

STAPHYLOCOCCUS AUREUS VE ENTEROCOCCUS FAECIUM KLİNİK İZOLATLARI ÜZERİNE KİNUPRİSTİN/DALFOPRİSTİN İLE VANKOMİSİN VE GATİFLOKSASİN KOMBİNASYONLARININ İN VİTRO AKTİVİTELERİ*

IN VITRO ACTIVITIES OF QUINUPRISTIN/DALFOPRISTIN IN COMBINATION WITH VANCOMYCIN AND GATIFLOXACIN AGAINST STAPHYLOCOCCUS AUREUS AND ENTEROCOCCUS FAECIUM CLINICAL ISOLATES

Erdoğan GÜLDEN¹, Şafak ERMERTCAN¹

¹ Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir. (safak.ermertcan@ege.edu.tr)

ÖZET

Bu çalışmada, *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecium* suşları üzerine kinupristin/dalfopristin ile vankomisin ve gatifloksasin kombinasyonlarının in vitro etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bakteriyoloji Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole 4 dört metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA), 5 metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA), 3 vankomisine duyarlı *E.faecium* (VSEF) ve 5 vankomisine dirençli *E.faecium* (VREF) olmak üzere toplam 17 gram-pozitif bakterisi suşu dahil edilmiştir. Suşların in vitro antibiyotik duyarlılıklarının ve antibiyotikler arası etkileşimlerinin belirlenmesinde E-test yöntemi (AB Biodisk, İsveç) kullanılmış, her kombinasyon için FİK (Fractional Inhibitory Concentration) indeksi değeri hesaplanmıştır. Kinupristin/dalfopristin ile vankomisin kombinasyonunda sadece bir MSSA sinerjistik aktivite belirlenmiş (Σ FİK= 0.5), diğer suşlar için herhangi bir etkileşim saptanmamıştır. Kinupristin/dalfopristin ile gatifloksasin kombinasyonunda; iki MRSA ve bir MSSA suşunda sinerjistik (Σ FİK sırasıyla; 0.37, 0.36 ve 0.28), bir MSSA suşunda additif etkileşim (Σ FİK= 0.75) gözlenirken, VREF suşlarından birinde sinerjizm (Σ FİK = 0.29), ikisinde ise additif etkileşim (Σ FİK sırasıyla; 0.75, 0.91) saptanmıştır. Çalışmamızda, kinupristin/dalfopristin ile gatifloksasin kombinasyonunun, kinupristin/dalfopristin ile vankomisin kombinasyonuna göre özellikle MRSA ve VREF izolatlarına karşı daha iyi etkinlik gösterdiği izlenmiştir. Sonuç olarak, çoklu direnç gösteren gram-pozitif etkenlerin oluşturduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde, antibiyotik kombinasyonlarının kullanılması ile elde edilecek sinerjistik etki ve direnç gelişim riskinin azaltılması büyük önem taşımakta olup, yapılan in vitro araştırma sonuçlarının in vivo çalışmalarla desteklenmesi dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde klinisyenlere yol gösterici olacaktır.

* Bu çalışma yüksek lisans tezi olup, Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu (2007/ECZ/006) tarafından desteklenmiştir.

Anahtar sözcükler: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, kinupristin/dalfopristin, vankomisin, gatifloksasin, kombinasyon.

ABSTRACT

In this study, it was aimed to investigate the effects of quinupristin/dalfopristin in combination with vancomycin and gatifloxacin against *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium* isolates. A total 17 gram-positive bacterial isolates, composed of 4 methicillin-susceptible *S.aureus* (MSSA), 5 methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA), 3 vancomycin-susceptible *E.faecium* (VSEF) and 5 vancomycin-resistant *E.faecium* (VREF) isolates, recovered from several clinical specimens in Ege University Faculty of Medicine, Turkey, were enrolled in this study. Antibiotic susceptibilities and interactions between antibiotics were determined by E-test (AB Biodisk, Sweden) method and fractional inhibitory concentration (FIC) indices were calculated for each combination. Synergistic activity was detected in only one MSSA isolate with the combination of quinupristin/dalfopristin and vancomycin (Σ FIC= 0.5). While the combination of quinupristin/dalfopristin and gatifloxacin yielded synergistic interaction in two MRSA and one MSSA isolate (Σ FIC= 0.37, 0.36 and 0.28, respectively) and additive interaction in one MSSA isolate (Σ FIC= 0.75), synergic activity was detected in one of the VREF isolate (Σ FIC= 0.29) and additive activity in two isolates (Σ FIC= 0.75 and 0.91, respectively). In this study, it was observed that the combination of quinupristin/dalfopristin and gatifloxacin was superior to the combination of quinupristin/dalfopristin and vancomycin especially in MRSA and VREF isolates. These in vitro results should be supported by in vivo studies which will guide the use of antibiotic combinations especially in the treatment of multi-resistant gram-positive bacterial infections.

Key words: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, quinupristin/dalfopristin, vancomycin, gatifloxacin, combination.

GİRİŞ

Metisiline dirençli stafilokoklar ve vankomisine dirençli enterokokların neden olduğu nozokomiyal enfeksiyonların insidansı her geçen gün artmaktadır. Bu enfeksiyonların tedavisinde vankomisin ilk seçenek ilaçlardan biridir. Ancak 1980'li yılların sonunda enterokoklarda, 2000'li yıllarda da stafilokoklarda glikopeptid direncinin ortaya çıkması yeni tedavi arayışlarına neden olmuştur^{1,2}. Streptogramin grubundan olan kinupristin/dalfopristin, başta stafilokok ve enterokoklar olmak üzere dirençli gram-pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde; 3. kuşak florokinolonlardan olan gatifloksasin ise hem gram-pozitif hem de gram-negatif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarının tedavisinde oldukça etkin antibiyotiklerdir^{3,4}. Dirençli mikroorganizmalarla oluşan ciddi enfeksiyonların tedavisinde farklı gruptaki antibiyotiklerin kombinasyonundan yararlanılmaktadır. Böylece antibakteriyel spektrum genişlediği gibi, direnç gelişimi önlenir ve ortaya çıkacak toksik etkiler de azalır. Ayrıca elde edilecek sinerjistik etki varlığında antibiyotiklerin tek başına kullanımına göre çok daha iyi bir etkinlik elde edilir^{4,5}. Antibiyotik kombinasyonlarının in vitro etkinliklerini belirlemede kullanılan E-test yöntemi, dama tahtası ve zamana bağlı öldürme eğrisi gibi konvansiyonel yöntemlere göre, kolay uygulanabilir olması, daha az zaman ve malzeme gerektirmesi ve değerlendirmenin basit ve objektif olması gibi avantajlara sahiptir⁵⁻⁸.

Bu çalışmada, sık karşılaşılan gram-pozitif nozokomiyal etkenler olan *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecium* suşları üzerine kinupristin/dalfopristinin vankomisin ve gatifloksasin ile ikili kombinasyonlar halinde in vitro etkinliklerinin E-test yöntemi ile araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bakteriyoloji Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 4 metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA), 5 metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA), 3 vankomisine duyarlı *E.faecium* (VSEF) ve 5 vankomisine dirençli *E.faecium* (VREF) olmak üzere toplam 17 gram-pozitif bakteri suşu alındı. İzolatların kanlı agar besiyerindeki bir gecelik taze kültürlerden McFarland 0.5 standardına göre hazırlanan süspansiyonlarından beyin-kalp infüzyon agar (BHIA) besiyerine eküvyon ile yüzeyel ekim yapıldı. Kuruyan plaklara kinupristin/dalfopristin (0.002-32 µg/ml), vankomisin (0.016-256 µg/ml) ve gatifloksasin (0.002-32 µg/ml) E-test şeritleri (AB Biodisk, İsvi) yerleştirilerek 35°C'de bir gece inkübe edildi ve minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri belirlendi. Elde edilen MİK değerleri CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)⁹ kriterlerine göre yorumlandı. Standart suş olarak *S.aureus* ATCC 29213 ve *E.faecalis* ATCC 29212 kullanıldı.

E-test ile antibiyotikler arası etkileşimin saptanması için, yukarıdaki şekilde hazırlanan bakteri süspansiyonları BHIA besiyerlerine aynı şekilde ekildi. Kuruyan plaklara kinupristin/dalfopristin ile vankomisin ve kinupristin/dalfopristin ile gatifloksasin şeritleri yerleştirilirken; aralarında 90°'lik açı olmasına ve her bir antibiyotiğin MİK değerlerinin E-test şeritlerinin keşişme noktasına denk gelmesine dikkat edildi. Plaklar 35°C'de inkübe edildi ve ertesı gün antibiyotiklerin kombinasyon halinde MİK değerleri belirlendi. Her bakteri suşunun kombinasyondaki her bir antibiyotik için FİK (Fractional Inhibitory Concentration) indeks değeri (FİK = Kombinasyondaki antibiyotiğin MİK değeri / Antibiyotiğinin tek başına MİK değeri) belirlendi^{6,8}. Daha sonra kombinasyondaki antibiyotiklerin FİK indeksleri toplanarak ΣFİK indeks değeri elde edildi ve bu değer ≤ 0.5 ise iki antibiyotik arasında sinerjizm, > 4 ise antagonizm, 0.51-0.99 arası aditif etkileşim, 1-4 arası ise etkisiz (indifference) olarak deęerlendirildi⁷.

BULGULAR

İzolatların E-test yöntemi ile belirlenen kinupristin/dalfopristin, vankomisin ve gatifloksasin MİK değerleri ve duyarlılık durumları Tablo I'de görülmektedir. Kinupristin/dalfopristin ile vankomisin kombinasyonu sadece bir MSSA suşunda sinerjizm göstermiş, diğer suşlar için herhangi bir etkileşim saptanmamıştır (Tablo II). Kinupristin/dalfopristin ile gatifloksasin kombinasyonu dikkate alındığında; iki MRSA ve bir MSSA suşunda sinerjistik, bir MSSA suşunda aditif etkileşim saptanmıştır (Resim 1). Kinupristin/dalfopristin ile gatifloksasin kombinasyonu, VREF suşlarının ise birine karşı sinerjizm, ikisine karşı aditif etkileşim göstermiştir (Tablo III).

Tablo I. Çalışılan Suşların MİK Değerleri ve İn Vitro Duyarlılık Sonuçları

Suşlar	MİK değeri [$\mu\text{g/ml}$ (duyarlılık durumu)]		
	Kinupristin/dalfopristin	Vankomisin	Gatifloksasin
MSSA-1	64 (R)	4 (S)	0.125 (S)
MSSA-2	1 (S)	3 (S)	0.064 (S)
MSSA-3	1 (S)	4 (S)	0.125 (S)
MSSA-4	1 (S)	3 (S)	0.38 (S)
MRSA-1	64 (R)	2 (S)	64 (R)
MRSA-2	4 (R)	4 (S)	12 (R)
MRSA-3	2 (R)	4 (S)	8 (R)
MRSA-4	1 (S)	3 (S)	64 (R)
MRSA-5	3 (R)	3 (S)	6 (R)
VSEF-1	64 (R)	4 (S)	64 (R)
VSEF-2	16 (R)	3 (S)	64 (R)
VSEF-3	64 (R)	3 (S)	64 (R)
VREF-1	3 (R)	512 (R)	64 (R)
VREF-2	1.5 (R)	512 (R)	64 (R)
VREF-3	64 (R)	512 (R)	64 (R)
VREF-4	64 (R)	64 (R)	64 (R)
VREF-5	4 (R)	512 (R)	8 (R)

S: Duyarlı, R: Dirençli, MSSA: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, VSEF: Vankomisine duyarlı *Enterococcus faecium*, VREF: Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium*.

Tablo II. Kinupristin/Dalfopristin ile Vankomisin Arasındaki Etkileşim Sonuçları

Suşlar	Kinupristin/dalfopristin		Vankomisin		Σ FİK	Etkileşim
	MİK ($\mu\text{g/ml}$)	FİK indeksi	MİK ($\mu\text{g/ml}$)	FİK indeksi		
MSSA-1	8	0.125	1.5	0.375	0.5	Sinerjistik
MSSA-2	0.75	0.75	2	0.66	1.41	Etkisiz
MSSA-3	0.5	0.5	2	0.5	1	Etkisiz
MSSA-4	0.5	0.5	2	0.66	1.16	Etkisiz
MRSA-1	32	0.5	2	1	1.5	Etkisiz
MRSA-2	3	0.75	3	0.75	1.5	Etkisiz
MRSA-3	2	1	4	1	2	Etkisiz
MRSA-4	1	1	3	1	2	Etkisiz
MRSA-5	3	1	3	1	2	Etkisiz
VSEF-1	16	0.25	3	0.75	1	Etkisiz
VSEF-2	16	1	3	1	2	Etkisiz

Tablo II. Kinupristin/Dalfopristin ile Vankomisin Arasındaki Etkileşim Sonuçları (devamı)

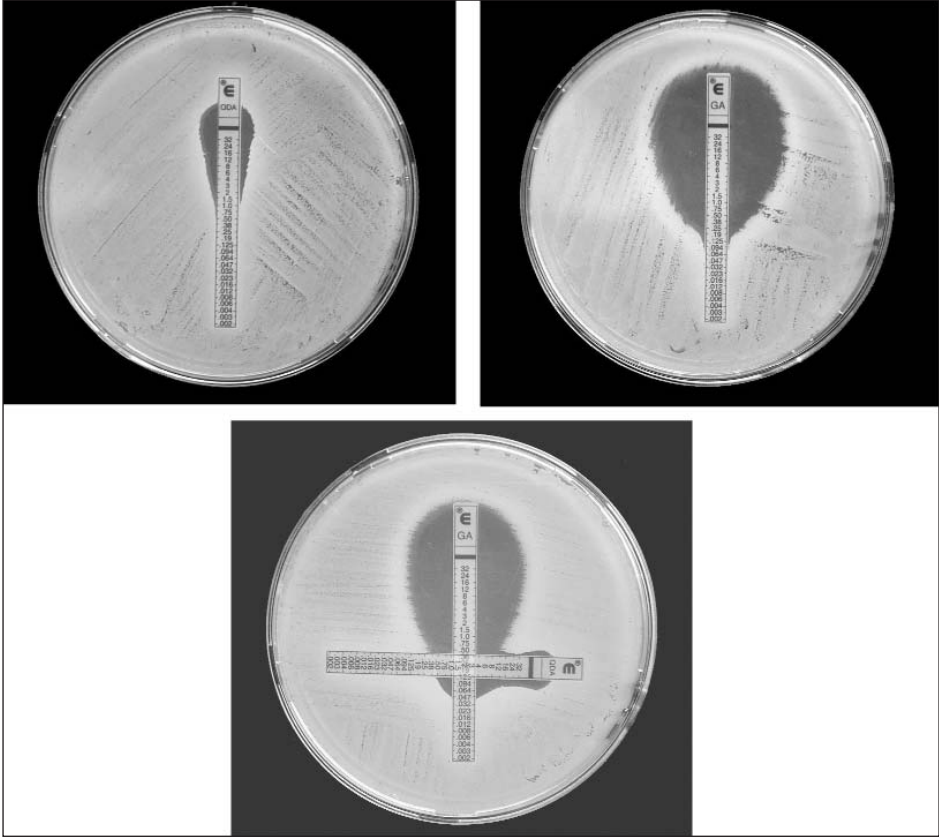
Suşlar	Kinupristin/dalfopristin		Vankomisin		ΣFİK	Etkileşim
	MİK (µg/ml)	FİK indeks	MİK (µg/ml)	FİK indeks		
VSEF-3	64	1	3	1	2	Etkisiz
VREF-1	3	1	512	1	2	Etkisiz
VREF-2	1.5	1	512	1	2	Etkisiz
VREF-3	3	1	192	0.375	1.37	Etkisiz
VREF-4	64	1	64	1	2	Etkisiz
VREF-5	4	1	512	1	2	Etkisiz

MSSA: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, VSEF: Vankomisine duyarlı *Enterococcus faecium*, VREF: Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium*.

Tablo III. Kinupristin/Dalfopristin ile Gatifloksasin Arasındaki Etkileşim Sonuçları

Suşlar	Kinupristin/dalfopristin		Gatifloksasin		ΣFİK	Etkileşim
	MİK (µg/ml)	FİK indeks	MİK (µg/ml)	FİK indeks		
MSSA-1	8	0.12	0.032	0.25	0.37	Sinerjistik
MSSA-2	1	1	0.064	1	2	Etkisiz
MSSA-3	0.38	0.38	0.047	0.37	0.75	Aditif
MSSA-4	1	1	0.38	1	2	Etkisiz
MRSA-1	12	0.18	12	0.18	0.36	Sinerjistik
MRSA-2	3	0.75	8	0.66	1.41	Etkisiz
MRSA-3	2	1	8	1	2	Etkisiz
MRSA-4	0.19	0.19	6	0.09	0.28	Sinerjistik
MRSA-5	1.5	0.5	4	0.66	1.16	Etkisiz
VSEF-1	64	1	64	1	2	Etkisiz
VSEF-2	16	1	64	1	2	Etkisiz
VSEF-3	64	1	64	1	2	Etkisiz
VREF-1	1.5	0.5	16	0.25	0.75	Aditif
VREF-2	1	0.66	16	0.25	0.91	Aditif
VREF-3	3	0.04	16	0.25	0.29	Sinerjistik
VREF-4	64	1	32	0.5	1.5	Etkisiz
VREF-5	3	0.75	6	0.75	1.5	Etkisiz

MSSA: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, VSEF: Vankomisine duyarlı *Enterococcus faecium*, VREF: Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium*.



Resim 1. MSSA-3 suşunun kinupristin/dalfopristin (solda) ve gatifloksasin (sağda) E-test plakları ile bu iki antibiyotiğin kombinasyon plağının görünümü (aditif etkileşim) (altta).

TARTIŞMA

Günümüzde, dirençli gram-pozitif etkenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde glikopeptidlere alternatif olarak kullanılacak antimikrobiyaller arasında oksazolidinon grubundan linezolid, streptograminlerden kinupristin/dalfopristin ile 3. ve 4. kuşak florokinolonlar sayılabilir³. Çoklu direnç gösteren gram-pozitif etkenlerin oluşturduğu ciddi enfeksiyonların ampirik tedavisinde ise kinupristin/dalfopristin diğer antibiyotiklerle kombine edilebilir. Kombinasyon tedavisinin en önemli avantajı elde edilecek sinerjistik etki ve direnç gelişim riskinin azaltılmasıdır^{10,11}. Tsuji ve Rybak'ın⁷ E-test yöntemiyle yaptıkları çalışmada, bir MRSA suşuna karşı kinupristin/dalfopristin ile vankomisin arasında additif etkileşim saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, zamana bağlı öldürme eğrisi yöntemi ile aynı kombinasyon MSSA suşunda sinerjistik, MRSA suşunda ise additif etkileşim göstermiştir⁷. Kang ve Rybak¹² da, zamana bağlı öldürme eğrisi yöntemi ile kinupristin/dalfopristin ile vankomisin kombinasyonunun *S.aureus* ATCC 25923 ve bir MRSA suşu üzerine sinerjistik etki gösterdiğini ve en etkili kombinasyon olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, kinupristin/dalfopristin ile vankomisin kombinasyonu bir MSSA suşuna karşı sinerjistik etki göstermiştir. Buna karşın kinupristin/dalfopristinin gatifloksasin ile kombinasyonu, iki MRSA ve bir MSSA suşunda sinerjistik, bir MSSA suşunda ise aditif etkileşim göstermiş, bu nedenle vankomisin kombinasyonundan daha etkili bulunmuştur. Literatürde *S.aureus* suşlarına karşı gatifloksasinin kinupristin/dalfopristin ile kombine edildiği in vitro çalışmalar arttıka, bu kombinasyonun üstünlüğü daha açık olarak ortaya konabilir.

Dama tahtası ve/veya zamana bağlı öldürme eğrisi yöntemleri kullanılarak VSEF ve VREF suşlarında kinupristin/dalfopristin ile vankomisin kombinasyonunun araştırıldığı çalışmaların çođunda¹¹⁻¹⁴ bu kombinasyonun sinerjistik veya aditif etki gösterdiği, yalnızca bir çalıřmada¹³ antagonistik etkiden de söz edildiği dikkati çekmektedir. Bizim çalışmamızda ise *E.faecium* suşlarına karşı kinupristin/dalfopristin ile vankomisin kombinasyonunda herhangi bir etkileşim saptanmamıştır. Bunun nedeni, kullandığımız yöntemin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda ayrıca, kinupristin/dalfopristin ile gatifloksasin kombinasyonunda VREF suşlarından birinde sinerjizm, ikisinde ise aditif etkileşim tespit edilmiştir. Literatürde aynı kombinasyonun kullanıldığı diğer bir çalıřmada¹⁵ *E.faecalis* ATCC 29212 suşunda etkileşim saptanmamıştır.

Yapılan in vitro çalışmalar, stafilokok ve enterokok suşları üzerine kinupristin/dalfopristin ile vankomisin kombinasyonunun additif ve sinerjistik etkileşim gösterdiğini ortaya koymaktadır^{7,11-14}. Bizim çalışmamızda, kinupristin/dalfopristin ve gatifloksasin kombinasyonu, kinupristin/dalfopristin ve vankomisin kombinasyonuna göre özellikle MRSA ve VREF suşlarında daha iyi bir etkinlik göstermiştir. In vitro antimikrobiyal kombinasyon çalışmalarının sonuçları umut verici olsa da, bu sonuçların in vivo olarak desteklenmesi gerekmektedir. Ancak o zaman kombinasyon tedavilerinin klinisyenler tarafından güvenli bir şekilde kullanımları mümkün olacaktır.

TEŐEKKÜR

Çalışma suşlarının sağlanmasında yardımlarını esirgemeyen Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bakteriyoloji Laboratuvarı çalışanlarına teŐekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Segreti J. Efficacy of current agents used in the treatment of gram-positive infections and the consequences of resistance. Clin Microbiol Infect 2005; 11 (Suppl 3): 29-35.
2. Abb J. In vitro activity of linezolid, quinupristin-dalfopristin, vancomycin, teicoplanin, moxifloxacin and mupirocin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparative evaluation by the E test and a broth microdilution method. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 43: 319-21.
3. Hancock RE. Mechanisms of action of newer antibiotics for gram-positive pathogens. Lancet Infect Dis 2005; 5: 209-18.
4. Dawis MA, Isenberg HD, France KA, Jenkins SG. In vitro activity of gatifloxacin alone and in combination with cefepime, meropenem, piperacilin and gentamicin against multidrug-resistant organisms. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 1203-11.

5. Pillai SK, Moellering RC, Eliopoulos GM. Antimicrobial combinations, pp: 365-440. In: Lorian V (ed), *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 2005, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
6. Bonapace CR, White RL, Friedrich LV, Bosso JA. Evaluation of antibiotic synergy against *Acinetobacter baumannii*: a comparison with E-test, time-kill, and checkerboard methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 38: 43-50.
7. Tsuji BT, Rybak MJ. E test synergy testing of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* demonstrating heterogeneous resistance to vancomycin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 54: 73-7.
8. 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* 1996; 40: 1914-8.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Antimikrobik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları (Gür D, Çeviri ed), Onbeşinci Bilgi Eki. M100-S15, 2005, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
10. Allen GP, Cha R, Rybak MJ. In vitro activities of quinupristin-dalfopristin and cefepime, alone and in combination with various antimicrobials, against multidrug-resistant staphylococci and enterococci in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2606-12.
11. Matsumura SO, Louie L, Louie M, Simor AE. Synergy testing of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* against quinupristin-dalfopristin in combination with other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2776-9.
12. Kang SL, Rybak MJ. In-vitro bactericidal activity of quinupristin/dalfopristin alone and in combination against resistant strains of *Enterococcus* species and *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 (Suppl A): 33-9.
13. Eliopoulos GM, Wennersten CB. Antimicrobial activity of quinupristin-dalfopristin combined with other antibiotics against vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1319-24.
14. Lorian V, Fernandes F. Synergic activity of vancomycin-quinupristin/dalfopristin combination against *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 (Suppl A): 63-6.
15. Gradelski E, Kolek B, Bonner DP, Valera L, Minassian B, Fung-Tomc J. Activity of gatifloxacin and ciprofloxacin in combination with other antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 103-7.