

Tigesiklinin florokinolonlarla kombinasyonunun in vitro etkinliği

In vitro activity of tigecycline in combination with fluoroquinolones

İskender Deniz, Mine Hoşgör-Limoncu

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

İletişim/ Correspondence: Mine Hoşgör-Limoncu Adres / Address: Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 35100, Bornova, İzmir Tel: 0 232 388 4000 – 3983 Faks: 0 232 388 5258 E-posta: minehosgorlimoncu@yahoo.com.tr
mine.hosgor.limoncu@ege.edu.tr

ÖZET

Çoğul antibiyotik direnci gösteren bakterilerle oluşan enfeksiyonlar dünyada büyük bir sorundur. Bu enfeksiyonlardan en sık izole edilen patojenlerin başında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oluşturan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gelmektedir. Direnç gelişimini önlemek için bu bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde iki antibiyotiğin kombinasyonu gerekir. Bu çalışmada, GSBL olumlu *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenleri üzerinde tigesiklinin gatifloksasin ve levofloksasin ile kombinasyonunun etkinliğinin araştırılması amaçlandı. Bunun için E-test yöntemiyle, önce tigesiklin, gatifloksasin ve levofloksasinin minimum inhibitör konsantrasyon değerleri belirlendi ve ardından tigesiklin+gatifloksasin, tigesiklin+levofloksasin kombinasyonlarının etkinliği araştırıldı. Kökenlerde tigesikline düşük oranda direnç gözlenirken, gatifloksasin ve levofloksasine yüksek oranda direnç saptandı. Tigesiklin, gatifloksasin ve levofloksasinle kombine edildiğinde tüm kökenlerde aditif/indiferan etki görüldü. Kombinasyonların hiçbirinde sinerjik etki görülmediği gibi antagonistik etki de saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, Gram olumsuz patojen, tigesiklin, florokinolon

SUMMARY

Infections caused by multiple drug resistant bacteria are a major problem in the world. The most common isolated pathogens from these infections are extended spectrum beta-lactamase (ESBL) positive *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. To prevent resistance development, combination of two antibiotics is required. In this study, it was aimed to investigate activity of tigecycline in combination with gatifloxacin, and levofloxacin on ESBL positive *E. coli* and *K. pneumoniae* strains. Minimum inhibitory concentration values of tigecycline, gatifloxacin, and levofloxacin were determined by E-test and the effects of the combinations of tigecycline with gatifloxacin and levofloxacin were investigated. While low level resistance was shown on the strains to tigecycline, high level resistance was determined to gatifloxacin, and levofloxacin. When tigecycline was combined with gatifloxacin and levofloxacin, additive/indifference effect was shown in all the isolates. Besides synergism, antagonism was not detected in any of the strains.

Key words: Extended spectrum beta-lactamase, Gram negative pathogen, tigecycline, fluoroquinolone

GİRİŞ

Çoğul antibiyotik ilaç direnci gösteren bakterilerle oluşan enfeksiyonlar dünyada büyük bir sorundur. Bu enfeksiyonlardan en sık izole edilen patojenlerin başında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sentezleyen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gelmektedir. Bu bakteriler beta-laktamların yanı sıra, aminoglikozitlere ve florokinolonlara da direnç geliştirmektedirler. Di-

renç gelişimini önlemek için bu bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde iki antibiyotiğin kombinasyonu gerekir. Antimikrobiyal ilaç kombinasyonları geniş spektrum elde etmek, dirençli mutantların gelişmesini önlemek, toksisiteyi minimize indirmek ve iki ilaç arasında sinerjik etki elde etmek amacıyla kullanılırlar (1-7).

Tigesiklin, semisentetik bir tetrasiklin olan minosiklin derivativesidir. Etki spektrumu oldukça geniş-

tir. Gram olumlu, Gram olumsuz bakteriler, atipikler ve anaeroplara etkilidir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz olumlu *E. coli* ve *K. pneumoniae* gibi çoğul dirençli bakteriler de tigesiklinin etki alanına girmektedir (4).

Kinolonlar geniş antibakteriyel spektrumlu ve bakterisidal etkili olmaları nedeniyle genelde tedavide tek başlarına kullanılan antibiyotiklerdir. Kinolonlardan gatifloksasin ve levofloksasin, *Enterobacteriaceae* üyelerine karşı oldukça aktiftirler (3).

Yapılan çalışmalarda tigesiklinin monoterapide etkili olduğu görülmüştür, ancak dirençli bakterilerle meydana gelen ciddi infeksiyonlarda kombine tedavideki etkinliği ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır (4, 6, 8-10) .

Bu çalışmada, GSBL olumlu *E. coli* ve *K.pneumoniae* kökenleri üzerinde tigesiklinin gatifloksasin ve levofloksasin ile kombinasyonunun etkinliği araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen GSBL (+) on *K. pneumoniae* ve *E. coli* kökeni çalışmaya alındı. Kökenlerin tanımlanması ve genel antibiyotik duyarlılıkları Vitek 2 Otomatik Sistem (bioMérieux France) ile yapılmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz olumluluğu çift disk sinerji testi ile belirlenmiştir.

Bakteriler çalışma zamanına kadar -80 0C de % 10'luk gliserinli buyyon besiyerinde stoklandı. Tüm deneylerde *E. coli* ATCC 25922 kontrol kökenleri kullanıldı.

E-test yöntemiyle tigesiklin, gatifloksasin ve levofloksasinin MİK değerlerinin belirlenmesi

% 10'luk gliserinli buyyonda saklanan bakteriler Eosin Metilen Blue Agar (EMB) besiyerine ekilmiş ve bir gece 35 °C'de enkübe edilmiştir. Bir gecelik taze kültürdeki kolonilerden 1-2 tane alınarak Mc Farland 0.5 (10⁸ cfu/mL) standardına göre tuzlu suda süspansiyon hazırlanmıştır. Bu süspansiyonlardan Mueller Hinton Agar (MHA)

besiyerine eküvyonla yüzeyel ekim yapılmış ve bir süre kurumaması beklendikten sonra antibiyotik stripleri besiyerine yerleştirilmiştir. 35 °C'de bir gece enkübe edildikten sonra tigesiklin, levofloksasin ve gatifloksasinin kökenler için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri belirlenmiştir. Food and Drug Administration (FDA) önerileri doğrultusunda *K. pneumoniae* ve *E. coli* kökenlerinde, tigesiklin için MİK değerleri ≤ 2 µg/mL duyarlı, ≥8 µg/mL dirençli (11), Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre gatifloksasin ve levofloksasin için ≤ 2 µg/mL duyarlı, ≥8 µg/mL dirençli olarak kabul edilmiştir (12). Çalışmada orta duyarlı kökenler dirençli olarak değerlendirilmiştir.

E-test yöntemiyle tigesiklinin, gatifloksasin ve levofloksasin ile kombinasyonunun değerlendirilmesi

Antibiyotikler arasındaki etkileşimi değerlendirmek için üretici firma önerileri doğrultusunda MHA besiyerinde E-test yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde *K. pneumoniae* ve *E. coli* kökenleri üzerinde tigesiklin+gatifloksasin ve tigesiklin+levofloksasin kombinasyonları test edilmiştir. Bunun için % 10'luk gliserinli buyyonda saklanan bakteriler EMB besiyerine ekilmiştir ve bir gece 35 °C'de enkübe edilmiştir. Bir gecelik taze kültürlerden Mc Farland 0.5 (10⁸ cfu/mL) standardına göre bakteri süspansiyonları hazırlanmıştır ve MHA besiyerine yüzeyel ekim yapılmıştır. Antibiyotikler arasındaki sinerjiyi değerlendirmek için MHA besiyerine her iki antibiyotik stripi MİK değerleri üst üste gelecek şekilde 90° lik açıyla yerleştirildi ve bir gece 35°C'de enkübe edilmiştir (13). Antibiyotik kombinasyonlarının etkisini belirlemek için fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FİK) indeksi aşağıda belirtildiği şekilde hesaplanmıştır (14).

Fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FİK) indeksinin hesaplanması

Σ FİK indeksi = A antibiyotığının FİK'i + B antibiyotığının FİK'i

FİK A = (Kombinasyondaki A antibiyotığının

MİK değeri)

(A antibiyotığının tek başına MİK değeri)

FİK B = (Kombinasyondaki B antibiyotığının MİK değeri)

(B antibiyotığının tek başına MİK değeri)

Σ FİK indeksi $\leq 0,5$ sinerjik etki

Σ FİK indeksi $>0,5-\leq 4$ aditif / indifferan etki (etkisiz)

Σ FİK indeksi > 4 antagonist etki

BULGULAR

Bu çalışmada, nozokomiyal infeksiyon etkeni olan GSBL olumlu *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenleri idrar, yara, trakeal aspirat, sürüntü, doku, balgam ve kan örneklerinden izole edildi. Kökenlerin genel olarak antibiyotik duyarlılıklarına bakıldığında beş *E. coli* kökeninden birisi, beta-laktam antibiyotikler hariç siprofloksasine, ikisi hem siprofloksasin hem de gentamisine dirençli olarak bulunmuştur. Beş *K. pneumoniae* kökeninden sadece birisi beta-laktamlar dışında netilmisine dirençli idi.

E-test yöntemi ile tigesiklin, gatifloksasin ve levofloksasinin kökenler için MİK değerleri belirlenmiştir. *E. coli* kökenlerinin tümü, *K. pneumoniae* kökenlerinin ise üçü tigesikline duyarlı olarak bulunurken, iki *K. pneumoniae* kökeni tigesikline dirençli olarak belirlenmiştir. Bir *K. pneumoniae* ve üç *E. coli* kökeni hem gatifloksasin hem levofloksasine, bir *E. coli* kökeni ise sadece levofloksasine direnç göstermiştir.

Kökenlerin izole edildikleri örneklerle dağılımı ve tigesiklin, gatifloksasin ve levofloksasin MİK değerleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tigesiklin gatifloksasin ve levofloksasinle kombine edildiğinde tüm kökenlerde aditif/indifferan (etkisiz) etki (Σ FİK:1-2) görülmüştür. Kombinasyonların hiçbirinde sinerjik veya antagonistik etki saptanmamıştır. Kombinasyonların Σ FİK indeksi değerleri Tablo 2' de görülmektedir.

Tablo 1. Kökenlerin izole edildikleri örneklerle göre dağılımı ve tigesiklin, gatifloksasin ve levofloksasin MİK değerleri.

KÖKENLER	MATERYAL	KLİNİK	MİK ^a (µg/mL)		
			TGC ^b	LE ^c	GA ^d
<i>K.pneumoniae</i> 1	İdrar	Çocuk	1.5	0.032	0.023
<i>K.pneumoniae</i> 2	Yara	Genel Cerrahi	1	4 (I)	6 (I)
<i>K.pneumoniae</i> 3	Sürüntü	Organ nakli	3 (I)	0.25	0.19
<i>K.pneumoniae</i> 4	İdrar	Organ nakli	4 (I)	0.25	0.19
<i>K.pneumoniae</i> 5	İdrar	Çocuk Hst.	1.5	0.23	0.06
<i>E.coli</i> 1	İdrar	Fizik tedavi	1.5	12 (R)	3 (I)
<i>E.coli</i> 2	İdrar	İç Hst.	1	16 (R)	4 (I)
<i>E.coli</i> 3	İdrar	Organ nakli	0.75	12 (R)	6 (I)
<i>E.coli</i> 4	İdrar	Çocuk Hst.	1	0.012	0.006
<i>E.coli</i> 5	İdrar	Fizik tedavi	0.75	6 (I)	1.5

^aMİK:minimum inhibitör konsantrasyonu,^bTGC: Tigesiklin, ^cLE: Levofloksasin, ^dGA: Gatifloksasin

S: Duyarlı, R: Dirençli, I:Orta duyarlı

Tablo 2. Antibiyotiklerin kombinasyondaki MİK değerleri ve kombinasyonlarınTM FİK indeksi.

KÖKENLER	MİK ^a (µg/mL)					
	TGC ^b + GA ^c	□ FİK ^d	TGC ^b + LE ^e	□ FİK ^d		
<i>K.pneumoniae</i> 1	1.5	0.023	2	1.5	0.03	2
<i>K.pneumoniae</i> 2	1	6	2	1	4	2
<i>K.pneumoniae</i> 3	3	0.19	2	3	0.25	2
<i>K.pneumoniae</i> 4	4	0.19	2	4	0.25	2
<i>K.pneumoniae</i> 5	1.5	0.06	2	1.5	0.23	2
<i>E.coli</i> 1	1.5	3	2	1.5	12	2
<i>E.coli</i> 2	1	4	2	1	16	2
<i>E.coli</i> 3	0.75	6	2	0.75	12	2
<i>E.coli</i> 4	1	0.006	2	1	0.01	2
<i>E.coli</i> 5	0.75	1.5	2	0.75	6	2

^aMinimum inhibitör konsantrasyonu, ^bTigesiklin, ^cGatifloksasin, ^dFraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi, ^eLevofloksasin

TARTIŞMA

Çoklu ilaç direnci gösteren patojenlerle meydana gelen nozokomiyal infeksiyonlar tedavi maliyetini arttırması, hastanede kalış süresini uzatması, hastanın mortalite ile morbiditesine yol açması yönünden oldukça önemlidir. Bu infeksiyonlara yol açan patojenler arasında Gram olumsuz bakterilerden *E. coli* ve *K. pneumoniae* ilk sırada gelmektedirler. Son yıllarda bu bakterilerde tetrasiklinlere, beta-laktamlara, florokinolonlara, kloramfenikole, aminoglikozitlere ve trimetoprim-sulfametoksazole karşı gelişen dirençte dramatik bir artış söz konusudur (1, 7).

Günümüzde hem toplum hem hastane kökenli *E. coli* ve *K. pneumoniae*'lerde GSBL üretimindeki artış oldukça belirgindir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinde diğer antibiyotiklere karşı görülen çoklu ilaç direncinden sorumludurlar, plazmitler tarafından kodlanırlar ve türler arasında transfer edilirler. Bu nedenle bu tip kökenlerle gelişen ağır infeksiyonların tedavisinde antibiyotik seçenekleri gittikçe azalmakta ve genelde karbapenemlerle sınırlı kalmaktadır (1, 2, 4, 5, 15, 16).

Günümüzde, klinikte sık kullanılan antimikrobiallere direnç artışı yeni antibiyotik arayışlarına neden olmuştur ve glisilsiklinler gibi yeni antibiyotiklerin önemini arttırmıştır (17, 18).

Tigesiklin bakteriyostatik etkili geniş spektrumlu bir minosiklin derivativesidir. Yeni bir glisilsiklin olan tigesiklin Gram olumlu, Gram olumsuz bakteriler, atipikler ve anaeroplolar olmak üzere birçok önemli patojene karşı in vitro etkilidir. Tetrasiklin direncinden sorumlu efluks pompası (tet (A-E)) ve ribozomal korunma (tet (M)) gibi iki farklı genetik mekanizmadan etkilenmemektedir ve bu nedenle tetrasiklin ve minosiklin dirençli mikroorganizmalara da oldukça aktiftir. Aminoglikozitler, beta-laktamlar ve kinolonlarla arasında çapraz direnç söz konusu değildir. Yapılan çeşitli çalışmalarda tigesiklinin GSBL olumlu *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerine karşı oldukça aktif olduğu gözlenmiştir (4, 6-9, 15, 16, 19-26).

Florokinolonlar geniş spektrumlu aktiviteleri ve bakterisidal etkili olmaları nedeniyle tedavide genelde tek ajan olarak tercih edilirler. Kinolonlardan gatifloksasin ve levofloksasin, *Enterobacteriaceae* üyelerine karşı son derece aktiftirler. Ancak son yıllarda GSBL olumlu *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinde kinolonlara karşı artan bir direnç görülmeye başlanmıştır. Bu nedenle bu kökenlerin etken olduğu ciddi nozokomiyal infeksiyonlarda kinolonlar kombine tedavideki yerlerini almaya başlamışlardır (3, 27).

Bu çalışmada kullanılan GSBL (+) *E. coli* ve

K. pneumoniae kökenleri çoklu antibiyotik direnci gösteren kökenlerden oluşmaktaydı. Tigesiklin, gatifloksasin ve levofloksasinin bu kökenler için MİK değerleri belirlendi. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz olumlu *E. coli* kökenleri genelde florokinolonlara direnç gösterirken, tigesikline duyarlıydı. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *K. pneumoniae* kökenlerine her iki antibiyotik grubunun etkisinin benzer olduğu görüldü. Genelde bu kökenler duyarlıydı.

Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda kinolonların diğer antibiyotiklerle kombinasyonu değerlendirilmiş ve aditif / indiferan etki, bazen de sinerji görülmüştür. Antagonizm nadir olarak rapor edilmiştir (3, 27).

Yapılan prelinik ve klinik çalışmalarda tigesiklinin monoterapide etkili olduğu görülmüştür, bunun yanı sıra dirençli bakterilerle meydana gelen ciddi infeksiyonlarda kombine tedavideki etkinliğinin de belirlenmesi gerekmektedir. Tigesiklinin dirençli bakterilerle meydana gelen ciddi infeksiyonlarda kombine tedavideki etkinliği ile ilgili dünyada yeterli çalışma bulunmamaktadır (6).

2006 yılında yapılan bir çalışmada, dama tahtası yöntemiyle çeşitli Gram olumsuz bakteri kökeninde tigesiklinin diğer antibiyotiklerle kombinasyonu araştırılmış ve genelde % 24 oranında sinerji, % 76 oranında indiferan etki görülmüştür. Tigesiklinin florokinolonlardan levofloksasinle kombinasyonunda on *K. pneumoniae* kökeninin üçünde sinerji görülürken, 11 *E. coli* kökeninin hiçbirinde sinerji gözlenmemiştir. Ayrıca üç *K. pneumoniae* kökeninde siprofloksasinle de etkileşime bakılmış ancak sinerjiye rastlanmamıştır. Araştırmacılar çalışmalarında aynı zamanda chequerboard yöntemiyle time-kill yöntemini de karşılaştırmışlardır. Dama tahtası yöntemiyle sinerji veya indiferan etki, time-kill yöntemiyle ise sadece indiferan etki görülmüştür. Hiçbir kökende her iki yöntemle de antagonizm saptanmamıştır (6).

Çalışmamızda, GSBL olumlu *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenleri üzerinde tigesiklin+gatifloksa-

sin ve tigesiklin+levofloksasin kombinasyonunda herhangi bir sinerjik etki görölmediği gibi antagonistik etki de saptanmamıştır. Kullandığımız antibiyotikler ve bakteriler dikkate alındığında, bu çalışmanın sonuçları Peterson ve ark.'nın (6) yaptığı çalışma sonuçlarıyla genel olarak paralellik göstermektedir. Araştırmacılar, tigesiklin+levofloksasin kombinasyonunda sadece üç *K. pneumoniae* kökeninde sinerji belirlemişlerdir.

Klinikte, antimikrobiyal kombinasyonlar çoğullukla in vitro sinerji çalışmalarının sonuçları dikkate alınmaksızın, etken belirleninceye kadar geniş spektrum elde etmek amacıyla kullanılmaktadır. Klinikte, antibiyotikler arasında antagonizma istenmeyen bir etkidir. Tigesiklinin kinolonlarla kombinasyonunda sinerji görölmediği gibi antagonizmanın da görölmemesi dikkate alınır, bu antibiyotiğin monoterapide olduğu gibi kombinasyon tedavisinde de etkili olacağı düşünülebilir. Bu konuda daha kapsamlı in vitro ve in vivo çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Teşekkür. Araştırmacılar, Sayın Doç. Dr. Şöhret Aydemir'e ve Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakterioloji Laboratuvarı'na teşekkür eder.

KAYNAKLAR

1. DiPersio JR, Dowzicky MJ. Regional variations in multidrug resistance among *Enterobacteriaceae* in the USA and comparative activity of tigecycline, a new glycylcycline antimicrobial, Int J Antimicrob Agent 2007; 29: 518-527.
2. Akalın H. Çoğul dirençli Gram negatif bakteriler. In: Dođanay M, Ünal S, eds, Hastane İnfeksiyonları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 269-287.
3. Gradelski E, Kolek B, Bonner DP, Valera L, Minassian B, Fung-Tomec J. Activity of gatifloxacin and ciprofloxacin in combination with other antimicrobial agents, Int J Antimicrob Agent 2001; 17: 103-107.
4. Hawkey P, Finch R. Tigecycline: in-vitro performance as a predictor of clinical efficacy, Clin Microbiol Infect 2007; 13: 354-362.
5. Livermore DM. The need for new antibiotics, Clin Microbiol Infect Dis 2004; 10 (Suppl. 4): 1-9
6. Petersen PJ, Labthavikul P, Jones CH, Bradford PA. In vitro antibacterial activities of tigecycline in combination with other antimicrobial agents determined by checkerboard and ti-

me-kill kinetic analysis, J Antimicrob Chemother 2006; 57: 573-576.

7. Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of test and the in vitro activity of tigecycline, J. Antimicrob Chemother 2007; 60: 1018-1029.

8. Fraise AP. Tigecycline: The answer to beta-lactam and fluoroquinolone resistance?, J Infect 2006; 53: 293-300.

9. Garrison MW, Neumiller JJ, Setter SM. Tigecycline: An investigational glycylcycline antimicrobial with activity resistant Gram-positive organisms, Clin Ther 2005; 27: 12-22.

10. Zhanel GG, Homenuik K, Nichol K, et al. The glycylcyclines: A comparative review with the tetracyclines, Drugs 2004; 64: 63-88.

11. Wyeth Pharmaceuticals. Tygacil (tigecycline) for injection [package insert]. Wyeth Pharmaceuticals Inc., Philadelphia, Pa. 2005.

12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Antimikrobik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları, Onbeşinci Bilgi Eki. M100-S15, 2005, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.

13. White RL, Burgess DS, Manduru M, Bosso JA. Comparison of three different in vitro methods of detecting synergy: time-kill, checkerboard and E-test, Antimicrob Agents Chemother 40: 1996;1924-1928.

14. Pillai SK, Moellering RC, Eliopoulos GM. Antimicrobial combinations. Antibiotics in Laboratory Medicine. New York: Williams and Wilkins, 2005: 365-440

15. Morosini MI, Garcia-Castillo M, Coque TM, Valverde A, Novais A, Loza E, Baquero F, Canton R. Antibiotic coresistance in extended-spectrum-, β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* and in vitro activity of tigecycline, Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2695-2699.

16. Sorlózano A, Gutiérrez J, Salmerón A, Luna JD, Martínez-Checa F, Roman J, Piedrola G. Activity of tigecycline against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and extended-spectrum, β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Granada, Spain, Int J Antimicrob Agent 2006; 28: 532-536.

17. Fritsche TR, Strabala PA, Sader HS, Dowzicky MJ, Jones RN. Activity of tigecycline against a global collection of *Enterobacteriaceae*, including tetracycline-resistant isolates, Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 52: 209-213.

18. Hoban DJ, Bouchillon SK, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility of extended-spectrum β -lactamase producers and multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* throughout the United States and comparative in vitro activity of tigecycline, a new glycylcycline antimicrobial, Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 57: 423-428.

19. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, Stevens TM, Dowzicky MJ, Wu DH, Bradford PA. In vitro evaluation of

- tigecycline and comparative agents in 3049 clinical isolates: 2001 to 2002, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51: 291-295.
20. Rose W E, Rybak M J, Tigecycline: First of a new class of antimicrobial agents, *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1099-1110.
21. Pankey GA. Tigecycline, *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 470-480.
22. Biedenbach DJ, Beach ML, Jones RN. In vitro antimicrobial activity of Gar-936 tested against antibiotic-resistant Gram-positive blood stream infection isolates and strains producing extended-spectrum β -lactamases, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40: 173-177.
23. Sader HS, Jones RN, Dowzicky MJ, Fritsche TR. Antimicrobial activity of tigecycline tested against nosocomial bacterial pathogens from patients hospitalized in the intensive care unit, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 203-208.
24. Waites KB, Duffy LB, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among pathogens collected from hospitalized patients in the United States and in vitro activity of tigecycline, a new glycylcycline antimicrobial, *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3479-3484.
25. Hope R, Warner M, Potz NAC, Fagan EJ, James D, Livermore DM. Activity of tigecycline against ESBL-producing and AmpC-hyperproducing *Enterobacteriaceae* from South-East England, *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1312-1314.
26. Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Jones RN. Antimicrobial activity of tigecycline tested against organisms causing community-acquired respiratory tract infection and nosocomial pneumonia, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 187-193.
27. Dawis MA, Isenberg H D, France K A, Jenkins SG. In vitro activity of gatifloxacin alone and in combination with cefepime, meropenem, piperacillin and gentamicin against multidrug-resistant organisms, *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1203-1211.