

TEIKOPLANIN

Volkan KORTEN

Teikoplanin.

Teikoplanin *Actinoplanes teichomyceticus*'dan elde edilen, moleküler yapısı vankomisine benzeyen glikopeptid bir antibiyotiktir (1,10). Yapısal olarak benzer 5 ayrı maddenin (TA2-1/TA2-5) karışımıdır. Antibakteriyel spektrumu vankomisin gibi aerop ve anaerop Gram pozitif mikroorganizmalarla sınırlıdır. Gram pozitif bakterilerde peptidoglikan sentezini bloke ederek hücre duvarı yapımını bozmaktadır. *S.aureus*, streptokoklar ve enterokoklara in-vitro olarak vankomisinden 2-4 misli daha etkindir (1,11). Buna karşılık bazı koagülaz negatif stafilkoklar, özellikle de *S.haemolyticus* vankomisine duyarlı iken teikoplanine direnç gösterebilmektedir. NCCLS kriterlerine göre MİK ve disk diffüzyon testleri duyarlılığı şu şekilde belirlemektedir: ≤ 8 mg/L veya ≥ 14 mm duyarlı, 16 mg/L veya 11-13 mm orta derecede duyarlı, ≥ 32 mg/L veya ≤ 10 mm dirençli (1,11). Teikoplanin ile vankomisinin bazı Gram pozitif mikroorganizmalara karşı karşılaştırılmalı in-vitro aktiviteleri tablo 1'de gösterilmiştir (11).

Tablo 1. Teikoplanin ve vankomisinin bazı Gram pozitif bakterilere karşı in-vitro aktivitesi (mg/L).

	Teikoplanin		Vankomisin	
	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MİK ₅₀	MİK ₉₀
MRSA	0.5	0.5	1	2
MSSA	0.5	0.5	1	2
Koag (-) staf. (MR)	2	4	2	4
<i>S.haemolyticus</i>	8	16	2	4
<i>S.pyogenes</i>	0.06	0.12	0.5	1
<i>S.pneumoniae</i>	0.06	0.12	0.25	0.5
<i>E.faecalis</i>	0.25	0.5	2	4
<i>E.faecium</i>	0.5	1	1	4
<i>Corynebacterium JK</i>	0.5	1	1	1

Son yıllarda ABD ve bazı Avrupa ülkelerinde izole edilen enterokoklarda giderek artan oranda glikopeptid direncine rastlanmaktadır. *van A* genini taşıyanlarda vankomisin ve teikoplanine yüksek düzeyde direnç gözlenirken, *van B* geni içerenlerde vankomisine yüksek direnç varken teikoplanin MİK'leri düşüktür. Ancak bu suşlar teikoplanin ile tedavi edilmeye kalkıldığında dirençli hale gelmekte ve tedavi başarısız olmaktadır. *S.epidermidis* ve *S.haemolyticus*'da teikoplanine dirence vankomisinden daha sık rastlanmaktadır (11). Teikoplanine dirençli, vankomisine duyarlı suşlar da tespit edilmiştir. Teikoplanine *S.aureus*'da azalmış duyarlılık (8-16 mg/L), vankomisin veya teikoplanin tedavisi esnasında gelişebilmektedir. Ancak çalışılan suşlarda klonalite bulunduğu tespit edilmiş olup, bunun önemli bir klinik sorun oluşturup oluşturmayacağı bilinmemektedir. Bu suşlarda direnç mekanizması fazla miktarda PBP2 düzeyleri ve 35-kDa bir membran proteini yapımı olarak saptanmış olup, daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır (7).

Farmakokinetik özellikler

Teikoplaninin yarılanma ömrü çok uzun olup 159 saat civarında tespit edilmiş iken bu değer vankomisin için 11 saattir (16). Yarı ömrü renal yetmezlikte daha da uzamaktadır. Uzun yarı ömür nedeni ile teikoplaninin denge (steady state) konsantrasyonlarına ulaşması 7-10 gün almaktadır. Bu nedenle yükleme dozu verilmesi gereklidir. Ciddi infeksiyonlarda arzulanan 10 mg/L'lik vadi düzeyine 3 yükleme dozu (6 mg/kg) sonrası ulaşılabilir (1, 15). 6 mg/kg iv sonrası tepe plazma konsantrasyonu 111 ± 43 mg/L ve bu birim dozda denge konsantrasyonu 14 mg/L olarak tespit edilmiş olup, günde tek doz uygulamaya olanak vermektedir. Vankomisin uygulaması 1 saatlik infüzyon gerektirirken, teikoplanin 5 dk'da bolus verilebilir. İntramusküler verilmesi de mümkün olan teikoplanin, bu yolla 2 saatte tepe düzeyine ulaşmaktadır (10). Teikoplanin kanda % 90 düzeyinde proteine bağlanmaktadır. Atılım hemen tamamen böbrekten olup, hemodializ ile uzaklaştırılmaz.

Doz ve verilmiş

Ciddi infeksiyonlarda serum vadi düzeyinin > 10 mg/L olması istenmektedir. Bu amaçla 12 saat ara ile 3 yükleme dozu 400 mg (~ 6 mg/kg), takiben 400 mg (~ 6 mg/kg) /gün uygulama gerekmektedir (10). *S.aureus* endokarditinde daha yüksek birim dozlara gereksinim olup >12 mg/kg (genellikle ilk 1-2 hafta aminoglikozidlerle birlikte) uygulanması önerilmektedir. Renal yetmezlikte 4. günc dek aynı doz şeması uygulanmalı, daha sonra kreatinin klerensi 40-60 arası ise 1/2 doz veya gün aşırı normal doz, kreatinin klerensi < 40 ise veya hemodializ hastası ise 1/3 doz/gün veya 3 günde bir normal doz verilmelidir (15). CAPD hastalarında önerilen doz 1.hafta 40 mg/2L torba, 2.hafta bir atlayarak, 3. hafta ise sadece gece torbasına konulma şeklindedir (15).

Tedavi endikasyonları

Penisilin ve sefalosporinlere dirençli Gram pozitiflerle gelişen infeksiyonlar (örn. MRSA, koagülaz negatif stafilokok, difteroidler), penisilin allerjik hastalarda Gram pozitif infeksiyonlar, profilaksi (cerrahi, infektif endokardit, kateter takılması öncesi gibi) ve *C.difficile* infeksiyonları başlıca tedavi alanlarını oluşturmaktadır (10,13).

Bakteremi/endokardit: Streptokokal ve enterokokal endokarditte 6-10 mg/kg dozlarda % 90-100 etkili bulunmuştur. Ancak bu dozlar stafilokokal endokarditte yüksek başarısızlıkla sonuçlanmış olup, bazı ülkelerde ilacın onay almasını geciktirmiştir (1,13). Bugün başarılı bir tedavi için serum vadi düzeyinin > 20 mg/L olmasının gerekliliği anlaşılmıştır. Bazı klinisyenler 2x2g (60 mg/kg)'a varan yükleme ve 2 g/gün idame dozlarını önermekle birlikte halen stafilokokal endokarditteki optimal doz bilinmemektedir. Bu hastalarda ilk 1-2 hafta aminoglikozid ilavesi birçok klinisyen tarafından uygulanmaktadır (10). Diğer endokardit dışı bakteremilerde 3 adet 6 mg/kg (400 mg) yükleme dozu sonrası 400 mg/gün teikoplanin uygulaması vankomisine eşdeğer sonuçlar vermiştir.

Nötropenik hastalarda kullanım: Nötropenik kanser hastalarında Gram pozitif infeksiyonlar son yıllarda giderek artmaktadır. Teikoplaninin etkinliği, başlangıç empirik rejiminde yer aldığı veya daha sonra Gram pozitif infeksiyonlar gösterildiğinde ilave edildiği karşılaştırmalı çalışmalarda kanıtlanmıştır (10,16). Genel eğilim, Gram pozitif infeksiyonlar dökümanite edildiğinde veya yanıtız hastalarda bu tür infeksiyon şüphesi yüksek ise başlangıç tedavisine ilave edilmesi şeklindedir. Ancak MRSA infeksiyonlarının problem olduğu ünitelerde başlangıç

rejimlerinde yer alması düşünülebilir. Vankomisin ile karşılaştırıldığı çalışmalarda etkinlik aynı bulunurken, daha iyi tolere edildiği gözlenmiştir (8,9). Çalışmaların bir kısmında ise aminoglikozidlerle kombine edildiğinde (özellikle siklosporin A alanlarda) vankomisine göre daha az nefrotoksisiteye yol açmaktadır (5,10).

Cilt ve yumuşak doku infeksiyonları: Teikoplanin özellikle oral ajanların kullanılmadığı dirençli patojenlerle gelişen hastane dışı infeksiyonlarda ve uzun süre hastanede yatması istenmeyen hastalarda tedavisi zor infeksiyonlar için çok uygun bir ilaçtır (14). Yüzeysel cilt infeksiyonlarında 200 mg/gün yeterli iken derin infeksiyonlarda 400 mg/gün ile başarı daha yüksek bulunmuştur (15). Koroner bypass sonrası gelişen mediastinitin evde tedavisinde başarı ile kullanılmıştır (14).

Kemik ve eklem infeksiyonları: Gram pozitiflerle gelişen akut/kronik osteomyelit ve septik artritlerde %83-100 iyileşme veya kür elde edilmiş olup hastaların çoğu evde tedavi edilebilmektedir (4). Osteomyelitte klasik doz uygulaması yeterli iken, septik artritte 12 mg/kg/gün birim doz (~ 800 mg) önerilmektedir (14).

Diğer infeksiyonlar: *C.difficile* infeksiyonunda oral teikoplanin 2x100 mg 10 gün, vankomisin 4x500 mg 10 güne eşdeğer bulunmasına rağmen (2), yakın bir çalışmada 4x50 mg verilmesinin daha etkin olduğu gözlenmiştir (12). Ventriküloperitoneal şant infeksiyonlarında teikoplaninin BOS'a geçişi minimal olduğundan, intraventriküler verilmesi gerekmektedir. Bu amaçla her gün veya 48 saatte bir 20 mg intraventriküler uygulama ile tedavide başarılı sonuçlar alınmıştır (3). Pulmoner infeksiyonlarda da diğer ilaçlarla kombine olarak başarı ile uygulanmıştır (1).

Profilaksi

Cerrahi profilakside, özellikle kalça ve diz protez cerrahisi öncesi MRSA oranı yüksek ünitelerde, anestezi indüksiyonunda 400 mg olarak uygulanması önerilmektedir. Hickman tipi kateter takılmadan önce verilmesi katetere bağlı Gram pozitif sepsis insidansını azaltmaktadır (6). İnfektif endokardit profilaksisinde yüksek riskli, penisiline allerjik veya son ayda penisilin almış hastalarda teikoplanin kullanımı söz konusu olmaktadır (1).

Güvenilirlik profili

Teikoplanin genel olarak iyi tolere edilen bir ilaçtır. Allerjik reaksiyonlar %2.6, lokal intolerans %1.7, ateş %0.8 ve ototoksisite %0.3 oranında görülmektedir. Karaciğere yönelik biyokimyasal testlerde değişiklik %1.7 ve renal fonksiyon bozukluğu %0.6 oranında rapor edilmiştir (1). Histamin salınımına yol açmadığından "red man" tablosu vankomisine göre çok daha az görülmektedir. Ateş, döküntü, trombositopeni gibi yan etkilere 10 mg/kg'ın üstündeki dozlarda artmaktadır. Vankomisine anafilaktoid reaksiyon (red man gibi) gösteren hastaların çoğu teikoplanini tolere edebilmektedir. Bazı çalışmalarda aminoglikozidle birlikte verildiğinde vankomisine göre daha az nefrotoksisite geliştiği gözlenmiştir. Toksikite için serum düzeylerinin izlemi gerekli değildir.

Genel doz önerileri

Yapılan çalışmalar ışığı altında teikoplanin kullanım dozları ana başlıklarla aşağıdaki şekilde özetlenebilir (10, 13, 15):

1. Minör cilt/yumuşak doku infeksiyonları ve üriner infeksiyonlarda, 400 mg yükleme/takiben 200 mg/gün.

2. Bakteremi, endokardit (*S.aureus* dışı), osteomyelit, vasküler, pulmoner infeksiyonlarda 3 doz 400 mg/sonra 400 mg/gün.
3. Septik artrit ve yanıkta, aynı şemada 12 mg/kg (800 mg) ünit doz.
4. *S.aureus* endokarditi >12 mg/kg (60 mg/kg'a dek), genellikle aminoglikozidlerle birlikte.
5. Çocuklarda <12 yaş 10 mg/kg ünit doz; prematüre 16 mg/kg ilk gün, sonra 8 mg/kg.

SONUÇ

Avrupa ve ABD'de 1276 hasta içeren 11 randomize çalışmayı baz alarak yapılan meta analizde teikoplanin ve vankomisin ile elde edilen sonuçlar tablo 2'de gösterilmiştir (16).

Tablo 2. Teikoplanin ve vankomisinin karşılaştırıldığı 11 randomize çalışmanın meta analiz sonuçları.

	Teikoplanin	Vankomisin	P değeri
Klinik cevap	% 79	% 77	ns
Bakteriyolojik cevap	% 84	% 83	ns
Yan etkiler	% 14	% 22	0.0003
Nefrotoksisite	% 5	% 11	0.0005

Teikoplanin, Gram pozitif infeksiyonlarda gösterilmiş etkinliği, günde tek doz verilebilmesi, intramüsküler uygulanabilmesi, hastane dışında tedaviyi kolaylaştırması, genel olarak daha az yan etki ve aminoglikozidlerle kombinasyonda daha az nefrotoksisite nedeni ile birçok alanda vankomisine tercih edilebilecek bir ilaç olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Brogden RN, Peters DH: Teicoplanin. A reappraisal of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy *Drugs* 47: 823 (1994).
- 2- de Lalla F, Nicolini R, Rinaldi E, Scarpellini P, Rigoli R, Manfrin V, Tramarin A: Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and Clostridium difficile-associated diarrhea, *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2192 (1992).
- 3- Fernandez Guerrero ML, de Gorgolas M, Fernandez Roblas R, Campos JM: Treatment of cerebrospinal fluid shunt infections with teicoplanin, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 1056 (1994).
- 4- Graninger W, Wenisch C, Wiesinger E, Menschik M, Karimi J, Presterl E: Experience with outpatient intravenous teicoplanin therapy for chronic osteomyelitis, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14: 643 (1995).
- 5- Kureishi A, Jewesson PJ, Rubinger M, Cole CD, Reece DE, Phillips GL, Smith JA, Chow AW: Double-blind comparison of teicoplanin versus vancomycin in febrile neutropenic patients receiving concomitant tobramycin and piperacillin: effect on cyclosporin A-associated nephrotoxicity, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2246 (1991).
- 6- Lim SH, Smith MP, Machin SJ, Goldstone AH: A prospective randomized study of prophylactic teicoplanin to prevent early Hickman catheter-related sepsis in patients receiving intensive chemotherapy for haematological malignancies, *Eur J Haematol* 54 (Suppl): 10 (1993).

- 7- Mainardi JL, Shlaes DM, GoeringRV, Shlaes JH, Acar JF, Goldstein FW: Decreased teicoplanin susceptibility of methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*, *J Infect Dis* 171: 1646 (1995).
- 8- Menichetti F, Martino P, BucaneveG, Gentile G, D' Antonio D, Liso V, Ricci P, Nosari AM, Buelli M, Carotenuto M, et al: Gimema Infection Program. Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancies, *Antimicrob Agents Chemother* 38: 2041 (1994).
- 9- Rolston KV, Nguyen H, Amos G, Elting L, Fainstein V, Bodey GP: A randomized double-blind trial of vancomycin versus teicoplanin for the treatment of gram-positive bacteremia in patient with cancer, *J Infect Dis* 169: 350 (1994).
- 10- Shea KW, Cunha BA: Teicoplanin, *Med Clin North Am* 79: 833 (1995).
- 11- Spencer RC, GoeringR: A critical review of the in-vitro activity of teicoplanin, *Int J Antimicrob Agents* 5: 169 (1995).
- 12- The Swedish CDAD Study Group: Treatment of *Clostridium difficile* associated diarrhea and colitis with an oral preparation of teicoplanin; a dose finding study, *Scand J Infect Dis* 26: 309 (1994).
- 13- Trautmann M, WiedeckH, Ruhnke M, Oethinger M, Marre R: Teicoplanin: 10 years of clinical experience, *Infection* 22: 430 (1994).
- 14- Wilson AP, Gruneberg RN: Use of teicoplanin in community medicine, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 701 (1994).
- 15- Wilson AP, Gruneberg RN, Neu H: Dosage recommendations for teicoplanin, *J Antimicrob Chemother* 32: 792 (1993).
- 16- Wood MJ: The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin, *J Antimicrob Chemother* 37: 209 (1996).