

Antibiyotik Kombinasyonları

Celal Ayaz

Giriş

İmmün sistemi normal olan konakta birçok infeksiyon tek bir antimikrobiyal ajanla tedavi edilebilir. Ancak bazı durumlarda kombinasyon tedavisine de gerek duyulabilir. Çünkü kombinasyonlarla, bir ajandan elde edilen spektrumdan daha geniş bir spektrum elde edileceğine inanılır. Bakteriye infeksiyonların tedavisinde en önemli nokta, etken mikroorganizmaya yönelik antibiyotik seçimidir. Bu seçimi etkileyen en önemli faktörlerden biri antibiyotiğin etki mekanizması ve spektrumudur. Diğer tüm faktörler de dikkate alındığında hemen çoğu infeksiyon hastalığının tek bir antibiyotik ile tedavisi mümkündür. Durum böyle iken, ister kesin, ister kuşkulu bir infeksiyonu olan hastaların tedavisinde, antibiyotik kombinasyonlarının kullanılması, hemen her hekimin bir güvenlik duygusu için başvurduğu çok yaygın yanlış bir uygulamadır. Ancak pratik uygulamada bazen birden fazla antibiyotik kullanılması zorunlu olmaktadır. Böyle durumlarda kombine tedavi için elbette geçerli nedenler vardır. Bununla beraber kombinasyon tedavisinin üstünlüklerinin yanı sıra dezavantajları da bilinmelidir.

Kombinasyonun In Vitro Sonuçları

İki antimikrobiyal ajan kombine edildiğinde, bakteriyeye karşı in vitro olarak başlıca üç etki izlenir:

[1] *Aditif etki*: Kombinasyondaki ilaçların etkisi, tek tek kullanıldıklarında gözlenen etkilerin toplamına eşittir. [2] *Sinerjistik etki*: Kombine edilen ilaçların etkisi, bu ilaçlar tek tek kullanıldıklarında gözlenen etkilerin toplamından fazladır. [3] *Antagonist etki*: Kombinasyonun etkisi, ilaçlar tek tek uygulandığında saptanan etkilerin toplamından düşüktür.

Kombine Antibiyotik Kullanımının Gereksizliği

Bugün kombine antibiyotik uygulaması için endikasyonlar şu sayacağımız durumların dışında genellikle gereksizdir. [1] İnfeksiyon etkeninin bilinmediği, durumu ağır olan bazı hastalarda geniş bir antibakteriyel spektrum sağlanması. [2] Tek bir antimikrobik ajanın spektrumunun etken mikroorganizmaların hepsine etkili olmadığı polimikrobik infeksiyonların tedavisi. [3] Belli bir bakteri üzerinde tek bir antimikrobik ajanla sağlanan inhibitör ve bakterisid etkinin artırılması. [4] Tedavi sırasında tek bir ajana karşı direnç gelişimi olasılığının azaltılması. [5] Toksik bir antimikrobik ajanın dozunun azaltılması (1-8).

Antimikrobik Spektrumun Genişletilmesi

İnfeksiyon etkeninin bilinmediği, durumu ağır olan bazı hastalarda geniş bir antibakteriyel spektrum sağlanması için antibiyotik kombinasyonu kullanılabilir. Örneğin santral ve nöz kateteri ve idrar sondası olan hastanede yatan bir hasta-

da sepsis, çoğunlukla bu iki yabancı cisimle ilişkili olarak gelişir. Hastane ortamında ortaya çıkan bu infeksiyon ya multipl dirençli Gram-negatif basiller ya da derideki stafilokoklar ile oluşacaktır. Tüm kültürler alındıktan sonra infeksiyon etkeni belirlenene dek antibiyotik tedavisi bu iki grup etkeni de kapsamalıdır (6). Hematoloji ve onkoloji servislerinde tedavi gören ve nötropeni nedeniyle infeksiyona yatkın olan hastalarda kolaylıkla sepsis gelişebilir. Bu hastalarda nötropeni nedeniyle infeksiyonun lokalizasyonunu bulmak kolay olmaz. Örneğin radyolojik bulgu olmadığından pnömoni, tipik bulgular olmadığından lokalize apselere tanı konulamaz. Tedavinin gecikmesi de prognozu kötü yönde etkileyeceğinden tedaviye en kısa sürede başlanmalıdır. Bu durumda infeksiyon kaynağı, hastanın endojen florası (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Staphylococcus aureus*, mantarlar ve viruslar)'dır. Böyle durumlarda monoterapi önerenlerin yanı sıra kombinasyon tedavisi önerenler de vardır.

Örneğin kombine tedavide seftazidim veya siprofloksasin+teikoplanin (2) veya anti-*Pseudomonas* penisilin+aminoglikozid (9) veya tikarsilin/klavulanat+aminoglikozid (10); monoterapide ise tek başına meropenem veya sefepim kullanılabilir (10).

Yapılan başka bir çalışmada seftazidim, imipenem ve meropenem amikasin ile birlikte multipl dirençli *Pseudomonas* suşlarında in vitro olarak etkinlikleri araştırılmış ve seftazidim+amikasin kombinasyonu ile imipenem veya meropenem+amikasin kombinasyonu arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (11). Yine başka bir çalışmada *Pseudomonas*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* bakteriyemileri dışındaki Gram-negatif infeksiyonlarda kombinasyon tedavisinden çok monoterapi önerilmektedir (12). Diğer bir çalışmada ise febril nötropenik çocuklarda anti-*Pseudomonas* penisilin+amikasin kombinasyonu ile seftazidim+amikasin kombinasyonunun etkinliğinin benzer olduğu tespit edilmiştir (13). Sıçanlarda, seftazidime duyarlı veya dirençli *Enterobacter cloacae* suşu ile oluşturulan deneysel pnömoninin tedavisinde sefepim, seftazidim ve imipenemin tek başına veya amikasinle kombine edilerek kullanımının etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, her ne kadar β -laktam + amikasin kombinasyonu her bir ajanın tek başına kullanıldığındaki etkisinden daha fazla bakterisid etki gösterse de, gerçek sinerji sadece imipenem veya sefepimin amikasinle kombinasyonunda gözlenmiştir (14).

Karma İnfeksiyonların Tedavisi

Birden çok mikroorganizmanın neden olduğu infeksiyonların tedavisinde tek bir antibiyotiğin kullanılması bazı durumlarda tedaviyi başarısız kılabilir. Böyle durumlarda genellikle ya birden fazla aerobik bakteri etken olabilir ya da bir aerob ve bir anaerob bakteri etyolojide birlikte rol oynar. Klinikte asıl sorun olan ve kombine tedaviyi gerektiren du-

rum ikincisidir. Buna örnek olarak aspirasyon pnömonisi ve akciğer apsesi, pelvik inflamatuvar hastalık ve diğer intrapelvik infeksiyonlar, beyin apsesi, odontojen baş boyun infeksiyonları, trafik kazaları sonucu gelişen yumuşak doku ve kemik infeksiyonları verilebilir. Bu gibi karma infeksiyonlarda anaerop etken *Bacteroides* ya da anaerop streptokok; aerop etken ise genellikle Gram-negatif bir çomaktır. Bu gerekçe ile tedavide bir antianaerop ajan (penisilin, klindamisin, metronidazol, ornidazol, kloramfenikol) ile bir aminoglikozid kombinasyonu kullanılmalıdır. *Bacteroides fragilis*'e penisilinin etkisiz olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (15). Bununla birlikte karbapenemler ve β -laktam + β -laktamaz inhibitörleri intraabdominal ve pelvik kaynaklı sepsiste monoterapi olarak geniş spektrumlu bir etkiyi sağlayabilir (16-18).

Antimikrobik Etkinin Güçlendirilmesi

Birbirinin etkisini güçlendiren, sinerjik etkili antibiyotiklerin kombinasyon halinde kullanılması tedavinin başarı şansını artırır. Sinerjistik etki, bakteri hücre duvarına etkili antimikrobikler ile aminoglikozidlerin birlikte kullanılmasıyla elde edilebilir. Örneğin, *Streptococcus viridans* ile oluşan infektif endokardit vakalarında penisilin G ile aminoglikozid kullanımının sinerjistik olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte viridans streptokoklar penisiline oldukça duyarlıdır ve penisilin tek başına da bu tip endokarditin tedavisinde başarıyla kullanılabilir. Yine antimikrobiyal ajanların sinerjistik kombinasyonlarının en iyi bilinen örneği, enterokok endokarditinin tedavisidir. Bu hastalığın tek başına penisilinle tedavisi kabul edilemeyecek kadar sık rölaps ile sonuçlanır. Çünkü enterokoklar penisilinlere büyük oranda dirençlidir. Penisiline aminoglikozid ilavesi, örneğin streptomisin veya gentamisin hem in vivo hem de in vitro sinerjistik etkilidir. Ancak, suş eğer streptomisine karşı ribozomal olarak dirençli ise ya da plazmidin aracılık ettiği enzim yapıyorsa penisilin-aminoglikozid sinerjisine karşı direnç gösterebilir. Bu nedenle streptomisin ve gentamisine yüksek düzeyde direnç saptanan bölgelerde kombinasyon yapılırken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (5).

Bakteri hücre duvarına etkili antibiyotiklerin enzim inhibitörleriyle birlikte kullanılması da sinerjizme bir örnektir. Hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakteriler β -laktamaz enzimleri oluşturarak β -laktam antibiyotiklere direnç geliştirebilirler. Bunu engellemek ve bu tür infeksiyonların tedavisinde başarı sağlamak için β -laktam+ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonu kullanmak gerekir. Bu kombinasyonlar kullanıldığı zaman minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) oldukça azalmaktadır. Bu kombinasyonların sinerjistik etkili olduğu gösterilmiştir. β -laktamaz inhibitörlerinin plazmide bağlı β -laktamazları inhibe ettiği, ama kromozomal β -laktamazlara etkisinin olmadığı bilinmelidir. Bu nedenle *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Citrobacter* ve *Proteus* suşlarına bağlı infeksiyonlarda bu kombinasyonlar etkili değildir (19).

Aynı metabolik yol üzerine etkili olan antimikrobik ajanların birlikte kullanılması da sinerjizm sağlar. Örneğin, trimetoprim ile sülfametoksazolün kombine olarak kullanılması sinerjistikdir. Kronik üriner sistem infeksiyonlarının tedavisi ve profilaksisinde, hatta sülfonamidlere dirençli mikroorganizmalara da etkili olduğu gösterilmiştir. Bu kombinasyon,

ampisilin ve/veya kloramfenikole dirençli mikroorganizmaların neden olduğu tifo, şigelloz ve ampisiline dirençli *Haemophilus influenzae*'ye bağlı infeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır (5).

Direnç Gelişiminin Engellenmesi

Bakterilerde direnç gelişimini yavaşlatmak amacıyla antimikrobiklerin kombine kullanılmasına en iyi örneklerden biri tüberkülozdur. Burada tek başına rifampisin kullanıldığı kısa zamanda direnç gelişir. Eğer aynı ilaç izoniazid, etambutol ve pirazinamid gibi diğer anti-tüberküloz ilaçlarla kombine edilirse, direnç gelişimi önlenir veya en azından yavaşlar. Rifampisin ve fusidik asid, stafilokoksik bir infeksiyonun tedavisinde tek başlarına kullanıldıklarında kısa zamanda direnç gelişir. Bunun için de bu ajanların her biri uygun birer antistafilokoksik ajanla kombine edilerek kullanılmalıdır (20). Aynı durum *P. aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde de görülür. Tek başına verilen bir anti-*Pseudomonas* β -laktamla tedavi sırasında direnç geliştiği halde kombine uygulamada yanıt daha çabuk olmakta ve direnç gelişimi yavaşlamaktadır (5). Yapılan in vitro farmakokinetik bir model çalışmasında *P. aeruginosa* infeksiyonunun tek bir ajanla tedavisi esnasında ortaya çıkan direncin β -laktam +qaminoglikozid kombinasyonu ile önenebileceği gösterilmiştir (21). Diğer yandan bir aminoglikozidin bir sefalosporinle kombinasyonunun, *Enterobacter* veya *Citrobacter* türlerinde direncin ortaya çıkmasını önlediği gösterilmiştir. Buna rağmen kombine tedavi sırasında dahi direnç gelişebileceğine ilişkin birçok veri bulunmaktadır (22).

Toksitenin Azaltılması

Toksik etkileri azaltmak amacıyla antimikrobiklerin kombinasyonlarına en iyi örnek, üçlü sülfonamid bileşiktir. Sülfadiazin, sülfamerazin ve sülfametazin bir arada verildiğinde kristalüri tek bir sülfonamid verildiği zamanki düzeyde kalmasına rağmen, antibakteriyel etki artar. Bununla birlikte bunların indikasyonları pek yaygın değildir (8). Diğer yandan bazı antimikrobik ajanlar özellikle etkili oldukları yüksek dozlara erişince toksik etkilerini de göstermeye başlarlar. Bunların yan etkilerini azaltmak için beraberlerinde başka bir ilaç kullanıp toksik etkilerin azaltılmasına çalışılabilir. Bunun klinik örneği *Cryptococcus neoformans* menenjitinde amfoterisin-B ile 5-flusitozinin bir arada kullanılmasıdır (7).

Kombine Antibiyotik Tedavisinin Sakıncaları

Antibiyotiklerin kombine kullanılmasının haklı gerekçeleri olduğu gibi, çoğu zaman uygulamaların istenmeyen yönleri de ortaya çıkmaktadır. Bunları şu başlıklar altında toplayabiliriz: [a] Antagonist etkilerin ortaya çıkması. [b] Dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonlarında artışların ortaya çıkması. [c] Süperinfeksiyonların ortaya çıkması. [d] Toksikitenin artması. [e] Farmakolojik istenmeyen etkileşimler. [f] Mali yükün artması.

Antagonist Etki

Antimikrobiyal ajanlar arasında in vitro antagonizma tıp literatüründe birçok ajan arasında rapor edilmiştir. Bununla birlikte sadece birkaç klinik örnek vardır. En etkileyici örnek Lepper ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Bu çalış-

mada pnömokok menenjitlerinde tek başına verilen penisilin, penisilin + klortetrasiklin kombinasyonundan daha etkili olduğu; penisilin alan grupta ölüm oranı %21 iken, kombinasyon alan grupta %79 olduğu bulunmuştur. Yine yapılan başka bir çalışmada çocukluk çağı menenjitlerinde sadece ampisilinle tedavi edilen grupta mortalite oranı %4,3 iken; ampisilin+kloramfenikol veya streptomisin kombinasyonu ile tedavi edilen grupta mortalite oranı %10.5 olarak bulunmuş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Deneysel bir çalışmada *Proteus mirabilis*'e bağlı sepsis tedavisinde kloramfenikol+gentamisin kullanıldığında normal konak savunması olan farelerde in vivo antagonizma görülmezken; nötropeni oluşturulduktan sonra tek başına gentamisinin, gentamisin+kloramfenikol kombinasyonundan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu kombinasyonun aynı zamanda *P. mirabilis* menenjitini oluşturulan tavşanlarda da antagonist olduğu gösterilmiştir. Buna göre özellikle konak savunması zayıflamış hastalarda (lösemi, kanserli hastalar) ve menenjit veya endokardit gibi konak savunmasını lokalize olarak yetersiz hale getiren infeksiyonlarda klinik olarak önemli antagonizmaların ortaya çıkabileceği anlaşılmaktadır (5).

Normal Floranın Baskılanması

Kombine antibiyotik tedavisi sırasında normal flora daha fazla inhibe olur ve dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonunda artış gözlenir, çoğul dirençli Gram-negatif çöcekler ortaya çıkabilir (6).

Süperinfeksiyonlar

Geniş spektrumlu tek bir ajanın kullanımı sırasında da gelişebilir. Bu kombinasyon tedavisi sırasında oluşan süperinfeksiyonlar tek ajanla oluşandan çok daha fazladır. Özellikle geniş spektrumlu kombine antibiyotik tedavisi uygulanan febril nötropenik hastalarda ateş düşmüyorsa, mutlaka bir mantar süperinfeksiyonu da akla getirilmelidir. Bu nedenle antibiyotik tedavisi mümkün olduğu kadar dar spektrumlu olmalıdır (2).

Toksitenin Artması

Kombine antibiyotik tedavisi antibakteriyel ajanların toksik yan etki görülme riskini de artırır. Örneğin aminoglikozidlerin, vankomisin, sefalotin veya üçüncü kuşak sefalosporinlerle kombine edilmesi nefrotoksisite riskinin artışına neden olur (5).

Farmakolojik İstenmeyen Etkileşimler

Tedavide kullanılan diğer ilaçlarda olduğu gibi antimikrobik ajanlarda birbirlerinin metabolizmalarını etkilerler. Örneğin, eğer kloramfenikol ve eritromisin aynı parenteral infüzyon solüsyonunda birlikte istenmeden karıştırılırsa birbirlerinin etkilerini azaltabilirler. Yine karbenisilin veya tikarsilin, aminoglikozidlerle karıştırılırsa aminoglikozidlerin inaktivasyonu sonucunda görülmüştür. Drogların ayrı yollardan uygulanmasıyla bu önlenir (5).

Mali Yükün Artışı

Seçilen ajanlara göre değişmekle birlikte kombinasyon uygulaması, tedavinin maliyetini artırır. Örneğin vankomisin ve aminoglikozid kombinasyonu daha sık injeksiyon ve serum düzeyi takibi gerektirir. Nefrotoksitenin yakından

takibi ve işleme vb. muayeneler de tedavinin maliyetinde artışa neden olur (5).

Kombine Antibiyotik Tedavisi Nasıl Azaltılabilir veya Önenebilir?

Kombine antibiyotik tedavisinin daha az kullanılmasını sağlamak için şu şartlara uyulmasına dikkat edilmelidir. [1] Günlük uygulamalarda, antibiyotiklerin sadece gerektiğinde ve uygun bir şekilde kullanılmasıyla dirençli mikroorganizmaların artışının önlenmesi. [2] Mümkün olan her infeksiyonda gerekli kültürlerin alınmasından sonra antibiyotiklere başlanması. [3] Hastanın yaşamını tehdit edecek bir durum olmadığında, mümkün olduğunca kültür sonuçlarına göre tedavi düzenlenmesi. [4] Bakterilerin identifikasyonunda çabuk yöntemlerden yararlanılarak kültür ve antibiyogram sonuçlarının hızlandırılması. [5] Antimikrobik etki spektrumunun her infeksiyonda mümkün olduğunca dar tutulması.

Sonuç

Antibiyotik kombinasyonlarının indike olduğu durumlar, genellikle bir infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanının görüşüne başvurulması gereken komplike durumlardır. İnfeksiyöz sorunlarla karşı karşıya kalan hemen her dalın uzmanı, kullandığı antibiyotiklerin sayısını artırmanın iyi olmadığını bilir. Ancak kombinasyon gerektirdiğini gösterecek mikrobiyolojik ve klinik verilerin elde edilmesi birkaç gün alabilir. İşte bu noktada yapılacak bir infeksiyon hastalıkları konsültasyonu, monoterapinin yeterli ya da kombinasyonun gereksiz olduğunu ortaya koyabilir. Bu yaklaşımın bir antibiyotik politikası benimsemiş hastanelerde yaygınlaşması, antibiyotiklerin rasyonel kullanımına önemli katkılar sağlayabilir. Bu nedenle kombine antibiyotik uygulamalarının, infeksiyon hastalıkları konsültasyonu ile sınırlandırılması görüşü üzerinde ciddi olarak düşünmemiz gerekir (4).

Kaynaklar

1. Akalın HE, Baykal M. Antibiyotik tedavisinin temel ilkeleri ve kombinasyon antibiyotik tedavisi. In: Akalın HE, ed. *Antibiyotikler*. Ankara: Türk Tabipleri Birliği Yayınları, 1989:11-5
2. Çolak H. Ampirik antibiyotik tedavisi: genel ilkeler. In: Tümbay E, İnci R, Hilmioğlu S, eds. *3. Antimikrobik Kemoterapi Günleri: Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler* (16-22 Mayıs 1997, Kuşadası). İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları No 31, 1997:26-9
3. Dilmener M, Özüt H. Tedavide antibiyotik kombinasyonlarının kullanımı. In: Çalangu S, Eraksoy H, Özüt H, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları '90-'91*. İstanbul: Yüce Yayınları, 1990:219-31
4. Eraksoy H. Kombine antibiyotik kullanımı. In: Meço O, Wilke A, Balık İ, Kurt H, eds. *Antimikrobiyal Kemoterapi: Klinik Uygulama ve Yenilikler*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları No 17, 1992:146-53
5. Moellering RC Jr. Principles of antiinfective therapy. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:199-212
6. Uzun Ö. Birden fazla antibiyotikle tedavi ilkeleri. *Medikal Magazin* 1993; 91:74-6
7. Wilks D, Farrington M, Rubenstein D. *The Infectious Diseases Manual*. Boston: Blackwell Science, 1998:308-17
8. Yüce K. Antimikrobiyal ilaçların kullanımında genel prensip-

- ler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 125-30
9. Bartlett JG. 1997 *Pocket Book of Infectious Disease Therapy*. 8th ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1997:35
 10. Gilbert DN, Moellering RC Jr, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 28th ed. Vienna, Va: Antimicrobial Therapy Inc,1998:44
 11. Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Giamarellou H. Comparative in vitro interactions of ceftazidime, meropenem, and imipenem with amikacin on multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 29:81-6
 12. Chow JW, Yu VL. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for Gram-negative bacteraemia: a commentary. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11:7-12
 13. Miranda-Navales MG, Belmont-Martinez L, Villasis-Keever MA, Penagos-Paniagua M, Bernaldez-Rios R, Solorzano-Santos F. Empirical antimicrobial therapy in pediatric patients with neutropenia and fever. Risk factors for treatment failure. *Arch Med Res* 1998; 29:331-5
 14. Mimoz O, Jacolot A, Leotard S, Hidri N, Samii K, Nordmann P, Petitjean O. Efficacies of cefepime, ceftazidime, and imipenem alone or in combination with amikacin in rats with experimental pneumonia due to ceftazidime-susceptible or -resistant *Enterobacter cloacae* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:3304-8
 15. Panichi G. Antibiotic treatment of anaerobic infections. *Scand J Infect Dis [Suppl]* 1989; 62:47-51
 16. Martens MG. Evaluation of ticarcillin/clavulanate potassium in the treatment of obstetric and gynecologic infections. *Hosp Formul* 1990; 25:186-8, 192
 17. Solomkin JS, Dellinger EP, Christou NV, et al. Results of a multicenter trial comparing imipenem-cilastatin to tobramycin/clindamycin for intra-abdominal infections. *Ann Surg* 1990; 212:581-91
 18. Brismar B, Malmberg AS, Tunevall G, et al. Piperacillin-tazobactam versus imipenem-cilastatin for treatment of intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:2766-73
 19. Moellering RC Jr. Beta-lactamase inhibition: therapeutic implications in infectious diseases. An overview. *Rev Infect Dis* 1991; 13(Suppl 9):S723-6
 20. Farber BF, Yee YC, Karchmer AW. Interaction between rifampin and fusidic acid against methicillin-resistant coagulase-positive and negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:174-5
 21. Mouton JW. Combination therapy as a tool to prevent emergence of resistance. What can be learnt from in vitro models? [Abstract]. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5(Suppl 3):22
 22. Milatovic D, Braveny I. Development of resistance during antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6:234-44