

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA CİDDİ GRAM POZİTİF BAKTERİ İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİNDE TEİKOPLANİN KULLANIMI

Ayper SOMER*, Duygu GÜR*, Işık YALÇIN*, Nuran SALMAN*, Betigül ÖNGEN**, Nezahat GÜRLER**

* İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Çapa, İSTANBUL

* İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İSTANBUL

ÖZET

Teikoplanin, glikopeptit grubu antibiyotiklerden olup aralarında metisiline dirençli Staphylococcus aureus'un da yer aldığı Gram pozitif bakterileri kapsayan geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Bu çalışmada çocukluk çağındaki ciddi Gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde teikoplaninin etkinlik ve güvenilirliğinin retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

1996-2004 yılları arasında Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Servisinde yatırılan ve teikoplanin tedavisi alan 132 hasta klinik, laboratuvar sonuçları ve prognoz açısından değerlendirilmiştir. Olguların 48'i kız, 84'ü erkek olup yaşları 1 ay ile 19 yaş arasında değişmekte idi. Tedavi edilen infeksiyonlar ampiyem (n=43), kemik ve eklem infeksiyonları (n=27), sepsis (n=25), pnömoni (n=16), deri ve yumuşak doku infeksiyonları (n=12) ve akciğer absesi (n=9) idi. Bu hastalara ait farklı örneklerden toplam 64 mikroorganizma izole edilmiştir. İzole edilen suşların 40'ı S.aureus (15'i metisiline dirençli), dokuzu koagülaz negatif stafilokok (altısı metisiline dirençli), altısı Streptococcus pneumoniae, beşi alfa-hemolitik streptokok, üçü enterokok ve biri A grubu beta-hemolitik streptokok idi. Teikoplanin ile tedavi süresi 2-84 gün (medyan: 16 gün) idi.

Teikoplanin tedavisi sırasında dört hastada (% 3) ilacın kesilmesini gerektirmeyecek istenmeyen etkiler saptanmıştır. Hastaların % 98.5'inde teikoplanin tedavisi başarılı olmuştur. Teikoplaninin pediatrik yaş grubunda duyarlı patojenlerin etken olduğu ciddi infeksiyonların tedavisinde vankomisine güvenli ve etkili bir alternatif oluşturduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: çocuk, glikopeptit antibiyotik, Gram pozitif bakteri, teikoplanin

SUMMARY

Teicoplanin Treatment for Serious Gram Positive Infections in Children

Teicoplanin is a glycopeptide antibiotic active against a broad range of Gram positive pathogens including methicillin-resistant staphylococci. In this study the efficacy and safety of teicoplanin were evaluated retrospectively in children with serious Gram positive infections.

One hundred thirty-two children (48 girls, 84 boys) aged between 1 month and 19 years were treated with teicoplanin. The infections treated were pleural empyema (n=43), joint and bone infections (n=27), septicemia (n=25), pneumonia (n=16), skin and soft tissue infections (n=12), and lung abscess (n=9). The pathogens isolated were Staphylococcus aureus (n=40, 15 of which were methicillin-resistant), coagulase-negative staphylococci (n=9, 6 of which were methicillin-resistant), Streptococcus pneumoniae (n=6), alpha-hemolytic streptococci (n=5), enterococci (n=3) and Group A beta-hemolytic streptococci (n=1). The duration of teicoplanin therapy ranged from 2 to 84 days (median, 16 days).

Adverse events related to teicoplanin therapy occurred in four patients (3 %). Clinical success (cure plus improvement) was achieved in 98.5 % of cases. Teicoplanin appears to be an effective and well-tolerated treatment, and as a good alternative to vancomycin for serious Gram positive infections in children.

Keywords: child, glycopeptide antibiotics, Gram positive bacteria, teicoplanin

Yazışma adresi: Ayper Somer. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Çapa, İSTANBUL

Tel.: (0212) 414 20 00/31298

e-posta:aypersomer@hotmail.com

Alındığı tarih: 02.12.2004; revizyon kabulü: 14.01.2005

GİRİŞ

Teikoplanin, glikopeptit grubu antibiyotiklerden olup aralarında metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'un (MRSA) da yer aldığı Gram pozitif aerob ve anaerob bakterileri kapsayan geniş bir etki spektrumuna sahiptir^(4,9,12). Uzun yarı ömrü, intravenöz bolus şeklinde uygulanabilmesi, intramüsküler kullanımının olması, nefrotoksik ve ototoksik istenmeyen etkilerinin az olması aynı grup antibiyotiklerden vankomisine üstünlüğünü oluşturmaktadır^(1,5).

Bu çalışmada çocukluk çağındaki ciddi Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde teikoplaninin etkinlik ve güvenilirliğinin retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ağustos 1996-Temmuz 2004 tarihleri arasında Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde yatan ve teikoplanin tedavisi alan 132 hasta klinik, laboratuvar sonuçları ve prognoz açısından değerlendirilmiştir. Tedavi sırasında tüm hastalar olası yan etkiler açısından izlenmiş ve haftalık hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının tayinleri yapılmıştır. Teikoplanin (Targocid®) 12 saatte bir 30 dakikalık infüzyonla 3 defa uygulanan 10 mg/kg'lık dozlarla yükleme sonrası, 10 mg/kg/gün intravenöz tek doz olarak verilmiştir.

Tedavi sonuçları klinik ve bakteriyolojik olarak değerlendirilmiştir. Klinik yanıtta hastanın sistemik ve lokal bulgularının tam olarak iyileşmesi şifa, bulguların kısmen düzelmesi salah ve bulguların düzelmemesi ise tedavi başarısızlığı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 132 olgunun 48'i kız, 84'ü erkek olup yaşları 1 ay ile 19 yaş arasında değişmiştir. Hastaların özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Tedavi edilen enfeksiyonlar

ampiyem (n=43), kemik ve eklem enfeksiyonları (n=27), sepsis (n=25), pnömoni (n=16), deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (n=12) ve akciğer absesi (n=9) idi. Bu hastalara ait farklı örneklerden toplam 64 mikroorganizma izole edilmiştir. İzole edilen suşların 40'ı *S.aureus* (15'i MRSA), dokuzu koagülaz negatif stafilokok (altısı metisiline dirençli), altısı *Streptococcus pneumoniae*, beşi alfa-hemolitik streptokok, üçü enterokok ve biri A grubu beta-hemolitik streptokok olarak tanımlanmış ve hepsi vankomisin ve teikoplanine duyarlı bulunmuştur. Ayrıca osteomyelit tanısı alan iki olguda *S.aureus* ile birlikte *Pseudomonas aeruginosa* da üretilmiştir. Tablo 2'de tedavi edilen enfeksiyonlar ve izole edilen mikroorganizmalar gösterilmiştir.

Tablo 1: Teikoplanin tedavisi alan hastaların özellikleri.

| Özellik | Hastalar n: 132 (%) |
|----------------------------|------------------------|
| Cins | |
| Kız | 48 (36) |
| Erkek | 84 (64) |
| Yaş (yıl) | |
| < 2 | 59 (44.7) |
| 2-6 | 35 (26.5) |
| > 6 | 38 (28.8) |
| Dağılım | 1 ay-19 yıl |
| Medyan | 3 |
| Ortalama (SD) | 4.4 ± 4.3 |
| Altta yatan hastalıklar | 49 (37) |
| -Nörolojik hastalıklar | 9 |
| -İmmun yetersizlik | 8 |
| -Travma | 6 |
| -Konjenital kalp hastalığı | 5 |
| -Metabolik hastalık | 5 |
| -Astım bronşiale | 5 |
| -Cerrahi girişim | 4 |
| -Down sendromu | 4 |
| -Yanık | 2 |
| -Kistik fibroz | 1 |

Tablo 2: Hastaların klinik tabloları ve izole edilen mikroorganizmalar.

| Etken | Ampiyem (n=43) | Kemik/eklem enfeksiyonları(n=27) | Sepsis (n=25) | Pnömoni (n=16) | Yumuşak doku enfeksiyonları (n=12) | Akciğer absesi (n=9) | Toplam (n=132) |
|--|-------------------|-------------------------------------|------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------|
| <i>S.aureus</i> | 9 | 12 | 10 | 3 | 3 | 3 | 40 |
| Koagülaz negatif stafilokok | 0 | 2 | 6 | 1 | 0 | 0 | 9 |
| <i>S.pneumoniae</i> | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Alfa-hemolitik streptokok | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 5 |
| Enterokok | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| AGBHS | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Toplam | 17 | 14 | 20 | 5 | 5 | 3 | 64 |
| Etken üretilmeyen | 26 | 13 | 5 | 11 | 7 | 6 | 68 |
| Teikoplanin tedavisine klinik yanıt | % 100 | % 100 | % 96 | % 94 | % 100 | % 100 | % 98.5 |

Teikoplanin 45 hastaya (% 34) ilk tedavi olarak başlanırken 48 olguda (% 36) vankomisin tedavisinin devamı olarak uygulanmıştır. Başlangıçta vankomisin tedavisi başlanan 3 hastada allerjik reaksiyon, bir hastada ise red man sendromu gelişmesi üzerine teikoplanin tedavisine geçilmiştir. Geri kalan 39 hastada ise teikoplanin tedavisi başlangıçta verilen beta-laktam antibiyotiklere (ampisilin, nafsilin, sefazolin, seftriakson vb) yanıt alınamaması ve kültürlerinde Gram pozitif bakteri üremesi üzerine başlanmıştır. Teikoplanin tedavisi başlangıç tedavisi olarak verilen 2 olguda beta-laktam antibiyotiklere dirençli olmayan bakteriler üremesine rağmen penisilin allerjisi öyküsü nedeniyle bu tedavi verilmiştir. Etken patojenin üretilmediği ve altta yatan hastalığı olan 22 olguda Gram negatif etkenleri de kapsayacak şekilde ikili antibiyotik tedavisi uygulanmıştır. Bu amaçla teikoplanin tedavisi ile birlikte sekiz olguda seftriakson, yedi olguda karbapenem, dört olguda seftazidim ve üç olguda amikasin de kullanılmıştır. Ayrıca calcaneus osteomyeliti tanısı ile tedavi edilen iki olguda kemik biyopsi kültüründe MRSA ile birlikte *P.aeruginosa* üremesi saptanınca teikoplanin tedavisine ek olarak seftazidim ve amikasin tedavisi de verilmiştir. Teikoplanin tedavisine başlama süresi hastaneye yatıştan itibaren ortalama 9 gün olup dağılım 1 ile 56 gün arasında değişmiştir. Hastaların toplam tedavi süresi 6-129 gün (Ortalama 28.8 ± 18.5 ; medyan 25 gün), teikoplanin uygulama süresi ise 2-84 gün (Ortalama 21.3 ± 14.0 gün; medyan 16 gün) arasında olmuştur. Toplam 75 hastaya (% 56.8) ayaktan parenteral teikoplanin tedavisi verilmiştir. Başlangıç tedavileri hastanede yapılan ve durumları stabilize olduktan sonra yakın izlem altında ayaktan intramüsküler günde tek doz teikoplanin tedavisi uygulanan bu hastaların tanıları 34 olguda ampiyem, 13 olguda kemik ve eklem infeksiyonu, 11 olguda sepsis, 8 olguda pnömoni, 7 olguda akciğer absesi ve 2 olguda deri ve yumuşak doku infeksiyonu olmuştur. Ayaktan parenteral tedavi 2-40 gün süre ile (Ortalama 10.3 ± 7.2 ; medyan 7 gün) uygulanmıştır.

Tedavi sırasında hastalar istenmeyen etkiler açısından izlenmiştir. İki olguda makülopapüler döküntü, bir olguda lökopeni ve bir olguda hafif transaminaz yüksekliği olmak üzere toplam dört olguda (% 3) istenmeyen etki saptanmıştır. Bu olguların hiçbirinde tedavi kesilmesine gerek olmadan bulgular düzelmiştir. Makülopapüler döküntü biri akciğer absesi, diğeri ampiyem tanısı ile 40 gün civarında teikoplanin tedavisi alan olgularda tedavinin ikinci haftasında saptanmıştır.

Teikoplanin tedavisi ile 130 hastada (% 98.5) klinik başarı elde edilmiştir. Kan kültürlerinde üreme olmayan ancak klinik olarak stafilocok infeksiyonu düşünülen biri pnömoni diğeri sepsis tanısı alan iki olguda teikoplanin tedavisi başarısız olarak kabul edilmiştir. Bu olgulardan birinde teikoplanin tedavisinin onuncu gününde ateşin yükselmesi üzerine alınan hemokültürde *Candida albicans* üremesi saptanmış ve amfoterisin B tedavisi ile kliniği düzelmiştir. Diğeri olguda

ise başlangıçta tedaviye yanıt alınmakla birlikte daha sonra klinik durumun bozulması üzerine Gram negatif etkenler düşünülerek başlatılan karbapenem tedavisine yanıt alınmıştır.

TARTIŞMA

Antibakteriyel tedavideki gelişmelere rağmen, son yirmi yılda tüm dünyada çoklu ilaç dirençli Gram pozitif bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar belirgin olarak artmıştır⁽⁸⁾. Kullanımda bulunan antibakteriyel ajanlara dirençli Gram pozitif suşlar, özellikle metisiline dirençli stafilocoklar ve enterokoklar birçok merkezde nozokomiyal infeksiyonun en sık nedenleri arasında yer almaktadırlar. Yoğun bakım ünitelerinde yaşamı tehdit eden infeksiyonların sık olması ve yoğun antibiyotik kullanımı göz önüne alınırsa bu dirençli mikroorganizmaların yayılması sürpriz olmamaktadır.

Dirençli Gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde uzun yıllardır “altın standart” olarak değerlendirilen vankomisine son yıllarda teikoplanin de alternatif olarak sunulmaktadır. Glikopeptit grubu antibiyotiklerin yeni üyesi olan teikoplanin 1978 yılında *Actinoplanes teichomyceticus*’dan elde edilmiş ve 1988 yılında kullanıma girmiştir⁽⁴⁾. Teikoplanin, yapı ve etki spektrumu açısından vankomisine benzeyen, daha iyi farmakolojik özellikleri olan, daha kolay uygulanan ve daha güvenilir bir antibiyotiktir^(1,4,12).

Glikopeptitler duyarlı bakterilerde peptidoglikan sentezini inhibe ederek hücre duvarı oluşumunu önlerler. Bu nedenle etkileri Gram pozitif bakterilere sınırlıdır. Özellikle metisiline duyarlı ve dirençli tüm stafilocoklara, streptokoklara, enterokoklara ve pnömokoklara çok etkilidirler. Her iki glikopeptit arasında etki spektrumu açısından bazı farklılıklar vardır. Teikoplanin *S.aureus*’a, enterokok ve streptokok türlerine vankomisine göre daha etkilidir. Buna karşın, teikoplaninin koagülaz negatif stafilocoklara, özellikle *Staphylococcus haemolyticus*’a etkinliği vankomisinden daha azdır^(4,9,12).

Benzer kimyasal yapı ve antimikrobiyal spektruma rağmen teikoplaninin vankomisinden en önemli farklılığı farmakokinetik özellikleridir. Teikoplanin vankomisinden 50-100 kat daha lipofiliktir. Bu özellik moleküle daha iyi doku ve hücre içi konsantrasyonu ve daha uzun yarılanma ömrü sağlar. Teikoplaninin yarı ömrü 88-182 saat arasındadır ve bu özellik ilacın günde tek doz uygulanmasını sağlar⁽¹⁾. Ayrıca teikoplanin fizyolojik pH’da vankomisine oranla çok daha iyi çözünür ve bu nedenle daha iyi intramüsküler emilim olanağı sağlar⁽⁵⁾. Bu özelliklerin sonucu olarak teikoplanin hem intravenöz yoldan bolus tarzında, hem de intramüsküler yoldan uygulanabilir. İnamüsküler uygulanan teikoplaninin biyoyararlanımı % 90’dır^(1,5,12).

Glikopeptitlerin birçok dokuya penetrasyonları yeterlidir. Standart dozlarda akciğer, karaciğer, safra, kalp, böbrekler,

eklem, kemik, asites, plevral, perikardial ve sinoviyal sıvılarda etkili tedavi düzeylerine ulaşırlar. Ancak aköz sıvıya ve safraya penetrasyonları azdır. Teikoplaninin ise BOS'a penetrasyonu daha yavaştır⁽¹²⁾. Erişkin ve pediatrik olgular arasında ilacın farmakokinetiği açısından büyük fark yoktur⁽¹³⁾.

Teikoplanin tedavisinde serumda kararlı ilaç düzeyine ulaşabilmek için yaklaşık bir hafta süre geçmesi gerekmektedir. Bu nedenle infeksiyonun tipine ve şiddetine göre 10-12 mg/kg günlük yükleme dozu gerekir. Daha sonra idame dozlarına geçilir^(1,6,10,13).

Teikoplaninin kullanım indikasyonları vankomisininkine benzerdir. Başlıca kullanım alanları penisiline ve sefalosporinlere dirençli Gram pozitif mikroorganizmaların neden olduğu yara, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, kateter infeksiyonları, bakteriyemi, pnömoni, kemik ve eklem infeksiyonları ve infektif endokardittir. Ayrıca, ciddi beta-laktam allerjisi olan hastalarda meydana gelen metisiline duyarlı stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde de kullanılır. *Clostridium difficile*'ye bağlı olarak gelişen ve metronidazole yanıtı olmayan ciddi psödomembranöz enterokolitte oral teikoplanin tedavi seçeneklerinden biridir^(2,10,11,15).

Teikoplanin ve vankomisin genel olarak eşdeğer klinik etkinliğe sahip antibiyotiklerdir. Yapılan karşılaştırmalı metaanaliz sonuçları iki ajan arasında etkinlik açısından anlamlı fark olmadığını göstermektedir. Vankomisin ve teikoplaninin etkinliği ile ilgili bir metaanaliz sonucuna göre her iki ilaçta da benzer klinik yanıt (teikoplanin % 79, vankomisin % 77) ve bakteriyolojik etkinlik (teikoplanin % 84, vankomisin % 83) elde edilmiştir⁽¹⁵⁾. Çocuklarda yapılan çalışmalarda da teikoplanin tedavisinin etkinliği % 87-100 arasında bulunmuştur^(6,10,11). Teikoplanin yenidoğan infeksiyonlarının tedavisinde de başarılı bulunmuştur⁽⁶⁾. Çalışmamızda kanıtlanmış veya olası Gram pozitif bakteri infeksiyonu olan 132 olguda teikoplanin tedavisi ile başarı oranı % 98.5 olarak saptanmıştır. Tedaviye yanıt alınamayan olgularda teikoplaninin etki spektrumunda olmayan fungal infeksiyon veya Gram negatif bakteri infeksiyonu gelişmiştir.

Genel olarak teikoplanin ile görülen yan etkiler (% 13.9) vankomisin ile görülenden (% 21.9) anlamlı olarak daha azdır⁽¹⁵⁾. Teikoplanin tedavisi alan 3377 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada olguların % 10'unda yan etki gelişimi saptanmış olup en sık rastlanan yan etkiler hipersensitivite (% 2.6), karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma (% 1.7), injeksiyon yerinde lokal intolerans (% 1.6), ateş (% 0.8), nefrotoksisite (% 0.6) ve ototoksisitedir (% 0.3)⁽³⁾. 1431 olguyla yapılan bir çalışmada teikoplanine bağlı nefrotoksisite % 0.35 olarak saptanmıştır. İlaç aminoglikozidlerle birlikte kullanıldığında da nefrotoksisite tek başına aminoglikozide bağlı gelişen nefrotoksisite oranından farklı değildir⁽⁷⁾.

Teikoplanin tedavisinin kesilmesine neden olan yan etki

sıklıkla hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada olguların % 7'sinde döküntü ve % 6'sında ateş saptanmıştır⁽¹⁴⁾. Teikoplaninin yüksek dozlarda veya uzun süreli kullanımlarında hipersensitivite reaksiyonlarının sıklığı artmaktadır. Çalışmamızda teikoplanin tedavisi alan 132 hastanın sadece dördünde (% 3) istenmeyen yan etki saptanmış olup en sık saptanan reaksiyon allerjik döküntüdür. Teikoplanin nadiren "red man" sendromuna yol açabilir. Klinik çalışmalarda 6696 hastanın sadece üçünde gelişmiştir⁽¹⁴⁾.

Teikoplaninin toksisitesinin son derece nadir olması rutin serum düzeylerinin izlenmesini gereksiz kılmaktadır. Her iki glikopeptid tedavisinin maliyetlerini karşılaştırmak zordur. Bununla birlikte toksisitenin az olması ve izlemin gerekmemesi her iki ajanın da benzer etkinlik gösterdiği infeksiyonların tedavisinde teikoplanini daha maliyet etkin hale getirmektedir^(2,3,14,15).

Teikoplanin tedavisinin vankomisine bir diğer üstünlüğü de ayaktan parenteral antibiyotik tedavisine olanak vermesidir. Özellikle Gram pozitif bakterilerin etken olduğu ve uzun süreli tedavi gerektiren osteomyelit, septik artrit veya endokardit gibi ciddi infeksiyonların hastane dışında güvenli ve etkin tedavisini olası kılmaktadır. Günde tek doz intravenöz veya intramüsküler olarak evde tedavi hastane maliyetini azaltmakta, nozokomiyal infeksiyon gelişme riskini önlemekte ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaktadır^(2,11,15). Dagan ve ark.⁽²⁾'nin çocuk hastalarda yaptıkları bir çalışmada ayaktan parenteral antibiyotik tedavisinin başarısı % 94 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda başlangıç tedavileri hastanede yapılan 75 hastaya (% 56.8) genel durumları stabilize olduktan sonra 2-40 gün süre ile ayaktan parenteral teikoplanin tedavisi uygulanmış ve tüm olgularda tedavi başarısı elde edilmiştir.

Teikoplanin daha az istenmeyen etki, düşük nefrotoksisite riski, tedavi sırasında monitorizasyona gerek göstermeme, günde tek doz kullanıma olanak sağlayan daha iyi farmakokinetik özellikler, hem intravenöz hem de intramüsküler kullanım kolaylığı ve kronik infeksiyonlarda evde tedavi olanağı gibi avantajları ile Gram pozitif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde vankomisine oldukça iyi bir alternatif oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Campoli-Richards DM, Brodgen RN, Faulds D: Teikoplanin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics properties and therapeutic potential, *Drugs* 1990;40(3):449.
2. Dagan R, Einhorn M, Howard CB, Williams AH: Outpatient and inpatient teikoplanin treatment for serious Gram-positive infections in children, *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(Suppl):S17.
3. Davey G, Williams AH: A review of the safety profile of teikoplanin,

- J Antimicrob Chemother 1991;27(Suppl B):69.
4. Greenwood D: Microbiological properties of teicoplanin, J Antimicrob Chemother 1998;21(Suppl A):1.
 5. Harding I, Sorgel F: Comparative pharmacokinetics of teicoplanin and vancomycin, J Chemother 2000;12(Suppl 5):15.
 6. Kacet N, Dubos JP, Roussel-Delvallez M et al: Teicoplanin and amikacin in neonates with staphylococcal infection, Pediatr Infect Dis J 1993; 12:S10.
 7. Lewis P, Garaud JJ, Parenti F: A multicentre open clinical trial of teicoplanin in infections caused by Gram-positive bacteria, J Antimicrob Chemother 1988;21(Suppl A):61.
 8. McGowan JE Jr: The impact of changing pathogens of serious infections in hospitalized patients, Clin Infect Dis 2000;31(Suppl 4):S124.
 9. Parenti F, Schito GC, Courvalin P: Teicoplanin chemistry and microbiology, J Chemother 2000;12(Suppl 5):5.
 10. Peller P, Aichholzer B, Fell J, Dietrich HA: Safety and efficacy of teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in pediatric patients in Germany, Pediatr Infect Dis J 1993;12:S7.
 11. Schaison G, Graninger W, Bouza E: Teicoplanin in the treatment of serious infection, J Chemother 2000;12(Suppl 5):26.
 12. Shea KW, Cunha BA: Teicoplanin, Med Clin North Am 1995;79:833.
 13. Tarral E, Jahl R, Tarral A: Pharmacokinetics of teicoplanin in children, J Antimicrob Chemother 1988;21(Suppl):47.
 14. Wilson APR: Comparative safety of teicoplanin and vancomycin, Int J Antimicrob Agents 1998;10:143.
 15. Wood MJ: The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin, J Antimicrob Chemother 1996;37:209.