
DERLEME

***Staphylococcus aureus*'un Tedavisinde Yeni Antibiyotikler**

New Antimicrobial Agents in the Treatment of Staphylococcus aureus

Hatice Uludağ Altun, Banu Sancak

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Staphylococcus aureus, tüm dünyada gerek toplum kaynaklı gerekse hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açan en önemli etkenlerden biridir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde metisilin dirençli *S. aureus* enfeksiyonları giderek artan düzeyde rapor edilmektedir. Bilindiği üzere çoğu metisilin dirençli *S. aureus* suşları vankomisine duyarlıdır. Buna rağmen son yıllarda vankomisine orta duyarlı ve daha düşük oranda da vankomisine dirençli *S. aureus* suşları rapor edilmektedir. *S. aureus* suşlarında gelişen antibiyotik direnci tedavide önemli sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle *S. aureus* tedavisinde kullanılabilecek yeni antimikrobiyal ajanlara yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Günümüzde *S. aureus*'un neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisi için daptomisin, linezolid, eperozolid, tigesiklin, kinupristin-dalfopristin, yeni glikopeptidler, seftobipiro, iklaprim gibi yeni antimikrobiyal ajanlar umut vaat etmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Staphylococcus aureus*, direnç, yeni antimikrobiyal ajanlar

SUMMARY

Staphylococcus aureus is one of the leading causative agents of both community acquired and nosocomial infections all over the world. The incidence of methicillin resistant *S. aureus* infections has been reported to be uniformly high particularly in intensive care units. It has been a well-known fact that most methicillin resistant *S. aureus* are susceptible to vancomycin, however, since the last few years there has been reports of vancomycin intermediate or to a lesser degree vancomycin resistant *S. aureus* strains. Thus the emerging antibiotic resistance in *S. aureus* strains may lead to treatment difficulties in the clinical setting. Studies focusing the efficacy of new antimicrobial agents in the treatment of resistant *S. aureus* infections exhibit an increasing trend recently. Several new drugs, including linezolid, daptomycin, tigecycline, quinupristin-dalfopristin, ceftobiprole, new glycopeptides and iclaprim are promising antimicrobial agents for the treatment of serious infections caused by *S. aureus*.

Key Words: *Staphylococcus aureus*, resistance, new antimicrobial agents

GİRİŞ

Stafilokoklar ilk kez 1878 yılında Robert Koch tarafından tanımlanmıştır. 1880 yılında ise Ogs-ton tarafından "mikrokoklar, aktiviteleri düşük ve yayılma alanları sınırlı olduğunda yüzeyel süpü-ratif inflamasyona neden olan, ancak yayılma im-kanı bulurlarsa septisemi oluşturabilen mikroor-ganizmalardır" şeklinde patojen olduğu belirtil-miştir. Bu tanımın üzerinden geçen zamana ve teknolojiye görülen gelişmelere rağmen günümüzde *Staphylococcus aureus* halen önemli bir patojen olma özelliğini devam ettirmektedir. Hem hastane hem de toplum kaynaklı *S. aureus* enfeksiyonlarının görülme sıklığı giderek artmakta, aynı zamanda çoklu ilaç direnci nedeniyle bu enfeksiyonların tedavisi giderek zorlaşmaktadır (1).

S. aureus'un antibiyotik direnci sülfonamidlerle başlayıp günümüzde glikopeptidlere kadar uzanmıştır. *S. aureus*'a bağlı gelişen enfeksiyonlar, 1940'lı yılların başında klinik kullanıma giren penisilin sayesinde dramatik olarak azalma göstermiştir. Bundan çok kısa bir süre sonra penisilina üreten bakterilerin ortaya çıkmasıyla penisiline karşı direnç görülmeye başlanmıştır. Bunu takip eden yıllarda beta-laktamaz üreten izolat sayısı giderek artış göstermiş, günümüzde %95'lere ulaşmıştır (2). Beta-laktamaz enziminin yol açtığı bu direnç sorunu, 1959 yılında beta-laktamaz enzimine dayanıklı semisentetik bir penisilin olan metisilinin klinikte kullanılmaya başlanmasıyla aşılmış ancak bundan iki yıl gibi çok kısa bir süre sonra ilk metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) izolatı tanımlanmıştır (3). Bunu, 1970'li yıllarda yaygın olarak kullanılan diğer birçok antibiyotiğe (klindamisin, kloramfenikol, tetrasiklinler, makrolidler, rifampin, aminoglikozidler ve trimetoprim/sulfometoksazol) karşı direnç gelişmesi ve 1980'li yıllarda da kinolon direncinin ortaya çıkması izlemiştir (1).

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda MRSA'nın

tüm hastane enfeksiyonu etkenleri arasındaki oranı, %10.5 ile %37.6 arasında değişirken, izole edilen tüm *S. aureus* izolatları arasındaki oranı ise %43 ile %90 arasında değişmektedir (4,5). Yine ülkemizin de içinde bulunduğu toplam 4640 gram-pozitif kok izolatının dahil edildiği 12 ülkede yapılan çok merkezli bir çalışmada İrlanda'da %54.7, İsrail'de %46, İngiltere'de %42.5, İtalya'da %38.3, Fransa'da %31.5, İsveç'te %2.1, Türkiye'de ise %30.9 oranında MRSA görüldüğü saptanmıştır (6).

S. aureus izolatlarında son yıllarda giderek artış gösteren antibiyotik direnci, bu bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde ciddi sorunlar yaşanmasına yol açmaktadır. Dolayısıyla bu durum günümüzde stafilokokal enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek yeni antibiyotiklerin arayışına girilmesine yol açmıştır (7).

DAPTOMİSİN

Streptomyces roseosporus'un fermentasyon ürünü olan siklik yapıda bir lipopeptittir. Klinikte ilk kez 2003 yılında kullanılmaya başlanmış ancak iki yıl gibi kısa bir süre sonra bir olguda direnç gelişimi bildirilmiştir (8).

Daptomisin, Ca^{+2} bağımlı bir aktivite gösterir. Ca^{+2} iyonları ilacın negatif yükünü azaltarak daptomisinin hücre zarıyla daha iyi etkileşim göstermesini sağlar. Daptomisinin hücre zarı bütünlüğüne DNA, RNA ve protein sentezi inhibisyonu olmak üzere birden fazla mekanizmayla etki ettiği düşünülmektedir. Hücre duvarına etki eden antibiyotiklerden farklı olarak daptomisin hücre yıkımına yol açmadan hızlı bakterisidal etki göstermektedir (3,9).

Daptomisine karşı direnç mekanizmaları birçok çalışmada araştırılmıştır. *S. aureus* izolatlarında daptomisin duyarlılığı açısından genom dizileri karşılaştırılmıştır. Bunun sonucunda Lizilfosfatı-

dilgliserol sentetaz (MprF), histidin kinaz (YycG) ile RNA polimeraz (RpoB ve RpoC) olmak üzere 3 farklı proteini kodlayan genlerde meydana gelen nokta mutasyonlarına bağlı olarak aminoasit değişikliklerinin ortaya çıktığı gözlenmiştir (10). Bu mutasyonların daptomisin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinde yükselmeye yol açtığı görülmüştür (11).

S. aureus klinik izolatlarında daptomisin direnci düşük oranlarda görülmektedir. Daptomisine dirençli olan izolatlarda ise MİK değerlerinde çok az bir artış olduğu belirlenmiştir. Uzun süre daptomisin tedavisi alan hastalarda MRSA direnci görülebildiği bildirilmiştir (8). Spontan direncin in vitro koşullarda 1×10^{-10} 'dan daha düşük hızda ortaya çıktığı ancak antibiyotik konsantrasyonunun arttırıldığı seri pasajlarda direncin ortaya çıktığı gösterilmiştir (12).

Genel olarak daptomisin gram-pozitif bakterilere karşı geniş spektrumlu bir etkinliğe sahiptir. Gram-negatif bakterilere karşı ise etkisi bulunmamaktadır.

Yapılan in vitro çalışmalarda, daptomisinin stafilokok ve enterokoklarda vankomisin, linezolid ve kinupristin-dalfopristine eşit ya da bu ilaçlardan daha yüksek bakterisidal aktivite gösterdiği saptanmıştır (13). Gram-pozitif bakterilerle meydana gelen deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının ve MRSA dahil olmak üzere *S. aureus* izolatlarının neden olduğu bakteriyemi ve sağ kalp endokarditlerinin tedavisinde kullanılmak üzere onayı alınmıştır (11,14). Yapılan klinik çalışmalarda pnömoni olgularının tedavisinde daptomisin kullanımının başarısız olduğu saptanmıştır. Bunun sebebi, daptomisinin surfaktan içinde hapis olarak inaktive olmasıdır.

Vankomisin ve gentamisinle karşılaştırıldığında daptomisin, medikal cihazlara bakteriyel tutunmayı ve buna bağlı olarak biyofilm oluşumunu önlemede daha etkili bulunmuştur (15,16).

Daptomisinin diğer antibiyotiklerle olan etkileşiminin araştırıldığı çalışmalarda gentamisin ile birlikte additif ya da sinerjik etki gösterdiği, rifampisin ile birlikte ise additif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (15).

Daptomisinin sıvı mikrodilüsyon duyarlılık çalışmalarında kullanılan besiyerine mutlaka kalsiyum eklenmelidir. Ortamda bulunan kalsiyumun artan konsantrasyonlarına bağlı olarak daptomisin aktivitesinde artış saptanmaktadır. Yapılan in vitro duyarlılık çalışmalarında sıvı mikrodilüsyon yöntemi dışında disk difüzyon yöntemi de denenmiş ancak besiyerine kalsiyum ilave edilmesine rağmen başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Bu yüzden daptomisinin in vitro duyarlılık çalışmalarında disk difüzyon yöntemi önerilmemektedir. Yine in vitro duyarlılık çalışmalarında E-test yöntemi de denenmiş ve mikrodilüsyon yöntemiyle elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Daptomisin için sıvı mikrodilüsyon testleri için direnç sınır değerleri belirlenmiştir. Bugün için MİK değeri 1 µg/ml olarak saptanan izolatlar daptomisine in vitro duyarlı olarak kabul edilmektedir. Bu değer *Enterococcus faecalis* için ise 4 µg/ml olarak belirlenmiştir (17).

Stafilokok ve enterokok izolatlarında doza bağlı olmak üzere yaklaşık olarak 1-6 saat süren post antibiyotik etkiye sahiptir (15). Daptomisin, çoklu ilaç direnci gösteren izolatlar dahil olmak üzere gram-pozitif organizmalar üzerinde hızlı ve konsantrasyona bağımlı bakterisidal etki gösterir (18).

İlacın kan-beyin bariyerini geçişi düşük düzeydedir. Menenjit durumunda ilacın meninkslere geçişi daha yüksek düzeyde saptanmıştır. Yapılan hayvan deneylerinde menenjit oluşturulan tavşanlarda daptomisinin % 4.4-7.5 oranında kan-beyin bariyerinden geçiş gösterdiği belirlenmiştir.

Gebelikte kullanımı açısından FDA'ya göre B kategorisinde yer almaktadır. Diğer antibiyotiklere direnç gösteren gram-pozitif bakterilere etki etmesi, etki spektrumunun geniş olması, hızlı ve konsantrasyona bağlı bir bakterisidal etkiye sahip olması ve direnç gelişiminin nadir görülmesi, daptomisinin en önemli özellikleri arasında yer alır. İlacın maliyeti, klinik endikasyon kısıtlılığı, oral formunun bulunmaması, akciğer dokusuna geçişinin düşük olması ve rabdomiyoliz görülmesi en önemli dezavantajları arasında yer almaktadır (19).

LINEZOLID

Linezolid, yeni bir antibakteriyel sınıf olan oksazolidinon grubunda yer alan bir antimikrobiyal ajandır. Linezolid çoklu ilaç direnci gösteren suşlar dahil olmak üzere, gram-pozitif bakterilere karşı etkili sentetik bir ilaçtır.

Linezolid protein sentezinde translasyonun başlama fazını inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterir. 50S ribozomal alt ünitesinin 30S ünitesi ile bağlandığı bölgeye yakın bir bölgeye bağlanarak protein sentezini inhibe eder (16).

Linezolidin FDA onaylı olan kullanım endikasyonları arasında MRSA'nın neden olduğu komplike yumuşak doku enfeksiyonları ve nozokomiyal pnömoniler, penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* (PRSP)'nin neden olduğu toplumdaki kazanılmış pnömoniler ile buna eşlik eden bakteriyemiler ve vankomisine dirençli enterokok (VRE) bakteriyemileri yer alır (20,21).

Linezolidin etki mekanizması protein sentezini inhibe eden antibiyotiklerden farklı olduğu için diğer antibiyotikler ile arasında çapraz direnç görülmemektedir. Yapılan in vitro çalışmalarda linezolid dirençli mutant suşlar çok düşük oranda saptanmıştır. MRSA, VRE ve PRSP olmak

üzere dirençli gram-pozitif bakterilere karşı da etkinlik göstermektedir (22).

Stafilokoklarda linezolid direnci çok nadir olup, direnç mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Direnç, sıklıkla 23S ribozomun V. bölgesinde meydana gelen özgül nokta mutasyonları sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyonlar genellikle 23S rRNA'da bulunan 2576 pozisyonundaki aminoasitte görülür ve böylece linezolidin hedef bölgeye bağlanmasında azalma meydana gelir. Bugüne kadar ilacın inaktivasyonu yoluyla direnç gelişimi saptanmamıştır (23).

Linezolid dirençli ilk MRSA izolatu, 85 yaşında periton diyalizine giren ve dört hafta süreyle linezolid kullanmış olan bir olgudan izole edilmiştir. MRSA'ya bağlı peritonit tablosu gelişen bu hastada linezolid MİK değeri >32 µg/ml olarak bulunmuştur (24). Ülkemizde linezolid ile yapılan invitro duyarlılık çalışmalarında MRSA'larda linezolid direnci saptanmazken, enterokok suşlarında %0-10 oranında direnç saptanmıştır (23,25).

Linezolidin, hem oral hem parenteral kullanımı mevcuttur (26). İlacın, vücuda dağılımı ve dokulara geçişi oldukça iyi düzeydedir. Özellikle akciğer, sinoviyal sıvı, kemik, yumuşak doku ve beyin-omurilik sıvısına iyi düzeyde geçiş göstermektedir. *S. aureus* izolatlarında ortalama iki saat olmak üzere post antibiyotik etkiye sahiptir (16).

Linezolid, gram-pozitif bakterilerle gelişen menenjit ve osteomyelit tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. Yapılan bir çalışmada, MRSA'ya bağlı gelişen ve vankomisin ya da kinupristin-dalfopristin ile uzun süreli tedaviye rağmen yanıt alınamayan osteomyelitli olgularda linezolid ile % 60'ın üzerinde klinik başarı elde edilmiştir (27).

Clinical Laboratory Standart Institute (CLSI) M100-S20 dökümanında, stafilokoklar için belirlenen linezolid direnç sınır değerleri yakın zamanda değişmiştir. Disk difüzyon testinde zon çapı ≥ 21 mm olan izolatlar duyarlı, ≤ 20 mm olan izolatlar dirençli; sıvı mikrodilüsyon testinde ise MİK değeri ≤ 4 ug/ml olan izolatlar duyarlı, MİK değeri ≥ 8 ug/ml olan izolatlar ise dirençli olarak kabul edilmiştir (21).

Linezolidin, bakteriyostatik etkili bir ilaç olması nedeniyle ciddi enfeksiyonlarda kullanımı bir dezavantaj gibi gözüktse de; dokulara dağılımının iyi olması, santral sinir sistemine geçişinin iyi olması, zamana bağlı bakterisidal aktivite göstermesi gibi önemli avantajları da bulunmaktadır (28,29).

TİGESİKLİN

Tigesiklin (GAR-936), minosiklin türevi olup, tetrasiklinlerin yeni jenerasyonu olan glisilsiklin grubuna ait bir ilaçtır. Tetrasiklinlerin temel çekirdeğindeki dokuzuncu pozisyonunda yapılan modifikasyon sonucunda ilacın etki spektrumu genişlemiş ve tetrasiklinlerde görülen direnç mekanizmalarına karşı dayanıklılık kazanmıştır. Yapısal olarak minosiklin türevi bir ilaç olmasına rağmen, minosiklin ve tetrasikline oranla ribozoma beş kat daha kuvvetli bağlanır. Bakterilerde ribozomal korunma ve efluks mekanizmaları gibi tetrasiklin direncinden sorumlu iki farklı direnç mekanizmasına karşı dayanıklı olması ilacın önemli bir özelliğidir (1,30). Tigesiklinin, bu özelliği, ilacın dokuzuncu pozisyonunda yapılan modifikasyonun sağladığı üç boyutlu engellemeye bağlanmaktadır.

Ribozomun 30S alt ünitesine bağlanıp, amino-açıl transfer RNA'nın hedefine bağlanmasını engelleyerek protein sentezini inhibe eder ve bakteri üremesini durdurur (30). MRSA, PRSP, VRE gibi gram-pozitif bakterilerin yanı sıra,

genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz aktivitesi (ESBL) pozitif *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* gibi çoklu antibiyotik direnci gösteren gram-negatif bakterilere; *Pseudomonas aeruginosa* hariç diğer nonfermentatif gram-negatif bakterilere ve *Clostridium* türleri, peptostreptokoklar, *Prevotella* ve çoğu *Bacterioides* türleri olmak üzere anaerob bakterilere karşı da in vitro etkinliğe sahiptir (31-33). Tigesiklin, 2005 yılında komplike cilt, yumuşak doku ve intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde FDA onayı almıştır (33).

Tigesiklinin, günde iki doz şeklinde, yalnızca intravenöz uygulaması mevcuttur. İlacın vücut sıvılarına dağılımı iyi düzeydedir ve yarılanma süresi 36 saattir. Bulantı kusma dışında ciddi bir yan etkisi bulunmamaktadır. Gebelerde kullanımı kontrendikedir. Laktasyon dönemi ve 18 yaşın altında ilacın kullanımına ait yapılan çalışma sayısı sınırlı sayıdadır (31-34).

Yapılan çalışmalarda stafilokok suşlarının 2 µg/ml ve altındaki tigesiklin konsantrasyonların da inhibe olduğu saptanmıştır. Her ne kadar tigesiklinin CLSI'da değerlendirme standarttı olmasa da mikrodilüsyon testlerinde MİK değeri 2 µg/ml ve daha düşük saptanan izolatlar tigesikline duyarlı, 8 µg/ml ve üstündeki değerlere sahip olan izolatlar ise dirençli olarak kabul edilir (35,36). İlacın, gentamisin ile kombine kullanımını sonucunda VRE ve vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) izolatlarına karşı daha iyi bir antibakteriyel etkinlik gösterdiği saptanmıştır (37).

Polimikrobiyal enfeksiyonların empirik tedavisinde, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve intraabdominal enfeksiyonlarda, etki spektrumunun geniş olması, direnç gelişiminin düşük düzeyde olması nedeniyle tigesiklin umut vaat eden ilaçlar arasında yer almaktadır.

KİNUPRİSTİN/ DALFOPRİSTİN

Kinupristin/dalfopristin(K/D), semisentetik streptograminler olan kinupristin ve dalfopristinin 30:70 oranında kombinasyonundan oluşan, parenteral uygulanabilen bir antibiyotiktir. 50S ribozomal alt üniteye bağlanarak protein sentezini inhibe ederek etkisini gösterir (38).

Etki spektrumu oldukça geniştir. Gram-pozitif bakterilerden *Enterococcus faecium* (vankomisin, eritromisine, gentamisin dirençli suşlar dahil), MRSA, Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA), streptokoklar ve *Corynebacterium jeikeium*'a, gram-negatif bakterilerden ise *Moraxella*, *Legionella* ve *Neisseria* türlerine, *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerine ve anaerob bakterilerden *B. fragilis*, *Lactobacillus* türleri, *Propionibacterium acnes*, *C. perfringens* ve *C. difficile*'ye karşı etki göstermektedir (39,40). Toplum kökenli pnömoniler, hastane kökenli pnömoniler, MRSA'ya bağlı hastane kökenli pnömoniler, komplike ve komplike olmayan deri-yumuşak doku enfeksiyonları (MRSA dahil) ve VRE enfeksiyonlarında kullanılmak üzere oral ve parenteral formları kullanıma girmiştir (41). Özellikle çoklu ilaç direncine sahip mikroorganizmalarla meydana gelen enfeksiyonların tedavisinde kullanılması önerilmektedir (42).

Ribozomda yapısal değişikliklerin meydana gelmesi, ilacın enzimatik yolla inaktivasyonu ve efluks pompaları ile ilacın dışa atımının artması olmak üzere başlıca üç farklı mekanizma ile streptograminlere karşı direnç gelişmektedir (43). En sık görülen direnç mekanizması ribozomda meydana gelen değişikliklerdir. Bazı stafilokok ve enterokok suşlarında kinupristini inaktive eden hidrolaz ve dalfopristini inaktive eden asetiltransferaz enzimleri saptanmıştır. Bazı koagülaz negatif stafilokok (KNS) suşların da ise efluks pompaları, dalfopristine karşı direnç gelişiminde rol alabilir. Kinupristin/dalfopristi-

nin kombine bir antibiyotik olması nedeniyle bu ilaca karşı direnç gelişebilmesi için birden fazla olmak üzere farklı bölgelerde mutasyon meydana gelmesi gerekmektedir (44).

Yapılan çalışmalarda, stafilokoklarda %0-31 arasında değişen oranlarda kinupristin/dalfopristin direnci saptanmıştır (9,45,46). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu oran %0-3 arasında belirlenmiştir (42,47,48). Yine bir çalışmada da kinupristin/dalfopristin etkinliğinin metisilin direncinden etkilenmediği, kinupristin/dalfopristin etkinliği açısından ise koagülaz pozitif ve negatif stafilokoklar arasında bir farkın olmadığı belirtilmiştir (47). Kinupristin/dalfopristinin, MRSA ve metisiline dirençli koagülaz negatif *S.aureus* (MRKNS) izolatlarına karşı düşük MİK düzeylerinde (0.5- 2µg/ml) etkili olduğu bildirilmiştir (42,49). Kinupristin-dalfopristin, *E. faecium*'a bakterisidal etki gösterirken *E. faecalis*'e etkili değildir. *E. faecium* suşlarında direnç gelişimi tüm dünyada % 4, ABD'de ise % 14 olarak bildirilmiştir (50,51).

Yapılan bir çalışmada MRSA, MSSA ve *Staphylococcus epidermidis* izolatlarıyla oluşan biyofilm tabakalarında vankomisin, linezolid ve kinupristin/dalfopristin etkinliği karşılaştırılmış ve en etkin antibiyotik kinupristin/dalfopristin olarak bulunmuştur (52). Komplike gram-pozitif deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında kinupristin-dalfopristin ile vankomisin ve sefazolinin etkinliği karşılaştırılmış ve yaklaşık % 70 olguda olmak üzere benzer klinik etkinlik saptanmıştır. Yapılan bir başka çalışmada da hastane kaynaklı pnömonilerde vankomisine benzer klinik başarı elde edilmiştir (53,54).

Uzamış post antibiyotik etkisi, hücre içine iyi düzeyde geçiş göstermesi ve biyofilm tabakasında üreyen bakterilere dahil etkili olması, kinupristin/dalfopristinin antimikrobiyal etkinliğine katkı sağlamaktadır. Yapılan in vitro çalışmalar

kinupristin/dalfopristinin tek başına ya da diğer antibiyotiklerle kombine kullanımının ümit verici olduğunu göstermektedir (40,47).

ORİTAVANSİN

Oritavansin, kloroeremomisin, 4'-kloro-bifenil-karboksialdehit ile redüktif alkilasyonu sonucu elde edilmiş semisentetik bir glikopeptiddir. Peptidoglikan biyosentezindeki transglikolizasyon aşamasını ve hücre duvar sentezini engelleyerek etki gösterir (54). Gram pozitif bakterilerden penisilin dirençli suşlar da dahil olmak üzere pnömokoklara, vankomisine orta düzeyde duyarlı *S.aureus* (VISA), VRSA, streptokok, *Listeria*, *Clostridium* ve *Corynebacterium* türlerine karşı in vitro etkinliğe sahiptir. Gram-negatif bakterilere karşı ise etkili değildir (55,56).

Oritavansin günde tek doz parenteral uygulama ile tavşanlarda MRSA ile oluşturulan pnömokoksik menenjit ve endokardit modelinde vankomisin kadar etkili bulunmuştur (57). Yapılan bir faz 2 çalışmasında, oritavansinin *S. aureus* ile ilişkili bakteriyemide 10-14 gün 5-10 mg/kg dozunda, vankomisin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (55).

Oritavansin, hızlı ve konsantrasyona bağlı bakterisidal etki gösterir (58). Yapılan hayvan çalışmalarında, MRSA'nın neden olduğu endokarditlerin tedavisinde başarılı bulunmuştur (59). Enterokoklarda 2-4 saat, stafilokoklarda ise 8 saat olmak üzere konsantrasyona bağlı post antibiyotik etkisi söz konusudur. Gentamisin ile sinerjistik etki göstermesi nedeniyle bu ilaçla kombine kullanımı dirençli mutant gelişimini önlemektedir (60). Glikopeptit dirençli stafilokoklara duyarlı olan izolatlar kadar etkilidir. Bugüne kadar stafilokok izolatları arasında oritavansine direnç saptanmamıştır (55).

TELAVANSİN

Telavansin bir lipoglikopeptiddir. Peptidoglikan zincir öncüllerine bağlanarak hücre duvar sentezinin inhibisyonu ve hücre membranı depolarizasyonu olmak üzere ikili etki mekanizmasına sahiptir (61). Stafilokoklarda ise lipit sentezini bozarak hücre membranında harabiyet oluşturma yoluyla etkili olduğu gösterilmiştir (62). MRSA, VISA, VRSA ve pnömokoklar dahil olmak üzere gram-pozitif bakterilere karşı bakterisidal etkiye sahiptir (61).

Actinomyces türleri, *Lactobacillus* türleri dahil olmak üzere anaerob gram-pozitif bakterilere karşı da düşük konsantrasyonlarda dahi etkili bulunmuştur (19,63). Glikopeptitlerden farklı olarak, konsantrasyona bağlı etkinlik gösterir (22). Vankomisine oranla post antibiyotik etkisi oldukça uzundur (22). Daptomisin ve linezolid dirençli MRSA'lara karşı da etkinliğe sahiptir (61). İn vitro stafilokokal biyofilm modelinde telavansinin, vankomisin, teikoplanin, linezolid, moksifloksasine kıyasla bakterisidal etkisinin daha belirgin olduğu belirtilmiştir (64).

RAMOPLANİN

Ramoplanin, *Actinoplanes* türlerinden elde edilen glikolipodepsipeptittir. Ramoplanin, vankomisinden farklı olarak bakteri duvar sentezini D-alanin- D-alanin kısmına bağlanmadan inhibe eder. Bu etkisini N-asetilglikozamil transferaz enzimini inhibe ederek göstermektedir. *E. faecium*, *E. faecalis*, *S. aureus*, KNS ve *Clostridium* türlerine karşı bakterisidal etkiye sahiptir. Ramoplanin ile diğer glikopeptid antibiyotikleri arasında çapraz direnç mevcut değildir (65,66).

SEFTOBİPROL

Seftobiprol, geniş spektrumlu yeni bir sefalosporindir. Bakterisidal etkili bir antibiyotik olan

seftabiprol, diğer sefalosporinlere benzer şekilde etkinlik gösterir. MRSA, VISA, VRSA, PRSP, *E. faecalis* ve gram-negatif bakteriler dahil olmak üzere etki spektrumu geniş bir sefalosporindir. MRSA'ların etken olarak düşünüldüğü komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (diyabetik ayak enfeksiyonları dahil), hastane (ventilatör ilişkili pnömoni dahil) ve toplum kökenli pnömonilerin tedavisinde denenmekte olup % 90'ın üzerinde bir klinik etkinlik sağladığı bildirilmektedir (67).

Stafilokok ve pnömokoklardaki beta-laktam direncinden sorumlu olan sırasıyla PBP2a ve PBP2x'e yüksek afinite gösterir (68). Sefalosporin halkasının 3. pozisyonunda bulunan vinilpirolidinon bölümü PBP2a yapısına bağlanmayı sağlarken, 7. amino grubunda bulunan aminotiazol bölümü ise geniş spektrumlu beta-laktamazlara dayanıklılığını arttırmaktadır (69).

İlacın, faz 3 çalışmaları halen devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda MRSA'nın da neden olduğu komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında vankomisinle benzer klinik sonuçlar elde edilmiştir (70).

Stafilokoklarda 30 dakika olmak üzere post antibiyotik etkisi bulunmaktadır. Parenteral kullanım, oral emilimi iyi olmamasından dolayı tercih edilmektedir. Yarı ömrü 3,5 saat olması nedeniyle günde iki kez infüzyon şeklinde uygulanmaktadır (69).

İKLAPRİM

İklaprim (AR-100 ve Ro 48-2622) yeni bir diaminopirimidin bileşiğidir. Trimetoprime benzer şekilde dihidrofolatı, tetrahidrofolata katalize eden dihidrofolat redüktaz enzimini selektif olarak inhibe eder (71-73).

Başta stafilokoklar olmak üzere sadece trimetoprim dirençli suşlara karşı aktivite gösterme-

yip MRSA, VISA, heterojen dirençli VISA ve VRSA'lara karşı da etkinlik gösterir (71,74).

İklaprim, trimetoprim, beta-laktam, makrolid, florokinolon ve glikopeptid dirençli izolatlar da dahil olmak üzere gram-pozitif bakterilere karşı geniş bir in vitro etkinliğe sahipken, gram-negatif bakterilere karşı ise sınırlı etkinlik gösterir. Gram-pozitif bakterilere karşı etkinliği, genellikle trimetoprim, linezolid, kinupristin/dalfopristin, eritromisin, klindamisin ve vankomisine eşit ya da üstün bulunmuştur (74).

İklaprim için direnç sınır değerleri henüz belirlenmemiştir (71,74).

Bugüne kadar yapılan farmokodinamik çalışmalar, iklaprimin zamana bağlı bakterisidal etki gösterdiğini düşündürmektedir. Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında faz 3, gram pozitif bakterilere bağlı gelişen ventilatör ilişkili ve hastane kaynaklı pnömonilerde ise faz 2 çalışmaları halen devam etmektedir (73,74).

İletişim / Correspondence

Hatice Uludağ Altun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD
Sıhhiye Ankara

e-mail: haticeuludag80@yahoo.com

Kaynaklar

1. Tunger A. *Staphylococcus aureus*: Mikrobiyoloji, patogeneze ve epidemiyoloji. In: Ulusoy S, Usluer G, Ünal S, eds. Önemli ve sorunlu gram-pozitif bakteri enfeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2004:9-22.
2. Dündar V. Metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonları. *Klinik Derg* 2000; 13 (Özel Sayı): 26-27.
3. Hancock RE. Mechanisms of action of newer antibiotics for gram-positive pathogens. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:209-18.

4. Yaylı G, Gürdal H, Duran A, Tan G. SDÜ Tıp Fakültesi'nde 1998-2000 yılları arasında görülen hastane enfeksiyonları. Hastane enfeksiyonları Kongresi Kitabı; 11-14 Nisan 2002; Sayfa 79.
5. Ulutan F, Sultan N, Akça O. Stafilocokların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Hij Den Biyol Derg 1990; 47:79-85.
6. Sader H, Watters A, Fritsche T, Jones R. Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers. BMC Infect Dis 2007; 7:29.
7. Douthwaite S. Structure-activity relationships of ketolides vs. macrolides. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 11-7.
8. Mangili A, Bica I, Snyderman DR, Hamer DH. Daptomycin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2005; 40:1058-60.
9. Eisenstein BI. Treatment of staphylococcal infections with cyclic lipopeptides. Clin Microbiol Infect 2008; 14: 10-6.
10. Enoch DA, Bygott JM, Daly ML, Karas JA. Daptomycin. J Infect 2007; 55:205-13.
11. Baltz RH. Daptomycin: mechanisms of action and resistance, and biosynthetic engineering. Curr Opin Chem Biol 2009; 13:144-51.
12. 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; 60:7-19.
13. 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; 44:1062-6.
14. Boucher HW, Sakoulas G. Perspectives on daptomycin resistance, with emphasis on resistance in *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2007; 45: 601-8.
15. Sauermann R, Rothenburger M, Graninger W, Joukhard C. Daptomycin: a review 4 years after first approval. Pharmacology. 2008; 81: 79-91.
16. Stevens DL, Wallace RJ, Hamilton SM, Bryant AE. Successful treatment of staphylococcal toxic shock syndrome with linezolid: a case report and in vitro evaluation of the production of toxic shock syndrome toxin type 1 in the presence of antibiotics. Clin Infect Dis 2006; 42: 729-30.
17. Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious gram-positive infections. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 283-8.
18. Tally FP, Zeckel M, Wasilewski MM, et al. Daptomycin: a novel agent for gram-positive infections. Expert Opin Investig Drugs 1999; 8:1223-38.
19. Lowy FD. Treatment of methicillin-resistant or vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infection in adults. <http://www.uptodateonline.com>
20. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Technical note on linezolid. Clin Microbiol Infect 2006; 12:1243-5.
21. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 19th informational supplement, M100-S19. Wayne PA: CLSI, 2009.
22. Wilcox MH. Efficacy of linezolid versus comparator therapies in gram-positive infections. J Antimicrob Chemother. 2003; 51 (Suppl 2): S27-35.
23. Küçükbayrak A, Özdemir D. İki yeni protein sentez inhibitörü: Linezolit ve Streptograminler. İnfeksi Derg. 2006; 20:145-51.
24. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. Lancet 2001; 358:207-8.
25. Gülhan B, Bilek H, Onur A, Gül K. Metisiline dirençli stafilocoklarda linezolid, vankomisin ve bazı antibiyotiklere direnç. ANKEM Derg 2007; 21:214-8.
26. Bozdoğan B, Appelbaum PC. Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. Int J Antimicrob Agents 2004; 23:113-9.
27. Kutscha-Lissberg F, Hebler U, Muhr G, Koller M. Linezolid penetration into bone and joint tissues infected with methicillin-resistant staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:3964-6.
28. Cunha BA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Clinical manifestations and antimicrobial therapy. Clin Microbiol Infect 2005; 11(suppl4): S33-42.
29. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. Intensive Care Med 2004; 30:388-94.
30. Ulusoy S. Tigesiklin. ANKEM Derg 2006; 20:117-9.
31. Garrison MW, Neumiller JJ, Seter SM. Tigecycline: an investigational glycylcycline antimicrobial with activity against resistant gram-positive organisms. Clin Therapeutics 2005; 27:12-22.
32. Nathwani D. Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning. Int J Antimicrob Agents 2005; 25:185-92.
33. Pankey GA. Tigecycline. J Antimicrob Chemother 2005; 6:470-80.

34. Noviello S, Ianniello F, Leone S, Fiore M, Esposito S. In vitro activity of tigecycline: MICs, MBCs, time-kill curves and post-antibiotic effect. *J Chemother* 2008; 20:577-80.
35. Noviello S, Ianniello F, Leone S, Fiore M, Esposito S. In vitro activity of tigecycline: MICs, MBCs, time-kill curves and post-antibiotic effect. *J Chemother* 2008; 20:577-80.
36. Bradford PA. Tigecycline: a first in class tygecycline. *Clin Microbiol Newsletter* 2004; 26:163-8.
37. Mercier RC, Kennedy C, Meadows C. Antimicrobial activity of tigecycline (GAR-936) against *Enterococcus faecium* and *Staphylococcus aureus* used alone or in combination. *Pharmacotherapy* 2002; 22:1517-23.
38. Bouanchaud DH. In-vitro and in-vivo antibacterial activity of quinupristin/dalfopristin. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:15-21.
39. Bearden DT. Clinical pharmacokinetics of quinupristin/dalfopristin. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:239-52.
40. Allington DR, Rivey MP. Quinopristin/dalfopristin: a therapeutic review. *Clin Ther* 2001; 23:24-44.
41. Livermore DM. Quinupristin/dalfopristin and linezolid: where, when, which and whether to use? *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:347-53.
42. Baysallar M, Kilic A, Aydogan H, Cilli F, Doganci L. Linezolid and quinopristin/ dalfopristin resistance in vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prior to clinical use in Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 2:510-2.
43. Hamilton DC, Ludlam H. New anti-gram-positive agents. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 232-45.
44. Bonfiglio G, Furneri PM. Novel streptogramin antibiotics. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10:185-95.
45. Johnson MD, Decker CF. Antimicrobial agents in treatment of MRSA infections. *Dis Mon* 2008; 54:793-800.
46. John MA, Pletch C, Hussain Z. In vitro activity of quinupristin/dalfopristin, linezolid, telithromycin and comparator antimicrobial agents against 13 species of coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:933-8.
47. Doğanay V, Kızırgil A. Kinopristin/ Dalfopristin ve diğer sekiz antimikrobiyal ajanın gram pozitif koklar üzerine in vitro etkinliği. *Fırat Üniversitesi Sağ Bil Derg* 2007; 21:129-32.
48. Lentino JR, Narita M, Yu VL. New antimicrobial agents as therapy for resistant gram-positive cocci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:3-15.
49. Rubinstein E, Bompert F. Activity of quinopristin/dalfopristin against gram-positive bacteria: clinical applications and therapeutic potential. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:139-43.
50. Aeschlimann JR, Zervos MJ, Rybak MY. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* RP 59500 (quinopristin/dalfopristin) administered by intermittent or continuous infusion, alone or in combination with doxycycline, in an in vitro model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:2710-7.
51. Wilson AP. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10:143-52.
52. Azizi ME, Rao S, Kanchanapoom T, Khardori N. In vitro activity of vancomycin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid against intact and disrupted biofilms of staphylococci. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005; 4:2.
53. Anstead GM, Owens AD. Recent advances in the treatment of infections due to resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:549-55.
54. Allen NE, Nicas TI. Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics. *FEMS Microbiol Rev* 2003; 26:511-32.
55. 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* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10: 451.
56. Biavasco F, Vignaroli C, Lupidi R et al. In vitro antibacterial activity of LY333328, a new semisynthetic glycopeptide. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2165-72.
57. Cabellos C, Fernandez A, Maiques JM et al. Experimental study of LY333328 (oritavancin), alone and in combination, therapy of cephalosporin-115 resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1907-11.
58. Van Bambeke F, van Laethem Y, Courvalin P, Tulkens P. Glycopeptide antibiotics: from conventional molecules to new derivatives. *Drugs* 2004; 64: 913-36.
59. Kaatz GW, Seo SM, Aeschlimann JR, Houlihan HH, Mercier RC, Rybak MJ. Efficacy of LY333328 against experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:981-3.
60. Mercier RC, Stumpo C, Rybak MJ. Effect of growth phase and pH on the in vitro activity of a new glycopeptide, oritavancin(LY333328), against *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:19-24.
61. Stryjewski ME, Corey GR. New treatments for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15:403-12.
62. Van Bambeke F. Glycopeptides in clinical development: pharmacological profile and clinical perspectives. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4:471-8.

63. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT. In vitro activities of the new semisynthetic glycopeptide telavancin (td-6424), vancomycin, daptomycin, linezolid, and four comparator agents against anaerobic gram-positive species and *Corynebacterium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2149-52.
64. Gander S, Kinnaird A, Finch R. Telavancin: in vitro activity against staphylococci in a biofilm model. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:337-43.
65. Farver DK, Hedge DD, Lee SC. Ramoplanin: a lipoglycopeptide antibiotic. *Ann Pharmacother* 2005; 39:863-8.
66. Montecalvo MA. Ramoplanin: a novel antimicrobial agent with the potential to prevent vancomycin-resistant enterococcal infection in high-risk patients. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:31-5.
67. Bush K, Heep M, Macielag MJ, Noel GJ. Anti-MRSA beta-lactams in development, with a focus on ceftobiprole: the first anti-MRSA beta-lactam to demonstrate clinical efficacy. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16:419-29.
68. Chambers HF. Ceftobiprole: in vivo profile of a bactericidal cephalosporins. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:17-22.
69. Anderson S D, Gums J.G. Ceftobiprole: an extended-spectrum anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin. *Ann Pharmacother* 2008; 42:806-16.
70. 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: 884-8.
71. Schneider P, Hawser S, Islam K. Iclaprim, a novel diaminopyrimidine with potent activity on trimethoprim sensitive and resistant bacteria. *Bioorg Med Chem Lett* 2003; 13:4217-21.
72. Berrie C. Iclaprim eradicates complicated skin and skin structure infections. *ECCMID*, 2008 Barcelona, Spain, April 22.
73. Morgan A, Cofer C, Stevans DL. Iclaprim: a novel dihydrofolate reductase inhibitor for skin and soft tissue infections. *Future Microbiol* 2009; 4:131-44.
74. Sincak CA, Schmidt JM. Iclaprim, a novel diaminopyrimidine for the treatment of resistant gram-positive infections. *Ann Pharmacother* 2009; 43:1107-14.