

Metisilin Dirençli *Staphylococcus Aureus* Ve Vankomisin Dirençli Enterokok Suşlarında Daptomisin Duyarlılıklarının İn vitro E-Test Yöntemiyle Araştırılması

Investigation of Daptomycin Sensitivities in Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus* and Vancomycin Resistant Enterococcal Strains by In Vitro E-Test Method

Nuray Arı¹, Zülal Aşçı Toraman², Mehmet Erten³

¹Sultanbeyli Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı İstanbul, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Elazığ, Türkiye

³Malatya Halk Sağlığı Laboratuvarı Malatya, Türkiye

Özet

Amaç: Dünyadaki antibiyotik direnç sorunu son yıllarda çoklu antibiyotik direnci olarak ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyonların tedavisinde seçeneklerin kısıtlı olmasına rağmen yeni antibiyotiklerin üretilmemesi de bu sorunu güncel tutmaktadır. Çalışmamızda, örneklerden izole edilen MRSA ile VRE enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir seçenek olan daptomisin duyarlılığının araştırılması amaçlandı.

Geçer ve Yöntem: Çalışmamıza Ekim 2011-Haziran 2013 tarihleri arasında çeşitli örneklerden izole edilen 81 adet MRSA ve 11 adet VRE suşu dahil edildi. Bunların daptomisin duyarlılığı CLSI önerileri dikkate alınarak E-test yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: *S. aureus* suşları daptomisine ve linezolide %100 duyarlı bulundu. Vankomisin, teikoplanin, nitrofurantoin, quinupristin-dalfopristin ve trimetoprim-sulfametoksazol'ün duyarlılığı %90'ın üzerinde iken tetrasiklin (%22), norfloksasin (%21) ve gentamisin (%25) duyarlılık düşük bulundu. Enterokoklar; daptomisine %100, linezolide %82 duyarlı bulundu. Ampisilin, penisilin, eritromisin, nitrofurantoin, rifampin ve teikoplanine ise %100 dirençli bulundu.

Sonuç: Daptomisin; MRSA ve VRE kaynaklı enfeksiyonlarda alternatif olarak kullanılabilir en önemli antibiyotiklerden biridir. Gram pozitiflerde etkili olmakla birlikte direnç sorunu artarak devam etmektedir. Bunlara karşı etkili, farmakokinetik ve güvenlik profilleri uygun olan yeni ajanlara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Daptomisin; E-test; Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*; Vankomisin Dirençli Enterokok

Abstract

Objective: The antibiotic resistance problem in the world has emerged as multiple antibiotic resistance in recent years. Despite the limited options in the treatment of infections, the inability of producing new antibiotics also keeps the problem current. In our study, it was aimed to investigate daptomycin susceptibility, which is an important option in the treatment of MRSA and VRE infections.

Material and Method: 81 MRSA and 11 VRE strains were included in our study that isolated from various specimens between October 2011 and June 2013. The susceptibility of these strains to daptomycin was determined by the E-test method with CLSI recommendations.

Results: The susceptibility of *S. aureus* strains to daptomycin and linezolid was 100%. On the other hand it was over 90% in vancomycin, teicoplanin, nitrofurantoin, quinupristin-dalfopristin and trimethoprim-sulfamethoxazole. Also we found lower rates in tetracycline (22%), norfloxacin (21%) and gentamicin (25%). Enterococcus were 100% susceptible to daptomycin and 82% to linezolid, while 100% resistant to ampicillin, penicillin, erythromycin, nitrofurantoin, rifampin, and teicoplanin.

Conclusion: Daptomycin may be as an alternative agent in MRSA and VRE infections. Although it is effective in gram positives, resistance is increasing. There is a need for new agents which are more effective and have appropriate pharmacokinetic and safety profiles.

Key Words: Daptomycin sensitivity; E-test; Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*; Vancomycin-Resistant Enterococcus

Giriş

Antibiyotik kullanımının olmadığı dönemlerde *Staphylococcus aureus* ağır seyirli ve ölümcül enfeksiyonların sebebi idi. Son yıllarda nozokomiyal patojenler içinde giderek artması ve çoklu antibiyotik

dirençine bağlı tedavi seçeneklerinin sınırlı olması sebebiyle önemi artmaktadır (1). Başlangıçta Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'lara yönelik sadece tedavi yönünde çalışmalar yapılmış, kısıtlı kontrol önlemleri

*Sorumlu Yazar: Nuray Arı Sultanbeyli Devlet hastanesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı İstanbul Tlf: 505 926 4662

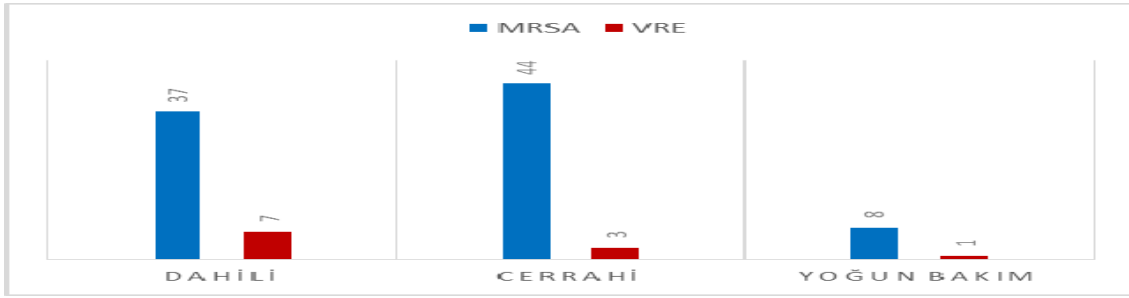
Mail: dr.nurayari@gmail.com Orcid: Nuray Arı 0000-0001-9983-5021, Zülal Aşçı Toraman 0000-0001-5202-8564, Mehmet Erten 0000-00026664-4568

dışında, korunma yöntemlerine çok az başvurulmuş, etkenin tamamen ortadan kaldırılması ise hastane enfeksiyonları açısından hiç düşünülmemiştir. 1990'lı yılların başlarından itibaren MRSA enfeksiyonlarının hastane ortamında yayılmasının önlenmesindeki zorluklar fark edilmeye başlanmıştır. Bunun üzerine; söz konusu enfeksiyonların kontrol altında tutulması ve hastane ortamında yayılmasını önlemeye yönelik olarak yoğun çalışmalar başlatılmıştır ve halen sürdürülmektedir (2). Enterokoklar ise uzun yıllar tıbbi önemi olmayan bakteriler grubunda incelenmiş; insanlar için zararsız bakteriler gözüyle bakılmıştır. *S. aureus*'tan farklı olarak primer patojen olmayan Enterokoklar nozokomiyal enfeksiyonların ikinci en sık nedenlerindedir. 1986 yılında ilk izole edildiğinden bu yana Vankomisin Dirençli Enterokok (VRE)'lar tüm dünyada problem olarak karşımızdadır (3). Dünyada gözlenen enterokok türlerindeki antibiyotik direncinin dramatik denilebilecek artışı, enterokokların ekolojisi, epidemiyolojisi ve virülansının daha kapsamlı olarak anlaşılması gerektiğini ortaya koymuştur (4). Enterokokkal enfeksiyonlarda yapılan araştırmalar, mortalitenin yüksek olduğunu ve çok sayıda antibiyotiğe karşı belirgin bir direnç artışını göstermektedir. Gram pozitif bakterilerin tedavisinde kullanılan pek çok antibiyotik, enterokoklara karşı etkili olamaması nedeniyle; enterokokal enfeksiyonların tedavisi diğer Gram pozitif bakterilere göre daha zordur. Birçok antibiyotiğe doğal direnç göstermelerine ek olarak, yeni mekanizmalarla antibiyotik direnci oluşturmaları ve bu direnci aktarabilmeleri virulansdan sorumludur (5). Bugün birçok hastanede bu amaçla; hastanenin işlev ve özelliklerine uygun olarak, hastaların kesin izolasyonu da dâhil olmak üzere her türlü önleme başvurulmakta, hastanenin kendi işlev ve özelliklerine uygun, özgün korunma politikaları geliştirilmeye çalışılmaktadır (2). Lipopeptitler, bir lipid kuyruğuna bağlı peptit çekirdeğinin genel yapısını paylaşırlar ve toprak bakterileri ile mantarları gibi çeşitli çevresel mikroorganizmalar tarafından üretilirler (7). Siklik lipopeptit olan Daptomisin (LY 146032); ilk olarak Ağrı Dağı'ndaki toprak örneklerinden elde edilen aktinomiset (*Streptomyces roseosporus*) tarafından üretildiği gösterildi (6). Stafilocok bakterileri özelinde gram pozitif dirençli patojenlere karşı hızlı ve yüksek bakterisidal etkiye sahiptir. Kalsiyuma bağlanmayla aktifleşir ve hücre membranında iyon kanalları oluşturur. Kanallardan hücre dışına K⁺ iyonlarının çıkışı ile

depolarizasyon meydana getirir. *S. aureus* ve Enterokok suşlarında daptomisine karşı direnç oranları henüz çok düşüktür (8). Daptomisin; hızlı bakterisidal etkili, günde tek doz kullanım kolaylığı olan, doku geçişi iyi, güvenli ve tolere edilebilir bir ajandır. Daptomisin, MRSA ve VRE dâhil olmak üzere gram pozitif bakterilerin neden olduğu çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılır (9). Bu çalışmada daptomisinin hastanemize gelen örneklerden izole edilen MRSA ile VRE'lerdeki etkinliğinin ve direnç durumunun belirlenmesi hedeflendi.

Gereç ve Yöntem

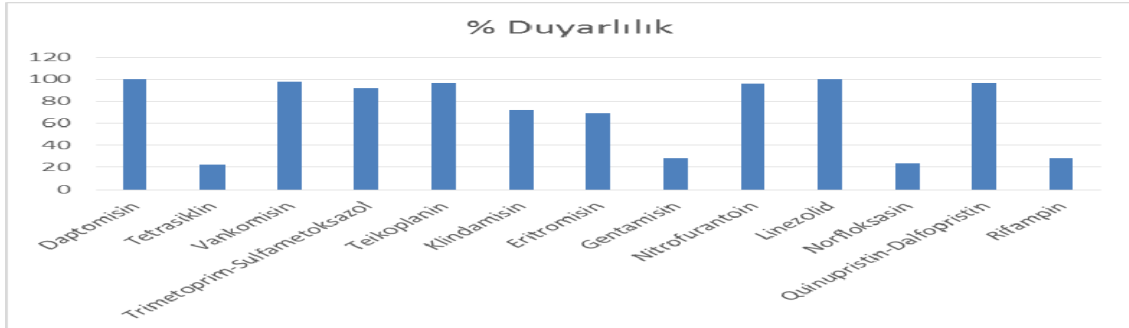
Çalışmamıza Ekim 2011-Haziran 2013 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Bölümüne gönderilip izole edilen 89 MRSA ve 11 VRE suşu dâhil edildi. Örnekler gönderilen klinik ve gelen örnek tipi ayırt edilmeksizin rastgele toplandı. Laboratuvara gönderilen örneklerin kültürlerinde stafilocok olduğu düşünülen kolonilerden gram boyama yapıldı. Üzüm salkımı kümeler oluşturan kolonilere katalaz ve koagülaz testi yapıldıktan sonra her ikisi de pozitif olanlar *S. aureus* olarak değerlendirmeye alındı. Bu suşların metisiline ve sefoksitine karşı duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon tekniği ile Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri dikkate alınarak Mueller Hinton Agarda (Oxoid UK) araştırıldı. Daptomisine karşı duyarlılıkları ise E-test (Biomerieux S.A.France) yöntemi ile CLSI önerileri dikkate alınarak (*S. aureus* için MİK₅₀: 0.5 µg/ml, MİK₉₀: 1 µg/ml, *E. faecium* için MİK₅₀: 2.5 µg/ml, MİK₉₀: 3 µg/ml) Mueller Hinton Agarda (Oxoid UK) belirlendi (13). Besiyerlerinde üreyen enterokok şüpheli 0,5-1 mm çapında gri, kenarları belirgin ve düz beyaz-yeşilimsi kolonilerden gram boyama yapıldı. gram pozitif kok olduğu tespit edilen kolonilere katalaz testi, eskülini hidrolizi, % 6.5'lik NaCl'de üremeleri ve PYR testi ile enterokoklar belirlendi. Vankomisine karşı duyarlılıkları da E-test (Biomerieux S.A. France) yöntemi ile CLSI önerileri dikkate alınarak Beyin Kalp İnfüzyon agarda (Oxoid UK) saptandı. **İstatistik:** Tanımlayıcı nitelikteki bu çalışmada; üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler, sayı ve yüzde olarak verildi. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) istatistik paket programı kullanıldı. P<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



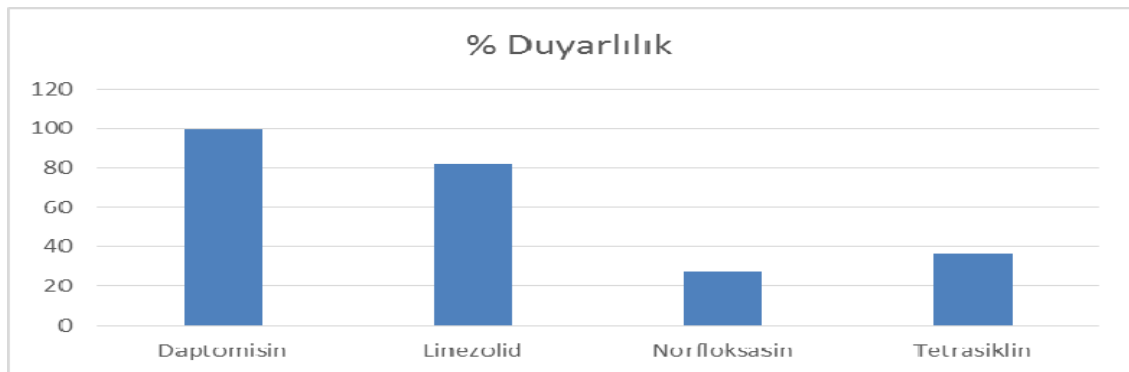
Grafik 1. MRSA ve VRE suşlarının izole edildiği örneklerin klinik branşlara göre dağılımı



Grafik 2. MRSA ve VRE suşlarının izole edildiği örneklere göre dağılımı



Grafik 3. S. aureus suşlarının BD Phoenix tam otomatize sistemde antibiyotik duyarlılıkları



Grafik 4. Enterekok suşlarının BD Phoenix tam otomatize sistemde antibiyotik duyarlılıkları

Etik Kurul Onayı: Çalışma öncesi Fırat Üniversitesi etik kurulundan 22.09.2011 tarih ve 2011-2012/13 sayılı kurul kararı alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

Bulgular

Çalışmamız için izole edilen 89 adet MRSA ve 11 adet VRE suşları, gönderilirken klinik ayırt edilmeksizin rastgele toplandı. Örneklerin dağılımı grafik 1'deki gibidir. Kullandığımız MRSA ve VRE örnekler en fazla kan, yara ve idrar kültürleri izole edildi (grafik 2). Çalışmamızda *S. aureus* suşlarının hepsi daptomisine ve linezolidde duyarlı bulundu. Vankomisin, teikoplanin, nitrofurantoin, quinupristin-dalfopristin ve trimetoprim-sulfametoksazole duyarlılık %90'ın üzerinde iken tetrasiklin (%22), norfloksasin (%21) ve gentamisine (%25) duyarlılık düşük bulundu (grafik 3). Enterokokların hepsi daptomisine duyarlı olup; ampisilin, penisilin, eritromisin, nitrofurantoin, rifampin ve teikoplanine dirençli, suşların %82'si linezolidde duyarlı bulundu (grafik 4) ve bu sonuçlar tam otomatize sistemle de desteklendi. *S. aureus* daptomisin E-test MİK değerleri 0,125-1 µgr/ml aralığında, MİK50 değeri 0.5 µgr/ml, MİK90 değeri 1 µgr/ml bulundu. Enterokok için yapılan daptomisin E-test MİK değerleri 2-4 µgr/ml aralığında MİK50 değeri 2.5 µgr/ml, MİK90 değeri 3 µgr/ml bulundu.

Tartışma

Tıp dünyasında antibiyotiğin bulunması gibi olumlu gelişmeler insanlığın yaşam kalitesini arttırıp, yaşam süresini uzatırken, yoğun antibiyotik kullanımı ise antibiyotiklere dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Yaygın ve uygunsuz antibiyotik kullanımının yanı sıra bölgesel ve uluslararası seyahatlerin artışı gibi nedenler de dirençli bakteri türlerinin evrimine destek olmuştur. Bu durum dirençli bakterilerin seçilimine neden olurken, MRSA ve VRE gibi mikroorganizmaların enfeksiyon ve kolonizasyonunu da ön plana çıkarmıştır. Bu durum bilim insanlarının hemen hemen bütün bakteriyel enfeksiyonların antimikrobiyal ajanlarla tedavi edilebildikleri düşüncesinden uzaklaşmalarıyla sonuçlanmıştır. Çoklu dirence sahip gram pozitif patojenlerin tedavisinde sorunlar yaşandıkça, daha potent antibiyotiklerin gerekliliği ortaya çıkmıştır (10). MRSA ve VRE enfeksiyonlarının görülme sıklığının pek çok ülkede artması enfeksiyon kontrol önlemlerinin de bu yönde kurgulanmasına neden olmuştur. Enfeksiyonun başarıyla tedavisi; etken organizmanın izole edilmesi, tanımlanması, antibiyotik duyarlılıklarının belirlenip tedavi

seçeneklerinin ortaya konulması ve hekimin bu seçeneklere göre hareket etmesiyle sonuçlanan bir dizi basamakla mümkündür (11). *S. aureus* nedenli enfeksiyonların tedavisi için penisilinler geliştirilmiş, fakar kısa zamanda yüksek düzey penisilin direnci gözlenmiştir. Daha sonrasında kullanılan antistafilokoksik penisilinlere (metisilin, nafsilin, oksasilin), makrolidlere, tetrasiklinlere ve aminoglikozidlere de direnç gelişmiş ve bu suşların yayılımıyla beraber stafilokoksik enfeksiyon tedavisi dünyada önemli sorunlardan bir haline gelmiştir (12). Enterokoklar *S. aureus*'tan sonra birçok bölgede nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında ikinci sırada yer alırlar ve *S. aureus*'tan farklı olarak primer patojen değildirler (11). Endojen enterokokal flora ile karşılaştırıldığında hastane ortamındaki enterokokların daha yüksek seviyede kolonizasyon yeteneğine sahip olması, hızla çoğalması, konak dokularını invaze etmesi ve ısrarcı olarak kalması bugünkü enterokok gerçeğinin diğer bir yüzüdür (3). *S. aureus* ve Enterokokların tedavisinde kullanılan bir antibiyotik olan daptomisin, sikliklopeptit olarak adlandırılan grubun ilk üyesi olup *S. aureus*'a karşı hızlı bakterisidal etkili bir antibiyotiktir. Yapılan çalışmalarda daptomisine dirençli *S. aureus* suşlarında daptomisinin hücre membranına bağlanmasında azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak *S. aureus* ve enterokok suşlarında daptomisine karşı direnç oranları halen çok düşüktür (14). Montero ve ark. (15) gram pozitif bakterilerde daptomisine direnç gelişiminin nadir olduğunu ancak glikopeptid kullanımından sonra daptomisin direncinin gözlenebileceğini belirtmiştir. Bu direncin kesin mekanizması henüz belirlenmemiştir ancak vankomisin bakteri hücre duvarının kalınlaşmasını tetiklediği ve böylece daptomisinin membran geçişini azalttığı düşünülmektedir. Öksüz ve ark. (16) tarafından 2007-2009 yılları arasında toplanan 49 MRSA suşu ile yapılan E-test çalışmasında; suşların hepsi daptomisin, linezolid ve kinupristin/dalfopristin'e duyarlı bulunmuş. Aynı şekilde Şamlıoğlu ve ark.'nın (17) 2010 yılında yaptığı gram pozitif koklardaki daptomisin duyarlılığı çalışmasında E-test yöntemiyle tüm suşlar daptomisin ve linezolidde duyarlı bulunmuştur. Dinç ve ark. (18)'nin yaptığı çalışmada; 2003 ile 2010 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen toplam 99 MRSA suşlarının vankomisin, tigesiklin, linezolid ve daptomisine karşı antibiyotik duyarlılığı E-test yöntemi ile bakılmış ve tüm suşlar daptomisin duyarlı bulunmuştur. Aneta Guzek ve ark. (19) 2018 yılında yaptığı bir araştırmada MRSA izolatları için daptomisin MİK50 ve MİK90

değerlerini 0.25-0.38 µg/ml için %99,5 (MIK90: 4 mg/l) olarak tespit edilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada *E. faecium* için MIK50: 2.5 µg/ml, MIK90: 3 µg/ml olarak bulduk ve bakterilerin hepsi daptomisine duyarlıydı. Dünya çapında artan çoklu ilaca direnci gram pozitif bakteri enfeksiyonları nedeniyle yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Daptomisin; etkili bir antibiyotik olup özellikle son yıllarda daha sık karşılaştığımız MRSA ve VRE enfeksiyonlarına karşı uygun endikasyonlarda kullanılabilecek elimizdeki nadir ilaçlardan biridir. Dirençli bir bakterinin organizmadan uzaklaştırılması için savaşta manevra yeteneğimiz yeni ve etkili bir antibiyotik keşfedilmesine kadar sınırlanmış durumdadır. Böyle bir durum hasıl olduğunda bakterinin yaptığı enfeksiyonlarda mortalite oranlarının yüksek seviyelere çıkacağı beklenmesi gereken bir sonuçtur.

Etik onam: 22.09.2011 tarih ve 2011-2012/13 sayılı etik kurul kararı

Çıkar çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması olmadığı bildirildi.

Finansal destek: Fırat Üniversitesi Bilimsel araştırma Projesi (BAP) tarafından desteklendi.

Yazar katkıları: Makalenin ana fikrinin belirlenmesi, literatür taranması, makalenin yazımı, materyal seçimi ve istatistik Nuray Arı, Zülal Aşçı Toraman, Mehmet Erten tarafından yapıldı.

Teşekkür: Tez yazım aşamasında yaptığı katkılar nedeniyle Recep Öncü'ye teşekkür ederim.

Kaynaklar

1. Tanır G, Göl N. Antibiyotik Direnci. *Klinik Derg* 1999; 12(2): 47-54.
2. Wenzel RP, Reagan DR, Bertino Jr JS, Baron EJ, Arias K. Methicillin-resistant *Staphylococcus* outbreak: A consensus panel's definition and management guidelines. *Am J Infect Cont* 1998; 26(2):102-110.
3. Arias CA, Contreras GA, Murray BE. Management of multidrug-resistant enterococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010 Jun;16(6): 555-562.
4. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology Society* 2009; 155(6): 1749-1757.
5. Dinç BM, Arca EA, Yağcı S, Karabiber N. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında in-vitro antibiyotik

duyarlılığı. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2009; 66(3): 117-121.

6. Eisenstein BI, Oleson Jr FB, Baltz RH, Daptomycin: From the Mountain to the Clinic, with Essential Help from Francis Tally, MD. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50(1): 10-15.
7. Miller WR, Bayer AS, Arias CA. Mechanism of Action and Resistance to Daptomycin in *Staphylococcus aureus* and *Enterococci*. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; 6(11): a026997.
8. Casanova NG, Ruiz MS, Bellido JLM. Mechanisms of resistance to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter* 2017; 30(6): 391-396.
9. Patel S, Saw S. Daptomycin. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2017 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470407/> (Last Update: 13.04. 2020).
10. Özaras R, Tabak F. Daptomisin. *Klinik Dergisi* 2010; 23(2): 35-38.
11. Woodford N, Livermore DM. Infections caused by Gram positive bacteria: a review of the global challenge. *J Infect* 2009; 59(11): 4-16.
12. Spink WW, Ferris V. Quantitative action of penicillin inhibitor from penicillin resistant strains of *staphylococci*. *Science* 1945; 102(2644): 221-223.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty Second Informational Supplement CLSI document. Pennsylvania: Wayne, 2012; 100-122.
14. Alder J. The use of daptomycin for *Staphylococcus aureus* infections in critical care medicine. *Crit Care Clin* 2008; 24(2): 349-363.
15. Montero CI, Stock F, Murray PR. Mechanisms of resistance to daptomycin in *Enterococcus faecium*. *American Society for Microbiology* 2008; 52(3): 1167-1170.
16. Oksuz L, Gurler N. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilokok suşlarının son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklere in-vitro duyarlılık sonuçları. *Ankem* 2009; 23(2): 71-77.
17. Şamlioğlu P, Ece G, Atalay S, Köse Ş. Yoğun bakım birimlerinden izole edilen Gram pozitif koklarda daptomisin duyarlılığı. *Ankem Derg* 2011; 25(3): 173-177.

18. Dinç F, Dinç FT, Akca B, Sınırtaş AM, Özakın C. Kandan İzole Edilen Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) Suşlarının CLSI ve EUCAST Kriterlerine
19. Guzek A, Rybicki Z, Tomaszewski D. In vitro analysis of the minimal inhibitory concentration values of different generations of anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* antibiotics. *Indian Journal of Medical Microbiology* 2018; 36(1): 119-120.
20. Dağı HT, Arslan U, Uğur AR, Alp F, Fındık D, Tuncer İ. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Enterokok Suşlarının Daptomisine Duyarlılığı. *Ankem Derg* 2012; 26(3): 111-115.
- Göre Vankomisin, Tigesiklin, Linezolid ve Daptomisin İn Vitro Duyarlılık Sonuçları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011; 41(3): 120-126.
21. Rathe M, Kristensen L, Ellerman-Eriksen S, Thomsen MK, Schumacher H. Vancomycin-resistant *Enterococcus* spp.: validation of susceptibility testing and in vitro activity of vancomycin, linezolid, tigecycline and daptomycin. *Apmis* 2010; 118(1): 66-73.
22. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P, Chaves RL, Johnson AP. A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence?. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2010; 65(6): 1126-1136.