

GLİKOPEPTİDLER

Prof. Dr. Serhat ÜNAL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi

Son on yıl içinde gram-pozitif bakteriler (stafilokoklar, enterokoklar, piyojenik streptokoklar) giderek artan oranlarda karşılaşılan nozokomiyal patojenler haline gelmiştir. Beta-laktam antibiyotiklere dirençli stafilokoklar ve enterokoklardaki artış nedeniyle glikopeptid antibiyotikler (vankomisin ve teikoplanin) klinikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Bu grup antibiyotiklerin önemli bir kullanım alanı da nötropenik ateş tedavisidir. Gerek esas olarak gram-negatif bakteriler dikkate alınarak başlanan tedavi protokollerinin takibi sırasında; tedavi yanıt-sızlığında empirik olarak başlanması, gerek kültür sonuçlarına göre tedavi düzenlemeleri ile glikopeptid antibiyotikler bu grup hastaların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca son yıllar içerisinde febril nötropenide izole edilen etken mikroorganizmaların pek çok merkezde sıklıkla gram-negatif mikroorganizmalardan gram-pozitif mikroorganizmalara kayması ile glikopeptid antibiyotiklerin bu tür hastaların başlangıç empirik antibiyotik tedavilerinde de sıklıkla kullanılmasına neden olmuştur. Bu bölümde mevcut glikopeptid antibiyotikler vankomisin ve teikoplanin etki mekanizmaları, antimikrobiyal aktivite, direnç gelişimi, kullanımları ve yan etkileri yönleriyle gözden geçirilmiştir.

Vankomisin, ilk kez Borneo topraklarında bulunan *Streptomyces orientalis*'den izole edilmiştir. Teikoplanin ilk olarak 1978'de tanımlanan ve 1984'den beri klinik çalışmalarda kullanılan bir glikopeptid antibiyotiktir. *Actinoplanes teichomyceticus*'dan elde edilmiştir. Hem yapı hem de antimikrobiyal aktivite yönünden vankomisine benzer.

KİMYASAL YAPI ve ETKİ MEKANİZMASI

Vankomisin moleküler ağırlığı yaklaşık 1500 dalton olan trisiklik polipeptiddir. Yapısal formülü, X-ışın

çalışmaları ile gösterilmiştir. İki klorürlenmiş beta-hidroksi tirozin, 3 fenil-glisin kökü taşır. Fenil-glisin köklerinden biri glukoz ve özel bir amino şeker olan "vancosamine"den oluşan bir disakkarid ile değişmiştir. Teikoplanin birbirine benzeyen 5 glikopeptidden oluşan kompleks bir moleküldür.

Hem vankomisin hem de teikoplanin gram-pozitif bakterilerin hücre duvarını oluşturan peptidlerin terminal D-Ala-D-Ala dizisine bağlanarak transglikozilasyon reaksiyonunu ve peptidoglikan oluşumunu inhibe eder. Teikoplanin ve vankomisin büyük polar moleküllerdir. Çoğalmakta olan bakteriler üzerinde bakterisidal etki gösterirler. Gram-negatif bakterilerin lipid membranından penetre olamadıkları için bu mikroorganizmalar üzerinde etkili değildirler.

ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE

Vankomisin esas olarak gram-pozitif bakteriler üzerinde etkilidir. Hem *S. aureus* hem de *S. epidermidis* vankomisinin bakterisidal etkisine çok duyarlıdır. 1-5 mg/L (hatta daha düşük) düzeyindeki konsantrasyonlar bu mikroorganizmaları öldürmek için yeterlidir. Bu düşük konsantrasyonlarda bile metisiline dirençli suşların çoğu üzerinde inhibitör etkisi vardır. Az sayıda suş 10-20 mg/L'de inhibe olur. Suşların yaklaşık %20'sinde otolizinlerdeki defekt nedeniyle vankomisinin bakterisidal etkisine rölatif tolerans gözlenir. *S. epidermidis* tarafından üretilen ve yabancı cisimlere yapışan slime, vankomisinin mikroorganizmaların bulunduğu bölgeye penetrasyonunu engelleyebilir, bakterisidal etkiye tolerans gelişiminden ve tedavi başarısızlığından sorumlu olabilir. *Staphylococcus haemolyticus* vankomisine rölatif direnç gösterir (MIC= 8 mg/L, MBC= 12 mg/Y). *Streptococcus pyogenes*, B grubu streptokoklar, *Corynebacterium jeikeium* suşları, *S. pneumoniae* (penisiline dirençli suşlar dahil) ve *Clostridium*

difficile vankomisine çok duyarlıdır. *L. monocytogenes*, anaerobik ve mikroaerofilik streptokoklar, *Clostridia* (*C. perfringens* dahil), *B. anthracis*, *Actinomyces*, laktobasiller, difteroidler, *C. diphtheria* ve *N. gonorrhoeae* genellikle duyarlıdır. *S. viridans*, *S. bovis*, *S. agalactiae*, *Enterococcus faecalis* serumda ulaşılabilen konsantrasyonlarda inhibe olur. Ancak 100 mg/L altındaki konsantrasyonlarda enterokok suşlarını öldürmek hemen hemen imkansızdır. Vankomisin, streptomisin ya da gentamisin ile kombine edildiğinde enterokokların yaklaşık %40-70'i üzerinde sinerjistik bakterisidal etki ortaya çıkar. Yüksek derecede gentamisin direnci gösteren enterokok suşları (MIC > 500 mg/L) hariç vankomisin + gentamisin kombinasyonu serumda ulaşılabilen konsantrasyonlarda hemen her zaman bakterisidaldir. Vankomisine dirençli *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. gallinarum*, *Pediococcus* ve *Leuconostoc* suşları saptanmıştır. Vankomisin ve teikoplanine yüksek derecede direnç gösteren *E. faecium* suşlarında diğer gram-pozitif mikroorganizmalara transfer edilebilen plazmidler gösterilmiştir. Vankomisin, pH 6.5-8 arasında antibakteriyel etki yönünden stabildir. Bazı *N. gonorrhoeae* suşları vankomisine çok duyarlıdır ve vankomisin içeren selektif media (Thayer-Martin gibi) kullanıldığında üremezler. *Flavobacterium*, *meningosepticum* ve bazı *N. gonorrhoeae* suşları 16-25 mg/L arasında duyarlıdır. Diğer gram-negatif basiller, mikobakteriler, funguslar ve *Bacteriodes* vankomisine duyarlı değildir. Yapılan çalışmalar *Borrelia burgdorferi* suşlarının 0.5-2 mg/L gibi düşük konsantrasyonlarda vankomisinle inhibe olduğunu, biraz daha yüksek konsantrasyonlarda ise öldüğünü ve düşük konsantrasyonlarda vankomisin bu mikroorganizma üzerindeki etkisinin penisilin G'ye sinerjistik olduğunu göstermiştir.

Teikoplanin *Staphylococcus aureus*, koagülaz-negatif stafilokoklar, streptokoklar (A ve B grubu, viridans grubu, pnömokoklar) ve enterokoklar gibi gram-pozitif bakteriler üzerinde etkilidir. Gram-pozitif mikroorganizmaların çoğuna karşı in vitro aktivitesi vankomisininkine eşdeğerdir. *S. aureus* için MIC değerleri genellikle 2 mg/L'nin altındadır. Fainstein ve arkadaşlarının 165 klinik izolat üzerinde yaptıkları bir çalışma sonucunda penisiline duyarlı *S. aureus* suşlarının MIC₉₀ değerinin penisilin ya da metisiline dirençli suşlarından 15 kat daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ancak daha sonraki çalışmalar bunu destekler nitelikte sonuç vermemiştir ve teikoplaninin hem MRSA (metisilin dirençli *S. aureus*) hem de MSSA (metisilin duyarlı *S. aureus*)

suşları üzerindeki etkinliğinin aynı olduğu kabul edilmektedir. Teikoplanin, *S. aureus* suşlarının çoğuna karşı vankomisine eşdeğer ya da biraz daha üstün aktiviteye sahiptir.

Koagülaz-negatif stafilokok suşlarının teikoplanine duyarlılığı değişkendir. Teikoplanin için ortalama MIC değerleri 2-4 mg/L arasındadır ve vankomisininkine oranla biraz daha yüksektir. *S. haemolyticus* teikoplanine en dirençli olan koagülaz-negatif stafilokok türüdür. Bannerman ve arkadaşları tarafından incelenen *S. haemolyticus* suşlarının %34'ünde teikoplanin için MIC₉₀ değerinin ≥ 16 mg/L olduğu bildirilmiştir. Teikoplaninin *S. epidermidis* suşlarının çoğu üzerinde vankomisine yakın aktivite gösterdiği kabul edilmektedir. Ancak vankomisin metisiline duyarlı ve dirençli *S. epidermidis* suşları üzerinde teikoplanine oranla 2 kat daha aktif olduğunu bildiren yayınlar da vardır.

Teikoplanin, streptokoklar ve enterokoklar üzerinde vankomisinden daha etkilidir. Nonenterokokal streptokoklarda teikoplanin için MIC₉₀ değeri vankomisininkinin yarısı kadardır. Enterokoklarda ise teikoplanin MIC₉₀ değeri daha değişkendir (teikoplanin MIC₉₀ = 0.2-3.1 mg/L, vankomisin MIC₉₀ = 1.5-4.0 mg/L). Teikoplanin MIC değerinin 5-10 katı konsantrasyonlarda stafilokokların çoğu ve streptokoklara karşı bakterisidal aktivite gösterir. Duyarlı enterokoklar üzerinde vankomisinden 2-4 kat daha aktif olmasına karşın bakterisidal değildir.

Corynebacteria (*C. jeikeium* dahil) ve *Listeria* türleri gibi aerobik gram-pozitif basiller teikoplanine duyarlı olmakla birlikte bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda teikoplanin kullanımıyla ilgili yeterli klinik deneyim yoktur. Peptostreptokoklar ve anaerobik basiller de (*Clostridium* türleri, *Propionibacterium acnes* gibi) teikoplaninin etki spektrumuna dahildir. Özellikle *Clostridium difficile* üzerindeki etkisi klinik önem kazanmıştır.

Vankomisin 30 yıldan daha uzun bir süredir klinik kullanımda olmasına rağmen önemli bir direnç gelişimi olmamıştır. Ancak 1985 yılından bu yana özellikle İngiltere ve Fransa olmak üzere değişik Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nden vankomisine dirençli bakteriler bildirilmeye başlanmıştır. *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Erysipelothrix* kalıtsal özellikleri nedeniyle glikopeptid antibiyotiklere dirençli olan gram-pozitif bakterilerdir. Bazı enterokok ve stafilokok suşlarında ise kazanılmış direnç söz konusudur.

Stafilokok suşlarında direnç henüz klinik olarak problem teşkil edecek düzeyde değildir ve mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Enterokoklarda vankomisin direnci üç değişik gruptur. Bir grubunda bakteriler hem vankomisin hem de teikoplanine dirençlidir (Van A). Diğer iki grupta direnç sadece vankomisinedir (Van B ve Van C teikoplanine duyarlı). Vankomisine dirençli enterokoklarda yeni bir D-ala-D-ala ligase enzimi gösterilmiştir. Bu enzim peptidoglikan öncül molekülünün D-ala-D-ala distal ucunun yapısını değiştirir, böylece vankomisin artık buraya bağlanamaz. Yeni enzimin sentezini sağlayan gen bir grup bakteride plazmid üzerinde (Van A), bir grup bakteride ise hücre kromozomları üzerinde (Van B, Van C) gösterilmiştir.

S. aureus, koagülaz-negatif stafilokoklar ve enterokoklarda (özellikle *E. faecium*) teikoplanin direnci tanımlanmıştır. Kaatz ve arkadaşları tarafından *S. aureus* endokarditi nedeniyle teikoplanin tedavisi verilen bir hastada tedavi altında teikoplanine direnç geliştiği bildirilmiştir (konstitütif direnç). Leclerq ve arkadaşları tarafından da 2 *E. faecium* izolatında plazmid aracılığıyla transfer edilen yüksek derecede vankomisin direnci ve teikoplanin direnci tanımlanmıştır (Van A fenotipi). Hem vankomisin hem de teikoplanin *S. aureus* üzerinde in vitro aktiviteye sahiptir. Ancak her iki ilaca da dirençli suşlar teikoplanin kullanımı sırasında daha kolay seleksiyona uğramaktadır. Vankomisinin aksine teikoplanin tedavisi alan hastalarda teikoplanine dirençli *S. aureus* suşlarının ortaya çıktığı saptanmıştır. Vankomisine dirençli enterokok suşlarının çoğu teikoplanine dirençli, yalnızca bir kısmı duyarlıdır (Van B ve Van C fenotipi).

Hollanda'da yapılan bir çalışmada 1985 yılında izole edilen 100 koagülaz-negatif stafilokokun hem vankomisin hem de teikoplanine duyarlı olduğu, 1994 yılında izole edilen 106 koagülaz-stafilokok suşundan ise yalnızca 87'sinin teikoplanine duyarlı olduğu saptanmıştır (hepsi vankomisine duyarlı, 19 suşta teikoplanine intermediate direnç). Duyarlılık sonuçları karşılaştırıldığında (E test) 9 yıllık dönemde koagülaz-negatif stafilokokların teikoplanine duyarlılığında belirgin bir azalma olduğu, vankomisine duyarlılıkta ise değişme olmadığı belirlenmiştir.

İn vitro koşullarda teikoplanin ve aminoglikozidlerin sinerjik etki gösterdiği bilinmektedir (özellikle bazı *S. aureus* ve *S. epidermidis* suşları üzerinde). Ancak *E. faecalis* ve *E. faecium* için bu tür bir sinerjinin sözkonusu olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur.

FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER

Vankomisin steril distile suda çözüldükten sonra 100-250 mL %5 dekstroz ya da %0.9 NaCl içinde en az 60 dakikada yavaş IV infüzyonla verilmelidir. Hızlı ya da bolus tarzında verilmesi (özellikle 1 g doz kullanıldığında) bazofillerden ve mast hücrelerinden histamin salınımına ve buna bağlı red-man (red-neck) sendromuna, anafilaktoid reaksiyonlara, hipotansiyona ve kardiyak arreste neden olabilir. Antihistaminikler histamin salınımını engelleyebilir. Bu yan etkiyi azaltmak için 20 mg hidrokortizon infüzyonlara eklenebilir. Ancak steroid-vankomisin karışımı yüksek konsantrasyonlarda presipite olacağı için aynı IV yoldan beraber infüze edilmemeleri gerekir. IM injeksiyonu ağırlıdır ve emilimi güvenilir değildir. Bu nedenle kullanılmaz. Kolonda inflamasyonun olduğu durumlarda bile vankomisinin gastrointestinal kanaldan emilimi çok azdır. Ağır clostridial enterokolit için oral yoldan kullanıldığında nontoksiktir.

Vankomisinin tamamına yakını glomerüler filtrasyon yoluyla atılır. Çok az bir kısmı karaciğerde metabolize edilir ve aktif formda safraya geçer. Verilen dozun %80-90'ı 24 saat içinde idrara geçer. Yarı ömürü böbrek fonksiyonları normal olan kişilerde 6-8 saattir. Anürik hastalarda 9 güne kadar uzar ve 1 g tek dozdan sonra 21 gün süreyle serumda saptanabilir. %10-55 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Menenjitli olmayan hastalarda beyin-omurilik sıvısına (BOS) geçmez. Ancak menenjitli hastaların çoğunda (hepsinde değil) BOS'da bakterisidal düzeylere ulaşır (< 1-7 mg/L). Kırksekiz saatlik tedaviye rağmen klinik cevap gözlenmeyen menenjitli hastalarda intratekal verilebilir (3-5 mg).

Vankomisinin intravenöz dozu böbrek fonksiyonları normal olan kişilerde 2 x 1 g (2 x 15 mg/kg/gün) veya 4 x 500 mg (4 x 6.5-8 mg/kg/gün)'dür. Genel durumu çok kötü, böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda (özellikle obez hastalarda ya da menenjitte) infeksiyon kontrol altına alınana kadar 2-3 gün süreyle 3 x 1 g/gün dozunda IV verilebilir. Doz ayarlaması gerçek vücut ağırlığına göre yapılır. Morbid obezitesi ve çok ağır infeksiyonu olan kişilerde daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulur. Bu durumda ayarlama total vücut ağırlığı, kreatinin klirensi ve serum düzeyi takibine göre yapılır. 5-10 µg/mL vadi düzeyleri tedavi için yeterlidir. Tepe düzeyleri 30-40 µg/mL'yi aşmamalıdır. *C. difficile* kolitinde 4 x 125-500 mg/gün (7-10 gün) dozunda oral verilir.

Teikoplanin gastrointestinal kanaldan absorbe edilemez. IV ya da IM yoldan uygulanabilir. Vankomisin aksine hızlı intravenöz infüzyonu takiben histamin salınımına bağlı kutanöz reaksiyonlara neden olmaz ve önemli bir yan etkisi olmaksızın intravenöz bolus (5 dakikada) şeklinde verilebilir. Klinik çalışmaların çoğu 3 mg/kg/gün (200 mg/gün) ve 6 mg/kg/gün (400 mg/gün) dozlarında yapılmıştır. Ancak son yıllarda çeşitli endikasyonlarda yüksek doz (12-30 mg/kg/gün) kullanımı da yaygınlaşmaya başlamıştır. IM enjeksiyonu takiben biyoyararlanım %90'dır ve tepe plazma konsantrasyonuna 2 saat sonunda ulaşılır.

İnflame olmayan meninkslerden beyin-omurilik sıvısına geçişi iyi değildir.

Teikoplanin esas olarak böbrekler yoluyla atılır ve vücutta önemli oranda metabolize edilmez. Tek bir intravenöz enjeksiyonu takiben ilacın vücuttan tamamen atılması 35 gün kadar sürer. Terapötik serum düzeylerine ulaşıldıktan sonra günde tek doz kullanımla plazma eliminasyon yarı ömrü ortalama 47 saattir. Böbrek yetmezliğinde yarı ömrü uzar. Böbrek yetmezliği olgularında değişik doz uygulamaları önerilmektedir.

Teikoplanin tedavisine idame dozu ile başlandığında "steady state" serum konsantrasyonlarına ulaşması 6-8 gün alır. Bu nedenle tedavinin ilk günü 400-800 mg'lık bir yükleme dozu verilmesi önerilmektedir. Hayati tehlike taşıyan infeksiyonlarda yükleme dozları 4. güne kadar tekrar edilebilir.

YAN ETKİLER

Vankomisinin en sık rastlanan yan etkileri; ateş, titreme ve infüzyon yerinde flebittir. İlaç fazla sıvıyla, yavaş infüzyonla verildiğinde bu etkiler daha nadir görülür. Özellikle 1 g IV dozun hızlı verilmesini takiben baş, boyun, toraks bölgelerini içine alan redman ya da red-neck (flushing) sendromu görülebilir. Bunun lokal hiperosmolariteye sekonder histamin salınımına bağlı olduğu, allerjik hipersensitivite reaksiyonu olmadığı düşünülmektedir. Hastaların %4-5'inde hipersensitiviteye bağlı makülopapüler ya da diffüz eritematöz döküntü gelişebilir ve böbrek yetmezliği olan hastalarda ilacın kesilmesini takiben haftalarca sürebilir. Steroid ya da antihistaminik tedavisine cevap gözlenebilir. Özellikle cerrahi sırasında hızlı IV infüzyonu takiben şok gelişebilir. Reversible lökopeni, trombositopeni, eozinofili ve lakrimasyon nadiren bildirilen yan etkilerdir. IV vankomisin kullanımını takiben gelişen *C. difficile* koliti olguları vardır.

Vankomisinin diğer önemli bir yan etkisi nörotoksisitedir. Vankomisine bağlı nörotoksiste kendini 8. sinir (işitme) hasarı ve işitme kaybı ile gösterir. Tininitus ve yüksek tonlarda işitme kaybı ilk bulgudur. Serum konsantrasyonu 30 mg/L'nin altında tutulursa nadiren görülür. Genellikle 80 mg/L ve üzerinde ortaya çıkar. İlacın kesilmesini takiben işitmede düzelme olabilir. Ancak işitme kaybı genellikle progresif ve kalıcıdır. Yeni (daha saf) vankomisin preparatları ile nefrotoksiste sık görülmez, sık tekrarlayan kullanım öyküsü, yüksek dozlara ulaşma ve aminoglikozidlerle kombine kullanım olmadığı sürece genellikle reversibldir. Nefrotoksisteyi önlemek için parenteral yoldan yüksek dozda vankomisin kullanımından kaçınılması ve diğer nefrotoksik ilaçlarla beraber kullanıldığında serum düzeylerinin yakın takibi gerekir. Özellikle aminoglikozidler ve etakrinik asit nefrotoksiste riskini artırır.

Teikoplanin terapötik dozlarda genel olarak iyi tolere edilen bir antibiyotiktir (ortalama yan etki insidansı %6-13). Avrupa'da yapılan çeşitli çalışmalarda teikoplanin kullanılan toplam 3337 olgu gözden geçirildiğinde yan etki insidansının oldukça düşük olduğu saptanmıştır (%10). Yan etkilerin doza bağımlı olduğu ve 6 mg/kg/gün üzerindeki dozlarda yan etki insidansında belirgin artış olduğu dikkat çekicidir. En sık görülen yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı (%2.8) ve kutanöz reaksiyonlardır (genellikle ateşin eşlik ettiği makülopapüler döküntü; %2.4). Kutanöz reaksiyonların mekanizması henüz anlaşılammıştır. Sahai ve arkadaşları tarafından teikoplaninin 15 mg/kg/gün gibi yüksek dozlarda bile histamin salınımına neden olmadığı gösterilmiştir. Teikoplanin kullanan hastaların %2'sinde karaciğer fonksiyon testlerinde geçici bozulma olabilir. ≥ 12 mg/kg/gün teikoplanin kullanılarak yapılan çalışmalarda hastaların %28-33'ünde ilaca bağlı ateş ve döküntü gelişmiştir.

Teikoplanin kullanımını sırasında en sık karşılaşılan hematolojik yan etki eozinofilidir. Az sayıda nötropeni ve trombositopeni olgusu bildirilmiştir. Teikoplanine bağlı hipersensitivite reaksiyonlarının başlıcaları anafilaktoid reaksiyonlar, bronkospazm, cilt döküntüsü ve ilaç ateşidir.

Teikoplanin ile vankomisin arasında allerjik krosreaktivite olup olmadığı henüz açıklık kazanmamıştır. Vankomisin ile daha önceden mukokutanöz reaksiyonları olan hastaların teikoplanini iyi tolere ettiğini bildiren yayınların yanısıra allerjik krosreaktivite gözlemlendiğini bildiren yayınlar da vardır. Yarı ömrünün uzun olması nedeniyle vankomisin ile

ciddi hipersensitivite reaksiyonu gözlenen bir hastada teikoplanin kullanımından kaçınılması uygundur. Teikoplanine bağlı red man sendromu ya da anfilaktoid reaksiyon insidansı çok düşüktür. Bulantı, kusma, ishal, baş dönmesi ve titreme teikoplaninin diğer nonspesifik yan etkileridir.

KAYNAKLAR

1. Bannerman TL, Wadiak DL, Kloos WE. Susceptibility of *Staphylococcus* species and subspecies to teikoplanin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1919-30.
2. Beckers B, Broderson HP, Stolpmann RM, et al. Efficacy and pharmacokinetics of teikoplanin in haemodialysis patients. *Infection* 1993;21:71-80.
3. Bodey G. Oral prophylaxis in protected environment units: Effect of nonabsorbable and absorbable antibiotics on fecal flora. *Antimicrob Agents Chemother* 1972;1:343-7.
4. Cunha BA. Vankomisin. *Med Clin North Am* 1995;79:817-31.
5. Ena J, Dick RW, Jones RN, et al. The epidemiology of intravenous vankomisin usage in a University Hospital: A 10-year study. *JAMA* 1993;269:598-602.
6. Falcoz C, Ferry N, Pozet N, et al. Pharmacokinetics of teikoplanin in renal failure. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:497-502.
7. Fekety R, Silva J, Kauffman C, et al. Treatment of *C. difficile* antibiotic associated colitis with oral vankomisin: Comparison of two dosage regimens. *Am J Med* 1989;86:15-9.
8. Kaatz GW, Seo SM, Dorman N, Lerner SA. Emergence of teikoplanin resistance during therapy of *Staphylococcus aureus* endocarditis. *J Infect Dis* 1990;162:103-8.
9. Kaplan AH, Gilligan PH, Facklam RR. Recovery of resistant enterococci during vankomisin prophylaxis. *J Clin Microbiol* 1988;26:126-8.
10. Leclercq R, Deriot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid mediated resistance to vankomisin and teikoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988;319:157-61.
11. Mederski-Samoraj BD, Murray BE. High level resistance to enterococci in clinical isolates of staphylococci. *J Infect Dis* 1983;147:751-7.
12. Sahai J, Healy DP, Shelton MJ, Miller JS, Ruberg S, Polk R. Comparison of vankomisin and teikoplanin-induced histamine release and "red man" syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:765-9.
13. Trautmann M, Wiedeck H, Ruhnke M, Oethinger M, Marre R. Teikoplanin: 10 years of clinical experience. *Infection* 1994;22:430-6.
14. Uttley AC, Collins CH, Naidoo J, et al. Vankomisin resistant enterococci. *Lancet* 1988;1:57-8.
15. Wood MJ. The comparative efficacy and safety of teikoplanin and vankomisin. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:209-22.

