

İLK PARENTERAL STREPTOGRAMİN: KİNOPRİSTİN / DALFOPRİSTİN

THE FIRST PARENTERAL STREPTOGRAMIN: QUINUPRISTIN/DALFOPRISTIN

Şafak ERMERTCAN

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Anahtar Sözcükler: Kinopristin/dalfopristin, streptogramin, Gram-pozitif bakteri infeksiyonları

Key Words: Quinupristin/dalfopristin, streptogramin, Gram-positive bacterial infections

ÖZET

Henüz Türkiye'de kullanıma girmemiş olan kinopristin/dalfopristin kombinasyonu streptogramin grubundan parenteral uygulanan ilk antibiyotiktir. Kinopristin pristinamisin IA türevi olup, streptogramin A sınıfındandır. Dalfopristin ise pristinamisin IIB'den köken alan streptogramin B sınıfı bir antibiyotiktir. Her iki komponent de bakteriyel ribozomun 50S altbirimine bağlanarak etki gösterir. İntravenöz infüzyon şeklinde uygulanan kombinasyon %30 oranında kinopristin, %70 oranında dalfopristin içerir. Kateter ile uygulama zorunluluğu, artralji ve miyalji gibi yan etkilerine rağmen kinopristin/dalfopristin *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecium*'u içeren çoklu antibiyotik direnci gösteren Gram-pozitif patojenlerin neden olduğu ciddi ve inatçı infeksiyonların tedavisinde etkili bir alternatiftir.

SUMMARY

Combination of quinupristin/dalfopristin, not in use yet in Turkey, is the first antibiotic of streptogramin A group that is parenterally applied. Quinupristin, a derivative of pristinamycin IA, is from the streptogramin A group. Dalfopristin, derived from pristinamycin IIB, is an antibiotic of the streptogramin B group. The mechanism of action of both of these two components is by binding to 50S subunit of bacterial ribosome. This combination applied by intravenous infusion includes 30% quinupristin and 70% dalfopristin. In spite of the necessity of its application by catheter and side effects such as arthralgia and myalgia, quinupristin/dalfopristin is an effective choice of antibiotic in the treatment of severe and recalcitrant infections caused by Gram-positive pathogens revealing multiple drug resistance, such as *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium*.

Henüz Türkiye'de kullanıma girmemiş olan kinopristin/dalfopristin kombinasyonu streptogramin grubundan parenteral uygulanan ilk antibiyotiktir. 1999 yılında FDA tarafından vankomisine dirençli *Enterococcus faecium*(VREF) infeksiyonlarının tedavisinde kullanılması önerilmiştir. Kinopristin/dalfopristin kombinasyonunun stafilokok ve streptokok infeksiyonlarına karşı da etkili olduğu saptanmıştır (1-4). Gram-pozitif bakteri infeksiyonlarının sıklığındaki artışa paralel olarak günümüzde bu etkenlerin antibiyotiklere gösterdikleri direnç oranlarının da yükseldiği bildirilmektedir (5-7). Tedavi seçeneklerinin sınırlı

olduğu bu grup infeksiyonlarda kinopristin/dalfopristin yeni ve etkili bir alternatiftir.

Kinopristin ve dalfopristin pristinamisinin yarısentetik türevleridir. Pristinamisin *Streptomyces pristinaespiralis*'ten elde edilen doğal bir antibiyotiktir. Suda çözünmez ve sadece ağız yoluyla uygulanabilir. Kinopristin ve dalfopristin ise suda çözünür ve parenteral uygulanır. Kinopristin pristinamisin IA türevi olup, streptogramin A sınıfındandır. Dalfopristin ise pristinamisin IIB'den köken alan streptogramin B sınıfı bir antibiyotiktir. Her bir komponent tek başına sınırlı antibakteriyel etki gösterirken,

kombinasyon halinde sinerjistik etkileşme sonucu yaklaşık 100 kat aktivite artışı gözlenir. Bu kombinasyonun yurtdışında 30:70 oranında kinopristin-dalfopristin içeren parenteral ticari preparatı (Synercid^R) bulunmaktadır (1-4, 7-9).

Etki mekanizması

Her iki komponent de bakteriyel ribozomun 50S altbirimine bağlanarak etki gösterir. Bu bağlanma geriye dönüşümsüzdür ve sonuçta stabil kinopristin-ribozom-dalfopristin kompleksi oluşur. Kinopristin aminoasıl-tRNA kompleksinin ribozoma bağlanmasını önleyerek peptid zincirinin uzamasını inhibe eder. Dalfopristin ise peptidil transferaz enzimini etkisiz hale getirir. Böylece dalfopristin protein sentezinin erken basamağını, kinopristin ise son basamağını bloke eder. Oluşan etki çoğunlukla bakteriyostatik, bazı etkenlere karşı ise bakterisidaldir (1-4, 6, 9-11).

Kinopristin/dalfopristin kombinasyonuna karşı direnç üç mekanizma ile gelişir. Bunlardan en önemlisi, plazmit aracılığı ile kazanılan ribozomal hedef değişikliğidir. 23S rRNA'daki adeninin metilasyonu ile oluşan bu değişiklik kinopristinin yanı sıra makrolit ve linkozamit direncine de neden olur. Yapısal olarak ifade ediliyorsa dalfopristin duyarlılığı bu mekanizmadan etkilenmez. Bu kökenler MLS_{B/C} olarak adlandırılır (10, 12, 13). Daha az rastlanan diğer iki direnç mekanizması ise ilacın enzimatik inaktivasyonu ve dışa atılmasıdır. Bazı stafilokok ve enterokok kökenlerinde kinopristini inaktive eden hidrolaz ve dalfopristini inaktive eden asetiltransferaz enzimleri saptanmıştır. Aktif dışa atılım mekanizması ile koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS)'da dalfopristine karşı direnç gelişimi gözlenmiştir (10, 12, 14). Kombinasyonun bir üyesine karşı direnç geliştiren bakterilerde kinopristin/dalfopristinin bakterisidal etkisi ortadan kalkar, ancak bakteriyostatik etki devam eder (2, 12, 13).

Farmakokinetik özellikleri

İntravenöz infüzyon şeklinde uygulanan kombinasyon % 30 oranında kinopristin, % 70 oranında dalfopristin içerir. Kinopristin/dalfopristin karaciğerde metabolize edildikten sonra büyük oranda safra yoluyla dışarıya atılır. İdrarla atılım oranı düşük olup % 15-19'dur. Eliminasyon yarı ömrü kinopristin için bir saat, dalfopristin için 45 dakikadır (1-4).

Kinopristin/dalfopristin intrasellüler olarak aktiftir, makrofajlarca alınır, burada ekstrasellüler konsantrasyonun 30-50 katına ulaşabilir. Proteinlere bağlanma oranı kinopristinde % 11, dalfopristinde ise % 26'dır. Santral sinir sistemi ve plasentaya geçmemektedir (2, 15).

Antimikrobiyal etkinlik

Kinopristin/dalfopristinin en önemli özelliği, bir çok antibiyotiğe dirençli Gram-pozitif bakterilere karşı etkili olmasıdır. Yapılan *in-vitro* çalışmalarda (3, 4, 7, 9, 16-23) kinopristin/dalfopristinin *Streptococcus pyogenes*, viridans streptokoklar, *Streptococcus agalactiae* ile penisilin dirençli *S. pneumoniae* kökenleri üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Kinopristin/dalfopristin streptokokların yanısıra metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) kökenleri üzerine de bakterisidal etki gösterir. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) kökenleri ile KNS kökenleri üzerine de güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (1-4, 7, 9, 16-19, 23-25).

Kinopristin/dalfopristin kombinasyonu vankomisine duyarlı *E. faecium* ve Van-A ve Van-B dirençli *E. faecium*'a karşı bakteriyostatik etkilidir. Dalfopristine karşı intrensek dirence sahip olması nedeniyle kombinasyon *E. faecalis* kökenlerine düşük düzeyde bakteriyostatik etki göstermektedir. Bu nedenle *E. faecalis* kökenleri kinopristin/dalfopristine dirençli olarak kabul edilirler (1-4, 7, 9, 16-19, 23, 24).

Kinopristin/dalfopristin pnömokok dışındaki solunum yolu patojenlerinden *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila* ve *Mycoplasma pneumoniae* üzerine etkili olduğu halde, *Haemophilus influenzae*'ye karşı yetersiz antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (2-4, 9, 18, 19).

Anaerop mikro-organizmalardan *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium acnes*, *Lactobacillus* spp., *Prevotellasp.* ve *Porphyromonas* spp., kinopristin/dalfopristine duyarlı bulunmuştur (1, 3, 4, 9, 16, 18, 19). Yapılan *in vitro* çalışmalarda *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Chlamydia trachomatis*, *C. pneumoniae*, *M. hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Listeria monocytogenes* ve *Corynebacterium jeikeium* da kinopristin/dalfopristine duyarlı bulunmuştur (1, 2, 9).

Kinopristin/dalfopristinin *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri üzerine ise antibakteriyel etkisi yoktur (2, 18).

Postantibiyotik etki

Kinopristin/dalfopristinin hem *in vitro* hem de *in vivo* koşullarda uzun postantibiyotik etki oluşturduğu gösterilmiştir. Kanda 30 dakika 5 mg/L konsantrasyonda bulunduktan sonra stafilokoklara karşı 5-7.5 saat postantibiyotik etki göstermiştir. Bu etki *S. pneumoniae* için 7.9 saat, *S. pyogenes* için ise 18 saatten fazla bulunmuştur (2, 7, 8, 18).

Klinik kullanım

Kinopristin/dalfopristin İngiltere’de deri ve yumuşak doku infeksiyonları ile hastane kaynaklı pnömoni ve *E. faecium* infeksiyonlarında başka tedavi seçeneği olmadığına kullanılmak üzere lisans almıştır. Amerika Birleşik Devletleri’nde VRFE’nin neden olduğu ciddi ve hayatı tehdit edici infeksiyonlar ile komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında, etken mikro-organizma duyarlı ise kinopristin/dalfopristin kullanılabilir (10).

Kinopristin/dalfopristinin Gram-pozitif etkenlerin özellikle de direnç taşıyanların (penisilin-dirençli pnömokoklar, MRSA ve VRFE gibi) neden olduğu komplike deri infeksiyonları, intra-abdominal infeksiyonlar, hastane kökenli pnömoni, idrar yolu infeksiyonları, kemik ve eklem infeksiyonları, endokardit, kateter ilişkili bakteriyemi ile nedeni bilinmeyen bakteriyemilerde kullanılması önerilmektedir (1, 2, 11, 26, 27).

Yapılan çalışmalarda (11, 26, 28) VRFE infeksiyonlarının tedavisinde %70 gibi yüksek bir oranda klinik başarı elde edilmiştir. Aynı şekilde MRSA ve penisilin-dirençli pnömokokların neden olduğu endokardit olgularının tedavisinde de kinopristin/dalfopristin yeterli antimikrobiyal etki göstermiştir (29, 30).

Çocuklarda kinopristin/dalfopristin kullanımına ilişkin çalışmalarda (29, 31) bakteriyel endokarditli olgularda ve organ transplantasyonu yapılmış hastalardaki infeksiyonlarda başarılı sonuçlar alınmıştır. Karaciğer veya böbrek fonksiyonları yetersiz çocuk hastalarda dahi kinopristin/dalfopristinin iyi tolere edildiği belirtilmiştir (31).

Vankomisine dirençli *E. faecium* infeksiyonlarında kinopristin/dalfopristin ampisilin, doksisisiklin, minosiklin ile kombine edilmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır (11, 32). Vankomisine dirençli *E. faecium* ventrikülitli olan bir olguya kinopristin/dalfopristin intratekal yoldan uygulanmış, uygulama sonrası kinopristin/dalfopristin ve aktif metabolitlerinin beyin-omurilik sıvısında yeterli konsantrasyonda bulunduğu gösterilmiş ve olgu başarı ile tedavi edilmiştir (33).

Doz ve uygulama

Kinopristin/dalfopristin kombinasyonunun % 5 glikoz veya dekstroz solüsyonu içinde, en az 60 dakika süreyle, periferik veya santral venöz kateterden infüzyon şeklinde uygulanması önerilmektedir. Ciddi hastane kaynaklı infeksiyonların tedavisinde kinopristin/dalfopristin 8-12 saat arayla 7.5 mg/kg dozda, 7-10 gün kullanılmalıdır. *Streptococcus pneumoniae* pnömonisi ve alt ekstremitte erizipeli tedavisinde kinopristin/dalfopristinin 12 saat arayla 4.5-6 mg/kg dozda uygulanması yeterlidir. Dirençli patojenlerin neden olduğu ciddi infeksiyonlarda daha uzun

sürelili tedavi (18±11, 23.5±14 gün) önerilmektedir (1-3, 11, 26, 34).

Yaşlı, obez, böbrek yetmezliği olan veya periton diyalizi uygulanan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Onaltı yaşından küçüklerde kinopristin/dalfopristin kullanımının güvenliği kanıtlanmamıştır. Gebelik sırasında ise ancak çok gerekli olduğunda kullanılması önerilmektedir (1, 2).

Yan etkiler

En sık görülen yan etki; injeksiyon alanında inflamasyon, ağrı ve/veya flebittir. Kateterin periferik venler yerine santral venlerden uygulanması ile bu tür yan etkiler azaltılabilir. Artralji ve miyalji de oldukça sık gözlenmektedir ve tedavinin kesilme nedeni olabilirler. Bulantı, kusma, diyare, döküntü ve kaşıntı diğer yan etkiler arasında sayılabilir. Serum kreatinin düzeyinde artış, trombositopeni, anemi, eozinofili, hiperbilirubinemi, serum alkalen fosfataz ve gamma glutamil transpeptidaz enzim yüksekliği nadir gözlenen yan etkilerdir (1-3, 6, 11, 26, 28, 31, 34).

İlaç etkileşimleri

Kinopristin/dalfopristin sitokrom P450 3A4 izo-enziminin ana inhibitörüdür. Bu enzimle metabolize olan siklosporin A, midazolam, nifedipin ve terfenadin gibi ilaçlar kinopristin/dalfopristin ile birlikte alındıklarında bu ilaçların plazma düzeyleri yükselir. Böyle durumlarda ilaçların düzeylerinin takibi gereklidir. Aynı yolla metabolize oldukları için QTc aralığını uzatan ilaçlarla birlikte verilmekten kaçınılmalıdır. Antihistaminikler (astemizol, terfenadin), HIV tedavisinde kullanılan ilaçlar (delavirdin, nevirapin, indinavir, ritonavir), antineoplastik ilaçlar (vinka alkaloidleri), benzodiazepinler (midazolam ve diazepam), kalsiyum kanal blokerleri, kolesterol düşürücü ilaçlar (statinler), sisaprit, siklosporin, metilprednizolon, kinidin ve lidokain kinopristin/dalfopristin ile birlikte verildiğinde bu ilaçların kan düzeyleri yüksek olabilir (1-3).

Sonuç olarak; kateter ile uygulama zorunluluğu, artralji ve miyalji gibi yan etkilerine karşın kinopristin/dalfopristin *S. aureus* ve *E. faecium*’u içeren çoklu antibiyotik direnci gösteren Gram-pozitif patojenlerin neden olduğu ciddi ve inatçı infeksiyonların tedavisinde etkili bir alternatif olarak görünmektedir (2). *Enterococcus faecium* kökenlerinden sonra MRSA kökenlerinde de vankomisin duyarlılığında azalmanın gözlenmeye başlaması, kinopristin/dalfopristin gibi yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirmektedir. Kinopristin/dalfopristinin Türkiye’de klinik kullanıma girmesi Gram-pozitif infeksiyonların tedavisinde önemli bir açığı kapatacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Reese RE, Betts RF, Gumustop B.** Vancomycin, linezolid, and quinupristin/dalfopristin. In: Reese RE, Betts RF, Gumustop B, eds. *Handbook of Antibiotics*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2000**; 503-20.
2. **Fekety R.** Vancomycin, teicoplanin, and the streptogramins: Quinupristin and dalfopristin. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Co, **2000**; 382-92.
3. **Lamb HM, Figgitt DP, Faulds D.** Quinupristin/dalfopristin: a review of its use in the management of serious Gram-positive infections. *Drugs* **1999**; 58: 1061-97.
4. **Nakashio S, Iwasawa H, Iino S, Shimada J.** Comparative antimicrobial activity of RP59,500 (quinupristin/dalfopristin), the first semisynthetic injectable streptogramin, against Gram-positive cocci and other recent clinical pathogens. *Jpn J Antibiot* **1997**; 50: 844-53.
5. **Johnson AP, Livermore DM, Tillotson GS.** Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacteria: what's current, what's anticipated? *J Hosp Infect* **2001**; 49 (Suppl A): 3-11.
6. **Rhem SJ, Graham DR, Srinath L, Prokocimer P, Richard MP, Talbot GH.** Successful administration of quinupristin/dalfopristin in the outpatient setting. *J Antimicrob Chemother* **2001**; 47: 639-45.
7. **Speciale A, La Ferla K, Caccamo F, Nicoletti G.** Antimicrobial activity of quinupristin/dalfopristin, a new injectable streptogramin with a wide Gram-positive spectrum. *Int J Antimicrob Agent* **1999**; 13: 21-8.
8. **Dowzicky M, Talbot GH, Feger C, Prokocimer P, Etienne J, Leclercq R.** Characterization of isolates associated with emerging resistance to quinupristin/dalfopristin (Synercid®) during a worldwide clinical program. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2000**; 37: 57-62.
9. **Jamjian C, Barrett MS, Jones RN.** Antimicrobial characteristics of quinupristin/dalfopristin (Synercid® at 30:70 ratio) compared to alternative ratios for *in vitro* testing. *Diagn Microbiol Infect Dis* **1997**; 27: 129-38.
10. **Livermore DM.** Quinupristin/dalfopristin and linezolid: where, when, which and whether to use? *J Antimicrob Chemother* **2000**; 46: 347-50.
11. **Linden PK.** Treatment options for vancomycin-resistant enterococcal infections. *Drugs* **2002**; 62: 425-41.
12. **Nadler H, Dowzicky MJ, Feger C, Pease MR, Prokocimer P.** Quinupristin/dalfopristin: a novel selective-spectrum antibiotic for the treatment of multi-resistant and other Gram-positive infections. *Clin Microb Newslett* **1999**; 21: 103-12.
13. **Boswell FJ, Sunderland J, Andrews JM, Wise R.** Time-kill kinetics of quinupristin/dalfopristin on *Staphylococcus aureus* with and without a raised MBC evaluated by two methods. *J Antimicrob Chemother* **1997**; 39 (Suppl A): 29-32.
14. **Soltani M, Beighton D, Philpott-Howard J, Woodford N.** Mechanisms of resistance to quinupristin-dalfopristin among isolates of *Enterococcus faecium* from animals, raw meat and hospital patients in Western Europe. *Antimicrob Agent Chemother* **2000**; 44: 433-6.
15. **Rotschafer JC, Wright DH, Brown GH.** Gram-positive infections: pharmacy issues and strategy for quinupristin/dalfopristin. *Diagn Microbiol Infect Dis* **1999**; 33: 95-9.
16. **Ling TK, Fung KS, Cheng AF.** *In vitro* activity and post-antibiotic effect of quinupristin/dalfopristin (Synercid). *Chemother* **2001**; 47: 243-9.
17. **Sader HS, Jones RN, Ballou CH, Biedenbach DJ, Cered RF; GSMART Latin America Study Group.** Antimicrobial susceptibility of quinupristin/dalfopristin tested against Gram-positive cocci from Latin America: results from the global SMART (GSMART) surveillance study. *Braz J Infect Dis* **2001**; 5: 21-31.
18. **Finch RG.** Antibacterial activity of quinupristin/dalfopristin. Rationale for clinical use. *Drugs* **1996**; 51 (Suppl 1): 31-7.
19. **Marchese A, Schito GC.** *In vitro* activity of quinupristin/dalfopristin against selected bacterial pathogens isolated in Italy. *Clin Microbiol Infect* **1999**; 5: 488-95.
20. **Reinert RR, von Eiff C, Kresken M, et al.** Nationwide German multicenter study on prevalence of antibiotic resistance in streptococcal blood isolates from neutropenic patients and comparative *in vitro* activities of quinupristin-dalfopristin and eight other antimicrobials. *J Clin Microbiol* **2001**; 39: 1928-31.
21. **Zaoutis T, Moore LS, Furness K, Klein JD.** *In vitro* activities of linezolid, meropenem, and quinupristin/dalfopristin against group C and G streptococci, including vancomycin-tolerant isolates. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**; 45: 1952-4.
22. **Gordon KA, Beach ML, Biedenbach DJ, Jones RN, Rhomberg PR, Mutnick AH.** Antimicrobial susceptibility patterns of β -hemolytic and viridans group streptococci: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* **2002**; 43: 157-62.
23. **Jones RN, Ballou CH, Biedenbach DJ, Deinhart JA, Schentag JJ.** Antimicrobial activity of quinupristin/dalfopristin (RP59500, Synercid®) tested against over 28000 recent clinical isolates from 200 medical centers in the United States and Canada. *Diagn Microbiol Infect Dis* **1998**; 30: 437-51.
24. **Hwang SH, Kim MN, Pai CH, Huh DH, Shin WS.** *In vitro* activities of quinupristin/dalfopristin and eight other antimicrobial agents against 360 clinical isolates from Korea. *Yonsei Med J* **2000**; 41: 563-9.
25. **Auckenthaler R, Courvalin P, Feger C, Roche G.** *In vitro* activity of quinupristin/dalfopristin in comparison with five antibiotics against worldwide clinical isolates of staphylococci. *Clin Microbiol Infect* **2000**; 6: 608-12.
26. **Manzella JP.** Quinupristin/dalfopristin: a new antibiotic for severe Gram-positive infections. *Am Fam Physician* **2001**; 64: 1863-6.

27. **Noskin GA.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci: emerging problems and new prospects for management. *Ann Acad Med (Singapore)* **2001**; 30: 320-31.
28. **Linden PK, Moellering RC Jr, Wood CA, et al.** Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections with quinupristin/dalfopristin. *Clin Infect Dis* **2001**; 33: 1816-23.
29. **Capitano B, Quintiliani R, Nightingale CH, Nicolau DP.** Antibacterials for the prophylaxis and treatment of bacterial endocarditis in children *Pediatr Drugs* **2001**; 3: 703-18.
30. **Lopez Fornas F, Martinez Garcia F, Perez Salmeron J, et al.** Comparative study of treatment with penicillin, ceftriaxone, trovafloxacin, quinupristin-dalfopristin and vancomycin in experimental endocarditis due to penicillin- and ceftriaxone-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* **2001**; 47: 623-9.
31. **Verma A, Dhawan A, Philpott-Howard J, et al.** Glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* infections in pediatric liver transplant recipients: safety and clinical efficacy of quinupristin/dalfopristin. *J Antimicrob Chemother* **2001**; 47: 105-8.
32. **Raad I, Hachem R, Hanna H, et al.** Treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections in the immunocompromised host: quinupristin/dalfopristin in combination with minocycline. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**; 45: 3202-4.
33. **Garey KW, Tesoro E, Muggia V, Pasquier O, Rodvold KA.** Cerebrospinal fluid concentrations of quinupristin/dalfopristin in a patient with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (correction of faecalis) ventriculitis. *Pharmacotherapy* **2001**; 21: 748-50.
34. **Chevalier P, Rey J, Pasquier O, Rouzier-Panis R, Harding N, Montay G.** Multiple-dose pharmacokinetics and safety of two regimens of quinupristin/dalfopristin (Synercid) in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* **2001**; 41: 404-14.