

VANKOMİSİN VE TEİKOPLANİN HİKAYESİ

Oral ÖNCÜL

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İSTANBUL
oraloncül@yahoo.com

ÖZET

Vankomisin, antibakteriyel dirençli Gram pozitif bakteri enfeksiyonların tedavisinde 1956 yılından bu yana kullanılmaktadır. Vankomisin ve teikoplanin glikopeptid türü antibiyotiklerin en eski üyeleridir. Bu antibiyotikler invaziv MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde halen ilk tercih olmasına karşın bu alandaki tartışmalar devam etmektedir. Bu yazıda vankomisin ve teikoplaninin hikayesi tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: stafilokoklar, teikoplanin, vankomisin

SUMMARY

The Story of Vancomycin and Teicoplanin

Vancomycin has been used in treatment of antibacterial resistant gram-positive bacteria since 1956. Vancomycin and teicoplanin are the oldest members of the glycopeptides. They remain as the antibiotics of choice for the treatment of invasive MRSA infections, although this is an area of ongoing debate. The story of vancomycin and teicoplanin were discussed in this article.

Keywords: staphylococci, teicoplanin, vancomycin

Modern tıp çağı öncesinde sağlık alanında insanoğlunun tedaviye yönelik çözüm arayışları kesintisiz devam etmiştir. Bunlar bazen şifalı otların kullanımı, bazen doğa üstü güçlere yönelim, bazen de doğadaki değişik canlı ve objelerden yararlanmak suretiyle çözümlenmeye çalışılmıştır. İnsanoğlunun enfeksiyon alanındaki hiçbir çabası kuşkusuz antibiyotiklerin keşfi kadar etkili olmamıştır.

Vankomisin ilk olarak Borneo topraklarında yer alan *Amycolatopsis orientalis* (ilk olarak *Streptomyces orientalis*, daha sonra da *Nocardia orientalis* ismiyle anılan) bir mikroorganizmanın fermentasyonu sonucu elde edilmiştir. Vankomisin 1956 yılında izolasyonunun kısa süre sonrasında tedavi alanında büyük beklentilerle klinik kullanıma girmiş olan ilk glikopeptid türü antibiyotiktir. Ancak o dönemlerde elde edilen ve “Mississippi çamuru” olarak adlandırılan vankomisinin (05865 bileşiği) saf olarak elde edilememesi ve yan etkilerle fazlaca karşılaşılması sorun oluşturmuştur⁽¹⁴⁾. Karşılaşılan onca

yan etkilere rağmen Gram pozitif bakterilerde elde edilen başarılı klinik yanıt sonrası FDA 1958 yılında bu ilacın kullanımına onay vermiştir. Daha sonra üretici firmanın vankomisini daha saf elde etmek üzere girişimleri olumlu sonuç vermiş, daha saf olarak elde edilen bu ajan daha güvenilir şekilde kullanıma sunulmuştur. O dönemlerde preparatın saf olmayışı, yan etkilerinin fazla olması ve daha büyük beklentileri içeren metisilin gibi bir ajanın kullanıma girmesiyle vankomisin güncelliğini kısa sürede kaybetmiştir. Bununla birlikte metisiline karşı *Staphylococcus aureus* suşlarında karşılaşılan direnç sorunu vankomisinin güncelliğini tekrar ön plana çıkarmıştır. 1980’li yılların başından itibaren vankomisin kullanımı giderek artmaya başlamış, örneğin Amerika Birleşik Devletleri’nde 1984 yılında 2000 kg/yıl olan tüketim, 1996 yılında 11200 kg/yıl düzeyine erişmiştir⁽¹³⁾. İlaç etkinliğinin Gram pozitif bakterilerle sınırlı olması, oral kullanımının bulunmaması, yan etkileri nedeniyle yatan hastalarda

dikkatli kullanım gerektirmesi uzun yıllar seçici bir kullanım olanağı sağlamış ve yaygın bir direnç artış sorunu oluşturmamıştır. Uzun yıllar glikopeptid alanında tek başına kullanımda olan vankomisine 1978 yılında teikoplanin eklenmiş, daha az yan etki, intramüsküler kullanım kolaylığı ve günde tek doz kullanım avantajı gibi nedenlerle tedavi seçenekleri artmıştır. Teikoplanin 1984 yılından itibaren klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır⁽¹⁾. *Actinoplanes teichomyceticus*'tan elde edilen bu ajan hem yapı hem de antimikrobiyal aktivite açısından vankomisine benzerlik göstermektedir. Olumlu farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri yanısıra, vankomisinle karşılaştırıldığında daha az yan etki nedeniyle kısa sürede vankomisine alternatif bir ajan olarak tıptaki yerini almıştır⁽³⁴⁾.

Vankomisin ve teikoplaninin etkisi Gram pozitif bakterilerde hücre duvar yapısını oluşturan peptidlerin terminal D-ala-D-ala dizisine bağlanmak suretiyle transglikolizasyon reaksiyonunu ve peptidoglikan oluşumunu inhibe etmektedir⁽²⁹⁾. Bakterisidal olmaları onların ilk kullanıma girmelerinden bu güne metisiline dirençli stafilokokların neden olduğu ciddi infeksiyonların tedavisinde güvenle ve başarıyla kullanımlarına neden olmuştur. Gram negatif bakterilerin hedef yapılarına lipid tabakalarından geçemeleri nedeniyle etkili olamazlar.

Vankomisin ve teikoplaninin en fazla tercih edilen tedavi nedeni metisiline dirençli *S.aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* infeksiyonları olmuştur. Bu suşlara 1-5 µg/mL MİK düzeylerinde bakterisidal etkinlik göstermiş, ciddi infeksiyonlarda yeterli konsantrasyona erişerek çok uzun süre başarılı klinik sonuçların alınmasına zemin hazırlamışlardır⁽²³⁾. Uzun yıllar kullanımının ardından bazı stafilokok suşlarının 10-20 µg/mL konsantrasyonlarda inhibe olabildiği gözlenmiş, bu durum her iki ilacın güvenilir kullanımı konusunda akla ilk soru işaretlerini getirmiştir. Sonraki yıllarda başta *S.epidermidis* olmak üzere diğer stafilokok suşlarında da üretildiği gözlenen ve protez gibi yabancı cisimlere yapışan slime tabakasının ilaç etkinliğini azalttığı, geçişi engelleyerek bakterinin ilahtan korunmasına ve tedavi başarısızlıklarına neden olduğu gösterilmiştir. Günümüzde suşların %

15-20'sinde otolizinlerdeki defekte bağlı olarak vankomisinin bakterisidal etkisinde rölatif tolerans gelişimi gösterilmiştir⁽²²⁾. Stafilokok suşları içinde MİK değerleri en yüksek olan türler *Staphylococcus haemolyticus* olup, MİK düzeyleri 8 µg/mL seviyesindedir. İlacın kullanıma girmesinden bu güne kadar *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, B grubu streptokoklar, *Clostridium difficile* ve *Corynebacterium jeikeium* suşları vankomisine çok düşük MİK düzeyleri ile duyarlılığını devam ettirmektedir. Yıllar içinde vankomisinle ilgili tedavide sorun yaşanan asıl bakteriler enterokok türleridir. *Enterococcus faecalis* suşları vankomisinin serumda ulaşılabilen konsantrasyonlarıyla çoğu kez inhibe olur. Ancak bakterisid etkiden söz edebilmek için vankomisin konsantrasyonu serumda 100 µg/mL düzeyin üzerine çıkmalıdır⁽¹⁶⁾.

Vankomisinin kullanıma girmesinin ardından özellikle enterokok gibi daha stabil ve güçlü Gram pozitif bakterilerde daha potent bir etki oluşturma çabası ağır basmıştır. Bu amaçla vankomisinin aminoglikozidlerle kombine edilmesi düşünülmüş, yapılan klinik çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Vankomisin streptomisin ya da gentamisin gibi aminoglikozid türü antibiyotiklerle kombine edildiğinde, enterokok suşlarına karşı yaklaşık % 75'lere varan oranda sinerjistik bakterisidal etkinlik elde edilmiştir⁽³²⁾. Uygulamanın böylesine başarılı sonuç vermesi başlangıçta enterokok suşlarının neden olduğu infeksiyon tedavilerinde artık bir güçlük yaşanmayacağı kanısını uyandırmıştır. Ne var ki, gentamisin için MİK düzeyleri 500 µg/mL'i aşan enterokok suşlarının saptanması bu kombinasyonların enterokokların bazı suşlarında yeterli olamayacağını göstermiştir⁽³³⁾. Enterokokların bu suşları yüksek düzey aminoglikozid dirençleri nedeniyle vankomisin ile tedavi edilmeleri durumunda etkin bir klinik yanıtın elde edilme şansını da azaltmıştır. Sonraki yıllarda bu kez *E.faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus gallinarum*, *Pediococcus* ve *Leuconostoc* suşlarında vankomisin direnci olduğu belirlenmiştir^(13,34).

Teikoplanin de kullanıma girmesinin ardından başta *S.aureus* olmak üzere, koagülaz negatif stafilokoklar, A ve B grubu streptokoklar, viridans streptokok suşları, enterokoklar, *S.pneumoniae* gibi çeşitli Gram pozitif bakteriler üze-

rinde başarıyla kullanılmış ve bakterisid etkinlik elde edilmiş bir antibiyotiktir. Gram pozitif bakterilerin büyük bir kısmında vankomisinle eşdeğer in-vitro aktivite gösterebilmesi, birçok infeksiyon için tercih edilmesine neden olmuştur. Minimal inhibitor konsantrasyon düzeyleri 2 µg/mL seviyesine ulaştığında *S.aureus* suşlarının büyük bir kısmına etki edebildikleri gösterilmiş, metisiline duyarlı ve dirençli suşlar arasında MİK düzeyleri arasında kayda değer herhangi bir farklılığın bulunmadığı saptanmıştır⁽²¹⁾. Teikoplanin için stafilokoklarda kullanıma girmesinin ardından genellikle herhangi bir sorun yaşanmamıştır. Ancak yaygın kullanımı sonrasında özellikle koagülaz negatif stafilokok suşlarında MİK değerlerinin 2-4 µg/mL düzeyinde saptanması vankomisine oranla teikoplaninin tedavideki tercih edilme şansını biraz azaltmıştır. *S.haemolyticus* türleri teikoplanine karşı en dirençli olan koagülaz negatif stafilokoklardır. Yapılan çeşitli çalışmalarda teikoplanin için *S.haemolyticus* suşlarının % 34'ünde MİK değerlerinin 16 µg/mL ve üzerinde bulunduğu saptanmıştır. Teikoplaninin bunun dışında *S.epidermidis* suşları üzerindeki etkinliği vankomisine eşdeğer bulunmuştur⁽²¹⁾.

Teikoplanin streptokok ve enterokok suşlarında da vankomisin kadar etkili bulunmuştur. Enterokok dışındaki streptokok türlerinde vankomisine daha üstün tutulan teikoplanin, enterokok suşlarında MİK değerleri 0.2-3.5 µg/mL arasında değişim göstermiştir. Duyarlı enterokok suşlarında vankomisine oranla birkaç kat daha aktif olmasına karşın bakterisidal olmaması bu ajanların tedavi alanında kullanımını sınırlandıran bir faktör olmuştur⁽²⁵⁾.

Antibiyotik direnci

Vankomisin uzun yıllar tedavi alanında kullanılmasına karşın ciddi bir tedavi sorunu yaşanmayan ve direnç problemi ile karşılaşılmayan bir antibiyotiktir. Vankomisinin Gram pozitif duyarlı ve dirençli bakterilerle gelişen infeksiyonlardaki böylesine güvenilir kullanımı 1980'li yılların ortalarına kadar sürüp gitmiştir. Ancak o yıllarda başta Fransa ve İngiltere olmak üzere çeşitli Avrupa ülkeleri ve ABD'den bildirilen tedavi başarısızlıkları vankomisin konusunda dikkati çekmeye başlamıştır⁽²²⁾. Bu durum

diğer kullanımda olan antibiyotiklerden çok daha dikkat çekici bulunmuştur. Çünkü glikopeptidler Gram pozitif bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanımda olan en güçlü antibiyotiklerdir. Üstelik bu antibiyotiklere direnç özelliği gösteren Gram pozitif bakterilerin kullanımda olan diğer tüm antibiyotiklere karşı da dirençli oldukları düşünülmüştür. *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Lactobacillus*, *Erysipelothrix* türleri kalıtsal olarak vankomisine direnç potansiyeli taşıyan Gram pozitif bakterilerdir. Asıl sorun Gram pozitif bakterilerden stafilokok ve enterokok suşlarında yaşanmıştır. Çünkü her iki cinsin neden olduğu infeksiyonların oranı daha fazladır. Enterokok ve stafilokok suşlarının bir kısmında ortaya çıkan kazanılmış direnç bu antibiyotiklerin kullanımında çeşitli sorunlara neden olmuştur⁽¹⁹⁾.

Vankomisine dirençli Gram pozitif bakteri sorunu önce enterokok suşlarında karşımıza çıkmıştır. 1988 yılında Uttley ve ark.⁽²⁷⁾ *E.faecalis* ve *E.faecium* suşlarında direnç sorunundan söz etmişlerdir. Bunu çeşitli Avrupa ülkeleri ve ABD izlemiştir. 1988 yılından bu yana vankomisine dirençli enterokok infeksiyonları dünyanın birçok yerinden bildirilmeye devam etmekte, her geçen gün daha fazla epidemilere rastlanmaktadır. Vankomisine dirençli enterokok suşlarında yeni bir D-ala-D-ala ligaz enzimi gösterilmiştir. Ligaz enziminin özelliği peptidoglikan yapısının öncül molekülü olan D-ala-D-ala distal ucunun yapısını değiştirmektir. Ligaz enziminin varlığında vankomisinin buraya bağlanmasını engelleyen konfügurasyon bozukluğu meydana gelir. Sonuçta vankomisinin bağlanamaması beklenen antibakteriyel etkiyi engeller. Enterokok suşlarında vankomisin direnci VanA, VanB, VanC ve VanD olmak üzere dört fenotipte gelişir^(15,27). VanA fenotipi direnç hem vankomisine hem de teikoplanine yüksek düzeyde direnç geliştiren fenotiptir. Vankomisin için MİK düzeyleri 64 µg/mL; teikoplanin için de 16 µg/mL ve üzerinde bulunmaktadır. Glikopeptid grubu antibiyotiklerin yaygın kullanımı bu bakterilerde VanA fenotipinde direnç indüksiyonu açısından potansiyel bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır^(15,31). Vankomisinin kullanıma girmesinin ardından klinik kullanımda giderek artış gösteren bu antibiyotiklere karşı güven

artışı bazı durumlarda yanlış kullanımlarına da zemin hazırlamıştır. Uzun yıllar herhangi bir tedavi başarısızlığı ve direnç sorunu oluşturmayan vankomisine, glikopeptid dışı çeşitli antibiyotiklerin yaygın kullanımı sonucunda VanA tipi direnç gelişimi ortaya çıkmıştır. Özellikle polimiksin B, basitrasin gibi antibiyotikler hayvanların çeşitli infeksiyonlarında tedavi alanında kullanımının artması bu tür direnç gelişimini hızlandırmıştır. Ayrıca avoparsin gibi çeşitli hayvan yemlerine eklenen glikopeptid antibiyotiklerin de direnç gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür. Tn1546 transpozonu üzerinde yer alan *vanA* gen grubunun plazmidler aracılığı ile bakteri türleri arasında kolayca yayılabilme potansiyeli enterokok suşlarında glikopeptid direncinin artışında önemli katkısı olmuştur⁽²³⁾. VanB fenotipi direnç potansiyeli taşıyan suşlar vankomisine duyarlı, buna karşın teikoplanine dirençlidir. Bunlarda vankomisin MİK düzeyleri 4-1024 µg/mL arasında değişmektedir. VanC fenotipi direnç içsel bir vankomisin direncidir. MİK aralığı 4-32 µg/mL arasında değişir. Teikoplanin VanC fenotipi direnç geliştiren suşlara etkilidir. *Enterococcus casseliflavus* ve *E.gallinarum* suşlarında tanımlanmıştır. VanD fenotipi direnç hem vankomisin, hem de teikoplanin direnç potansiyeli taşır. *E.faecium* suşlarında tanımlanmış olup vankomisin için MİK değerleri 64 µg/mL, teikoplanin için de 4 µg/mL düzeyindedir^(15,27). Enterokok suşlarında saptanan glikopeptid direncinin ardından tüm gözler o yıllarda stafilocok suşlarına çevrilmiştir. Aktarılabilir direnç genleri ile vankomisine dirençli enterokok suşlarının stafilocok suşları için potansiyel bir tehlike oluşturma korkusu vankomisine ve teikoplanine alternatif yeni ajanların geliştirilme çabasını hızlandırmıştır. 1990'lı yılların ortalarına doğru VanA fenotipi direncin laboratuvar koşullarında içlerinde *S.aureus* suşları da bulunan çeşitli Gram pozitif koklara aktarılabildiğinin gösterilmesi direnç konusunda korkuların biraz daha artışına neden olmuştur. Vancomycin Intermediate *S.aureus* (VISA) kaynaklı infeksiyon ilk olarak 1995 yılında Fransa'da santral kateter kaynaklı bakteremisi bulunan iki yaşında bir lösemi hastasında görülmüş, tedavi antibakteriyel bir ajandan ziyade başarılı bir cerrahi drenaj ile

gerçekleştirilmiştir⁽⁸⁾. Mayıs 1996 dönemine gelindiğinde Japonya'da benzer suşların tanımlanması, bunu 1997 yılında ABD'den ve diğer ülkelerden bildirilen olguların izlemesi sorunun basit olmadığını, giderek yayılma potansiyeli taşıdığını ortaya koymuştur. Bu durum vankomisine duyulan güvenin yerini endişeye bırakmaya başlamıştır⁽⁶⁾. ABD'de bulunan hastaların ortak özellikleri diyaliz, santral venöz kateter kaynaklı MRSA bakteremileri, protez kullanımında uzun süreli vankomisin kullanımı (6-18 hafta) olmuştur. Dirençli suşların temas ile kazanılma yolunu araştıran çalışmada VISA kaynağı olabilecek herhangi bir odak saptanamamıştır. Bu dönemde VISA infeksiyonu saptanan olguların % 100'ü altı ay içinde kaybedilmiştir. Bununla birlikte ölümlerin hiçbiri direkt *S.aureus* infeksiyonu ile ilişkili bulunmamıştır.

GISA suşlarının saptanması ile herkesin cevabını merakla aradığı soru, duyarlılık azalmasına neden olan aktarılabilir direnç genlerinin türü ve kaynağı olmuştur. İlginç şekilde GISA suşlarında saptanan direncin bu tür genlerden kaynaklanmadığı saptanmıştır. VISA gelişim mekanizması vankomisin bağlanan dipeptid yapılı (D-ala-D-ala) hücre duvar kalınlığının artışı ve hücrelerarası hedef molekülüne ilaç geçişinin engellenmesi olarak belirlenmiştir. O günlerde hücre duvar yapısındaki bu değişime neden olan genetik faktörler tam olarak anlaşılmamıştır⁽⁸⁾.

Daha sonra vankomisine duyarlılığı azalmış olan endokarditli bir hastada MRSA izolatinın tamamına ait genom yapısı sekanslanmış ve *vraR* operonunda çeşitli lokalizasyonlarda mutasyonun geliştiği belirlenmiştir. Grup II polimorfizmi gösteren bazı VISA suşlarında "accessory gene regulator" (*agr*) isimli bir bölge bulunmuştur. Üstelik bu genlerin bazı MRSA suşlarında da yer aldığı saptanmıştır. VISA suşlarının bu potansiyele sahip olan MRSA suşlarından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüş, pulse-field gel elektroforez analizlerinde MRSA ve sonrasında gelişen VISA suşlarının genetik benzerliği bu teoriyi güçlü şekilde desteklemiştir. Bu gelişim, potansiyeli VISA dönüşümü sergileyebilecek MRSA suşlarının erken dönemde belirlenmesi ile sonradan ortaya çıkabilecek bir tedavi başarısızlığını ve epidemiyolojik yayılım

sorununa en baştan çözüm şansı getirebileceği düşünülmüştür⁽³⁰⁾. O günlerde vankomisin ile ilgili ortaya çıkan bir başka kavram da heterorezistan suşlardır. Vankomisin için MİK değeri 4 µg/mL olan suşlar nadir görülmekte idi. Tüm suşlar içinde bu suşları saptama oranı tam olarak bilinmemekle birlikte ABD ve Avrupa'da yapılan çeşitli çalışmalarda MİK değeri 4 µg/mL olan suşların % 0.3'den daha az oranda rastlandığı belirtilmiştir. CDC tarafından gerçekleştirilen 630 klinik izolatin hiçbirinde VISA saptanmamış ancak iki suş heterorezistan olarak tanımlanmıştır⁽²⁾. Heterorezistan VISA (hVISA) suşları *S.aureus* suşları içinde vankomisine farklı duyarlılık paterni sergileyen suşları tanımlamakta idi. Vankomisin duyarlılığı farklılık gösteren bu tür *S.aureus* subpopulasyonları normal infeksiyon tedavilerinde potansiyel bir tehlike oluşturmamakta idi. Fenotipik ve genotipik benzerliğe karşın subpopulasyondaki bu suşlar diğerlerinden farklı olarak vankomisine yüksek MİK değerlerine sahipti⁽³⁾.

Populasyondaki diğer suşlar vankomisine duyarlı olmasına karşın, subpopulasyondaki bu suşlar intermediate direnç göstermiştir. VISA suşlarına benzer şekilde, hVISA suşları da alışılmışın dışında kalınlaşmış hücre duvar yapıları ile vankomisine direnç geliştirmekte, bu özellikleri ile VISA suşlarına benzerlik göstermekte idi. Heteroresistan suşun prototipi olan *S.aureus* Mu3 suşu stafilokok kaynaklı pnömonisi olan bir Japon hastadan izole edilmişti⁽³⁾.

Günümüzde heterorezistan suşların izolasyon oranı toplumlara göre değişkenlik göstermektedir. Bu oranlar genellikle % 0.5-1.5 arasında olup, sıklıkla Japon hastalarda % 20'lere kadar yükselebilir⁽²⁸⁾. Heterorezistan suşların vankomisin açısından sonraki karşılaşmalarda nasıl bir direnç paterni geliştirebileceği ve diğer bakteri populasyonunu nasıl etkileyebileceği tam olarak anlaşılamamıştır. Kuşkusuz bu durum glikopeptid kullanımı açısından yetersiz klinik yanıtı işaret etmektedir. Heterorezistan suşların neden olduğu infeksiyonlarda vankomisin kullanımının infeksiyon kontrolünde yetersiz kaldığını gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Heterorezistan *S.aureus* suşları belki de vankomisin ve teikoplanin hikayesinde tedavi sonucunu etkileyebilecek potansiyel bir

rol üstlenmişlerdir. Bu nedenle heterorezistan suşların erken dönemde tanınması ve buna yönelik önlemler alınması epidemiyolojik anlamda önemli bir yaklaşım sayılabilir. Ancak heterorezistan *S.aureus* suşlarını belirleyen pratik ve kabul edilebilir laboratuvar tanı yöntemlerinin bugün halen bulunmamış olması, bu suşların potansiyel risklerini ortadan kaldıramamıştır.

VRSA

S.aureus suşlarında vankomisine azalan duyarlılığın nedeni VRE suşlarındaki plazmid kökenli *vanA* gen yapısının bu suşlara aktarımı olmadığının gösterilmesi beklentilerin aksine sürpriz bir gelişme olarak karşılanmıştır. 2002 yılına gelindiğinde ilk kez vankomisin-resistant *S.aureus* (VRSA) suşu tanımlanmıştır⁽¹¹⁾.

VISA suşlarında herkesin beklentisi olan *vanA* gen aktarımı bu sefer sahne almış, VRSA gelişiminde önemli bir rol oynamıştır. Vankomisin tedavilerinde son dönemlerde MİK düzeylerinin 2 µg/mL düzeylerine erişmesi sonucu yaşanan tedavi yetersizlikleri vankomisinle ilgili MİK konsantrasyon yorumlarının tekrar değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Uygulanan tedaviye istenen yanıtın gerçekleşmemesi bu suşların heterorezistan suşlar olma ihtimalini de ortadan kaldırmamıştır.

VRSA mekanizması

VRSA suşlarında vankomisine direnç mekanizması VRE suşlarındaki Tn1546 mobil genetik yapı vasıtasıyla *vanA* gen yapısının plazmid kaynaklı aktarımı sonucu edinilmektedir. VRSA izolatlarında D-ala-D-ala yapısından oluşan normal terminal peptid yerine D-ala-D-lac yapısından oluşan alternatif bir hücre duvar yapısı teşekkül eder⁽¹⁰⁾. Vankomisin bu peptid yapıya alışlageldiği gibi bağlanamaz. VISA suşlarının aksine, bu suşlarda vankomisinle karşılaşıldığında *vanA* gen ekspresyonu ortaya çıkar. Bu durum antibiyotik etkisini azaltıcı bakteri hücre duvar değişikliği ile sonuçlanır. VRSA suşlarının saptanması glikopeptid gibi tedavi alanında etkinliğine en çok güven duyulan antibiyotiklerin tahtını ciddi oranda sarsmış, bakterilerle insanoğlu arasında süregiden savaşın bakteri yönüne kaydığını göstermiştir. Bu durum

kuşkusuz vankomisin ve teikoplanin hikayesinde en dramatik köşe taşlarından birini oluşturmuştur.

Epidemiyoloji

ABD’inden şu ana kadar VRSA ile enfekte en az yedi hasta bildirilmiştir⁽²⁴⁾. VRSA’lı ilk olgu 2002 yılında Michigan’da diabetes mellitus, periferik arter hastalığı ve kronik renal yetmezliği bulunan bir hemodiyaliz hastasından bildirilmiştir. Bakteri hem kateter çıkış yeri sürüntü kültüründen, hem de yeni enfekte olduğu düşünülen kronik ayak ülserinden izole edilmiştir. Hastanın ayak ülserinden aynı zamanda VRE suşu da izole edilmiş olup, her iki suşun *vanA* geni DNA sekans diziliminin benzer olduğu gösterilmiştir. Hastanın çevresel kültürleri ve vücut bölgelerinin tarama sonuçları çarpıcı bulguları gösterebilecek bir kültür pozitifliğini ortaya koymuştur. VRSA suşunun ikinci izolatu 2002 yılında Pennsylvania’da bildirilmiştir. Bu bakteri olası osteomyeliti bulunan kronik ayak ülserli bir hastadan soyutlanmıştır⁽²⁶⁾. Buyyon dilüsyon yöntemi ile saptanan vankomisin MİK düzeyi 32 µg/mL olarak saptanmıştır. Kronik ayak ülser kültüründe aynı zamanda VRE de izole edilmiştir. Ancak bu hastada vankomisin kullanım öyküsü saptanmamıştır⁽¹⁷⁾. VRSA saptanan üçüncü olgu 2004 yılında New York kaynaklıdır. Uzun süre yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan bu hastanın idrar kültüründe VRSA izole edilmiştir. Bakterinin MİK değeri 64 µg/mL ölçülmüştür⁽¹⁸⁾. İlk üç suş izole edildikten sonra dört olgu Michigan’da 2005-2006 yıllarında belirlenmiştir⁽⁹⁾. VRSA saptanan olguların yapılan kültürlerinde VRSA ile birlikte VRE suşları da izole edilmiştir⁽¹¹⁾.

Günümüzde glikopeptidler

İnvaziv MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin halen en seçkin ilaçtır. Ancak günümüzde stafilocok suşlarında görülen direnç ve yan etki potansiyeli nedeniyle bu görüş tartışma konusu haline gelmiştir. Bunun önemli bir nedeni de günümüzde vankomisine alternatif başka ajanların geliştirilmiş olmasıdır. Vankomisine yan etki gelişimi ya da direnç söz konusu olduğunda alternatif tedavi ajanları tercih edilebilir. Vankomisin tedavisi ile güçlü bir

farmakokinetik etkinlik elde edilir. Yıllardır kullanımında olan bu ajana karşı yine de direnç gelişimi beklenenin çok altındadır. Pnömoni, endokardit, menenjit ve osteomyelit gibi invaziv klinik hastalıkların vankomisinle tedavisi günümüzde halen metisiline dirençli stafilocoklarda glikopeptid kullanımını eşsiz kılmaktadır.

Teikoplanin vankomisine oranla daha uzun yarılanma ömrüne sahip bir ajandır. Günde bir kez uygulanabilmesi ve vankomisinden daha kısa infüzyon süresine sahip olması bir avantajdır. Vankomisinden bir üstün özelliği de intramusküler uygulamaya müsait olmasıdır. Bu da özellikle ayaktan hasta tedavisinde teikoplanin için önemli bir avantaj oluşturmaktadır. Her iki antibiyotikğin etkinliği de birbirine benzer. Redman sendromu ya da diğer ciddi yan etkiler teikoplaninde vankomisine oranla daha azdır (% 13.9 ve % 21)^(21,23). Teikoplaninin günde tek doz uygulanma avantajı vankomisine göre ayaktan parenteral tedavi seçiminde bu ajana öne çıkaran bir faktördür.

S.aureus kaynaklı enfeksiyonlarda yüksek MİK değerlerine sahip suşlar, tedavi yanıtında düşük MİK değerine sahip suşlar kadar kontrol altına alınamazlar. Bu gibi durumlarda vankomisin toksik nedenlerden ötürü yüksek dozlarda uygulanamaz. Böyle suşlarla gelişen enfeksiyonların tedavisinde alternatif tedavi ajanları değerlendirilmelidir. Vankomisin uygulaması öncesinde bakterinin duyarlılık profili yeterince ortaya konmalı, hastanın enfeksiyon kaynağı, klinik bulguları, altta yatan komorbid hastalıklar ve diğer tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır.

MRSA kaynaklı bakteremilerin tedavisinde de ciddi sorunlar bulunmaktadır. Vankomisine yedinci günde halen istenen yanıt alınamamış olan hastalarda vankomisin MİK değerleri mutlaka tekrar değerlendirilmelidir. Bazen de MİK değerleri duyarlılık sınırları içinde bulunmasına karşın, protez cihaz kullanımı ya da endovasküler greft kaynaklı MRSA enfeksiyonlarında uygun tedaviye rağmen bakteremi süreklilik gösterebilir. Bu gibi durumda asıl yaklaşım cerrahi tedavi olmalıdır. Bununla birlikte vankomisin yanıtının istenen düzeye erişmeme nedeni çoğu kez MİK değerlerinin duyarlılık sınırlarının üst limitine erişmesi ya da yaklaş-

ması olabilir (Örneğin 2 µg/mL). Bu durumda tedavi başka bir ajanla değiştirilmelidir⁽⁶⁾.

Tanımlar

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ve US Food and Drug Administration (FDA) *S.aureus* için vankomisin MİK aralığını belirlemiştir. Son dönemlerde özellikle heterorezistan *S.aureus* suşlarının ortaya çıkmasının ardından görülen tedavi yanıtlarındaki azalma MİK değerlerinin 2006 yılından sonra tekrar düzenlenmesini gerektirmiştir. *S.aureus* suşlarında vankomisin için öngörülen MİK değerleri aşağıda sunulmuştur⁽⁵⁾.

Tanım	MİK değerleri	2006 öncesi MİK değerleri
Vankomisin duyarlı	≤2 µg/mL	≤4 µg/mL
Vankomisin intermediate (VISA)	4 - 8 µg/mL	8 - 16 µg/mL
Vankomisin dirençli (VRSA)	≥16 µg/mL	≥32 µg/mL

Laboratuvar testleri

S.aureus izolatlarında duyarlılık sınır göstergesi 2 µg/mL'dir. MİK değerini saptamak için buyyon mikrodilüsyon, agar dilüsyon, ya da agar-gradient difüzyon (E Test) yöntemlerinden biri uygulanmalıdır. Disk difüzyon ya da otomatize sistemlerin dirençli *S.aureus* suşlarını tanımlaması yeterli değildir⁽⁴⁾. Tüm yöntemlerde 24 saatlik bir inkübasyon süresi gerekir.

S.aureus suşlarında duyarlılık testleri için rutin bir yaklaşım yapılmalı, bunlar dikkatle irdelenmelidir. Bakteri popülasyonunun analiz profili heterorezistan subpopulasyonun saptanmasında yardımcı olabilir. Tedavinin 7. gününde halen klinik yanıt alınamamış ya da istenen düzeyde klinik iyileşme sağlanamamış olan hastalarda bakterinin vankomisin için MİK düzeyleri tekrar araştırılmalı, kültür örneklerine tekrar başvurulmalıdır⁽²⁰⁾. CDC bu durumda artmış MİK düzeyinin beklenebileceğini belirtmektedir.

Tedavi

Vankomisin ya da teikoplanin tedavisinde

gözlenen başarısızlıklarda MİK düzeyi genellikle 0.5 µg/mL düzeyinin üzerindedir. Bu MİK değerlerinin altında vankomisin için başarısızlıktan söz edilemez. Vankomisinin veya teikoplaninin yetersiz kaldığı durumlarda alternatif tedaviler gündeme gelmektedir. Bunlar çoğunlukla yeni kullanıma giren daptomisin, tigesiklin, kinopristin-dalfopristin gibi ajanlardır. Vankomisin için saptanan azalmış duyarlılık çoğu kez daptomisine azalmış duyarlılıkla birlikte gözlenir. Bu gibi durumlarda bakterinin MİK değerleri tüm ajanlar için belirlenmelidir. Dirençli suşların tedavisinde bu antibiyotiklerin dışında kloramfenikol, tetrasiklin, rifampin, trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin gibi ajanlar da kullanılabilir. Ancak tedavi başarısızlık şansı bunlarda daha yüksektir. *S.aureus* ile infekte 95 hastada yapılan bir klinik çalışmada MİK düzeyleri 2 µg/mL olan 51 hastanın tedavi şansının MİK değerleri 2 µg/mL düzeyinin altında bulunan hastalara oranla daha az olduğu (% 62 ve % 85) ve mortalite oranlarının daha yüksek (% 10 ve % 24) saptandığı belirtilmiştir⁽²⁸⁾. Teikoplanin hafif ve orta şiddetteki infeksiyonların tedavisinde 6 mg/kg/gün dozunda uygulandığında etkinlik yönünden 30 mg/kg/gün vankomisine eşdeğer bir yanıt oluşturmaktadır. İçerdiği çeşitli avantajlar duyarlılık paterninde bulunan bakterilere karşı tercih edilmesini sağlayabilecektir. Daha ciddi infeksiyonların tedavilerinde 6-15 mg/kg/gün dozlarına kadar çıkılabileceği mümkündür. Stafilokok ve streptokok endokardit tedavilerinde vadi ve tepe düzey konsantrasyon değerlerine göre doz ayarlaması yapılmalıdır. MİK düzeyleri 0.5 µg/mL ve üzerinde bulunan stafilokok suşlarında ve 2 µg/mL üzerinde bulunan enterokok suşlarında vankomisin tercih edilmeli, tedavide klinik yanıt yakından izlenmelidir. Stafilokoksik endokardit tedavilerinde vadi düzeyi 15 mg/L, tepe düzeyi 30 mg/L üzerinde tutulacak derecede doz ayarı yapılmalıdır.

Ciddi MRSA infeksiyonların tedavisinde vankomisine gentamisin ya da rifampin eklenmesi sonucu oluşan kombinasyonların etkinliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır⁽¹²⁾. Metisiline duyarlı *S.aureus* suşlarının neden olduğu bakteremi tedavilerinde vankomisin ve gentamisin kombinasyonunun üstünlüğü bilin-

mektedir. Sağ kalp endokarditi bulunan hastalarda nafsilin ve gentamisin kombinasyonu bakterilerin hızlı klirensinde tek başına nafsilin uygulamasından daha üstün bulunmuştur⁽⁷⁾.

Sonuç olarak yıllardır kullanımda olan vankomisin ve teikoplanin metisiline dirençli Gram pozitif bakteri infeksiyonların tedavisinde yerini almaya bundan sonra da devam edecektir. Ancak her iki ilacın giderek artış gösteren direnç sorunları nedeniyle yerini gelecekte alternatif ajanlara bırakması olası görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bannerman T, Wadiak DL, Kloos WE: Susceptibility of *Staphylococcus* species and subspecies to teicoplanin, *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(9):1919-22.
2. Baran J Jr, Ramanathan J, Riederer KM, Khatib R: Stool colonization with vancomycin-resistant enterococci in healthcare workers and their households, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(1): 23-6.
3. Bonten MJ, Slaughter S, Amberg AW et al: The role of "colonization pressure" in the spread of vancomycin-resistant enterococci: an important infection control variable, *Arch Intern Med* 1998;158(10):1127-32.
4. Boyce JM, Pittet D: Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America, *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Sixteenth Informational Supplement, M100-S16, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically: Approved Standard. Vol 26. No 3, CLSI, Wayne, Pennsylvania (2006).
6. Deresinski S: Counterpoint: Vancomycin and *Staphylococcus aureus* - an antibiotic enters obsolescence, *Clin Infect Dis* 2007;44(12):1543-8.
7. Deresinski S: Vancomycin in combination with other antibiotics for the treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, *Clin Infect Dis* 2009;49(7):1072-9.
8. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA: Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis, *Clin Infect Dis* 2005;41(3):327-33.
9. Duckro AN, Blom DW, Lyle EA, Weinstein RA, Hayden MK: Transfer of vancomycin-resistant enterococci via health care worker hands, *Arch Intern Med* 2005;165(3):302-7.
10. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL et al: Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection, *Clin Infect Dis* 1995;20(5):1126-33.
11. Hota B, Blom DW, Lyle EA, Weinstein RA, Hayden MK: Interventional evaluation of environmental contamination by vancomycin-resistant enterococci: failure of personnel, product, or procedure?, *J Hosp Infect* 2009;71(2):123-31.
12. Jang HC, Kim SH, Kim KH et al: Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem, *Clin Infect Dis* 2009;49(3):395-401.
13. Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI: Historical yearly usage of vancomycin, *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(5):1303-4.
14. Levine DP: Vancomycin: a history, *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl 1):S5-12.
15. Mederski-Samoraj BD, Murray BE: High level resistance to enterococci in clinical isolates of enterococci, *J Infect Dis* 1983;147(4):751-7.
16. Perichon B, Reynolds P, Courvalin P: VanD-type glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* BMJ4339, *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(9):2016-8.
17. Porwancher R, Sheth A, Remphrey S, Taylo E, Hinkle C, Zervos M: Epidemiological study of hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: possible transmission by an electronic ear-probe thermometer, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18(11):771-3.
18. Ray AJ, Hoyer CK, Taub TF, Eckstein EC, Donskey CJ: Nosocomial transmission of vancomycin-resistant enterococci from surfaces, *JAMA* 2002;287(11):1400-1.
19. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN: Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(7):2463-7.
20. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J et al: Relationship of MIC and bactericidal activity to

- efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia, *J Clin Microbiol* 2004;42(6):2398-402.
21. Shea KW, Cunha BA: Teicoplanin, *Med Clin North Am* 1995;79(4):833-44.
 22. Sloos JH, van de Klundert JAM, van Boven CPA: Changing susceptibilities for glycopeptides in coagulase negative staphylococci, *European Congress of Chemotherapy, Abstract Book* p.163, Scotland (1996).
 23. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR et al: Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group, *N Engl J Med* 1999;340(7):493-501.
 24. Tanner BD: Reduction in infection risk through treatment of microbially contaminated surfaces with a novel, portable, saturated steam vapor disinfection system, *Am J Infect Control* 2009;37(1):20-7.
 25. Trautmann M, Wiedeck H, Ruhnke M, Oertinger M, Marre R: Teicoplanin: 10 years of clinical experience, *Infection* 1994;22(6):430-6.
 26. Trillis F, Eckstein EC, Budavich R, Pultz MJ, Donskey CJ: Contamination of hospital curtains with healthcare-associated pathogens, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(11):1074-6.
 27. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC: Vancomycin-resistant enterococci, *Lancet* 1988;1(8575-6):57-8.
 28. Uttley AH, George RC, Naidoo J et al: High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections, *Epidemiol Infect* 1989;103(1):173-81.
 29. Van Bambeke F: Glycopeptides in clinical development: pharmacological profile and clinical perspectives, *Curr Opin Pharmacol* 2004;4(5):471-8.
 30. Van Bambeke F, Van Laethem Y, Courvalin P, Tulkens PM: Glycopeptide antibiotics from conventional molecules to new derivatives, *Drugs* 2004;64(9):913-36.
 31. Vincent S, Minkler P, Binczewski B, Etter L, Shlaes DM: Vancomycin resistance in *Enterococcus gallinarum*, *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(7):1392-9.
 32. Watanakunakorn C, Bakie C: Synergism of vancomycin-gentamicin and vancomycin-streptomycin against enterococci, *Antimicrob Agents Chemother* 1973;4(2):120-4.
 33. Williamson R, Al-Obeid S, Shales JH, Goldstein FW, Shlaes DM: Inducible resistance to vancomycin in *Enterococcus faecium* D366, *J Infect Dis* 1989;159(6):1095-104.
 34. Wood MJ: The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin, *J Antimicrob Chemother* 1996;37(2):209-22.