

## DİRENÇLİ GRAM POZİTİF KOK İNFEKSİYONLARINDA ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ

Sercan ULUSOY

Antibakteriyel tedavideki çok önemli gelişmelere karşın, özellikle son 20 yılı aşkın bir süredir çoğul dirençli Gram pozitif bakterilerle oluşan infeksiyonların sıklığı giderek artmakta ve özellikle hastane ortamında gelişen infeksiyonların tedavisinde büyük sorunlar yaşanmaktadır. Gerçekten, enterokok türleri, *Streptococcus pneumoniae* ve metisiline dirençli stafilokoklarda (MRS) çok sayıda farklı antibiyotik gruplarına karşı gözlenen yüksek direnç oranları dünya genelinde tıbbi bir sorun haline gelmiş ve mevcut tedavi seçeneklerinin önemli ölçüde kısıtlanmasına neden olmuştur (37). Dünyanın bir çok bölgesinde penisiline dirençli pnömokokların neden olduğu infeksiyonların sıklığı giderek artmış ve özellikle son beş yılda büyük boyutlara ulaşmıştır. Üstelik bu tür kökenler aynı zamanda tetrasiklinlere, kloramfenikole, makrolidlere ve trimetoprim-sulfametoksazole de direnç gösteren çoğul dirençli kökenlerdir (2). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'da (MRSA) tüm beta-laktamlara karşı görülen çoğul direnç, hemen hemen lisanslı tüm antibiyotiklere karşı da gözlenmektedir. Ayrıca, son yıllarda sırasıyla Japonya'dan, ABD'den ve Avrupa'dan bildirilen glikopeptidlere azalmış duyarlılık gösteren kökenler adeta büyük bir felaketin habercisi olarak gözükmemektedirler (10,13,34). Enterokoklar ise her ne kadar yıllardan beri genellikle *S.aureus* kadar virulan bakteriler olarak kabul edilmemişlerse de, bu bakterilerin antimikrobilyallere karşı direnç geliştirme konusundaki belirgin yetenekleri tedavi seçeneklerini ciddi biçimde kısıtlamıştır. Enterokoklar bilindiği gibi zaten tüm beta-laktamlara, aminoglikozidlere, makrolid ve linkozamidlere intrinsek olarak dirençlidir. In-vitro olarak trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX)'e duyarlı görünseler bile eksojen folat kaynaklarını kullanabilme yeteneğinde olduklarından bu ajana da dirençli kabul edilirler. İntrinsik dirence ilave olarak, çok sayıda antibiyotiğe de yüksek düzeyde kazanılmış direnç göstermektedirler. Bu tür çok sayıda antibiyotiğe dirençli kökenlerde, özellikle *E.faecium*'da çok daha sık görülen glikopeptid direnci de eklendiğinde hemen hiç bir tedavi seçeneğinin bulunmaması çok ürkütücü bir durumdur (37).

### Dirençli enterokok infeksiyonlarında tedavi

Sistemik enterokok infeksiyonlarının geleneksel tedavisi bilindiği gibi penisilin veya glikopeptid gibi hücre duvarı sentezini inhibe eden bir ajanla bir aminoglikozid antibiyotiğin kombinasyonudur (3,8,12,35). Ancak; birlikte kullanıldığında sinerjistik etkisinden faydalanılan bu kombinasyonun iki komponentinden en az bir tanesine karşı direnç söz konusu olduğunda bu etkinlik kaybolmaktadır. Bu nedenle başta *E.faecium* olmak üzere hem glikopeptid dirençli, hem yüksek düzey ampisilin, hem de yüksek düzey aminoglikozid dirençli kökenlere bağlı infeksiyonların tedavisi büyük bir sorun oluşturmaktadır. Bu tür kökenlerle oluşan infeksiyonların tedavisinde çok sayıda değişik kombinasyon seçenekleri denenmektedir. Ancak, bu seçeneklerin etkinliğini tam anlamıyla değerlendirebilecek kontrollü in-vivo çalışmalar yoktur veya yetersizdir. Dolayısıyla bu konudaki bilgiler daha çok in-vitro çalışmalar ve hayvan modelleri ile kısıtlı kalmaktadır (35). Framow ve Venu-ti; hem VanA, hem de VanB fenotipinde vankomisine dirençli, ampisiline yüksek düzeyde

dirençli, buna karşın aminoglikozid duyarlı *E.faecium* kökenlerine karşı ampisilin, vankomisin ve aminoglikozid kombinasyonunun bakterisidal olmadığını göstermişlerdir (9). Vankomisin ve siprofloksasin kombinasyonunun bazı vankomisin dirençli enterokoklara (VDE) sinerjik etkili olduğu bildirilmiştir (35).

Leclercq ve arkadaşları, daptomisin ve gentamisin kombinasyonunun VDE'lara karşı in-vitro bakterisidal olduğunu kanıtlamışlardır (17). Daptomisin, siklik lipopeptidler adı verilen yeni bir antibiyotik sınıfının ilk üyesidir. Özellikle serbest kalsiyum varlığında in-vitro olarak MRSA, VDE ve glikopeptidlere az duyarlı *S.aureus* (GISA) gibi dirençli Gram pozitif patojenlere karşı çok iyi etkisi olduğu, ayrıca VDE'lara karşı, özellikle *E.faecium*'a etkili olduğu öne sürülmektedir (36). Üstelik, bu etkinin vankomisin ve teikoplaninin aksine bakterisidal olduğu bildirilmiştir (14). Sistemik VDE infeksiyonlu deneysel fare modelinde klinik etkinliğinin çok iyi olduğu gösterilmiş ve VDE infeksiyonlarının tedavisinde iyi bir alternatif olabileceği öne sürülmüştür. Yine VDE ile piyelonefrit oluşturulan farelerde denenmiş ve çok iyi sonuçlar elde edilmiştir (20). Deri ve yumuşak doku infeksiyonları ile endokardit ve bakteremi gibi ciddi Gram pozitif bakteri infeksiyonlarındaki etkinliğini araştırmaya yönelik faz II ve faz III çalışmaları devam etmektedir. Sonuçların ümit verici olduğu bildirilmektedir (36). İskelet kasları üzerine olan toksik etkisi en önemli yan etkisi ise de günde tek doz uygulama ile bu etkinin çok önemli olmayabileceği, kalp kası ve düz kaslar üzerine ise bir yan etkisi olmadığı ileri sürülmektedir (28).

Çok merkezli in-vitro bir çalışmada 42 çoğul dirençli enterokok kökeninin tümü kloramfenikol, novobiyosin ve trospektomisine, % 93'ü ise doksisisikline duyarlı bulunmuştur. Yine in-vitro olarak bu kökenlere karşı novobiyosin ile kinolon kombinasyonu aditif etki gösterirken doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonunun antagonistik etki gösterdiği bildirilmiştir (9).

Siprofloksasin, rifampin ve gentamisin kombinasyonunun da in-vitro bakterisidal etkili olduğu gösterilmiştir. Yeni bir semisentetik streptogramin olan quinupristin/dalfopristin'in vankomisin dirençli *E.faecium*'a in-vitro olarak çok etkili olduğu saptanmış olup, in-vivo çalışmaları devam etmektedir. Ancak, *E.faecalis*'e karşı etkisizdir. Preklinik çalışmalarda test edilen 1035 vankomisin dirençli *E.faecium* (VDEF) kökeninin % 95'i quinupristin/dalfopristin'e duyarlı bulunurken sadece % 6'sı siprofloksasin, doksisisiklin ve kloramfenikole duyarlı bulunmuştur (6). İki farklı streptogramin molekülünün kombinasyonu olan quinupristin/dalfopristin yeni bir parenteral antibakteriyel ajandır. Bu ilacın VDEF infeksiyonlarındaki etkinlik ve güvenilirliği biri ABD'de 44 merkezi kapsayan, diğeri dünya genelinde yürütülen karşılaştırmaz iki faz III çalışması ile değerlendirilmiştir. İntra-abdominal infeksiyonlar, nedeni bilinmeyen bakteremiler, üriner traktüs infeksiyonları, katetere bağlı bakteremiler ve deri ve yumuşak doku infeksiyonları başta olmak üzere toplam 396 VDEF infeksiyonlu hastayı içeren çalışmada quinupristin/dalfopristin ile oldukça başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (24).

Tavşan endokardit modelinde teikoplanin ve daptomisinin tek başlarına ve gentamisinle kombinasyonlarının yüksek düzeyde glikopeptid dirençli *E.faecium* kökenlerine karşı etkinliği değerlendirilmiş ve tedavi için gereken serum düzeylerinin çok yüksek olduğu anlaşılmıştır. Florokinolonların tek başlarına etkinliklerinin çok kötü olmasına karşın siprofloksasin, rifampisin ve gentamisin ile kombinasyonu deneysel VDE endokarditi tedavisinde oldukça etkili bulunmuştur. Oysa ki; bir çok VDE kökeni rifampin ve gentamisine dirençlidir. Ayrıca, siprofloksasin ve novobiyosinin kombinasyonunun VDE endokarditli tavşanlarda baktereminin temizlenmesinde belirgin etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (3,35). Bir başka deneysel endokardit çalışmasında ise vankomisin ve gentamisin kombinasyonu; orta düzey penisilin, yüksek düzey vankomisin ve düşük düzey aminoglikozid di-

rençli *E.faecium* kökenlerinde başarısız kalmıştır (8,35).

Penisilin ve vankomisin kombinasyonu ile sinerjistik bakteriyostatik etki gözlenmiş ancak mekanizması anlaşılamamıştır. Penisilin, vankomisin ve gentamisin üçlü kombinasyonu veya yüksek doz penisilin ve gentamisin kombinasyonu ile aktivitenin arttığı bildirilmiştir (35). Diğer bir yeni çalışmada hayvan endokardit modelinde beta-laktam ve vankomisin sinerjisi gözlenmiştir. Işın ilginç yanı, seftriakson, vankomisin ve gentamisin kombinasyonu, penisilin, vankomisin ve gentamisin kombinasyonuna göre baktereminin temizlenmesinde daha etkili bulunmuştur (5).

VDE infeksiyonlarının tedavisinde çok sayıda yeni yaklaşımlar hayvan modellerinde denenmektedir. Beta-laktam/beta-laktam kombinasyonları, beta-laktam/glikopeptid ve beta-laktam/florokinolon kombinasyonları bunlar arasındadır (3). Ancak, hiçbirinin şu ana kadar anlamlı bir yararı saptanamamıştır. LY- 333328 olarak bilinen semisentetik glikopeptid enterokoklara karşı bakteriyostatik olduğu kadar bakterisid etkisi ile oldukça iyi bir ajan olarak gözükmektedir. Bu ajan bir vankomisin analogu olan LY 264826'nın semisentetik derivativesidir. Gerek *E.faecalis*, gerekse *E.faecium* için MİK değerleri vankomisin ve teikoplanine oranla daha düşüktür ve enterokoklara karşı bu iki klasik glikopeptidde oranla belirgin in-vitro üstünlüğe sahip olduğu görülmektedir. Toksikolojik ve klinik çalışmaları devam etmekte olup enterokok infeksiyonları için umut vaat etmektedir (23). Ramoplanin *Actinoplanes*'den elde edilen teikoplanin benzeri yeni bir glikopeptiddir. Vankomisine duyarlı ve dirençli tüm enterokok türlerine karşı MİK değerleri 0.5 mg/l'den düşük bulunmuştur. Ancak toksisitesi nedeniyle klinik kullanıma uygun değildir. VDE'lara in-vitro etkili, araştırma aşamasındaki diğer ajanlar ise oksazolidinonlar ve glisilsiklinlerdir. Tetrasiklinlere benzeyen yeni bir grup olan glisilsiklinlerden CL-331002 ve CL-344677 kodlu iki bileşik ve oksazolidinonlar grubundan eperozolid ve linezolid ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Glisilsiklinlerin enterokoklara in-vitro etkinliğinin oldukça iyi olduğu bildirilmektedir (8,16,33,35). Vankomisine dirençli kökenler dahil, *E.faecalis* ve *E.faecium* için MİK değerleri 0.25 mg/L gibi çok düşük değerlerde bulunmuştur. Tetrasiklinlere karşı direnç, bilindiği gibi ilacın atılımı (efluks) ve ribozomal direnç olmak üzere iki şekilde gelişmektedir. Glisilsiklinler her iki yolla dirençli kökenlere ve özellikle efluks geni taşıyan kökenlerin tümüne karşı etkindir. Linezolid ve eperozolid; oksazolidinonlar grubundan, aslında yıllar önce bulunmalarına karşın kemik iliği toksisiteleri nedeniyle geliştirilmelerine ara verilmiş ancak Gram pozitif bakterilerdeki direnç sorunu nedeniyle yeniden gündeme gelmiş antibiyotiklerdir. VDE için oldukça etkili oldukları bildirilen bu ajanların vankomisin dirençli enterokok infeksiyonlarının tedavisinde alternatif olabilecekleri belirtilmektedir (16,33). Ancak, tüm bu ajanların VDE infeksiyonlarının tedavisindeki rolleri hakkında kesin olarak bir şeyler söyleyebilmek ve etkinliklerini değerlendirmek için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

O halde; özellikle VanA fenotipleri başta olmak üzere VDE infeksiyonlarının optimal tedavisi halen bir soru işaretidir. VanB fenotipleri için teikoplanin seçilecek ilaç olabilir. Bakteremi, endokardit ve ciddi infeksiyonlarda eğer köken yüksek düzey aminoglikozid dirençli (YDAD) değil ise bir aminoglikozid eklenebilir. 18-24 gram gibi yüksek doz ampisilin, bu ajana dirençli olmayan kökenler için akılcı bir yaklaşım olabilir. VDE bakteremili nötropenik hastalarda daha düşük (2 gram, her 4 saatte bir) ampisilin ile gentamisin kombinasyonunun bakteri klirensini sağlayamadığı gözlenmiştir. Yüksek doz devamlı infüzyonla verilen ampisilin (20 g) veya ampisilin/sulbaktam (30 g) ile aminoglikozid kombinasyonu VDE bakteremisinde başarıyla kullanılmıştır. Küçük bir retrospektif çalışmada VDE infeksiyonlu hastalarda kloramfenikolle % 57 oranında klinik yanıt bildirilmiştir (27).

Bir başka çalışmada karaciğer transplantlı bir hastada gelişen VDE bakteremisinde gentamisine kombine edilmiş günde 20 gram ampisilin ( ortalama serum düzeyi 103 mg/L) tedavisi ile başarısızlık bildirilmiştir (22). Aynı çalışmada daha sonra ampisilin yerine günde 30 gram ampisilin-sulbaktam ( 20 g ampisiline eşdeğer, ortalama serum düzeyi 130 mg/L) uygulanmış ve bakteremi tedavi edilmiştir. Araştırmacılar bu başarıyı ampisilin-sulbaktamın ampisiline kıyasla *E.faecium*'a karşı az da olsa daha iyi bir aktiviteye sahip olmasına bağlamışlardır (sırasıyla MİK 32 mg/L, 64 mg/L). Burada bir beta-laktamaz üretimi söz konusu değildir. Aslında bazı kökenlerin gerçekten ampisilin-sulbaktama ampisiline oranla bir dilüsyon daha duyarlı oldukları bilinen bir gerçekse de, bu yaklaşımın bir yararı olacağı kuşkulu karşılanmaktadır.

Kloramfenikol; çoğul ilaç dirençli *E.faecium*'un birçok kökenine karşı in-vitro aktivitesi bulunan birkaç ajandan biridir. Bu ilaç VDE infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmış sınırlı (mortalitede azalma yok) veya orta derecede (% 53 klinik yanıt ) bir başarı elde edilmiştir (27,30). VDE'lerin bir kısmı tetrasiklinlere duyarlı olabilir. Doksisiklin sıklıkla diğer ilaçlarla kombine olarak VDE infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmış, iyi sonuçlar bildirilmekle birlikte gerçek başarı oranlarını değerlendirmek güçtür. Novobiyosin ve siprofloksasin kombinasyonları ile çalışmalar vardır. Ancak yüksek relaps oranları bildirilmiştir. Günümüzde çok sık görülen kinolon direnci nedeniyle bu tür kombinasyonlar etkisizdir. Ayrıca, tek başına novobiyosin kullanımı da çok hızlı direnç gelişimine yol açar. Nitrofurantoin birçok VDE kökenine etkilidir. Üriner sistem infeksiyonu düşünüldüğünde alternatif bir ajan olarak düşünülmelidir (8).

### **Dirençli stafilokok infeksiyonlarında tedavi**

1940 yılında penisilinin kullanıma girmesiyle stafilokok infeksiyonları başarılı bir şekilde tedavi edilmeye başlanmışsa da bir süre sonra ortaya çıkan ve günümüzde hemen tüm stafilokok kökenlerinde saptanan penisilinaz üretimi; penisilinin ve hidrolize duyarlı tüm türevlerinin (ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, piperasilin, mezlosilin ) kullanımını kısıtlamıştır. 1960 yılından itibaren klinik kullanıma giren oksasilin, nafsilin, kloksasilin, dikloksasilin ve metisilin gibi penisilinazla hidrolize dirençli ajanlarla penisilinaz sorunu çözümlenmiştir. Ancak,metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) kökenlerinin ortaya çıkmasıyla bu ajanlar da etkinliklerini kaybetmişlerdir (21).

Metisiline duyarlı kökenlerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde penisilinaza dirençli penisilinler (nafsilin, metisilin, oksasilin) hala ilk seçenek ilaçlardır (7,21,32). Sefalotin ve sefazolin gibi birinci kuşak sefalosporinler ise iyi birer alternatiflerdir. Ampisilin/sulbaktam, amoksisilin/klavulanik asit ve piperasilin/tazobaktam gibi beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının da metisiline duyarlı stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde yararlı oldukları bilinmektedir. Çünkü stafilokokların penisilinazları beta-laktamaz inhibitörlerine karşı etkili değildir (21). Metisiline duyarlı stafilokoklara bağlı endokarditli hastalarda, beta-laktamlara oranla, vankomisin alan hastalarda ateş ve bakteremilerin daha uzun süreli olduğu ve beta-laktamlara oranla belirgin tedavi başarısızlıkları saptandığı bilinmektedir. Vankomisin in-vitro olarak nafsiline oranla daha yavaş bir öldürme hızına sahiptir ve tavşanlardaki deneysel metisilin duyarlı stafilokoklara bağlı subkütanöz abselerin tedavisinde nafsilin ve sefazoline göre etkinliği daha azdır (15). Bu nedenle, metisiline duyarlı stafilokokların tedavisinde glikopeptitler rutin olarak kullanılmamalıdır. Ayrıca, glikopeptitler pahalı ve özellikle vankomisin toksik bir ilaçtır. Ayrıca *S.aureus*'da son zamanlarda saptanan duyarlılık azalması nedeniyle sık kullanımın direnç gelişimini hızlandırması kaçınılmazdır.

Metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde altın standart glikopeptitlerdir (25). TMP-SMX'de bu tür MRSA infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır.

Ancak, damar içi ilaç kullananların stafilokokkal infeksiyonlarının tedavisinde, vankomisin bu ajanlara oranla belirgin olarak etkili ve güvenli bulunmuştur. Üstelik TMP-SMX direnç bölgesel farklılıklar gösterir. Bu nedenle ciddi MRSA infeksiyonlarında glikopeptitler tercih edilmelidir (21). Başlangıçtaki in-vitro çalışmalar değişik florokinolonların MRSA'lara karşı oldukça etkin olduğunu göstermesine karşın hızlı direnç gelişimi bu ilaçların kullanımını ve yararını belirgin olarak kısıtlamıştır.

Yeni ajanlardan sentetik glikopeptidin (LY-333328) MRSA'lara karşı in-vitro etkinliği vankomisin ve teikoplanin ile karşılaştırılmıştır ve çalışmaların sonuçlarına göre bu ilaç metisilin dirençli stafilokoklara vankomisin ile eşdeğer veya daha etkili görünmektedir. Bu ilaç gentamisin veya rifampisinle birlikte MRSA, MRSE kökenlerine sinerjistik etkilidir. Ancak, glikopeptitlere duyarlılığı azalmış *S.aureus*'a (GISA) karşı etkinliği ise sınırlıdır ve ek bir avantaj getirmemektedir (33).

Geliştirilmekte olan yeni ajanlardan quinupristin/dalfopristin; MRSA, MRSA ve GISA'lara in-vitro etkinlik açısından oldukça iyi gözükmektedir (31). MRSA ile oluşturulan deneysel hayvan modeli infeksiyonlarında (endokardit, septisemi ve yumuşak doku infeksiyonları gibi) in-vivo etkinliği kanıtlanmıştır. İki büyük çalışmada Gram pozitif bakterilerle oluşan komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde (eritromisine ve metisiline dirençli stafilokoklarla oluşanlar dahil) çok iyi bir alternatif olduğu gösterilmiştir (26). Oksazolidinonlar (eperezolid ve linezolid) ile yapılan in-vitro çalışmalar bu antibiyotiklerin stafilokoklar üzerine bakteriyostatik etkili olduklarını göstermiştir. Çalışmalar devam etmekle birlikte stafilokoklar üzerine glikopeptitlerden daha etkin olmadıkları, genellikle benzer etkinliğe sahip oldukları gözlenmektedir (16). Glisilsiklinlerin de MRSA ve MSSA kökenlerine vankomisine benzer etkinlikte oldukları anlaşılmaktadır.

Daptomisinin, vankomisin dirençli enterokoklara karşı olduğu gibi metisiline dirençli stafilokoklara karşı da çok iyi in-vitro etkinliğe sahip olduğu bildirilmektedir. Ayrıca metisiline duyarlı veya dirençli koagülaz negatif stafilokoklara karşı da (*S.epidermidis*, *S.haemolyticus*) in-vitro olarak vankomisine eşdeğer veya daha etkin olduğu bildirilmiştir. Vankomisine azalmış duyarlılık gösteren iki klinik *S.aureus* kökenine karşı daptomisinin belirgin etkili olduğu ve arbekasin ile kombinasyonunda sinerjik etki elde edildiği gösterilmiştir (1). Faz II çalışmaları devam etmektedir.

Stafilokoksik olduğu düşünülen bir infeksiyonun ampirik tedavisi için antimikrobiyal ilaç seçimi stafilokoklardaki bölgesel metisilin direnç oranını yansıtmalıdır. Metisilin direncinin muhtemelen yüksek olduğu klinik ortamında glikopeptitler ampirik tedavide seçilecek ilaç olmalıdır. Diğer durumlarda penisilinaza dirençli bir penisilin yeterli olacaktır (21,25).

Stafilokok infeksiyonlarında kombinasyon tedavisi tartışmalı ve netleşmemiş bir konu olma özelliğini sürdürmektedir. Farklı teknikler ve kriterler kombinasyon rejimleriyle ilgili in-vitro çalışmaların sağlıklı sonuçlar vermesini engellemektedir. Dahası, hasta popülasyonlarındaki, kökenler arasındaki ve infeksiyonların lokalizasyonları arasındaki farklılıklar klinik çalışma sonuçlarının yorumlanmasını ve değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle ciddi stafilokok infeksiyonlarının kombine tedavisiyle ilgili fazla çalışma yoktur (25). MRSA infeksiyonlarının kombine tedavisinde vankomisine rifampisin, aminoglikozid veya fusidik asit eklenerek yapılan çalışmalar vardır. Yalnız vankomisin kullanılarak yanıt alınamayan olgularda rifampisinle kombinasyonun başarılı olduğu bulunmuştur. Ancak, MRSA endokarditinde vankomisin ve rifampisinin kombine kullanımında tedavi başarısızlığı ve yavaş klinik yanıt bildirilmiştir. Uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen yeni doğanlarda stafilokoksik bakteremilerde persistans saptanması, bu kombinasyonun başarısızlığına diğer bir örnektir (21). Vankomisin ve aminoglikozid kombinasyonunun birçok MRSA kökenine sinerjik etkisi olduğu gösterilmiştir. Vankomisin ve aminoglikozit kombi-

nasyonuna (metisiline dirençli kökenlerde) veya metisilin ve aminoglikozit kombinasyonuna (metisiline duyarlı kökenlerde) intravenöz rifampisin eklenmesi ile 24 saat içinde 10 yenidoğandan 8'inin bakteremisinin temizlendiği bildirilmiştir (21).

Fusidik asit metisiline duyarlı veya dirençli stafilokokların neden olduğu infeksiyonlarda kullanılabilir. Ancak, *S.aureus* kökenlerinde az sayıda da olsa dirençli mutantlar bulunabildiğinden tek başına kullanılmaması önerilmektedir. *S.aureus*'a bağlı bakteremilerde flukloksasilin ve fusidik asit kombinasyonunun relaps riskini çok azalttığı bildirilmiştir (11).

Vankomisin dirençli ve metisilin dirençli *S.aureus*'un neden olduğu infeksiyonların optimal tedavisini saptayabilmek için daha ileri çalışmalara ve deneyimlere gereksinim vardır. Böyle dirençli bir kökenin neden olduğu bakteremili sadece tek bir hasta Japonya'da ampisilin/ sulbaktam ve arbekasin kombinasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (21).

### **Dirençli pnömokok infeksiyonlarında tedavi**

1960'lı yıllarda sporadik olarak görülmeye başlayan pnömokoklardaki penisilin dirençli günümüzde önemli coğrafi farklılıklar göstermekle beraber dünyanın bazı bölgelerinde ürkütücü boyutlara ulaşmış ve tedavide bazı sorunların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Üstelik bu kökenlerin büyük çoğunluğunun eritromisin, tetrasiklin, kloramfenikol, TMP-SMX ve aminoglikozidler gibi farklı gruplardan çok sayıda antibiyotiğe de direnç gösteren çoğul dirençli kökenler olması sorunun boyutunun büyümesine neden olmuştur (37). Ancak, bununla birlikte pnömokoklardaki penisilin direncinin klinik önemi tartışma konusu olma özelliğini sürdürmektedir. Pallares ve arkadaşları (29) pnömokoksik pnömonili erişkin hastaları kapsayan geniş ve prospektif çalışmalarında penisilin direnç düzeyinin mortalite üzerine etkisi olmadığını ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada penisilin tedavisi uygulanan ve penisiline dirençli kökenlerle oluşan infeksiyonlarda mortalite oranı % 25 iken, penisiline duyarlı kökenlerde bu oranın % 19 olduğu ve farkın anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Dahası, seftriakson veya sefotaksim tedavisi uygulanan penisiline dirençli kökenlerle oluşan infeksiyonlarda mortalite % 22 iken, penisilin duyarlı kökenler ile oluşan infeksiyonlarda mortalite % 25 olarak bulunmuştur. Bakteremili çocukları içeren bir başka çalışmada da penisilin duyarlılığı ile klinik sonuç arasında önemli bir ilişki saptanamamıştır (19). "İlaça Dirençli *S.pneumoniae* Tedavi Çalışma Grubu" raporuna göre pnömokoksik pnömonilerde 4 mg/L ve üstünde MİK değerine sahip kökenlerin penisilin dirençli olarak kabul edilmeleri gerektiği önerilmiştir.

İlaça dirençli *S.pneumoniae* infeksiyonlarının tedavisinde asıl sorun pnömokoksik menenjitlerde yaşanmaktadır. Bu infeksiyonların tedavisinde değişik seçenekler olmakla birlikte optimal tedavi halen çok net değildir. Çünkü penisiline dirençli *S.pneumoniae* kökenlerinin % 10'u üçüncü kuşak sefalosporinlere de dirençlidir. O nedenle erişkin veya çocuk pürülan menenjitlerinin ampirik tedavisinde kültür sonuçları gelene kadar vankomisin ve üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu önerilmektedir (18).

Penisiline duyarlı *S.pneumoniae*'nin neden olduğu menenjitlerde yüksek doz penisilin hala ilk seçenek ilaç olma özelliğindedir. Sefotaksim veya seftriakson gibi üçüncü kuşak sefalosporinler penisiline dirençli, fakat sefalosporin duyarlı kökenlerle oluşan infeksiyonlarda ilk seçenek olmalıdırlar. Vankomisin ve üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu penisiline ve sefalosporine dirençli olduğu kanıtlanmış pnömokoksik menenjitlerin tedavisinde önerilir. Vankomisin ve seftriakson kombinasyonu ile tedavi edilen tavşan pnömokoksik menenjit modelinde, bu kombinasyonun tek başına kullanıma göre beyin omurilik sıvısından bakteri temizlenmesi üzerine belirgin sinerjistik etki göstermesi bu rejimin en önemli dayanağı olarak gösterilmiştir (18).

Penisilin ve sefalosporin dirençli pnömokoksik menenjit tedavisinde alternatif kombinasyonlar arasında üçüncü kuşak sefalosporin ve rifampisin kombinasyonu, vankomisin ve rifampisin kombinasyonu ile vankomisin ve kloramfenikol kombinasyonları bulunmaktadır. Seçilecek rejim duyarlılık test sonuçlarına göre belirlenmelidir. Kloramfenikol kullanılabileceği mutlaka "minimal bakterisidal konsantrasyon" (MBK) saptanmalıdır. Çünkü MBK değeri 4 mg/L ve üzerindeki kökenlerde belirgin tedavi başarısızlıkları bildirilmiştir. Penisilin ve sefalosporin dirençli pnömokok menenjitlerinde karbapenemler de yeni tedavi seçenekleri arasındadır. Ancak, çocuklarda imipenem kullanımında santral sinir sistemi yan etkileri oldukça sıktır. Üstelik son zamanlarda imipeneme karşı pnömokok direncinin varlığından söz edilmektedir (18).

Menenjitler dışında, bakteriyel sepsis, septik şok gibi hayatı tehdit eden ciddi invaziv pnömokokal infeksiyonların başlangıç ampirik tedavisinde de vankomisin ve üçüncü kuşak sefalosporin kombinasyonu önerilmektedir (18).

Otitis media tedavisinde sıklıkla ampirik tedavi uygulanması, ilaca dirençli *S.pneumoniae* yanında *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'in de antibiyotik seçiminde göz önünde bulundurulmasını gerekli kılmaktadır. Amoksisilin dozunun iki misli uygulanması (40 mg/kg/g'den 80 mg/kg/g'e çıkarılması) orta kulakta yüksek konsantrasyonlara ulaşarak penisilin direncinin üstesinden gelmek için geçerli bir yol olarak önerilmektedir. *H.influenzae* ve *M.catarrhalis* olasılığı için klavulanik asit dozunun yükseltmeden amoksisilin/klavulanik asitin standart dozuna amoksisilin kombinasyonu ilginç bir alternatif olarak önerilmektedir. Bu iki ajana etkili olan sefuroksim aksetil ve sefprozil gibi oral sefalosporinler, penisilinlere orta düzey dirençli pnömokoklara da çok etkilidirler ve uygun bir seçenek olabilirler. Ama, yüksek düzey penisilin direnci veya orta düzey sefalosporin direnci gösteren pnömokoklara etkili olmayabilirler. Orta düzey penisilin dirençli pnömokoklara karşı sefiksim, sefaklor ve lorakarbef etkinliği en az olan oral sefalosporinlerdir. TMP-SMX ve kloramfenikole karşı direnç oranları genellikle yüksektir ve ancak lokal duyarlılık bilgileri eşliğinde kullanılabilir. Eritromisin diğer bir alternatif olmakla birlikte penisilin dirençli kökenlerde eritromisin direncinin, penisilin duyarlı kökenlere göre daha yüksek olduğu unutulmamalıdır. Yeni makrolidler pnömokoklara karşı genellikle eritromisine benzer etkinlik gösterirler (18).

Makrolidlerin yeni bir sınıfını oluşturan semisentetik ajanlar olan ketolidler, penisiline ve eritromisine dirençli kökenler dahil *S.pneumoniae* üzerine çok iyi in-vitro etkinlik göstermektedirler. Bu gruptan ABT-773 ve HMR 3647 (telitromisin) en etkili iki ajan olup her ikisinin de faz II ve III çalışmaları sürmektedir (4). İlk sonuçların oldukça yüz güldürücü olduğu, penisilin ve makrolid dirençli pnömokoklara karşı iyi bir alternatif olacağı düşünülmektedir. Quinupristin/dalfopristin de dirençli pnömokoklara karşı etkin bir ajan olarak görülmektedir. Ancak, nadir de olsa bu ajana dirençli kökenlerin varlığından söz edilmektedir (37).

#### KAYNAKLAR

- 1- Akins RL, Ryback MJ : Activity of daptomycin, arbekacin, vancomycin and gentamicin against two clinical strains of vancomycin-intermediate resistant *Staphylococcus aureus* (VISA) in an in vitro pharmacodynamic infection model, 39<sup>th</sup> ICAAC: Abstract 1771, San Fransisco (1999).
- 2- Appelbaum PC: Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Clin Infect Dis* 15:77 (1992)
- 3- Brandt CM, Rouse MS, Laué NW : Effective treatment of multidrug-resistant enterococcal experimental endocarditis with combinations of cell-wall active agents, *J Infect Dis* 173 : 909 (1996).

- 4- Bryskier A: New research in macrolides and ketolides since 1997, *Exp Opin Invest Drugs* 8:1171 (1999).
- 5- Caron F, Pestel M, Kitzis MD : Comparison of different beta-lactam-glycopeptide-gentamicin combinations for an experimental endocarditis caused by a highly glycopeptide resistant isolate of *Enterococcus faecium*, *J Infect Dis* 171:106 (1994).
- 6- Dowzicky M, Nadler HL, Feger C, Talbot G, Bompart F, Pease M: Evaluation of in vitro activity of quinupristin/dalfopristin and comparator antimicrobial agents against worldwide clinical trial and other laboratory isolates, *Am J Med* 104 (Suppl 5A):34S (1998).
- 7- Duckworth GJ: Diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection, *BMJ* 307:1049 (1993).
- 8- Eliopoulos GM: Vancomycin-resistant enterococci, *Infect Dis Clin North Am* 11:851 (1997).
- 9- Fraimow HS, Venuti E: Inconsistent bactericidal activity of triple-combination therapy with vancomycin, ampicillin and gentamicin against vancomycin-resistant, highly ampicillin-resistant *Enterococcus faecium*, *Antimicrob Agents Chemother* 36:1563 (1992).
- 10- Geisel R, Schmitz FJ, Thomas L, Berns G, Zetsche O, Ulrich X: Emergence of hetero-vancomycin-intermediate resistant *Staphylococcus aureus* within the Düsseldorf area, *J Antimicrob Chemother* 43:846 (1999).
- 11- Gosden PE, Reeves BC, Osborne JRS, Turner A, Millar MR: Retrospective study of outcome in patients treated for *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Clin Microbiol Infect* 3:32 (1997).
- 12- Herman DJ, Gerding DN: Antimicrobial resistance among enterococci, *Antimicrob Agents Chemother* 35:1 (1991).
- 13- Hiramatsu K, Hanaki H, Into T, Yabuta K, Oguri T, Tenover F: Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility, *J Antimicrob Chemother* 40:135 (1997).
- 14- Jacobus NV, Goldin B, Mc Dermott L, Sndyman DR: In vitro activity of daptomycin against resistant Gram-positive pathogens, 38<sup>th</sup> ICAAC: Abstract F:112, San Diego (1998).
- 15- Karchmer AW: *Staphylococcus aureus* and vancomycin: The sequel, *Ann Intern Med* 115:739 (1991).
- 16- Leclercq R: In-vitro activity of new oxazolidinones, eperozolid (U-100592) and linezolid (U-100766) against staphylococci and enterococci (abstract), *Clin Microbiol Infect* 3:288 (1997).
- 17- Leclercq R, Bingen E, Su QH: Effects of combinations of beta-lactams, daptomycin, gentamicin and glycopeptides against glycopeptide-resistant enterococci, *Antimicrob Agents Chemother* 35:92 (1991).
- 18- Leggiadro RJ: The clinical impact of resistance in the management of pneumococcal disease, *Infect Dis Clin North Am* 4:867 (1997).
- 19- Leggiadro RJ, Davis Y, Tenover FC: Outpatient drug-resistant pneumococcal bacteremia, *Pediatr Infect Dis J* 13:1144 (1994).
- 20- Li T, Zhang X, Oliver N, Silverman JE, Smith S, Lai JJ, Oleson FB, Tally FP: Daptomycin efficacy against vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* (VRE)-induced pyelonephritis in the mouse, 39<sup>th</sup> ICAAC: Abstract 1003, San Fransisco (1999).
- 21- Maranan MC, Moreira B, Vavra SB, Daum RS: Antimicrobial resistance in staphylococci, *Infect Dis Clin North Am* 11:813 (1997).



- 22- Mekonen ET, Noskin GA, Hacek DM: Successful treatment of persistent bacteremia due to vancomycin-resistant, ampicillin resistant *Enterococcus faecium*, *Microbial Drug Resis* 1:249 (1995).
- 23- Mercer R, Houlihan H, Rybak M: Pharmacodynamic evaluation of a new glycopeptide, LY 333328, and in vitro activity against *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium*, *Antimicrob Agents Chemother* 41:1307 (1997).
- 24- Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, Blumberg EA, Bompert F and Talbot GH for the Synercid Emergency-Use Study Group: The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, *J Antimicrob Chemother* 44:251 (1999).
- 25- Mulligan ME, Leisure KAM, Ribner BS, Standiford HC, John JF, Korvick JA, Kauffman CA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A consensus review of the microbiology, pathogenesis and epidemiology with implications for prevention and management, *Am J Med* 94:313 (1993).
- 26- Nichols RL, Graham DR, Barriere SL, Rodgers A, Wilson SE, Zervos M, Dunn DL and Bruce Kreter for the Synercid Skin and Skin Structure Infection Group: Treatment of hospitalized patients with complicated Gram-positive skin and skin structure infections: two randomized, multi-centre studies of quinupristin/dalfopristin versus cefazolin, oxacillin or vancomycin, *J Antimicrob Chemother* 44:263 (1999).
- 27- Norris AH, Reilly JP, Edenstein PH: Chloramphenicol for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections, *Clin Infect Dis* 20:1137 (1995).
- 28- Oleson FB, Berman CL, Kirkpatrick JB, Regan KS, Lai J-J, Tally FP: Once-daily dosing decreases toxicity of daptomycin, 9<sup>th</sup> ECCMID: Abstract 957A, Berlin (1999).
- 29- Pallares R, Linares J, Vadillo M: Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain, *N Eng J Med* 333:474 (1995).
- 30- Papanicolaou GA, Meyers BR, Meyers J: Nosocomial infections with vancomycin resistant *Enterococcus faecium* in liver transplant recipients: Risk factors for acquisition and mortality, *Clin Infect Dis* 23:760 (1996).
- 31- Pechere JC: Current and future management of infections due to methicillin resistant-staphylococci infections: the role of quinupristin/dalfopristin, *J Antimicrob Chemother* 44 (Topic A):11 (1999).
- 32- Peters G, Becker K: Epidemiology, control and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection, *Drugs* 52 (Suppl 2):50 (1996).
- 33- Schwalbe RS, McIntosh AC, Qiayumi S: In-vitro activity of LY333328, an investigational glycopeptide antibiotic, against enterococci and staphylococci, *Antimicrob Agents Chemother* 140:2416 (1996).
- 34- Smith T, Pearson ML, Wilcos KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson D: Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*, *N Eng J Med* 340:493 (1999).
- 35- Stosor V, Noskin GA, Peterson LR: The management and prevention of vancomycin-resistant enterococci, *Infect Med* 13:24 (1998).
- 36- Tally FP, Zeckel M, Wasilewski MM, Carini C, Berman CL, Drusano GL, Oleson FB: Daptomycin: a novel agent for Gram-positive infections, *Exp Opin Invest Drugs* 8: 1223 (1999).
- 37- Witte W: Antibiotic resistance in Gram-positive bacteria: epidemiological aspects, *J Antimicrob Chemother* 44 (Topic A):1 (1999).