

DİRENÇLİ GRAM POZİTİF KOK İNFEKSİYONLARI: KULLANIMDAKİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Dilek ARMAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA
darman@superonline.com

ÖZET

Dirençli Gram pozitif kok enfeksiyonlarının tedavisinde glikopeptitler yakın zamana kadar neredeyse tek seçenek olarak yer almıştır. Ancak ilacın toksisite yanısıra düşük doku penetrasyonu ve suboptimal farmakodinamik özelliklerinin sonucunda klinik sonuçların yetersizliği bu endikasyonda kullanılacak molekül arayışlarını getirmiştir. Geliştirilen moleküllerde dirençli Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında alternatif olabilecek ajanlardan kinupristin-dalfopristin, linezolid, daptomisin ve tigesiklin başta Amerika olmak üzere dünyada kullanıma sunulmuştur. Bunlardan linezolid 2005, tigesiklin 2008 yılında ülkemizde de kullanıma sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: daptomisin, kinupristin-dalfopristin, linezolid, teikoplanin, tigesiklin, vankomisin

SUMMARY

Infections due to Resistant Gram Positive Cocci: Treatment Alternatives in Use

Treatment of resistant gram positive coccal infections have been restricted to glycopeptides, until recently. However, drug toxicity and poor clinical effectiveness as a result of poor tissue penetration and suboptimal pharmacodynamic properties have led to investigations for new choices. Early developed agents such as quinupristin-dalphopristin, daptomycin, linezolid, tigecycline have been approved in many countries worldwide including the USA. Linezolid was approved in 2005 and tigecycline was approved in 2008, in Turkey.

Keywords: daptomycin, linezolid, quinupristin-dalphopristin, teicoplanin, tigecyclin, vancomycin

Gerek toplum, gerek hastane kökenli enfeksiyon etkenleri arasında önemli yer tutan Gram pozitif bakteriler *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar ve enterokoklardır. Direnç eğilimleri nedeniyle tedavide problem yaşanan bu mikroorganizma enfeksiyonlarının söz konusu olduğu kimi klinik durumlarda ek risk faktörleri nedeni ile dirence bağlı tedavi problemi daha da belirgin hal almaktadır. Günümüzde, klasik tedavi seçeneklerinden beklenen klinik başarının ortadan kalkması; tedavi başarısızlıkları ve direnç gelişimi bu endikasyonda kullanılacak molekül arayışlarını getirmiştir⁽¹⁾. Geliştirilen moleküllerde dirençli Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında alternatif olabilecek ajanlardan kinupristin-dalfopristin, linezolid, daptomisin ve tigesiklin başta Amerika olmak üzere dünyada kullanıma sunulmuştur. Bunlardan linezolid 2005 yılında, ti-

gesiklin ise 2008'de ülkemizde kullanıma sunulmuştur.

VANKOMİSİN

Dar spektrumlu antibiyotikler olan glikopeptidlerin ilk örneği olan vankomisin ilk kez 50 yıl önce klinik kullanıma girmiş ve neredeyse 30 yıl boyunca tek üye olarak kalmıştır⁽⁴³⁾. 80'li yılların ortalarında Avrupa'da kullanıma sunulan teikoplanin ile birlikte vankomisin, bugün tüm dünyada klinik kullanımda olan iki glikopeptid üyesidir. Ancak bu ajanların bazı kısıtlılıkları da söz konusudur.

Vankomisin 1958'de metisilinden iki yıl önce klinik kullanıma girmiş ve penisiline dirençli Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde geniş bir kullanım alanı bulmuştur⁽⁴³⁾. Ancak antistafilokokal penisilin ve sefalosporinlerin geliştirilmesinden sonra toksik et-

kileri nedeni ile uzun süre penisiline allerjik hastalar için alternatif ilaç olarak kalmıştır. 1982 yılından sonra giderek artan metisilin-dirençli *S.aureus* (MRSA) infeksiyonları ve koagülaz negatif stafilokoklara bağlı yabancı cisim infeksiyonları nedeni ile vankomisin kullanımı yeniden yaygınlaşmıştır^(29,33).

Antibakteriyel etki

Bakterisidal bir antibiyotik olan vankomisin etkisini esas olarak çoğalan mikroorganizmada hücre duvarı sentezini inhibe ederek gösterir. Gram pozitif kok ve basillerin büyük çoğunluğu vankomisine duyarlıdır. Metisiline dirençli suşlar da dahil olmak üzere *S.aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar, çoğul dirençli suşlar dahil olmak üzere tüm pnömokoklar, A grubu, C ve G grubu streptokoklar vankomisin etki spektrumunda yer alır. *Enterococcus faecalis* suşlarına çoğunlukla, *Enterococcus faecium* suşlarına ise değişen oranlarda etkilidir, ancak enterokoklara bakteriyostatik etkilidir. Anaerob ve mikroaerofil streptokoklar, *Clostridium perfringens* ve *Clostridium difficile* dahil olmak üzere klostridium türleri vankomisine duyarlı bakterilerdir. *Bacillus* türleri ve *Rhodococcus equi*'ye de etkilidir^(25,29,33).

Son yıllarda enterokoklarda glikopeptit direnci problem oluşturan konu olup, stafilokoklarda direnç seyrek de olsa söz konusudur^(12,19,38,46).

Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikler

Vankomisin konsantrasyon bağımsız etki gösterdiği kabul edilir. Etkinliğini gösteren parametreler T>MIK ve AUC/MIK oranıdır. Enterokok ve stafilokoklara kısa süreli postanti-

biyotik etki gösterir⁽²⁹⁾.

Vankomisin kullanımı çoğu zaman damar yolu (intravenöz-i.v.) ile sınırlıdır. Farmakokinetik özellikleri tabloda gösterilmiştir. Genel olarak dokulara penetrasyonunun iyi olmadığı bilinmektedir. Göz dokularına ve normal kişideki meninkselere geçişi de iyi değildir. İnsanlardaki sınırlı veriler kalp, aort, karaciğer ve böbrek dokularında serumdakinden daha yüksek konsantrasyonlara ulaştığını göstermiştir.

Renal yetmezlikte vankomisin atılımı gecikeceğinden doz ayarlaması gerekir. Nedeni bilinmemekle birlikte karaciğer yetmezliğinde de doz ayarlaması gerekmektedir. Yanıklı hastalarda, gebelerde ve obezlerde ise vankomisin serum yarılanma ömrü kıaldığından daha yüksek dozlar gerekebilir^(3,29).

Klinik kullanım

Vankomisin ile tedavi endikasyonları: 1) Stafilokok infeksiyonları; 2) Psödomembranöz enterokolit; 3) Streptokok infeksiyonları; 4) Difteroidlerin neden olduğu infeksiyonlar; ve 5) Diğer endikasyonlar olarak sınıflandırılabilir.

Vankomisin ciddi metisiline dirençli stafilokok infeksiyonları veya beta-laktamlara allerjisi olan hastalarda gelişen stafilokoksik infeksiyonlarda ilk tercih olarak kullanılmamıştır. Ancak beta-laktamlarla karşılaştırmalı çalışmalarda saptanan belirgin olarak düşük etkinliği nedeni ile metisiline duyarlı stafilokok infeksiyonları için uygun bir seçenek değildir⁽¹⁵⁾. Yabancı cisim infeksiyonlarında yüzeyleki mikroorganizma vankomisin bakterisidal etkisinden korunabilir. Bu nedenle tedaviye cevapsızlık veya infeksiyonun nüksü halinde yabancı cismin çıkarılması gerekebilir. SSS infeksiyonla-

Tablo: Dirençli Gram pozitif kok infeksiyonlarında kullanılacak bazı antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri.

Parametre	Vankomisin 15 mg/kg	Teikoplanin 6 mg/kg	Linezolid 600 mg
Pik konsantrasyon (mg/L)	20-50	43	18
İdame konsantrasyon (mg/L)	5-12 (24 saat)	< 5 (24 saat)	≥ 4.0 mg/L
Proteine bağlanma (%)	10-55	90	31
Dağılım hacmi (L/kg)	0.3	0.9-1.6	
Yarılanma ömrü (saat)	4-8	83-168	5-7
Klirens (L/saat/kg)	0.058	0.011	
Renal ekskresyon (%)	80-90	80	80-85
AUC (hesaplanan) (mg.sa/L)	260	550	p.o*. 138, i.v. 89.7

* Oral biyoyararlanımı % 100'dür.

rında kullanılması önerilmektedir ancak bu endikasyonda kullanımı ile ilgili deneyimler kısıtlıdır^(14,42).

Her ne kadar doz ayarlaması yapıldıktan sonra serum vankomisin düzeyinin takibine gerek olmadığını savunan yazarlar varsa da, vankomisin yüksek dozlarda kullanıldığı, aminoglikozitlerle kombine edildiği, renal fonksiyonun hızla değiştiği veya hemodiyaliz hastalarında, yenidoğanda ve kritik hastada serum düzeyi takibi önerilmektedir^(29,43).

Yan etkiler

Vankomisin klinik uygulamaya girdiği ilk yıllarda sık görülen yan etkilerine, mevcut preparatın saflaştırılmış olması nedeniyle bugün çok daha az rastlanmaktadır⁽¹⁰⁾. Bugün en sık görülen yan etkiler i.v. veriliş ile ilgili olanlardır. Kırmızı adam (red man veya red neck) sendromu, şimik flebit, makülopapüler ya da eritematöz cilt döküntüsü ve çok nadiren kardiyak arrest gelişebilir. Reversibl nötropeni, trombositopeni veya eozinofili vankomisin seyrek görülen hematolojik yan etkileridir. Lökopeni tedavinin 2. haftasından sonra ortaya çıkar, bu nedenle uzun süreli tedavilerde lökosit sayısının takibi önerilmektedir^(10,45).

Vankomisin önemli yan etkileri ototoksisite ve nefrotoksisitedir. Ototoksisite nadiren ilacın kesilmesi ile gerilirse de sıklıkla ilerlemeye devam eder ve kalıcıdır. Nefrotoksisite daha çok tekrarlanan vankomisin tedavileri ile aminoglikozitlerle ya da siklosporin A gibi başka nefrotoksik ajanlarla birlikte verildiğinde ve yüksek serum düzeylerine ulaşılmışsa görülür ve sıklıkla kalıcıdır^(4,21).

TEİKOPLANİN

Teikoplanin 1984 yılında Avrupa'da klinik kullanıma girmiştir^(29,33).

Teikoplanin kimyasal yapısı genel olarak vankomisine benzer. Teikoplaninin diğer glikopeptidlerden ayıran en önemli özelliği olan yapısındaki yağ asidi nedeni ile vankomisinden daha lipofilik özellikte olmasıdır⁽²⁹⁾. Ayrıca fenolik gruplar ile karboksil ve amino uçlarının oluşturduğu asit yükü ise fizyolojik pH'da çözünmesini sağlar.

Teikoplanin antibakteriyel etki mekanizması ve spektrumu vankomisine benzer. Ancak bazı teikoplanine dirençli *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus hemolyticus* suşları vankomisine duyarlı olabilir⁽⁷⁾. VISA suşları arasında da teikoplanin MİK'i yüksek olan suşlar mevcuttur⁽¹⁷⁾. Enterokok suşları için vankomisinden daha aktif olmakla birlikte bu suşlara teikoplanin de bakteriyostatik etkilidir; aminoglikozit ve rifampisin ile sinerjistik olabilir^(5,7,35). Hastane infeksiyonu etkeni suşlar arasında vankomisin ve teikoplanine dirençli enterokok suşları önemli oranlarda söz konusudur (Van A). Van B, Van E ve Van G tipi direnç gösteren suşlar teikoplanine duyarlıdır ancak yine de tedavi sırasında direnç gelişimi açısından izlenmelidir⁽¹⁶⁾.

Farmakokinetik özellikler

Teikoplanin oral yolla absorbe olmaz. Fizyolojik pH'da çözünabilirliği nedeni ile kas içine uygulanabilir. Bu uygulamada i.v. uygulama ile sağlanana yakın kan düzeyleri sağlanır. Lipofilik yapısı nedeni ile doku ve hücrelere penetrasyonunun çok iyi olduğu bilinmektedir⁽²⁹⁾. Ancak sınırlı sayıdaki çalışmada BOS ve vitroz sıvıya düşük düzeyde ulaştığı gösterilmiştir. Akciğer dokusu ile ilgili veriler pnömoni olgularında 12 mg/kg/gün gibi yüksek dozda uygulamaların gerekliliğine işaret etmektedir⁽²⁷⁾.

Eliminasyon yarı ömrü çok uzundur (83-168 saat). Bu yüzden 24 saat gibi çok uzun aralarla tedavi uygulanabilmektedir. Ancak sabit kan düzeyi sağlayabilmek için 5 tedavi gününün geçmesi gerekmektedir. Teikoplaninin % 80'i idrar ile aktif formda atılmaktadır. Periton zarından iki yönlü geçiş söz konusudur, ancak hemodiyaliz ile atılmaz⁽⁴⁵⁾.

Klinik kullanım

Teikoplaninin kullanım alanları başta metisiline dirençli *S.aureus* ve *S.epidermidis* olmak üzere dirençli Gram pozitif bakterilerin etken olduğu sepsis, endokardit, pnömoni, yumuşak doku infeksiyonu ve osteomyelit gibi ağır infeksiyonlardır. Vankomisin ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda eşit ya da daha başarılı tedavi sonuçları elde edilmiş, yan etkisinin çok

daha az olduğu belirlenmiştir⁽⁵⁾. Ayrıca kas içine ve günde tek doz uygulanabilir olması nedeni ile hastane dışında tedavi de mümkün olabilir.

Genel olarak uygulama dozu değişiklik gösterir. Tüm infeksiyonlarda hastanın renal fonksiyonundan bağımsız olarak 12 saat ara ile 6 mg/kg dozda üç kez yükleme dozu uygulanmalıdır. Daha sonra aynı doz 24 saat ara ile uygulanarak tedavi sürdürülür. Ancak stafilokokların etken olduğu endokardit, septik artrit ve muhtemelen pnömoni gibi tedavisi güç infeksiyonlarda ve yanık hastalarında bu dozun iki katı dozlar ile tedavi gerekmektedir^(2,27,29).

Yan etkiler

Teikoplanin alanlarda % 2 oranında yan etki saptanmıştır. Allerjik cilt döküntüsü ve ilaç ateşi en sık karşılaşılan yan etkileridir. Vankomisin ile çapraz allerjik reaksiyon görülebilir. Nadir de olsa kırmızı adam sendromu, eozinofili, nötropeni, karaciğer enzimlerinde yükselme ve aminoglikozitlerle birlikte uygulananlarda nefrotoksisite görülebilir. Ototoksisite çok nadirdir. Trombositopeni, özellikle yüksek doz kullanılan hastalarda vankomisinle benzer oranlarda söz konusu olabilir^(1,43,45).

DAPTOMİSİN

ABD’de 2003 yılı sonunda cilt-yumuşak doku infeksiyonları (CYDİ) endikasyonunda kullanıma giren, siklik lipopeptid sınıfının ilk üyesidir. Etkisini bakteri hücre duvarına bağlandığında hızla membran depolarizasyonu ve hücreden potasyum pompalanmasını sağlayarak gösterir. Ardından protein, DNA ve RNA sentezlerinin bozulması sonucu hücre ölümü gerçekleşir⁽⁴¹⁾.

Antibakteriyel etki

Vankomisine dirençli suşlar da dahil, tüm stafilokok, enterokok ve streptokoklara hızlı bakterisidal etki gösterir, enterokok suşlarının inhibisyonu için biraz daha yüksek konsantrasyonları gereklidir⁽¹¹⁾. Etkinliğinin in-vitro olarak gösterilebilmesi için ortama 45-55 mg/L Ca⁺⁺ eklenmesi gereklidir. Stafilokok ve enterokok suşları üzerine doza bağlı olarak 1-6

saatlik postantibiyotik etkisi söz konusudur. Yirmidört saatte % 99 bakteri ölümü ile gösterilen hızlı bakterisidal etkisi endokardit vejetasyon modelinde durağan fazdaki bakteriler için de geçerlidir⁽⁴¹⁾. Laboratuvar ve klinikte direnç gelişimi çok nadir bildirilmiştir^(11,41).

Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikler

Konsantrasyona bağlı etki gösterir ve hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlar etkinlik değerlendirmesi için geçerli, parametrenin AUC/MİK olduğunu göstermektedir⁽⁷⁾. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda 4 mg/kg i.v. 30 dakikalık infüzyon sonunda tepe konsantrasyonu 54.7 mg/L’ye ulaşmakta ve 1. günde AUC 425 mg.h/L olarak saptanmaktadır^(8,11). Serum proteinlerine bağlanma oranı % 92’dir, bu nedenle yarılanma ömrü 7.5-8 saat ve inflamatuvar sıvıda sağlanan AUC değerleri seruma göre düşük olmaktadır. Esas olarak böbreklerle değişmeden elimine olmaktadır. Kreatin klirensi 30-80 mg/L olan hastalarda farmakokinetik parametrelerde değişiklik saptanmaz ancak ağır renal yetmezlikte yarılanma ömrü 29 saate kadar uzadığından doz ayarlaması gereklidir⁽¹¹⁾. Hafif karaciğer yetmezliğinde doz değişikliği gerekmez ancak, ağır yetmezlikte araştırılmamıştır.

Klinik etkinlik

İki ayrı çalışmada CYDİ’de vankomisin ve semisentetik penisilinlerle karşılaştırılmış ve benzer oranlarda etkin bulunmuştur. Pnömoni olgularındaki etkinliğin değerlendirildiği çalışmada düşük etkinlik nedeni ile çalışma erken sonlandırılmıştır. Pnömonide etkin olmamasında bronşiyal-alveolar yüzey sıvısı ve akciğer parankiminde ulaştığı düşük düzeylerin yanı sıra olası surfaktana bağlanma özelliği de etkili gibi görülmektedir^(1,11). Uygulama dozu CYDİ’de 4 mg/kg’dır. Endokardit ve bakteremide 6-8 mg/kg dozlarda araştırmalar sürmektedir.

Genel olarak iyi tolere edilirse de klinik öncesi çalışmalar rabdomiyolize neden olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle klinik çalışmalar sırasında yapılan serum CPK düzeyinin izlemi ile ancak % 2.8 CPK düzey yüksekliği görülmüştür.

KİNUPRİSTİN-DALFOPRİSTİN

Streptogramin grubu antibiyotikler arasında mikamisin, virginiamisin, pristinamisin ve son olarak da kinupristin-dalfopristin bulunmaktadır. Diğerleri daha çok veterinerlikte kullanılan ajanlarken kinupristin-dalfopristin ABD’de kullanıma sunulmuş bir antibiyotiktir⁽¹⁾.

Amerika’da vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşlarının ortaya çıkışının ardından nispeten kısa süre sonra 1999’da kinupristin-dalfopristinin kullanıma sunulması umut verici bir gelişme olmuştur. Stafilokok suşları da dahil çok sayıda Gram pozitif bakteriye de etkili olan kinupristin-dalfopristin, *E.faecium*’a bakterisidal etkili iken *E.faecalis*’e etkili değildir. *E.faecium* suşlarına direnç gelişimi de dünyada % 4, ABD’de % 14 olarak bildirilmiştir^(1,43).

8-12 saat ara ile 7.5 mg/kg dozda uygulanabilen kinupristin-dalfopristinin doku penetrasyonu orta düzeydedir. Bazı sitokrom P450 enzimlerinin substratlarının biyotransformasyonunu inhibe etmesi birlikte kullanımda siklosporin gibi ilaçların klirensini düşürür.

Komplike Gram pozitif deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında (CYDİ) kinupristin-dalfopristin ile karşılaştırma ajanları (vankomisin, sefazolin veya oksasilin) benzer (yaklaşık % 70) oranda etkili bulunmuştur. Nosokomiyal pnömonide klinik başarı ise vankomisin ile benzer (% 55-60) orandadır^(1,43).

İngiltere’de vankomisine dirençli *E.faecium*’a bağlı CYDİ ve nozokomiyal pnömoni endikasyonlarında; Amerika’da ise CYDİ ve bakteremi endikasyonlarında ruhsatlı olan kinupristin-dalfopristin, antibakteriyel spektrumu, yüksek yan etki potansiyeli nedeni ile özellikle hastane kökenli ciddi infeksiyonlarda tedavi problemlerine çözüm getirici olarak görülmemekte ve linezolid ile daptomisin kullanıma sunulmasından sonra “raf bekleyen ilaç” olarak tanımlanmaktadır.

LİNEZOLİD

Linezolid, oksazolidinon sınıfından, sentetik antibakteriyel ilaçtır. Nisan 2000’de toplum kökenli pnömoniler, hastane kökenli pnömoniler, metisiline dirençli *S.aureus*’a (MRSA) bağlı hastane kökenli pnömoniler, komplike ve

komplike olmayan CYDİ (MRSA dahil) ve VRE infeksiyonlarında kullanılmak üzere oral ve parenteral formları FDA onayı almıştır. 2001’de İngiltere’de ve daha sonra da diğer Avrupa ülkelerinde, 2005’te ülkemizde kullanıma girmiştir. Bu endikasyonlara ek olarak yakın zamanda osteomyelit hariç diyabetik ayak infeksiyonlarında da onay almıştır.

Etki mekanizması

Protein sentez inhibitörüdür. Diğer protein sentez inhibitörlerinden farklı olarak translasyonda erken dönemde etki eder. Bu nedenle diğer protein sentez inhibitörleri olan aminoglikozit, makrolid, tetrasiklin ve streptograminler ile çapraz direnç göstermezler. Linezolid aynı zamanda virülans faktörlerinin ekspresyonunu ve Gram pozitif patojenlerde toksin yapımını da azaltır.

İn-vitro etki spektrumu MRSA, VRE ve penisiline dirençli pnömokokları (PDSP) içermekte olup, MİK değerleri 1-4 mg/L arasında bulunmaktadır. Hem *E.faecium* hem de *E.faecalis*’e etkilidir. Vankomisine orta derecede duyarlı *S.aureus*’a (VISA) ve VRSA’ya da etkilidir. *S.aureus* spontan mutasyon yoluyla düşük oranda ($< 8 \times 10^{-11}$ mutasyon sıklığı) direnç geliştirebilmektedir. Uzun süreli kullanımda *E.faecium* suşlarında MİK değerlerinde artış söz konusu olabilmektedir⁽²⁵⁾.

S.aureus, koagülaz negatif stafilokoklar ve enterokoklara karşı bakteriyostatik etki gösterir. Bazı streptokok ve pnömokok suşlarına, *Bacteroides fragilis* ve *C.perfringens*’e karşı ise bakterisidaldir.

Farmakokinetik

Oral yoldan kullanımı takiben hızla emilir. Maksimum plazma konsantrasyonuna 1-2 saatte ulaşır. Besinlerle birlikte alındığında biyoyararlanım değişmemesine karşın, maksimum plazma konsantrasyonu % 23 azalır. Diğer farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri tabloda gösterilmiştir.

Doku penetrasyonu, ter, tükürük, epitel yüzey sıvısı ve blister sıvısında akümüle olmak üzere iyidir ve BOS ve akciğer parankimi dahil pek çok dokuda serum konsantrasyonunun

üzerinde konsantrasyon saptanabilir^(18,22). Farmakokinetik yaşla değişmez. Bu nedenle yaşlılarda doz ayarlaması yapılması gerekmemektedir. Gebelerde kullanım kategorisi C olup, yakın zamanda pediatrik formu da ülkemizde kullanıma sunulmuştur.

Klinik etkinlik

Linezolidin etkinliği, duyarlı ya da dirençli Gram pozitif bakterilerin etken olduğu değişik klinik endikasyonlarda araştırılmıştır. Araştırmalarda günde iki kez 600 mg doz; nozokomial pnömonide sadece i.v. yoldan, diğer endikasyonlarda ise i.v. ve/veya oral yoldan uygulanmıştır.

Toplum kökenli pnömoni, CYDİ'de ve bakteremilerde etkinlik araştırması yapılmıştır. CYDİ'de klinik ve mikrobiyolojik iyileşme oranı % 90 olup, etkinlik komplike olmayan infeksiyonlarda klaritromisine, komplike olgularda kloksasilin/dikloksasiline eşittir. Toplum kökenli pnömonilerde intravenöz ve takiben oral kullanımda etkinlik intravenöz seftriakson/oral sefpodoksime eşit olup, % 90 civarındadır. MRSA dahil hastane kökenli pnömoni olgularında gerçekleştirilen iki ayrı çalışmada linezolid+aztreonam, vankomisin+aztreonama eşit etkinlikte olup, iyileşme oranı % 66-67'dir⁽³⁷⁾. İki çalışma verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesinde linezolid kullanımı ile klinik iyileşmenin 2.4 kat ve sağkalımın 2.6 kat fazla olduğu ve linezolid tedavisinin bu grupta da tedaviye yanıt ve sağkalım için bağımsız belirleyici olduğu saptanmıştır^(20,47).

Linezolid menenjit ve osteomyelit tedavisinde ve vankomisin başarısız olduğu hetero VISA infeksiyonu tedavisinde de başarı ile kullanılmıştır^(22,26,36). Çoğu öncesinde vankomisin ya da kinupristin-dalfopristin ile uzun süreli tedaviye yanıtı olmayan 55 Gram pozitif osteomyelitli olgudan, MRSA'nın etken olduğu osteomyelitlerde >% 60 klinik başarı sağlanmıştır⁽²²⁾. Linezolidin aminopenisilin - beta-laktamaz inhibitörleri ile karşılaştırıldığı diyabetik ayak infeksiyonlarında sırası ile % 81 ve % 68 klinik etkinlik saptanmış; osteomyelit olguları dışında kalan olgularda bu oranlar % 87 ve % 72 olarak belirlenmiştir⁽²⁶⁾.

600 mg'lık tabletleri, 5 ml'de 100 mg içeren

süspansiyon formu ve intravenöz formu (200-600 mg) bulunmaktadır. Erişkinde tüm endikasyonlarda ve tüm formları 2x600 mg, çocuklarda 10 mg/kg olarak kullanılmalıdır. Hafif-orta renal ya da hepatik yetmezlikte doz ayarlaması gerekmez. Ancak hemodiyaliz sonrasında ek doz verilmelidir; ağır karaciğer hastalarında ise etkinlik araştırması yapılmamıştır.

Farklı endikasyonlarda yapılan çalışmalarda linezolid tedavisi ile karşılaştırma ilacına göre hastanede yatış süresinin kısa olması farmakoekonomik modelleme ile bu anlamdaki üstünlüğünü göstermektedir^(24,39). Selülitin ampirik tedavisinde flukloksasilin ya da vankomisin ile linezolidin başlangıç tedavisinde yer almasının farmakoekonomik modelleme üzerinden değerlendirmesi sonucunda ise tedaviye linezolid ile başlanmasının a) direnç riskinden bağımsız olarak klinik başarı olasılığını artıracığı, b) dirençli suş ile infekte olma olasılığının > % 24.1 olduğu durumlarda ekonomik olacağı sonucuna ulaşılmıştır⁽⁴⁴⁾. Yakın zamanda Falagas ve ark.⁽⁹⁾ tarafından gerçekleştirilen meta-analizde linezolidin glikopeptit ya da beta-laktamlarla karşılaştırıldığı araştırmalar değerlendirilmiş; CYDİ, bakteriyemi ve toplamda linezolidin daha etkili olduğu belirlenmiştir. Hastane kökenli pnömoni olgularındaki etkinlik ve toplam yan etki sıklığı açısından fark saptanmamış ancak trombositopeninin linezolid ile daha sık geliştiği belirlenmiştir.

Toksisite ve yan etkiler

En sık rastlanılan yan etkiler gastrointestinal sistemle ilgilidir. Dilde renk değişikliği dışında çok ciddi yan etkisi yoktur. Bulantı % 3.4, ishal % 4.2, dilde boyanma % 2.5, oral moniliazis % 2.3, tat bozukluğu % 2.3, baş ağrısı % 2.2 oranında görülür. Karaciğer enzimlerinde yükselme, atrial fibrilasyon, renal yetmezlik ve pankreatit % 1'in altında görülmüştür. Trombositopeni ve anemi yapılan çalışmalarda % 2.4 ve % 0.7 oranında saptanan yan etkileridir ve sıklığı tedavi süresiyle ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada vankomisinden daha sık gelişmediği saptanmıştır ancak >14 gün tedavide trombosit sayısı; >21 gün tedavide hemoglobin izlemi önerilir⁽³⁰⁾.

Kullanıma sunulduktan sonra saptanan yan etkileri optik ve periferik nöropati olup bazı olgularda kalıcı olabilmektedir. Ortalama 95 gün süre ile linezolid uygulanan 796 hastanın 3'ünde (% 0.4) gelişmiştir⁽²³⁾. Uzun süreli kullanımda konu ile ilgili hastaya bilgi verilmesi önerilir.

Eşzamanlı SSRI kullanan hastalarda santral ya da periferik serotonin sendromu gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Bu yan etki SSRI'ın kesilmesi ile geşilemektedir.

TİGESİKLİN

Tigesiklin, tetrasiklinlerin semisentetik analogu olan glisilsiklin antibiyotik grubunun ilk üyesidir. Yapısal olarak, minosiklinin semisentetik bir derivativesidir. Ancak, minosiklin ve tetrasikline oranla ribozomlara beş kat daha güçlü bağlanır^(4,13,32). Tetrasiklin direncine neden ribozomal korunma ve efluks mekanizmalarına karşı dirençli olması en önemli özelliğidir. Tigesiklin bakterilerde protein sentezini ribozom düzeyinde inhibe ederek etkisini gösterir; 30S ribozomal alt ünitesine bağlanır ve amino-acyl transfer RNA'nın hedefine girişini engeller^(31,32,34).

Etki spektrumu

Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler, atipik bakteriler ve anaeroplarda dahil olmak üzere geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA), penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), vankomisine dirençli enterokoklar, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi çoğul dirençli bakterilere etkilidir^(4,31). *Pseudomonas aeruginosa* dışında nonfermentatif Gram negatif bakterilere; ayrıca, peptostreptokoklar, *Clostridium* türleri, *Prevotella* türleri ve bir çok *Bacteroides* türü dahil olmak üzere Gram pozitif ve negatif anaerop bakterilere karşı da in-vitro etkilidir. Bunların dışında *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*'ye karşı in-vitro etkinliği gösterilmiştir. Hızlı üreyen mikobakterilere karşı etkili olduğunu bildirilen çalışmalar da bulunmaktadır^(4,32,34).

Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler

Tigesiklin; enterokoklar, stafilokoklar, *E.coli* ve *K.pneumoniae*'ye karşı bakteriyostatik etkilidir. *S.pneumoniae*'ye karşı hem bakteriyostatik hem de bakterisidal etki gösterdiği bildirilmiştir^(31,32). Uygulanan doz ve uygulama aralığı ile ilişkili olarak hem zamana ve hem de konsantrasyona bağlı etkinlik gösterir⁽⁶⁾. İn-vitro çalışmalarda *S.pneumoniae* için 8.8 saat, *E.coli* için 4.9 saat süren post-antibiyotik etkisi (PAE) gösterilmiştir.

Yarılanma ömrü 36 saat olup, proteinlere % 68 oranında bağlanır. Hemen tüm vücut sıvılarına özellikle akciğer dokusuna iyi dağılım gösterir. Tigesiklin vücutta metabolize olmaz. Çok yavaş olarak dışkı ile atılır. Böbrek yetmezliğinde ve ağır yetmezlik hariç karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Yaş, cinsiyet tigesiklinin farmakokinetik özelliklerini etkilemez⁽³¹⁾.

Klinik kullanım

Sadece intravenöz yoldan, 30-60 dakikalık infüzyon ile uygulanmaktadır. 100 mg i.v. yükleme dozundan sonra 12 saat ara ile 50 mg dozda uygulanması önerilmektedir.

Tigesiklinin etkinlik ve güvenliliği hastanede yatan erişkin hastalarda gerçekleştirilen dört adet çift kör karşılaştırmalı faz III çalışma ile araştırılmıştır. Çalışmalardan ikisi komplike cilt-yumuşak doku infeksiyonu olan hastalarda gerçekleştirilmiş ve tigesiklin ile vankomisin-aztreonam kombinasyonu karşılaştırılmıştır⁽⁴⁰⁾. Klinik başarı tigesiklin ile % 86.5, karşılaştırılan tedavi ile % 88.6 olarak belirlenmiş MRSA eradikasyon oranları da benzer bulunmuştur (% 78.1 ve % 75.8). Komplike intraabdominal infeksiyonlardaki tigesiklin etkinliği imipenem ile karşılaştırılarak araştırılmıştır. 1642 olgu üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmada olguların 2/3'sini apse olguları oluşturmuş, her iki tedavi etkinliği eşit (% 80 ve % 81) bulunmuştur. Bu çalışmaların sonunda 2005 yılında FDA tarafından komplike cilt-yumuşak doku ve komplike intraabdominal infeksiyonlarda kullanımı onaylanmıştır. Daha sonra gerçekleştirilen iki faz III çalışmada tigesiklin toplum kökenli pnömönide levofloksasin ile farklı çalışma tasarımla-

rında karşılaştırılmış, etkinlikleri benzer bulunmuştur⁽²⁸⁾.

Şu anda tigesiklin ile yürütülmekte olan kontrollü çalışmalarda hastane kökenli pnömönide imipenem ile diabetik ayak infeksiyonlarında ertapenem ve intraabdominal infeksiyonlarda seftrikson-metronidazol ile karşılaştırılarak etkinliği araştırılmaktadır.

Tigesiklin en sık yan etkileri çoğu zaman orta-hafif şiddetteki gastrointestinal yakınmalardır. Gebelikte kullanım kategori D olup 18 yaş altında kullanımı yeterli veri bulunmadığından uygun değildir⁽²⁸⁾.

Direnç

Eflüks pompanın aşırı yapımı ve çok fonksiyonlu pompa tigesiklin direncine neden olabilir. *P.aeruginosa*, *Proteus* ve *Morganella* suşlarında bu mekanizma ile direnç söz konusu olabilir. Ayrıca tigesiklin kullanımı sonrasında *Acinetobacter baumannii* suşlarında hızla direnç gelişebileceğini düşündüren olgu raporları söz konusudur⁽²⁸⁾.

Dünyada, bir kısmı ülkemizde mevcut olan antibiyotiklerin yanı sıra henüz kullanıma sunulmamış farklı moleküllerin de geliştirilmiş olduğunu biliyoruz. Seçeneksiz olduğumuzu düşünmeye alıştığımız dirençli Gram pozitif kok infeksiyonunun tedavisinde seçeneklerin artışı, zaman içinde infeksiyon bölgesine, farmakokinetik/farmakodinamik indekslere ve hastaya göre farklı seçeneklerin tercihini gündeme getirecektir.

KAYNAKLAR

1. Anstead GM, Owens AD: Recent advances in the treatment of infections due to resistant *Staphylococcus aureus*, *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(6):549-55.
2. Bibler MR, Frame PT, Hagler DN: Clinical evaluation of efficacy, pharmacokinetics, and safety of teichoplanin for serious gram positive infections, *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31(12):207-12.
3. Blouin RA, Bauer LA, Miller DD, Record KE, Griffen WO Jr: Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects, *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21(4):575-80.
4. Bradford PA: Tigecycline: A first in class tygecycline, *Clin Microbiol Newslett* 2004;26(21):163-8.
5. Brogden RN, Peters DH: Teicoplanin. A reappraisal of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy, *Drugs* 1994;47(5):823-54.
6. Cunha BA: Once-daily tigecycline therapy of multidrug-resistant and non-multidrug-resistant gram-negative bacteremias, *J Chemother* 2007;19(2):232-3.
7. Dandekar PK, Tessier PR, Williams P, Nightingale CH, Nicolav DP: Pharmacodynamic profile of daptomycin against *Enterococcus* species and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine thigh infection model, *J Antimicrob Chemother* 2003;52(3):405-11.
8. Dvorchik BH, Brazier D, DeBruin MF Arbeit RD: Daptomycin pharmacokinetics and safety following administration of escalating doses once daily to healthy subjects, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(4):1318-23.
9. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ: Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials, *Lancet Infect Dis* 2008;8(1):53-66.
10. Farber BF, Moellering RC: Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981, *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23(1):138-41.
11. Fenton C, Keating GM, Curran MP: Daptomycin, *Drugs* 2004;64(4):445-55.
12. Fridkin SK: Vancomycin-intermediate and-resistant *Staphylococcus aureus*: what the infectious disease specialist needs to know, *Clin Infect Dis* 2001;32(1):108-15.
13. Garrison MW, Neumiller JJ, Seter SM: Tigecycline: an investigational glycylycylcline antimicrobial with activity against resistant gram-positive organisms, *Clin Therapeutics* 2005;27(1):12-22.
14. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP et al: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK, *J Antimicrob Chemother* 2006;57(4):589-608.
15. Gopal V, Bisno AL, Silverplatt FJ: Failure of vancomycin treatment in *Staphylococcus aureus* endocarditis. In vivo and in vitro observations, *JAMA* 1976;236(14):1604-6.
16. Hayden MK, Trenholme GM, Schultz JE et al: In vivo development of teicoplanin resistance in a

- VanB Enterococcus faecium isolate, *J Infect Dis* 1993;167(5):1224-7.
17. Hiramatsu K: Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus: a new model of antibiotic resistance, *Lancet Infect Dis* 2001;1(3):147-55.
 18. Honeybourne D, Tobin C, Jevons G, Andrews J, Wise R: Intrapulmonary penetration of linezolid, *J Antimicrob Chemother* 2003;51(6):1431-4.
 19. Johnson AP, Uttley AHC, Woodford N, George GC: Resistance to vancomycin and teicoplanin: an emerging clinical problem, *Clin Microbiol Rev* 1990;3(3):280-91.
 20. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Cross-Dabera RV, Wunderink RG: Clinical cure and survival in Gram positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin, *Intensive Care Med* 2004;30(3):388-94.
 21. Kureishi A, Jewesson PJ, Rubinger M: Double blind comparison of teicoplanin versus vancomycin in febrile neutropenic patients receiving concomitant tobramycin and piperacillin: effect on cyclosporin A-associated nephrotoxicity, *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(11):2246-52.
 22. Kutscha-Lissberg F, Hebler U, Muhr G, Koller M: Linezolid penetration into bone and joint tissues infected with methicillin-resistant staphylococci, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(12):3964-6.
 23. Legout L, Senneville E, Gomel JJ et al: Linezolid-induced neuropathy, *Clin Infect Dis* 2004;38(5):767-8.
 24. Li JZ, Willke RJ, Rittenhouse BE, Rybak MJ: Effect of linezolid versus vancomycin on length of hospital stay in patients with complicated skin and soft tissue infections caused by known or suspected methicillin-resistant staphylococci: results from a randomized clinical trial, *Surg Infect* 2003;4(1):57-70.
 25. Livermore DM: Linezolid in vitro: mechanism and antibacterial spectrum, *J Antimicrob Chemother* 2003;51(Suppl 2):S9-16.
 26. Lipsky BA, Itani K, Norden C and Linezolid Diabetic Foot Infection Study Group: Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate, *Clin Infect Dis* 2004;38(1):17-24.
 27. Mimoz O, Rolland D, Adaun M et al: Steady-state trough serum and epithelial lining fluid concentrations of teicoplanin 12 mg/kg per day in patients with ventilator-associated pneumonia, *Intensive Care Med* 2006;32(5):775-9.
 28. Mullangi PK, Pankey GA: Tigecycline in critical care, *Crit Care Clin* 2008;24(2):365-75.
 29. Murray BE, Nannini EC: Glycopeptides (vancomycin and teicoplanin), streptogramins (quinupristin-dalfopristin) and lipopeptides (daptomycin) "Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds.): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed" kitabında s.417-34, Churchill Livingstone Inc., New York (2005).
 30. Nasraway SA, Shorr AF, Kuter DJ et al: Linezolid does not increase the risk of thrombocytopenia in patients with nosocomial pneumonia: comparative analysis of linezolid and vancomycin use, *Clin Infect Dis* 2003;37(12):1609-16.
 31. Nathwani D: Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning, *Int J Antimicrob Agents* 2005;25(3):185-92.
 32. Noskin GA: Tigecycline: a new glycolcycline for treatment of serious infections, *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):S303-14.
 33. Pace JL, Yang G: Glycopeptides: Update on an old successful antibiotic class, *Biochemical Pharmacology* 2006;71(7):968-80.
 34. Pankey GA: Tigecycline, *J Antimicrob Chemother* 2005;56(3):470-80.
 35. Pasqual A, Ramiez de Arellano E, Perea EJ: Activity of glycopeptides in combination with amikacin or rifampin against S. epidermidis biofilms on plastic catheters, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13(6):515-7.
 36. Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, Norden C, Meagher AK, Schentag JJ: Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of a compassionate use experience, *Infection* 2004;32(1):8-14.
 37. Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, Wunderink RG and the Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group: Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study, *Clin Infect Dis* 2001;32(1):402-12.
 38. Schwalbe RS, Stapleton JT, Gilligan PH: Emergence of vancomycin resistance in coagulase negative staphylococci, *N Engl J Med* 1988;316:327.
 39. Shorr AF, Susla GM, Kollef MH: Linezolid for treatment of ventilator associated pneumonia: a cost-effective alternative to vancomycin, *Crit Care Med* 2004;32(1):137-43.
 40. Slover C, Rodvold K, Danziger L: Tigecycline: a novel broad-spectrum antimicrobial, *Ann Pharmacother* 2007;41(6):965-72.
 41. Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP: Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treat-

- ment of serious Gram-positive infections, *J Antimicrob Chemother* 2005;55(3):283-8.
42. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis, *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1267-84.
 43. Wilson AP: Comparative safety of teicoplanin and vancomycin, *Int J Antimicrob Agents* 1998;10(2):143-52.
 44. Woodford N, Warner M, Aucken HM: Vancomycin resistance among epidemic strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in England and Wales, *J Antimicrob Chemother* 2000;45(2):258-9.
 45. Wunderink RG, Bello J, Cammarata SK et al: Linezolid vs vancomycin analysis of two double-blind studies of patients with methacillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia, *Chest* 2003;124(5):1789-97.
 46. Van Bambeke F, van Laethem Y, Courvalin P, Tulkens P: Glycopeptide antibiotics: from conventional molecules to new derivatives, *Drugs* 2004;64(9):913-36.
 47. Vinken A, Li Z, Balan D, Rittenhouse R, Willke R, Nathwani D: Economic evaluation of linezolid, flucloxacillin and vancomycin in the empirical treatment of cellulitis in UK hospitals: a decision analytical model, *J Hosp Infect* 2001;49(Suppl A):S13-24.