

BÖLÜM 21

OKSAZOLİDİNONLARA VE DAPTOMİSİNE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Azize YETİŞGEN¹

Giriş

Oksazolidinonlar güçlü gram pozitif etkinliğe sahiptir. Bu grubun kullanım onayı alan ilk üyesi olan Linezolid protein sentez inhibisyonu yaparak etki gösterir. Bakteriyel ribozomda 70 S oluşumunu engeller ve 50 S alt birimine bağlanır. Diğer antibiyotikler ile çapraz direnç göstermemesi önemlidir. Grubun diğer üyeleri olan Tedizolid, Radezolid ve Sutezolid henüz yaygın kullanılmayan güçlü etkinliğe ve daha düşük direnç potansiyeline sahip olmaları ile bilinirler. Daptomisin yine güçlü gram pozitif etkinliğe sahip siklik bir lipo peptid antibiyotiktir. Kitabın bu kısmında oksazolidinonlara ve Daptomisine karşı yıllar içerisinde gelişen direnç mekanizmalarından bahsedilecektir.

Oksazolidinonlara direnç gelişimi

Linezolid, streptokoklar, enterokoklar (Vankomisin dirençli enterokoklar dahil), koagülaz negatif stafilokoklar, metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), bazı gram negatif anaerobik türler ve *Mycobacterium tuberculosis* dahil olmak üzere etkili bakteriyostatik bir antibiyotiktir (1,2).

Tedizolid (eski adı ile torezolid) 2014 yılında FDA onayı alan en önemli linezolid türevidir. Test edilen tüm bakterilere karşı etkinliği linezolidten en az dört kat fazla bulunmuştur (2). Tedizolidin yapısal farklılığından dolayı özellikle *S.aureus* için linezolide direnç gelişiminden etkilenmez.

Radezolid; H.influenza ve M.catarrhalis gibi güç üreyen gram negatif bakterilere karşı etkili olduğu gibi Tedizolid ile beraber linezolide dirençli gram pozitif bakterilere de etkindir.

¹ Uzm. Dr., Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, azizegokhan@windowslive.com

sek MİK değerlerine ulaşılabilir (23,24,29,36-38). daptomisin'e direnç gelişiminde potansiyel etkili bazı mutasyonlar saptanmış olup işlevleri tam olarak belirlenmiş değildir ve daha fazla çalışma yapılmalıdır. Literatürde yer alan potansiyel direnç mutasyonları; GdpP (yybT) tarafından kodlanır), membran stres yanıtı ile ilişkili siklik dinükleotit fosfodiesteraz (39.40), GshF, bir glutasyon sentaz, YvlB, varsayılan bir LiaFSR yolu hedef proteini, MdpA çoklu ilaç direnci pompası (39). Nükleik asit metabolizmasında ve sinyal iletiminde rol alan, fosfohidrolaz aktivitesine sahip, HD alanı içeren ve işlevi tam olarak bilinmeyen bir protein, serin ve fosfolipit biyosentezine yardımcı olabilen bir zar proteini, muhtemelen hücre yapışmasına yardımcı olan adezin alanına sahip bir protein, EamA benzeri bir taşıyıcı aile alanına sahip bir zar proteininde direnç gelişimi ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (41). Daptomisin'e dirençli enterokokların ortaya çıkması; uzun süre daptomisin'e maruz kalınması, uygun süre ve dozda kullanılmaması, yeterli plazma konsantrasyonuna ulaşamaması olarak özetlenebilir. Yine invitro gentamisin'e yüksek oranda direncin daptomisin MİK değerini yükselttiği ve kombinasyon tedavisi ile etkinliğin artırılabilceği belirtilmiştir (42). Tabi yüksek doz daptomisin ve kombinasyonların olası yan etkileri, nefrotoksitesi vs de akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Usluer G, Linezolid. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Ed), *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri;2017; sayfa : 325-327
2. Ntokou E, Vester B, Resistance to linezolid, Douglas L. M (Ed), *Antimicrobial Drug Resistance Mechanisms of Drug Resistance*, 2nd ed. Springer; 2017; page:319-332
3. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *The Lancet*. 2001;358(9277):207-8. doi:10.1016/S0140-6736(01)05410-1. S0140-6736(01)05410-1 [pii]
4. Arias CA, Vallejo M, Reyes J et al. Clinical and microbiological aspects of linezolid resistance mediated by the cfr gene encoding a 23S rRNA methyltransferase. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008;46(3):892-896. doi:10.1128/JCM.01886-07. JCM.01886-07 [pii].
5. Swoboda S, Fritz S, Martignoni ME et al. Varying linezolid susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates during therapy: a case report. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;56(4):787-9. doi:10.1093/jac/dki318
6. Stefani S, Bongiorno D, Mongelli G et al. Linezolid resistance in *Staphylococci*, *Pharmaceuticals*,2010,3(7).1998-2006;https://doi.org/10.3390/ph3071988
7. Miller K, Dunsmore CJ, Fishwick CW et al. Linezolid and tiamulin cross-resistance in *Staphylococcus aureus* mediated by point mutations in the peptidyl transferase center. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008;52(5):1737-42. doi:10.1128/AAC.01015-07. AAC.01015-07 [pii].
8. Bendel JK, Cattoir V, Hegstad C, et al. Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature. *Drug Resistance Updates*.2018;40:25-39 .doi:10.1016/j.drug.2018.10.002
9. LiuY, Wang Y, Wu C, et al. First report of the multidrug resistance gene cfr in *Enterococcus faecalis* of animal origin, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56(3): 1650-1654. doi:10.1128/AAC.06091-11
10. Almeida LM, Gaca A, Bispo PM, et al. Coexistence of the Oxazolidinone Resistance Associated Genes cfr and oprA in *Enterococcus faecalis* From a Healthy Piglet in Brazil. *Frontiers in*

- Public Health*. 2020;24(8):518. doi: 10.3389/fpubh.2020.00518
11. Mendes RE, Deshpande LM, Castanheira M, et al. Evolving linezolid resistance mechanisms in a worldwide collection of enterococcal clinical isolates: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.2018;73(9):2314/2322. <https://doi.org/10.1093/jac/dky188>
 12. Bender JK, Fleige C, Lange D, et al. Rapid emergence of highly variable and transferable oxazolidinone and phenicol resistance gene *optrA* in German Enterococcus spp. clinical isolates, *International Journal of Antimicrobial Agents* . 2018;52(6): 819-827. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.09.009
 13. Cavaco LM, Korsgaard H, Kaas RS, et al. First detection of linezolid resistance due to the *optrA* gene in enterococci isolated from food products in Denmark, *Journal of Global Antimicrobial Resistance* .2017; 9 :128-129. doi:10.1016/j.jgar.2017.04.001
 14. Mendes RE, Hogan PA, Jones RN, et al. Surveillance for linezolid resistance via the Zyvox(R) Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) programme (2014): evolving resistance mechanisms with stable susceptibility rates. *Journal of Antimicrobial and Chemotherapy*. 2016;71(7): 1860-1865. doi:10.1093/jac/dkw052
 15. Klare I, Fleige C, Geringer U et al. Increased frequency of linezolid resistance among clinical Enterococcus faecium isolates from German hospital patients. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*.2015;3(2): 128-131. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2015.02.007>
 16. Arman D, Sezer B.E, Lipopeptit Antibiyotikler, Wilke Topçu A (Ed), *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri; 2017:sayfa:320
 17. Nannini E, Murray E.B, Arias A.C. Resistance or decreased susceptibility to glycopeptides, daptomycin, and linezolid in methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Current Opinion in Pharmacology*.2010;10(5):516-521. doi:10.1016/j.coph.2010.06.006
 18. Capone A , Cafiso V , Campanile F, et al. In vivo development of daptomycin resistance in vancomycin-susceptible methicillin-resistant Staphylococcus aureus severe infections previously treated with glycopeptides. *European Journal of Clinical Microbiology and Infection Dissease*. 2016 ;35(4):625-31.doi:10.1007/s10096-016-2581-4
 19. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical breakpoints - breakpoints and guidance. Available from:https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.xlsx. (Accessed 15th December 2022).
 20. Shariati A, Dadashi M, Chegini Z, et al. The global prevalence of daptomycin, Tigecycline, Quinupristin/Dalfopristin, and linezolid-resistant Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci strains: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2020;9: 56. doi: 10.1186/s13756-020-00714-9
 21. Shukla BS, Shelburne S, Reyes K, et al. Influence of Minimum Inhibitory Concentration in Clinical Outcomes of Enterococcus faecium Bacteremia Treated With daptomycin: Is it Time to Change the Breakpoint? *Clinical Infection Diseases*. 2016;62: 1514-1520.doi:10.1093/cid/ciw173
 22. Bender JK, Cattoir V , Hegstad C, at al. Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature. *Drug Resistance Updates*. 2018;40:25-38. doi:10.1016/j.drup.2018.10.002
 23. Arias CA, Panesso D, McGrath DM et al. Genetic basis for in vivo daptomycin resistance in enterococci. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(10): 892-900. doi:10.1056/NEJ-Moa1011138
 24. Mishra NN, Bayer AS, Tran TT, et al. daptomycin resistance in enterococci is associated with distinct alterations of cell membrane phospholipid content. *PLoS One*, 7 (2012), p. e43958. doi: 10.1371/journal.pone.0043958
 25. Steed ME, Vidailac C, Rose WE, et al. Characterizing vancomycin-resistant Enterococcus strains with various mechanisms of daptomycin resistance developed in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2011;55: 4748-4754.

doi:10.1128/AAC.00084-11

26. Miller WR, Munita JM, Arias CA, et al. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Review of Anti-infective Therapy*.2014;12(10):1221-1236. doi: 10.1586/14787210.2014.956092
27. Panesso D, Reyes J, Gaston EP, et al. Deletion of *liaR* reverses daptomycin resistance in *Enterococcus faecium* independent of the genetic background. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015;59(12): 7327-7334.doi:10.1128/AAC.01073-15
28. Diaz L, Tran TT, Munita JM, et al. Whole-genome analyses of *Enterococcus faecium* isolates with diverse daptomycin MICs. *Antimicrobial Agents of Chemotherapy*. 2014;58(8): 4527-4534. doi:10.1128/AAC.02686-14
29. Tran TT, Munita JM, Arias CA, et al. Mechanisms of drug resistance: daptomycin resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1354: 32-53. doi:10.1111/nyas.12948
30. Tran TT, Panesso D, Gao H, et al. Whole-genome analysis of a daptomycin-susceptible enterococcus faecium strain and its daptomycin-resistant variant arising during therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013;57(1): 261-268. doi:10.1128/AAC.01454-12
31. Sinel C, Jaussaud C, Auzou M, et al. Mutant prevention concentrations of daptomycin for *Enterococcus faecium* clinical isolates. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2016;48: 449-452. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.07.006
32. Werth BJ, Steed ME, Ireland CE, et al. Defining daptomycin resistance prevention exposures in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and *E. Faecalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.2014;58(9): 5253-5261. doi:10.1128/AAC.00098-14
33. Mollerup S, Elmeskov C, Gumpert H, et al. Rapid in vivo development of resistance to daptomycin in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* due to genomic rearrangements. *FEMS Microbiology Letters*. 2022;369(1):fnac063. doi:10.1093/femsle/fnac063
34. Honsa ES, Cooper VS, Mhaisien MN, et al. *RelA* mutant *Enterococcus faecium* with multiantibiotic tolerance arising in an immunocompromised host, *American Society for Microbiology, M-Bio*.2017;8(1):e02124-16. doi:10.1128/mBio.02124-16
35. Matono T, Hayakawa K, Hirai R, et al. Emergence of a daptomycin-non-susceptible *Enterococcus faecium* strain that encodes mutations in DNA repair genes after high-dose daptomycin therapy. *BMC Research Notes*. 2016;9:197.doi:10.1186/s13104-016-2003-9
36. Munita JM, Tran TT, Diaz L, et al. A *liaF* codon deletion abolishes daptomycin bactericidal activity against vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.2013;57(6): 2831-2833. doi:10.1128/AAC.00021-13
37. Reyes J, Panesso D, Tran TT, et al. A *liaR* deletion restores susceptibility to daptomycin and antimicrobial peptides in multidrug-resistant *Enterococcus faecalis*. *Journal of Infectious Diseases*. 2015;211(8): 1317-1325. doi:10.1093/infdis/jiu602
38. Tran TT, Panesso D, Mishra NN, et al. Daptomycin-resistant *Enterococcus faecalis* diverts the antibiotic molecule from the division septum and remodels cell membrane phospholipids. *American Society for Microbiology, M-Bio*. 2013;4(4):e00281-13.doi:10.1128/mBio.00281-13
39. Miller C, Kong J, Tran TT, et al. Adaptation of *Enterococcus faecalis* to daptomycin reveals an ordered progression to resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.2013;57(11): 5373-5383. doi:10.1128/AAC.01473-13
40. Wang X, Davlieva M, Reyes J, et al. A novel phosphodiesterase of the GdpP family modulates cyclic di-AMP levels in response to cell membrane stress in daptomycin-resistant enterococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;61(3):e01422-16. doi:10.1128/AAC.01422-16
41. Palmer KL, Daniel A, Hardy C, et al. Genetic basis for daptomycin resistance in enterococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55(7): 3345-3356. doi:10.1128/AAC.00207-11
42. Pericas JM, Garcia-de-la-Maria C, Brunet M, et al. Hospital Clinic Endocarditis Study, Early in vitro development of daptomycin non-susceptibility in high-level aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecalis* predicts the efficacy of the combination of high-dose daptomycin plus ampicillin in an in vivo model of experimental endocarditis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(6): 1714-1722. doi:10.1093/jac/dkx016