

比較 Linezolid 與 Glycopeptides 對具 Methicilin 抗藥性金黃色葡萄球菌肺炎的療效

謝劭丞^{1,2} 盧柏樑^{1,3} 陳彥旭^{1,4*}

¹ 高雄醫學大學附設中和醫院 內科部

² 高雄市立小港醫院 內科部

³ 高雄醫學大學 醫學院 醫學系

⁴ 高雄醫學大學 醫學院 醫學研究所 熱帶醫學研究中心

摘要

抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌 (Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*) 是院內肺炎常見之菌種之一，但現今臨床醫師一直為糖肽類抗生素 (glycopeptides) 治療 methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 肺炎的高失敗率所困擾；因此，新一代可對抗 MRSA 的抗生素 (linezolid) 是否可用於肺炎令人寄予厚望，本篇綜論就此議題作進一步的整理。近年來，部分研究比較利奈唑胺 (linezolid) 與萬古黴素 (vancomycin) 運用於 MRSA 肺炎治療之效果，其顯示 linezolid 的臨床治癒率、存活率和細菌清除率似乎高於 vancomycin；但是最近的兩篇統合分析 (meta-analysis) 卻又發現兩者在臨床治癒率、存活率和細菌清除率卻沒有統計學上之差別。因此，目前仍需更進一步的隨機對照組試驗 (randomized controlled trial, RCT) 提供更多資訊以釐清何者對 MRSA 肺炎的臨床效益較佳。

關鍵詞：MRSA 肺炎 (MRSA pneumonia)
利奈唑胺 (Linezolid)
萬古黴素 (Vancomycin)
糖肽類抗生素 (Glycopeptides)

前言

抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌 (Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 一直都是常見的醫療照護相關感染菌種之一，而且在全球醫院造成嚴重的問題。在台灣，約 80% 的醫療照護相關感染 *S. aureus* 為 MRSA¹，對

感染控制和疾病治療上都造成極大的影響。在中國，醫療照護相關感染中，超過 60% 的 *S. aureus* 是 MRSA²。根據美國院內感染監視系統 (National Nosocomial Infection Surveillance System, NNIS) 報告，加護病房中院內 *S. aureus* 感染，MRSA 占了 59.5%³。而英國與愛爾蘭的所有 *S. aureus* 菌血症中，MRSA 也有 42%⁴。此

外，歐洲盛行率調查中，*S. aureus* 約占院內肺炎 (nosocomial pneumonia) 之 20%，其中 MRSA 則分別占據院內感染肺炎 (hospital-acquired pneumonia, HAP) 和呼吸器相關肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 其中各 20% 和 50%⁵。以往認為 MRSA 應該單純都是醫療照護相關感染菌種，但是近來也發現 MRSA 感染在剛住院即刻被診斷出來的情況。因此，這些個案的 MRSA 來源可能自上次住院或進一步於社區獲得，即所謂真正“社區型”的 MRSA (community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, CA-MRSA)⁶。雖然台灣院內感染中有高比例之 MRSA，但 MRSA 佔台灣肺炎致病菌之比例則缺乏完整之流行病學報告，值得國內醫界進一步研究。

利奈唑胺 (linezolid) 是第一個上市的噁唑烷酮類 (oxazolidinone) 藥品，藥理作用在阻止核醣體 70S 形成，來抑制細菌蛋白質產生而達到抑菌效果⁷，為近年來少數具新作用機轉之藥物。Linezolid 在體外 (*in vitro*) 和體內 (*in vivo*) 的試驗中，廣泛性的對革蘭氏陽性菌有抑菌效果，包含對 MRSA 和中介度耐糖肽類抗生素的金黃色葡萄球菌 (glycopeptide-intermediate *S. aureus*, GISA) 也有抑菌效果^{8,9}；此外，Linezolid 亦發現具有 100% 的口服吸收力及絕佳的組織穿透力 (尤其在肺的上皮細胞襯液 (epithelial lining fluid, ELF) 的濃度相較於血清約為 100~450%)¹⁰。目前，Linezolid 已被美國和歐盟核准可以使用於院內型和社區型肺炎、複雜型皮膚和皮膚結構感染；此外，在美國還加上萬古黴素抗性屎腸球菌 (vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*) 和 MRSA 的感染等適應症。目前國內健保局所規範之適應症包括：

1. vancomycin - 抗藥性的屎腸球菌 (*Enterococcus faecium*) 感染，包括併發菌血症的病例。
2. 醫療照護相關感染的肺炎，由 *S. aureus* 或肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 所引起。
3. 皮膚和皮膚組織的感染，由 *S. aureus*，化膿性鏈球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 或無

乳鏈球菌 (*Streptococcus agalactiae*) 所引起。非複雜性皮膚和皮膚組織感染，由 *S. aureus* 或 *Streptococcus pyogenes* 所引起。

MRSA 肺炎的臨床表現

金黃色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 肺炎的典型表現為壞死性感染，合併快速進展至組織破壞和空洞形成，肺實質浸潤常為雙側和多葉，也會造成肺膿瘍和膿胸。不過，MRSA 和甲氧苯青黴素敏感型金黃色葡萄球菌 (methicillin-susceptible *S. aureus*, MSSA) 在院內肺炎的臨床表現無法區分；兩者在影像學都無法表現出明顯差別¹¹。相較於 Hospital-acquired MRSA，CA-MRSA 也有造成嚴重壞死性肺炎的個案報告¹²⁻¹⁴。可是根據去年美國一間大型教學醫院回溯型研究發現：近 3 年內，約 45% 的 MRSA 肺炎病患不符合院內感染定義；這個結果顯示，以往可能都低估了 CA-MRSA 肺炎的發生率¹⁵。

雖然 CA-MRSA 被認為致病力較高，但造成此現象之原因不明。此外，CA-MRSA 通常帶有殺白血球毒素 (Panton-Valentine-Leukocidin, PVL) 毒性基因，但是卻有動物試驗無法證實 PVL 與疾病嚴重程度有關^{16,17}，所以 CA-MRSA 高致病力之機轉仍有待更多之研究證明。一般 PVL(+) MRSA 應該大都發生在社區型感染，但最近研究卻發現院內感染 MRSA 中 PVL(+) 比例有升高之趨勢，因此社區型 MRSA 菌株 (CA-MRSA) 有可能已反過來進入醫院環境造成住院病患之感染¹⁸。

早期診斷 MRSA 肺炎之重要性

最近的一篇系統性文獻回顧 (systematic review) 收集八個呼吸器相關肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 研究資料分析，提出 MRSA 的粗死亡率高於 MSSA，但其中三個研究調整一些影響因子之後，兩組病患的死亡率反而沒有顯著差別。研究亦發現 MRSA 在 VAP 死亡率較高可能來自於較嚴重的疾病病況和較高比率的錯誤經驗性抗生素給予所導致¹⁹。因此，在及早使用正確抗生素的原則下，早期診斷出 MRSA 肺炎是必要的。然而，單從下呼吸

道檢體所培養出的細菌要區別是真正侵犯的病原菌，還是口腔、鼻腔或氣管內管的移生菌種，相當困難。因此，若用胸部 X 光的肺部浸潤再加上至少兩項的異常臨床數據 (發燒、濃痰、白血球過多)，可以有效提高診斷之敏感性和特異性²⁰。近年來，有研究認為將痰液或氣管內管抽取液進行定量之細菌培養可提高診斷率。但是要能正確又快速的鑑定出 MRSA 才是關鍵；其中聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 分子鑑定方式的確提高診斷效率，不過尚未完善運用於臨床呼吸道檢體，而且高檢驗費用也是分子方法在臨床應用上需考慮的因素。

治療 MRSA 藥物的選擇 (Treatment options)

目前核准可以治療 MRSA 的抗生素不少，包括 vancomycin，替考拉寧 (teicoplanin)，linezolid，奎奴普丁 (quinupristin-dalfopristin)，達托黴素 (daptomycin)，和老虎黴素 (tigecycline)。根據最近臨床報告，quinupristin-dalfopristin 與 vancomycin 用於 MRSA 肺炎的治療成功率分別為 19% 和 40% (CI, -46.2 to 4.9; n=51)，雖然無統計學上顯著差異，但 quinupristin-dalfopristin 的效果似乎不太理想²¹。Daptomycin 在動物實驗上證實會被肺部界面活性劑 (pulmonary surfactant) 所抑制²¹，顯然 daptomycin 也不適合用於 MRSA 肺炎。Tigecycline 雖屬抑菌性 (bacteriostatic) 抗生素，但是有絕佳的組織穿透力，臨床是否適合使用於 MRSA 肺炎尚須要足夠研究數據支持。

Vancomycin 治療 MRSA 肺炎效果

Vancomycin 一直都被認為是所有 MRSA 感染 (包含肺炎) 的標準用藥，也被美國胸腔學會²² 和英國院內肺炎工作小組²³ 所推薦。然而在 MRSA 肺炎的治療效果卻是令人失望 (失敗率 >40%)，即使合併其他抗生素治療 (如立汎黴素 (rifampin)、胺基糖苷類 (aminoglycosides)) 的結果也不令人滿意²⁴⁻²⁶。此外，vancomycin 的腎毒性也被臨床醫師所擔心；因 vancomycin 所造成的腎毒性比例約 17%，如果合併其他抗生素 (如

aminoglycosides) 更高達 32%²⁷。

Vancomycin 治療 MRSA 肺炎失敗的原因可能與組織穿透濃度 (肺泡組織液濃度，alveolar epithelial lining fluid, ELF) 過低相關 (vancomycin concentration in ELF/plasma <30%)²⁸，因此一般標準劑量給予可能在肺泡組織液濃度不足以超過最低抑菌濃度 (Minimal Inhibitory Concentration, MIC)，而回溯性藥物動力學研究也支持，治療效果不佳可能與給予藥物劑量不足 (inadequate dosing) 有關²⁵。雖然美國胸腔學會建議治療 MRSA 肺炎為較高劑量的 vancomycin (trough concentration 15~20 mg/L)²²，不過也有回溯性研究使用該標準的 vancomycin 濃度來治療 102 個 MRSA 院內肺炎病患，存活組與非存活組 (32 人，死亡率 31%) 的 vancomycin 濃度沒有統計上差別 (trough concentration, 13.6±5.9 mg/L versus 13.9±6.7 mg/L)²⁹；甚至用 24 小時持續給予 vancomycin 的方式也沒有比標準一天兩次的方式來的好^{30,31}。此外，vancomycin 的治療效果亦與 MRSA 的 vancomycin 最低抑菌濃度 (MIC) 有關。對於 MRSA 菌血症病患而言，vancomycin 在治療 MIC < 0.5 µg/mL 族群病患的成功率 (56%) 明顯優於 MIC 1~2 µg/mL 族群 (9.5%)³²。因此，當 vancomycin 之 MIC 為 1~2 µg/mL 時，雖然依據美國臨床實驗室標準化研究所 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 最新判讀標準被判定為具感受性，但病患臨床上 vancomycin 治療成果不如預期時，需依病患臨床反應適時調整抗微生物製劑³³。

雖然專家們建議對治療反應良好的病患，MRSA 肺炎的治療時間為 10~14 天，但在治療時間不足 21 天的族群卻觀察到治療失敗率高達 40%³⁴。因此治療時間的長短應根據治療反應來調整 (包含臨床症狀和影像學的改善程度)；甚至對於菌血症病患應該小心評估轉移性感染 (metastatic infections) 部位的治療反應，也許需要更久的治療時間或外科方式介入³⁵。

Linezolid 治療 MRSA 肺炎效果

無論在健康志願者和病況不佳的呼吸器相關肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP) 病

患中，linezolid 在肺內的藥物動力學表現都令人滿意^{10,36}。在 16 位病況不佳的呼吸器相關肺炎 (VAP) 病患中，給予 linezolid 一小時之後，在血清與 ELF 的穩定濃度已高於對 *S. aureus* 的藥物敏感性濃度；八小時之後，兩者的藥物濃度仍然高於敏感性濃度³⁶。因此，在學理上 linezolid 應該很有機會在 MRSA 肺炎治療上表現出好成績。然而在統合分析 (meta-analysis) 許多針對革蘭氏陽性菌感染治療 (包含皮膚感染、菌血症和肺炎) 的臨床試驗，linezolid 並沒有明顯優於 vancomycin 或 β -lactam 類的抗生素，針對肺炎病患族群以及 MRSA 的清除率 (eradication) 的分析也一樣^{37,38}。

相對於 vancomycin 令人擔憂的腎毒性，linezolid 所引起的血小板低下症在臨床試驗中發生率為 2%³⁸，但某些情況下可高達 30%³⁹⁻⁴¹，這類情況較易發生在使用較久 (>14 天) 和腎功能不全的病患^{40,42}。此外，Linezolid 會抑制粒線體蛋白質生成，導致臨床上可觀察到視神經和周邊神經病變以及乳酸酸中毒 (lactic acidosis)⁴³；雖然大多數人在停藥後可回覆，但也有永久失明的病例報告⁴⁴。

Linezolid 和 Vancomycin 治療 MRSA 肺炎的比較

Wunderink 和 Rubinstein 等作者對於 Linezolid 與 Vancomycin 治療院內肺炎 (nosocomial pneumonia) 的兩個隨機對照組試驗 (randomized control trial, RCT) 中，也證實兩者沒有差別^{45,46}。不過，這個研究團隊之後將這兩個收案類似的臨床試驗數據合併對院內肺炎和呼吸器相關肺炎兩個次族群作回溯性分析 (n=1019)。針對院內肺炎而言，linezolid 和 vancomycin 治療 *S. aureus* 肺炎的存活率 (Kaplan-Meier survival rates) 分別為 78.0% 和 70.8% ($p = 0.13$)，治療 MRSA 肺炎的存活率則 linezolid 優於 vancomycin，分別為 80% 和 63.5% ($p = 0.03$)；臨床治癒率 (clinical cure rates) 方面，在 *S. aureus* 肺炎族群，linezolid 雖然比 vancomycin 好一點 (51.5% v.s. 43.4%, $p = 0.18$)，

但無明顯統計上差別，但在 MRSA 次族群卻表現出明顯差異 (linezolid v.s. vancomycin. 59.0% v.s. 35.5%, $p < 0.01$)⁴⁷。

在呼吸器相關肺炎 (VAP) 族群分析，對所有 VAP、革蘭氏陽性菌 VAP、*S. aureus* VAP 和 MRSA VAP，四個族群的臨床治癒率，linezolid 都有優於 vancomycin 的趨勢，不過，在革蘭氏陽性菌 VAP ($p = 0.02$) 和 MRSA VAP ($p = 0.001$) 這兩個族群才有達到統計上之顯著差異；若以邏輯回歸 (Logistic regression analysis) 分析臨床治癒率，linezolid 的使用在整個 VAP 族群為獨立的預測因子 (OR, 1.8; 95%CI, 1.2-2.7)，對其他三個次族群也一樣，尤其是 MRSA VAP 族群 (OR, 20.0; 95%CI, 4.3-92.0)。在存活率 (Kaplan-Meier survival rates) 的分析，雖然 linezolid 都領先 vancomycin，但只在 MRSA VAP 族群有明顯優勢 (84.1% v.s. 61.7%; $p = 0.02$)；若以邏輯回歸分析，則在四個族群中，linezolid 都是獨立的預測因子。同樣的在 MRSA VAP 族群影響最大 (OR, 4.6; 95%CI, 1.5-14.8)⁴⁸。

根據以上兩篇研究結果，linezolid 對 MRSA 肺炎治療結果明顯優於 vancomycin，也因此美國 FDA 核准 linezolid 用於治療 MRSA 肺炎，而美國胸腔學會也建議為治療用藥之一²²。然而，由於 MRSA 肺炎收集不易，即使是上述兩篇研究的 MRSA 肺炎人數也不足 200 人，有些臨床數據的分析可能難以呈現差異。此外，這兩篇研究數據雖然來自於前瞻性研究，但仍非隨機對照組試驗 (RCT)，所得結論證據強度不高。

有鑑於上述觀察得臨床結果可能被其他因素 (非 MRSA 肺炎引起的發燒和白血球增多、合併其他感染或重複感染、藥物副作用等) 所影響，Wunderink 等更明確以支氣管肺泡灌洗術 (bronchoscopic bronchi alveolar lavage (BBAL)) 評估細菌對抗生素治療後 (72~96 小時) 的反應 (microbiological response)。結果雖然在細菌學反應 (microbiological response) 和臨床治癒率方面，Linezolid 都優於 Vancomycin，但卻都未達明顯差異 ($p=0.757$)⁴⁹。這個結果不支持以往的推論—linezolid 在肺內的高濃度可提供較快的細菌清除

率。這研究可能是人數不足讓結果不明顯，但其他因素（如 Linezolid 的免疫調節功能或抑制毒素釋出^{50,51}）也許扮演更重要的角色。這些免疫調節影響在院內肺炎的高毒素釋出 CA-MRSA USA300 株可能扮演重要角色⁵²。

對這兩種藥物治療院內肺炎的經濟效益而言，根據德國學者應用於疑似 MRSA 肺炎治療，linezolid 與 vancomycin 兩組治療所需平均住院天數 (length of stay) 分別為 11.2 和 10.8 天，增加壽命約 14 和 11.7 年 (life-years gained per treated patient, 65-year-old cohort)，整個醫療費用分別為 12,829 和 12,409 歐元。使用 linezolid 相較於使用 vancomycin，在增加每位病患醫療費用 420 歐元 (3.4%) 的情況下，可增加治癒率 8.7% 和減低死亡率 13.2%⁵³。當然同樣情形以台灣醫院之成本與費用結構算出的藥物經濟學可能有不同。

根據上述的研究結果，linezolid 在治療 MRSA 肺炎的臨床反應似乎優於 vancomycin。然而兩者孰優孰劣，2010 年的兩篇研究報告，分別各收集了 8 和 9 個比較 Linezolid 和 glycopeptides 用於治療疑似 MRSA 肺炎隨機對照組試驗 (RCT)^{54,55} 作綜合分析 (meta-analysis) (其中有 7 個試驗都被這兩篇收錄)。發現無論在臨床治癒率、死亡率和微生物治療成功率 (microbiological success)，linezolid 並沒有勝過 vancomycin，即使將有呼吸道檢體培養證實為 MRSA 肺炎和沒有培養證實為 MRSA 肺炎的子族群分別分離出來分析比較，也顯示兩者沒有差異。

此外，linezolid 可以使用在對 vancomycin 無法適應 (如過敏或腎功能不全) 或治療反應不佳的病患上。這個結論來自於對 183 位感染 *S. aureus* 病患，使用 linezolid 作為姑息使用 (compassionate use) 的治療。其中對 vancomycin 無法適應的佔 151 位，治療失敗的佔 40 位。整體的臨床和細菌學治療成功率分別為 70% 和 68.4%，然而對 vancomycin 無法適應的族群反應更好，分別為 87% 和 68.4%⁵⁶。這個觀察結果可能與 vancomycin 的治療 MRSA 菌血症效果與最低抑菌濃度 (MIC) 之數值是否為 1~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 有關相呼應³³，至於是否 linezolid 於 vanco-

mycin 對 MRSA 的 MIC 1~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的肺炎族群的治療效果較佳，仍待進一步的臨床試驗研究，而且是否需要常規測試 vancomycin 對 MRSA 的 MIC 來指引是否直接使用 linezolid，也是值得進一步探討的課題。不過，在歐美國家已有一些醫院對 MRSA 肺炎直接使用 linezolid，大量使用可能發生抗藥性產生的問題，而且造成群聚感染 (outbreak)⁵⁷。在臨床證據尚未明朗化前，仍須根據病患的臨床狀況來審慎使用這兩種抗生素。

結論

對 MRSA 肺炎的治療藥物，現今的臨床治療準則將兩種藥物同列為建議用藥。如果有以下幾種特殊狀況，linezolid 建議優先使用：1. 腎功能不全或需合併使用 aminoglycosides、2. 使用 vancomycin 治療反應不佳、3. 對 vancomycin 無法適應。另外，也有學者 Niederman 發表提出對 MRSA VAP 的治療建議可供我們參考⁵⁸：對至少有 2 個危險因子 (住院天數 >5 天 + 曾使用抗生素) 或其中之一和氣管抽取液有革蘭氏陽性球菌，應開始對 MRSA VAP 採用經驗性治療。如果病患已經腎功能不全或需合併使用 aminoglycosides，在安全性的考量下，linezolid 應優先考慮使用。後續細菌培養若為 MRSA，vancomycin 可以續用或改為 linezolid，但如果臨床上對 vancomycin 反應不好，也可以改用 linezolid。可是使用 linezolid 也失效的話，目前尚無數據給予任何建議，或許可以考慮再加上 rifampin 合併治療⁵⁸。

依目前的臨床研究數據，並沒有任何一種藥物可以完全取代 glycopeptide 在 MRSA 肺炎治療之角色。Linezolid 為治療 MRSA 肺炎之重要藥物，對於逐漸增加的 CA-MRSA 感染，linezolid 會抑制其 toxin 分泌是否會在臨床上有特別的治療效果值得期待，但是否療效勝於 glycopeptide 需要更多的臨床資料支持 (目前有 1 個已完成但尚未發表的臨床試驗, <http://www.clinicaltrials.gov> reference NCT000572559, 和 1 個正在進行的臨床試驗, reference NCT000084266)。

參考文獻

1. Ho M, McDonald LC, Lauderdale TL, Yeh LLL, Chen PC, Shiau YR. Surveillance of antibiotics resistance in Taiwan, 1998. *J Microbiol Immunol Infect* 1999; 32:239-49.
2. Wang F, Zhu DM, Hu FP, Zhang YY. Surveillance of bacterial resistance among isolate in Shanghai in 1999. *J Infect Chemother* 2001; 7:117-20.
3. National Nosocomial Infection Surveillance System. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470-85.
4. Hope R, Livermore DM, Brick G, Lillie M, Reynolds R. Non-susceptibility trends among staphylococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(Suppl 2):ii65-74.
5. Shorr AF, Tabak YP, Gupta V, Johannes RS, Liu LZ, Kollef MH. Morbidity and cost burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in early onset ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006; 10:R97.
6. Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005;5:275-86.
7. Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW, et al. Mechanism of action of oxazolidinones: effect of linezolid and eperzolid on translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2132-6.
8. Mutnick AH, Biedenbach DJ, Turnidge JD, Jones RN. Spectrum and potency evaluation of a new oxazolidinone, linezolid: report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programs, 1998-2000. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43:65-73.
9. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Grucz RG. In vitro activity of daptomycin, vancomycin, linezolid and quinupristin-dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1062-6.
10. Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator associated pneumonia. *Crit Care Med* 2005; 33:1529-33.
11. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, Picazo JJ. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1171-7.
12. Nimmo GR, Coombs GW. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Australia. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:401-10.
13. Balis E, Diacaki C, Tselioti P, et al. Community-acquired pneumonia and bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine-leukocidin gene in Greece: two case reports and literature review. *J Chemother* 2007; 19:703-8.
14. Tomita Y, Kawano O, Ichiyasu H, et al. Two cases of severe necrotizing pneumonia caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2008; 46:395-403.
15. Shorr AF, Haque N, Taneja C, et al. The changing epidemiology of non-nosocomial *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest* 2008; 134:s15002.
16. Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* 2007; 315:1130-3.
17. Bubeck Wardenburg J, Palazzolo-Ballance AM, Otto M, Schneewind O, DeLeo FR. Panton Valentine leukocidin is not a virulence determinant in murine models of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease. *J Infect Dis* 2008; 198:1166-70.
18. Nicolas Zetola, John S Francis, Eric L Nuermberger, William R Bishai. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:275-86.
19. Athanassa Z, Siempos II, Falagas ME. Impact of methicillin resistance on mortality in *Staphylococcus aureus* VAP: a systematic review. *Eur Respir J* 2008; 31:625-32.
20. Fàbregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate postmortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54:867-73.
21. MacLayton DO, Hall RG 2nd. Pharmacologic treatment options for nosocomial pneumonia involving methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Pharmacother* 2007; 41:235-44.
22. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
23. Masterton RG, Galloway A, French G, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:5-34.
24. Fagon J, Patrick H, Haas DW, et al. Nosocomial pneumonia Group. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia: prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:753-62.
25. Moise PA, Forrest A, Bhavnani SM, Birmingham MC, Schentag JJ. Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57:S4-9.
26. Malangoni MA, Crafton R, Moeck FC. Pneumonia in the surgical intensive care unit: factors determining successful outcome. *Am J Surg* 1994; 167:250-5.
27. Elting LS, Rubenstein EB, Kurtin D, et al. Mississippi mud in the 1990s: risks and outcomes of vancomycin-associated toxicity in general oncology practice. *Cancer* 1998; 83:2597-607.
28. Lamer C, de Beco V, Soler P, et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage

- in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37:281-6.
29. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, et al. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *Chest* 2006; 130:947-55.
 30. Wysocki M, Thomas F, Wolff MA, Pean Y, Ravaud Y, Herman B. Comparison of continuous with discontinuous intravenous infusion of vancomycin in severe MRSA infections. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35:352-4.
 31. Pea F, Viale P. Should the currently recommended twice-daily dosing still be considered the most appropriate regimen for treating MRSA ventilator-associated pneumonia with vancomycin? *Clin Pharmacokinet* 2008; 47:147-52.
 32. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004; 42:2398-402.
 33. Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1208-15.
 34. Moise PA, Schentag JJ. Vancomycin treatment failures in *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:S31-4.
 35. Tacconelli E, De Angelis G. Pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: clinical features, diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15:218-22.
 36. Conte JE Jr, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1475-80.
 37. Liang B, Cai Y, Chen M, Bai N, Yu X, Wang R. Linezolid versus vancomycin for the treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35:3-12.
 38. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:53-66.
 39. Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34:695-8.
 40. Bishop E, Melvani S, Howden BP, Charles PG, Grayson ML. Good clinical outcomes but high rates of adverse reactions during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:1599-602.
 41. Orrick JJ, Johns T, Janelle J, Ramphal R. Thrombocytopenia secondary to Linezolid administration: what is the risk? *Clin Infect Dis* 2002; 35:348-9.
 42. Lin YH, Wu VC, Tsai IJ, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28:345-51.
 43. De Vriese AS, Coster RV, Smet J, et al. Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1111-7.
 44. Azamfirei L, Copotoiu SM, Branzaniuc K, Szederjesi J, Copotoiu R, Berteau C. Complete blindness after optic neuropathy induced by short-term Linezolid treatment in a patient suffering from muscle dystrophy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16:402-4.
 45. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink RG. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32:402-12.
 46. Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, Kollef MH. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther* 2003; 25:980-92.
 47. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid versus vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124:1789-97.
 48. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004; 30:388-94.
 49. Wunderink RG, Mendelson MH, Somero MS, et al. Early microbiological response to Linezolid vs Vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest* 2008; 134:1200-07.
 50. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, Wallace RJ, Bryant AE. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2007; 195:202-11.
 51. Micek ST, Dunne M, Kollef MH. Pleuropulmonary complications of Panton-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. *Chest* 2005; 128:2732-8.
 52. Klevens RM, Morrison MA, Fridkin SK, et al. Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and healthcare risk factors. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1991-3.
 53. De Cock E, Krueger WA, Sorensen S, et al. Cost-effectiveness of linezolid vs vancomycin in suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in Germany. *Infection* 2009; 37:123-32.
 54. Walkey AJ, O'Donnell MR, Wiener RS. Linezolid versus glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*; Prepublished online September 23, 2010; <http://chestjournal.chestpubs.org/content/early/2010/09/21/chest.10-1556>
 55. Kalil AC, Murthy MH, Hermsen ED, Neto FK, Sun J, Rupp ME. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and

- meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1802-8.
56. Moise PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. The efficacy and safety of linezolid as treatment for *Staphylococcus aureus* in compassionate use patients who are intolerant of, or who have failed to respond to vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:1017-26.
57. Sánchez García M, De la Torre MA, Morales G, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA* 2010; 303:2260-4.
58. Niederman MS. Treatment options for nosocomial pneumonia due to MRSA. *J Infect* 2009; 59:S25-31.

Linezolid v.s. Glycopeptides for the Treatment of Methiciline-resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia

Hsiao-Cheng Hsieh^{1,2}, Po-Liang Lu^{1,3}, and Yen-Hsu Chen^{1,4*}

¹*Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University;*

²*Department of Internal Medicine, Kaohsiung Municipal Hsiao-Kang Hospital, Kaohsiung Medical University;*

³*School of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University;*

⁴*Graduate Institute of Medicine, Tropical Medicine Research Center, College of Medicine, Kaohsiung Medical University*

Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* is one of common pathogen in nosocomial pneumonia. Higher failure rate of treatment in methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia has been a major challenge for clinical physicians. Whether new antibiotics (linezolid) for MRSA could treat pneumonia is expected greatly. Recent studies of comparing linezolid versus vancomycin in the treatment of MRSA pneumonia revealed that the rates of clinical cure, survival and microbiological eradication seem to be higher in linezolid group. But recent two meta-analysis disclose no significant difference of clinical cure, survival and bacterial response between these two antibiotics. Further randomized, controlled trials (RCT) would be needed to provide more information on clinical efficacy of these antibiotics for MRSA pneumonia. (*J Intern Med Taiwan* 2011; 22: 153-160)