

5.1.7 Some other antibacterials

(เฉพาะ Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*)

No.	ชื่อยา	รูปแบบยา	เหตุผล/เงื่อนไข
1	Lincomycin hydrochloride	sterile sol	บัญชี่ ข เงื่อนไข: ใช้สำหรับการติดเชื้อแบคทีเรียที่ไวกับมวค (methicillin sensitive <i>Staphylococcus</i> หรือ <i>Streptococcus</i>) ที่มีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง
2	Fosfomycin sodium	sterile pwdr	บัญชี่ ง เงื่อนไข: ใช้สำหรับการติดเชื้อ Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) ที่มีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โดยใช้ร่วมกับยาอื่นเพื่อป้องกันการดื้อยา
3	Sodium fusidate	tablet	บัญชี่ ง เงื่อนไข: ใช้สำหรับการติดเชื้อ Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) ที่มีอาการไม่รุนแรงถึงรุนแรงปานกลาง หรือใช้ switch therapy ต่อจากยาฉีด โดยใช้ร่วมกับยาอื่นเพื่อป้องกันการดื้อยา
4	Vancomycin	sterile pwdr	บัญชี่ ง เงื่อนไข: ใช้สำหรับการติดเชื้อ Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) ที่รุนแรงหรือการติดเชื้อ methicillin resistant <i>S. epidermidis</i> (MRSE)
5	Linezolid	tablet	บัญชี่ จ๒ เงื่อนไข: โรคติดเชื้อ MRSA (รายละเอียดตามแนวทางการกำกับการใช้ยาในบัญชี่ จ๒) เหตุผล คะแนน ISafe 0.82 ผ่านเกณฑ์ (oral, 50 percentile 0.71) ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อ MRSA ที่ไม่สามารถใช้ยา Vancomycin , Fosfomycin และ Fusidic acid (+Rifampicin) ได้ เนื่องจาก - แพ้ยาหรือเกิดผลข้างเคียงรุนแรงอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต - รักษาไม่ได้ผลมีอาการของโรคทรุดลง มีหลักฐานการเพาะเชื้อว่ายังคงมีเชื้ออยู่ - ยากินทดแทนยาฉีดเพื่อรักษาแบบผู้ป่วยนอก

No.	ชื่อยา	รูปแบบยา	เหตุผล/เงื่อนไข
6	Linezolid	sterile pwdr	ไม่เลือก เหตุผล แม้คะแนน ISafe 0.66 จะผ่านเกณฑ์ (injection, 50 percentile 0.64) แต่มียาที่ใช้ทาง paranteral ชนิดอื่นที่ยังใช้ทดแทนได้ในบัญชีเดิม ได้แก่ Vancomycin หรือ Fosfomycin
7	Teicoplanin	sterile pwdr	ไม่เลือก เหตุผล แม้คะแนน ISafe 0.66 ผ่านเกณฑ์ (injection, 50 percentile 0.64) แต่มียาอื่นที่สามารถใช้ทดแทนได้
8	Daptomycin	sterile pwdr	ไม่เลือก เหตุผล คะแนน ISafe 0.32 ไม่ผ่านเกณฑ์ (injection, 50 percentile 0.64) และมียาอื่นที่สามารถใช้ทดแทนได้

1. ข้อมูลโดยสรุป

Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* เป็นปัญหาโรคติดเชื้อที่สำคัญซึ่งมีรายงานว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงกว่าเชื้อ *S. aureus* ชนิดที่ไม่ดี้อย่า⁽¹⁾ แนวทางการรักษาด้วยยาต้านเชื้อแบคทีเรีย^(2, 3) ได้กล่าวถึง fosfomycin (ง), fusidic acid (ง), vancomycin (ง), teicoplanin, linezolid ว่าเป็นทางเลือกในการรักษา โดยบัญชียาหลักแห่งชาติได้กำหนดเงื่อนไขของ fosfomycin และ fusidic acid ไว้ใช้สำหรับกรณีติดเชื้อ MRSA ชนิดรุนแรงปานกลาง และ vancomycin ไว้ใช้สำหรับกรณีโรคติดเชื้อ MRSA ชนิดรุนแรง

เมื่อพิจารณาคะแนน ISafe พบว่า ยารักษาโรคติดเชื้อ MRSA ที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ มีคะแนนใกล้เคียงกัน และผ่าน 50 percentile (0.64) ยกเว้น vancomycin มีคะแนนต่ำกว่า 50 percentile อยู่ 0.01 คะแนน ในขณะที่ teicoplanin ซึ่งเป็นยากุ่มเดียวกับ vancomycin (กลุ่ม glycopeptides) ได้คะแนน ISafe 0.66 และข้อมูลในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยใกล้เคียงกัน⁽⁴⁾ แต่เมื่อพิจารณาถึงค่าใช้จ่ายแล้ว vancomycin ซึ่งมีค่าใช้จ่ายน้อยกว่า ย่อมมีความคุ้มค่ามากกว่า

สำหรับ linezolid (ISafe 0.66) เป็นยาที่ผ่าน 50 percentile (0.64) และมีข้อมูลสนับสนุนในด้านประสิทธิภาพว่าใกล้เคียงกับ vancomycin ในขณะที่มีผลข้างเคียงต่างไปกับ vancomycin โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลข้างเคียงที่ร้ายแรง (linezolid มีผลให้ระบบเลือดผิดปกติโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่ใช้เป็นเวลานาน ในขณะที่ vancomycin มีพิษต่อไตและหู) โดยข้อมูลจาก BMJ clinical evidence จัดเป็น trade off between benefits and harms ทั้งคู่⁽⁴⁾ ข้อแตกต่างคือ linezolid มีรูปแบบยาเกินด้วย ซึ่งสะดวกต่อการเปลี่ยนจากยาฉีดไปเป็นยากิน หรือให้ยาในระยะยาวสำหรับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก และการศึกษาข้อมูลด้านเศรษฐศาสตร์ในต่างประเทศพบว่า หากระยะเวลาในการรักษาเป็น 6 วันขึ้นไป การให้ linezolid แบบกินมีค่าใช้จ่ายในการรักษาโดยรวมประหยัดกว่า vancomycin ซึ่งเป็นยาฉีด⁽⁵⁾

2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

เรียบเรียงตาม Health Technology Assessment (HTA) core model โดยมีหัวข้อที่สืบค้นข้อมูล ดังนี้

- ปัญหาด้านสุขภาพและวิธีการรักษาที่ใช้ในปัจจุบัน (Health problem and current use of technology)
- คุณลักษณะของยาที่เสนอ (Description and technical characteristics of the technology)
- ความปลอดภัย (Safety)⁽¹⁰⁾
- ประสิทธิภาพ (Effectiveness)
- ค่าใช้จ่ายด้านยาและการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ (Costs and economic evaluation)

3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1 ปัญหาด้านสุขภาพและวิธีการรักษาที่ใช้ในปัจจุบัน (Health problem and current use of technology)

3.1.1 คำนิยามของเชื้อดื้อยา *Staphylococcus aureus*⁽⁶⁾

- *Methicillin Resistance Staphylococcus Aureus (MRSA)*

MRSA หมายถึง เชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* ที่ดื้อต่อ methicillin ดังนั้นเชื้อนี้จึงดื้อต่อ oxacillin, penicillin, amoxicillin ด้วย เชื้อนี้พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่อยู่ในโรงพยาบาล หรือผู้ป่วยที่อยู่ในการดูแลซึ่งมีระบบภูมิคุ้มกันอ่อนแอ

“Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a type of bacteria that is resistant to certain antibiotics. These antibiotics include methicillin and other more common antibiotics such as oxacillin, penicillin and amoxicillin. Staph infections, including MRSA, occur most frequently among persons in hospitals and healthcare facilities (such as nursing homes and dialysis centers) who have weakened immune systems.”

- *Vancomycin Intermediate/Resistant Staphylococcus aureus (VISA/VRSA)*

VISA และ VRSA หมายถึงเชื้อแบคทีเรีย *S. aureus* ที่ดื้อต่อ vancomycin

“VISA and VRSA are specific types of antimicrobial-resistant staph bacteria. While most staph bacteria are susceptible to the antimicrobial agent vancomycin some have developed resistance. VISA and VRSA cannot be successfully treated with vancomycin because these organisms are no longer susceptible to vancomycin. However, to date, all VISA and VRSA isolates have been susceptible to other Food and Drug Administration (FDA) approved drugs.”

3.1.2 ข้อมูลทางระบาดวิทยาในต่างประเทศ

National Nosocomial Infections surveillance (NNIS) System Report ได้ทำการสำรวจในช่วง มกราคม 1992 – มิถุนายน 2004 ผลการสำรวจพบว่าในปี 2003 เปรียบเทียบกับปี 1998-2002 มี MRSA ที่มากขึ้น และพบ enterococci ที่ดื้อต่อ vancomycin มากขึ้น โดยสัดส่วนที่พบบนนั้นพบในผู้ป่วย ICUs มากที่สุด

Kleven, *et al.*, 2007⁽¹⁾ ได้ทำการสำรวจ invasive MRSA infections ในสหรัฐอเมริกา โดยเฉพาะเชื้อจาก sterile sites ผลการสำรวจพบว่าอัตราอุบัติการณ์อยู่ที่ 31.8/แสนคน อัตราเสียชีวิตจาก invasive MRSA 6.3/แสนคน

โดยสัดส่วนสูงสุดพบในประชากรที่มีอายุ ≥ 65 ปี สำหรับบริเวณที่พบเชือนั้นพบเป็น bacteremia มากที่สุด 75.2% รองลงมาเป็น pneumonia, cellulitis, osteomyelitis, endocarditis, และ septic shock

Nishijima, *et al.*, 2002⁽⁷⁾ เนื่องจาก MRSA เป็นปัญหาสำคัญ ผู้วิจัยจึงติดตาม susceptibility ของเชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่แยกมาจากการโรคติดเชื้อที่ผิวหนัง เทียบกับ antibiotics ทั้งหมด 22 ตัว พบว่าทั้ง vancomycin และ teicoplanin นั้น susceptible 100% (N = 229) และ fusidic acid 95.2% การศึกษานี้พบ MRSA 21% ซึ่งเทียบเท่ากับรายงานจาก “dermatological specimens in Japan” แต่เชือดังกล่าวก็ไม่ดีต่อ vancomycin หรือ teicoplanin อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยได้อ้างอิงการศึกษาอื่นที่มีแนวโน้มว่าเชื้อจะดีต่อ teicoplanin มากขึ้นและอาจดีข้ามกันกับ vancomycin ได้

“...The incidence of resistance to methicillin was 21%, which is comparable with other reports from dermatological specimens in Japan...”

“...there were strains resistant to almost all agents except vancomycin and teicoplanin...”

“...*S. aureus* is able to produce resistant mutants more rapidly against teicoplanin than against vancomycin and the resultant teicoplanin-resistant mutants show cross-resistance to vancomycin [6]...”

Tenover, *et al.*, 2001⁽⁸⁾ (จากหน่วยงาน CDC) ได้กล่าวถึงการดียาของ *S. aureus* ต่อ glycopeptides ดังนี้

- การระบุว่าเชื้อ *S. aureus* ที่ดีต่อ vancomycin แยกตาม definition ของแต่ละสมาคม/องค์กร ซึ่งมีค่า MIC ที่แตกต่างกัน

ตารางที่ 1 Examples of vancomycin interpretive criteria used internationally

Organization ^a	Interpretive criteria for vancomycin ($\mu\text{g/mL}$)		
	Susceptible	Intermediate	Resistant
NCCLS	<4	8-16	>32
CA-SFM	<4	8-16	>32
BSAC	<4	-----	>8

^aNCCLS, National Committee for Clinical Laboratory Standards; CA-SFM, Comité de l'Antibiogramme de la Société Française Microbiologie; BSAC, British Society for Antimicrobial Chemotherapy.

- กลไกการดียาของ *S. aureus* ต่อ vancomycin ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ผลการศึกษาจากห้องปฏิบัติการหลายแห่งพบว่า VISA ซึ่งมี MIC 8 $\mu\text{g/mL}$ มีลักษณะ “...show longer doubling times, decreased lysostaphin susceptibilities, and reduced autolytic activity...” ส่วน VRSA นั้นพบว่ามี การเพิ่มของสารตั้งต้นที่ใช้สร้างผนังเซลล์ และลด target molecule ของ vancomycin

“...hetero-VRSA produced three to five-fold greater quantities of penicillin-binding proteins 2 and 2' and increased quantities of cell-wall precursors, which presumably trap vancomycin extracellularly... In addition, amidation of glutamine residues in cell-wall muropeptides has been reported, which presumably reduces the cross-linking within the cell walls, thereby also reducing the number of intracellular vancomycin target molecules...”

- อย่างไรก็ตาม ยังมีทางเลือกอื่น ๆ ในการรักษาการติดเชื้อที่เกิดจาก VISA

ตารางที่ 2 Resistance patterns of staphylococcal study isolates to commonly tested antimicrobial agents^a

Isolate (source)	Resistant or intermediate ^b	Susceptible
<i>Staphylococcus aureus</i> (Michigan)	Cd, Cip, E, Gm, Ox, P	C, L, Q-D, Rif, SXT, T
<i>S. aureus</i> (New Jersey)	Cd, Cip, E, Ox, P, Rif	C, Gm, L, Q-D, SXT, T
<i>S. aureus</i> (New York)	Cip, E, Ox, P, Rif	C, Cd, Gm, L, Q-D, SXT, T
<i>S. aureus</i> (Illinois)	C(I), Cd, Cip, E, Ox, P, Rif	L, Q-D, SXT, T
<i>S. aureus</i> (Germany)	Ak, Cd, Cip, E, Gm, Ox, P, Te	Fu, Ne
<i>S. aureus</i> (France, LIM-2)	C, Cd, Cip, E, Ox, P, Rif, Te	C, L, Q-D, SXT

^aAs determined using the broth microdilution reference method.

^bAbbreviations: C: chloramphenicol; Cd: clindamycin; Cip: ciprofloxacin; E: erythromycin; Fu, fusidic acid; Gm: gentamicin; L: linezolid; Ne: netilmycin; Ox: oxacillin; P: penicillin; Q-D, quinupristin-dalfopristin; Rif: rifampin; SXT: trimethoprim/sulfamethoxazole; T: tetracycline. (I): intermediate. Based on data presented in references 20, 26, 32, and unpublished observations from CDC.

3.1.3 ข้อมูลทางระบาดวิทยาในประเทศไทย⁽⁹⁾

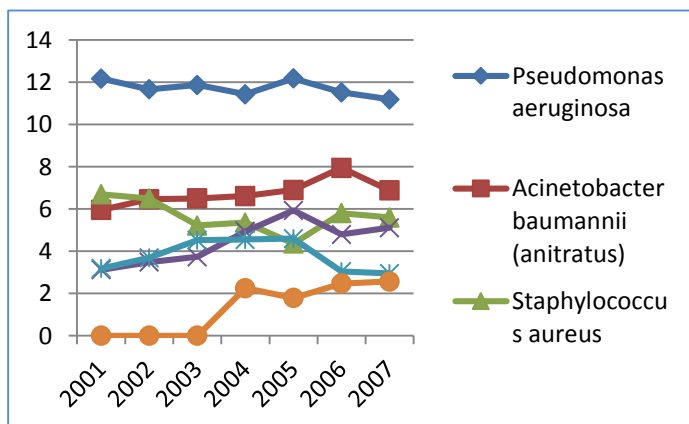
ข้อมูลในประเทศไทย ในปี 2007 ข้อมูลความไวของเชื้อ *S. aureus* แสดงดังตารางที่ 3 ซึ่งมีความไวต่อ vancomycin และ teicoplanin ถึง 99%

ตารางที่ 3 แสดงร้อยละของเชื้อ *S. aureus* ที่ไวต่อยา vancomycin, teicoplanin, และ fosfomycin

ชื่อยา	%R	%I	%S
Vancomycin	3 (0%)	0 (0%)	7725 (99%)
Teicoplanin	3 (0%)	2 (0%)	1225 (99%)
fosfomycin	153 (4%)	50 (1%)	3133 (93%)

หมายเหตุ: ข้อมูลแสดงเป็น “จำนวนตัวอย่าง (%)”

สำหรับ topten isolated ตั้งแต่ปี 2001-2007 ในประเทศไทยพบว่า *Escherichia coli* พบมากที่สุด รองลงมา เป็น *Pseudomonas aeruginosa* และ *Klebsiella pneumoniae* สำหรับรูปที่ 1 แสดงร้อยละของเชื้อที่พบ เฉพาะ *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus* (รวมทั้ง coagulase negative, coagulase positive), *Enterococcus faecalis*



รูปที่ 1 แสดงร้อยละของเชื้อบางชนิดที่พบในประเทศไทยตั้งแต่ปี 2001-2007 (ค่าในแกนแนวดิ่งแสดงเป็นร้อยละ ส่วนค่าในแกนแนวนอนเป็นปีคริสต์ศักราช)⁽⁹⁾

3.1.4 Prognosis

Nathwani, et al., 2010⁽⁴⁾ อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยติดเชื้อ MRSA ในกระแสเลือด สูงกว่าผู้ป่วยติดเชื้อ Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) ในกระแสเลือด (OR 1.93, 95% CI 1.54 to 2.42)

PROGNOSIS: The virulence of MRSA has been found to be equal to that of MSSA in animal models. However, a meta-analysis of 31 cohort studies found that mortality associated with MRSA bacteraemia was significantly higher than that associated with MSSA bacteraemia (mean mortality not reported; OR 1.93, 95% CI 1.54 to 2.42). [9] A subsequent cohort study (438 people, predominantly men, with *S aureus* infection complicated by bacteraemia, 193 [44%] of whom had MRSA) also found higher *S aureus*-related mortality with MRSA compared with MSSA in people without pneumonia (HR [adjusted for age, comorbidities, and pneumonia] 1.8, 95% CI 0.2 to 3.0; P <0.01). [10] However, these studies had various methodological weaknesses including no specific data given on the adequacy of treatment administered or severity of illness, or other confounders not consistently available or considered. A more recent prospective cohort study (1194 episodes of *S aureus* bacteraemia, 450 of these MRSA) found that MRSA infection was not an independent predictor of death and commented that the increased mortality associated with this invasive infection may be partly due to suboptimal treatment. [11] Another retrospective cohort study (334 adults with *S aureus* bacteraemia, 77 due to MRSA) found that empirical treatment was inadequate significantly more often with MRSA bacteraemia than it was with MSSA bacteraemia (proportion of people with inadequate empirical treatment with antimicrobials: 54/257 [21%] in people with MSSA v 40/77 [52%] in people with MRSA; P <0.001). However, it found that MRSA was not associated with increased mortality rates at 30 days. [12] Therefore, one cannot assume that invasive infection with MRSA *per se* is associated with a poorer clinical outcome. A range of confounders is likely to influence clinical outcome, and timeliness of treatment, among others, may be a factor.

3.1.5 แนวทางการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ MRSA

ตารางที่ 4 แนวทางการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ MRSA

ชื่อยา	<i>Clinical Knowledge Summary 2008 (Prodigy guideline)</i> ⁽²⁾	Guideline for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) infection in the UK ⁽³⁾
fosfomycin	ไม่พบข้อมูล	เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษา MRSA
vancomycin	พบข้อมูลที่จัดทำเพื่อให้ประชาชนได้อ่าน ดังนี้ “If you have an MRSA infection you will be given antibiotics that are still effective (i.e. that the bacteria have not yet become resistant to). Most MRSA infections can be treated with the antibiotics <u>vancomycin</u> or <u>linezolid</u> , which are normally given through injection or intravenously.”	ใน MRSA สามารถใช้เป็น monotherapy ได้ ยานี้มี key indications = “Bacteraemia, Serious soft tissue infections, Bone infection”
teicoplanin	ไม่พบข้อมูล	ใน MRSA สามารถใช้เป็น monotherapy ได้ ยานี้

		มี key indications = “Serious soft tissue infections, Bacteraemia (but loading doses essential and adequate levels unpredictable)”
linezolid	(ดู vancomycin)	ใน MRSA สามารถใช้เป็น monotherapy ได้ ยานี้มี key indications = “Pneumonia, Serious soft tissue infections, Bacteraemia, GISA and GRSA infection”
fusidic acid	ไม่พบข้อมูล	ใน MRSA ไม่แนะนำการใช้เป็น monotherapy ยานี้มี key indications = “Skin and soft tissue infections, Elimination of carriage”

3.2 คุณลักษณะของยาที่เสนอ (Description and technical characteristics of the technology)

3.2.1 ข้อมูลภาพรวมจาก ISaE score

ข้อมูลจาก ISaE score แปลผลได้ว่า ยาที่มีความปลอดภัยสูงสุดเมื่อเทียบกับในกลุ่มคือ fosfomycin (1.00 คะแนน) ซึ่งเทียบเท่ากับ linezolid ชนิดฉีด (1.00 คะแนน) รองลงมาเป็น daptomycin (0.95 คะแนน) และสุดท้ายคือ vancomycin และ teicoplanin (0.90 คะแนนเท่ากัน)

ส่วนกรณียากิน มีความปลอดภัยเทียบเท่ากับ sodium fusidate เนื่องจากมีค่าคะแนนด้านความปลอดภัยเทียบเท่ากัน (0.90 คะแนน)

3.2.2 Lincomycin hydrochloride ไม่มีข้อมูลใน BNF62⁽¹⁰⁾

3.2.3 Fosfomycin sodium ไม่มีข้อมูลใน BNF62⁽¹⁰⁾

3.2.4 Sodium fusidate⁽¹⁰⁾

Sodium fusidate หรือ fusidic acid เป็นยาปฏิชีวนะที่มีสเปกตรัมการออกฤทธิ์แคบ ข้อบ่งใช้มีเพียงโรคติดเชื้อ staphylococci ที่ดื้อต่อ penicilline โดยเฉพาะอย่างยิ่งกระดูกอักเสบ (osteomyelitis) และยานี้ยังมีความเข้มข้นสูงในกระดูก นอกจากนี้ยังใช้กับโรคเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเหตุติดเชื้อ staphylococci การใช้ยาด้านเชื้อ staphylococci ตัวที่สองมักใช้ป้องกันไม่ให้เชื้อดีดื้อยา

Fusidic acid and its salts are narrow-spectrum antibiotics. The only indication for their use is in infections caused by penicillin-resistant staphylococci, especially osteomyelitis, as they are well concentrated in bone; they are also used for staphylococcal endocarditis. A second antistaphylococcal antibiotic is usually required to prevent emergence of resistance.

3.2.5 Vancomycin⁽¹⁰⁾

Vancomycin เป็นยาในกลุ่ม glycopeptides ซึ่งให้ทางหลอดเลือดดำ ใช้ในการรักษาโรคเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ และโรคติดเชื้อที่ร้ายแรงเหตุติดเชื้อ cocci ชนิดแกรมบวก ยานี้ออกฤทธิ์ยาวจึงให้ทุก 12 ชั่วโมง นอกจากนี้ยังใช้ในการรักษา peritonitis ที่เกิดจากการฟอกเลือดผ่านเยื่อหน้าท้องโดยผสมยาเข้าไปในสารละลายฟอกเลือด

สำหรับชนิดรับประทาน ใช้เป็นเวลา 10-14 วัน โดยมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อ *Clostridium difficile* โดยสามารถให้ยาในขนาดต่ำ แต่ถ้าล้มเหลวจากการรักษาหรือเป็นโรคติดเชื้อร้ายแรงอาจให้ขนาดยาที่สูงขึ้น การติดเชื้อในระบบร่างกายไม่ควรรักษาด้วยยาชนิดกิน เพราะยานี้ไม่ดูดซึม

ปัจจุบันมีข้อมูลว่าเชื้อ staphylococci มีการดื้อยากกลุ่มนี้ (glycoprotein) มากขึ้น

Vancomycin is used by the intravenous route in the treatment of endocarditis and other serious infections caused by Gram-positive cocci. It has a long duration of action and can therefore be given every 12 hours. Vancomycin (added to dialysis fluid) is also used in the treatment of peritonitis associated with peritoneal dialysis [unlicensed route] (Table 1 [section 5.1](#)).

Vancomycin given by mouth for 10–14 days is effective in the treatment of *Clostridium difficile* infection (see also [section 1.5](#)); low doses are considered adequate (higher dose may be considered if the infection fails to respond or it is life threatening). Vancomycin should not be given by mouth for systemic infections since it is not significantly absorbed.

The glycopeptide antibiotics vancomycin and teicoplanin have bactericidal activity against aerobic and anaerobic Gram-positive bacteria including multi-resistant staphylococci. However, there are reports of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides. There are increasing reports of glycopeptide-resistant enterococci.

3.2.6 Linezolid⁽¹⁰⁾

Linezolid เป็นยาต้านแบคทีเรียกลุ่ม oxazolidinone มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกรวมทั้งเชื้อ MRSA และเชื้อ vancomycin-resistant enterococci การดื้อยา linezolid สามารถเกิดขึ้นได้ในกรณีที่ให้ยาเป็นเวลานาน หรือขนาดยาน้อยกว่าที่แนะนำ ยานี้เป็นทางเลือกหนึ่งในกรณีที่ glycopeptides อย่าง vancomycin ไม่สามารถรักษาโรคปอดอักเสบหรือผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนชนิดร้ายแรงเหตุติดเชื้อ MRSA แต่ยานี้ไม่มีฤทธิ์ต่อเชื้อจุลชีพแกรมลบและจำเป็นต้องให้ร่วมกับยาอื่นในกรณีโรคผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนที่ติดเชื้อจุลชีพชนิดแกรมลบด้วย แต่มีรายงานอุบัติการณ์เรื่องเลือดผิดปกติและความผิดปกติของระบบประสาทตาในผู้ป่วยที่ได้รับ linezolid มากกว่าระยะเวลาที่แนะนำ คือ 28 วัน

Linezolid, an oxazolidinone antibacterial, is active against Gram-positive bacteria including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and vancomycin-resistant enterococci. Resistance to linezolid can develop with prolonged treatment or if the dose is less than that recommended. Linezolid is an option if a glycopeptide, such as vancomycin, cannot be used to treat pneumonia or severe skin and soft-tissue infections caused by MRSA. Linezolid is not active against Gram-negative organisms and must be given with other antibacterials if the infection also involves Gram-negative organisms (the combination should be used for mixed skin and soft tissue infections only when other treatments are not available). A higher incidence of blood disorders and optic neuropathy have been reported in patients receiving linezolid for more than the maximum recommended duration of 28 days.

ข้อมูลทะเบียนยาในประเทศไทย linezolid ได้รับการอนุมัติในข้อบ่งใช้ ดังนี้⁽¹¹⁾

Linezolid มีฤทธิ์ต่อแบคทีเรียชนิดแกรมบวกเท่านั้น ไม่มีฤทธิ์ทางคลินิกต่อเชื้อก่อโรคแกรมลบ จำเป็นต้องให้การรักษาเฉพาะสำหรับเชื้อแกรมลบหากสงสัยหรือมีหลักฐานว่ามีการติดเชื้อก่อโรคแกรมลบร่วมด้วย

การติดเชื้อ *Enterococcus faecium* ที่ติดต่อ vancomycin รวมถึงกรณีติดเชื้อแบคทีเรียในเลือดร่วมด้วย
ปอดบวมจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล ที่มีสาเหตุจาก *Staphylococcus aureus* (สายพันธุ์ที่ไวและที่ติดต่อกับ methicillin) หรือ *Streptococcus pneumoniae* (รวมถึงสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาหลายตัว [MDRSP]) อาจให้การรักษา
โดยให้ยา ร่วมกับยาอื่นถ้ามีหลักฐานแน่ชัดหรือสันนิษฐานได้ว่าเชื้อก่อโรคมีเชื้อกรับลบร่วมด้วย

การติดเชื้อชนิดซับซ้อนที่ผิวหนังและโครงสร้างผิวหนัง รวมถึงการติดเชื้อที่เท้าในผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งไม่มีภาวะ
กระดูกอักเสบ (Osteomyelitis) ร่วมด้วย ที่มีสาเหตุจากเชื้อ *Staphylococcus aureus* (สายพันธุ์ที่ไวและที่ติดต่อกับ methicillin), *Streptococcus pyogenes* หรือ *Streptococcus agalactiae* ยังไม่มีการศึกษาการใช้ ZYVOX ในการ
รักษาแผลเปื่อย ชนิดแผลกดทับ ควรให้ยาต้านแบคทีเรียขนานอื่นร่วมรักษาด้วย ถ้ามีหลักฐานแน่ชัดหรือสันนิษฐานได้
ว่าเชื้อก่อโรคมีเชื้อกรับลบร่วมด้วย

การติดเชื้อชนิดไม่ซับซ้อนที่ผิวหนังและโครงสร้างผิวหนัง ที่มีสาเหตุจากเชื้อ *Staphylococcus aureus*
(เฉพาะสายพันธุ์ที่ไวต่อกับ methicillin เท่านั้น) หรือ *Streptococcus pyogenes*

ปอดบวมจากการติดเชื้อในชุมชน ที่มีสาเหตุจากเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* (รวมถึงสายพันธุ์ที่ดื้อต่อ
ยาหลายตัว [MDRSP]) รวมถึงกรณีติดเชื้อแบคทีเรียในเลือดร่วมด้วย หรือ *Staphylococcus aureus* (เฉพาะ
สายพันธุ์ที่ไวต่อกับ methicillin เท่านั้น)

เพื่อลดการเกิดแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาและรักษาประสิทธิผลของตำรับยา ZYVOX และยาต้านแบคทีเรียอื่น ควร
ใช้ ZYVOX เพื่อรักษาหรือป้องกันการติดเชื้อที่มีหลักฐานหรือมีข้อสงสัยอย่างเด่นชัดว่าเกิดจากแบคทีเรียที่ไวต่อยา
เท่านั้น เมื่อมีข้อมูลการเพาะเลี้ยงเชื้อและความไวต่อยาแล้ว ควรพิจารณาเลือกหรือปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาต้าน
แบคทีเรีย ในกรณีไม่มีข้อมูลดังกล่าว อาจใช้ข้อมูลเกี่ยวกับความชุกและรูปแบบความไวต่อยาประจำถิ่นเพื่อสนับสนุน
empiric selection of therapy

3.2.7 Teicoplanin⁽¹⁰⁾

Teicoplanin เป็นยาในกลุ่ม glycopeptide เช่นกัน และคล้ายกับ vancomycin แต่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์
ที่นานกว่า จึงให้เพียงวันละครั้ง ข้อแตกต่างจาก vancomycin คือ teicoplanin ต้องให้โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าหลอดเลือด
เลือดดำ ไม่สามารถให้โดยการกิน นอกจากนี้ teicoplanin ยังมีอุบัติการณ์ของพิษต่อไตน้อยกว่า vancomycin
ปัจจุบันมีข้อมูลว่าเชื้อ staphylococci มีการดื้อยากกลุ่มนี้ (glycoprotein) มากขึ้น

Teicoplanin is similar to vancomycin but has a significantly longer duration of action allowing once-daily administration.
Unlike vancomycin, teicoplanin can be given by intramuscular as well as by intravenous injection; it is not given by mouth.
Teicoplanin is associated with a lower incidence of nephrotoxicity than vancomycin.

The glycopeptide antibiotics vancomycin and teicoplanin have bactericidal activity against aerobic and anaerobic Gram-
positive bacteria including multi-resistant staphylococci. However, there are reports of *Staphylococcus aureus* with
reduced susceptibility to glycopeptides. There are increasing reports of glycopeptide-resistant enterococci.

3.2.8 Daptomycin⁽¹⁰⁾

Daptomycin เป็นไลโปเพปไทด์ที่ต้านเชื้อแบคทีเรียโดยมีสเปกตรัมการออกฤทธิ์ที่คล้ายกับ vancomycin แต่ประสิทธิภาพต่อเชื้อ enterococci ยังไม่เป็นที่ชัดเจน ยานี้สงวนไว้ใช้รักษาโรคผิวหนังที่ซับซ้อนและติดเชื้อในเนื้อเยื่ออ่อนเหตุเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกรวมทั้งเชื้อ MRSA ยานี้จำเป็นต้องให้ร่วมกับยาต้านเชื้อแบคทีเรียอื่นสำหรับโรคติดเชื้อแบบผสมที่มีแบคทีเรียแกรมลบหรือเชื้อแอนแอโรบ

Daptomycin is a lipopeptide antibacterial with a spectrum of activity similar to vancomycin but its efficacy against enterococci has not been established. Daptomycin should be reserved for complicated skin and soft-tissue infections caused by resistant Gram-positive bacteria including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). It needs to be given with other antibacterials for mixed infections involving Gram-negative bacteria and some anaerobes.

The [Scottish Medicines Consortium](#) has advised (February 2008) that daptomycin (Cubicin®) is accepted for restricted use within NHS Scotland for the treatment of MRSA bacteraemia associated with right-sided endocarditis or with complicated skin and soft-tissue infections.

3.3 ความปลอดภัย (Safety)⁽¹⁰⁾

3.3.1 *Lincomycin hydrochloride* ไม่มีข้อมูล

3.3.2 *Fosfomycin sodium* ไม่มีข้อมูล

3.3.3 *Sodium fusidate*

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ดีซ่านชั่วคราวโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อได้ยาขนาดสูงหรือลดเข้าหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็ว (ให้หยุดยาหากอาการยังคงอยู่) ที่พบน้อยได้แก่ แพ้ยา ไตวายเฉียบพลัน (มักพบร่วมกับดีซ่าน) เลือดผิดปกติ

Side-effects

nausea, vomiting, reversible jaundice, especially after high dosage or rapid infusion (withdraw therapy if persistent); rarely hypersensitivity reactions, acute renal failure (usually with jaundice), blood disorders

3.3.4 *Vancomycin*

ผลข้างเคียงกรณียาฉีด ได้แก่ พิษต่อไตซึ่งรวมทั้งไตวายและ interstitial nephritis พิษต่อหู (ให้หยุดยาหากมีเสียงในหู) เลือดผิดปกติซึ่งรวมทั้งนิวโทรฟิลต่ำ (มักเกิดขึ้นหลังการใช้ยา 1 สัปดาห์หรือขนาดยาสะสม 25 g) แกรนูโลไซตส์น้อยและเกร็ดเลือดน้อย (พบน้อย) อาเจียน ไข้สั่น ไข้ อีโอสิโนฟิลสูง แอนาฟิแล็กซิส ผื่น (รวมทั้งผิวหนังอักเสบที่หลุดลอกเป็นแผ่น Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis หลอดเลือดอักเสบ) หลอดเลือดดำอักเสบ หากหยุดยาเร็วจะเกิด ความดันเลือดต่ำรุนแรง (รวมทั้งเกิดช็อกและหัวใจหยุดเต้น) หายใจมีเสียงหวีด หายใจไม่ออก ลมพิษ คัน ร่างกายส่วนบนแดง (red man syndrome) ปวด และกล้ามเนื้อหลังและอกเกร็ง

Side-effects

after parenteral administration: nephrotoxicity including renal failure and interstitial nephritis; ototoxicity (discontinue if tinnitus occurs); blood disorders including neutropenia (usually after 1 week or cumulative dose of 25 g), rarely agranulocytosis and thrombocytopenia; nausea; chills, fever; eosinophilia, anaphylaxis, rashes (including exfoliative

dermatitis, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and vasculitis); phlebitis (irritant to tissue); on rapid infusion, severe hypotension (including shock and cardiac arrest), wheezing, dyspnoea, urticaria, pruritus, flushing of the upper body ('red man' syndrome), pain and muscle spasm of back and chest

3.3.5 Linezolid

ผลข้างเคียง ได้แก่ ท้องร่วง (มีรายงานลำไส้อักเสบที่เกี่ยวกับการใช้ยาปฏิชีวนะ) คลื่นไส้ อาเจียน การรับรสผิดปกติ ที่พบรองลงมา ได้แก่ กระจาย ปากแห้ง ลิ้นอักเสบ แผลในปาก ลิ้นเปลี่ยนสี ปวดท้อง ไม่สบายท้อง ภาวะแพ้ อักเสบ ท้องผูก ตับอ่อนอักเสบ ความดันเลือดสูง ไข้ เพื่อย มีนงง นอนไม่หลับ hypoesthesia ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน เสียงในหู ปัสสาวะมาก เม็ดเลือดขาวน้อยเกิน เกร็ดเลือดน้อย อีโอสิโนฟิลสูง สมดุลอิเล็กโทรไลต์ผิดปกติ มองภาพเบลอ ผื่น คัน หลั่งเหงื่อมาก ปฏิกริยาเฉพาะบริเวณที่ฉีด ที่พบน้อย ได้แก่ หัวใจเต้นเร็ว หัวใจขาดเลือดเฉียบพลันชั่วคราว ไตวาย และมีรายงานว่า สิ้นชีพิตักษัย ชัก เลือดเป็นกรด พร่องเม็ดเลือดทุกชนิด เลือดจาง Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis นอกจากนี้ยังรายงาน ประสาทตาและประสาทส่วนปลายอักเสบในผู้ป่วยที่ใช้ยาเป็นเวลานาน (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ใช้เกิน 28 วัน)

Side-effects

diarrhoea (antibiotic-associated colitis reported), nausea, vomiting, taste disturbances, headache; *less commonly* thirst, dry mouth, glossitis, stomatitis, tongue discoloration, abdominal pain, dyspepsia, gastritis, constipation, pancreatitis, hypertension, fever, fatigue, dizziness, insomnia, hypoaesthesia, paraesthesia, tinnitus, polyuria, leucopenia, thrombocytopenia, eosinophilia, electrolyte disturbances, blurred vision, rash, pruritus, diaphoresis, injection-site reactions; *rarely* tachycardia, transient ischaemic attacks, renal failure; also reported tooth discoloration, convulsions, lactic acidosis, pancytopenia, anaemia, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis; peripheral and optic neuropathy reported on prolonged therapy (see also CHM advice above)

3.3.6 Teicoplanin

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ผื่น คัน รองลงมาได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง หลอดลมหดเกร็ง มีนงง ปวดศีรษะ ไข้ เม็ดเลือดขาวน้อยเกิน เกร็ดเลือดน้อย อีโอสิโนฟิลสูง เสียงในหู สูญเสียการได้ยินเล็กน้อย vestibular disorders หลอดเลือดดำอักเสบมีลิ่มเลือด และมีรายงาน ไตวาย ผิวหนังอักเสบโดยหลุดลอกเป็นแผ่น Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis

Side-effects

rash, pruritus; *less commonly* nausea, vomiting, diarrhoea, bronchospasm, dizziness, headache, fever, leucopenia, thrombocytopenia, eosinophilia, tinnitus, mild hearing loss, vestibular disorders, thrombophlebitis; *also reported* renal failure, exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis

3.3.7 Daptomycin

ผลข้างเคียง ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ผายลม ท้องร่วง (มีรายงานลำไส้อักเสบที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาปฏิชีวนะ) ท้องผูก ความดันเลือดสูง ความดันเลือดต่ำ ปวดศีรษะ กังวล นอนไม่หลับ มึนงง อ่อนแรง เลือดจาง ปวดข้อ ฝื่น คัน ปฏิกริยาเฉพาะบริเวณที่ฉีด ที่พบน้อยได้แก่ ไม่สบายท้อง เบื่ออาหาร รับประทานเปลี่ยน ลื่นอักเสบ หน้าแดง หัวใจเสียจังหวะ สัน ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน น้ำตาลในเลือดสูง ไตวาย อีโอสซิโนฟิลสูง เกร็ดเลือดเกิน รบกวนสมดุลอิเล็กโทรไลต์ ผลต่อกล้ามเนื้อ ที่พบน้อยได้แก่ ดีซ่าน รวมทั้งมีรายงานว่าหมดสติ หายใจมีเสียงหวีด ปอดอักเสบที่มีอีโอสซิโนฟิลสูง ประสาทส่วนปลายอักเสบ

Side-effects

nausea, vomiting, abdominal pain, flatulence, diarrhoea (antibiotic-associated colitis reported), constipation, hypertension, hypotension, headache, anxiety, insomnia, dizziness, asthenia, anaemia, arthralgia, rash, pruritus, injection-site reactions; *less commonly* dyspepsia, anorexia, taste disturbance, glossitis, flushing, arrhythmias, tremor, paraesthesia, hyperglycaemia, renal failure, eosinophilia, thrombocythaemia, electrolyte disturbances, muscle effects (see [Cautions](#)); *rarely* jaundice; also reported syncope, wheezing, eosinophilic pneumonia, peripheral neuropathy

3.4 ประสิทธิภาพ (Effectiveness)

3.4.1 ข้อมูลจาก MicroMedex 2011⁽¹²⁾

ตารางที่ 5 ข้อมูล other antibacterial จาก MicroMedex 2011 ที่ใช้ใน MRSA

Evaluation	Lincomycin	Fosfomycin	Sodium fusidate	Vancomycin	Linezolid	Teicoplanin	Daptomycin
US FDA Approval: Infection due to <i>Staphylococcus aureus</i>	Yes	-	-		-	No	
Efficacy	F	-	-		-	F	
Recommendation	IIb	-	-		-	IIb	
Strength of evidence	B	-	-		-	B	
US FDA Approval: Infection of skin - Soft tissue infection	-	-	Yes		-		
Efficacy	-	-	F		-		
Recommendation	-	-	IIb		-		
Strength of evidence	-	-	B		-		
US FDA Approval: Infection of skin AND/OR subcutaneous tissue, complicated	-	-	-		Yes		Yes
Efficacy	-	-	-		E		E
Recommendation	-	-	-		IIa		IIa
Strength of evidence	-	-	-		B		B
US FDA Approval: Infection of skin AND/OR subcutaneous tissue, uncomplicated	-	-	-		Yes		
Efficacy	-	-	-		E		
Recommendation	-	-	-		IIa		

Strength of evidence	-	-	-		B		
US FDA Approval: Infection of bone - Infectious disorder of joint	-	-	-		No	No	
Efficacy	-	-	-		F	F	
Recommendation	-	-	-		IIb	IIb	
Strength of evidence	-	-	-		B	B	
US FDA Approval: Osteomyelitis	-	--	Yes		-		
Efficacy	-	-	F		-		
Recommendation	-	-	IIb		-		
Strength of evidence	-	-	B		-		
US FDA Approval: Bacteremia associated with intravascular line				No			Yes
Efficacy				F			F
Recommendation				IIb			IIb
Strength of evidence				C			B
US FDA Approval: Bacteremia associated with intravascular line, confirmed ampicillin- and vancomycin-resistant Enterococcus faecalis/faecium	-	-	-		No		
Efficacy	-	-	-		F		
Recommendation	-	-	-		IIb		
Strength of evidence	-	-	-		B		
US FDA Approval: Bacteremia due to Staphylococcus aureus, including right-sided endocarditis							Yes
Efficacy							E
Recommendation							IIb
Strength of evidence							B
US FDA Approval: Bacteremia due to Staphylococcus aureus, Methicillin-susceptible				No			
Efficacy				I			
Recommendation				IIb			
Strength of evidence				B			
US FDA Approval: Bacteremia due to Staphylococcus aureus, Methicillin-susceptible - Complication of hemodialysis				No			
Efficacy				I			
Recommendation				IIb			
Strength of evidence				C			

US FDA Approval: Community acquired pneumonia	-	-	-		Yes		
Efficacy	-	-	-		E		
Recommendation	-	-	-		IIb		
Strength of evidence	-	-	-		B		
US FDA Approval: Nosocomial pneumonia	-	-	-		Yes		
Efficacy	-	-	-		E		
Recommendation	-	-	-		IIb		
Strength of evidence	-	-	-		B		
US FDA Approval: Disease due to Gram-positive bacteria						No	
Efficacy						E	
Recommendation						IIb	
Strength of evidence						B	
US FDA Approval: Infectious disease of central nervous system						No	
Efficacy						I	
Recommendation						III	
Strength of evidence						C	
US FDA Approval: Staphylococcal endocarditis	No	-	-		-		
Efficacy	I	-	-		-		
Recommendation	III	-	-		-		
Strength of evidence	C	-	-		-		
US FDA Approval: Staphylococcal enterocolitis				Yes (oral only)			
Efficacy				E			
Recommendation				IIa			
Strength of evidence				B			
US FDA Approval: Staphylococcal infectious disease, Methicillin-resistant				Yes (IV only)			
Efficacy				E			
Recommendation				IIa			
Strength of evidence				B			

หมายเหตุ: ตัวย่อ US FDA approval = การอนุมัติข้อบ่งใช้โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา, yr = years, mo = months; *MicroMedex efficacy* ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; *MicroMedex recommendations class* แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การให้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการให้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการให้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การให้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; *MicroMedex strength of evidence* แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี

RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช่การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

3.4.2 ข้อมูลจาก ISaE score

การแปลผลจาก ISaE score พบว่าประสิทธิภาพนั้นไม่แตกต่างกัน โดยยาในกรอบรายการที่พิจารณามีคะแนนด้านประสิทธิภาพเท่ากันคือ 0.90 ยกเว้น vancomycin ชนิดฉีดขนาด 500 mg ได้ 0.85

ส่วนยาอื่นแปลผลได้ว่า linezolid (1.00 คะแนน) มีประสิทธิภาพเหนือกว่า sodium fusidate (0.90 คะแนน)

3.4.3 ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก

จากการค้นข้อมูลในฐานข้อมูลของอเมริกาไม่พบข้อมูลที่ศึกษาถึง switch therapy โดยใช้ fusidic acid สำหรับข้อมูลจาก MicroMedex 2008 นั้น อ้างอิงไปถึงการศึกษาในปี 1972, 1981, 1990 สำหรับใช้ใน osteomyelitis

Nathwani, et al., 2010⁽⁴⁾ มีข้อสรุปที่สำคัญคือ teicoplanin, vancomycin, linezolid มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อ MRSA ใกล้เคียงกัน แต่ก็มีผลข้างเคียงเช่นกัน

MRSA INFECTION OF ANY BODY SITE

↑↓ Trade off between benefits and harms

Linezolid (compared with glycopeptides)

Teicoplanin, vancomycin (glycopeptides) (compared with linezolid)

Keypoints

- Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has a gene that makes it resistant to methicillin as well as other beta-lactam antibiotics including flucloxacillin, cephalosporins, and carbapenems.

MRSA can be part of the normal body flora (colonisation), especially in the nose, but it can cause infection, especially in people with prolonged hospital admissions, with underlying disease, or after antibiotic use.

About 20% of *S aureus* in blood cultures in England, Wales, and Northern Ireland is resistant to methicillin.

- Glycopeptides (teicoplanin, vancomycin) and linezolid seem to have similar efficacy at curing MRSA infection. However, they have all been associated with adverse effects.

- We found limited evidence that tigecycline may have similar cure rates as vancomycin, however effectiveness is not yet clear.

- Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole; TMP-SMX) may be as effective as vancomycin at curing MRSA infection in injecting drug users, with similar toxicity. However, we cannot draw conclusions on the effects of this drug in other populations.

- We don't know whether macrolides (azithromycin, clarithromycin, erythromycin), quinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin), tetracyclines (doxycycline, minocycline, oxytetracycline), clindamycin, daptomycin, fusidic acid, pristinamycin, quinupristin-dalfopristin, rifampicin, and trimethoprim are effective at curing MRSA infection, because we found no adequate RCTs.

Ciprofloxacin has been used in combination with rifampicin or fusidic acid for MRSA bone and joint infections but we cannot confirm its effectiveness from adequate studies. **Fusidic acid** or **rifampicin** should not be used as monotherapy because resistance rapidly develops.

Clindamycin may be used in preference to macrolides in susceptible MRSA infections, as bioavailability may be better and resistance less likely, however we found no adequate trials.

Oral tetracyclines may be recommended for minor MRSA infections, however we found no adequate trials.

Mortality

Compared with teicoplanin We don't know how effective linezolid or teicoplanin are, compared with each other, at reducing mortality ([very low-quality evidence](#)).

Compared with vancomycin in bacteraemia We don't know how effective linezolid or vancomycin are, compared with each other, at improving survival in adults with MRSA bacteraemia ([very low-quality evidence](#)).

Clinical or microbiological cure

Compared with vancomycin in infection at any body site [Linezolid may be more effective](#) at increasing clinical cure, bacterial clearance, and clinical effectiveness rates in people with MRSA infection or gram-positive infection, including MRSA, at any body site ([very low-quality evidence](#)).

Compared with vancomycin in nosocomial pneumonia [Linezolid may be more effective](#) at increasing clinical cure, bacterial clearance, and clinical effectiveness rates in people with MRSA infection or gram-positive infection, including MRSA, in the subgroup of people with nosocomial pneumonia ([very low-quality evidence](#)).

Compared with vancomycin in skin and soft-tissue infection [Linezolid may be more effective](#) at increasing clinical cure, bacterial clearance, and clinical effectiveness rates in people with MRSA infection or gram-positive infection, including MRSA, in the subgroup of people with skin and soft-tissue infection ([very low-quality evidence](#)).

Compared with vancomycin in bacteraemia We don't know how effective linezolid or vancomycin are, compared with each other, at improving clinical cure rate or microbiological success rate in adults or children with MRSA bacteraemia ([very low-quality evidence](#)).

Compared with teicoplanin We don't know how effective linezolid or teicoplanin are, compared with each other, at increasing clinical cure rate or microbiological

Clinical guide:

[Linezolid was not found to be consistently better than glycopeptides across all groups analysed](#), which undermines the reliability of significant results from individual studies. Theoretically, the superior tissue penetration of linezolid should give it an advantage when treating infections where high antibiotic levels are difficult to achieve, such as in the lungs and poorly perfused lower limbs.

[However, a recent open-label RCT comparing early microbiological efficacy of linezolid versus vancomycin for ventilator-associated pneumonia caused by MRSA found no significant difference between the two antibiotics for bacterial clearance](#). It commented that there may be other factors that may explain differences found between antibiotics in clinical cure. This study was small, had low follow-up, and might have been underpowered to detect a difference between groups.

[23] The availability of an oral preparation of linezolid makes treatment at home an easier prospect than for vancomycin and teicoplanin, which cannot be given by this route.

3.5 ค่าใช้จ่ายด้านยาและการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ (Costs and economic evaluation)

3.5.1 ตารางราคาขาย และ availability

ตารางที่ 6 ราคาขายและการจัดหาผลิตภัณฑ์ในประเทศไทย

Generic name	รูปแบบ	ความแรง	หน่วย	ราคาที่รพ.สต.จัดซื้อปี ๕๓ (บาท)		ปริมาณผลิตและนำเข้ายา ปี ๒๕๕๒	
				Original	Generic	Original	Generic
sodium fusidate	film coated tablets	250 mg	tablet	56.77		468,900	
linezolid	film coated tablets	600 mg	tablet	**		**	
fosfomycin sodium	powder for injection	1 g/vial	vial	136.77		112,800	
fosfomycin sodium	powder for injection	2 g/vial	vial	242.28		234,530	
vancomycin HCl	powder for injection	500 mg/vial	vial	164.26	128.65	60,000	660,364
vancomycin HCl	powder for injection	1 g/vial	vial	**		**	
teicoplanin	powder for injection	200 mg/vial	vial	1,234.61		5,883	
linezolid	solutions for injections	600 mg/300 ml	ถุง (300 ml)	**		2,900	
daptomycin	lyophilized powders for injections	500 mg/vial	vial	**		800	
tigecycline	powder for injection	50 mg/vial	vial	2,354.00		49,810	

3.5.2 ประสิทธิภาพการใช้ต้นทุน

Patanwala, *et al.*, 2007⁽⁵⁾ ได้ศึกษา cost-effectiveness เปรียบเทียบระหว่าง linezolid กับ vancomycin ในการรักษา site surgical infections (SSIs) ซึ่งมีการติดเชื้อ MRSA ในโรงเรียนแพทย์ โดยแบ่งเป็น 3 scenarios คือ 1) ให้ IV vancomycin ทั้งขณะที่อยู่โรงพยาบาลและที่บ้าน, 2) ให้ IV vancomycin ขณะอยู่ที่โรงพยาบาล และเมื่อจำหน่ายผู้ป่วยออกให้ linezolid รับประทาน, 3) ทำการรักษาด้วย linezolid ทั้งที่อยู่ที่โรงพยาบาลและที่บ้าน โดยข้อมูลค่าด้านราคาได้มาจากทั้งในโรงพยาบาลและนอกโรงพยาบาล ส่วนอัตราการรักษาหายได้จากทั้งข้อมูลที่เกิดจากศูนย์การแพทย์และ RCTs และค่าใช้จ่ายของการรักษาแต่ละ scenario ได้จาก RCTs, health care buying group,

และฐานข้อมูลแห่งชาติ ผลการศึกษาพบว่า scenario ที่ 3 มีค่าใช้จ่ายต่ำสุด และประสิทธิภาพสูงสุด แต่ scenario 2 อาจเป็นทางเลือกที่ดีกว่าก็ต่อเมื่อระยะเวลาที่อยู่ในโรงพยาบาลน้อยกว่า 6 วัน หรืออัตราการรักษาหายของ scenario $3 \leq 0.72$ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดในเรื่องการคำนวณซึ่งใช้ข้อมูลจากทั้งทางสถาบันและ RCTs ซึ่งอัตราการรักษาหายของ linezolid มาจาก RCTs ขนาดเล็กที่เป็น open-label ผู้วิจัยได้สรุปว่าหากตัดสินใจตาม model นี้การให้ยา linezolid ทั้งที่อยู่ในโรงพยาบาลและที่บ้านจะมี cost-effectiveness ใน SSIs สูงสุด

“...Treatment with oral linezolid during hospitalization and after discharge (scenario 3) was associated with lower costs (8923, 11,479, and 12,481 dollars, respectively) and greater effectiveness (0.867, 0.787, and 0.707, respectively) compared to the IV vancomycin/oral linezolid switch (scenario 2) and IV vancomycin (scenario 1), so it dominated the latter options in the base-case, incremental cost-effectiveness analysis (10,292, 14,486, and 17,653 dollars per MRSA SSI cure, respectively). Furthermore, the sensitivity analysis demonstrated that the IV vancomycin/oral linezolid (scenario 2) option would be the expected cost-effective choice only if the length of hospitalization for this scenario was less than 6 days or if the probability of cure with oral linezolid (scenario 3) was less than or equal to 0.72; otherwise, the oral linezolid option was dominant. A major limitation of this study is the utilization of probability estimates from both institutional and published research sources. Additionally, the success rates for linezolid were obtained from one relatively small randomized, open-label trial...”

อย่างไรก็ตาม เป็นที่ทราบกันดีว่าค่าใช้จ่ายในการนอนอยู่โรงพยาบาลของต่างประเทศสูงกว่าของไทยมาก และข้อมูลจากบทคัดย่อไม่ได้กล่าวถึงราคาของ vancomycin ว่าเป็นยาจากบริษัทต้นแบบหรือไม่ ซึ่งถ้านำข้อมูลจากการศึกษานี้มาคำนวณเป็นค่าใช้จ่ายในการนอนโรงพยาบาล และใช้ราคาภายในประเทศไทยอาจได้ cost-effectiveness ที่แตกต่างกัน

3.5.3 การเบิกจ่ายในต่างประเทศ

ตารางที่ 7 บัญชียาและการเบิกจ่ายในต่างประเทศ

หน่วยงาน	Lincomycin	Fosfomycin	Sodium fusidate	Vancomycin	Linezolid	Teicoplanin	Daptomycin
องค์การอนามัยโลก ^(13, 14)	-	-	-	✓	-	-	-
British National Formulary ⁽¹⁰⁾	-	-	✓	✓	✓	✓	✓
Australian Schedule of Pharmaceutical Benefit ⁽¹⁵⁾	✓	-	✓	✓	-	-	-
Lothian Joint Formulary ⁽¹⁶⁾	-	-	-	-	-	-	-

ข้อมูลจาก Lothian Joint Formulary ในการรักษา MRSA มีดังนี้⁽¹⁷⁾

[[http://www.ljf.scot.nhs.uk/LothianJointFormularies/Adult/5.0/\(g\)/Pages/default.aspx](http://www.ljf.scot.nhs.uk/LothianJointFormularies/Adult/5.0/(g)/Pages/default.aspx)]

(g) MRSA

MRSA, like other *Staph aureus* strains, may be part of normal colonising flora, for example, on skin, on a leg ulcer, in urine in an asymptomatic catheterised patient. The criteria for treating MRSA are the same as for any other pathogen, i.e. clinical evidence of chest infection, soft tissue infection, or systemic illness in a catheterised patient.

ce:

no treatment

If a patient is going for an operative procedure refer to the NHS Lothian Infection Manual

Options (choice of treatment depends upon the extent of infection and sensitivity result for the MRSA isolated from patient)

silver sulfadiazine 1% cream

(used when systemic treatment not required)

severe:

doxycycline 100mg twice daily for 7 days

s

ce:

doxycycline 100mg twice daily for 7 days

(add rifampicin 300mg twice daily for severe illness)

fection

ce:

doxycycline 100mg twice daily for 7 days

noice:

trimethoprim 200mg twice daily for 7 days

Formulations/Dose

- silver sulfadiazine 1% cream.
- doxycycline capsules 50mg, 100mg.
- trimethoprim tablets 100mg, 200mg; suspension 50mg/5mL.

Prescribing Notes

General notes

- Check sensitivities, if possible before starting systemic antibiotics.
- Most MRSA locally is sensitive to doxycycline.
- If severe infection or no response to monotherapy after 24-48 hours, seek advice from microbiology on combination therapy.

Urinary tract infections

- If the patient is catheterised, treatment is only indicated if systemically unwell. If antibiotics are commenced, then the catheter should be changed.

Decontamination

- Topical suppression therapy is recommended prior to surgical procedures, please refer to the NHS Lothian Control Manual, MRSA chapter.

References:

1. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA*. 2007;298(15):1763-71.
2. NHS direct. Patient information leaflet: MRSA [online]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008 [updated 2008; cited 2008 Mar 23]; Available from: http://www.cks.library.nhs.uk/patient_information_leaflet/mrsa.
3. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE. Guideline for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in the UK. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:589-608.
4. Nathwani D, Davi PG, Marwick CA. MRSA: treating people with infection. *Clin Evid*. 2010;10:922.
5. Patanwala AE, Erstad BL, Nix DE. Cost-effectiveness of linezolid and vancomycin in the treatment of surgical site infections. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(1):185-93.
6. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Brennan PJ, Bell M, et al. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. Atlanta, GA: Center for Disease Control and Prevention; 2006.
7. Nishijima S, Kurokawa I. Antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from skin infections. *Intern J Antimicrob Agents*. 2002;19:241-3.
8. Tenover FC, Biddle JW, Lancaster MV. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(2):327-32.
9. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center Thailand. Topten pathogen recovered from eyes in patients from all region of Thailand (2007) [online]. Nonthaburi: National Institute of Health, Department of Medical Sciences; 2008 [updated 2008; cited 2008 Mar 21]; Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th>.
10. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 62 [online]. London: BMJ Group and RPS

- Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2011 Dec 13]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
11. Thai Food and Drug Administration. Office automation. Nonthaburi: Thai Food and Drug Administration; 2011.
 12. Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Dec 13]; Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
 13. World Health Organization. WHO model formulary 2008. Stuart MC, Kouimtzi M, Hill SR, editors. Geneva: WHO Press; 2008.
 14. World Health Organization. Unedited report: of the 18th expert committee on the selection and use of essential medicines. Accra: World Health Organization; 2011.
 15. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Mar 2008.
 16. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary: 4: Central nervous system. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2008.
 17. NHS Lothian. Lothian Joint Formularies - adult: (g) MRSA [online]. Edinburgh: NHS Lothian; 2011 [updated 2011; cited]; Available from: [http://www.ljf.scot.nhs.uk/LothianJointFormularies/Adult/5.0\(g\)/Pages/default.aspx](http://www.ljf.scot.nhs.uk/LothianJointFormularies/Adult/5.0(g)/Pages/default.aspx).