazı *Staphylococcus aureus* suşlarının penisiline karşı direnç göstermesi sorunun böyle kolay çözülemeyeceğini ortaya koymuş ve 1970'li yılların ortalarından itibaren antibiyotik direnci önemli bir problem olarak karşımıza çıkmıştır[37]. Geçen yüzyılın son çeyreğinde Gram negatif infeksiyonların tedavisine verilen önem nedeniyle Gram pozitif mikroorganizmalarla ortaya çıkan infeksiyonlar daha sorunlu hale gelmiştir. Bugün metisilin dirençli *S.aureus*'un (MRSA) eritromisin dirençli pnömokok ve vankomisin dirençli enterokoka (VRE) bağlı olarak ortaya çıkan infeksiyonlar ciddi sorun oluşturmaktadır. MRSA'nın ortaya çıkışı ve hızla yayılması glikopeptit antibiyotiklerin -vankomisin ve teikoplanin- artan kullanımıyla sonuçlanmıştır. 1986'da Fransa ve İngiltere'de VRE ortaya çıkmış, çoklu ilaç direnci gösteren türler tüm Avrupa ve Amerika'da yayılmıştır[2,42,90]. VRE'nin ortaya çıkışını takip eden ilk yıl içinde dirençli suşlara bağlı olarak infeksiyonlar ortaya çıkmış ve 2000 yılına gelindiğinde Amerika'da kanda üreyen enterokokların % 26'sını teşkil eder hale gelmiştir. 1996'dan beri vankomisine karşı orta derecede dirençli (MİK 8-16 mg/L), 2002'den beri de tamamen dirençli (MİK > 32 mg/L) *S.aureus* suşları bildiril-

miştir[5,12,16,40].

Bu gelişmeler sonucunda yeni ve etkin antibiyotiklerin bulunması zorunlu hale gelmiştir. Linezolid, kinupristin-dalfopristin, daptomisin, tigesiklin, yeni glikopeptitler ve seftobipirol halen kullanılan veya üzerinde çalışmaların devam ettiği ajanlar olarak öne çıkmaktadır. Burada bu ajanların temel özellikleri, bu ajanlarla yapılan çalışmaların sonuçları ve gelecekteki tedavi seçenekleri özetlenecektir.

LİNEZOLİD

Linezolid (Zyvox®) yeni bir sınıf olan oksazolidinon grubunun ilk ilacıdır. Mikroorganizma ve linezolid konsantrasyonuna bağlı olarak protein sentezini inhibe eden ajan bakteriyostatik veya bakterisidal etki gösterir[87]. Linezolid metisilin duyarlı *S.aureus* (MSSA), MRSA, çoklu ilaç direnci gösteren *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus agalactiae* dahil olmak üzere pek çok Gram pozitif mikroorganizmaya karşı etkindir. Linezolide karşı VRE ve MRSA'da direnç bildirilmiştir[19,29,69,88]. Ancak buna rağmen linezolidin MRSA'ya karşı etkinliği halen yüksektir ($MİK_{90}$ 2 mg/L)[56,58,69,88].

Linezoid FDA tarafından 2000 yılında diyabetik ayak infeksiyonlarının da dahil olduğu komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarda, toplumda kazanılan ve nozokomiyal pnömonilerde, tekrarlayan bakteremilerin de dahil olduğu VRE infeksiyonlarda kullanılmak üzere onaylanmıştır[87]. *Nocardia* ve *Mycobacterium* türlerine karşı, aralarında santral sinir sistemi infeksiyonları ve infektif endokarditin dahil olduğu olgularda etkinliği bildirilmişti[55,56,58,60,79].

Yüksek biyoyararlanımı, günlük standart 600 mg iki dozda ister oral ister intravenöz verilmiş olsun uzun süreli tedavi gerektiren infeksiyonlar için linezolidi uygun bir alternatif haline getirmiştir[24,41]. Pnömoni ve yumuşak doku infeksiyonlarında linezolid vankomisin kadar etkin hatta daha üstün bulunmuştur[31,95,96]. Ancak yakın dönemde yayınlanan meta-analizlerde linezolidin kemik-eklem infeksiyonları ve pnömonideki üstünlüğünün bazı kısıtlamaları olduğunu göstermektedir. MRSA endokarditinin de linezolide yanıt vermediği bildirilmiştir[45,56,70].

Linezoid genel olarak iyi tolere edilir; en sık yan etkiler ishal, bulantı ve baş ağrısıdır. Diğer pek çok antibiyotik gibi *Clostridium difficile* artışına bağlı olarak psödomembranöz enterokolit yapabilir[75]. Kemik iliğinin baskılanması (anemi, lökopeni, trombositopeni ve pansitopeni) linezolid alan hastalarda bildirilmiştir. Genellikle linezolidin kesilmesini takiben düzelir. İki haftadan fazla linezolid alacak olanlarda, öncesinde kemik iliği baskılanmış olanlarda, kemik iliğini baskılayıcı başka ilaç kullananlarda, kronik infeksiyon nedeniyle linezolid öncesinde veya birlikte başka antibiyotik kullanan hastalarda kan tablosu haftalık kontrol edilmelidir. Kemik iliği baskılanmış olan hastalarda ilaç kesilmelidir. Serotonerjik ajanlarla birlikte kullanımda serotonin sendromu bildirilmiştir. Kontrolsüz hipertansiyon, feokromositoma, karsinoid sendrom ve tedavi edilmemiş hipertiroidide kullanımı ile ilgili bilgi yoktur[8]. Laktik asidoz, periferal nöropati, optik nöropati bildirilen diğer yan etkilerdir. Yakın dönemde yapılan linezolidin oksasilin ve dikloksasilin ile karşılaştırıldığı, intravasküler kateter ile ilişkili ciddi infeksiyonları olan hastaların dahil edildiği çalışmada linezolid kolunda daha yüksek mortalite bildirilmiştir. Sadece Gram pozitif mikroorganizmalarla infekte grupta fark yokken, sadece Gram negatif mikroorganizma veya her ikisiyle de infekte olan ya da tedavi başlangıcında infekte olmayan grupta mortalite artışı bildirilmiştir. Bu nedenle Gram negatif bakterilerle ilişkili gösterilmiş veya şüphe edilen infeksiyon varsa linezolid verilmemelidir (http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/linezolidHCP.htm).

Linezoid Gram pozitif infeksiyonların tedavisinde çok önemli bir alternatif gibi görülmekte beraber plasebo kontrollü çift kör çalışmaların yokluğu nedeniyle yalnızca vankomisine yanıtsızlık veya vankomisine bağlı nefrotoksisite olduğunda kullanılmalıdır.

KİNUPRİSTİN (QUİNUPRİSTİN)-DALFOPRİSTİN

Kinupristin-dalfopristin (Synercid®) semisentetik streptogramin türevlerinin 30:70 oranında sabit karışımından oluşmaktadır. Bu bileşikler diffüzyon yoluyla bakteri hücrelerine girip, 50S ribozom ünitesinde farklı yerlere bağlanarak bakteriyel protein sentezini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler[11]. İki ajanın sinerjistik etkisi nedeniyle protein sentezinin hem erken hem de geç fazları durdurulmuş olmaktadır[17]. Bu mekanizmayla kinupristin-dalfopristin *Enterococcus faecium*'a karşı bakteriyostatik, MSSA, MRSA ve *S.pyogenes*'e karşı bakterisidal etki gösterir. Ancak *Enterococcus faecalis*'e karşı etkin değildir. Amerika'da FDA tarafından onaylanmış tek kullanım yeri MSSA nedeniyle ortaya çıkan komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarıdır. *S.pyogenes* ve VRE karşı kullanılmakla beraber *E.faecium* direnci SENTRY çalışmasında Kuzey Amerika'da % 0.6, Avrupa'da % 10 olarak bildirilmiştir[19,36].

Pnömoni ve infektif endokarditte diğer antibiyotiklere göre yetersiz olmakla birlikte cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında diğer ajanlar kadar etkilidir[46,59].

Yalnızca % 5 dekstroz içinde intravenöz olarak uygulanan ajanın venöz intolerans, artralji-miyalji sendromu gibi ciddi yan etkileri vardır. İnfüzyon yerinde ağrı ve inflamasyon hastaların % 74'ünde bildirilmiştir[21,54,59]. Hiperbilirubinemi ve karaciğer toksisitesi bildirilmiştir. P450 3A4 izoenziminin ciddi inhibitörü olması nedeniyle ilaç etkileşimleri açısından (özellikle siklosporin) dikkat edilmelidir. İlacın kendisi QTc uzaması yapmazken, QTc uzaması yapan diğer ilaçların metabolizmasını etkilediğinden bu açıdan da dikkat edilmelidir[54,80].

Kinupristin-dalfopristin ilk parenteral streptogramin olması ve çoklu ilaç direnci gösteren Gram pozitif infeksiyonlar için bir alternatif olması nedeniyle umut vaat etmekle beraber geniş yan etki profili sorun oluşturacak gibi gözükmektedir.

DAPTOMİSİN

Daptomisin (Cubicin®) siklik lipopeptid olarak adlandırılan bir grubun ilk örneğidir. 1980'li yılların başında geliştirilmekle beraber kas-iskelet toksisitesi nedeniyle geri planda kalmış ancak bu etkinin düşük dozlarda ortaya çıkmaması nedeniyle 2003 Eylül ayında komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonları için onay almıştır. Gram pozitif bakterilerin sitoplazmik membranına yapışan ilaç içeriye potasyum girmesini, membranın depolarizasyonu, makromoleküler sentezin disfonksiyonunu ve parçalanma olmadan organizmanın kollapsını sağlar. Bu mekanizma konsantrasyon, serbest kalsiyum bağımlı, hızlı ve özgün bir mekanizmadır[89]. Pek çok bakterisidal antibiyotikler organizmanın parçalanmasına neden olup, bakteriyel endotoksinlerin ve diğer inflamatuvar hücre bileşenlerinin dolaşıma katılmasına, dolayısıyla sitokin kaskadlarını aktive edip, septik şok ve çoklu organ yetmezliğinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır[28]. Daptomisinin mikroorganizmayı parçalamadan yok etmesi bu açıdan avantajdır. Ciddi dolaşım ve endovasküler infeksiyonlar için önerilen doz 6 mg/kg'ken cilt infeksiyonlarında bu doz 4 mg/kg'dır. Daptomisini ayrıca 1.5-6 saat arasında değişen postantibiyotik etkisi vardır[1].

Her ne kadar FDA daptomisini komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonları için onaylamışsa da, hızlı bakterisidal etkisi nedeniyle diğer infeksiyonlar için de umut olmaktadır. İnvitro öldürme zamanlarına bakıldığında daptomisin vankomisin, linezolid ve kinupristin-dalfopristinden üstün bulunmuştur[13,72].

Daptomisin kemik ve eklem infeksiyonlarında etkindir[6,51]. Bakteremi, sağ kalp endokarditinde olumlu sonuçlar bildirilmekle birlikte toplumda kazanılmış pnömonide etkisizdir. Bunun nedeni akciğer sürfaktanının varlığında daptomisinin etkinliğinin azalmasıdır[25,76,77,94].

Daptomisine karşı direnç nadirdir. Spontan direnç sık değildir ve in-vitro $1x10^{-10}$'dan daha düşük hızda ortaya çıkmaktadır, ancak antibiyotik konsanstrasyonunun arttığı seri pasajlarda direnç ortaya çıkarılabilir[23]. Klinik olarak uzun süre tedavi alanlarda MRSA direnci bildirilmiştir[50,78]. Günlük tek doz kullanımı ve düşük yan etki profili nedeniyle (rabdomiyoliz

ve nöropati ile ilgili endişeler dışında) Gram pozitif infeksiyonların tedavisi için çekici bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır[94].

TİGESİKLİN

Tigesiklin (Tygacil®), geniş etki spektrumu olan sentetik bir antibiyotiktir. İn-vitro MRSA, çoklu ilaç direnci gösteren Gram negatif bakteriler ve anaerobların da dahil olduğu geniş bir etki spektrumuna sahiptir[34]. İn-vitro geniş etki spektrumu tigesiklinin FDA tarafından cilt, yumuşak doku ve intraabdominal infeksiyonların tedavisinde onay almasını sağlamıştır[64].

Tetrasikline benzerlik gösteren tigesiklin 30S ribozomal üniteye bağlanarak, bakteride protein sentezini engeller[66,85]. İn-vitro olarak tigesiklin *S.aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, enterokoklar, *S.pneumoniae*, grup A, B ve *S.viridans* dahil olmak üzere pek çok Gram pozitif mikroorganizmaya, *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia, Shigella, Salmonella, Citrobacter, Enterobacter, Serratia marcescens, Stenotrophomonas maltophilia, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter, Burkholderia cepacia, Haemophilus influenzae, Moraxella, Neisseria gonorrhoeae* ve *Eikenella corrodens* gibi Gram negatif mikroorganizmalara, *Bacteroides fragilis, Clostridium perfringes, Clostridium difficile, Propionibacterium acnes, Peptostreptococcus, Fusobacterium, Prevotella* ve *Porphyromonas* gibi anaeroblara, ilginç olarak *Mycobacterium abscessus, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium marinum, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae* ve *Ureaplasma urealyticum* gibi atipik mikroorganizmalara etkilidir. Tüm hayvan çalışmalarında kemik, kemik iliği, tükrük bezi, tiroid, dalak, böbrek ve serebrospinal sıvı da dahil olmak üzere tüm dokulara geçişinin iyi olduğu gösterilmiştir[4].

Faz 3 randomize kontrollü çalışmalar tigesiklinin cilt infeksiyonları ve intraabdominal infeksiyonlarda etkinliğini göstermiştir[73]. Sacchidanand ve ark.[73] tigesiklinin aztreonam ve vankomisin kombinasyonuna kıyasla komplike cilt infeksiyonlarında daha az etkin olmadığını göstermişlerdir. İyileşme ve mikrobiyolojik eradikasyon oranları tigesiklin ve diğer grup için sırasıyla % 82.9 ve % 82.3'tür[73]. Diğer iki faz 3 çift kör çalışmaya 833 hasta dahil edilmiş, tigesiklin için yanıt oranı % 86.5 (% 95 CI 82.9-89.6), vankomisin-aztreonam için % 88.6 (% 95 CI 85.1-91.5) bulunmuştur[22].

İki faz 3 çalışmada imipenem-silastatin ile karşılaştırıldığında tigesiklin intrabdominal infeksiyonlarda daha az etkin bulunmamıştır. Klinik iyileşme oranları tigesiklin için % 86.1, imipenem-silastatin için % 86.2'dir ($p>0.0001$)[7]. Yine bir başka çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir[62].

Ciddi organ toksisitesi hiçbir çalışmada gösterilmemiştir. Bulantı-kusma en sık görülen yan etkilerdir ve doz bağımlıdır[81]. Direnç gelişme potansiyelinin düşük olması, geniş etki spektrumu tigesiklini çoklu direnç gösteren mikroorganizmalarla ortaya çıkan infeksiyonların tedavisinde ön sıralara taşımaktadır.

YENİ GLİKOPEPTİTLER

Oritavansin, telavansin ve dalbavansin uygun farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleriyle etkin, nitelikli glikopeptitler olarak klinik çalışmalarda karşımıza çıkmaktadırlar.

Oritavansin

Oritavansin (LY333328), vankomisinden 4-epi-vankosamin şekerinin eklenmesi ve vankosaminin yerini 4-epi-vankosaminin almasıyla farklılık gösterir[18]. Genel olarak vankomisine benzer etki spektrumu olmakla birlikte, özellikle streptokoklara karşı daha etkindir. Vankomisinin aksine oritavansin dimerize olabilir, büyüyen peptidoglikan zincirinin iki köküyle ilişkiye girer. Lipofilik yan zinciri hidrofobik interaksiyonlarla membrana bağlanmasını sağlar ve dimeri en uygun pozisyonda sabitler. Hücre duvarı sentezinin transglikozilasyon basamağını inhibe ettiğine dair kanıtlar mevcuttur[3,48].

Oritavansin streptokok ve stafilokokların çoğuna, bunun yanında *Peptostreptococcus, Propionibacterium acnes, Clostridium perfringes* ve *Corynebacterium jeikeium*'a karşı etkilidir. Enterokoklara karşı olan aktivitesi vanA-, vanB- ve vanC- ile kodlanan vankomisin veya aminoglikozid direncinden etkilenmez. Pnömokok ve vi-

ridans streptokoklara karşı olan etkinliği orta veya yüksek-düzey penisilin direncinden bağımsızdır. Ayrıca stafilokoklara olan aktivitesi metisilin direncinden etkilenmez. Oritavansin Gram negatif aerob ve anaeroblara karşı etkisizdir[30].

Oritavansinin ratlarda santral venöz kateter ilişkili infeksiyon modeli (VRE), tavşan endokardit modeli (MRSA, vankomisine duyarlı ve dirençli *E.faecalis*), nötropenik fare modeli (*S.aureus* ATCC 13709) ve tavşan menenjit modeli (penisiline duyarlı *S.pneumoniae*) gibi hayvan modellerinde etkinliği gösterilmiştir[10,27,39,44,71,74].

Komplike cilt infeksiyonlarının dahil edildiği bir faz 2 çalışmada, oritavansin vankomisin ve sefaleksin kadar etkin bulunmuştur[53]. *S.aureus* ilişkili bakteremide 10-14 gün 5-10 mg/kg dozunda oritavansinin vankomisin kadar etkili olduğu gösterilmiştir[45]. Sıra dışı uzunluktaki yarı ömrü organizma içinde depolandığını düşündürmektedir. İn-vitro çalışmalarda lizozomlarda yavaş biriktiğini ve çok yavaş olarak dışarı salındığını ortaya koymuştur[92]. Bu özelliğin klinik önemi bilinmemektedir.

Telavansin

Telavansin (TD-6424) desil-aminopropil derivativiyle vankosaminin alkillenmesi ile oluşur[38]. Farmakolojik çalışmalar telavansinin *S.pneumoniae* ve stafilokoklara karşı lipid sentezinin bozulması ve membran hasarı yoluyla daha etkin olduğunu göstermektedir[91]. VanA-pozitif enterokoklar da dahil olmak üzere telavansin tüm Gram pozitif mikroorganizmalara karşı etkilidir. Oritavansin gibi, *S.pneumoniae*'ye karşı oldukça etkilidir[63]. Vankomisinin aksine biofilm modellerinde etkindir[26]. Hayvan modellerinde etkili olduğu gibi sağlıklı gönüllülerde doku geçişi yüksektir[47,68,84,86]. Cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında % 96'lara varan başarı oranları bildirilirken, QTc uzaması ile ilgili şüpheler daha kapsamlı çalışmalarda netleştirilecektir[82,83].

Dalbavansin

Dalbavansin teikoplanin benzeri glikopeptid A40926'ın modifikasyonu ile elde edilir. Teikoplanin gibi dalbavansin vanB-pozitif enterokoklara ve stafilokoklara karşı etkilidir[91]. Farmakokinetik profili yaklaşık 7 gündür; bu nedenle Gram pozitif infeksiyonların tedavisinde haftalık uygulamayı mümkün hale getirmektedir[20]. Pek çok anti-Gram pozitif ajandan daha etkin olduğu, komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında linezolid kadar etkin olduğu ortaya konmuştur[35,43,49].

Komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarının dışında dalbavansin kateter ilişkili infeksiyonlarda kullanılmış, belli kısıtlamalar olmakla beraber sonuçlar kuvvetle dalbavansin lehinde çıkmıştır[67]. Baş ağrısı, bulantı, ateş, oral kandida, diare ve konstipasyon gibi ciddi olmayan yan etkiler dışında emin gözüken bu ajan diğer yeni glikopeptitlerle birlikte yakın gelecekte daha sık kullanılmaya başlanacaktır.

SEFTOBİPİROL

Geniş spektrumlu β-laktamaz dirençli parenteral bir sefalosporin olan bu ajan, penisilin bağlayıcı proteinler PBP2a ve PBP2x'e karşı yüksek afinite göstermektedir. Stafilokok ve pnömokoklardaki dirençten sorumlu bu proteinlere bağlanması direnç açısından seftobipirolu önemli hale getirmektedir. Gram pozitif ve negatif pek çok mikroorganizmaya karşı etkili olan bu ajan, hayvan modellerindeki etkinliğiyle klinik infeksiyonlarda da umut verici bir tablo çizmektedir[14,93].

Yapılan faz 3 çalışmalarda, intravenöz seftobipirol (50 mg 12 saatte bir) intravenöz vankomisinle karşılaştırılmış, MRSA'nın mikroorganizmaların % 25'ini oluşturduğu komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarında vankomisinle karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmiştir. Geniş spektrumu nedeniyle monoterapi olarak kullanılabilecek seftobipirol ile yapılan klinik çalışmalar halen devam etmektedir[15,61].

SONUÇ

Yukarıda özetlenenlere ek olarak doripenem, iclaprim, renbezolid ve seftarolin Gram pozitif infeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek diğer ajanlardır[32,52,57,65]. Değişen antibiyotik direnç profili yeni antibiyotiklerin kullanımını zorunlu hale getirmiştir. Her biri kendine özgü

etki ve yan etki profili olan bu ajanlar ancak klasik tedaviler yetersiz olduğunda kullanılmalı, uygun ve maliyet-etkin antibiyotik kullanımının Gram pozitif infeksiyonların tedavisinde de tek geçerli kural olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Akins RL, Rybak MJ: Bactericidal activities of two daptomycin regimens against clinical strains of glycopeptide intermediate-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin resistant Enterococcos faecium, and methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations, Antimicrob Agents Chemother 2001;45(2):454-9.
2. Aksoy DY, Tanriover MD, Unal S: Antimicrobial resistance: preventable of inevitable. Problem of the era from two perspectives, "Gould and van der Meer (eds): Antibiotic Policies: Fighting Resistance" kitabında Springer, Berlin (2007) (in press).
3. Allen NE, Nicas TI: Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics, FEMS Microbiol Rev 2003;26(5):511-32.
4. Al-Tatari H, Abdel-Haq N, Chearskul P, Asmar B: Antibiotics for treatment of resistant Gram-positive coccal infections, Ind J Pediat 2006;73(4):323-34.
5. Appelbaum PC: MRSA-the tip of the iceberg, Clin Microbiol Infect 2006;12(Supp 2):3-10.
6. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campaoro E, Eisenstein BI, Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators: The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections, Clin Infect Dis 2004;38(12):1673-81.
7. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E, Tigecycline 301 Study Group, Tigecycline 306 Study Group: The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data, Clin Infect Dis 2005;41(Supp 5): S354-67.
8. Bishop E, Melvani S, Howden BP, Charles PG, Grayson ML: Good clinical outcomes but high rates of adverse reactions during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients, Antimicrob Agents Chemother 2006;50(4):1599-602.
9. Bogdanovich T, Ednie LM, Shapiro S, Appelbaum PC: Antistaphylococcal activity of ceftobipirole: a new broad spectrum cephalosporin, Antimicrob Agents Chemother 2005;49(10):4210-9.
10. Boylan CJ, Campanale K, Iverson PW, Phillips DL, Zeckel ML, Parr TR Jr: Pharmacodynamics of oritavancin (LY333328) in an neutropenic-mouse thigh model of Staphylococcus aureus infection, Antimicrob Agents Chemother 2003;47(5):1700-6.
11. Bryson HM, Spencer CM: Quinupristin-dalfopristin: antibacterial activity, pharmacokinetic profile, therapeutic trials and tolerability and current status, Drugs 1996;52(3):406-15.
12. CDC: National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999, Am J Infect Control 1999;27(6):520-32.
13. Cha R, Grucz RG Jr, Rybak MJ: Daptomycin dose-effect relationship against resistant Gram-positive organisms, Antimicrob Agents Chemother 2003;47(5):1598-603.
14. Chambers HF: Ceftobiprole: in vivo profile of a bactericidal cephalosporins, Clin Microbiol Infect 2006;12(Supp 2):17-22.
15. Chambers HF: Evaluation of ceftobiprole in a rabbit model of aortic valve endocarditis due to methicillin-resistant and vancomycin intermediate Staphylococcus aureus, Antimicrobial Agents Chemother 2005;49(3):884-8.
16. Chen CY, Tang JL, Hsueh PR et al: Trends and antimicrobial resistance of pathogens causing bloodstream infections among febrile neutropenic adults with hematological malignancy, J Formos Med Assoc 2004;103(7):526-32.
17. Cocito C, Di Giambattista M, Nyssen E, Vannuffel P: Inhibiton of protein synthesis by streptogramins and related antibiotics, J Antimicrobiol Chemother 1997;39(Supp A):7-13.
18. Cooper RD, Snyder NJ, Zweifel MJ et al: Reductive alkylation of glycopeptide antibiotics: synthesis and antibacterial activity, J Antibiot (Tokyo) 1996;49(6):575-81.
19. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, Biedenbach DJ, Jones RN: Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, Diagn Microbiol Infect Dis 2007;58(2): 163-70.
20. Dorr MB, Jabes D, Cavaleri M et al : Human pharmacokinetics and rationale for once-weekly dosing of dalbavancin, a semi-synthetic glycopeptide, J Antimicrob Chemother 2005;55(Supp 2):25-30.
21. Eliopoulos G: Antimicrobial agents for treatment of serious infections caused by resistant Staphylo-

coccus aureus and enterococci, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005;24(12):826-31.
22. Ellis-Grosse EJ, Babichak T, Dartois N, Rose G, Loh E, Tigecycline 300 cSSSI Study Group, Tigecycline 305 cSSTI Study Group: The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam, Clin Infect Dis 2005;41(Supp 5):S341-53.
23. Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Vardakas KZ: Daptomycin for endocarditis and/or bacteraemia: a systematic review of the experimental and clinical evidence, J Antimicrob Chemother 2007;60(1):7-19.
24. Falagas ME, Siempos II, Papagelopoulos PJ, Vardakas KZ: Linezolid for the treatment of adults with bone and joint infections, Int J Antimicrob Agents 2007;29(3):233-9.
25. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR et al and S.aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group: Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus, N Engl J Med 2006;355(7):653-65.
26. Gander S, Kinnaird A, Finch R: Telavancin: in vitro activity against staphylococci in a biofilm model, J Antimicrob Chemother 2005;56(2):337-43.
27. Gerber J, Smirnov A, Wellmer A et al: Activity of LY333328 in experimental meningitis caused by a Streptococcus pneumoniae strain susceptible to penicillin, Antimicrob Agents Chemother 2001;45(7):2169-72.
28. Ginsburg I: The role of bacteriolysis in the pathophysiology of inflammation, infection and post infectious sequelae, APMIS 2002;110(11):753-70.
29. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP: Infections due to vancomycin-resistant Enterococcus faecium resistant to linezolid, Lancet 2001;357(9263):1179.
30. Guay DR: Oritavancin and tigecycline: Investigational antimicrobials for multidrug-resistant bacteria, Pharmacotherapy 2004;24(1):58-68.
31. Hau T: Efficacy and safety of linezolid in the treatment of skin and soft tissue infections, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21(7):491-8.
32. Hawser S, Lociuro S, Islam K: Dihydrofolate reductase inhibitors as antibacterial agents, Biochem Pharmacol 2006;71(7):941-8.
33. Hebeisen P, Heinze-Krauss I, Angehrn P et al: In vitro and in vivo properties of Ro-63-9141, a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant staphylococci, Antimicrob Agents Chemother 2001;45(3):825-36.
34. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, Johnson JL, Dowzicky MJ, Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program Group): In vitro activity of tigecycline against 6792 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the global Tigecyline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004), Diagn Microbiol Infect Dis 2005;52(3):215-27.
35. Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E et al: Randomized, double-blind comparison of once weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections, Clin Infect Dis 2005;41(10):1407-15.
36. Johnson AP, Livermore DM: Quinupritin/dalfopristin: a new addition to antimicrobial arsenal, Lancet 1999;354(9195):2012-3.
37. Johnson AP, Livermore DM, Tillotson GS: Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacteria: What's current, what's anticipated? J Hosp Infect 2001;49(Supp A):S3-11.
38. Judice JK, Pace JL: Semi-synthetic glycopeptide antibacterials, Bioorg Med Chem Lett 2003;13(23):4165-8.
39. Kaatz GW, Seo SM, Aeschlimann JR, Houlihan HH, Mercier RC, Rybak MJ: Efficacy of LY3333328 against experimental methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis, Antimicrob Agents Chemother 1998;42(4):981-3.
40. Kobayashi K, Rao M, Keis S, Reiney FA, Smith JM, Cook GM: Enterococci with reduced susceptibility to vancomycin in New Zeland, J Antimicrob Chemother 2000;46(3):405-10.
41. Kutscha-Lissberg F, Hebler U, Muhr G, Koller M: Linezoid penetration into bone and joint tissues infected with methicillin-resistant staphylococci, Antimicrob Agents Chemother 2003;47(12):3964-6.
42. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P: Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in Enterococcus faecium, N Engl J Med 1988;319(3):157-61.
43. Lefort A, Pavie J, Garry L, Chau F, Fantin: Activities of dalbavancin in vitro and in a rabbit model of experimental endocarditis due to Staphylococcus aureus with or without reduced susceptibility to vancomycin and teicoplanin, Antimicrob Agents Chemother 2004;48(3):1061-4.
44. Lefort A, Saleh-Mghir A, Garry L, Carbon C, Fantin B: Activity of LY333328 combined with gentamicin in vitro and in rabbit experimental endocarditis due to vancomycin-susceptible or -resistant Enterococcus faecalis, Antimicrob Agents Che-

mother 2000;44(11):3017-21.
45. Loutit JS, O-Riordan W, San Juan J et al: Phase 2 trial comparing four regimens of oritavancin vs. comparator in the treatment of patients with S.aureus bacteremia (abstract), Clin Microbiol Infect 2004;10:451.
46. Maclayton DO, Hall RG 2nd: Pharmacologic treatment options for nosocomial pneumonia involving methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Ann Pharmacother 2007;41(2):235-44
47. Madrigal AG, Basuino L, Chambers HF: Efficay of telavancin in a rabbit model of aortic valve endocarditis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus or vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus, Antimicrobial Agents Chemother 2005;49(8):3163-5.
48. Malabarba A, Ciabatti R: Glycopeptide derivatives, Curr Med Chem 2001;8(14):1759-73.
49. Malabarba A, Goldstein BP: Origin, structure and activity in vitro and in vivo of dalbavancin, J Antimicrob Chemother 2005;55 (Supp 2):S15-20.
50. Mangili A, Bica I, Snydman DR, Hamer DH: Daptomycin-resistant methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia, Clin Infect Dis 2005;40(7):1058-60.
51. Martone WJ, Lamp KC: Efficacy of daptomycin in complicated skin and skin-structure infections due to methicillin-sensitive and -resistant Staphylococcus aureus results from the CORE Registry, Curr Med Res Opin 2006;22(12):2337-43.
52. Mathur T, Bhateja P, Pandya M, Fatma T, Rattan A: In vitro activity of RBx 7644 (ranbezolid) on biofilm producing bacteria, Int J Antimicrob Agents 2004;24(4):369-73.
53. Mercier RC, Hrebickova L: Oritavancin: a new avenue for resistant Gram-positive bacteria, Expert Rev Anti-Infect Ther 2005;3(3):325-32.
54. Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J et al: The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Synercid Emergency-Use Study Group, J Antimicrob Chemother 1999,44(2):251-61.
55. Moitra RK, Auckland C, Cawley MI, Jones G, Cooper C: Systemic nocardiosis in a splenectomized patient with systemic lupus erythematosus. Successful treatment using linezolid, J Clin Rheumatol 2003;9(1):47-50.
56. Munoz P, Rodrígues-Creixéms M, Moreno M, Marin M, Ramallo V, Bouza E, GAME Study Group: Linezolid therapy for infective endocarditis, Clin Microbiol Infect 2007;13(2):211-5.
57. Mushtaq S, Warner M, Ge Y, Kaniga K, Livermore DM: In vitro activity of ceftaroline (PPI-0903M, T-91825) against bacteria with defined resistance mechanisms and phenotypes, J Antimicrob Chemother 2007;60(2):300-11
58. Mylona E, Fanourgiakis P, Vryonis E et al: Linezolid-based therapy in Staphylococcus epidermidis endocarditis, Int J Antimicrob Agents 2007;29(5):597-8.
59. Nichols RL, Graham DR, Barriere SL et al: Treatment of hospitalized patients with complicated gram-positive skin and skin structure infections: two randomized, multicentre studies of quinupristin-dalfopristin versus cefazolin, oxacillin or vancomycin. Synercid Skin and Skin Structure Infection Group, J Antimicrob Chemother 1999;44(2):263-73.
60. Noel GJ: Clinical profile of ceftobiprole, a novel beta-lactam antibiotic, Clin Microbiol Infect 2007;13(Suppl 2):25-9.
61. Ntziora F, Falagas ME: Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection, Ann Pharmacother 2007;41(2):296-308.
62. Oliva ME, Rekha A, Yellin A et al and 301 Study Group: A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections, BMC Infect Dis 2005;5:88.
63. Pace JL, Yang G: Glycopeptides: update on an old successful antibiotic class, Biochem Pharmacol 2006;71(7):968-80.
64. Pankey GA: Tigecycline, J Antimicrob Chemother 2005;56(3):470-80.
65. Poulakou G, Giamarellou H: Investigational treatments for postoperative surgical site infections, Expert Opin Invest Drugs 2007;16(2):137-55.
66. Projan SJ: Preclinical pharamcology of GAR-936, a novel glycylcyline antibacterial agent, Pharmacotherapy 2000;20(9 Pt 2):S219-23.
67. Raad I, Darouiche R, Vazquez J et al: Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infections caused by gram-positive pathogens, Clin Infect Dis 2005;40(3):374-80.
68. Reyes N, Skinner R, Benton BM et al: Efficacy of telavancin in a murine model of bacteraemia induced by methicillin-resistant Staphylococcus aureus, J Antimicrob Chemother 2006;58(2):462-5.
69. Ross JE, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN: Oxazolidinone susceptibility patterns for 2005: International report from Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum Study, Int J Antimicrob Agents 2007;29(3):295-301.
70. Ruiz ME, Guerrero IC, Tuazon CU : Endocarditis

caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus: treatment failure with linezolid, Clin Infect Dis 2002;35(8):1018-20.
71. Rupp ME, Fey PD, Longo GM: Effect of LY333328 against vancomycin-resistant Enterococcus faecium in a rat central venous catheter-associated infection model, J Antimicrob Chemother 2001;47(5):705-7.
72. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Grucz RG: In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid and quinupristin/dalfopristin against staphylococci and enterococci including vancomycin-intermediate and resistant strains, Antimicrob Agents Chemother 2000;44(4):1062-6.
73. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM et al: Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: results from a phase 3, randomized, double-blind trial, Int J Infect Dis 2005;9(5):251-61.
74. Saleh-Mghir A, Lefort A, Petegnief Y et al: Activity and diffusion of LY333328 in experimental endocarditis due to vancomycin-resistant Enterococcus faecalis, Antimicrob Agents Chemother 1999;43(1):115-20.
75. Schweiger ES, Weinberg JM: Novel antibacterial agents for skin and skin structure infections, J Am Acad Dermatol 2004;50(3):331-40.
76. Segreti JA, Crank CW, Finney MS: Daptomycin for the treatment of gram-positive bacteremia and infective endocarditis: a retrospective case series of 31 patients, Pharmacotherapy 2006;26(3):347-52.
77. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J: Inhibiton of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact, J Infect Dis 2005;191(12):2149-52.
78. Skiest DJ: Treatment failure resulting from resistance of Staphylococcus aureus to daptomycin, J Clin Microbiol 2006;44(2):655-6.
79. Sood R, Bhadauriya T, Rao M et al: Antimycobacterial activities of oxazolidinones: a review, Infect Disord Drug Targets 2006;6(4):343-54.
80. Stamatakis MK, Richards JG: Interaction between quinupristin/dalfopristin and cyclosporine, Ann Pharmacother 1997;31(5):576-8.
81. Stein GE, Craig WA: Tigecycline: A critical analysis, Clin Infect Dis 2006;43(4):518-24.
82. Stryjewski ME, Chu VH, O'Riordan WD et al and FAST 2 Investigator Group: Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram positive bacteria; FAST 2 study, Antimicrobiol Agents Chemother 2006;50(3)862-7.
83. Stryjewski ME, O'Riordan WD, Lau WK et al and FAST Investigator Group: Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and soft tissue infections due to gram positive bacteria, Clin Infect Dis 2005;40(11):1601-7.
84. Stucki A, Gerber P, Acosta F, Cottagnoud M, Cottagnaud P: Efficacy of telavancin against penicillin-resistant pneumococci and Staphylococcus aureus in a rabbit meningitis model and determination of kinetic parameters, Antimicrob Agents Chemother 2006;50(2):770-3.
85. Sum PE, Petersen P: Synthesis and structure-activity relationship of novel glycylcycline derivatives leading to the discovery of GAR-936, Bioorg Med Chem Lett 1999;9(10):1459-62.
86. Sun HK, Duchin K, Nightingale CH, Shaw JP, Seroogy J, Nicolau DP: Tissue penetration of telavancin after intravenous administration in healthy subjects, Antimicrobiol Agents Chemother 2006;50(2):788-90.
87. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Steering Committee: EUCAST Technical note on linezolid, Clin Microbiol Infect 2006;12(12):1243-5.
88. Toh SM, Xiong L, Arias CA et al: Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant Staphylococcus aureus resistant to the synthetic antibiotic linezolid, Mol Microbiol 2007;64(6):1506-14.
89. Torres-Viera C, Dembry LM : Approaches to vancomycin-resistant enterococci, Curr Opin Infect Dis 2004;17(6):541-7.
90. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC: Vancomycin-resistant enterococci, Lancet 1988;1(8575-6):57-8.
91. Van Bambeke F: Glycopeptides in clinical development: pharmacological profile and clinical perpectives, Curr Opin Pharmacol 2004;4(5):471-8.
92. Van Bambeke F, Carryn S, Seral C et al: Cellular pharmacokinetics and pharmacodynamics of oritavancin (LY333328) glycopeptide in a model of J774 mouse macrophages, Antimicrob Agents Chemother 2004;48(8):2853-60.
93. Vaudaux P, Gjinovci A, Bento M et al: Intensive therapy with ceftobiprole medocaril of experimental foreign-body infection by methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Antimicrobial Agents Chemother 2005;49(9):3789-93.
94. Vouillamoz J, Moreillon P, Giddey M, Entenza JM: Efficacy of daptomycin in the treatment of experimental endocarditis due to susceptible and

multidrug-resistant enterococci, J Antimicrob Chemother 2006;58(6):1208-14.
95. Wilson SE: Clinical trial results with linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of soft tissue and postoperative gram-positive infections, Surg Infect (Larchmt) 2001;2(1):25-35.
96. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH: Linezolid vs vancomycin, analysis of two double blind studies of patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia, Chest 2003;124(5): 1789-97.