

다제내성 그람양성균 감염증

¹서울대학교 의과대학 내과학교실, ²분당서울대학교병원 감염내과, ³건양대학교 의과대학 건양대학교병원 내과정영희^{1,2,3} · 김홍빈^{1,2}

Multidrug-Resistant Gram-Positive Bacterial Infections

Younghee Jung^{1,2,3} and Hong Bin Kim^{1,2}¹Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul;²Division of Infectious Diseases, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam;³Department of Internal Medicine, Konyang University Hospital, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Antimicrobial resistance threatens the effective treatment of bacterial infections and is a serious problem worldwide. Multidrug-resistant bacteria are difficult to treat and the treatment outcome is worse than with susceptible bacteria. In Korea, the antibiotic resistance rates of the major Gram-positive bacteria methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant enterococcus (VRE), and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) are very high. Clinicians should know the risk factors for developing multidrug-resistant bacterial infection, update the changing local epidemiology of resistant bacteria, and choose appropriate antibiotics in clinical practice. The overuse and misuse of broad spectrum antibiotics should be avoided. This review focuses on the epidemiology and risk factors of MRSA, VRE, and PRSP, the major multidrug-resistant Gram-positive bacteria. (Korean J Med 2015;88:487-501)

Keywords: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Vancomycin-resistant enterococcus; Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

서 론

다제내성균에 의한 감염은 환자의 사망 위험을 높이고, 질병의 경제적 부담을 증가시킨다[1-3]. 전 세계적으로 항생제 내성균의 비율이 증가하면서 사용할 수 있는 항생제의 개수가 점점 줄어들고 있다[4]. 페니실린을 사용하고 10년이 지나지 않아 페니실린에 내성인 황색포도알균이 나타났고, 이 내성 균주를 치료하기 위해 메티실린이 개발되었으나 곧이어 메

티실린 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)이 출현하였다[5]. 현재 국내 병원에서 분리되는 황색포도알균의 60-70%가 MRSA로 알려져 있다. 최근에는 vancomycin에 감수성이 있으나 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)가 상승한 MRSA 균주가 늘어나고 있고, vancomycin-intermediate *S. aureus*와 vancomycin-resistant *S. aureus*도 출현하였다[6]. Vancomycin 사용량의 증가와 함께 유럽에서 1986년 vancomycin 내성 장알균(vancomycin-resistant enterococcus,

Correspondence to Hong Bin Kim, M.D., Ph.D.

Division of Infectious Diseases, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea

Tel: +82-31-787-7021, Fax: +82-31-787-4052, E-mail: hbkimmd@snu.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

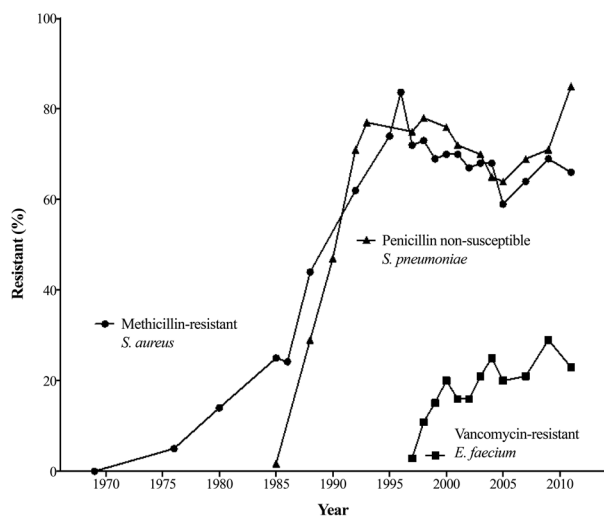


Figure 1. Trends in antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, and *Streptococcus pneumoniae* in Korea. Source: mainly from Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance (KONSAR) data. In the KONSAR data, the oxacillin disk method with a meningitis breakpoint was used to screen isolates of *S. pneumoniae* not susceptible to penicillin G.

VRE)이 보고된 이래 전 세계적으로 분리 빈도가 증가하였다. 국내에서도 1992년에 VRE가 처음 보고된 이후 현재는 종합 병원이나 요양병원에서도 흔하게 분리되고 있다. 지역사회 획득 폐렴과 수막염의 흔한 원인균인 폐렴사슬알균(*Streptococcus pneumoniae*)의 페니실린 내성률은 전 세계적으로도 높은 수준이다(Fig. 1). 본 종설에서는 MRSA와 VRE, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) 감염의 위험인자와 임상양상, 치료에 대해 알아보려고 한다.

본 론

메티실린 내성 황색포도알균(MRSA)

내성기전과 위험인자

황색포도알균은 건강한 성인의 30%에서 피부나 점막에 집락균으로 존재하기도 하지만 숙주의 면역상태에 따라 다양한 형태의 침습 감염(혈액, 뇌척수액, 흉수, 관절천자액, 뼈와 같은 무균 검체에서 *S. aureus*가 분리될 때)을 일으킨다. 페니실린 분해효소를 생성하는 페니실린 내성 황색포도알균을 겨냥하여 반합성 페니실린인 methicillin, oxacillin, nafcillin이 개발되었으나, 이후 페니실린이 부착하는 세포벽 단백질의 구조

변화를 일으켜 내성을 획득한 MRSA가 출현하였다. Methicillin 내성 검사는 oxacillin으로 하는데 oxacillin에 내성인 황색포도알균을 MRSA라고 한다. MRSA는 최근 개발된 ceftaroline, ceftobiprole 외의 다른 모든 beta-lactam 계열의 항생제에 내성을 나타낸다. 현재 국내 대학병원에서 분리되는 황색포도알균 중 60% 이상이 MRSA인 것으로 알려져 있다[7-9]. Vancomycin MIC가 2 µg/mL 이하일 경우 감수성, 4-8 µg/mL일 때는 중등도 내성, 16 µg/mL 이상일 경우는 내성으로 분류한다. MRSA 균혈증은 사망률이 30% 정도에 이르는 감염질환이므로 MRSA 감염의 위험인자와 치료원칙을 알고 있는 것이 중요하다[10,11]. 현재까지 알려진 MRSA 감염의 위험인자는 과거 항생제 사용, 입원, 투석, 요양병원 거주, 병력, 과거 MRSA 집락이 확인되었거나 감염된 적이 있는 경우, 혈관내 카테터를 가지고 있는 경우 등이다[12-16]. MRSA 감염의 위험인자를 갖고 있는 환자는 기저질환때문에 지역사회에서 발생하는 메티실린 감수성 황색포도알균(methicillin-susceptible *S. aureus*) 감염환자에 비해 예후가 나쁠 것으로 예상되지만, 일부 연구에서는 기저질환을 보정하더라도 methicillin 내성이 황색포도알균 균혈증 사망에 독립적으로 영향을 미친다고 알려져 있다[17,18].

지역사회관련 MRSA

1980년대 초 미국에서 MRSA 감염의 위험인자가 없는 건강한 지역사회 거주자에게 MRSA 감염이 유행하면서 지역사회관련 MRSA (community-associated MRSA, CA-MRSA) 감염이 알려졌다[19,20]. 미국의 경우 CA-MRSA는 대부분 경미한 피부연조직 감염을 일으키지만 5-10%에서는 치명적인 괴사근막염, 폐렴, 패혈증의 침습 감염을 일으켰다[21-23]. 이후 연조직 감염으로 응급실에 내원하는 환자에서 MRSA가 가장 흔한 원인균으로 알려지면서 미국진료지침에서는 지역사회 획득 화농성 연조직 감염인 경우 CA-MRSA를 겨냥하여 경험적 항생제를 선택하도록 추천하고 있다[24,25]. 국내에서 CA-MRSA는 외국에 비해 드물다고 알려졌으나 최근 보고에 따르면 늘고 있는 추세로 생각된다[26-28].

임상증후군

MRSA는 피부연조직 감염(농가진, 종기, 봉와직염, 상처 부위감염)부터 폐렴, 균혈증, 심내막염 등의 침습 감염까지 다양한 범위의 감염병을 일으킨다. 또한 의료기기(혈관내 카테터, 인공관절, 인공판막, 내과정장치)와 관련한 이물감염의 흔한 원인균이다.

피부연조직 감염

황색포도알균에 의한 피부 연조직감염은 농가진(impetigo), 종기(furuncle), 큰 종기(carbuncle)로 나타날 수 있다. 병원내에서는 수술과 관련한 심부조직 감염이나 농양 혹은 말초혈관 카테터와 관련하여 정맥염이나 카테터 주위의 연조직 감염으로도 나타날 수 있다.

카테터 관련 감염

황색포도알균은 카테터 관련 감염의 가장 흔한 원인균 중 하나이다. 카테터 입구의 감염, 카테터 터널 감염, 카테터 관련 균혈증 그리고 중심정맥의 감염 혈전염, 심내막염까지 일으킬 수 있다. 전체 MRSA 균혈증 가운데 17-30%는 감염된 카테터가 원인 병소로 알려졌다[29,30]. 중심정맥 카테터를 많이 사용하는 혈액투석실, 암 병동, 중환자실에서 특히 문제가 된다. 혈액투석을 위해 인공혈관을 이용한 동정맥루를 갖고 있는 경우에도 감염 병소가 되어 균혈증이나 감염 혈전을 일으킬 수 있다.

균혈증과 심내막염

황색포도알균에 의한 심내막염은 지난 20년 동안 증가하는 추세로 최근에는 심내막염을 일으키는 원인균 중 25-35%를 차지한다[31,32]. 황색포도알균 균혈증에서 심장초음파를 했을 때 10%에서 많게는 25%까지 심내막염이 진단되지만 단순 균혈증과 심내막염을 임상적으로 구별하기가 어렵다[33-35]. 심내막염은 치료기간이 길고 적절한 치료 받지 않으면 예후가 나쁘므로[36,37], 전문가들은 모든 황색포도알균 균혈증 환자에게 심장초음파를 시행하여 심내막염이 있는지 확인하는 것을 추천하고 있다[38]. 경식도 심초음파가 경흉부 심초음파보다 심내막염 진단의 민감도가 높으나[33,39,40] 모든 황색포도알균 균혈증 환자에서 경식도 심초음파를 해야 하는지에 대해서는 이견이 있다[40].

폐렴

의료관련 또는 병원획득폐렴의 원인균 중 20-30%가 MRSA로 알려져 있다[41,42]. MRSA 폐렴은 치료실패의 가능성이 높다[41,43,44]. 공기감염 또는 흡인에 의해 폐렴이 생기는 것뿐 아니라 우측 심내막염이나 균혈증이 있을 때 혈행 전파에 의해 폐에 여러 개의 전이병변이 생길 수 있다.

근골격계 감염

황색포도알균은 골관절 감염의 가장 흔한 원인균으로 혈행전파, 주위 연조직 감염의 전파로 발생하거나 수술이나 상처로 인해 뼈에 직접 균이 침투하여 발생할 수 있다. 성인의 경우 혈행전파, 척추 시술이나 수술과 관련하여 감염 척추염

이 잘 생긴다. 신경학적 이상이 있을 때, 항생제 투여에도 감염이 조절되지 않거나 통증 등의 증상이 호전되지 않는 경우에 수술을 고려한다.

중추신경계 감염

신경외과 수술 후 수술부위 감염(피부연조직 감염, 골수염, 뇌농양 등)을 일으킬 수 있다. MRSA는 수막염의 흔한 원인균은 아니나, 병원내에서 뇌실내 단락술이나 체외뇌실배액과 관련하여 수막염을 일으킬 수 있다. 이때에는 항생제 치료와 함께 뇌실복강선트와 체외내실배액관을 제거하는 것이 중요하다[45,46]. 드물지만 균혈증이나 심내막염 때 전이감염으로 수막염이나 농양이 생길 수 있다.

치료

MRSA 감염의 기본적인 치료 원칙은 다음과 같다. 1) 자세한 병력청취와 신체검진으로 감염 병소와 전이 감염을 확인한다. 2) 농양이 있으면 배농하고 감염과 관련한 인공물이 있으면 제거한다. 3) 균혈증에서는 항생제 치료 시작 후 추적혈액배양검사를 시행하여 균 음전을 확인한다. 4) 균혈증 환자의 경우 심내막염을 확인하기 위해 신체검진과 심장초음파를 시행한다. 5) 합병증이 동반되지 않은 균혈증은 균 음전으로부터 최소 2주간 항생제 치료를 하고 합병증이 동반된 경우에는 4-6주간 항생제를 투여한다[38,47].

임상증후군에 따른 치료

피부연조직 감염 중 농가진은 국소 연고로 치료할 수 있고 종기나 큰 종기는 배농만으로도 치료할 수 있다. 병변의 범위가 넓거나 전신 증상과 징후가 동반된 경우, 면역억제제를 복용 중인 경우, 기저질환이 있을 때, 고령이거나 배농하기 어려운 위치(얼굴, 손, 생식기 주변)에 농양이 있을 때는 항생제를 투여한다. 배농 후에 반응이 좋지 않을 때도 항생제를 투여한다. 카테터 관련 균혈증에서 카테터를 제거하지 않으면 균혈증 기간이 길어지고, 혈행전파 때문에 전이 감염의 위험이 증가하며, 치료 실패와 사망의 위험이 증가한다[48-50]. 따라서 카테터관련 균혈증에서는 카테터를 제거하는 것이 원칙이다. MRSA에 의한 인공판막 심내막염은 vancomycin에 rifampin을 병합하여 6주간 투여하고 초기 2주 동안은 gentamicin을 병합한다. 또한 조기에 판막치환술이 필요한지 평가해야 한다. 골수염에서는 6-8주간 항생제 치료가 필요하고, 감염성 관절염은 관절흡인이나 배농과 함께 3-4주 동안 항생제 치료를 한다. 인공관절 또는 척추내 고정장치와 같은 인공물 관련 감염이 있을 때는 바이오 필름 형성으로 항생제 투과

Table 1. Recommended therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections according to clinical syndrome

Clinical syndrome	Recommended therapy and dosage	Recommended duration of therapy
Skin and soft tissue infection		
Furuncle, carbuncle, abscess	Incision and drainage	
Cellulitis, deep soft tissue infection, large abscess	If necessary, incision and drainage Vancomycin IV 15-20 mg/kg/dose q8-12 h Linezolid 600 mg PO/IV q12 h Daptomycin 4 mg/kg/dose IV q24 h	1-2 wk
Bone and joint infection	Vancomycin IV 15-20 mg/kg/dose q8-12 h Linezolid 600 mg PO/IV q12 h Daptomycin IV 6 mg/kg/day TMP/SMX (4 mg/kg/dose TMP component) q8-12 h IV Add rifampin PO 600 mg qd or 300-450 mg q12 h if prosthesis-related infection is present and isolate is susceptible to rifampin	6-8 wk
Pneumonia	Vancomycin IV 15-20 mg/kg/dose q8-12 h Linezolid 600 mg PO/IV q12 h	1-3 wk
Bacteremia	Vancomycin IV 15-20 mg/kg/dose q8-12 h Daptomycin IV 6 mg/kg/day	2 wk (4-6 wk in complicated bacteremia ^a)
Endocarditis		
Native valve	Vancomycin IV 15-20 mg/kg/dose q8-12 h Daptomycin IV 6 mg/kg/day	6 wk
Prosthetic valve	Vancomycin IV 15-20 mg/kg/dose q8-12 h + gentamicin 1 mg/kg/dose IV q8 h (2 wk) + rifampin 300 mg PO/IV q8 h (6 wk)	6 wk
Central nerve system infection	Vancomycin IV 15-20 mg/kg/dose q8-12 h Linezolid 600 mg PO/IV q12 h	2 wk in meningitis 4-6 wk in brain abscess, subdural empyema

PO, oral; IV, intravenous; TMP/SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole.

^aCriteria includes exclusion of endocarditis; no implanted prostheses; follow-up blood cultures performed on specimens obtained 2-4 days after the initial set that do not grow MRSA; defervescence within 72h of initiating effective therapy; and no evidence of metastatic sites of infection.

력이 떨어지기 때문에 감수성이 있을 경우 바이오 필름을 투과할 수 있는 항생제인 rifampin을 병용해서 사용하는 것을 추천한다[51-53]. 각각의 임상증후군에 따른 치료는 표 1에 정리하였다.

치료 약제

MRSA 감염의 일차 치료제는 glycopeptide이다. Glycopeptide는 MRSA의 세포벽 합성을 억제하여 살균작용을 나타내는 항생제로 vancomycin과 teicoplanin이 있다. Vancomycin이 미국을 포함하여 전세계적으로 많이 쓰이고 teicoplanin은 영국과 유럽에서 많이 쓰인다[47,54]. Vancomycin은 신기능이 정상인 경우 15-20 mg/kg을 8시간에서 12시간마다 정주한다. 신장으로 배설되기 때문에 신기능에 따른 용량 조절이 필요하다. 패혈증 상태이거나 수막염, 폐렴, 심내막염과 같은 중증 감염의 경우 25-30 mg/kg의 부하용량을 투여해 볼 수 있다

[55,56]. 황색포도알균 감염에서 vancomycin의 효과를 예측하는 가장 좋은 약동력학적 지표는 area under the curve (AUC)/MIC로 알려졌으나[57,58], 임상에서 모든 MRSA 감염 환자에게 AUC/MIC를 측정하기는 현실적으로 어렵기 때문에 목표 AUC/MIC 수치에 도달하는 최저농도(trough level)를 대체 지표로 사용한다. 항정 상태에서 측정한다(3번째 또는 4번째 투여 한 시간 전 농도) vancomycin 최저농도가 15-20 µg/mL에 도달하는 것을 목표로 한다. 단순 연조직 감염이고 신기능이 정상일 때는 몸무게에 맞춘 표준 용량을 투여하면 되고 vancomycin 농도를 측정할 필요는 없다. Vancomycin의 주입 관련 부작용으로 red man syndrome이 3%에서 11%까지 발생하는 것으로 알려져 있다[59,60]. Vancomycin 투여와 동시에 얼굴과 상체에 홍반 발진이 생기면서 심한 경우 혈관부종이나 저혈압이 발생할 수도 있다. 주입관련 부작용은 아나필락

시스와 달리 처음 투여 때부터 발생할 수 있고, 발생 기전도 아나필락시스와 달라 약제 투여를 잠시 중지하고 대증 치료 후 증상이 호전되면 주입 속도를 늦추어 다시 투여해 볼 수 있다. Red man syndrome을 예방하기 위해 5% 포도당이나 생리식염수에 vancomycin을 5 mg/mL 이하의 농도로 희석하여 1분에 15 mg 이하의 속도(1 g 투여하는 데 1시간 이상 주입)로 투여한다. Vancomycin은 신독성의 부작용이 있는데, 용량이 늘어날수록, 최저 농도가 높을수록, 신독성이 있는 다른 약물을 같이 사용하거나 혈관에 작용하는 약제를 같이 투여할수록 신독성이 발생할 위험이 높아진다고 알려졌다[61-63]. Vancomycin 투여 기간 중 1-2% 환자에게 호중구 감소증이 생길 수 있고, 장기간 사용 시에는 12-3%까지 발생하는 것으로 알려졌다나 약물을 중단한 후에는 대개 회복된다[64-66]. Vancomycin을 2주 이상 투여할 때는 백혈구 수치를 감시하는 것이 필요하다.

MRSA 균혈증에서 균 음전이 되는 데 걸리는 기간의 중앙값은 7-9일로[67,68] 적절한 항생제를 투여한 지 7일이 지났는데도 균혈증이 지속될 때는 치료 실패를 의심하고 재평가를 해야 한다[47]. 환자의 전반적인 상태를 확인하고, vancomycin 농도, 균주의 감수성, 농양이나 이물 등 제거가 필요한 감염 병소가 있는지 다시 확인한다. MRSA 균주의 vancomycin MIC가 2 µg/mL인 경우에는 vancomycin 농도가 적정 수준이고 가능한 감염 병소를 모두 제거하였음에도 환자가 중증으로 진행된다면 vancomycin 대신 다른 약으로 변경하는 것이 추천된다. 미국감염학회 진료지침에서는 구제요법으로 고용량 daptomycin (10 mg/kg/day)을 우선 투여하도록 권고하고 있으나, 국내에서는 희귀의약품센터를 통해 구입해야 하므로 현실적으로 사용하기 어렵다. 적절한 항생제 투여 후 7일 이상 균혈증이 지속되더라도 환자가 임상적으로 호전추세를 보이고 MRSA 균주의 vancomycin MIC가 2 µg/mL 미만이라면 vancomycin을 지속하면서 균이 음전되는 것을 기다려 볼 수 있다. 구제요법으로 quinupristin/dalfopristin도 사용해 볼 수 있으나 현재 국내에서 구할 수가 없다. Vancomycin 치료 실패 때 구제요법으로 vancomycin에 다른 약제를 추가하는 것과 linezolid를 기반으로 하는 치료로 변경하는 것을 비교하였을 때 후자에서 30일 사망률이 낮다는 보고도 있으나 [69] 다른 연구에서는 linezolid와 glycopeptide 치료 성적의 차이가 없었고[70], 좌측 심내막염에서 linezolid의 성적이 나쁜 것으로 알려져 있어 주의가 필요하다[6,69,71].

Teicoplanin은 vancomycin과 비교했을 때 정주뿐 아니라 근주가 가능하고, 반감기가 길어 하루 한 번 투여할 수 있고 신

독성이 적으며 vancomycin의 주입관련 부작용인 red man syndrome이 드물다는 장점이 있다[72,73]. 부하 용량(6 mg/kg/day, 400 mg/day)을 12시간마다 3회 투여 후 유지용량(6 mg/kg/day, 400 mg/day)으로 하루 한 번 투여한다. 부하용량은 신기능과 상관 없이 투여하고, 이후 신기능에 따라 유지용량을 조정한다. 골수염이나 심내막염과 같은 중증감염에서는 12 mg/kg/day의 고용량을 사용하도록 추천하고 있다[74]. 중증 감염이나 신기능이 자주 변할 때 등 약물 농도 측정이 필요한 경우 검사하기가 용이하지 않고, MRSA 감염 치료에서 vancomycin보다 우월하다는 임상자료는 없다[75-77]. 그리고 황색포도알균에 의한 혈관내 감염과 심내막염에서는 vancomycin보다 성적이 좋지 않다는 보고가 있다[78]. 또한, 일반적으로 뇌척수액과 유리체에 충분한 농도를 유지하기 어렵다고 알려져 있다[79]. 이러한 여러 이유로 임상에서는 MRSA 감염에서 vancomycin을 우선적으로 투여하고, vancomycin의 부작용 등으로 투여가 어려운 경우 teicoplanin을 대체약제로 사용하는 경우가 많다.

Linezolid는 oxazolidinone 계열 항생제로 50S ribosome에 작용하여 단백질 합성을 저해하여 MRSA에 대한 정균력을 가진다. 피부연조직 감염과 폐렴 치료로 미국 식약청의 허가를 받았다. 경구 생체 이용률이 100%로 경구로 투여할 수 있고 신기능에 따른 용량 조절이 필요 없다는 장점이 있다. MRSA 폐렴은 vancomycin으로 치료를 하더라도 치사율이 50% 이상으로 예후가 좋지 않아[80,81] 폐조직으로 침투가 잘 되는 linezolid와 vancomycin을 비교하는 많은 연구가 진행되었다. 일부 연구에서는 linezolid가 vancomycin보다 우월하다는 결과를 보여주었으나[80] 대규모 메타분석에서는 두 약제가 안전성이나 효과면에서 차이가 없다고 결론지었다[82,83]. MRSA 감염에서는 vancomycin에 부작용이 있거나 치료에 반응이 없을 때 이차약으로 사용하는 경우가 많다. 경구 복용 때 설사, 오심, 구토 등의 소화기계 부작용이 생길 수 있고, 2주 이상 투여할 때 골수억제의 부작용이 나타나는데 보고에 따라 15-50%에서 혈소판 감소가 동반된다고 알려져 있다[84-86]. 따라서 linezolid를 투여하는 중에는 주기적인 혈액검사가 필요하다. 그 외에 세로토닌을 증가시키는 약물과 같이 복용할 때 열, 불안, 의식저하, 손떨림과 같은 세로토닌 증후군이 발생할 수 있어 주의가 필요하고 이러한 증상이 나타났을 때는 linezolid를 중단하여야 한다[87]. 장기간 사용할 때 시신경염이 발생하였다는 보고도 있다[88,89].

Daptomycin은 cyclic lipopeptide 계열의 항생제로 MRSA를 포함한 다제내성 그람양성균에 효과가 있다. Glycopeptide 계

열의 항생제와 비슷한 범위의 항균력을 가지면서, glycopeptide 계열에 감수성이 저하된 균에도 효과가 있다. MRSA 감염에서 vancomycin 치료 실패로 판단되는 경우 구제요법으로 우선 고려되는 항생제이다. Daptomycin은 연부조직 감염에서는 4 mg/kg로, 균혈증이나 우측 심내막염, 그리고 합병증이 동반된 연부조직 감염에서는 6 mg/kg로 하루 한 번 정주한다. Vancomycin 치료 실패 때 구제요법으로 투여하는 경우 10 mg/kg로 사용한다. Daptomycin은 폐의 계면활성제에 의해 비활성화되므로 폐렴에는 사용하면 안 된다. Daptomycin 사용과 연관되어 근병증이 생길 수 있어 creatinine kinase 수치와 근육통이나 근위약감이 생기지 않는지 관찰해야 한다. 특히 스타틴을 복용하고 있거나 신기능이 감소된 환자에서는 더 주의가 필요하다.

Tigecycline은 glycylcycline 계열의 항생제로 광범위베타락탐분해효소생성 그람음성균, MRSA, VRE 등 다제내성균에 항균력이 있다고 알려져 있다. 연부조직 감염과 복강내 감염의 치료제로 미국 식약청의 승인을 받았다. 연부조직 감염이나 복강내 감염에서 MRSA와 다른 균에 의해 복합감염이 있을 때 tigecycline을 사용해 볼 수 있다. Tigecycline은 혈중 농도가 낮고, 정균작용을 하는 항생제이며, tigecycline과 다른 항생제의 치료 결과를 비교한 메타분석에서 tigecycline 사용군에서 사망률이 더 높았으므로 중증감염일 경우에는 사용 가능한 다른 약제로 치료하는 것이 추천된다[90].

반코마이신 내성 장알균(VRE)

내성기전과 위험인자

장알균은 정상 장내 세균총으로 병독성이 약하다고 알려져 있으나 세팔로스포린 계열 항생제에 자연내성을 갖고 있다. 최근에는 VRE가 증가하면서 이로 인한 감염병이 생기면 항생제 치료가 쉽지 않다. 임상에서 분리되는 장알균은 대부분 *Enterococcus faecalis*와 *Enterococcus faecium*인데 *E. faecalis*는 대부분 페니실린 계열의 항생제인 ampicillin에 감수성이 있으나 *E. faecium*은 페니실린 부착 단백질의 변화로 ampicillin에 내성을 보이는 경우가 많다. 미국에서 vancomycin 사용이 증가하면서 1980년대 후반부터 VRE가 출현하였고[91], 현재 의료기관관련감염을 일으키는 *E. faecium* 중 80% 정도가 vancomycin에 내성으로 알려져 있다[92]. 국내자료에 따르면 *E. faecium*의 vancomycin에 대한 내성률이 1998년은 11%에서 2011년 23%로 증가하는 추세였다[93,94]. Vancomycin은 장알균의 세포벽을 이루는 펩타이드글리칸의 전구체인 D-alanine-D-alanine에 부착하여 세포벽 합성을 방해하여 살

균작용을 나타내는데 VRE는 D-alanine-D-alanine을 다른 것으로 치환시키거나 분해하여 vancomycin이 작용하지 못하게 한다. VRE는 한번 집락화되면 길게는 1년 이상 지속되며, 다른 사람에게 접촉으로 전파할 수 있다. VRE가 집락화되면, vancomycin-susceptible enterococcus (VSE)가 집락화되었을 때 보다 감염병을 일으킬 위험이 더 높고, VRE에 감염되면 VSE 감염에 비해 입원기간이 길고 사망률이 더 높았다[95-97]. VRE 감염이 생기면 사용할 수 있는 항생제가 linezolid 정도로 매우 제한적인 것이 가장 큰 문제이다. VRE 집락화의 위험인자는 면역억제제 사용, 당뇨, 신부전 등의 중증질환, 입원기간의 증가, 요양병원 거주, VRE 집락 환자 또는 감염환자와 가까이 있는 것, 침습적 시술, 과거 항생제 사용 등이다 [98,99].

임상증후군

장알균은 복강내 감염이나 요로감염을 일으킨다. VRE가 집락화만 되어 있을 때는 치료할 필요가 없고 감염병을 일으켰을 때 치료한다. VRE의 감염 병소는 VSE의 경우와 크게 차이 나지 않으나 *E. faecalis*가 심내막염의 흔한 원인균인 것과 달리 VRE에 의한 심내막염은 드물다[100]. 병원내에서는 수술부위 감염, 카테터 관련 균혈증, 카테터 관련 요로감염의 원인 병원체가 될 수 있다.

치료

VRE 감염 치료약제로 linezolid가 가장 많이 쓰이고 있으나, 살균 작용이 없어 중증감염이나 혈관내 감염을 치료할 때는 감수성이 있는 다른 약제를 병합하여 사용하는 것을 고려해야 한다. Beta-lactam 계열 항생제만으로는 장알균에 살균력이 없으나 aminoglycoside를 병합하면 상승효과에 의해 살균효과가 있다. *E. faecalis*는 vancomycin 내성이라도 ampicillin에는 대부분 감수성이므로, aminoglycoside에 감수성이라면 두 약제를 병합하여 사용한다. Linezolid는 이론적으로는 장알균에 대해 정균작용만 있어 살균 작용이 필요한 심내막염과 혈관내 감염에서 치료 효과가 떨어질 것 같으나, 심내막염을 포함한 균혈증에서 치료 효과가 80% 정도로 보고되어 VRE 감염에서 가장 많이 쓰이고 있다[101]. Linezolid 투여 중 linezolid에 감수성이 저하되거나 부작용이 있어 사용하기 어려운 경우 daptomycin을 투여해 볼 수 있지만, 장알균에 대한 MIC가 MRSA보다 높아 MRSA 감염 치료에서보다 고용량으로 사용한다. Quinupristin/dalfopristin은 *E. faecium* 감염에서 사용할 수 있으나 현재 국내에서 구할 수 없다. Tigecycline도 VRE에 효과가 있다고 알려져 있어 복합균에 의한 복강내

Table 2. Recommended therapy for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*

Clinical syndrome	Recommended therapy and dosage	Recommended duration of therapy
Non-endovascular infection	Linezolid 600 mg PO/IV q12 h Quinupristin/dalfopristin IV 7.5 mg/kg q8 h Daptomycin IV 8-12 mg/kg qd ± aminoglycoside ^a or other active agent High dose ampicillin ^b ± aminoglycoside Tigecycline IV 100 mg loading followed by 50 mg q12 h	7-14 day (according to clinical syndrome and individual state)
Endovascular infection (including endocarditis)	High dose ampicillin ^b + aminoglycoside Daptomycin IV 8-12 mg/kg qd + aminoglycoside ^a ± other active agent Quinupristin/dalfopristin IV 7.5 mg/kg q8 h ± other active agent Linezolid ± other active agent	4-6 wk
Uncomplicated urinary tract infection	Nitrofurantoin 100 mg PO q6 h Ampicillin or amoxicillin ^c 2 g IV or PO q4-6 h Fosfomycin 3 g PO, one dose	5 day Single dose

PO, oral; IV, intravenous.

^aGentamicin IV 1.5 mg/kg q8 h or streptomycin IV or IM 7.5 mg/kg q12 h.

^bIf the MIC is ≤ 64 µg/mL, ampicillin up to 30 g/day could be considered. However, toxicity at high doses of ampicillin has not been systematically assessed.

^cIf the MIC is ≤ 512 µg/mL, the concentrations of amoxicillin in urine far exceed those in serum and are potentially effective against isolates with high MICs (doses of up to 12 g/day for isolates with MICs of ≥ 64 µg/mL).

Table 3. Recommended therapy for vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*

Clinical syndrome		Recommended therapy and dosage	Recommended duration of therapy
Non-endovascular infection	Beta-lactam susceptible	Ampicillin IV 2 g q4 h or penicillin IV 3 mU q4 h	7-14 day (according to clinical syndrome and individual state)
Endovascular infection (including endocarditis)	Beta-lactam susceptible		4-6 wk
	No-HLR aminoglycosides	Ampicillin IV 2 g q4 h or penicillin IV 3-5 mU q4 h + an aminoglycoside	
	HLR aminoglycosides	Ampicillin IV 2 g q4 h + ceftriaxone IV 2 g q12 h or cefotaxime Daptomycin IV 8-12 mg/kg/day + another active agent Ampicillin + imipenem	
Uncomplicated urinary tract infection		Ampicillin IV/PO 500 mg q6 h Nitrofurantoin PO 100 mg q6 h Fosfomycin PO 3 g, one dose	5 day Single dose

mU, million unit; HLR, high-level resistance; PO, oral; IV, intravenous.

감염이나 연부조직 감염에서 사용할 수 있지만, MRSA 감염 치료 부분에서 언급한 것처럼 중증감염일 경우에는 사용 가능한 다른 약제로 치료하는 것이 추천된다. 복강내 감염과 같은 복합균 감염에서는 VRE 외에 다른 균이 동정되지 않더라도 장내 그람음성균에 항균력이 있는 항생제도 같이 사용해야 한다. *E. faecium*과 *E. faecalis*의 임상중후균에 따른

치료는 표 2와 표 3에 정리하였다.

페니실린 내성 폐렴사슬알균(PRSP)

내성기전과 위험인자

폐렴사슬알균은 성인 지역사회 획득 폐렴과 수막염의 가장 흔한 원인균으로 인후에 집락화된 후 감염병을 일으킨다.

성인의 경우 나이가 증가함에 따라 침습 질환의 발생률과 사망률이 증가하는데, 특히 65세 이상에서 발생률과 사망률이 높은 것으로 알려져 있다[102]. 1967년 호주에서 페니실린에 감수성이 저하된 균주가 보고된 이후 지난 20년간 다제내성 폐렴사슬알균이 전 세계적으로 늘어났고, vancomycin과 linezolid를 제외한 다른 모든 계열의 항생제에 내성을 보이는 광범위 내성 폐렴사슬알균도 보고되었다[103,104]. 페니실린 내성은 폐렴사슬알균의 세포벽에 있는 페니실린 결합단백의 변화로 페니실린 부착력이 저하되어 발생한다. 폐렴사슬알균의 페니실린 내성 기준은 2008년부터 중추신경계 감염과 비중추신경계 감염을 구별하여 적용하고 있는데(Table 4) 이 기준에 따르면 국내 중추신경계 감염에서 분리된 폐렴사슬알균의 페니실린 내성은 80% 이상이지만 비중추신경계 감염의 경우는 1% 미만이다[105,106]. PRSP 감염의 위험인자는 과거 항생제 사용, 요양병원 거주, 최근 호흡기 감염, 면

역저하 등으로 알려져 있다[107-109]. 우리나라에서는 폐렴사슬알균의 마크롤라이드 내성률도 70-80%로 높다[106,110]. 퀴놀론 내성은 아직 심각한 문제는 되지 않으나, 증가하는 추세를 보이고 있어 지속적인 감시가 필요하다[105,106,111, 112]. 국내자료에 따르면 폐렴사슬알균의 levofloxacin 내성률은 2.6-4.6% [106,113], moxifloxacin 내성률은 0-1.7%이다 [114,115].

임상증후군

폐렴사슬알균에 의한 감염병은 침습 질환과 비침습 질환으로 나눌 수 있다. 혈액이나 뇌척수, 흉수 등 무균 검체에서 균이 동정되면 침습 질환으로 분류하고, 중이염, 부비동염, 균혈증이 동반되지 않은 폐렴은 비침습 질환으로 분류한다.

치료

폐렴사슬알균 감염은 폐렴, 부비동염 등 비중추신경계 감염과 중추신경계 감염을 구분하여 치료하여야 한다(Table

Table 4. Definitions of the susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to representative beta-lactam antibiotics

Antibiotic	Susceptible	Intermediate	Resistant
Penicillin (oral)	≤ 0.06	0.12-1	≥ 2
Penicillin (parenteral)			
Non-CNS infection	≤ 2	4	≥ 8
CNS infection	≤ 0.06	—	≥ 0.12
Amoxicillin			
Non-CNS	≤ 2	4	≥ 8
Ceftriaxone or cefotaxime			
Non-CNS infection	≤ 1	—	≥ 4
CNS infection	≤ 0.5	—	≥ 2

Numbers are presented with $\mu\text{g/mL}$.

CNS, central nerve system.

Table 5. Recommended therapy for pneumococcal infection

Infection	Empirical therapy	Penicillin susceptibility known		
		Susceptible	Intermediate	Resistant
Pneumonia	Penicillin IV 2-4 mU q4 h	Penicillin IV 2 mU q4 h	Penicillin IV 3-4 mU q4 h	Cefotaxime IV 1-2 g q8 h
	Ampicillin IV 1-3 g q6 h	Ampicillin IV 1 g-3 g q6 h	Ampicillin IV 1-3 g q6 h	Ceftriaxone IV 1-2 g q24 h
	Amoxicillin PO 1 g q8 h	Amoxicillin PO 500 mg q8 h	Amoxicillin IV 1 g q8 h	Vancomycin IV 15 mg/kg q12 h
	Cefotaxime IV 1-2 g q8 h	Cefotaxime IV 1-2 g q8 h	Cefotaxime IV 1-2 g q8 h	Levofloxacin IV/PO 500-750 mg q24 h
	Ceftriaxone IV 1-2 g q24 h	Ceftriaxone IV 2 g q24 h	Ceftriaxone IV 1-2 g q24 h	Moxifloxacin IV/PO 400 mg q24 h
Meningitis	Ceftriaxone IV 2 g q12 h or cefotaxime IV 2 g q4-6 h + vancomycin ^a IV 15-20 mg/kg q12 h	Penicillin IV 4 mU q4 h Ceftriaxone IV 2 g q12 h Cefotaxime IV 2 g q4-6 h		Ceftriaxone IV 2 g q12 h or cefotaxime IV 2 g q4-6 h + vancomycin ^a IV 15-20 mg/kg q12 h

mU, million unit; PO, oral; IV, intravenous.

^aTarget vancomycin trough level is 15-20 $\mu\text{g/mL}$.

5). 폐렴과 같은 비중추신경계 감염에서는 페니실린 내성률이 낮아 beta-lactam 계열인 페니실린, aminopenicillin, 3세대 cephalosporin을 사용한다. 국내에서는 마크롤라이드 내성률이 높아 지역사회 폐렴에서 마크롤라이드 단독 치료는 치료 실패의 위험이 높다. 수막염은 대표적인 침습 폐렴사슬알균 감염증으로 PRSP 수막염 환자가 페니실린으로 치료받을 경우 사망률이 높아 적절한 항생제 선택이 중요하다[107]. 수막염이 의심되는 경우 폐렴사슬알균을 겨냥한 경험적 항생제를 가능한 빨리 시작하여야 한다. 국내에서 수막염에서 분리된 폐렴사슬알균의 페니실린 내성률이 60-83%, 3세대 cephalosporin 비감수성(내성 또는 중등도 내성) 비율은 40-42%이므로[106, 116] 감수성 결과가 나오기 전까지 3세대 cephalosporin인 ceftriaxone이나 cefotaxime을 vancomycin과 병합 투여한다. 페니실린에 감수성이 있는 것으로 판명되면 페니실린 단독 또는 3세대 cephalosporin 단독으로 변경하고, 페니실린에 내성인 경우 3세대 cephalosporin 감수성을 확인하고, 감수성이면 3세대 cephalosporin 단독으로 투여한다. 3세대 cephalosporin에 내성인 경우라도 3세대 cephalosporin과 vancomycin을 병합하여 사용하여야 한다. 폐렴사슬알균 수막염에서 스테로이드 투여가 신경학적 후유증과 사망률 줄인다고 알려져 있어[117,118], 세균성 수막염 환자에게 항생제 투여 전 또는 투여와 동시에 dexamethasone을 투여하고 첫 4일간 유지한다. 수막염에서 스테로이드를 투여할 경우 vancomycin의 뇌척수액 투과가 감소된다는 동물실험 결과가 있지만[119] 실제 사람을 대상으로 한 연구에서는 vancomycin을 적정 용량으로 투여하였을 때 스테로이드를 같이 투여하더라도 vancomycin의 뇌척수액 농도는 적절하였다[120]. 따라서 혈중 약물 농도를 측정해 적절한 용법을 유지하면 스테로이드 투여 중에도 뇌척수액 농도가 적절하게 유지될 것으로 생각된다.

Cephalosporin 계열 항생제 중에서는 ceftaroline과 ceftobiprole이 PRSP에 효과가 가장 좋다. 3세대 cephalosporin 계열에서는 ceftriaxone, cefotaxime이, 4세대 cephalosporin 중에서는 cefepime, ceftipime이 PRSP에 효과가 있다. 1세대, 2세대 cephalosporin과 cephamycin (cefotetan, cefoxitin) 계열은 PRSP에 항균력이 없고, 3세대 cephalosporin 중 ceftazidime과 ceftizoxime은 효과가 떨어진다. 3세대 경구 cephalosporin 중에서는 cefditoren이 PRSP에 효과가 있고, cefixime, ceftibuten은 항균력이 약하다[121]. 국내에서 2세대 cephalosporin인 cefuroxime 내성률이 61.3%이므로, 미국진료지침과 달리 지역사회 획득 폐렴의 경험적 치료로 권고하지 않는다[114,115].

Fluoroquinolone 중 moxifloxacin과 gatifloxacin이 levofloxacin

보다 폐렴사슬알균에 대한 효과가 낮지만, PRSP에 대한 임상 자료가 많지 않다. Fluoroquinolone 내성 균주에서 fluoroquinolone 치료 실패 사례가 있고, 침습 질환에서 levofloxacin 내성이 사망률과 관련이 있다고 알려져 있다[122]. 치료 전에는 fluoroquinolone에 감수성이더라도 치료 중 내성을 획득할 수 있어 이에 대한 주의가 필요하다[123,124].

Linezolid는 일반적으로 정균작용을 하는 항생제로 알려져 있으나, 폐렴사슬알균에 대해서는 살균력이 있고 PRSP에 대한 항균력도 우수하다고 알려져 있다[125,126]. PRSP를 포함한 지역사회 획득 폐렴의 치료제로 미국 식약청 허가를 받았다. 수막염에 관한 연구에서는 linezolid와 cephalosporin의 병용요법이 vancomycin과 cephalosporin 병용 요법보다 효과가 낮다는 보고가 있어, vancomycin을 투여할 수 없을 때 linezolid를 대체약으로 투여할 수 있을지에 대해서는 연구가 더 필요하다[127,128].

Carbapenem 계열 항생제인 imipenem, meropenem, ertapenem은 PRSP에 항균력이 있다. Imipenem은 경련의 부작용이 있고, ertapenem은 수막염 치료에 대한 임상 자료가 많지 않다. Meropenem은 폐렴사슬알균 수막염 치료에서 3세대 cephalosporin과 비슷한 치료효과가 있어 페니실린이나 cephalosporin을 투여하지 못하는 경우에 대체약으로 투여해 볼 수 있다[129-131].

결 론

MRSA, VRE, PRSP와 같은 다제내성균 감염증은 항생제 선택의 폭이 좁고 치료가 늦어지면 예후가 나쁘기 때문에, 위험인자를 파악하여 의심될 때 적절한 항생제를 빨리 시작해야 한다. 일단 다제내성균이 출현하면, 이후 전파를 막기 위해 여러 가지 노력을 하더라도 다제내성균은 빠르게 전파되어 이전의 상태로 되돌아 갈 수 없다. 또한 다제내성균이 늘어나면서 광범위 항생제의 사용도 증가하므로 결국 광범위 항생제에도 내성을 갖는 내성균이 출현하게 되고 가까운 미래에 다제내성균에 대해 더 이상 사용할 수 있는 항생제가 없는 상황이 생길 수도 있다. 다제내성균에 의한 감염을 줄이는 가장 좋은 방법은 다제내성균이 처음부터 나타나지 않도록 평소에 항생제를 올바르게 사용하는 것이다. 다제내성균 감염이 의심되지 않거나 다제내성균이 분리되지 않은 환자에게는 광범위 항생제를 사용하지 말아야 한다. 초기에 다제내성균 감염이 의심되어 광범위 항생제를 시작하였더라도 이후 배양검사와 감수성 결과에 따라 가장 적절한 항균범위

를 갖는 항생제로 조정하는 것이 중요하다.

중심 단어: 메티실린 내성 황색포도알균; 반코마이신 내성 장알균; 페니실린 내성 폐렴사슬알균

REFERENCES

- Kim CJ, Kim HB, Oh MD, et al. The burden of nosocomial staphylococcus aureus bloodstream infection in South Korea: a prospective hospital-based nationwide study. *BMC Infectious Diseases* 2014;14:590.
- de Kraker ME, Wolkewitz M, Davey PG, et al. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1598-1605.
- Ammerlaan HS, Harbarth S, Buiting AG, et al. Secular trends in nosocomial bloodstream infections: antibiotic-resistant bacteria increase the total burden of infection. *Clin Infect Dis* 2013;56:798-805.
- Infectious Diseases Society of America. The 10×20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis* 2010;50:1081-1083.
- Jevons MP. Celbenin-resistant staphylococci. *BMJ* 1961; 124:125.
- Howden BP, Ward PB, Charles PG, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004;38:521-528.
- Kim HB, Jang HC, Nam HJ, et al. In vitro activities of 28 antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* isolates from tertiary-care hospitals in Korea: a nationwide survey. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:1124-1127.
- Lee K, Kim MN, Kim JS, et al. Further increases in carbapenem-, amikacin-, and fluoroquinolone-resistant isolates of *Acinetobacter* spp. and *P. aeruginosa* in Korea: KONSAR study 2009. *Yonsei Med J* 2011;52:793-802.
- Lee Y, Kim YA, Song W, et al. Recent trends in antimicrobial resistance in intensive care units in Korea. *Korean J Nosocomial Infect Control* 2014;19:29-36.
- Pastagia M, Kleinman LC, Lacerda de la Cruz EG, Jenkins SG. Predicting risk for death from MRSA bacteremia. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1072-1080.
- Shurland S, Zhan M, Bradham DD, Roghmann MC. Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:273-279.
- Asensio A, Cantón R, Vaqué J, et al. Nosocomial and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in hospitalized patients (Spain, 1993-2003). *J Hosp Infect* 2006;63:465-471.
- Shorr AF. Epidemiology of staphylococcal resistance. *Clin Infect Dis* 2007;45:S171-176.
- Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among dialysis patients--United States, 2005. *MMWR* 2007;56:197-199.
- Libert M, Elkholti M, Massaut J, Karmali R, Mascart G, Cherifi S. Risk factors for methicillin resistance and outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in a Belgian university hospital. *J Hosp Infect* 2008;68:17-24.
- Safdar N, Bradley EA. The risk of infection after nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 2008; 121:310-315.
- Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36:53-59.
- Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, et al. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect* 2014;68:242-251.
- Saravolatz LD, Markowitz N, Arking L, Pohlod D, Fisher E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Epidemiologic observations during a community-acquired outbreak. *Ann Intern Med* 1982;96:11-16.
- Saravolatz LD, Pohlod DJ, Arking LM. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a new source for nosocomial outbreaks. *Ann Intern Med* 1982;97:325-329.
- Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005;352:1445-1453.
- Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002;359: 753-759.
- Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. *Clin Infect Dis* 2006;42: 647-656.
- Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006;355:666-674.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tis-

- sue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:e10-52.
26. Kim ES, Song JS, Lee HJ, et al. A survey of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Korea. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1108-1114.
27. Song JH, Hsueh PR, Chung DR, et al. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1061-1069.
28. Kim ES, Kim HB, Kim G, et al. Clinical and epidemiological factors associated with methicillin resistance in community-onset invasive *Staphylococcus aureus* infections: prospective multicenter cross-sectional study in Korea. *PLoS One* 2014; 9:e114127.
29. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis* 2011; 52:975-981.
30. Jung Y, Song KH, Cho Je, et al. Area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration ratio as a predictor of vancomycin treatment outcome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43:179-183.
31. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007;132:1025-1035.
32. Selton-Suty C, C  lard M, Le Moing V, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012;54:1230-1239.
33. Fowler VG Jr, Li J, Corey GR, et al. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1072-1078.
34. Rasmussen RV, H  st U, Arpi M, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:414-420.
35. Incani A, Hair C, Purnell P, et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:1003-1008.
36. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005;112:69-75.
37. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005;293:3012-3021.
38. Holland TL, Arnold C, Fowler VG Jr. Clinical management of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a review. *JAMA* 2014;312:1330-1341.
39. Van Hal SJ, Mathur G, Kelly J, Aronis C, Cranney GB, Jones PD. The role of transthoracic echocardiography in excluding left sided infective endocarditis in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Infect* 2005;51:218-221.
40. Khatib R, Sharma M. Echocardiography is dispensable in uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:182-188.
41. El-Solh AA, Aquilina AT, Dhillon RS, Ramadan F, Nowak P, Davies J. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1038-1043.
42. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005;128:3854-3862.
43. Shorr AF, Combes A, Kollef MH, Chastre J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prolongs intensive care unit stay in ventilator-associated pneumonia, despite initially appropriate antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2006;34:700-706.
44. Zahar JR, Clec'h C, Tafflet M, et al. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia? *Clin Infect Dis* 2005;41: 1224-1231.
45. Sacar S, Turgut H, Toprak S, et al. A retrospective study of central nervous system shunt infections diagnosed in a university hospital during a 4-year period. *BMC Infect Dis* 2006;6:43.
46. van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2010;362:146-154.
47. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52: e18-55.
48. Dugdale DC, Ramsey PG. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med* 1990; 89:137-141.
49. Malanoski GJ, Samore MH, Pefanis A, Karchmer AW. *Staphylococcus aureus* catheter-associated bacteremia. Minimal effective therapy and unusual infectious complications associated with arterial sheath catheters. *Arch Intern Med* 1995;155:1161-1166.
50. Fowler VG Jr, Sanders LL, Sexton DJ, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: ex-

- perience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998;27:478-486.
51. Darley ES, MacGowan AP. Antibiotic treatment of gram-positive bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:928-935.
52. Perlroth J, Kuo M, Tan J, Bayer AS, Miller LG. Adjunctive use of rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2008;168:805-819.
53. Kim BN, Kim ES, Oh MD. Oral antibiotic treatment of staphylococcal bone and joint infections in adults. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:309-322.
54. Gould FK, Brindle R, Chadwick PR, et al. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:849-861.
55. Wang JT, Fang CT, Chen YC, Chang SC. Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:246.
56. Mohammadi I, Descoux E, Argaud L, Le Scanff J, Robert D. Loading dose of vancomycin in critically ill patients: 15 mg/kg is a better choice than 500 mg. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:259-262.
57. 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 Suppl 2:S4-9.
58. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:925-942.
59. Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:257-282.
60. O'Sullivan TL, Ruffing MJ, Lamp KC, Warbasse LH, Rybak MJ. Prospective evaluation of red man syndrome in patients receiving vancomycin. *J Infect Dis* 1993;168:773-776.
61. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006;166:2138-2144.
62. 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;130:947-955.
63. Hanrahan TP, Harlow G, Hutchinson J, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis*. *Crit Care Med* 2014;42:2527-2536.
64. Downs NJ, Neihart RE, Dolezal JM, Hodges GR. Mild nephrotoxicity associated with vancomycin use. *Arch Intern Med* 1989;149:1777-1781.
65. Farber BF, Moellering RC Jr. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:138-141.
66. Pai MP, Mercier RC, Koster SA. Epidemiology of vancomycin-induced neutropenia in patients receiving home intravenous infusion therapy. *Ann Pharmacother* 2006;40:224-228.
67. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med* 1991;115:674-680.
68. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653-665.
69. Jang HC, Kim SH, Kim KH, et al. Salvage treatment for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: efficacy of linezolid with or without carbapenem. *Clin Infect Dis* 2009;49:395-401.
70. Park HJ, Kim SH, Kim MJ, et al. Efficacy of linezolid-based salvage therapy compared with glycopeptide-based therapy in patients with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect* 2012;65:505-512.
71. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:273-280.
72. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4069-4079.
73. Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DD, Silva E. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD007022.
74. Brink AJ, Richards GA, Cummins RR, Lambson J; Gauteng Understanding Teicoplanin Serum levels (GUTS) study group. Recommendations to achieve rapid therapeutic teicoplanin plasma concentrations in adult hospitalised patients treated for sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:455-458.
75. Lin SH, Lai CC, Tan CK, Liao WH, Hsueh PR. Comparative efficacy of vancomycin and teicoplanin in the treatment of hospitalised elderly patients with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:179-181.
76. Yoon YK, Park DW, Sohn JW, et al. Multicenter prospective observational study of the comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

- bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:317-324.
77. Chang HJ, Hsu PC, Yang CC, et al. Influence of teicoplanin MICs on treatment outcomes among patients with teicoplanin-treated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a hospital-based retrospective study. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:736-741.
78. Wilson AP, Grüneberg RN, Neu H. A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA. *Int J Antimicrob Agents* 1994;4 Suppl 1:1-30.
79. Barbara E, Cesar A, Esteban C. Glycopeptides Streptogramins, Lipopeptides, and lipoglycopeptides. In: Gerald L, ed. *The principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Vol. 1. Philadelphia: PA, 2015:389.
80. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;54:621-629.
81. 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;30:388-394.
82. Kalil AC, Murthy MH, Hermesen 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;38:1802-1808.
83. Kalil AC, Klompas M, Haynatzki G, Rupp ME. Treatment of hospital-acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3:e003912.
84. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;54:621-629.
85. Chen C, Guo DH, Cao X, et al. Risk factors for thrombocytopenia in adult chinese patients receiving linezolid therapy. *Curr Ther Res Clin Exp* 2012;73:195-206.
86. Dong HY, Xie J, Chen LH, Wang TT, Zhao YR, Dong YL. Therapeutic drug monitoring and receiver operating characteristic curve prediction may reduce the development of linezolid-associated thrombocytopenia in critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1029-1035.
87. Taylor JJ, Wilson JW, Estes LL. Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. *Clin Infect Dis* 2006;43:180-187.
88. Rao N, Hamilton CW. Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: a prospective case series. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:173-179.
89. Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL, Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis* 2004;4:528-531.
90. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning [cited 2015 March 27]. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm369580.htm>.
91. Sahm DF, Kissinger J, Gilmore MS, et al. In vitro susceptibility studies of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1588-1591.
92. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34:1-14.
93. Lee K, Chang CL, Lee NY, Kim HS, Hong KS, Cho HC. Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance of Bacteria in 1998. *Yonsei Med J* 2000;41:497-506.
94. Yong D, Shin HB, Kim YK, et al. Increase in the Prevalence of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter* Isolates and Ampicillin-Resistant Non-Typhoidal *Salmonella* Species in Korea: A KONSAR Study Conducted in 2011. *Infect Chemother* 2014;46:84-93.
95. Stosor V, Peterson LR, Postelnick M, Noskin GA. *Enterococcus faecium* bacteremia: does vancomycin resistance make a difference? *Arch Intern Med* 1998;158:522-527.
96. Salgado CD, Farr BM. Outcomes associated with vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:690-698.
97. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41:327-333.
98. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. adult intensive care units. *Ann Intern Med* 2001;135:175-183.
99. Furtado GH, Mendes RE, Pignatari AC, Wey SB, Medeiros EA. Risk factors for vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* bacteremia in hospitalized patients: an analysis of two case-control studies. *Am J Infect Control* 2006;34:447-451.
100. Lucas GM, Lechtzin N, Puryear DW, Yau LL, Flexner CW, Moore RD. Vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bacteremia: comparison of clinical features and outcomes. *Clin Infect Dis* 1998;26:1127-1133.
101. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multi-drug-resistant, gram-positive infections: experience from a

- compassionate-use program. Clin Infect Dis 2003;36:159-168.
102. Schuchat A, Hilger T, Zell E, et al. Active bacterial core surveillance of the emerging infections program network. Emerg Infect Dis 2001;7:92-99.
103. Crowther-Gibson P, Cohen C, Klugman KP, de Gouveia L, von Gottberg A; Group for Enteric, Respiratory, and Meningeal Disease Surveillance in South Africa (GERMS-SA). Risk factors for multidrug-resistant invasive pneumococcal disease in South Africa, a setting with high HIV prevalence, in the prevaccine era from 2003 to 2008. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:5088-5095.
104. Cho SY, Baek JY, Kang CI, et al. Extensively drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, South Korea, 2011-2012. Emerg Infect Dis 2014;20:869-871.
105. Song JH, Jung SI, Ko KS, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study). Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2101-2107.
106. Kim SH, Song JH, Chung DR, et al. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:1418-1426.
107. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. Clin Infect Dis 2003;37:230-237.
108. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, Powis JE, McGeer A; Toronto Invasive Bacterial Disease Network. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. Clin Infect Dis 2005;40:1288-1297.
109. Ruhe JJ, Myers L, Mushatt D, Hasbun R. High-level penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: identification of a low-risk subgroup. Clin Infect Dis 2004;38:508-514.
110. Song JH, Chang HH, Suh JY, et al. Macrolide resistance and genotypic characterization of *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: a study of the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP). J Antimicrob Chemother 2004;53:457-463.
111. Urban C, Rahman N, Zhao X, et al. Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* associated with levofloxacin therapy. J Infect Dis 2001;184:794-798.
112. Bhavnani SM, Hammel JP, Jones RN, Ambrose PG. Relationship between increased levofloxacin use and decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in the United States. Diagn Microbiol Infect Dis 2005;51:31-37.
113. Choi WS, Noh JY, Huh JY, et al. Clinical features of invasive pneumococcal disease in Korea. Infect and Chemother 2010;42:156-161.
114. Shin JH, Jung HJ, Kim HR, et al. Prevalence, characteristics, and molecular epidemiology of macrolide and fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* at five tertiary-care hospitals in Korea. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:2625-2627.
115. Song JH, Oh WS, Kang CI, et al. Epidemiology and clinical outcomes of community-acquired pneumonia in adult patients in Asian countries: a prospective study by the Asian network for surveillance of resistant pathogens. Int J Antimicrob Agents 2008;31:107-114.
116. Moon SY, Chung DR, Kim SW, et al. Changing etiology of community-acquired bacterial meningitis in adults: a nationwide multicenter study in Korea. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:793-800.
117. de Gans J, van de Beek D; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2002;347:1549-1556.
118. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD004405.
119. Cabellos C, Martínez-Lacasa J, Tubau F, et al. Evaluation of combined ceftriaxone and dexamethasone therapy in experimental cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. J Antimicrob Chemother 2000;45:315-320.
120. Ricard JD, Wolff M, Lacherade JC, et al. Levels of vancomycin in cerebrospinal fluid of adult patients receiving adjunctive corticosteroids to treat pneumococcal meningitis: a prospective multicenter observational study. Clin Infect Dis 2007;44:250-255.
121. Kwak YG, Choo EJ, Park SJ, et al. In vitro antimicrobial activity of cefditoren against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* clinical isolates. Korean J Med 2007;72:68-73.
122. Kang CI, Song JH, Kim SH, et al. Association of levofloxacin resistance with mortality in adult patients with invasive pneumococcal diseases: a post hoc analysis of a prospective cohort. Infection 2013;41:151-157.
123. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002;346:747-750.
124. Pérez-Trallero E, Marimon JM, Iglesias L, Larruskain J. Fluoroquinolone and macrolide treatment failure in pneumococcal pneumonia and selection of multidrug-resistant isolates. Emerg Infect Dis 2003;9:1159-1162.
125. Jones RN, Johnson DM, Erwin ME. In vitro antimicrobial activities and spectra of U-100592 and U-100766, two novel fluorinated oxazolidinones. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:720-726.

126. Zhanel GG, Shroeder C, Vercaigne L, Gin AS, Embil J, Hoban DJ. A critical review of oxazolidinones: an alternative or replacement for glycopeptides and streptogramins? *Can J Infect Dis* 2001;12:379-390.
127. Cottagnoud P, Gerber CM, Acosta F, Cottagnoud M, Neftel K, Täuber MG. Linezolid against penicillin-sensitive and -resistant pneumococci in the rabbit meningitis model. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:981-985.
128. Ramírez P, Sahuquillo JM, Cortés C, Kot P, Bonastre JM. Linezolid as rescue therapy for pneumococcal meningitis. *Intensive Care Med* 2007;33:924-925.
129. Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovits G, Chmelik V, Pfausler B, Featherstone A. A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. Meropenem Meningitis Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1995;36 Suppl A: 85-97.
130. Odio CM, Puig JR, Feris JM, et al. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Meropenem Meningitis Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:581-590.
131. John CC, Aouad G, Berman B, Schreiber JR. Successful meropenem treatment of multiply resistant pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1009-1011.