

# Yeni Antibiyotikler

Manolya ACAR\*, Ayper SOMER\*, Nuran SALMAN\*

## Yeni Antibiyotikler

Son yıllarda dirençli mikroorganizmalara bağlı enfeksiyon sıklığında artış gözlenmesine rağmen, yeni antibiyotik gelişimi ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu makalede, özellikle dirençli hastane enfeksiyonlarında önemini koruyan linezolid ve tigesiklin ile ülkemizde henüz kullanıma girmemiş olan seftarolinin farmakolojik özellikleri ve klinik endikasyonları derlenmiştir. Linezolid, oksazolidinon sınıfı antibiyotiklerin ilki olan bakteriyel protein sentez inhibitörü bir ajandır. Erişkin ve çocukta VRE, MRSA ve dirençli pnömokok suşları dahil, gram-pozitif bakterilere bağlı dirençli enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Tigesiklin, minosiklin gibi bakteriyel 30S ribozomuna bağlanarak etkili olur. Pseudomonas aeruginosa dışında, dirençli gram-pozitif, gram-negatif ve anaeroblara kapsayan oldukça geniş bir spektrumu vardır. Erişkinlerde, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile komplike intra-abdominal enfeksiyonların tedavisinde klinik kullanım onayı almıştır. Seftarolin, beşinci kuşak sefalosporin grubunun üyesi olan yeni bir antimikrobiyal ajandır. Metisilin ve vankomisin dirençli Staphylococcus aureus dahil dirençli gram-pozitif mikroorganizmalara etkinliği yüksektir.

**Anahtar kelimeler:** Linezolid, tigesiklin, seftarolin

Çocuk Dergisi 2015; 15(3-4):99-103

## New Antibiotics

Despite the increase of resistant microorganism-related infections in recent years, ongoing studies for the development of new antibiotics have been very limited. This article reviews the pharmacological properties and the clinical use of linezolid and tigecycline which are important choices for resistant nosocomial infections, in addition to ceftaroline, a newer drug that has not yet been in clinical use in our country. Linezolid, is the first drug of oxazolidinone class of antibiotics which inhibits bacterial protein synthesis. It has clinical indication for resistant gram-positive infections, including VRE, MRSA and resistant pneumococci, both in children and adults. Tigecycline binds bacterial ribosomal 30 S subunit like minocycline. It has a broad activity spectrum including resistant gram-positive, gram-negative and anaerobic bacteria other than Pseudomonas aeruginosa. It has clinical use for resistant complicated skin soft tissue and intra-abdominal infections for adults. Ceftaroline, is the newest member of 5th generation cephalosporins. It has antimicrobial activity against resistant gram-positive microorganisms including methicilline- and vancomycine-resistant Staphylococcus aureus.

**Keywords:** Linezolid, tigecycline, ceftaroline

J Child 2015; 15(3-4):99-103

## GİRİŞ

Birleşik Devletler Hastalık Kontrol Merkezine (Center for Disease Control, CDC) göre, her yıl yaklaşık olarak iki milyon kişi antibiyotikler tarafından tedavi edilemeyen bakterilerce enfekte olmakta ve bunların 23.000 kadarı yaşamını kaybetmektedir. Özellikle yoğun bakım üniteleri, hematoloji-onkoloji servisleri ve transplantasyon merkezleri gibi yüksek riskli hasta popülasyonunun bulunduğu klinikler

**Alındığı tarih:** 10.06.2016

**Kabul tarihi:** 13.06.2016

\*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Manolya Acar, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Fatih 34093 Çapa / İstanbul

**e-posta:** manolya\_kara@yahoo.com

dirençli mikroorganizma enfeksiyonlarının tehdidi altındadır. Son yıllarda, yeni antibiyotik gelişimi üzerine yapılan çalışmalar, kanser tedavisi, aşı çalışmaları, kolesterol düşürücü ilaçlar gibi farmakolojinin diğer alanlarıyla kıyaslandığında yetersiz kalmaktadır. Piyasaya sürülen antibiyotikler, yeni moleküllerin keşfinden ziyade sıklıkla, eski antibiyotiklerin türevleri şeklindedir. Bu makalede, geçtiğimiz yıllarda klinik kullanıma sunulan ve hâlen önemini koruyan linezolid, dirençli mikroorganizmaların artış göstermesi ile kullanım sıklığı artan tigesiklin ve henüz ülkemizde kullanıma girmemiş olan seftarolinin farmakolojik özellikleri ve klinik endikasyonları derlenmiştir.

## Linezolid

Oksazolidinon sınıfı antibiyotiklerin ilki olan linezolid,

bakteriyel protein sentez inhibitörü, olan bir ajandır. Diğer antibiyotiklere dirençli, birçok gram-pozitif mikroorganizmaya etkindir. İn vitro çalışmalarda, koagulaz negatif stafilokok, *S. aureus* (MRSA dâhil), *S. pneumoniae* (penisiline dirençli suşlar dâhil) ve enterokoklar (VRE dâhil) için MİK değeri 0.5-4 mg/mL'dir. Linezolid, vankomisine kısmen veya tam dirençli olan *S. aureus* suşlarına da etkilidir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 2000 yılında kullanım onayı almıştır. Erişkin ve çocukta *Enterococcus faecium* veya *Enterococcus faecalis* (VRE dâhil) *Staphylococcus aureus* (MRSA suşları dâhil), koagulaz negatif stafilokoklar ve streptokoklara (penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* dâhil) bağlı ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Beraberinde *Mycobacterium fortuitum* ve *Mycobacterium chelonae* gibi hızlı çoğalan atipik mikobakterilere ve *Nocardia*'ya karşı da etkin olduğu da gösterilmiştir<sup>(1)</sup>.

Bakteriyel protein sentezini 50S ribozomal 23S alt ünitesine bağlanarak inhibe eder. Aminoglikozidler, makrolidler ve streptograminler gibi protein sentezini inhibe eden diğer ajanlardan daha erken bir safhada etki ettiği için bu antibiyotikler ile çapraz direnç gelişme riski düşüktür. Linezolidin bakteriyostatik bir ajan olmasına karşın, gerek hayvan modellerinde gerekse de erişkin hastalarda VRE ilişkili endokardit tedavisinde başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Bu antibiyotiğe karşı direnç gelişimi ribozomal RNA'nın 23 S alt ünitesinin V bölgesindeki bazı mutasyonlara bağlıdır<sup>(2,3)</sup>.

Linezolidin, %100 oral biyoyararlanımının olması klinik kullanımda oldukça yararlıdır. Oral veya parenteral yoldan verildiğinde elde edilen zirve serum konsantrasyonu her iki yolla da eş düzeyde olmaktadır. Bu nedenle parenteral başlamış bir tedavi kolaylıkla oral yola çevrilebilir. Oral tedavi hastanın hastaneden erken taburcu olmasını ve bu şekilde maliyeti ve oluşabilecek enfeksiyon riskini azaltmaya neden olur. Kullanım öncesinde açlık gerekmemekle birlikte, çok yağlı yiyecekler ile alınması önerilmemektedir<sup>(3)</sup>.

Linezolid deri, kemik, kas, yağ dokusu, akciğer ve beyin omurilik sıvısına çok iyi düzeyde geçer. Dokulara iyi penetre olabilmesi linezolidin albümine düşük düzeyde bağlanmasına bağlıdır. Linezolid hem

böbrek yolu hem de böbrek dışı mekanizmalar ile atılır. Metabolik yıkım sonucu iki ana metaboliti oluşur ki bunların hem antimikrobiyal aktivesi hem de toksisitesi yoktur. Linezolidin %30'u idrardan yıkıma uğramadan atılır. Erişkin ve çocukta yarı ömrü 4-6 saattir, bu nedenle günde iki kere verilmelidir. Yaklaşık %30'u üç saatlik diyaliz döneminde temizlenir, dolayısıyla diyaliz hastalarında doz diyaliz sonrası uygulanmalıdır. Hafif orta derecede karaciğer yetmezliğinde ve renal yetmezlikte doz ayarlaması gerektirmez. Linezolid farmakokinetiği yaşa bağımlıdır, yaş küçüldükçe plazma klirensi artmaktadır. On iki yaş üstünde 10 mg/kg/doz, iki doz (maksimum doz 600 mg 12 saatte bir), 12 yaş altında 10 mg/kg/doz, 3 doz ekinde uygulanmalıdır. Yenidoğanda 10 mg/kg/doz, iki doz şeklinde verilir. İntravenöz infüzyon hâlinde 30-120 dk.'da uygulanabilir. Uygulama sırasında başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

Linezolid çoklu dirençli toplumsal veya hastane kökenli gram-pozitif enfeksiyonların tedavisinde çok başarılı olmuştur. Linezolid kullanım endikasyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1. Linezolid kullanım endikasyonları.**

1. MSSA/MRSA/*S. pneumoniae* (MDR dâhil) nozokomial pnömoni
2. Toplum kökenli pnömoni (duyarlı veya MDR pnömokok, MSSA/MRSA dâhil)
3. Komplike veya komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (MSSA/MRSA veya *S. pyogenes*'in neden olduğu)
4. Vankomisin dirençli *E. faecium* enfeksiyonları
5. Diyabetik ayak enfeksiyonları

MDR; çok ilaca dirençli, MSSA; Metisiline duyarlı *S. aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*, VRE: Vankomisine dirençli *Enterococcus*.

Linezolidin çocuklarda MRSA enfeksiyonların tedavisindeki etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, gerek ayaktan tedavi edilen komplike olmamış deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, gerekse yatarak tedavi gören pnömoni, bakteriyemi ve komplike deri ve yumuşak deri enfeksiyonlarında başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Linezolidin etkinliğinin vankomisin ile kıyaslandığı bir çalışmada, bu antibiyotiklerin çocuklarda antibiyotiklere dirençli gram-pozitif bakterilere karşı etkinliği hastanede yatarak tedavi gören nozokomial pnömoni, komplike deri-yumuşak doku enfeksiyonları ve kateter ile ilişkili bakteriyemide incelenmiştir. Klinik başarı

oranları linezolid için %74 vankomisin için %85 olarak bulunmuştur. Klinik başarı gibi bakteriyolojik eradikasyon oranı da her iki grupta benzerdir. Yan etkilere bakıldığında linezolid grubunda vankomisin grubuna göre anlamlı derecede daha az yan etki gözlenmiştir. Linezolidin ciddi gram-pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin kadar etkili olabileceği araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (4).

Geniş çapta yapılmış bir metaanaliz incelemesinde, 3144 hasta, 9 randomize klinik çalışma değerlendirilmiş, bunun sonucunda linezolidin, erişkin hastalarda ve MRSA ilişkili enfeksiyonlarda klinik ve mikrobiyolojik yanıtın daha iyi olduğu gösterilmiştir. Hiçbir çalışmada tedavi ile ilişkili mortalite bildirilmemiş olup, tüm mortalite nedenleri arasında vankomisin ve linezolid açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ek olarak linezolid kullanan hastalarda “kırmızı adam sendromu”, kaşıntı ve döküntü gibi yan etkilerin daha az olduğu bununla birlikte trombositopeni ve mide bulantısının ise daha fazla olduğu gözlenmiştir (5). Benzer şekilde; 11 çalışmanın incelendiği metaanalize göre (n=148), dirençli tüberküloz tedavisinde linezolidin başarı oranı %68, çok ilaca dirençli tüberküloz (MDR-TB) tedavisinde ise %62 bulunmuştur (6). MDR-TB tedavisinde %92.5’e varan düzeyde başarı oranları bildirilmiştir (7).

Linezolide bağlı en sık görülen yan etkiler erişkinde ishal, bulantı ve baş ağrısı, çocuklarda ishal, yumuşak dışkılama ve kusmadır. Linezolid kullanımı ile *Clostridium difficile*’ye bağlı komplikasyonlar görülmez. Linezolid zayıf, reversibl monoamin oksidaz inhibitörüdür. Linezolid kullanırken yüksek oranda tiramin içeren gıdalar (peynir, fermente et, soya sosu, kırmızı şarap, fıçı bira) tüketilmemelidir. Adrenerjik veya serotoninerjik ajanlar kullanan veya kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalar bu ilacı dikkatle kullanmalıdır. Linezolid kullanımı sırasında gelişen trombositopeninin immünolojik yıkım sonucu geliştiği ve Gp gen polimorfizmi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (8). Benzer şekilde sideroblastik anemi ve laktik asidoz gelişiminin mitokondriyal protein sentez inhibisyonu sonucu geliştiği öne sürülmektedir. Pediyatrik linezolid kullanımının değerlendirildiği bir çalışmada, yoğun bakım hastaları arasında %16 oranında laktik asidoz, %16 oranında da laktik aside mi saptanmıştır (9). Laktik asidozun ortalama başlangıcı 2. gün (1-13 gün) olup, özellikle kritik hastalarda

riskin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Linezolid ile ilişkilendirilen periferik ve optik nöropatinin ise doz ve süre bağımlı olarak geliştiği, özellikle 28 günden uzun süren kullanımlarda ortaya çıktığı bilinmektedir (8). Daha ender olarak linezolid ile ilişkili anjiödem, ürtiker, status epileptikus, dilde renk değişimi, ishal, kabızlık, mide bulantısı, baş ağrısı, görme problemi ve grip benzeri yan etkiler gözlenebilir. Çocuklarda emniyetle kullanılabileceğini gösteren çalışmalar olmasına rağmen, ilacın yeni kullanıma girmesi ve pediyatrik deneyimler kısıtlı olduğundan 14 günden fazla kullanımından olabiliyorsa kaçınılmalıdır.

### Tigesiklin

Tigesiklin glisiklin grubu antibiyotiklerin ilk örneğidir. Yapı olarak minosikline benzemekle birlikte, önemli bakteriyel direnç mekanizmalarından kaçınmak için tasarlanmış geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Minosiklin gibi bakteriyel 30S ribozomuna bağlanarak etkili olur. Tigesiklini diğer antibiyotiklerden güçlüm kılan özelliği, ribozomal koruma ve dışlama pompaları gibi sık görülen direnç mekanizmalarından etkilenmemesidir (10).

Gram-pozitif mikroorganizmalardan *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *E. faecium*, *Listeria monocytogenes*’e etkilidir. Dirençli gram-pozitif mikroorganizmalardan MRSA, MRSE ve VRE’ye de etkilidir. Gram-negatif bakterilerden *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*’e etkilidir. Dirençli gram-negatiflerden *Acinetobacter baumannii* ve *Stenotrophomonas maltophilia*’ya etkilidir. Bununla birlikte, *Pseudomonas aeruginosa* (MIC (%90)=16 mcg/mL) *Morgenella*, *Proteus* ve *Providencia* için etkinliği düşüktür. Anaeroblara (*Bacteroides fragilis* vb.) tetrasiklinlerden daha etkilidir (11,12).

İntravenöz verildiğinde %100 biyoyararlanımı vardır. Tetrasiklinlere göre tigesiklin yüksek oranda proteinlere bağlanır ve büyük dağılım hacmi vardır. Safra kesesi, akciğer ve kolondaki konsantrasyonu serumdan yüksektir. Kemik ve sinoviyal sıvıda ise daha düşük konsantrasyondadır. Tigesiklin yüksek oranda metabolize olmaz ve değişmeden safra ve gaita ile atılır. Yarılanma ömrü 3.6 saattir. Farma-

kokinetik çalışmalara göre yaş, cinsine göre doz ayarlanması gerekmemektedir. Şiddetli hepatik yetersizlikte doz azaltılmalıdır. Hafif ve orta derecede hepatik yetersizliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekmez<sup>(13)</sup>.

Tigesiklin, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 18 yaşın üzerindeki bireylerde, duyarlı suşların neden olduğu komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile komplike intra-abdominal enfeksiyonlarda onay almıştır. Erişkinlerde 100 mg intravenöz yüklemenden sonra 12 saat aryla 50 mg IV, dozunda önerilmektedir. Pediatrik kullanım onayı olmamasına karşın, gerekli hâllerde önerilen doz 8-11 yaş için 1.2 mg/kg IV, 2 doz (maks 50 mg/doz), 12-17 yaş için 50 mg IV, 2 doz şeklindedir<sup>(10)</sup>.

Tigesiklin ve benzer endikasyonda kullanılan diğer ilaçlarla karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda, tigesiklin grubunda en sık rastlanan advers olaylar bulantı ve kusma olarak saptanmıştır. Bulantı ve kusma vakalarının çoğu hafif-orta derecededir ve tedavinin erken döneminde (1-2. günler) ortaya çıkmaktadır. Daha enderen flebit, deri döküntüsü, bilirubinemi dişlerde renklenme, enamel hipoplazisi, kemik gelişim bozuklukları, fotosensitivite ve psödötümör serebri bildirilen yan etkiler arasındadır. Tigesiklin ilişkili mortalitenin incelendiği faz 3 ve 4 çalışmalarında tigesiklin kullanan hasta grubunda mortalite karşılaştırmalı ilaca göre daha yüksek bulunmuştur. Bu fark özellikle yoğun bakım ünitesinde yatan pnömoni sepsis vakalarında daha belirgindir. Bu nedenle, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tigesiklin kullanımının başka tedavi seçeneği kalmadığı durumlara saklanması önermektedir<sup>(10)</sup>.

Tigesiklin, sitokrom P450 enzimleriyle metabolize olan ilaçların metabolizmasını değiştirmez. Digoksin veya varfarin ile birlikte uygulandığında önemli bir etkileşim gözlenmez. Hayvan deneylerinde fetal anomalilere ve kayıplara yol açtığı gösterilmiştir. Gebelik kategorisi D olup, emzirenlerde önerilmez.

### Seftarolin

Seftarolin, beşinci kuşak sefalosporin grubunun üyesi olan yeni bir antimikrobiyal ajandır. Diğer beta-laktam antibiyotiklerden farklı olarak bakterilerin penisilin bağlayıcı protein bölgesine [PBP 2a (MRSA

için) ve PBP2x (*Streptococcus pneumoniae* için)] yüksek affinite ile bağlanarak, bakterilerin duvar sentezini inhibe eder. Metisilin ve vankomisin dirençli *Staphylococcus aureus* dâhil dirençli gram-pozitif mikroorganizmalara etkilidir. In vitro çalışmalarda, linezolid dirençli *Staphylococcus aureus*'a karşı etkili bulunmuştur. Genişletilmiş spektrumlu beta laktam dirençli enterik bakteriler, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Bacteroides fragilis* ve *Stenotrophomonas maltophilia*'ya karşı etkinliği yoktur. Seftarolinin in vitro etki spektrumu Tablo 2'de belirtilmiştir<sup>(14)</sup>.

**Tablo 2. Seftarolinin in vitro etkinliği.**

Gram pozitif	Gram negatif
Beta hemolitik grup A ve B streptokok	<i>Citrobacter koseri</i>
Koagülaz negatif stafilokok	<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterobacter cloaca</i>
MRSA, MSSA; VISA; VRSA	ESBL-negatif <i>E. coli</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Morganella morganii</i>
Viridans grup streptokok	<i>Morexella catarrhalis</i>
	<i>Proteus mirabilis</i>

MRSA; Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, MSSA; Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*, VISA; Vankomisin orta duyarlı *Staphylococcus aureus*, VRSA; Vankomisin dirençli *Staphylococcus aureus*. ESBL; Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz.

Komplike cilt yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinin incelendiği çok merkezli çalışmalarda seftarolin vankomisin ve aztreonam kombinasyonu ile karşılaştırılmış ve tedavi başarısı oranları benzer (seftarolin için %91.6, vankomisin+aztreonam için %92.7) bulunmuştur<sup>(15)</sup>. Çok uluslu, çift kör, randomize faz 3 çalışması sonucuna göre (n=1240); toplandan edinilmiş pnömoni nedeniyle hospitalize edilen hastalarda, klinik kür oranı seftarolin ile benzer bulunmuştur. Çok ilaca dirençli *Staphylococcus aureus* pnömonisi varlığında seftarolin %22.2 iken, seftarolin etkinliği %100 bulunmuştur<sup>(16,17)</sup>.

Seftarolin cilt-yumuşak doku ve solunum yollarında yeterli konsantrasyonlara ulaşmaktadır. Hayvan deneylerinde, endokardit, artritis ve menenjit tedavisinde başarılı bulunmuştur. Seftarolin-fosamil plazma fosfatları tarafından aktif form olan seftaroline çevrilir. CYP450 enzim sisteminden etkilenmez. Primer olarak renal yolla atılmaktadır. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanması gerektirmez. On sekiz yaş üzeri kullanım için onay almıştır. Önerilen doz top-

lumdan edinilmiş pnömoni için 12 saatte bir 600 mg IV, 5-7 gün süre ile; komplike cilt enfeksiyonları için 12 saatte bir 600 mg IV, 5-14 gün süre ile kullanılması önerilmektedir <sup>(16)</sup>.

Seftarolin kullanımı ile ilişkili olarak sık gözlenen yan etkiler hemoliz olmaksızın direkt Coombs pozitifliği, ishal, mide bulantısı, insomnia ve baş ağrısı olarak belirtilmiştir. Daha ender olarak (<%1) agranülositoz ile ilişkilendirilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. **Tan TQ.** Update on the use of linezolid a pediatric perspective. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:955-6. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000142502.13252.20>
2. **Saiman L, Goldfarb J, Kaplan SA, et al.** Safety and tolerability of linezolid in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;2:193-200. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000087022.58089.d8>
3. **Harmony P, Garges and Kenneth A.** Pharmacology Review: Newer Antibiotics: Linezolid. *NeoReviews* 2003;4:128. <https://doi.org/10.1542/neo.4-5-e128>
4. **Micek ST.** Alternatives to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2007;45:184-90. <https://doi.org/10.1086/519471>
5. **Steiner M.** Cochrane in context: Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections. *Evid.-Based Child Health* 2014;9:167-8. <https://doi.org/10.1002/ebch.1958>
6. **Cox H, Ford N.** Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:447-54. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0451>
7. **Sotgui G, Centis R, D'Ambrosio L et. al.** Efficacy, safety, and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: Systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2012;40:1430-42. <https://doi.org/10.1183/09031936.00022912>
8. **Kishor K, Dhasmana N, Kamble SS, et al.** Linezolid induced adverse drug reactions - An update. *Curr Drug Met* 2015;16:553-9. <https://doi.org/10.2174/1389200216666151001121004>
9. **Ozkaya-Parlakay A, Kara A, Celik M, et al.** Early lactic acidosis associated with linezolid therapy in paediatric patients. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44:334-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.06.017>
10. **Product Information: TYGACIL(R)** intravenous injection, tigecycline intravenous injection. Wyeth Pharmaceuticals, Inc. (per FDA), Philadelphia, PA, 2013.
11. **Livermore DM.** Tigecycline: what is it, and where should it be used? *J Antimicrob Chemother* 2005;56:611-4. <https://doi.org/10.1093/jac/dki291>
12. **Noskin GA.** Tigecycline: a new glycylyccline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis* 2005;41:303-14. <https://doi.org/10.1086/431672>
13. **Rello J.** Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of tigecycline. *J Chemother* 2005;14:12-22. <https://doi.org/10.1179/joc.2005.17.Supplement-1.12>
14. **Product Information: TEFLARO(R)** intravenous injection powder, ceftaroline fosamil intravenous injection powder. Forest Pharmaceuticals (per FDA), Parsippany, NJ, 2015.
15. **Friedland HD, O'Neal T, Biek D, et al.** CANVAS 1 and 2: analysis of clinical response at day 3 in two phase 3 trials of ceftaroline fosamil versus vancomycin plus aztreonam in treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2231-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.05738-11>
16. **DiMondi VP, Drew RH, Chen LF, et al.** Ceftaroline fosamil for treatment of community-acquired pneumonia: findings from FOCUS 1 and 2 and potential role in therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:567-72. <https://doi.org/10.1586/eri.11.82>
17. **Zhanel GG, Sniezek G, Schweizer F, et al.** Ceftaroline, a novel broad-spectrum cephalosporin with ivity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs* 2009;69:809-31. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969070-00003>