

# VANKOMİSİNE DİRENÇLİ ENTEROKOK İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİNDE ESKİ VE YENİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Özlem TÜNGER

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MANİSA

## ÖZET

*Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) özellikle yoğun bakım ve immünsüpre hastalarda önemli bir hastane kaynaklı infeksiyon nedenidirler. Hem mortalitesi ve maliyeti yüksek hem de tedavisi zor infeksiyonlara neden olurlar. VRE infeksiyonlarında kullanılacak en iyi tedavi yöntemi tam olarak belirlenmemiştir. Klinik veriler daha çok olgu raporları, hayvan deneyleri ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Bu yazıda VRE infeksiyonlarında kullanılacak eski ve yeni tedavi seçenekleri gözden geçirilmiştir.*

**Anahtar sözcükler:** antimikrobiyal direnç, enterokok, tedavi, vankomisin

## SUMMARY

### The Old and New Treatment Options for Vancomycin-resistant Enterococcal Infections

*Vancomycin-resistant enterococci are important causes of nosocomial infections occurring in especially critical care or immunocompromised patients. These organisms cause increased mortality and costs, as well as limited treatment options. The optimal therapy for these infections is not well established and clinical data are usually limited to case reports, animal models and sporadic experiences. In this review, the current and possible future therapeutic options for the management of infections caused by vancomycin resistant enterococci were discussed.*

**Keywords:** antimicrobial resistance, enterococcus, treatment, vancomycin

Enterokoklar çevre şartlarına dayanıklı olmaları, çeşitli antibiyotiklere intrinsek dirençli olmaları ve yeni direnç geliştirme yeteneklerinden dolayı, son on yılda hastane infeksiyonlarının önemli nedenleri arasında yer almışlardır. İlk kez 1988 yılında İngiltere’de Uttley ve ark.<sup>(45)</sup> tarafından vankomisine dirençli bir *Enterococcus faecium* suşu soyutlanmış, daha sonra bu direnç Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avrupa, Asya ve Güney Amerika’ya hızla yayılmıştır. ABD’de vankomisine dirençli enterokok (VRE) suşlarının oranı 1995’de % 12.8 iken 2000’de % 25.9’a yükselmiştir. ABD’de Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) tarafından 2006-2007 yılında yapılmış olan sürveyans sonuçlarına göre hastane kaynaklı infeksiyonla-

rın % 12.5’inin enterokoklara bağlı olduğu, bunların da % 30’unun VRE ile olduğu gösterilmiştir. Avrupa’da da VRE oranları başta Yunanistan, İngiltere ve Portekiz olmak üzere giderek artmakta, hastane kaynaklı enterokok infeksiyonlarındaki vankomisin direnç oranı ise % 3’e yaklaşmaktadır<sup>(10,32)</sup>.

Enterokokların direnç oranlarındaki bu değişikliğin sorumlusu olarak immünsüpre hastaların sayısının, yaşam süresinin ve dolayısıyla hastanede yatış sürelerinin artması, sefalosporinler ve kinolonlar gibi enterokoklara etkinliği olmayan antibiyotiklerin daha fazla oranda kullanılması, buna bağlı olarak dirençli fenotiplerin seçilmesi ve yeni direnç mekanizmalarının gelişebilmesi gibi faktörler önemli rol oynamaktadır. VRE kolonizasyonu ve infeksiyo-

**İletişim adresi:** Özlem Tünger. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MANİSA  
Tel: (0236) 236 03 30 / 1462  
e-posta: otunger@hotmail.com

Alındığı tarih: 02.08.2012, Yayına kabul: 09.10.2012

nu gelişimindeki en önemli risk faktörlerinden birisi de vankomisin kullanımudur. Vankomisinin oluşturduğu antibiyotik baskısı sindirim sisteminde bulunan Gram pozitif bakterilerin üremesini engelleyerek, VRE suşlarının üremesine ve kolonize olmasına olanak sağlar<sup>(23)</sup>. Yapılan çalışmalarda VRE infeksiyonlarının duyarlı enterokok infeksiyonlarına göre daha ciddi seyirli, mortalitesi ve rekürrensının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında VRE infeksiyonlarının hem tedavi maliyeti daha fazla hem de tedavi seçenekleri daha kısıtlıdır. Tüm bu nedenlerden dolayı VRE infeksiyonlarının tedavisi çok zor, tedavi başarı oranları ise oldukça düşüktür<sup>(1)</sup>. Bu derlemede VRE tedavisinin özellikleri, gereklilikleri, tedavisinde daha önce kullanılan, yeni kullanıma giren ve gelecekte kullanılma umudu vadeden tüm antimikrobiyal ilaçlar ve kombinasyon tedavileri gibi yeni tedavi seçenekleri irdelenmiştir.

#### **Kolonizasyon ile infeksiyonun ayrımı.**

Hastanede uzun süreli yatan hastalarda enterokoklar gastrointestinal sistemde kolonize olabilmekte, bu kolonizasyon da antibiyotik kullanımının yoğun olduğu hastane ortamında direnç gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Herhangi bir klinik örnekte enterokok üremesinin klinik anlamı dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli, öncelikle bir tedavi gerektirip gerektirmediğine karar verilmelidir. Bu bakterinin gastrointestinal sistem, üriner sistem, solunum örnekleri, deri, mukoza ve yara gibi anatomik bölgelerde kolonize olabilmesi nedeniyle, kolonizasyon-infeksiyon ayrımının iyi yapılması gerekmektedir<sup>(1,25)</sup>.

Lokal veya sistemik infeksiyon bulgusu olmayan bir hastada yüzeysel alanlardan, değiştirilen intravasküler kateterlerden, intraperitoneal ve safra drenajlarından ve piyüri olmayan idrardan VRE izole edildiğinde, kolonizasyon olabileceği düşünülmelidir. Sondalı hastadan alınan idrar kültüründe üreme olması asemptomatik bakteriüriyi gösterebilir. Aynı şekilde hiçbir kliniği olmayan bir hastada intravasküler kateterden VRE üremesi kolonizasyonu akla getirmelidir. İdrarda piyüri veya yarada püri gibi lokal inflamasyon bulgularının ve ateş, lökositöz gibi sistemik bulguların varlığında bu

üremeler dikkate alınmalı, klinik değerlendirmeye göre gerçek patojen olup olmadığına karar verilmelidir. Özellikle çoklu antibiyotik kullanımı, üçüncü kuşak sefalosporinler, antianaerobik ilaçlar (metronidazol, klindamisin) ve vankomisin kullanım öyküsü dikkate alınmalıdır<sup>(23)</sup>. Antimikrobiyal kullanım öyküsü dışında, rektal fekal sürveyans kültür pozitifliği, önceden klinik örnekte VRE pozitifliği, intraabdominal infeksiyon (apse, peritonit, kolanjit), kateter varlığı (mesane, damar içi), hastanede çoklu ilaca dirençli enterokok insidansının yüksek olması ve öyküde karaciğer transplantasyonu, nötrope-ni, kemoterapiyle ilişkili mukozit varlığı değerlendirilmesi gereken diğer ipuçlarıdır<sup>(31)</sup>.

**VRE infeksiyonlarında tedaviye yardımcı işlemler.** Etkin antimikrobiyallerin olmadığı dönemlerde bazı hastaların antibiyotik tedavisi verilmeden sadece yabancı cismin çıkartılması, debritman veya cerrahi drenaj gibi yöntemler uygulanarak tedavi edilebildiği bildirilmiştir. Bu nedenle hastaların tedavisinde antibiyotiklere ek olarak bu işlemlerin de uygulanması önemlidir. Sondaya bağlı üriner sistem infeksiyonlarında sondanın çıkartılması veya postoperatif cerrahi yara infeksiyonlarında insizyonun açılması ve drenaj uygulanması gibi basit girişimler uygun hastalarda kullanılacak başlıca seçeneklerdir. Çeşitli anatomik bölge ve infeksiyonlarına göre uygulanabilecek yardımcı tedavi seçenekleri Tablo 1’de özetlenmiştir<sup>(22,46)</sup>.

**VRE infeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak antimikrobiyaller.** Vankomisin direncinin yanı sıra çoklu ilaca dirençli enterokokların sıklığında artış olmakla birlikte tedavi seçeneklerine yönelik karşılaştırmalı kontrollü klinik çalışmalar yeterli değildir. Bunda özellikle VRE infeksiyonlarına ait bazı özel faktörler önemli rol oynamaktadır. Bunlar arasında VRE için yeni antimikrobiyallerin az oranda geliştirilmesi, hastalarda tedavi başarısını etkileyebilecek altta yatan başka hastalıkların bulunması, tek başına antibiyotik tedavisinin yeterli olmadığı ciddi cerrahi infeksiyonların varlığı, VRE infeksiyonlarının birçoğunun intraabdominal infeksiyonlarda olduğu gibi polimikrobiyal özellikte olabilmesi gibi faktörler sayılabilir.

**Tablo 1.** VRE infeksiyonlarında tedaviye yardımcı işlemler.

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Kan dolaşımı infeksiyonları  | İntravasküler kateterin çıkarılması<br>Primer odağı olmayan hastalarda endovasküler infeksiyonun araştırılması<br>(endokardit, endovasküler materyel) |
| Kapalı boşluk infeksiyonları | Perkütanöz veya cerrahi drenaj (perkütanöz transhepatik drenaj, endoskopik retrograd kolanjio-pankreatografi, stent takılması)                        |
| Üriner sistem infeksiyonu    | Sondanın çıkarılması  |
| Yüzeysel yara infeksiyonu    | İnsizyon, drenaj, debridman   |
| Yabancı cisim infeksiyonu    | Yabancı cismin çıkarılması, debridman   |

VRE infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir eski ve yeni tedavi seçenekleri Tablo 2'de özetlenmiştir<sup>(1,5,25,46)</sup>.

**Tablo 2.** VRE infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir antimikrobiyaller.

|  |   |
|--|---|
| Enterokok/VRE infeksiyonlarında kullanılabilir (veya kullanılan) antimikrobiyaller | Ampisilin-penisilin<br>Aminoglikozidler<br>Kloramfenikol<br>Rifampisin<br>Fosfomisin<br>Nitrofurantoin<br>Tetrasiklin-doksisisiklin<br>Florokinolonlar<br>Novobiyosin<br>Basitrasin |
| VRE infeksiyonlarında kullanılan oldukça yeni antimikrobiyaller                    | Kinupristin-dalfopristin<br>Linezolid<br>Daptomisin<br>Tigesiklin   |
| Yeni geliştirilen veya geliştirilmekte olan antimikrobiyaller                      | Oritavansin<br>Dalbavansin<br>Telavansin<br>Seftobiprol, seftarolin   |

**Tedavi seçenekleriyle ilgili in vitro duyarlılık sonuçları.** ABD, Avrupa ve Asya ülkelerinde 2000 yılından sonra yürütülen süreyans çalışmalarında VRE infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilen ampisilin, kloramfenikol, tetrasiklin, yüksek doz aminoglikozid, teikoplanin, linezolid, tigesiklin, kinupristin-dalfopristin ve daptomisin gibi antibiyotiklerin in vitro etkinlikleri araştırılmıştır (Tablo 3)<sup>(46)</sup>. Bu çalışmalarda tüm VRE suşları için en etkili antibiyotiklerin linezolid ve daptomisin olduğu gösterilmiştir. *E.faecium* suşları için linezolid ve daptomisin, *Enterococcus faecalis* suşları için ise ampisilin, linezolid ve daptomisin en etkili antimikrobiyaller olarak bildirilmiştir. Ampisilin *E.faecalis* suşlarına etkin saptanırken, *E.faecium* suşlarına etkili bulunmamıştır. *E.faecalis* ve *E.faecium* suşları arasındaki en büyük farklılık ampisilin ve kinupristin-dalfopristin etkinliğinde saptanmış, kinupristin-dalfopristinin *E.faecalis*

**Tablo 3.** VRE suşlarının çeşitli antimikrobiyalere duyarlılık oranları (%)<sup>(13,19,46)</sup>.

| Bölge          | ABD  | ABD  | ABD  | Tayvan | Tayvan | Avrupa | Avrupa | Avrupa | ABD  | Avrupa | ABD  | ABD  | Avrupa |
|----------------|------|------|------|--------|--------|--------|--------|--------|------|--------|------|------|--------|
| Yıl            | 2002 | 2003 | 2003 | 2005   | 2005   | 2006   | 2006   | 2007   | 2007 | 2007   | 2007 | 2007 | 2007   |
| Enterokok türü | FM   | FM   | FL   | FM     | FL     | FM     | FL     | FM     | FM   | FM     | VRE  | FL   | FL     |
| Suş sayısı     | 598  | 616  | 81   | 172    | 25     | 69     | 34     | 55     | 40   | 776    | 1560 | 14   | 56     |
| AMP-P          | 1.7  | 3.2  | 97.5 | 2      | 100    | 4.6    | 100    | 0      | 2.5  | 1.3    | 9.9  | 100  | 100    |
| GN             | -    | 56.8 | 18.5 | -      | -      | 54.5   | 27.6   | 47.3   | 57.5 | 63     | 58.9 | 14.3 | 37.5   |
| S              | -    | 28.9 | 44.4 | -      | -      | 52.7   | 27.6   | 36.4   | -    | -      | 32.4 | -    | -      |
| TET            | 76.1 | 60.7 | 35.8 | 87     | 12     | -      | -      | -      | -    | -      | 44.2 | -    | -      |
| CLR            | 97.2 | 99.1 | 77.8 | -      | -      | 84.1   | 85.3   | 87.1   | 85   | 99.5   | 95.8 | 92.9 | 71.4   |
| TKP            | 21.1 | 22.2 | 43.2 | 5      | 16     | 17.4   | 17.6   | 41.8   | 32.5 | 21.5   | 14.8 | 14.3 | 51.8   |
| K-D            | 90.6 | 75.8 | 2.5  | 75     | 0      | 72.5   | 0      | 72.7   | 90   | 99.4   | 86.9 | 0    | 2.8    |
| LNZ            | 97.7 | 99.5 | 100  | 100    | 100    | 100    | 100    | 100    | 100  | 99.2   | 98.5 | 100  | 98.2   |
| DAP            | -    | -    | -    | 90     | 100    | 98.6   | 100    | 100    | -    | -      | 99.4 | -    | -      |
| RİF            | -    | -    | -    | -      | -      | -      | -      | -      | 32.5 | 34.1   | -    | 78.6 | 94.6   |

AMP-P: ampisilin-penisilin, GN: gentamisin (yüksek düzey), S: streptomisin (yüksek düzey), TET: tetrasiklin, CLR: kloramfenikol, TKP: teikoplanin, K-D: kinupristin-dalfopristin, LNZ: linezolid, DAP: daptomisin, RİF: rifampisin. FM: *E. faecium*, FL: *E. faecalis*

suşlarına hiç etkili olmadığı, *E.faecium* suşlarında da direnç oranlarının özellikle Avrupa ve Asya ülkelerinde giderek arttığı bildirilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi Avrupa ve Tayvan çalışmalarında VRE suşlarının kinupristin-dalfopristine duyarlılık oranı, ABD'den daha düşük, yaklaşık % 70 olarak bildirilmiştir. Aynı şekilde *E.faecium* suşlarında ampisilin ve kinolon direncinin de giderek arttığı gözlenmiştir. Ayrıca bu süreyans çalışmalarında eski antibiyotiklerden kloramfenikolün *E.faecium* suşlarına etkinliğinin iyi olduğu, bunu doksisisiklin ve yüksek doz aminoglikozidin izlediği gösterilmiştir<sup>(13,19,46)</sup>.

### VRE tedavisinde eski tedavi seçenekleri.

Linezolid ve kinupristin-dalfopristin gibi antibiyotiklerin FDA (Food and Drug Administration) onayı almasından önce VRE tedavisinde etkinliği kısıtlı olan antibiyotikler ile kombinasyon tedavisi uygulanmakta idi ve yapılan çalışmalar daha çok hayvan deneyi ya da olgu raporları şeklinde idi<sup>(25)</sup>.

**Beta-laktamlar (penisilin, ampisilin, ampisilin-sulbaktam):** Enterokoklar, penisilin ve diğer beta-laktamların aktivitesine toleranslıdır. Bu özellikleri ile çok düşük beta-laktam dozuna bile duyarlı olan diğer streptokoklardan ayrılırlar. *E.faecalis*'de beta-laktam direnci daha az orandadır ve genellikle beta-laktamaz üretimiyle olur; beta-laktamaz dışındaki direnç mekanizması ise PBP4 geninde mutasyon oluşumudur. Buna karşılık *E.faecium* suşlarının çoğunda beta-laktam direnci vardır. PBP5'de mutasyon veya aşırı yapım söz konusudur. Bazı suşlarda ampisilin MİK'i (minimal inhibitör konsantrasyon) 256 µg/ml'i geçebilmektedir<sup>(31)</sup>.

Enterokok suşlarına ampisilin ve penisilin'in in vitro etkinliğinin iyi olduğu bildirilmiş olmakla birlikte özellikle endokardit, bakteriyemi ve menenjit gibi olgularda tek başına beta-laktam tedavisinin yetersiz olduğu gösterilmiştir. Bakterisidal etkinlik elde edebilmek için yüksek düzey aminoglikozid direnci olmamak kaydıyla bir aminoglikozid ile kombine edilmesi gerekmektedir<sup>(1,22,25)</sup>.

Beta-laktam direnç riski nedeniyle entero-

kok infeksiyonlarında beta-laktamların kullanımını oldukça sınırlandırmıştır<sup>(31)</sup>. Ancak iki durum varlığında kullanılabilirler:

1. Beta-laktamaz üreten *E.faecalis* suşlarında ampisilin-sulbaktam ile aminoglikozid kombinasyonu,

2. Ampisilin MİK ≤64 µg/ml olan *E.faecium* suşlarında yüksek doz ampisilin (18-30 g/gün) ile aminoglikozid kombinasyonu şeklinde.

Aminoglikozidler beta-laktamlar ile birlikte kullanıldıklarında iyi bir bakterisidal etkinlik sağlamakla birlikte, direnç gelişme riskleri ve toksisite gelişimi gibi önemli dezavantajları olan ilaçlardır. Bu amaçla seftriakson (veya sefotaksim) ve ampisilin kombinasyonu alternatif olarak denenmiştir. *E.faecalis* PBP'lerinde birbirini tamamlayan bir inhibisyon olup, sinerjizm gelişebilir düşüncesiyle bu kombinasyon denenmiştir. Bu etkinlik İspanya'da 13 hastanede randomize olmayan klinik çalışmalarda rapor edilmiştir. Ancak *E.faecium* suşlarında bu sinerjizm görülmemiştir<sup>(17)</sup>. Vankomisine dirençli *E.faecium* suşu ile oluşturulan deneysel endokarditlerde ampisilin-imipenem kombinasyonu ile vejetasyondaki bakteri yükünün tekli tedavilere göre anlamlı oranda daha az olduğu gösterilmiştir. *E.faecalis*'e bağlı bir endokardit olgusunda da ampisilin-imipenem-vankomisin kombinasyonunun başarılı olduğu rapor edilmiştir<sup>(9)</sup>.

**Aminoglikozidler:** Aminoglikozidler bir beta-laktam ya da glikopeptidler gibi başka bir hücre duvarı sentez inhibitörü ile kombine edildiklerinde iyi bir bakterisidal etkinlik sağlarlar. Ancak, özellikle *E.faecium* suşları aminoglikozid 6'-asetil transferaz enzim geni nedeniyle tobramisin, kanamisin, sisomisin ve netilmisine intrensek olarak dirençlidirler. Ayrıca aph-(3')-IIIa geni ise kanamisine yüksek düzey direnç oluşturur ve amikasinle sinerjiyi azaltır. Bu nedenle enterokok infeksiyonlarında aminoglikozid olarak streptomisin ya da gentamisin önerilmektedir. Enterokoklar diğer mikroorganizmalar için geçerli olan streptomisin ve gentamisin dozlarına hücre duvarındaki permeabilitenin azalması nedeniyle duyarlı değildirler. Ancak bir hücre duvarı sentez inhibitörü ile birlikte verildiklerinde hücre içine geçişleri artar. Bununla birlikte son yıllarda aminoglikozidi modifiye edici

enzim mekanizmaları ve/veya ribozomal mutasyon sonucu streptomisin ve gentamisine yüksek düzey direnç gelişmiş ve hızla yayılmıştır. Bunlar birbirinden bağımsız mekanizmalar olmakla birlikte aynı suşta ikisi birlikte bulunabilir. Yüksek düzeyde aminoglikozid direnci beta-laktam antibiyotik kombinasyonu ile elde edilen bakterisidal etkinliği ortadan kaldırmaktadır<sup>(12)</sup>.

**Glikopeptidler:** Teikoplaninin VanB, C, E tipi direnci olan enterokoklara in vitro etkinliği vardır. Teikoplanin, ABD'de ticari olarak bulunmamakla birlikte, Avrupa'da vankomisine duyarlı enterokoklarda klinik ve mikrobiyolojik başarı oranları % 84-87 olarak bildirilmiştir. VanB dirençli enterokok infeksiyonlarında bu ilacın kullanımına ilişkin çalışmalar yetersizdir. VRE infeksiyonlarında teikoplanine duyarlılık söz konusu ise teikoplanin-aminoglikozid kombinasyonu verilebilir, ancak teikoplanin tedavisi alan hastalarda tedavi sırasında direnç gelişme riski akılda bulundurulmalıdır<sup>(41)</sup>.

**Kloramfenikol, fosfomisin, nitrofurantoin, tetrasiklin-doksisiklin, rifampisin, florokinolonlar, novobiyosin ve basitrasin:** Daha az sıklıkta kullanılan bu eski ilaçların VRE tedavisinde kullanımları kombinasyon tedavileri şeklinde olmuştur. İçlerinde VRE suşlarına in vitro etkinliği en iyi olan kloramfenikoldür ve yeni tedavi seçeneklerinin gündemde olmadığı dönemlerde kan dolaşımı infeksiyonlarına ilişkin klinik çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir<sup>(37)</sup>. Kloramfenikol enterokoklara ve VRE suşlarına bakteriyostatik etkilidir, in vivo etkinliği tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, direnç gelişme potansiyeli ve güvenilirliği bu antibiyotik kullanımını kısıtlayan en önemli faktörlerdir. VRE bakteriyemisine ilişkin yapılan retrospektif bir çalışmada kloramfenikolün klinik başarı oranı % 61, mikrobiyolojik başarı oranı ise % 77 olarak bildirilmiştir. Çalışmanın yapıldığı merkezde kloramfenikol direncinin 10 yıllık dönemde % 0'dan % 11'e yükseldiği ve direnç gelişiminde kloramfenikol veya florokinolon kullanımının önemli bir rolü olduğu bildirilmiştir<sup>(24)</sup>.

Nitrofurantoin ve fosfomisin komplike

olmamış idrar yolu infeksiyonlarında kullanılabilir. Yapılan in vitro çalışmalarda VRE suşlarına fosfomisinin % 90'dan, nitrofurantoinin ise % 80'den fazla etkili olduğu bildirilmiştir, ancak yeterli klinik çalışma yoktur. Aslında bu antibiyotiklerin uygun endikasyonda kullanımları yeni antimikrobiklerin kullanımını ve dolayısıyla bunlara direnç gelişme riskini de azaltacaktır. Fosfomisine mutasyonel direnç gelişimi siktir, ancak komplike olmamış idrar yolu infeksiyonlarında kısa süreli oral tedavi uygulaması direnç açısından bir problem yaratmayacaktır. Ancak fosfomisinin ciddi infeksiyonlarda intravenöz kullanımında direnç gelişimi olabilir. Nitrofurantoin ve fosfomisinin VRE infeksiyonlarında kullanımı komplike olmamış idrar yolu infeksiyonları ile sınırlıdır<sup>(47)</sup>.

Tetrasiklin-doksisiklin, rifampisin, florokinolonlar, yeni kuşak sefalosporinler, basitrasin ve novobiyosinin VRE infeksiyonlarında kullanımına ilişkin in vitro ve klinik çalışmalar ise oldukça sınırlıdır. Tetrasiklin veya doksisiklinin VRE suşlarına duyarlılık oranları oldukça değişkendir, bazı serilerde % 50'nin altında bildirilmiştir. Tetrasiklinlerin novobiyosin, florokinolonlar, kloramfenikol, rifampisin, kinupristin-dalfopristin gibi antibiyotikler ile kombine kullanıldığında başarılı olduğuna ilişkin olgu raporları olmakla birlikte, geniş serili klinik çalışmalar yoktur. Tetrasiklinlere benzer olarak kinolonların da endokarditte kombinasyon olarak kullanımı denenmiştir. Deneysel *E.faecalis* endokarditinde ampicilin-siprofloksasin kombinasyonunun başarılı olduğu gösterilmiştir. Bakteriyemi ile birlikte seyreden kronik prostatitte uzun süreli moksifloksasin tedavisi etkili bulunmuştur. Direnç gelişme riski diğer antibiyotiklerde olduğu gibi kinolonlar için de önemli bir sorundur. Seftobirol ve seftarolin gibi yeni kuşak sefalosporinlerin VRE'lere potansiyel etkinlikleri olduğu gösterilmiştir, ancak bunlarda da klinik çalışmalar yetersizdir<sup>(1,13,19,25,46)</sup>.

### VRE tedavisinde yeni tedavi seçenekleri.

**Kinupristin-dalfopristin:** *Streptomyces pristinaspiralis*'den elde edilen streptograminler olan pristinamisin IA/IIB (kinupristin-dalfopristin) bileşiklerinin 30:70 oranında sabit

karışımından oluşan semisentetik bir streptogramin bileşiğidir. Oral ve topikal formları Avrupa'da antistafilokokal antibiyotik olarak 1980'li yıllardan beri kullanılmaktadır. Ülkemizde halen piyasaya girmemiş bir antimikrobiyaldir.

İlk olarak ribozomal 50S ünitesine dalfo-  
pristin yapıştır, kalıcı bir yapısal değişiklik yaparak kinupristinin ribosomal bağlanmasını kolaylaştırır. Kinupristin molekülü peptid zincirinin uzamasını engeller, dalfo-  
pristin ise peptidil transferazı inhibe eder. Ardışık gelişen bu iki etki sonucunda oluşan sinerjizm bakterisidal etkinlik sağlar. Özellikle *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* gibi Gram pozitif mikroorganizmalara karşı bakterisidal etkilidir. Ancak yapılan çalışmalarda *E.faecium* suşlarına bakteriyostatik etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Bunun da nedeninin *ermB* geninin (eritromisin metilaz) 23S ribozomal alt biriminde değişiklik yapması olduğu ileri sürülmüştür. Kinupristinin bağlanma bölgesinde değişiklik meydana geldiği için bu molekülün afinitesi azalmakta, sadece dalfo-  
pristin molekülü etkinlik gösterebilmektedir. Bu suşlar MLS<sub>B</sub> (makrolid-linkozamid-streptogramin) fenotipi olarak adlandırılmaktadır. Enterokoklarda MLS<sub>B</sub> fenotipinin belirlenmesinde kullanılacak en iyi gösterge eritromisin direncinin gösterilmesidir. Bu antibiyotiğin kullanımını kısıtlayan en önemli özelliklerinden birisi de *E.faecalis* suşlarına etkinliğinin iyi olmamasıdır. *E.faecalis* (MİK<sub>90</sub>=8-16 µg/ml) ve *E.faecium* (MİK<sub>90</sub>=1-2 µg/ml) suşları arasındaki bu duyarlılık farkının ribozomal bağlanma bölgesindeki değişiklik ve efluks pompa sistemleriyle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir<sup>(25)</sup>.

Bu antibiyotiğin VRE infeksiyonlarında kullanımına ilişkin klinik ilgi 1990'lı yılların ortalarında başlamış, 2000'den fazla hastayı kapsayan klinik çalışmalardan sonra 1999 yılında FDA onayı almıştır. Standart doz IV uygulamada 8 saatte bir 7.5 mg/kg'dır. VRE infeksiyonlarında kinupristin-dalfo-  
pristin'in yeri ile ilgili yapılan birçok klinik çalışmada klinik ve mikrobiyolojik başarı oranları araştırılmıştır<sup>(16,26,27,30,36)</sup>. Bu çalışmalardaki hasta grupları akut ve kronik komorbid durumları (diyabet, malignite, kronik karaciğer hastalığı, diyaliz,

mekanik ventilasyon, organ transplantasyonu) olan hastalardan oluşmaktadır. Bu çalışmalarda % 70-80 arasında değişen başarı oranları bildirilmiştir. Kanser hastaları ve onkoloji hastalarında bu oran % 50'lere kadar düşmektedir. Tüm bu klinik çalışma sonuçlarının değerlendirildiği bir derlemede tedavi başarı oranlarındaki bu farklılığın immünsüpresyon, sepsis, çoklu organ yetmezliği, polimikrobiyal infeksiyon gibi altta yatan klinik durumun ciddiyeti gibi nedenler ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır<sup>(46)</sup>. Aynı derlemede FDA onayı olmadan önce kinupristin-dalfo-  
pristin tedavisi uygulanan 1222 hasta üzerinde yapılan klinik çalışmalar değerlendirilmiş, primer bakteriyemisi olan olguların % 90'ında tedaviye başladıktan 48-72 saat sonra bakteriyel eradikasyonun sağlanması nedeniyle etkili bir antimikrobiyal olduğu belirtilmiştir<sup>(46)</sup>.

VRE bakteriyemilerine ilişkin yapılan kohort çalışmalarda kinupristin-dalfo-  
pristin ile novobiyosin, doksisisiklin, aminoglikozid ve kinolon gibi eski antibiyotikler klinik başarı ve bakyeriyojik eradikasyon açısından karşılaştırılmış, kinupristin-dalfo-  
pristin alan hastalarda VRE'yle ilişkili mortalite oranı belirgin olarak daha düşük bulunmuştur<sup>(27)</sup>.

Moellering ve ark.<sup>(30)</sup>'nın yaptığı vankomisine dirençli *E.faecium* (VREF) infeksiyonlarının tedavisinde kinupristin-dalfo-  
pristin'in etkinliği ve güvenilirliğine ilişkin 396 hastalık geniş serili bir çalışmada klinik başarı oranı % 73.6, bakteriyolojik eradikasyon oranı ise % 70.5 olarak saptanmıştır.

Kinupristin-dalfo-  
pristin VREF endokarditlerinde diğer antibiyotiklerle kombine edilerek de kullanılmıştır. Doksisisiklin, rifampisin ya da yüksek doz ampisilin ile kinupristin-dalfo-  
pristin kombinasyonunun başarılı olduğuna dair olgu raporları vardır. Hayvan deneylerinde kinupristin-dalfo-  
pristin ile imipenem veya levofloksasin kombinasyon tedavisinin tekli kinupristin-dalfo-  
pristin tedavisine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir<sup>(7,28)</sup>. Ancak bu kombinasyonlara ilişkin geniş serili klinik çalışmalar yoktur. VREF infeksiyonlarının tedavisinde FDA onayı almasına karşın, Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association=AHA) tarafından VREF endokardit olgularında kinupristin-dalfo-  
pristin'in hem klinik veriler hâlâ yetersiz

olduğu hem de yan etki oranını azaltmak için başka bir antimikrobiyal (doksisisiklin, gentamisin, rifampisin, ampisilin, imipenem veya levofloksasin) ile kombine edilerek kullanılması önerilmektedir<sup>(1,5,25,46)</sup>.

Kinupristin-dalfopristinin kullanımı sırasında bazı önemli yan etkiler gelişebilir. Bu antibiyotiklerin periferik venden uygulanması sırasında tromboflebit gelişme riski çok yüksektir, bu nedenle santral venöz uygulama gerektirir. Acil verilmesi gereken hastalarda % 7-10 oranında artralji/miyalji gelişirken, onkoloji ve transplantasyon hastalarında bu yan etki daha yüksek oranlarda gelişebilir. Bunların dışında hiperbilirubinemi, karaciğer toksisitesi, P450 3A4 izoenzim inhibisyonu ve indirekt QT uzaması daha az oranda görülebilen diğer yan etkilerdir. İlaç etkileşimi açısından siklosporinle birlikte kullanımını sırasında dikkatli olunmalıdır<sup>(26)</sup>.

Kinupristin-dalfopristin kullanımını kısıtlayan önemli bir özellik direnç gelişimidir. Üç önemli direnç mekanizması vardır. Birincisi *erm* geni taşıyan plazmidlerle oluşan hedef değişikliğidir ki buna MLS tipi direnç de denir. 23S ribozomal birimin metilasyonu sonucu oluşur. Sonuçta kinupristinin ribozomal afinitesinde azalma meydana gelir. Dalfopristin molekülü bundan etkilenmez. İkinci direnç mekanizması *vatD* ve *vatE* genleri tarafından kodlanan modifiye edici enzimlerle ilaçta değişiklik oluşturulmasıdır. Bu tip direnç sadece dalfopristin molekülü için söz konusudur. Üçüncü mekanizma ise *msrC* ve *Isa* genleri tarafından kodlanan proteinlerin rol oynadığı efluks pompalarının aktivasyonudur. Fenotipik olarak direncin görülebilmesi için her iki moleküle birden direnç olması gerekir. Bu nedenle iki veya daha fazla direnç mekanizmasının aynı anda bulunması gerekir<sup>(26)</sup>.

Kinupristin-dalfopristin direnci (MİK>2 µg/ml) daha çok toplum kaynaklıdır. Özellikle kümes hayvanları ve domuz çiftliklerinden elde edilen *E.faecium* suşlarında yüksek düzeyde direnç olduğu gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada vejeteryan olmayan hastalardan soyutlanan *E.faecium* suşlarında % 38 oranında direnç geni saptanırken, vejeteryan hastalardan soyutlanan suşlarda direnç geni saptanmamıştır. Başka bir çalışmada ise kinupristin-dalfopristin direnci ile

hayvanların büyümesini artırmak için kullanılan bir streptogramin olan virjinyamisin kullanımını arasında ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>(42)</sup>.

**Linezolid:** Bir oksazolidinon bileşiğidir. Biyoyararlanımı oldukça yüksektir. Hem oral hem de intravenöz formları vardır. Standart doz 12 saatte bir 600 mg'dır. 50S ribozomal ünitesine, 30S ünitesinin bağlanma bölgesine yakın bir alandan bağlanır ve 70S başlangıç kompleksinin oluşmasını engeller. Geniş Gram pozitif etkinliği vardır ancak enterokoklar açısından önemli bir dezavantajı bakteriyostatik olmasıdır.

VREF infeksiyonu olan 145 hastayı içeren doz karşılaştırmalı bir klinik çalışma sonrası 2000 yılında FDA onayı almıştır. Bu çalışmaya VREF'ye bağlı intra-abdominal infeksiyonlar, komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları, idrar yolu infeksiyonları ve primer bakteriyemi olguları dahil edilmiştir. Bu çalışmada tedavi başarısı 12 saatte bir 600 mg tedavi uygulanan olgularda % 67, 12 saatte bir 200 mg uygulananlarda ise % 52 olarak bildirilmiştir<sup>(34)</sup>.

Birmingham ve ark.<sup>(8)</sup>'nin 490 hasta üzerinde yaptıkları geniş serili ancak randomize kontrollü olmayan bir çalışmada linezolidin Gram pozitif mikroorganizma infeksiyonlarında etkinliği araştırılmış, VREF bakteriyemisinde klinik başarı oranı % 78, mikrobiyolojik başarı oranı % 85, endokardit olgularında ise klinik başarı oranı % 76, mikrobiyolojik başarı oranı % 63 olarak bildirilmiştir.

Linezolid ve kinupristin-dalfopristin'in VRE infeksiyonlarındaki etkinliğine ilişkin randomize kontrollü tek bir klinik çalışma vardır<sup>(36)</sup>. VRE infeksiyonu olan 40 kanser hastasının dahil edildiği bu çalışmada klinik başarı oranı linezolid alan grupta % 58, kinupristin-dalfopristin alan grupta % 43 olarak saptanmıştır. Kinupristin-dalfopristin kullanan hastaların % 33'ünde ilaca bağlı miyalji-artralji, linezolid alan hastaların ise % 11'inde ilaca bağlı trombositopeni gözlenmiştir. Relaps oranı ise linezolid alan hastalarda iki kat yüksek bulunmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

VRE bakteriyemisi olan 113 hasta üzerinde retrospektif olarak yapılan bir klinik çalışmada linezolid (71 hasta), kinupristin-dalfopristin (20 hasta) ve eski antibiyotik kombinasyonları

(22 hasta) karşılaştırılmıştır. Ölüm oranları linezolid alan grupta anlamlı olarak daha az saptanmakla birlikte, tedavi seçeneği bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmamıştır<sup>(16)</sup>.

Şimdiye kadar yapılan çeşitli klinik çalışmalarda VRE infeksiyonlarında linezolid ilk seçenek ya da kurtarma tedavisi olarak kullanılmış, klinik başarı sağlanmakla birlikte başarısız olgular da bildirilmiştir. Geniş serili, randomize klinik çalışmalar henüz yoktur. Bakteriyostatik olması ve başka bir ilaçla sinerjik aktivitesi bulunmaması bu antibiyotığın doğal ya da protez kapak endokarditlerinde kullanımının sorulanmasına neden olmuştur. Yeni çalışmalar yapılan, klinik kanıtlar elde edilene kadar linezolidin VRE endokarditinde kullanımı sadece diğer tedavilere (beta-laktam-aminoglikozid kombinasyonu, yüksek doz daptomisin+etkin başka bir antibiyotik kombinasyon, veya kinupristin-dalfopristin tedavisi) yanıt alınmaması, yan etki, direnç, alerji gelişimi gibi klinik durumlarla sınırlandırılmıştır<sup>(1)</sup>. Bununla birlikte santral sinir sistemindeki farmakokinetik özelliklerinin çok iyi olması nedeniyle özellikle VRE menenjitinde iyi bir seçenek olarak kabul edilmektedir<sup>(21,29)</sup>.

Direnç gelişimi linezolid kullanımı için önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Birçok ülkede 2001'den bu yana yapılan çalışmalarda VRE suşlarında linezolid tedavisinden sonra direnç (MİK>4 µg/ml) geliştiği bildirilmiş, nozokomiyal infeksiyonlarda klonal yayılım olduğu saptanmıştır. Enterokoklardaki linezolid direncinin 23S rRNA'nın domain V kısmını kodlayan gendeki tek bir baz çiftindeki (G2576U) mutasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>(40)</sup>. Mutasyonel olan bu direnç PCR ile doğru bir şekilde saptanabilir. Ancak fenotipik yöntemler kullanıldığında yanlış sonuçlar elde edilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Yapılan in vitro duyarlılık çalışmalarında otomatize sistemler ile % 20-40, disk difüzyon test ve E-test kullanıldığında ise % 7 oranlarında yanlış sonuçlar olabileceği bildirilmiştir. Çalışmaların bazılarında linezolid kullanım süresi direnç gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak saptanırken, bazı çalışmalarda linezolid kullanımı olmadan da VRE suşlarında direnç olabildiği gösterilmiştir. Olguların çoğunda line-

zolid kullanım süresi (>28 gün) ile direnç gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle daha önce linezolid kullanım öyküsü olan hastalarda veya VRE üremeleri devam eden hastalarda antibiyotik duyarlılık testlerinin tekrarlanması önerilmektedir. Bunun yanı sıra apse, yabancı cisim ve nekrotik doku gibi VRE infeksiyon odağı olan hastalarda da direnç gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>(25,40,46)</sup>.

Linezolidin kullanımını kısıtlayan diğer önemli bir faktör de gelişebilecek yan etkilerdir. En sık görülen yan etkileri diyare, bulantı, kusma, baş ağrısıdır. Gelişebilecek en önemli yan etki ise kemik iliği süpresyonudur<sup>(18)</sup>. Miyelosüpresyon özellikle iki haftadan uzun süreli tedavide, altta yatan miyelosüpresyon varlığında, miyelosüpresyon yapan başka bir ilaç kullanımında, kronik infeksiyon durumunda daha sık görülür. Bu yan etkiler dışında daha nadir olarak psödomembranoz enterokolit, laktik asidoz ve optik nöropati gibi klinik durumlara yol açabilir. Serotonin metabolizmasını etkileyen antidepresanlar gibi ilaçlarla birlikte kullanımında kognitif disfonksiyon, hiperpreksi, hiperrefleksi ve inkoordinasyon gibi bulgularla karakterize, ilaç kesilmesini gerektirebilecek, ağır seyirli olabilen serotonin sendromuna neden olabilir<sup>(25)</sup>.

**Daptomisin:** *Streptomyces roseosporus*'dan elde edilmiş siklik bir lipopeptittir. Hızlı bakterisidal etkinliği vardır. Kalsiyuma bağlanarak aktif hale geçmekte ve hücre membranı ile etkileşerek iyon kanalları oluşturmaktadır. Bu kanallardan hücre dışına K<sup>+</sup> iyonlarının çıkışı olmakta ve bunun sonucunda da hücre membranında depolarizasyon meydana gelmektedir. Bunun yanı sıra hücre duvarını parçalamadan, bakteri hücrelerini lizis yapmadan bakterilerin ölümüne neden olduğundan toksin salınımına bağlı komplikasyon gelişme riski de azalmaktadır. Bu antibiyotik için de tedavi sırasında direnç gelişme riski söz konusudur. Antibiyotik ile karşılaşma sonucu bakteri hücre duvarında meydana gelen yapısal değişiklikleri ve hücre membranı fosfolipid mekanizmasını kontrol eden proteinleri kodlayan genlerde (LiaF, GdpD) meydana gelen mutasyon sonucu direnç geliştiği ve böy-



lece daptomisinin hücre membranına bağlanmasının azaldığı gösterilmiştir<sup>(3,15)</sup>.

Birçok Gram pozitif mikroorganizmaya karşı etkilidir. İn vitro çalışmalarda hem *E.faecalis* hem de *E.faecium* suşlarına etkinliğinin iyi olduğu (MİK<sub>90</sub>=2-4 µg/ml) saptanmıştır<sup>(13,19,38)</sup>. MİK değerlerinin belirlenmesinde ortamdaki kalsiyum oranlarının göz önünde bulundurulması gerektiği unutulmamalıdır<sup>(25)</sup>.

Klinik kullanım için ilk kez 2003'de komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonu (VRE hariç) için, 2006'da da *S.aureus* bakteriyemisi ve endokarditi için FDA onayı almıştır. Onaylı olmasa da kemik-eklem infeksiyonlarında etkilidir. Klinik kullanımda en önemli dezavantajlarından birisi sürfaktandan etkilenmesidir. Bu nedenle pnömonide etkisizdir<sup>(1,15)</sup>.

VRE infeksiyonlarında kullanımına ilişkin klinik çalışmalar ise daha çok olgu raporları ve küçük seriler şeklindedir. Bunlardan febril nötropenik hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada (9 hasta) klinik başarı oranı % 44, bakteriyemik hastalarda (34 hasta) yapılan başka bir çalışmada ise % 91 olarak bildirilmiştir<sup>(39)</sup>. Yeterli klinik veri olmadığı için VRE bakteriyemileri için henüz FDA onayı almamıştır.

İN vitro çalışmalarda *E.faecium* suşlarında rifampisin ile sinerjik, *E.faecalis* suşlarında ise fosfomisin ve gentamisin ile sinerjik bulunmuştur. Klinik olarak da özellikle VRE endokarditlerinde yüksek doz ve diğer antibiyotiklerle kombinasyon şeklinde kullanıldığında başarılı bulunduğuna ilişkin olgu raporları vardır<sup>(35,43)</sup>. Bu kombinasyon tedavilerinde daptomisin+gentamisin+ampisilin, daptomisin+gentamisin+rifampisin, daptomisin+tigesiklin şeklinde uygulanmıştır.

VRE infeksiyonları için optimal doz tam olarak belirlenememiştir. Standart doz 6 mg/kg olmakla birlikte tedavi sırasında direnç gelişebileceği ve konsantrasyona bağlı sidal aktivitesi olması nedeniyle enterokok infeksiyonlarında yüksek doz (12 mg/kg) kullanımı önerilmektedir<sup>(20,39)</sup>. FDA onayı olmamakla birlikte VRE infeksiyonlarında özellikle endokarditlerde daptomisin kullanılacaksa yüksek dozda ve başka bir antimikrobiyalle kombine edilerek kullanılmalıdır<sup>(11)</sup>.

**Tigesiklin:** Glisilsiklinlerin ilk üyesi olan minosiklinden türetilmiş bir antibiyotiktir. Tetrasiklinlere benzer grupta yer almakla birlikte, sentetik olarak N-alkil glisil amido grubu eklenerek, MRSA gibi çoklu ilaca dirençli Gram pozitif bakteriler ve birçok Gram negatif basillere etkinliği artırılıp daha geniş spektrumlu hâle getirilmiştir. 30S ribosomal alt ünite bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Tetrasiklinlere göre ribozomlara beş kat daha güçlü bağlanır. Amino-acyl transfer RNA'nın hedefine girişini engelleyerek etkisini gösterir<sup>(33)</sup>.

Tigesiklinin VRE infeksiyonlarında kullanımına ilişkin klinik çalışmalar oldukça sınırlıdır. VRE'ye karşı in vitro duyarlılık sınırları da tam olarak belirlenememiştir<sup>(44)</sup>.

Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında (vankomisin duyarlı *E.faecalis* dahil) (bu endikasyonda FDA onaylı) vankomisin-aztreonam kombinasyonu ile tigesiklin karşılaştırılmış, mikrobiyolojik eradikasyon tigesiklin grubunda % 87.5, kombinasyon grubunda % 91.7 saptanmış, aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur<sup>(14)</sup>. Başka bir klinik çalışmada ise vankomisin duyarlı *E.faecalis*'e bağlı komplike intra-abdominal infeksiyonlarda imipenem ile karşılaştırılmış, mikrobiyolojik eradikasyon tigesiklin ile % 78.8, imipenem ile % 74.5 olarak saptanmış, yine aradaki fark anlamsız bulunmuştur<sup>(4)</sup>.

Tigesiklin VRE'ye bağlı bakteriyemi ve endokardit olgularında düşük serum düzeyleri nedeniyle tek başına kullanılmamalıdır. İn vitro çalışmalarda hem *E.faecalis* hem de *E.faecium* suşlarında tigesiklinin vankomisin, gentamisin, doksisisiklin, rifampisin ile sinerjik etkili olduğu gösterilmiştir. VRE endokarditinde tigesiklin+daptomisin kombinasyonunun başarılı olduğuna ilişkin olgu raporları vardır. Bakteriyemi ve endokardit gibi ciddi infeksiyonlarda tigesiklinin tek başına kullanımı ile yeterli serum düzeylerine ulaşamamaktadır. Bu nedenle tigesiklinin VRE infeksiyonlarında kombinasyon tedavilerinde yer alması önerilmektedir. Tigesiklinin VRE infeksiyonlarında kullanımına ilişkin prospektif klinik çalışmalara gereksinim vardır<sup>(1,25,33,46)</sup>.

### Geliştirilmekte olan tedavi seçenekleri.

Kinupristin-dalfopristin, linezolid, daptomisin ve tigesiklin VRE infeksiyonlarında kullanıma giren, kinupristin-dalfopristin hariç ülkemizde de ruhsatlandırılan antibiyotiklerdir. Bu antibiyotiklerin dışında ticari olarak kullanımda olmayan, ancak araştırmaların devam ettiği diğer tedavi seçenekleri de vardır. Bunlardan birisi de yeni glikopeptidlerdir. Oritavansin, dalbavansin, telavansin gibi yeni glikopeptidler VRE suşlarına karşı bakterisidal etkili antibiyotiklerdir<sup>(6)</sup>.

Uzun etkili bir lipopeptid olan telavansin vankomisinine aksine membran potansiyelini bozarak bakterisidal etki gösterir. Komplike deri-yumuşak doku infeksiyonlarında vankomisine duyarlı *E.faecalis* suşları da dahil olmak üzere FDA onayı almıştır. Ancak VRE infeksiyonlarında kullanımı tartışmalıdır. Çünkü önerilen dozlarda enterokoklar için bakterisidal etkinlik sağlayamamaktadır.

Teikoplaninden türetilen dalbavansin özellikle komplike deri-yumuşak doku infeksiyonlarında etkili, yarılanma ömrü uzun olan bir antibiyotiktir, ancak teikoplanin gibi Van A direnci olan suşlarda etkili değildir.

Kloroeremomisinden (*Amycolatopsis orientalis*) türetilen semisentetik bir glikopeptid olan oritavansin ise, dalbavansin ve telavansine göre Van A ve Van B suşlarına daha iyi etkilidir. VRE suşlarına etkinliğinin iyi olmasında peptidoglikan zincirinin D-alanin-D-alanin ucundan başka bağlanma bölgelerinin olması sorumlu tutulmaktadır. Oritavansin de membran potansiyelini ve permeabilitesini bozarak etki eder. Hem *E.faecium* hem de *E.faecalis* suşlarına bakterisidal etkilidir. VRE suşlarına karşı ampisilin ile birlikte sinerjistik etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak uzun yarılanma ömrü, proteinlere yüksek oranda bağlanması ve spontan direnç gelişimi bu antibiyotiğin kullanımını kısıtlayan önemli özellikleridir. Klinik çalışmalar daha çok komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları üzerinedir. Deneysel çalışmalarda VRE endokarditinde etkili olduğu gösterilmiştir. Yeni glikopeptidler içinde VRE infeksiyonlarında en umut vaad eden antibiyotiktir. Ancak hem direnç gelişimini önlemek hem de sinerjik etki sağlamak için aminoglikozidler ile kombine edilmelidir<sup>(2)</sup>.

Sonuç olarak VRE infeksiyonlarının tedavisi, altta yatan ağır klinik durumu olan hastalarda gelişmeleri, ciddi seyirli olmaları, vankomisin dışında diğer ilaçlara da dirençli olmaları ve dolayısıyla tedavi seçeneklerinin az olması gibi nedenlerle oldukça zordur. Eldeki in vitro ve klinik çalışmaların sonuçlarına göre VRE infeksiyonlarının tedavisinde ilk basamak olarak kinupristin-dalfopristin, linezolid ve daptomisin iyi seçenekler gibi görülmektedir. Bununla birlikte bazı suşlarda suboptimal dozlarda kalmaları, serum düzeylerinin düşük olması, yan etki ve direnç gelişimi gibi önemli dezavantajları vardır. Diğer tedavi seçeneklerine ilişkin yapılan in vitro testler, hayvan deneyleri ve klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar daha çok ampirik gözlem ve öngörülere dayanmaktadır. Yeni tedavi seçenekleri ile tekli ya da kombinasyon tedavilerine ilişkin, randomize, kontrollü klinik çalışmalara gereksinim vardır.

### KAYNAKLAR

1. Arias CA, Contreras GA, Murray BE. Management of multidrug-resistant enterococcal infections, *Clin Microbiol Infect* 2010;16(6):555-62. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03214.x/10.1097/INF.0b013e3181e78efc> PMID: 20569266
2. Arias CA, Mendes RE, Stilwell MG, Jones RN, Murray BE. Unmet needs and prospects for oritavancin in the management of vancomycin-resistant enterococcal infections, *Clin Infect Dis* 2012; 54(Suppl 3):S233-8. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir924> PMID: 22431854
3. Arias CA, Panesso D, McGrath DM et al. Genetic basis for in vivo daptomycin resistance in enterococci, *N Engl J Med* 2011;365(10):892-900. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1011138> PMID: 21899450
4. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intraabdominal infections: analysis of pooled clinical trial data, *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):S354-67. <http://dx.doi.org/10.1086/431676> PMID: 16080073
5. Bagga B, Shenep JL. Management of infections

- caused by vancomycin-resistant gram-positive bacteria, *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(7):662-4.  
<http://dx.doi.org>  
 PMid: 20574403
6. Barrett JF. Recent developments in glycopeptide antibacterials, *Curr Opin Investig Drugs* 2005;6(8): 781-90.  
 PMid: 16121684
  7. Bethea JA, Walko CM, Targos PA. Treatment of vancomycin-resistant Enterococcus with quinupristin/dalfopristin and high-dose ampicillin, *Ann Pharmacother* 2004;38(6):989-91.  
<http://dx.doi.org/10.1345/aph.1D377>  
 PMid: 15100393
  8. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, Gram-positive infections: experience from a compassionate-use program, *Clin Infect Dis* 2003;36(2):159-68.  
<http://dx.doi.org/10.1086/345744>  
 PMid: 12522747
  9. Brandt CM, Rouse MS, Laue NW, Stratton CW, Wilson WR, Steckelberg JM. Effective treatment of multidrug-resistant enterococcal experimental endocarditis with combinations of cell wall-active agents, *J Infect Dis* 1996;173(4):909-13.  
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/173.4.909>  
 PMid: 8603970
  10. Centers for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System: report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003, *Am J Infect Control* 2003;31(8):481-98.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2003.09.002>  
 PMid: 14647111
  11. Cervera C, Castañeda X, Pericas JM et al. Clinical utility of daptomycin in infective endocarditis caused by Gram-positive cocci, *Int J Antimicrob Agents* 2011;38(5):365-70.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.11.038>  
 PMid: 21420835
  12. Chow JW. Aminoglycoside resistance in enterococci, *Clin Infect Dis* 2000;31(2):586-9.  
<http://dx.doi.org/10.1086/313949>  
 PMid: 10987725
  13. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ et al. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;58(2):163-70.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.022>  
 PMid: 17368801
  14. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam, *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):S341-53.  
<http://dx.doi.org/10.1086/431675>  
 PMid: 16080072
  15. Enoch DA, Bygott JM, Daly ML, Karas JA. Daptomycin, *J Infect* 2007;55(3):205-13.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2007.05.180>  
 PMid: 17629567
  16. Erlandson KM, Sun J, Iwen PC, Rupp ME. Impact of the more-potent antibiotics quinupristin-dalfopristin and linezolid on outcome measure of patients with vancomycin-resistant Enterococcus bacteremia, *Clin Infect Dis* 2008;46(1):30-6.  
<http://dx.doi.org/10.1086/523588>  
 PMid: 18171210
  17. Gavalda J, Len O, Miro JM et al. Brief communication: treatment of Enterococcus faecalis endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone, *Ann Intern Med* 2007;146(8):574-9.  
 PMid: 17438316
  18. Green SL, Maddox JC, Huttenbach ED. Linezolid and reversible myelosuppression, *JAMA* 2001; 285(10):1291.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.10.1291>  
 PMid: 11255382
  19. Hsueh PR, Chen WH, Teng LJ, Luh KT. Nosocomial infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 1991 to 2003: resistance trends, antibiotic usage and in vitro activities of newer antimicrobial agents, *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(1):43-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.04.007>  
 PMid: 15975769
  20. King EA, McCoy D, Desai S, Nyirenda T, Bicking K. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia and daptomycin: are higher doses necessary? *J Antimicrob Chemother* 2011;66(9):2112-8.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr255>  
 PMid: 21697178
  21. Knoll BM, Hellmann M, Kotton CN. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium meningitis in adults: Case series and review of the literature, *Scand J Infect Dis* 2012, Sep 19.  
<http://dx.doi.org/10.3109/00365548.2012.717711>  
 PMid: 22992165
  22. Lai KK. Treatment of vancomycin-resistant

- Enterococcus faecium infections, *Arch Intern Med* 1996;156(22):2579-84.  
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1996.00440210097010>  
 PMid: 8951301
23. Lai CC, Wang CY, Chu CC et al. Correlation between antimicrobial consumption and resistance among *Staphylococcus aureus* and enterococci causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30(2):265-71.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-010-1081-1>  
 PMid: 20953652
  24. Lautenbach E, Schuster MG, Bilker WB, Brennan PJ. The role of chloramphenicol in the treatment of bloodstream infection due to vancomycin-resistant *Enterococcus*, *Clin Infect Dis* 1998;27(5):1259-65.  
<http://dx.doi.org/10.1086/515002>  
 PMid: 9827280
  25. Linden PK. Optimizing therapy for vancomycin-resistant enterococci (VRE), *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28(6):632-45.  
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-996410>  
 PMid: 18095227
  26. Linden PK, Moellering RC Jr, Wood CA et al. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections with quinupristin/dalfopristin, *Clin Infect Dis* 2001;33(11):1816-23.  
<http://dx.doi.org/10.1086/323899>  
 PMid: 11668430
  27. Linden PK, Pasculle AW, McDevitt D, Kramer DJ. Effect of quinupristin-dalfopristin on the outcome of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: comparison with a control cohort, *J Antimicrob Chemother* 1997;39(Suppl A):145-51.  
[http://dx.doi.org/10.1093/jac/39.suppl\\_1.145](http://dx.doi.org/10.1093/jac/39.suppl_1.145)  
 PMid: 9511079
  28. Matsumura S, Simor AE. Treatment of endocarditis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with quinupristin/dalfopristin, doxycycline, and rifampin: a synergistic drug combination, *Clin Infect Dis* 1998;27(6):1554-6.  
<http://dx.doi.org/10.1086/517755>  
 PMid: 9868693
  29. Mizell KN, Carter JE. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully treated with linezolid, *South Med J* 2008;101(5):569-70.  
<http://dx.doi.org/10.1097/SMJ.0b013e31816c01ef>  
 PMid: 18458638
  30. Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J et al. The efficacy and safety of quinupristin-dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, *J Antimicrob Chemother* 1999;44(2):251-61.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/44.2.251>  
 PMid: 10473233
  31. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections, *N Engl J Med* 2000;342(10):710-21.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200003093421007>  
 PMid: 10706902
  32. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report. Data summary from January 1992-April 2000, *Am J Infect Control* 2000;28(6):429-48.  
<http://dx.doi.org/10.1067/mic.2000.110544>  
 PMid: 11114613
  33. Noskin GA. Tigecycline: a new glycylcycline for treatment of serious infections, *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):S303-14.  
<http://dx.doi.org/10.1086/431672>  
 PMid: 16080069
  34. Pharmacia and Upjohn. Linezolid for the treatment of vancomycin resistant enterococcal infections: A double-blind trial comparing 600 mg linezolid every 12 hours with 200 mg linezolid every 12 hours (study report M/ 1260/0054A), Pharmacia Upjohn Peapack, NJ (1999).
  35. Polidori M, Nuccorini A, Tascini C et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) bacteremia in infective endocarditis successfully treated with combination daptomycin and tigecycline, *J Chemother* 2011;23(4):240-1.  
 PMid: 21803704
  36. Raad I, Hachem R, Hanna H et al. Prospective, randomized study comparing quinupristin-dalfopristin with linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections, *J Antimicrob Chemother* 2004;53(4):646-9.  
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh144>  
 PMid: 14998986
  37. Ricaurte JC, Boucher HW, Turett GS, Moellering RC, Labombardi VJ, Kislak JW. Chloramphenicol treatment for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia, *Clin Microbiol Infect* 2001;7(1):17-21.  
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2001.00189.x>  
 PMid: 11284938
  38. Rosin C, Bernsmeier C, Entenza JM et al. Daptomycin for highly resistant *Enterococcus faecium* infection, *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13603.  
<http://dx.doi.org/10.4414/smw.2012.13603>  
 PMid: 22736040
  39. Sakoulas G, Golan Y, Lamp KC et al. Daptomycin in the treatment of bacteremia, *Am J Med*

- 2007;120(10 Suppl 1):S21-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.07.012>  
PMid: 17904947
40. Scheetz MH, Knechtel SA, Malczynski M et al. Increasing incidence of linezolid-intermediate or -resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains parallels increasing linezolid consumption, *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(6):2256-9.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00070-08>  
PMid: 18391028
41. Schmit JL. Efficacy of teicoplanin for enterococcal infections: 63 cases and review, *Clin Infect Dis* 1992;15(2):302-6.  
<http://dx.doi.org/10.1093/clinids/15.2.302>  
PMid: 1387808
42. Smith DL, Johnson JA, Harris AD et al. Assessing risks for a pre-emergent pathogen: virginiamycin use and the emergence of streptogramin resistance in *Enterococcus faecium*, *Lancet Infect Dis* 2003;3(4):241-9.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00581-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00581-4)  
PMid: 12679267
43. Stevens MP, Edmond MB. Endocarditis due to vancomycin-resistant enterococci: case report and review of the literature, *Clin Infect Dis* 2005; 41(8):1134-42.  
<http://dx.doi.org/10.1086/444459>  
PMid: 16163631
44. Tsai HY, Liao CH, Chen YH et al. Trends in susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* to tigecycline, daptomycin, and linezolid and molecular epidemiology of the isolates: results from the Tigecycline In Vitro Surveillance in Taiwan (TIST) Study, 2006 to 2010, *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(6):3402-5.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00533-12>  
PMid: 22491684
45. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci, *Lancet* 1988; 1(8575-6):57-8.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)91037-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(88)91037-9)  
PMid: 2891921
46. Wang JL, Hsueh PR. Therapeutic options for infections due to vancomycin-resistant enterococci, *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(5):785-96.  
<http://dx.doi.org/10.1517/14656560902811811>  
PMid: 19351228
47. Zhanel GG, Hoban DJ, Karlowisky JA. Nitrofurantoin is active against vancomycin-resistant enterococci, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(1):324-6.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.45.1.324-326.2001>  
PMid: 11120989