METİSİLİN DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* İZOLATLARININ VANKOMİSİN, TEİKOPLANİN, LİNEZOLİD, KİNUPRİSTİN-DALFOPRİSTİN VE DAPTOMİSİNE İN VİTRO DUYARLILIKLARI

Gülgün YENİŞEHİRLİ¹, Aydan YENİŞEHİRLİ², Yunus BULUT¹, Nermin BULUT¹

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TOKAT

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, TOKAT

ÖZET

Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) infeksiyonları tüm dünyada sorun olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında klinik örneklerden izole edilen 92 metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) izolatının vankomisin, teikoplanin, linezolid, kinupristin-dalfopristin ve daptomisine duyarlılık durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. İzolatların antimikrobiyal duyarlılıkları E-test yöntemiyle değerlendirilmiştir. MRSA izolatlarının MIC_{50} ve MIC_{90} değerleri sırasıyla; vankomisin için 1 ve 1.5 µg/ml, teikoplanin için 1.5 ve 3 µg/ml, linezolid için 1 ve 1.5 µg/ml, kinupristin/dalfopristin için 0.19 ve 0.38 µg/ml ve daptomisin için 0.125 ve 0.75 µg/ml olarak belirlenmiştir. Tüm MRSA izolatları vankomisin, teikoplanin, linezolid ve kinupristin-dalfopristine duyarlı bulunurken, daptomisin direnci % 2 olarak belirlenmiştir. MRSA infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olarak tercih edilen glikopeptidlerin yanı sıra linezolid, kinupristin/dalfopristin ve daptomisinin de hastanemizde görülen MRSA infeksiyonları için iyi birer tedavi alternatifi olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: daptomisin, linezolid, kinupristin-dalfopristin, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, teikoplanin, vankomisin

SUMMARY

In Vitro Susceptibility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates to Vancomycin, Teicoplanin, Linezolid, Quinupristin-dalfopristin and Daptomycin

Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection continues to be a worldwide problem. The aim of this study was to determine the in vitro susceptibility of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains isolated from clinical specimens to vancomycin, teicoplanin, linezolid, quinupristin-dalfopristin and daptomycin. Antimicrobial susceptibility of all isolates have been evaluated by E-test method. MIC_{50} and MIC_{90} values of MRSA isolates were determined as 1 and 1.5 µg/ml for vancomycin, 1.5 and 3 µg/ml for teicoplanin, 1 and 1.5 µg/ml for linezolid, 0.19 and 0.38 µg/ml for quinupristin-dalfopristin and 0.125 and 0.75 µg/ml for daptomycin. All isolates were susceptible to vancomycin, teicoplanin, linezolid and quinupristin-dalfopristin. On the other hand the resistance rate of MRSA to daptomycin was % 2.

Although glycopeptides are preferred for the treatment of MRSA infection, linezolid, quinupristin-dalfopristin and daptomycin may be good therapeutic options for our hospital.

Keywords: daptomycin, linezolid, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, quinupristin-dalfopristin, teicoplanin, vancomycin

GİRİŞ

Staphylococcus aureus, göreceli olarak önemsiz deri infeksiyonlarından ölümcül invazif hastalığa kadar değişebilen bakteriyel infek-

siyonların en yaygın nedenlerinden biridir. Bu bakteri modern antibiyotik çağının başından bu yana antistafilokokal ilaçların tümüne karşı progresif olarak bir direnç geliştirme yeteneği sergilemiştir⁽¹⁴⁾.

İletişim adresi: Gülgün Yenişehirli. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TOKAT

Tel: (0356) 212 95 00/7209

e-posta: gulgun.yenisehirli@gop.edu.tr

Alındığı tarih: 24.02.2015, Yayına kabul: 02.04.2015

Son yıllarda hastane kaynaklı metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) suşlarının yanı sıra toplumdan izole edilen MRSA suşlarında da artış olduğu bildirilmektedir⁽¹⁴⁾. MRSA suşları tüm beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı in vivo dirençlidir. Dolayısıyla MRSA infeksiyonlarının tedavisinde glikopeptid grubu antibiyotikler ilk tercih olarak seçilmektedir. Bununla birlikte MRSA suşlarında glikopeptidlere karşı duyarlılığın giderek azaldığı bildirilmektedir⁽²⁰⁾. Bu durum MRSA'nın etken olduğu endokardit, pnömoni, bakteremi gibi invazif infeksiyonların tedavisinde güçlüklerle karşılaşılmasına yol açmaktadır. Yeni geliştirilen antibiyotiklerden olan linezolid, kinupristin-dalfopristin ve daptomisin glikopeptid duyarlılığında azalma saptanan MRSA suşlarının etken olduğu infeksiyonların tedavisinde tedavi seçenekleri olarak gösterilmektedir⁽¹⁵⁾. Ancak, bu antibakteriyel ilaçlara karşı da direnç gelişimi ve buna bağlı olarak tedavi başarısızlığı bildirilmektedir^(3,24).

Bu çalışmamızda hastanemizdeki çeşitli klinik örneklerden izole edilen 92 MRSA izolatının vankomisin, teikoplanin, linezolid, kinupristin-dalfopristin ve daptomisine duyarlılık durumlarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya klinik örneklerden üretilen 92 MRSA izolatı dahil edilmiştir. İzolatların tanımlanması Gram boyama, katalaz, koagülaz ve DNaz testlerinin yanı sıra BD Phoenix otomatize sistemi (Becton Dickinson, ABD) kullanılarak yapılmıştır. *S.aureus* olarak tanımlanan suşlarda metisilin direnci sefoksitin disk yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. MRSA suşlarında vankomisin, teikoplanin, linezolid, kinupristin-dalfopristin ve daptomisin duyarlılıkları üretici firmanın önerileri doğrultusunda E-test şeritleri (BioMerieux, Fransa) kullanılarak çalışılmıştır. Serum fizyolojik içinde 0.5 McFarland bulanıklığına ayarlanan bakteri süspansiyonları steril eküvyon yardımıyla Mueller Hinton agar plaklarına yayılmıştır. Üzerlerine E-test şeritleri yerleştirilerek 37°C'de bir gece inkübe edilmiştir. İnhibisyon zonunun E-test şeridini kestiği nokta MİK değeri olarak okunmuştur. Değerlendirme CLSI önerilerine göre yapılmıştır⁽⁵⁾.

Vankomisin için $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ duyarlı, 4-8 $\mu\text{g/ml}$ orta duyarlı, $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ dirençli; teikoplanin için $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ duyarlı, 16 $\mu\text{g/ml}$ orta duyarlı, $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ dirençli; linezolid için $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ duyarlı, $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ dirençli, kinupristin/dalfopristin için $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ duyarlı, 2 $\mu\text{g/ml}$ orta duyarlı, $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ dirençli ve daptomisin için $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ duyarlı kabul edilmiştir. Kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 29213 ve *S.aureus* ATCC 25923 standart suşları kullanılmıştır. Aynı hastanın aynı örneğine ait birden fazla izolat çalışma dışı bırakılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda yer alan 92 MRSA suşunun izole edildikleri bölümlere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. MRSA izolatları en sık yoğun bakım ünitesinden, ikinci sıklıkta genel cerrahi servisinden izole edilmiştir.

Tablo 1. MRSA suşlarının izole edildikleri bölümlere göre dağılımı.

	Servis	Poliklinik
Yoğun-Bakım Ünitesi	42	-
Beyin Cerrahisi	2	-
Dahiliye	5	-
Göğüs Hastalıkları	7	-
Plastik Cerrahi	2	-
Ortopedi	6	3
Kalp-Damar Cerrahisi	2	-
KBB*	-	1
Nöroloji	3	-
Genel Cerrahi	12	4
Pediyatri	-	2
Kardiyoloji	-	1

* KBB: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Servisi

MRSA izolatlarının izole edildikleri klinik örneklerle göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmektedir. Buna göre MRSA izolatlarının % 34.8'i yara yerinden izole edilmiştir.

Tablo 2. MRSA suşlarının izole edildikleri klinik örneklerle göre dağılımı.

Klinik örnek	Sayı	%
Yara yeri	32	34.8
Kan	17	18.5
Plevra Sıvısı	2	2.2
Balgam	14	15.2
BAL*	5	5.4
Trakeal Aspirat	13	14.1
BOS**	3	3.3
İdrar	6	6.5
Toplam	92	100

*BAL: Bronkoalveolar lavaj **BOS: Beyin omurilik sıvısı

MRSA izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid, kinupristin/dalfopristin ve daptomisin için MİK aralıkları, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir. İzolatların tümü vankomisin, teikoplanin, linezolid, ve kinupristin/dalfopristin duyarlı bulunurken, % 2'si daptomisine dirençli bulunmuştur. Daptomisin dirençli bulunan izolatlardan biri kandan diğeri yara örneğinden izole edilmiştir.

Tablo 3. MRSA izolatları için saptanan MİK değerleri (µg/ml).

Antibiyotik	MİK aralığı	MİK ₅₀	MİK ₉₀
Vankomisin	0.5-2	1	1.5
Teikoplanin	0.38-4	1.5	3
Linezolid	0.19-2	1	1.5
Kinupristin-dalfopristin	0.125-0.75	0.19	0.38
Daptomisin	0.047-2	0.125	0.75

TARTIŞMA

MRSA infeksiyonları tüm dünyada sorun olmaya devam etmektedir. MRSA infeksiyonlarının tedavisinin güç, morbidite ve mortalitesinin yüksek olduğu yadsınamaz bir gerçektir⁽¹⁴⁾. Bu çalışmada MRSA suşları en fazla yara örneklerinden, ikinci sıklıkta kan kültürlerinden izole edilmiştir. Benzer şekilde Dizbay ve ark.⁽⁷⁾ çalışmalarında MRSA izolatlarını en sık yara örneklerinden, ikinci sıklıkta idrar örneklerinden izole ettiklerini bildirmişlerdir.

MRSA infeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih genellikle glikopeptid grubu antibiyotikler olmaktadır. Çalışmamızda MRSA suşlarında vankomisin ve teikoplanin direnci saptanmamıştır. Bu sonuçlar ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur^(8,18,19). Cesur ve ark.⁽⁴⁾ ülkemizin farklı coğrafik bölgelerindeki yoğun bakım ünitelerinden topladıkları 260 MRSA izolatını vankomisin ve teikoplanin duyarlı olarak bildirmişlerdir. Öngüt ve ark.⁽¹⁸⁾ kan kültürlerinden izole ettikleri MRSA izolatlarında yıllar içinde MİK değerlerinde artış gözlenmesine rağmen vankomisin direncine rastlamadıklarını rapor etmişlerdir. Öte yandan ülkemizden ve dünyadan farklı merkezlerden vankomisin duyarlılığı azalmış veya vankomisin dirençli *S.aureus* (VRSA) suşları bildirilmektedir^(9,10,20). Sancak ve ark.⁽²²⁾ 256 MRSA izolatında yaptıkları çalışmalarında % 17.9 oranında heterojen van-

komisine orta duyarlı *S.aureus* (hVISA) varlığına rastlamışlardır.

Vankomisin MİK değerleri yüksek suşlarla infekte hastaların tedavi başarılarının düşük olduğu ve mortalitenin yükseldiği bilinmektedir⁽¹¹⁾. Bu nedenle bölgemiz için VISA ve VRSA bugün için problem olmamakla birlikte VISA suşlarının vankomisin tedavisi sırasında ortaya çıkabildiği akılda tutulmalıdır^(10,20).

Ülkemizden bildirilen diğer çalışmalarla uyumlu olarak, çalışmamızda MRSA izolatlarının tamamını linezolidde duyarlı bulunmuştur^(4,6,7,17,19). Ülkemizde Pelitli ve ark.⁽¹⁹⁾'nın hastane kaynaklı 100 MRSA suşunu dahil ettikleri çalışmalarında linezolid direnci gözlemediklerini rapor etmişlerdir. Tüm dünyadan bildirilen raporlara bakıldığında, stafilokoklarda linezolid direncine çok nadir rastlanmaktadır^(2,16). Linezolid, çoklu dirençli Gram pozitif bakterilerin etken olduğu infeksiyonlarının tedavisinde etkili bir protein sentez inhibitörüdür. Diğer protein sentez inhibitörlerinin etki mekanizmalarından farklı olarak 70S ribozom kompleksinin oluşmasını engelleyerek protein sentezini önlemektedir. Bu nedenle, diğer protein sentez inhibitörlerine (örneğin linkomisin, klindamisin) karşı gelişen direnç ile çapraz direnç göstermez⁽¹⁵⁾. Yapılan çeşitli klinik çalışmalarda, MRSA ile oluşan hastane infeksiyonlarında linezolidin vankomisine göre tedavi başarısının yüksek olduğunu gösterilmiştir^(12,25). Wunderink ve ark.⁽²⁵⁾ randomize, çift kör araştırmalarında nozokomiyal pnömonili hastalarda linezolid tedavisi ile ulaşılan sağ kalım ve klinik kür oranlarının vankomisin tedavisine göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda MRSA izolatlarında kinupristin/dalfopristin direnci saptanmamıştır. Benzer şekilde Öksüz ve Gürler⁽¹⁷⁾ çalışmalarında MRSA izolatlarında kinupristin/dalfopristin direncine rastlamadıklarını rapor etmişlerdir. Diğer yandan literatürde MRSA izolatlarında kinupristin/dalfopristin direnci görüldüğüne dair yayınlar da bulunmaktadır^(3,4). Cesur ve ark.⁽⁴⁾ yedi ildeki hastanelerin yoğun bakım ünitelerinden izole ettikleri MRSA suşlarında kinupristin/dalfopristin direncini % 5 olarak bildirmişlerdir.

Daptomisin diğer antibakteriyel ilaçlardan

farklı etki mekanizmasına sahip bir siklik lipopeptiddir. Antibakteriyel etkinliği ortamda Ca^{+2} iyonu varlığına bağlıdır. Daptomisin Ca^{+2} iyonu varlığında bakteri hücre zarında kanallar oluşturarak hücre içi iyon dengesinin ve dolayısıyla makromolekül sentezinin bozulmasına yol açar. MRSA'ya bağlı bakteremi ve invazif infeksiyonların tedavisinde kullanılabileceği belirtilmektedir⁽¹³⁾. Diğer yandan daptomisin akciğer surfaktanı tarafından inaktive edildiği için pnömoni tedavisinde kullanılamamaktadır⁽²³⁾. Çalışmamızda iki MRSA izolatı (% 2) daptomisine dirençli bulunmuştur. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda MRSA suşlarında daptomisin direncine rastlanmamıştır^(1,6,17). Aktaş ve Derbentli⁽¹⁾ yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole ettikleri MRSA izolatlarında daptomisin direnci bulunmadığını rapor etmişlerdir. Yakın zamana kadar ülkemizin de içinde bulunduğu çok merkezli raporlarda MRSA suşlarında daptomisin direnci bulunmadığı bildirilmesine rağmen, daptomisin direncine bağlı tedavi başarısızlığı görülen olgular gözlenmeye başlamıştır^(21,24).

Benzer şekilde Cesur ve ark.⁽⁴⁾ yoğun bakımlardan izole ettikleri MRSA suşlarında daptomisin direncini % 0.4 olarak rapor etmişlerdir.

Sonuç olarak, çalışmamızda klinik örneklerden izole ettiğimiz MRSA suşlarında vankomisin, teikoplanin, linezolid ve kinupristin/dalfopristine direnci gözlenmemekle birlikte daptomisin direnci % 2'dir.

MRSA infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olarak tercih edilen glikopeptidlerin yanı sıra linezolid, kinupristin/dalfopristin ve daptomisin de infeksiyon bölgesine ve hastanın klinik durumuna göre hastanemizde görülen MRSA infeksiyonlarında iyi birer tedavi alternatifi olabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Aktaş G, Derbentli Ş. Daptomisinin VRE ve MRSA suşlarına in vitro etkinliği, *Mikrobiyol Bul* 2014; 48(1):123-8.
2. Anderegg TR, Sader HS, Fritsche TR, Ross JE, Jones RN. Trends in linezolid susceptibility patterns: report from the 2002-2003 worldwide Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) Program, *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(1):13-21.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jantimicag.2005.02.019>
3. Baysallar M, Kilic A, Aydoğan H, Cilli F, Doganci L. Linezolid and quinupristin/dalfopristin resistance in vancomycin-resistant enterococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prior to clinical use in Turkey, *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(5):510-2.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jantimicag.2003.09.029>
4. Cesur S, Irmak H, Simşek H et al. Evaluation of antibiotic susceptibilities and VISA-VRSA rates among MRSA strains isolated from hospitalized patients in intensive care units of hospitals in seven provinces of Turkey, *Mikrobiyol Bul* 2012; 46(3):352-8.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 21th Informational Supplement M100-S21, CLSI, Wayne, PA (2011).
6. Çelikkilek N, Özdem B, Gürel FÇ, Güvenman, Güner HR, Açıkgöz ZC. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının vankomisin, teikoplanin, linezolid ve daptomisine in vitro duyarlılıkları, *Mikrobiyol Bul* 2011;45(3):512-8.
7. Dizbay M, Sipahi AB, Günel Ö ve ark. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarında glikopeptid ve linezolid direncinin araştırılması, *ANKEM Derg* 2007;21(1):23-6.
8. Ekşi F, Gayyurhan ED, Bayram A. Gaziantep Üniversitesi Hastanesinde izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2008;22(4):203-8.
9. Gülay Z, Bıçmen M, Atay T, Öktem MA, Yuluğ N. *Staphylococcus aureus* suşlarının fusidik asit ve glikopeptid antibiyotiklere duyarlılığının incelenmesi, *Dokuz Eylül Üniv Tıp Fak Derg* 2000;14:227-31.
10. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin, *Lancet* 1997;350(9092):1670-3.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07324-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07324-8)
11. Holland TL, Fowler VG Jr. Vancomycin minimum inhibitory concentration and outcome in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: pearl or pellet? *J Infect Dis* 2011;204(3):329-31.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir275>
12. 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(3):388-94.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-2088-1>
13. 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(3):e18-55.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq146>
14. Michael Z. David and Robert S. Daum. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic, *Clin Microbiol Rev* 2010;23(3):616-87.
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00081-09>
15. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial, *Ann Intern Med* 2003;138(2):135-42.
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-138-2-200301210-00015>
16. Mutnick AH, Enne V, Jones RN. Linezolid resistance since 2001: SENTRY antimicrobial surveillance program, *Ann Pharmacother* 2003;37(6):769-74.
<http://dx.doi.org/10.1345/aph.1C437>
17. Öksüz L, Gürler N. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli stafilocok suşlarının son yıllarda kullanıma giren antibiyotiklere in-vitro duyarlılık sonuçları, *ANKEM Derg* 2009;23(2):71-7.
18. Öngüt Ö, Ögünç D, Özhak Baysan B et al. Kan kültürlerinden izole edilen MRSA Suşlarının vankomisin MİK değerlerinin beş yıllık bir dönemde değerlendirilmesi, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33(4):1017-21.
<http://dx.doi.org/10.5336/medsci.2012-31736>
19. Pelitli TS, Cesur S, Kınıklı S, Irmak H, Demiröz AP, Karakoç E. Hastane kaynaklı metisiline dirençli stafilocok suşlarında vankomisin, teikoplanin, linezolid ve tigesiklin duyarlılığının E-Test yöntemiyle değerlendirilmesi, *Mikrobiyol Bul* 2011;45(4):758-61.
20. Rotun SS, McMath V, Schoonmaker DJ et al. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin isolated from a patient with fatal bacteremia, *Emerg Infect Dis* 1999;5(1):147-9.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid0501.990118>
21. Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial activity of daptomycin tested against Gram-positive pathogens collected in Europe, Latin America, and selected countries in the Asia-Pacific Region (2011), *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75(4):417-22.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.01.001>
22. Sancak B, Ercis S, Menemenlioglu D, Colakoglu S, Haşcelik G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin in a Turkish university hospital, *J Antimicrob Chemother* 2005;56(3):519-23.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki272>
23. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact, *J Infect Dis* 2005;191(12):2149-52.
<http://dx.doi.org/10.1086/430352>
24. van Hal SJ, Paterson DL, Gosbell IB. Emergence of daptomycin resistance following vancomycin-unresponsive *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a daptomycin-naïve patient-- a review of the literature, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30(5):603-10.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-010-1128-3>
25. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia, *Chest* 2003;124(5):1789-97.