



# Kan Dolaşımı İnfeksiyonları ve Daptomisin

## Bloodstream Infections and Daptomycin

Özlem Güzel TUNÇCAN<sup>1</sup>, Dilek ARMAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Gazi, Ankara, Turkey

### ÖZET

Kan dolaşımı infeksiyonları ciddi morbidite ve mortalite nedeni olarak önemini sürdürmektedir. En sık etken olan stafilokok suşlarında son yıllarda gözlenen direnç artışı ve *Staphylococcus aureus* suşlarında vankomisin minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) düzeylerindeki artış tedavi problemlerine yol açmaktadır. Vankomisin MİK  $\geq 2$  mg/L olan suşlarla gelişen infeksiyonlarda linezolid veya daptomisin gibi alternatif tedavi seçenekleri önerilmektedir. Daptomisin yakın zamanda ülkemizde de kan dolaşımı infeksiyonları ve sağ kalp endokarditi olgularında kullanım için ruhsat almış, lipopeptid sınıfı bir antibiyotiktir.

**Anahtar Kelimeler:** Kan dolaşımı infeksiyonu, endokardit, *Staphylococcus aureus*, vankomisin, daptomisin.

Geliş Tarihi: 01/06/2010 • Kabul Ediliş Tarihi: 07/06/2010

### ABSTRACT

Bloodstream infections have a high impact on patient morbidity and mortality rates. The most prevalent causative microorganism is *Staphylococcus* spp. Increasing resistance rates of staphylococci, and vancomycin minimum inhibitor concentration (MIC) creep for *Staphylococcus aureus* results in treatment problems. For the infections of isolates with vancomycin MIC  $\geq 2$  mg/L, alternative treatments such as linezolid or daptomycin are recommended. Daptomycin is a lipopeptid antimicrobial and has been approved recently in Turkey for bloodstream infections and right-sided endocarditis.

**Key Words:** Bloodstream infections, endocarditis, *Staphylococcus aureus*, vancomycin, daptomycin.

Received: 01/06/2010 • Accepted: 07/06/2010



**K**an dolaşımı infeksiyonları, hastanelerde Ken önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. İnvaziv işlemlerin sıkça uygulandığı yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde ve hematolojik maligniteli hastalarda daha sık görülmektedir. Özellikle YBÜ'lerde mortalitesi %80'lere kadar ulaşabilmektedir. Kan dolaşımı infeksiyonlarından en sık izole edilen etkenler gram-pozitif mikroorganizmalardır. Son yıllarda bu mikroorganizmalar arasında görülen direnç nedeniyle tedavilerinde problemler yaşanmaktadır. Bu makalede kan dolaşımı infeksiyonlarının önemi, tedavisinin yanı sıra yeni klinik kullanıma giren daptomisin kan dolaşımı infeksiyonlarındaki yeri tartışılacaktır.

### KAN DOLAŞIMI İNFEKSİYONLARININ TANIMI

Kan dolaşımı infeksiyonları primer, sekonder, kateterle ilişkili, nozokomiyal ve polimikrobiyal şeklinde gruplandırılmaktadır. Primer kan dolaşımı infeksiyonu, kan kültüründen patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın üremesidir. Ancak hastada aynı bakterinin üretildiği başka bir anatomik odak bulunması ve bu patojenin başka bir yerdeki infeksiyon ile ilişkisi durumunda sekonder kan dolaşımı infeksiyonu olarak adlandırılmaktadır. İntravenöz ve intraarteryel kateterlere bağlı gelişen bakteremiler de genellikle primer bakteremiler içinde değerlendirilmektedir. Ancak damar içi kateter yerinde pürülan trombofilebit olması veya kızarıklık, hassasiyet gibi lokal kateter infeksiyonu bulgularına bağlı bakteremiler sekonder bakteremiler olarak değerlendirilmektedir. Kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu ise kateterli bir hastada en az bir periferik kan kültürü pozitifliği ile tanı konan bakteremi, fungemi ve eşlik eden klinik infeksiyon bulgularının (ateş, titreme ve/veya hipotansiyon) saptanması ve kateter dışında başka bir infeksiyon kaynağının bulunmamasıdır. Ayrıca, santral venöz kateterden alınan kan kültüründe, eş zamanlı olarak alınan periferik kan kültürüne oranla > 2 saat erken üreme saptanması yine kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu olarak değerlendirilmektedir. Hasta, hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra alınan kan kültürlerinde klinik olarak önemli bir etken üremesi durumunda ise nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonu olarak tanımlanmaktadır (1).

### KAN DOLAŞIMI İNFEKSİYONLARININ ÖNEMİ

Kan dolaşımı infeksiyonlarında, özellikle hasta-  
ne kökenli kan dolaşımı infeksiyonlarında gram-  
pozitif etkenli infeksiyonlar önemli yer tutmaktadır. Dirençli bakterilerle [metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokok (VRE)] oluşan ciddi infeksiyonlar sonucunda hastalarda morbidite ve mortalite artmakta, hastanede kalış süresi uzamakta ve maliyet yükselmektedir. Özellikle MRSA bakteremisinde, metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) bakteremisine göre hastanede yatış süresi belirgin olarak uzamakta ve medikal maliyet oranları da daha fazla olmaktadır (2). Mortalite oranları ile ilgili yapılan bir meta-analizde, MRSA bakteremisinde mortalite oranlarının MSSA'ya göre yaklaşık iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (3).

Son yıllarda koagülaz-negatif stafilkoklar (KNS) da kan dolaşımı infeksiyonu etkenleri içinde önemli bir yer almıştır. Özellikle bazı KNS türlerinde tedavi yanıtızlıkları ve komplikasyonlar gibi sorunlarla karşılaşmaya başlanmıştır. Örneğin; *Staphylococcus lugdunensis* gibi bazı KNS türleri, *S. aureus*'a benzer şekilde endokardit veya metastatik infeksiyonlara neden olmaktadır. Son yıllarda glikopeptidlerin yoğun kullanımı sonucunda da başta *Staphylococcus haemolyticus* ve *Staphylococcus epidermidis* olmak üzere KNS'ler arasında teikoplanine dirençli suşlar bildirilmektedir (4).

Aynı şekilde enterokoklar da kan dolaşımı infeksiyonlarında daha sık etken olarak izole edilmekte ve bu suşlar arasındaki vankomisin direnci önemli bir problem oluşturmaktadır. VRE bakteremisi olan hastalarda mortalite oranının %60-70'lerden daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. MRSA bakteremilerine benzer şekilde, VRE ilişkili kan dolaşımı infeksiyonlarında mortalite oranlarının, vankomisin direnci olmayanlara göre 2.5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (5).

Nötropenik hastalarda kan dolaşımı infeksiyonu sık görülmekte ve gram-pozitif koklar %70-81 oranında izole edilmektedir. Bu grup hastalarda *S. aureus*, viridans grup streptokoklar, özellikle VRE gibi mikroorganizmalarla oluşan infeksiyonların tedavileri hemen yapılmazsa, ciddi veya ölümcül sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle

gram-pozitiflere etkili tedaviler bu grup hastalarda yoğun bir şekilde ampirik olarak kullanılmakta ve buna bağlı olarak da glikopeptid direnci ortaya çıkabilmektedir (6).

### EPİDEMİYOLOJİ

Önceki dekadlarda gram-negatif bakteriler en sık kan dolaşımı enfeksiyonu nedeni iken, sağlık bakım değişiklikleri ve antibiyotik direnç sıklığının değişimi ile bu enfeksiyonların epidemiyolojileri değişmiştir. Ülkemizde ve dünyada kan dolaşımı enfeksiyonunun etkenleri merkezlere göre değişmekle birlikte, en sık gram-pozitif bakterilerdir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin 47 hastanesinde 24.000'den fazla hastayı kapsayan sürveys sonuçlarında, nozokomiyal bakteremili hastalarda gram-pozitif patojenlerin olguların %65'inden sorumlu olduğu saptanmıştır. En sık izole edilen etkenler sırasıyla %31 KNS ve %20 *S. aureus* olup, bunu enterokoklar izlemiştir (7). ABD'de kanserli hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonunun %70-81'ini gram-pozitif kokların oluşturduğu gösterilmiştir (6). 1979-2000 yılları arasında sepsiste %52.1 oranında gram-pozitifler etken olarak saptanmış, bunu %37.6 ile gram-negatif bakteriler takip etmiştir (8). Başka bir çalışmada ise tüm kateterle ilişkili enfeksiyonların %75-90'ını stafilokokların oluşturduğu gösterilmiştir (4). ABD'de 2002-2006 yılları arasında 33 merkezde kanser hastalarındaki kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen 1222 gram-pozitif izolat incelendiğinde diğer çalışmalardan farklı olarak ilk sırada %39.2 oranıyla *S. aureus*, ikinci sırada %32.2 oranıyla enterokok, üçüncü sırada %20.4 oranıyla KNS saptanmıştır. *S. aureus*'ların ise %44.5'i MRSA olarak tespit edilmiştir (6). Bu sonuçlar merkezler arasında farklılık gösterdiğinden, her merkezin kendi etken profilini ve duyarlılık durumlarını bilmesi ve ampirik tedaviyi buna göre yönlendirmesi çok önemlidir.

Ülkemizde kan dolaşımı enfeksiyonu etkenleri açısından yapılan çalışmalarda merkezler arasında farklar olmakla birlikte benzer şekilde gram-pozitif mikroorganizmaların daha sık izole edildiği görülmektedir. Esel ve arkadaşlarının çalışmasında hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonunun %44'ünden stafilokokların sorumlu olduğu gösterilmiştir (9). Öncü ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise santral venöz kateterlerden izole edilen etkenlerin %53.4'ünü gram-pozitif kokların, %44.5'ini ise gram-negatif çomakların oluşturduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada kolonizasyon dışı kateterle ilişkili enfeksiyon etkenleri değerlendirildiğinde *S. aureus* %64, *S. epidermidis* %2 oranıyla en sık saptanan etkenlerdir (10).

Enterokok enfeksiyonları yatan hastalar arasında sık görülmektedir. Teknolojinin ilerlemesiyle tanı ve tedavideki ilerlemeler sonucunda artan tıbbi araç kullanımı, sitotoksik kemoterapi, immünyüpresyon, altta yatan şiddetli hastalıkla birlikte bazı virülans az bakterilerin yanı sıra enterokoklar (VRE dahil) büyük önem kazanmaktadır (5). ABD'de yapılan bir çalışmada nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının %9.4'ünden enterokoklar izole edilmiştir (7). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise kan dolaşımı enfeksiyonlarının %15'inden enterokoklar izole edilmiştir (9). Bizim hastanemizdeki kan dolaşımı enfeksiyonlarından YBÜ'lerde %9.6, diğer ünitelerde ise %6.3 oranında enterokok izole edilmiştir.

### Gram-Pozitif Koklardaki Direnç Sorunu

Dünyada MRSA ile gelişen nozokomiyal enfeksiyonların sıklığında dramatik bir artış görülmektedir. Üstelik toplum kökenli MRSA enfeksiyonları da tüm dünyada ortaya çıkmış ve son 10 yılda kararlı bir şekilde artmaktadır. Yeni toplum kökenli MRSA suşlarının özellikle sağlıklı bireylerde ortaya çıktığı görülmektedir (2,11).

Ülkemizde de dünyanın pek çok ülkesinde olduğu gibi metisilin direnci, 1980'li yıllardan beri endemik olarak birçok hastanede sorun oluşturmakta ve giderek artan oranda ciddi bir problem olmaya devam etmektedir. MRSA prevalansı ülkelere, bölgelere, hastanelere ve hatta aynı hastane içinde servislere göre de değişiklik göstermektedir. Ülkemizden 2003-2004 yıllarında çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda MRSA oranları %37-58 arasında, metisiline dirençli KNS oranları ise %70'lere kadar varan oranlarda bildirilmektedir (12).

Son yıllarda özellikle intravasküler kateter, prostetik araçlar, invaziv prosedürler ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı MRSA bakteremisi için riskli hasta popülasyonunu artırmıştır. ABD'de yapılan bir çalışmada *S. aureus*'daki metisi-

lin direnci 1995 yılında %22 iken, 2001 yılında %57 olarak bulunmuştur (7). "National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)" 2004 raporunda ise YBÜ'lerdeki *S. aureus* suşlarında metisilin direnci %59.5 olarak bildirilmiştir (13). Bunlara paralel olarak, vankomisine orta duyarlı *S. aureus* (VISA) ve heterojen VISA (hVISA) sıklığı da artmaktadır (11).

Nozokomiyal KNS suşları arasında glikopeptidlere azalmış duyarlılık gösteren suşlara rastlanmaktadır. Bu direnç in vitro olarak artan glikopeptid konsantrasyonlarına maruz kalmış *S. epidermidis* ve *S. haemolyticus* suşlarında ortaya çıkmaktadır. Teikoplanin direnci vankomisine göre daha kolay gelişmekte ve minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri daha yüksek olmaktadır. Vankomisine duyarlı, ancak teikoplanine azalmış duyarlılık gösteren suşlara giderek artan sıklıkta rastlanmaktadır. Bir çalışmada 807 nozokomiyal KNS izolatının yaklaşık %30'unda teikoplanine azalmış duyarlılık saptanmış ve bu suşların hepsi vankomisine duyarlı bulunmuştur. Kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen suşların daha yüksek oranda teikoplanine azalmış duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (4).

Glikopeptid direnci ile ilgili olarak 2003-2004 yılı yayınlarını içeren bir derlemede, ülkemizde izole edilen stafilokok suşlarında vankomisin direnci görülmemiş ancak MRSA suşlarının %0.3'ünde vankomisine, %0.8'inde teikoplanine azalmış duyarlılık gösterilmiştir. Metisiline dirençli KNS suşlarında ise bu oranların %0.4 ve %1.3 olduğu saptanmıştır (12). 1998-2004 yılları arasında Ankara ve Hacettepe Üniversitelerinde yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden elde edilen 207 *S. aureus* izolatının incelendiği bir çalışmada VISA saptanmamış, ancak yapılan popülasyon analizinde 46 (%22.2) izolat hVISA olarak değerlendirilmiştir (14). Öksüz ve arkadaşlarının çalışmasında 49 MRSA ve 59 metisiline dirençli KNS suşunda vankomisin direnci saptanmamıştır. Teikoplanin direnci ise MRSA suşlarında saptanmazken, metisiline dirençli KNS'lerin %5'i teikoplanine dirençli bulunmuştur. Aynı çalışmada test edilen linezolid ve daptomisine ise direnç saptanmamıştır. Tigesikline ise MRSA suşlarında %2, metisiline dirençli KNS suşlarında %3 oranında direnç saptanmıştır (15). Ülkemizde klinikte sık kullanılan bir gliko-

peptid antibiyotik olan teikoplanine dirençli suşların ortaya çıkmış olması dikkatle takip edilmesi gereken bir durum olarak göze çarpmaktadır.

Diğer bir kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni olan enterokoklarda vankomisin direnci özellikle *Enterococcus faecium* türlerinde görülmektedir. Bu suşlar doğal olarak ampisiline ve glikopeptidlere düşük düzeyde direnç göstermektedir (5,16). ABD'de kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen *E. faecium* izolatlarının %60'ı vankomisine dirençli bulunmuştur. *Enterococcus faecalis* suşları arasında ise direnç oranları daha düşük olup %2 olarak saptanmıştır (7). Avrupa ve Kuzey Amerika'yı içeren çok merkezli bir çalışmada *E. faecium* izolatlarında vankomisin direnci Fransa'da %0.8, İtalya'da %24.2, ABD'de ise %76.3 olarak bulunmuştur (17). NNIS 2004 yılı verilerine göre ABD'de tüm enterokok türleri içinde vankomisin direnci %28.5 olarak saptanmıştır (13). Ülkemizde VRE henüz büyük bir problem olarak görülmemekle birlikte bazı hastanelerde endemik olarak bulunmaktadır. Kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni olan enterokoklarda vankomisine direnç oranlarına yönelik bir çalışma bulunmamaktadır.

### KAN DOLAŞIMI İNFEKSİYONLARININ TEDAVİSİ

Kan dolaşımı enfeksiyonlarında gram-pozitif mikroorganizmaların ve özellikle MRSA'nın artması klinikte problemler oluşturmasına rağmen, henüz gram-pozitiflerle gelişen kan dolaşımı enfeksiyonlarının tanı ve tedavisi için uluslararası bir uzlaşma yoktur (18). MRSA ve MSSA kaynaklı enfeksiyonlar birbirinden farklı tedavi yaklaşımı gerektirmektedir. Ampirik olarak MRSA'ya yönelik tedavi verilen hastaların %52'sine, MSSA'ya yönelik tedavi verilenlerin ise %21'ine uygun olmayan birinci basamak tedavi başlanmaktadır (19,20). Ayrıca, MSSA bakteremisinin ampirik tedavisinde vankomisin kullanımı beta-laktamlara göre daha yüksek mortalite ve tedavi başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur. En uygun ampirik tedaviyi seçmek mortalite ve morbidite riskini azaltmak açısından önemlidir (20). MRSA enfeksiyonları için tedavide in vitro duyarlılık sınırları referans alındığında klinik yanıt ile ilgili sorunlar sürmesine rağmen sıklıkla vankomisin kullanılmaktadır. Ancak MRSA ve metisiline dirençli

KNS suşlarının artmasının yanı sıra özellikle de yakın zamana kadar direnç gelişmesi beklenmeyen glikopeptidlere dirençli suşlar ilk olarak Japonya'da ve daha sonra ABD, Avrupa ve Kore'de gösterilmiştir (21). Klinik başarısızlık oranlarının artması üzerine *S. aureus*'da vankomisine direnç sınırı "Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)" tarafından 2007 yılında 2 µg/mL olarak belirlenmiştir (22). Ancak son yıllarda MİK düzeyi 2 µg/mL olan MRSA suşları ile gelişen infeksiyonlarda da vankomisin tedavisi ile klinik başarısızlıklar bildirilmeye başlanmıştır (18). Vankomisin MİK değerindeki küçük değişiklikler bile klinik olarak anlamlı olabileceğinden, vankomisin MİK'i duyarlılık sınırını geçtiğinde, olası tedavi başarısızlığını önlemek için alternatif tedaviler önerilmektedir (22).

### Glikopeptid Antibiyotikler

**Vankomisin:** Yavaş bakterisidal etkili ve oldukça zayıf doku penetrasyonu içeren sınırlamaları olan antibakteriyel ilaçtır. Doz yetersizliği olabilir bu da vankomisin'in zayıf etkisine katkıda bulunabilir. Standart önerilen 5-10 mg/L arası konsantrasyonlar bakteremi, endokardit gibi ciddi infeksiyonlar için yeterli olmamaktadır. 15-20 mg/L arası seviyeler gereklidir. Ancak sıklıkla bu durum nefrotoksisite artışına eşlik etmektedir. Rehberlerde bakteremi tedavisi için infektif endokardit ve kateter ilişkili infeksiyonlar gibi eşlik eden spesifik infeksiyon alanının dikkate alınması önerilmektedir (18).

Vankomisin, ciddi MRSA infeksiyonlarında yaygın olarak kullanılması nedeniyle başta VRE olmak üzere vankomisin ve diğer glikopeptidlere duyarlılığı azalmış *S. aureus* suşlarının sıklığının artmasına neden olmuştur. Vankomisin MİK düzeyi ≤ 0.5 µg/mL olan suşlar ile infekte hastalarda klinik tedavi başarısı %55.6 iken, MİK düzeyi 1-2 µg/mL olan hastalarda ancak %9.5 bulunmuştur (23). Türkiye suşlarını da içeren ve 1997-1999 yıllarındaki izolatların çalışıldığı çok merkezli bir çalışmada (SENTRY), Avrupa ülkelerinde *S. aureus* suşlarının %0.3'ü için vankomisin'in MİK düzeyi > 4 µg/mL, %0.1'i için teikoplanin'in MİK düzeyi > 16 µg/mL bulunmuştur. Bu oranlar KNS suşları için sırasıyla %2.3 ve %0.4 olarak bildirilmiştir (24).

**Teikoplanin:** Antimikrobiyal aktivite yönünden vankomisine benzeyen, ancak doku penetrasyonu daha iyi olan bakterisidal bir ilaçtır. Ülkemizde dirençli stafilokok ve enterokok infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. *S. aureus* suşlarının çoğuna karşı vankomisine eş değer ya da biraz daha üstün aktiviteye sahiptir. KNS suşlarının teikoplanine duyarlılığı değişkendir. Özellikle *S. haemolyticus* ve *S. epidermidis* türlerinde glikopeptid kullanımı ile teikoplanin duyarlılığının azalması arasında ilişki saptanmıştır (4,15).

### Ülkemizde Bulunan Yeni Tedavi Seçenekleri

**Linezolid:** Oksazolidinon grubunda olan ve günümüzde klinikte kullanılan bakteriyostatik bir ilaçtır. Oral ve parenteral formları mevcuttur. Stafilokok (MRSA, VISA, VRSA) ve enterokok (VRE) tedavisinde etkilidir. Tedavinin 72. saatinde kan kültüründe MRSA üreyen persistan MRSA bakteremili hastaların kurtarma tedavisinde başarılı olduğunu gösteren çalışma bulunmaktadır (25). *S. aureus* ile gelişen kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonunda linezolidin klinik başarısı %83 olarak bulunmuştur. Ancak ampirik tedavide kullanımı önerilmemektedir (26). Ayrıca, hematolojik ve nörolojik yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır. Özellikle pansitopenik hematolojik maligniteli hastalarda miyelosüpresyon yapabilmektedir (16,18).

**Tigesiklin:** Minosiklin türevidir olan ilk glisilsiklin ilaçtır. Sadece parenteral formu bulunmaktadır. Bakteriyostatik bir ilaçtır. Gram-pozitiflere, gram-negatiflere, *Acinetobacter* türlerine ve anaeroplara karşı etkilidir. MRSA'ya karşı etkisi bakteriyostatiktir. VRE, VISA ve VRSA'lara etkilidir. Deri ve yumuşak doku ve intraabdominal infeksiyonlarda kullanım için onay almıştır. MRSA bakteremisi veya endokarditi ile ilgili bir yayın bulunmamaktadır. Serum konsantrasyonunun düşük olması nedeniyle bakteremik seyreden olguların tedavisinde yeterli olmayabileceği ve kullanımda dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir (16,18,27).

**Daptomisin:** Daptomisin gram-pozitif koklara in vitro etkisi en güçlü olan lipopeptid yapıda bir ilaçtır. Hızlı bakterisidal aktivite göstermektedir.



Kalsiyumun daptomisine bağlanması ilaçta yapısal değişikliğe yol açar, bu da ilacın bakterinin membranıyla etkileşmesini sağlar. Daptomisin lipofilik kuyruğu duyarlı gram-pozitif bakterinin sitoplazmik membranına girer ve molekülün oligomerizasyonu ile membran boyunca iyon kanalları oluşur. Potasyum iyonlarının hücreden çıkışıyla hücre membranında depolarizasyon oluşturur. Hücre içinde protein, DNA ve RNA sentezinde inhibisyon meydana gelir (28-30). Bakteri hücrelerini lizis yapmadan öldürür, bu da sitokin veya toksin salınımına bağlı komplikasyon riskini ortadan kaldırır (16,31).

Daptomisin hızlı bakterisidal etkiye sahiptir. Hem üreme fazındaki hem de durağan fazdaki bakterileri öldürür. Linezolid ve vankomisinle karşılaştırılmalı yapılan bir çalışmada daptomisin hızlı bakterisidal aktivite göstermiş, 13.2 saatte bakterilerin %99.9'unu öldürmüştür (32).

Daptomisin biyofilm üzerinde yüksek penetrasyon gösterir. Linezolid, tigesiklin ve vankomisin karşılaştırmalı bir çalışmada biyofilmde hayatta kalan hücre oranı daptomisin ile en az olmuştur (daptomisin %4, linezolid %45, tigesiklin %43, vankomisin %19) (33).

Daptomisin, "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından Mayıs 2006 tarihinde bakteremi ve MRSA veya MSSA'ya bağlı sağ kalp endokarditinde 6 mg/kg/gün dozunda kullanım için onaylanmıştır. Yapılan faz III çalışmada daptomisin ile diğer ilaçlar karşılaştırılmıştır. MSSA izole edilen olgularda penisilin + gentamisin; MRSA izole edilen olgularda vankomisin + gentamisin kombinasyonları ile daptomisin karşılaştırılmıştır. Çalışmada daptomisin en az karşılaştırma rejimleri kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile daptomisin onay almıştır. Çalışmanın en önemli sınırlayıcı yanı, hasta sayısının azlığı ve endokarditin sol kapak endokarditi olmayışıdır (34). 2003 yılında yapılan diğer bir faz III çalışmada, deneysel MRSA endokardit tedavisinde daptomisin ± rifampisin ile vankomisin ± rifampisin tedavilerinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Daptomisin monoterapisinin, vankomisin monoterapisine üstün olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile daptomisin, ciddi MRSA infeksiyonlarının (infektif endokarditi içeren) tedavisinde kullanılması

desteklenmiştir. Ayrıca, bu çalışmada daptomisin MRSA'ya karşı *in vivo* etkisinin deneysel modellerde rifampisin kombinasyonu ile güçlendiği gösterilmiştir (35).

Daptomisin yan etkisi çok azdır; en önemli yan etkisi miyopati'dir. Yapılan erken faz I çalışmalarda kreatin fosfokinaz artışı ile miyopati sıklıkla birlikte görülmüştür. Hastalarda kas ağrısı, güçsüzlük gibi şikayetler gelişmiştir. Ancak doz rejimlerinin düzenlenmesiyle günümüzde kreatin fosfokinaz yükseklikleri görülmesine rağmen nadiren tedavi kesilmesi gerekli olmuştur (18).

**Daptomisin direnci:** Daptomisin direnci uzamış tedavilerde nadiren de olsa ortaya çıkabilmektedir. Artan oranda ortaya çıkan edinilmiş VISA suşları ile birlikte, daptomisin duyarlı olmayan suşlar arasında da korelasyon kaydedilmiştir (35). Sakuoles ve arkadaşları *in vitro* olarak daptomisin ve vankomisin arasında heterorezistans ilişkisini saptamışlar ve bunu MRSA'lı bir olguda gelişen VISA suşlarındakine benzer şekilde olan, bakteri hücre duvarı kalınlaşmasının fiziksel bariyer oluşturması şeklinde tanımlamışlardır (36).

Bakteremi üzerine olan çalışmalarda bazı hastalardan elde edilen izolatlarda daptomisin ve vankomisin MİK düzeyleri artmış olarak saptanmıştır. Artmış MİK düzeylerinin tedavi başarısızlığına eşlik edebildiği, fakat bu başarısızlığın cerrahi drenaj yapılmayan, infekte cihaz çıkarılmayan hastalarda olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, daptomisin MİK artışları en sık olarak, başlangıçta vankomisin tedavisi başlanıp başarısızlık saptanan hastalarda görülmüştür (36).

VISA'da azalmış daptomisin duyarlılığı ile vankomisin direnci arasında güçlü bir pozitif korelasyon vardır. Hücre duvarının kalınlaşması ile daptomisine duyarlılığın azalması arasında da bir korelasyon mevcuttur ve bunun hücre duvarı aracılığıyla daptomisin içeriye nüfuz etmesini engelleyebileceği ve bu şekilde bakteriyel hücre membranına daptomisin erişimini azaltabileceğinden şüphelenilmiştir. Daptomisin VRSA'ya etkinliğini sürdürür. VRSA direncinin nedeni, hücre duvarı kalınlaşması değil *vanA* geni transpozonudur; bu nedenle VISA ile söz konusu olan çapraz direncin VRSA için söz konusu olmaması bir çelişki oluşturmamaktadır (37).

**Daptomisin ile ilgili prelinik çalışmalar:** Daptomisin, vankomisine karşı MİK düzeyi artmış *S. aureus*'da bakterisidal aktivite göstermektedir (16). ABD ve Avrupa'da izole edilen vankomisin MİK düzeyi 2 µg/mL olan *S. aureus* izolatlarına karşı daptomisinin etkinliğine bakılmış, çalışmanın sonuçlarına göre daptomisin bu suşlara karşı bakterisidal etki göstermiştir (38). Diğer bir çalışmada 29 yıl boyunca toplanan *S. aureus* Suşlarında vankomisin ve daptomisin etkinliğine bakılmıştır. Yıllar içerisinde suşlarda, daptomisine duyarlılık korunurken, vankomisine karşı toleran suşların geliştiği gözlenmiştir (39).

ABD'de 2002-2006 yılları arasında 33 merkezdeki kanser hastalarından izole edilen 1222 gram-pozitif izolat ile benzer hastanelerden kanserli olmayan hastalardan elde edilen 10.684 izolatın daptomisin MİK düzeylerinin benzer olduğu saptanmıştır. Kanserli hastalarda gram-pozitif suşlara karşı daptomisin etkinliğinin %99.8 olduğu gösterilmiş, vankomisinin suşların yalnızca %87.6'sına karşı etkin olduğu ve özellikle enterokok türlerine (duyarlılık oranı %61.4) karşı etkinliğinin sınırlı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada daptomisine duyarlı olmayan yalnızca üç izolat saptanmıştır. ABD hastanelerinde kanser veya kanser olmayan diğer hastalıklar nedeniyle yatan hastalarda gelişen ciddi gram-pozitif infeksiyonların ampirik tedavisinde etkinliğini gösteren bu sonuçlar ile araştırmacılar tarafından önerilmiştir (6).

**Daptomisin ile ilgili klinik çalışmalar:** Uygun tedavi verilmezse MRSA bakteremisinin mortalitesi yükselebilmektedir. Son yıllarda *S. aureus* suşları arasında vankomisine azalmış duyarlılık gösteren suşların ortaya çıkmasıyla tedavide başarısızlıklar bildirilmeye başlanmıştır. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada Soriano ve arkadaşlarının 414 MRSA bakteremili olgu değerlendirmesinde uygunsuz ampirik antimikrobiyal tedavi verildiğinde veya vankomisin MİK değeri 2 µg/mL olan suşlarda ampirik vankomisin verildiğinde mortalitenin belirgin olarak arttığı görülmüştür (40). Sakuoles ve arkadaşlarının yaptıkları kan dolaşımı infeksiyonlu 30 hastayı kapsayan çalışmada, hastalardan izole edilen 30 MRSA suşunda, vankomisin MİK düzeylerindeki azalma ve bakteri öldürme derecesi ile tedavi başarısı arasında istatistiksel olarak yakın bir ilişki saptanmıştır (23). Bu ne-

denle "Infectious Diseases Society of America (IDSA)"nın *S. aureus* tedavisiyle ilgili yeni tavsiyeleri, vankomisin MİK değerleri  $\geq 2$  µg/mL olduğunda alternatif ilaçların kullanılması yönündedir.

Çoklu dirençli gram-pozitif patojenlerin tedavisinde sorunlar yaşandıkça daha potent antibiyotik gerekliliği ortaya çıkmıştır. Daptomisinin klinik başarı oranları ile ilgili olarak Sakuoles ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 126 bakteremik hastadan en sık gram-pozitif etkenler saptanmış ve bu etkenler %33 oranında MRSA, %30 oranında VRE, %30 oranda KNS olarak tespit edilmiştir. Hastaların %86'sının önceden antibiyotik tedavisi almış olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada daptomisin verilen hastalarda toplamda klinik başarı oranı %89, MRSA'da %88, KNS'de %92, VRE'lerde %91, MSSA ve streptokoklarda ise %100 olarak saptanmıştır. Patojeni bilinmeyen hastalarda %62, patojen saptanan hastalarda ise %92 şeklinde yüksek başarı oranları saptanmıştır. Daptomisin monoterapisinde klinik başarı oranı %92 olarak saptanmıştır (41). Rehm ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise daptomisin verilen 45 hasta ve vankomisin + gentamisin verilen 43 bakteremi ve endokarditli hastanın klinik başarısı, endokardit için daptomisinde %44.4; vankomisin + gentamisin verilen grupta %32.6 olarak saptanmıştır. Komplike bakteremide daptomisin ile %45, vankomisin + gentamisin ile %27; komplike olmayan bakteremide ise sırasıyla %60 ve %45 klinik başarı saptanmıştır. Yetmiş beş yaş üzeri hasta grubunda her iki grupta da başarı oranı düşük saptanmıştır. Sonuçta daptomisinin MRSA bakteremisinde, vankomisin + gentamisin tedavisine alternatif olarak etkili olduğu belirtilmiştir (42). Daptomisinin, vankomisine göre MRSA bakteremisinde ve endokardit tedavisinde daha güvenilir ve etkin bir tedavi olduğu söylenebilir.

Daptomisin dozları ile ilgili yapılan çalışmalarda *S. aureus* ile gelişen endovasküler infeksiyonların tedavisinde, standart dozlarla başarısızlık olduktan sonra yüksek dozlarla klinik başarı sağlanan olgu raporları bildirilmiştir. Bu raporlarda birisi otomatik kardiyak defibrilatörü ve infekte koroner stendi olan ve devamlı MSSA bakteremisi olan bir hastada dokuz gün 6 mg/kg tedaviyi taki-

ben 41 gün 12 mg/kg dozda daptomisin kullanılmış ve toksisite olmadan infeksiyon kontrol altına alınmıştır (43).

Bu çalışmaların sonucunda daptomisin (Cubicin®), komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları tedavisinde günde tek doz 4 mg/kg, *S. aureus* bakteremisi ve sağ kalp infektif endokarditi tedavisinde günde tek doz 6 mg/kg kullanılmak üzere onaylanmıştır.

Daptomisin ile ilgili olgu raporlarının çoğu diğer potansiyel etkili antibiyotik tedavileri (glikopeptid veya linezolid) ile başarısızlık gelişen hastalardaki endokardit ve bakteremi tedavisi şeklindedir. Çeşitli araştırmacılar protez kapak veya diğer implant hastalarının daptomisin ile tedavi sonuçlarını bildirmişlerdir. MRSA nedeni paravalvüler apseleri ve protez kapak endokarditli ve cerrahi kabul etmeyen bir hastada dokuz gün vankomisin, takiben iki gün linezolid kullandıktan sonra bakteremi devam ettiği için 6 mg/kg daptomisin tedavisi başlanmış ve daptomisin başlandıktan sonra kan kültürleri beşinci günde negatifleşmiştir (44). Diğer bir olguda daptomisin ile persistan MRSA bakteremisi ve infekte intraaortik nabız cihazı olan bir hasta başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. İlk başlanan linezolid tedavisine ve daha sonra eklenen rifampisin tedavisine yanıt alınamayan, bakteremisi devam eden bu hastaya tedavi 6 mg/kg yükleme dozunu takiben 4 mg/kg daptomisin verilmiştir. Hasta kalp nakli geçirdikten üç gün sonra kan kültürleri negatifleşmiştir. İntraoperatif alınan cihaz kültürleri de negatif saptanmıştır (45).

Diğer bir olgu; diyaliz hastasında gelişen ve daptomisin ile tedavi başarısı sağlanan endokardit olgusudur. Bu olguda, *Corynebacterium striatum* endokarditi nedeniyle bir hafta linezolid tedavisi verilmiş, daha sonra tedavi daptomisin dozu renal fonksiyonlara göre ayarlanarak 48 saatte bir 6 mg/kg olacak şekilde değiştirilmiş ve tedaviye rifampisin eklenmiştir. Hasta 24 saat içinde klinik olarak düzelmiş ve dört gün içinde kan kültürleri negatifleşmiştir. Üç aylık takip sonrası endokardit bulguları tamamen kaybolmuştur (46).

Daptomisin 2003 yılında FDA'dan vankomisine duyarlı *E. faecalis* veya VRE türlerine etkinliği nedeniyle onay almıştır. İn vitro olarak dirençli enterokokların yanı sıra vankomisin, linezolid ve kinupristin/dalfopristin gibi ilaçlara duyarlılığı azalmış mikroorganizmalara karşı da etkili olduğu gösterilmiştir (47). Daptomisinin ciddi VRE infeksiyonlarında kullanımı ile ilgili klinik veriler bulunmaktadır. Nozokomiyal enterokok infeksiyonlarının mortalite oranları yüksektir ve tedavisi net değildir. Bu gibi hastalarda daptomisin hem etkinlik, hem yan etki azlığı hem de kullanım kolaylığı açısından tercih edilebilmektedir.

Morh ve arkadaşlarının yaptıkları CORE (Cubicin Outcomes Registry and Experience) çalışmasında enterokok bakteremili (%75.5 *E. faecium*, %24.5 *E. faecalis* etkenli) 159 hasta çalışmaya alınmıştır. Vankomisin direnci *E. faecium*'da %91, *E. faecalis*'te %23 olarak saptanmıştır. Daptomisin tedavisi öncesi olguların %59.1'ine vankomisin, %33'üne linezolid tedavisi verilmiştir. Daptomisin %17 olguda ise ilk basamak tedavide verilmiştir. *E. faecium* ile infekte hastalarda başarı oranı %87, *E. faecalis* ile infekte hastalarda %90, toplam hastalarda başarı oranı %87 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada kateterle ilişkili bakteremide daptomisin ile klinik başarı %89, diğer bakteremilerde de %89 olmuştur. Endokardit hastalarında genel başarı %89 olarak bulunmuştur. Sol kalp endokarditi olan hastalarda klinik başarı %89, sağ kalp endokarditi olan hastalarda ise %86'dır (48). Daptomisin ile olası yan etkiler 28 hastada görülmüş, bunların da sekiz tanesi ciddi yan etki olarak değerlendirilmiştir. Enterokok bakteremisinde kullanılabilecek uygun ajan olabileceği belirtilmiştir (47).

Segreti ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif analiz çalışmasında 31 hastaya infektif endokardit veya bakteremi tedavisi için 4-6 mg/kg/gün daptomisin verilmiştir. Hastaların 18'inde vankomisin, dördünde linezolid, üçünde oksasilin olmak üzere önceden tedavi alma durumu mevcutmuş. Toplam 24/31 hasta daptomisin tedavisi ile düzelmiş veya kür sağlanmış. Buna karşın yedi hasta ölmüş. MRSA'lı tüm hastalar, MSSA'lı 6/7 (%86) hasta, VRE'li 5/11 (%45) has-



tanın tedavisi şifa ile sonuçlanmış. Daptomisinin tedavi başarısı bakteremik hastalarda 16/20 (%80), endokardit hastalarında 6/9 (%67) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada daptomisin verilmesine rağmen başarısızlık ve ölüm, kan kültürlerinde pozitiflik devam eden, infeksiyon semptom ve bulguları olan hastalarda ve VRE infeksiyonu olan hastalarda saptanmıştır (49). Daptomisin kullanılan 30 VRE bakteremisinin incelendiği retrospektif bir çalışmada mikrobiyolojik kür %80, klinik başarı %59 olarak saptanmıştır. Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) II" skorunun düşük olması, daptomisin dozunun 6 mg/kg ve daha yüksek olmasının klinik başarıya eşlik ettiği gösterilmiştir. Üç hastada daptomisin ile ilişkili ateş, iki hastada orta derecede artmış kreatin kinaz seviyeleri saptanmıştır (27).

Daptomisinin enterokok etkenli kateterle ilişkili infeksiyonlarda oluşan biyofilme etkili olduğu ve vankomisine dirençli *E. faecium* ile in vitro oluşturulan biyofilmin kolonizasyonunu azaltmada vankomisin, linezolid, kinupristin/dalfopristin ve minosiklinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (50).

Gram-pozitif bir patojen ile infekte kateterle ilişkili bakteremisi olan kanser hastalarında daptomisinin etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı yakın tarihli bir çalışmada 48 saat içerisinde daptomisin alan hastaların %76'sında semptomlarda düzelme görülürken, vankomisinde bu oran %53 olmuştur (p= 0.04). Kırk sekiz saat içerisindeki mikrobiyolojik yanıt daptomisin ile %78 iken, vankomisinde %34'tür (p< 0.001). Nefrotoksisite görülme oranı istatistiksel olarak her iki grupta benzer olsa da daptomisin alan grupta nefrotoksisite vankomisin alan gruptan üç kat daha az saptanmıştır (%8'e karşı %23, p= 0.12). Genel yanıtta baktığımızda, daptomisin alan grupta %68 tedavi başarısı sağlanırken, vankomisinde bu oran %32 olarak belirlenmiştir (51).

Vankomisin özellikle ABD hastanelerinde kanser hastalarının ampirik antimikrobiyal tedavisinde uygun bir ajan değildir. Daptomisin ve linezolid en uygun iki ajandır. Linezolidin in vitro olarak VRE'ye karşı etkinliği iyidir. Ancak linezolid immünsüpresif hastalarda bakteriyostatik olması

nedeniyle tedavide önerilmemektedir. İmmünsüpresif hastalar arasında ve *S. aureus* bakteremi tedavisinde bakteriyostatik rejimlerin bakterisidal tedavilere üstün olduğunun gösterilmesine rağmen bu durum hala tartışmalıdır (6). Nötropenik hastalardaki VRE bakteremisinin tedavisinde daptomisin kullanıldığı bir çalışmada hastaların %44'ünde klinik ve mikrobiyolojik başarı sağlanmıştır. Bu çalışmada yüksek doz daptomisin tedavisi ile sonuçların daha iyiye gittiği sonucuna varılmıştır (52).

FDA tarafından vankomisin MİK direnç sınırı *E. faecalis* için 4 µg/mL olarak belirlenmiştir, fakat *E. faecium* için sınır değerleri bulunmamaktadır. Vankomisin bu tür için uygun gibi görünmemektedir. Hayvan deneyleri ve in vivo farmakodinamik parametreler bazında, VRE hastalarında diğer ilaçlara başarısızlık düşünüldüğünde veya diğer ajanlara dirençli VRE izolatlarında daptomisin eklenmesi düşünülebilir. Farklı raporlarda daptomisin monoterapi ile VRE infeksiyonunu eradike etmede başarısızlıklar olabileceği gösterilmiş ve gentamisin veya ampisilin eklendiğinde kür sağlanmıştır (16,53). Vankomisine dirençli *E. faecium* suşlarında daptomisin MİK düzeyleri de yüksek olabilir. Vankomisine dirençli *E. faecalis*, *E. faecium*, *Enterococcus durans* infeksiyonlarında tedavi sırasında artan daptomisin MİK düzeyleri (≥ 8 µg/mL) raporlanmıştır. VRE infeksiyonlarının tedavisi ile ilgili iyi planlanmış bir çalışma bulunmamaktadır (16).

### MALİYET

*S. aureus* bakteremisi ciddi bir infeksiyondur. İnfektif endokardit ve diğer metastatik derin doku infeksiyonları gibi yüksek mortalitesi olan önemli komplikasyonlar eşlik edebilmektedir. İnfektif endokardit ile birlikte olan *S. aureus* bakteremisinde intravenöz tedavi dört-altı hafta verilmelidir. Uzun süreli tedavide hastanede yatış maliyeti arttığı için alternatif tedavi yaklaşımları da düşünülmüştür. Ayaktan parenteral tedavi, hastanede stabilize olan hastalarda tedavi süresini toplum içinde tamamlayabilmek için önemli bir yöntemdir. Daptomisin bu gibi hastalarda ayaktan parenteral antibiyotik tedavisine uygun bir seçenek olabilir (54). Daptomisin ve maliyet analizi ile ilgili olarak Bhavnani ve arkadaşları

nın yaptıkları bir çalışmada, MRSA bakteremili (endokarditli olan ve olmayan) hastaların bir grubuna (n= 45) daptomisin, diğer grubuna (n= 44) vankomisin + gentamisin tedavileri verilerek maliyet etkinlikleri araştırılmıştır. Daptomisin grubunda %44.4, vankomisin + gentamisin grubunda %32 klinik başarı elde edilmiştir. Sonuçlarda vankomisin + gentamisin alan grupta tedavi başarısızlığının yanı sıra maliyet daha yüksek saptanmıştır. Çünkü vankomisinin günde iki kez infüzyonla uygulanması ve kan düzeyi takibinin yapılması, gentamisinle gelişen böbrek yetmezliğinin tedavi maliyetinin ve klinik başarısızlık gelişenlerde linezolid tedavisinin eklenmesi maliyeti artıran etmenler olarak saptanmıştır. Daptomisinin günde tek doz kullanımı maliyet açısından avantaj sağlamıştır (55). Daptomisin 30 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. İki dakikalık infüzyon şeklinde uygulanmak üzere Avrupa'da onay almıştır. Bu formu ile ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi olarak kullanılmaktadır.

Sonuç olarak; daptomisin çok ilaca dirençli gram-pozitif bakterilere karşı etkinliği ile MRSA, VRE ile gelişen bakteremi veya endokardit gibi sorunlu infeksiyonların tedavisinde iyi bir alternatif gibi görünmektedir. Bakterisidal etkili olması bu sorunlu infeksiyonların yanı sıra nötropenik hasta grubunda önemli tercih nedeni olabilir. Ayrıca, uzun süreli olabilecek tedavide uygun hastalar için günde tek doz kullanımı nedeniyle ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi için de uygun bir seçenek olabilmektedir.

#### KAYNAKLAR

- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008;36:309-32.
- Cosgrove SE, Qi Y, Kaye KS, Harbart S, Karchmer AW, Carmeli Y. The impact of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: mortality, length of stay, and hospital charges. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:166-74.
- Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36:53-9.
- Bertin M, Muller A, Bertrand X, Cornette C, Thouverez M, Talon D. Relationship between glycopeptide use and decreased susceptibility to teicoplanin in isolates of coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:375-9.
- DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:327-33.
- Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Frequency of occurrence and daptomycin susceptibility rates of gram-positive organisms causing bloodstream infections in cancer patients. *J Chemother* 2008;20:570-6.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309-17.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
- Esel D, Doğanay M, Alp E, Sümerkan B. Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish university hospital: epidemiology, microbiology and patient outcome. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:1038-44.
- Öncü S, Ozsüt H, Yıldırım A, Ay P, Cakar N, Eraksoy H, et al. Central venous catheter related infections: risk factors and the effect of glycopeptide antibiotics. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2003;2:3.
- Graninger W. Serious staphylococcal infections-cyclic lipopeptides: meeting new challenges. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:1-2.
- Derbentli Ş. Stafilokoklarda antibiyotik direnci: 2003-2004 Türkiye haritası. *ANKEM* 2005;19:54-60.
- NNIS System. 2004. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-85.
- Us E, Tekeli A, Dolapçı İ, Karahan ZC, Sancak B, Haşçelik G. Çeşitli klinik infeksiyonlardan elde edilen *Staphylococcus aureus* izolatlarında insersiyon sekansı IS256'nın biofilm oluşumu üzerine etkisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2009;62:53-7.
- Öksüz L, Gürler N. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilokok suşlarının son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklere in-vitro duyarlılık sonuçları. *ANKEM* 2009;23:71-7.
- Vergidis PI, Falagas ME. New antibiotic agents for bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:60-5.
- Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Karlowsky JA, Sahn DF, Wenzel RP. Emerging resistance among bacterial pathogens in the intensive care unit-a European and North American Surveillance study (2000-2002). *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:14.
- Grossi PA. Early appropriate therapy of gram-positive bloodstream infections: the conservative use of new drugs. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:31-4.

19. Segreti J. Empirical therapy for serious Gram-positive infections: making the right choice. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl 6):5-10.
20. Ammerlaan H, Seifert H, Harbarth S, Brun-Buisson C, Torres A, Antonelli M, et al; European Practices of Infections with *Staphylococcus aureus* (SEPIA) Study Group. Adequacy of antimicrobial treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in 9 Western European countries. *Clin Infect Dis* 2009;49:997-1005.
21. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:135-6.
22. Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the clinical and laboratory standards institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007;44:1208-15.
23. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004;42:2398-402.
24. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, et al; SENTRY Participants Group. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32:114-21.
25. Jang HC, Kim SH, Kim KH, Kim CJ, Lee S, Song KH, et al. Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. *Clin Infect Dis* 2009;49:395-401.
26. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruff BR, Ijzerman MM, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis* 2009;48:203-12.
27. Gallagher JC, Perez ME, Marino EA, LoCastro LG, Abrardo LA, MacDougall C. Daptomycin therapy for vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: a retrospective case series of 30 patients. *Pharmacotherapy* 2009;29:792-9.
28. Kern WV. Daptomycin: first in a new class of antibiotics for complicated skin and soft-tissue infections. *Int J Clin Pract* 2006;60:370-8.
29. Silverman JA, Perlmutter NG, Shapiro HM. Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2538-44.
30. Finberg RW, Moellering RC, Tally FP, Craig WA, Pankey GA, Dellinger EP, et al. The importance of bactericidal drugs: future directions in infectious disease. *Clin Infect Dis* 2004;39:1314-20. Epub 2004 Oct 7.
31. Ginsburg I. The role of bacteriolysis in the pathophysiology of inflammation, infection and post-infectious sequelae. *APMIS* 2002;110:753-70.
32. LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4665-72.
33. Smith K, Perez A, Ramage G, Gemmell CG, Lang S. Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:374-8. Epub 2008 Dec 19.
34. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*; S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. *N Engl J Med* 2006;355:653-65.
35. Sakoulas G, Eliopoulos GM, Alder J, Eliopoulos CT. Efficacy of daptomycin in experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1714-8.
36. Sakoulas G, Alder J, Thauvin-Eliopoulos C, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Induction of daptomycin heterogeneous susceptibility in *Staphylococcus aureus* by exposure to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1581-5.
37. Cui L, Tominaga E, Neoh HM, Hiramatsu K. Correlation between Reduced Daptomycin Susceptibility and Vancomycin Resistance in Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1079-82.
38. Sader HS, Becker HK, Moet GJ, Jones RN. Antimicrobial activity of daptomycin tested against *Staphylococcus aureus* with vancomycin MIC of 2 microg/mL isolated in the United States and European hospitals (2006-2008). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;66:329-31.
39. Appleman MD, Citron DM. Efficacy of vancomycin and daptomycin against *Staphylococcus aureus* isolates collected over 29 years. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;66:441-4.
40. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46:193-200.
41. Sakoulas G, Golan Y, Lamp KC, Friedrich LV, Russo R. Daptomycin in the treatment of bacteremia. *Am J Med* 2007;120:21-7.
42. Rehm SJ, Boucher H, Levine D, Champion M, Eisenstein BI, Vighiani GA, et al. Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1413-21.
43. Cunha BA, Eisenstein LE, Hamid NS. Pacemaker-induced *Staphylococcus aureus* mitral valve acute bacterial endocarditis complicated by persistent bacteremia from a coronary stent: cure with prolonged/high-dose daptomycin without toxicity. *Heart Lung* 2006;35:207-11.



44. Mohan SS, McDermott BP, Cunha BA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic aortic valve endocarditis with paravalvular abscess treated with daptomycin. *Heart Lung* 2005;34:69-71.
45. Weis F, Beiras-Fernandez A, Kaczmarek I, Sodian R, Vicol C, Reichart B, et al. Daptomycin for eradication of a systemic infection with a methicillin-resistant-*Staphylococcus aureus* in a biventricular assist device recipient. *Ann Thorac Surg* 2007;84:269-70.
46. Shah M, Murillo JL. Successful treatment of *Corynebacterium striatum* endocarditis with daptomycin plus rifampin. *Ann Pharmacother* 2005;39:1741-4.
47. Mohr JF, Friedrich LV, Yankelev S, Lamp KC. Daptomycin for the treatment of enterococcal bacteraemia: results from the Cubicin Outcomes Registry and Experience (CORE). *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:543-8.
48. Sakoulas G. Clinical outcomes with daptomycin: a post-marketing, real-world evaluation. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl 6):11-6.
49. Segreti JA, Crank CW, Finney MS. Daptomycin for the treatment of gram-positive bacteremia and infective endocarditis: a retrospective case series of 31 patients. *Pharmacotherapy* 2006;26:347-52.
50. Raad II, Hanna HA, Boktour M, Chaiban G, Hachem RY, Dvorak T, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: catheter colonization, *esp* gene, and decreased susceptibility to antibiotics in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:5046-50.
51. Chaftari AM, Hachem R, Mulanovich V, Chemaly RF, Adachi J, Jacobson K, et al. Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:182-6. Epub 2010 May 8.
52. Poutsika DD, Skiffington S, Miller KB, Hadley S, Snyderman DR. Daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in neutropenic patients. *J Infect* 2007;54:567-71.
53. Arias CA, Torres HA, Singh KV, Panesso D, Moore J, Wanger A, et al. Failure of daptomycin monotherapy for endocarditis caused by an *Enterococcus faecium* strain with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible subpopulations and evidence of in vivo loss of the *vanA* gene cluster. *Clin Infect Dis* 2007;45:1343-6.
54. Rehm S, Champion M, Katz DE, Russo R, Boucher HW. Community-based outpatient parenteral antimicrobial therapy (COPAT) for *Staphylococcus aureus* bacteraemia with or without infective endocarditis: analysis of the randomized trial comparing daptomycin with standard therapy. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1034-42.
55. Bhavnani SM, Prakhya A, Hammel JP, Ambrose PG. Cost-effectiveness of daptomycin versus vancomycin and gentamicin for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and/or endocarditis. *Clin Infect Dis* 2009;49:691-8.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Öğr. Gör. Dr. Özlem Güzel TUNÇCAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Beşevler, Ankara-Türkiye

E-posta: oguzel@gazi.edu.tr

