

YENİ ANTI-GRAM POZİTİF ANTİBİYOTİKLER

Recep ÖZTÜRK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
ozturkrecep@superonline.com

ÖZET

Stafilokoklar, pnömokoklar ve enteroklarda giderek artan direnç mevcut antibiyotiklerle tedavi sorunları yaşanmasına neden olduğundan yeni seçenek antibiyotikler üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır. Linezolid, tigesiklin, daptomisin klinik kullanıma sunulmuş yeni, Gram pozitif etkinlik gösteren antibiyotiklerdir. Telavansin, oritavansin, dalbavansin, seftobiprol, doripenem, ramoplanin, evernimisin, mannopeptimisinler, lizositafin araştırma altındaki antimikrobiklerdir.

Anahtar sözcükler: dirençli Gram pozitif bakteriler, yeni anti-Gram pozitif antibiyotikler

SUMMARY

New Antibiotics against Gram Positive Bacteria

There is growing research on new generation of antibiotics as problems have emerged in the therapy of resistant staphylococci, pneumococci and enterococci. Linezolid, tigecycline and daptomycin are antibiotics effective against Gram positive bacteria that have recently become clinically available. Telavancine, oritavancine, dalbavancine, ceftobiprole, doripenem, ramoplanine, evernimicine, mannopeptimycins and lysostafin are among the antibiotics currently under investigation.

Keywords: new antibiotics against Gram positive bacteria, resistant Gram positive bacteria

Metisiline dirençli stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), penisilinlere dirençli pnömokoklardan sonra korkulan olmuş ve glikopeptitlere orta dirençli *Staphylococcus aureus* ve nihayet glikopeptitlere dirençli *S.aureus* kökenleriyle oluşan enfeksiyonlar da şu anda birkaç olgu düzeyinde olsa da saptanmıştır^(11,14,15). Bütün bu Gram pozitif bakteriler aynı zamanda çok ilaca dirençlidir ve tedavilerinde ciddi sıkıntı yaşanmaktadır^(16,20).

Son üç dekattır MRSA'nın, iki dekattır VRE ve son dekatta penisiline dirençli pnömokoklar (PDSP)'in sıklığındaki artma tedavide yeni seçeneklere ciddi ihtiyaç doğurmuştur⁽²⁰⁾. Çok ilaca dirençli Gram pozitif bakterilere etkili antibiyotikler tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablodaki antibiyotiklerden şu anda klinik kullanımda olan yeni kinolonlar, ketolidler, küinopristin-dalfopristin daha önceki ANKEM Kongrelerinde ele alınmıştı. Bu yazıda, ülkemizde kullanımda olan linezolid ve araştırma

aşamasında olan Gram pozitiflere etkili yeni antimikrobik maddeler özetle ele alınacak, ayrıca ele alınmış olan tigesikline yer verilmeyecektir.

Tablo 1: Gram pozitif bakterilerin tedavisinde etkili yeni antibiyotikler⁽¹¹⁾.

Yeni kinolonlar "solunum yolu kinolonları": Levofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin
Ketolidler (telitromisin)
Streptograminler: küinopristin-dalfopristin
Okzazolidinonlar: linezolid
Daptomisin
Tigesiklin
Telavansin*
Oritavansin*
Dalbavansin*
Seftobiprol*
Doripenem*
Ramoplanin*
Evernimisin*
Mannopeptimisinler*
Lizositafin*

*Araştırma altındaki antimikrobiyal ilaçlar.

Okzazolidinonlar

Kimyasal olarak sentezlenen yeni bir antibiyotik grubu olup 1987'de keşfedilmişlerdir. Bakteriyostatik etki gösterirler. Bu grupta linezolid (2 morfolin türevi) klinik kullanıma girmiş olup, değişik antibakteriyeller (eperozolid, DuP 105, DuP 721) üzerinde çalışılmaktadır^(6,12,13).

Bakteri ribozomlarında 50S alt biriminin 23S bölümüne bağlanarak, 70S başlatıcı kompleksinin oluşumunu durdurur. Ribozomlarda transkripsiyon ve translasyonun inhibe edilmesiyle protein sentezinin başlangıç basamağını engeller. Etki mekanizmasındaki özgüllük nedeniyle diğer antimikrobik maddelerle çapraz direnç göstermez^(3,6). Az sayıda da olsa dirençli kökenler saptanmağa başlanmıştır. Direnç V alanının (domain) merkezi kısmındaki mutasyonlarla ilişkilidir⁽¹³⁾.

Linezolid, in-vitro olarak metisiline dirençli stafilokoklar, vankomisine azalmış duyarlılık gösteren stafilokoklar (VISA), penisilin ve sefalosporinlere dirençli pnömokoklar ve VRE dahil olmak üzere Gram pozitif bakteriler üzerine etkilidir (bakteriyostatik). Anaerop bakterilere (*Clostridium*, *Prevotella*, *Peptostreptococcus*) de etki gösterir. Enterik bakteriler üzerine etkili değildirler. Antitüberküloz ilaçlara dirençliler dahil olmak üzere *Mycobacterium tuberculosis* kökenleri üzerine de etkilidirler^(3,6,11-13).

Post antibiyotik etki gösterir (*S.aureus* için 2 saat).

Klindamisin gibi bakteri toksinlerinin salınımını durdurur⁽¹⁷⁾.

Linezolid, oral alımdan 1-2 saat sonra plazma tepe değerlerine ulaşır. Oral ve parenteral kullanılabilir. Linezolidin oral biyoyararlanımı % 100'dür. Linezolid % 31 oranında proteine bağlanma gösterir. Linezolid primer olarak oksidasyonla metabolize olur ve esas olarak idrarla atılır; renal tübüler rezorbsiyon ile elimine olur. Linezolidin eliminasyon yarı ömrü 5 saattir. Hemodiyalizle % 30 kadarı uzaklaştırılır^(3,11-13).

Dirençli ve ciddi seyirli Gram pozitif infeksiyonlarda glikopeptid ve streptograminlerin alternatifidir. VRE infeksiyonları, MRSA infeksiyonları, PDSP ile oluşan gerek toplum gerek hastane kaynaklı üst ve alt solunum yolu in-

feksiyonları, bakteremiler, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında kullanılabilirler^(3,11,13). Deri ve yumuşak doku infeksiyonları ile ilgili yapılan üç randomize çalışmanın birinde vankomisinle benzer, diğer iki çalışmada daha etkili bulunmuştur⁽¹¹⁾. Dirençli tüberküloz olgularında kullanılabilir⁽⁶⁾.

Linezolid 12 saatte bir 600 mg olarak (oral, İV) kullanılır. Komplike olmamış deri infeksiyonlarında 12 saatte bir 400 mg kullanılır. Böbrek yetmezliğinde doz azaltılması gerekli değildir, ama ağır renal yetmezlikte dikkatli olmak gerekir. Hemodiyalize giren hastalara ilaç diyaliz sonrası verilir^(6,11,13).

Yan etki olarak, bulantı, kusma, ishal ve baş ağrısı yapabilir. Tedavi süresine bağımlı olarak anemi, lökopeni, trombositopeni ve hemorajik müközit yapabilir. Tedavi iki haftayı aşacaksa kan düzeyleri izlenmelidir. Deri döküntüsü, follikülit yapabilir; karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını bozabilir. Ateş, ağız veya vaginada *Candida* süperinfeksiyonu gelişimine neden olabilir⁽¹¹⁾.

Zayıf geri dönüşümlü monoaminooksidaz inhibitörüdür; tiramin bakımından zengin gıdalarla ve psödoefedrin, fenilpropanolamin gibi adrenerjik ilaçlarla birlikte kullanılıncı ciddi hipertansiyon riski oluşturur; floksetin gibi serotonerjik ilaçlarla birlikte kullanılıncı serotonin sendromu riski açısından dikkatli olunmalıdır^(6,11,13).

Daptomisin

Siklik lipopeptit sınıfının ilk üyesi olan bir antibiyotik olup, ABD'de 2003 yılında deri yumuşak doku infeksiyonlarında kullanılmak üzere onay almıştır^(4,11).

Etki mekanizmasını, bakteri hücre duvarına bağlanarak hızla membran depolarizasyonu ve hücreden potasyum pompalanmasını sağlayarak gösterir. Ardından DNA, RNA ve protein sentezlerinin bozulması sonucu hücre ölümü gerçekleşir^(11,16).

Vankomisine dirençli kökenler dahil, tüm stafilokok, enterokok ve streptokoklara hızla ve konsantrasyona bağımlı olarak bakterisit etki gösterir; enterokok suşlarının inhibisyonu için daha yüksek yoğunlukta kullanılması gerekli-

dir. Etkinliğinin in-vitro olarak gösterilebilmesi için ortama 45-55 mg/L Ca⁺⁺ eklenmesi gereklidir^(3,11).

Konsantrasyona bağlı etki gösterir ve hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlar etkinlik değerlendirmesi için geçerli parametrenin AUC/MİK olduğunu göstermektedir. Stafilokok ve enterokok suşları üzerine doza bağlı olmak üzere 1-6 saatlik postantibiyotik etki gösterir^(3,16).

Yirmidört saatte % 99 bakteri ölümü ile gösterilen hızlı bakterisidal etkisi endokardit vejetasyon modelinde durağan fazdaki bakteriler için de geçerlidir. Laboratuvarda ve klinik çalışmalarda nadir olarak direnç gelişimi bildirilmiştir. Komplike stafilokok infeksiyonlu hastalarda direnç gelişimi takip edilmelidir^(3,11).

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda 4 mg/kg i.v. 30 dakikalık infüzyon sonunda 54.7 mg/L tepe konsantrasyon değerine ulaşılmaktadır. Serum proteinlerine bağlanma oranı % 92'dir, bu nedenle yarılanma ömrü 7.5-8 saat ve inflamatuvar sıvıda sağlanan AUC değerleri serumu göre düşük olmaktadır. Esas olarak böbreklerle değişmeden atılmaktadır. Kreatin klirens 30-80 mg/L olan hastalarda farmakokinetik parametrelerde değişiklik saptanmaz, ancak ağır renal yetmezlikte yarılanma ömrü 29 saate kadar uzadığından doz ayarlaması gereklidir. Hafif karaciğer yetmezliğinde doz değişikliği gerektirmez; ancak ağır yetmezlikte araştırılmamıştır^(3,11).

İki ayrı çalışmada deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında vankomisin ve semisentetik penisilinlerle karşılaştırılmış ve benzer oranlarda etkin bulunmuştur. Pnömoni olgularındaki etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada düşük etkinlik nedeni ile çalışma erken sonlandırılmıştır. Pnömonide etkin olmamasında bronşiyolo-veolar yüzey sıvısı ve akciğer parankiminde ulaştığı düşük düzeylerin yanı sıra olası surfaktana bağlanma özelliği de etkili gibi görülmektedir. Endokarditi olan veya olmayan 246 *S.aureus* bakteremili (99 hastada MRSA bakteremisi vardı) hastaların yer aldığı randomize bir çalışmada daptomisin, gentamisin+antistafilokoksik penisilin veya vankomisin ile karşılaştırılmış, bakteremi veya sağ kalp endokarditinde stan-

dart tedaviden farklı bulunmamıştır (% 44-% 42). Bu çalışmada altı hastada daptomisine karşı direnç (MİK \geq 2 μ g/mL) gelişmiştir^(8,16).

Uygulama dozu deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında 4 mg/kg/gün olup günde bir kez uygulanır; 7-14 günlük tedavi önerilmektedir. Bakteriyemi, sağ kalp endokarditinde (MSSA veya MRSA etken ise) 6 mg/kg/gün (tek doz) kullanılır (2-6 hafta). İnfüzyonu 30 dakikadan daha uzun bir sürede yapılmalıdır. Kreatinin klirensi 30 ml/dak altında olanlar, hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında yukarıdaki dozlar 48 saatte bir uygulanır^(8,16).

İstenmeyen etkiler: Anemi; dispepsi, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, sindirim sistemi kanaması; faringoleringeal ağrı, öksürük, dispne; uykusuzluk, baş ağrısı, ilaç ateşi, baş dönmesi, anksiyete; döküntü, kaşıntı, eritem, terleme; hipokalemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi; INR artması; transaminaz artması, alkalik fosfataz artması; kol ve bacak ağrısı, rabdomiyoliz, CPK artması, bel ağrısı, artralji, güçsüzlük; böbrek yetmezliği, enjeksiyon yerinde ağrı⁽¹¹⁾.

Gebelikte kullanım açısından FDA'ya göre B kategorisinde yer alır⁽¹¹⁾.

Maliyet, klinik endikasyon kısıtlılığı, endikasyona uygun oral formun bulunmaması, pulmoner penetrasyon zayıflığı ve rabdomiyoliz önemli dezavantajları olarak görülmektedir. Klinikte kullanırken en az haftada bir kez CPK düzeyi takip edilmelidir⁽¹¹⁾.

Telavansin

Telavansin (TD 6424), ikinci kuşak bir lipoglikopeptit molekülü olup MRSA; VISA ve VRSA dahil Gram pozitif bakterilere karşı in-vitro etkilidir. Transglikozilaz aktivitesini inhibe ederek hücre duvar sentezini engeller; ayrıca hücre membran potansiyelini değiştirip permeabilite değişikliğine neden olur. Bu iki mekanizmanın sinerjistik etki göstermesiyle Gram pozitiflere karşı geniş spektrumda ve hızlı bakterisit etki gösterir. Etkisinin konsantrasyona bağımlı olması diğer glikopeptitlerden farklıdır. Postantibiyotik etkisi vankomisinden daha uzundur⁽¹¹⁾.

Randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmada (7.5 mg/kg tek doz telavansin, antistafilo-

koksik penisilin günde 4 kez veya vankomisin 1 g x 2 ile karşılaştırılmış) deri yumuşak doku enfeksiyonlarında (167 hasta, 35 MRSA) gruplar arasında fark bulunmamıştır⁽¹⁹⁾. Başka bir deri ve yumuşak doku enfeksiyonu çalışmasında te-lavansin (10 mg/kg/gün tek doz) % 96, klasik tedavi % 90 etkili bulunmuştur⁽¹⁸⁾.

Nozokomiyal pnömoni ve kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında faz III çalışmaları devam etmektedir⁽¹¹⁾.

İstenmeyen etkiler, bulantı, hipokalemi, kreatinin yüksekliği (geri dönüşümlü) ve EKG'de QT uzamasıdır⁽¹¹⁾.

Oritavansin

Oritavansin (LY333328), vankomisin'den daha güçlü bir doğal glikopeptit olan kloroeremomisin'den elde edilmiştir. Semisentetik bir antibiyotik olan oritavansin hidrofobiktir. VISA ve VRSA da dahil glikopeptit duyarlı ya da dirençli Gram pozitif bakterilere in-vitro etkilidir⁽¹¹⁾. Etki mekanizmasını, peptidoglikan biosentezindeki transglikolizasyon aşamasını ve hücre duvar sentezini engelleyerek sağlar⁽¹⁾. Enterokoklara vankomisin ve teikoplaninden belirgin şekilde daha iyi etki gösterir; minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri 1 mg/L'den küçüktür. Enterokoklara vankomisin'den çok daha hızlı etkilidir ve bakterisit etki gösterir. Bununla birlikte *vanA* veya *vanB* enterokoklar arasında MİK değerleri ile azalmış duyarlılık gösteren (8-16 mg/L) suşlar saptanmış olup VRE'ye etkinliği daha yavaştır. Penisilin dirençli suşlar da dahil tüm pnömokoklara, çok düşük MİK değerleri ile diğer streptokoklara, *Listeria*, *Clostridium* spp. ve korinebakterilere in-vitro etkilidir. Stafilokok ve enterokoklar üzerine postantibiyotik etkisi vardır. Gentamisin ile sinerjistik etkilidir. Proteine yüksek oranda bağlanır. Hücre içine anlamlı şekilde birikme özelliği gösterir^(1,3,11).

Esas olarak MRSA ve VRE gibi dirençli kökenlerin enfeksiyonlarında kullanılmak üzere farklı fazlarda çalışmaları devam etmektedir. Çift kör bir faz III çalışmasında Gram pozitif bakterilerle oluşan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları tedavisinde vankomisin ve ardışık se-faleksine ile etkisi arasında fark saptanmamış-

tır⁽¹¹⁾.

Dalbavansin

Teikoplanine benzer bir doğal glikopeptit olan A40926'nın semisentetik türevidir olup Gram pozitif bakterilere karşı çok iyi etki gösterir. Etkisi genel olarak teikoplanine benzer, ama koagülaz negatif stafilkoklar üzerine daha etkilidir; VRE *vanB* tiplerine etkilidir⁽¹⁰⁾. Bakterisit etki gösterir.

İn-vitro bir sürveyans çalışmasında dene-nen altından fazla köken üzerine linezolid, küinopristin/dalfopristin, teikoplanin ve vankomisine göre eşit veya daha üstün etki göstermiş olup bakterilerin % 98'den fazlası 0.12 mikrogram/ml veya daha az bir yoğunlukta inhibe olmuştur^(10,11).

Yarılma ömrünün 9-12 gün olması haf-tada bir kez uygulanmasına imkan vermektedir. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu hastalarında yapılan açık, randomize kontrollü çok merkezli bir çalışmada vankomisine göre daha etkili bulunmuştur (% 87'ye karşı % 50). İstenmeyen etkiler her iki antibiyotikte benzerdi. Randomize bir çalışmada MRSA'larında etken olduğu komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında linezolid ile eşit etkinlikte olduğu ve % 90 başarı sağladığı gösterilmiştir^(10,11).

Yüksek serum düzeyleri haftada bir doz uygulamasına imkan verir ve iki haftalık tedaviyle ayaktan tedavi için iyi bir seçenek oluşturur.

Dalbavansinin saptanan yan etkileri, oral kandidiazis, diare, kabızlık ve ateş yükselmesidir⁽¹⁰⁾.

Seftobiprol

Seftobiprol medokaril [BAL 5788, RO 65-5788, JNJ 30982081] faz III çalışmaları devam eden sefalosporin grubu bir ön drogdur. Penisilin bağlayan protein 2a dahil, bütün transpeptidazları inhibe eder. Bakterisit etkilidir. MRSA, PDSP, *E.faecalis* ve Gram negatifler dahil ciddi enfeksiyonların tedavisi için bir seçenek oluşturması beklenen geniş spektrumlu bir antibiyotiktir^(4,5,14).

MRSA'ların etken olarak düşünüldüğü komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

(diabetik ayak infeksiyonları dahil), nozokomial (ventilatör ilişkili pnömoni dahil) ve toplum kökenli pnömonilerde denenmekte olup % 90'ın üzerinde bir klinik etkinlik sağladığı bildirilmektedir⁽⁵⁾.

MRSA etkili diğer bir sefalosporin seftarolin (PPI-0903)'dir⁽⁵⁾.

Doripenem

Gram pozitif, Gram negatif ve anaeroplara etkili geniş spektrumu karbapenem grubu bir antibiyotiktir. Parenteral kullanıma uygundur⁽²⁾.

Diğer bir MRSA etkili karbapenem grubu antibiyotik CS-023/RO-4908463'dir⁽⁵⁾.

Ramoplanin

Ramoplanin, hücre duvarı peptidoglikan sentezini lipit 2'ye bağlanarak engeller; lipoglikodepsipeptit yapısındadır. Glikopetitlerle çapraz direnci saptanmamıştır⁽⁷⁾.

Enterokok infeksiyonlarının önlenmesi ve *Clostridium difficile* infeksiyonların tedavisinde etkilidir⁽⁷⁾.

İstenmeyen etkileri fazla değildir.

Evernimisin

Evernimisin (SCH 27899) dünyada değişik ülkelerden toplanan Gram pozitif bakterilere karşı in-vitro olarak denenmiştir. MRSA kökenlerine vankomisin veya küinopristin ve dalfo-pristine göre daha düşük MİK düzeylerinde in-vitro etkili olmuştur⁽¹¹⁾.

Mannopeptimisinler

Mannopeptimisinler (α - ϵ , bileşim 1-5), *Streptomyces hyrsocopicus* kökenlerinin kültüründen elde edilip saflaştırılan, MRSA ve VRE kökenlerine etkili bir antibiyotiktir. Bileşimin asetal ve ketal türevleri duyarlı ve dirençli Gram pozitif bakterilere karşı güçlü in-vitro ve in-vivo antibakteriyel etki gösterir. Manno-peptimisinler etkisini, bakteri hücre duvarı sentezinin geç devrelerini inhibe ederek gösterir. Bu etkiyi transglikozilaz substratı olan lipit II'ye bağlanarak sağlar^(9,11).

Lizostafin

Stafilokok hücre duvarındaki glisin - glisin bağlarının bozulmasına yol açar. MRSA kökenleriyle infekte edilen tavşanlarda oluşturulan valvüler vejetasyonları steril edebilmiştir. Vankomisinle birlikte kullanıldığında vejetasyonlardaki bakteri sayısını tek başına kullanıma göre daha fazla azaltmıştır⁽¹¹⁾.

KAYNAKLAR

1. Allen NE, Nicas TI: Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics, FEMS Microbiol Rev 2003;26(5):511-32.
2. Anderson DL: Doripenem, Drugs Today (Barc) 2006;42(6):399-404.
3. Arman D: Glikopeptit ve lipopeptit antibiyotikler, AN-KEM Derg 2006;20(Ek 2):112-6.
4. Bosso JA: The antimicrobial armamentarium: evaluating current and future treatment options, Pharmacotherapy 2005;25(10):S55-62.
5. Bush K, Heep M, Macielag MJ, Noel GJ: Anti-MRSA beta-lactams in development, with a focus on ceftobiprole: the first anti-MRSA beta-lactam to demonstrate clinical efficacy, Expert Opin Investig Drugs 2007;16(4):419-29.
6. Diekema DJ, Jones RN: Oxazolidinone antibiotics, Lancet 2001;358(9297):1975-82.
7. Farver DK, Hedge DD, Lee SC: Ramoplanin: a lipoglycodepsipeptide antibiotic, Ann Pharmacother 2005;39(5):863-8.
8. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR et al: Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus, N Engl J Med 2006;355(7):653-65.
9. He H: Manno-peptimycins, a novel class of glycopeptide antibiotics active against gram-positive bacteria, Appl Microbiol Biotechnol 2005;67(4):444-52.
10. Lin SW, Carver PL, DePestel DD: Dalbavancin: a new option for the treatment of gram-positive infections, Ann Pharmacother 2006;40(3):449-60.
11. Lowy FD: Treatment of methicillin-resistant or vancomycin resistant Staphylococcus aureus infection in adults, 2007 UpToDate®. www.uptodate.com
12. Marchese A, Schito GC: The oxazolidinones as a new family of antimicrobial agent, Clin Microbiol Infect 2001;7(Suppl 4):66-74.
13. Moellering RC: Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial, Ann Intern Med 2003;138(2):135-42.
14. Poulakou G, Giamarellou H: Investigational treatments for postoperative surgical site infections, Expert Opin Investig Drugs 2007;16(2):137-55.
15. Rice LB: Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria, Am J Infect Control 2006;34(5 Suppl 1):S11-9.
16. Shah PM: The need for new therapeutic agents: what is the pipeline? Clin Microbiol Infect 2005;11(Suppl 3):36-

- 42.
17. Stevens DL, Wallace RJ, Hamilton SM, Bryant AE: Successful treatment of staphylococcal toxic shock syndrome with linezolid: a case report and in vitro evaluation of the production of toxic shock syndrome toxin type 1 in the presence of antibiotics, *Clin Infect Dis* 2006;42(5):729-30.
 18. Stryjewski ME, Chu VH, O'Riordan WD et al: Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria: FAST 2 study, *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(3):862-7.
 19. Stryjewski ME, O'Riordan WD, Lau WK et al: Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and soft-tissue infections due to gram-positive bacteria, *Clin Infect Dis* 2005;40(11):1601-7.
 20. Wang L, Barrett JF: Pharmacoeconomics of treatment with the newer anti-Gram-positive agents, *Expert Opin Pharmacother* 2006;7(7):885-97.