

萬古黴素抗藥性腸球菌感染症 之治療藥物介紹

黃永成

國立台灣大學醫學院附設醫院 雲林分院 藥劑部

萬古黴素抗藥性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci; VRE) 是院內感染重要的病原菌之一，近年來抗藥性菌株盛行率有逐年上升的趨勢，本文探討 VRE 的流行病學、抗藥性、危險因子、藥物敏感性及抗藥性篩檢試驗及治療性抗生素的選用考量，提供目前臨床上 VRE 感染症治療性抗生素的選用參考。VRE 菌株篩選試驗，依據臨床與實驗室標準協會 (Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI) 所制定的試驗標準為主。危險因子包括先前 vancomycin 大量使用、疾病的嚴重度、住院過久及使用導管裝置等。大部份文獻顯示 ampicillin、aminoglycosides、fosfomycin、nitrofurantoin、chloramphenicol、doxycycline 及 bacitracin 等治療藥物，臨床上不建議用於 VRE 感染症的治療。Daptomycin、linezolid、quinupristin/dalfopristin 及 tigecycline 抗生素對 VRE 菌株具有不錯的敏感性，但臨床上仍需審慎使用，以降低 VRE 抗藥性菌株的產生。

前 言

萬古黴素抗藥性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci; VRE) 是院內感染重要的抗藥性病原菌之一，臨牀上以 *E. faecalis* 及 *E. faecium* 所引起的感染為主。由於 vancomycin 為 MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 及 PRSP (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*) 感染症的經驗療法首選藥

物，在大量使用 vancomycin 的選擇性壓力下，易致使抗藥性菌株的盛行。菌株的抗藥性基因可在不同菌株間交互傳遞及散播，當發生水平散播時，會造成院內感染及群突發的發生；同時可能對多種抗生素產生抗藥性，已致使臨牀上對於感染症的用藥治療面臨相當大的挑戰。臨床人員除謹慎使用抗生素外，對於抗藥性菌株的篩檢、菌種的鑑定、提高臨床監測檢體中腸球菌的檢出率、落實有效的感染

隔離管制措施等亦極為重要，以避免篩選出更多的抗藥性菌株。

流行病學

1988 年 Uttley 等人發現 vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREF) 抗藥性菌株後 [1]，隨之而來，世界各地也陸續發表有關 VRE 的相關研究報告。依據美國國家院內感染監測系統 (National Nosocomial Infections Surveillance; NNIS) 的研究資料顯示 VRE 抗藥性菌株的盛行率在 1995 至 2000 年期間，已從 12.8% 上升到 25.9 % [2]。國內 VRE 盛行率相較國外偏低，一篇國內有關 VRE 的研究，盛行率自 1996 年的 1.2% 上升到 2003 年的 6.1% 呈現逐年上升的趨勢，並可能與 glycopeptide、beta-lactam/beta-lactamase inhibitor 複合製劑、extended-spectrum cephalosporins、carbapenems 及 fluoroquinolones 的過度使用有關 [3]。國家衛生研究院的「台灣微生物抗藥性監測計畫 (Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance [TSAR])」研究資料顯示，在 1998 年 10 月至 2008 年 9 月收集北中南東 20 多家醫院共 1,000 多株腸球菌種 (*Enterococcus* spp.) 的臨床菌株進行抗生素定量抗敏性測試，有 80% 以上為 *E. faecalis*，*E. faecium* 約為 14%；因此，台灣目前約有 95% 的腸球菌為這兩個菌種。其中比較這兩種菌種對 vancomycin 的抗藥性的比率，*E. faecalis* 低於 1%，*E. faecium* 則約為 9% [4]。

抗藥性分類及機轉

VRE 抗藥性一般區分為 VanA、VanB、VanC、VanD、VanE 五種表現型，主要是依據對 vancomycin 及 teicoplanin 的抗藥性強度、抗藥性基因表現被誘發的能力及抗藥性基因可否轉移而分類 (表一) [5]，臨床上以 VanA 及 VanB 較為重要，並常見於 *E. faecium* 及 *E. faecalis* 菌種。VanA 菌株的抗藥性基因位於轉位子 (transposon)Tn1,546 基因上，菌株可交互傳遞，對 vancomycin 及 teicoplanin 均呈現高度抗藥性，可被 glycopeptides (如 vancomycin、teicoplanin、avoparcin、ristocetin) 及非 glycopeptide (如 bacitracin、polymyxin B) 誘導產生。VanB 對 vancomycin 呈現低度抗藥性，對 teicoplanin 具有敏感性，菌株可交互傳遞，可被 vancomycin 誘導產生。Van C 常在 *E. gallinarum*、*E. casseliflavus* 及 *E. flavescentis* 菌株中發現帶有 van C 抗藥性基因，屬於內生性抗藥性型態，對 vancomycin 呈現低度的抗藥性；對 teicoplanin 具有敏感性，菌株間不會交互傳遞。VanD 對 teicoplanin 有較低的抗藥性，其連接酶 (ligase) 基因序列與 van A 及 van B 型態相似。Van E 對 vancomycin 呈現低度的抗藥性，對 teicoplanin 具有敏感性，抗藥型態及連接酶基因序列類似 Van C 抗藥性型態，常見於 *E. faecalis*。抗藥性型態以 VanA 最為常見，機轉是由於

表一 Glycopeptide-resistant enterococci 基因表現型特性

特 性	基因表現型				
	VanA	VanB	VanC	VanD	VanE
Vancomycin MIC ($\mu\text{g/mL}$)	64- > 1,000	4-1,024	2-32	128	16
Teicoplanin MIC ($\mu\text{g/mL}$)	16-512	≤ 0.5	≤ 0.5	4	0.5
多數經常性腸球菌種	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. gallinarum</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>
	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. casseliflavus</i>		
			<i>E. flavescentis</i>		
基因遺傳特性	後天	後天	先天	後天	後天
是否可轉移	是	是	否	否	否

VanA 菌株的轉位子 Tn1,546 基因 (10,581-bp) 上所攜帶的抗藥性基因 (*vanS*, *vanR*, *vanH*, *vanX*, *vanA*) 製造蛋白質的不同功能表現所導致，當 vancomycin 誘導物 (inducer) 存在時，引起一連串相關基因的表現，移除 D-alanyl-D-alanine(D-Ala-D-Ala) 的 alanine 變成 D-alanyl-D-, 進而由連接酶將所製造的 lactic acid 鍵結在原 D-alanyl-D-alanine 位置上，產生 D-alanyl-D-lactate (D-Ala-D-Lac) 以合成細胞壁前質 (cell-wall precursors)，降低 vancomycin 親合力而無法結合原作用位置，因而產生抗藥性 [5,6,7]。

危險因子

患有慢性腎衰竭、癌症及接受器官移植的病患較為容易篩選出 VRE 菌

株，相關危險因子包括：住院期間過久、長期加護病房住院、抗生素過度的使用 (vancomycin、cephalosporins、metronidazole、clindamycin 等)、使用導管裝置 (如導尿管中央靜脈導管等)、外科手術開刀病患、疾病的嚴重度 (如惡性腫瘤、免疫系統受損、嗜中性白血球減少症、腎功能不全) 等 [5,7]。除應嚴格規範抗生素的使用原則，並避免藉由醫護人員攜帶感染源所引起的菌株交互傳遞散播，落實有效的感染隔離管制措施，監控各種危險因子的發生，以減少抗藥性菌株的產生。

VRE 之藥物敏感性及抗藥性篩檢試驗

經實驗室確認的腸球菌種進行對 vancomycin 體外抗生素藥物敏感性試

驗的定性分析，依據 CLSI 所制定的試驗標準為主，採用含有 $30\mu\text{g}$ 的 vancomycin 紙錠進行測試，所選用培養基為 Mueller-Hinton agar，菌液濃度為 0.5 McFarland 標準濃度，置於 $35^\circ\text{C} \pm 2$ 度之恆溫培養箱中培養 24 小時後，在透視光下觀察判讀抑制圈大小；當抑制圈大小 $\geq 17\text{mm}$ ，則表示具有敏感性 (susceptible, S)；介於 $15\text{-}16\text{ mm}$ ，則表示具有中程度抗性 (Intermediate, I)； $\leq 14\text{ mm}$ ，則表示具有抗藥性 (resistant, R)。患有嚴重感染病人的腸球菌分離菌株，當判讀為中程度抗性時，需依 CLSI 標準，再進行 vancomycin 抗藥性試驗及最低抑菌濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 測試 [8]。

抗藥性篩檢試驗是將疑似 VRE 菌株利用直接調菌方式，將菌液調至 0.5 McFarland 標準濃度後，接種於含 $6\text{ }\mu\text{g/mL}$ vancomycin 之 Brain Heart Infusion (BHI) agar 上，在 35°C 環境下進行 24 小時培養，18 及 24 小時均判讀一次，篩檢出抗藥性菌株後作 MIC，當 $\text{MIC} \leq 4\text{ }\mu\text{g/mL}$ ，則表示具有敏感性；MIC 為 $8\text{-}16\text{ }\mu\text{g/mL}$ ，則表示具有中程度抗性； $\geq 32\text{ }\mu\text{g/mL}$ ，則表示具有抗藥性，當 MIC 為 $8\text{-}16\mu\text{g/mL}$ 需再進一步生化試驗確認。品質控管則依據 CLSI 所建議，選用屬敏感性 *E. faecalis* ATCC R 29212 標準菌株，做為測定結果準度及效度之控制組 [8]。

治療性抗生素

Ampicillin、aminoglycosides、fosfomycin、nitrofurantoin、chloramphenicol、doxycycline 及 bacitracin 等藥物需依體外藥物敏感性試驗結果，再參照臨床有效性評估後選用。VRE 菌株目前對 ampicillin 具有高度抗藥性，不建議用於 VRE 感染症的治療。Aminoglycosides 若對菌株無高度抗藥性或腎功能不佳時，仍可考慮使用。Nitrofurantoin 及 fosfomycin 可做為非複雜性尿道 VRE 感染症的替代性治療藥物，但由於菌株突變所產生的抗藥性基因，已使 fosfomycin 產生抗藥性 [7]。Chloramphenicol 對 VRE 菌株在體外試驗有很好的抗菌活性，但抗藥性報告亦陸續被發表，另考量可能發生造成細胞減少 (cytopenia) 等嚴重副作用，臨床較不建議使用 [9]。Doxycycline 及 bacitracin 等上述藥物由於臨床研究調查數據及敏感性試驗等資料仍相當有限。

Streptogramin A/B combination

(Quinupristin-dalfopristin)

Streptogramin 分為兩個 A、B 族群，Streptogramins A 族群是多元不飽和環巨酮 (polyunsaturated cyclic macrolactone) 類化合物，包括：dalfopristin、virginiamycin M 及 pristinamycin IIA；Streptogramins B 族群是 cyclic hexadepsipeptides 類化合物，包括：virginiamycin S、pristinamycin IA 及 quinupristin。Synercid®

由 quinupristin - dalfopristin 兩種藥物以 30:70 比例合併組成，是第一個注射劑型 streptogramin 類抗生素，主要的作用是會不可逆地結合在細菌核醣體的 50S 次體 (subunit) 上的不同位置，合併產生協同作用，抑制蛋白質的合成。1999 年美國食品和藥物管理局 (FDA) 核准臨牀上用於成人 VREF 引起的嚴重性感染，以及 group A streptococci 或 MRSA 所引起複雜性的皮膚和皮膚構造感染 (complicated skin/skin-structure infection; cSSI) 治療。對 VREF、MRSA 等具抗菌活性，但不適用於 *E. faecalis* 感染症的治療 [10,11]。在一個有關 quinupristin-dalfopristin 對 VREF 治療的有效性及安全性研究調查報告資料，有 34% 為腹腔內感染；28% 菌血症的病患，臨床治癒率達 73.6%；VREF 菌株清除率 70.5% [12]。

Quinupristin-dalfopristin 對 enterococci 的抗藥性，主要是因細菌的 erm 基因會製造酵素將 23S rRNA 的 adenine 氨基酸殘基雙甲基化 (dimethylation)，減少與 macrolides、lincosamides 及 streptogrammins B 的結合。*E. faecalis* 對 quinupristin/dalfopristin 的抗藥性機轉可能是與抗藥性基因 lsa 的表現有關，將抗生素主動唧出 (active efflux) 或結合部位活性的改變等 [10,13]。由於 quinupristin-dalfopristin 對 vancomycin-resistant *E. faecalis* 缺乏抗菌活性，亦需監測肌肉骨骼方面的副作用，臨牀上使用仍需

審慎考量。

Lipopeptide (Daptomycin)

Daptomycin 是由 *Streptomyces roseosporus* 細菌所分泌製造出來的一種酸性的脂肪勝肽 (acidic lipopeptide) 抗生素。對於臨牀上具多重抗藥性革蘭氏陽性菌株具有殺菌活性：如 MRSA、vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA) 及多重抗藥性菌株具有抑制效果，但目前仍未經美國食品和藥物管理局 (FDA) 核准用於 VRE 感染症的治療，僅用於複雜性的皮膚和皮膚構造感染及 *S. aureus* 菌血症治療 [14]。Sakoulas G 等人在有關 daptomycin 的研究顯示 126 個菌血症病例中，32 例患有 VRE 菌血症，治療期間有 32 人皆接受 daptomycin 治療，其中有 29 人 (91%) 臨床使用具有療效 [15]。使用上仍需參照中央健保局的使用給付標準規範 (表二) 審慎評估使用，降低未來衍生的抗藥性問題。

Oxazolidinone (Linezolid)

2000 年 FDA 核准 linezolid 用於 VREF 及其他革蘭氏陽性菌感染的治療，包括併發菌血症的病例、醫院感染 *S. aureus* 或 *S. pneumoniae* 所引起的肺炎、複雜性皮膚和皮膚構造感染 (由 *S. aureus*、*S. pyogenes* 或 *S. agalactiae* 所引起)、非複雜性皮膚和皮膚構造感染 (由 *S. aureus* 或 *S. pyogenes* 引起)、社區感染的肺炎 (由 *S. pneumoniae* 包括併發菌血症的病例或 *S. aureus* 所引起) 等。

Linezolid 會抑制細菌核醣體蛋白

表二 Linezolid 、 Tigecycline 、 Daptomycin 藥品之中央健保局給付標準

項次	藥品	內容
10.8.	其他	
10.8.3	Linezolid	<p>1. 證實為 MRSA (methicillin-resistant staphylococcus aureus) 感染，且證明為 vancomycin 抗藥菌株或使用 vancomycin 、 teicoplanin 治療失敗者或對 vancomycin 、 teicoplanin 治療無法耐受者。</p> <p>2. 證實為 VRE (vancomycin-resistant enterococci) 感染，且無其他藥物可供選擇者。</p> <p>3. 骨髓炎 (osteomyelitis) 及心內膜炎 (endocarditis) 病患不建議使用。</p> <p>4. 其他抗藥性革蘭氏陽性菌感染，因病情需要，經感染症專科醫師會診確認需要使用者（申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料）。</p>
10.8.5	Tigecycline	<p>1. 經細菌培養證實有意義之致病菌且對其他抗微生物製劑均具抗藥性或對其他具有感受性抗微生物製劑過敏，而對 tigecycline 具有感受性 (sensitivity) 之複雜性皮膚及皮膚結構感染或複雜性腹腔內感染症使用。</p> <p>2. 複雜性皮膚及皮膚結構感染或複雜性腹腔內感染症，經感染症專科醫師會診，認定需使用者。</p> <p>3. 申報費用時需檢附會診紀錄及相關之病歷資料。</p>
10.8.7	Daptomycin	<p>1. 證實為 MRSA (methicillin-resistant staphylococcus aureus) 複雜皮膚和皮膚組織感染，且證明為 vancomycin 抗藥菌株或使用 vancomycin 、 teicoplanin 治療失敗者或對 vancomycin 、 teicoplanin 治療無法耐受者。</p> <p>2. 其他抗藥性革蘭氏陽性菌引起的複雜皮膚和皮膚組織感染或 MRSA 菌血症 (含右側感染性心內膜炎)，因病情需要經感染症專科醫師會診確認需要使用者（申報費用時需檢附會診及相關之病歷資料）。</p>

質的合成，可以結合 50S 核糖小體鄰近接觸 30S 的核糖體（與細菌 50S 核糖小體上的 23S 核糖 RNA domain V 部位結合），阻止 70S 起始複合體的形成；此複合體為細菌轉譯過程中必要的物質。Domain V 是一種 peptidyl

transferase 可催化 peptide 鍵的形成，linezolid 不會像 chloramphenicol 及 lincomycin 會抑制 peptide 鍵的形成，此獨特作用機轉，在體外試驗較不易與 chloramphenicol, lincosamides 類或 macrolide 類抗生素產生共通抗藥性

(cross-resistance)。在 *S. aureus*、*E. faecalis*、*E. faecium* 和其他細菌所產生的抗藥性機轉主要在 50S 核糖小體上的 23S 核糖 RNA domain V 部位均有許多不同的突變點所導致 [16]。Linezolid 目前對 VRE 抗藥性的比例雖然不高，但由於抗藥性基因的水平傳遞及抗生素選擇性壓力，已逐漸衝擊臨床用藥的局限性。由於愈來愈多有關 linezolid 抗藥性的案例報告，臨床上除需遵循中央健保局的使用給付標準規範(表二)外，避免造成更嚴重的抗藥性問題，並審慎評估腹瀉、噁心及可逆性骨髓抑制等不良反應的發生。

Glycylcycline (Tigecycline)

Tigecycline 為新一代廣效型抗生素，作用機轉為抑制蛋白質的合成。對於多數 G(+) cocci (含 MRSA、PRSP 等抗藥性菌株)、G(-) bacilli 及 atypical pathogens (e.g. *Mycoplasma pneumoniae*、*Chlamydia* spp.、*Legionella* spp.) 等具有殺菌活性，臨床上用於多重抗藥性細菌的混合感染症治療，如複雜性皮膚和皮膚構造感染、複雜性腹腔內感染 (complicated intraabdominal infection; cIAI) 及社區型肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 的治療等 [17]。Lee DK 等人研究有關 VRE 治療性藥物 daptomycin、linezolid、quinupristin/dalfopristin 及 tigecycline 的藥物敏感性試驗結果，tigecycline 對於 vancomycin-resistant *E. faecalis* (84%) 及 VREF(86

%) 具有良好的敏感性 [18]

。另一篇有關 tigecycline 對 350 株多種抗藥性分離菌株 (100 株 MRSA、100 株 VRE、100 株 ESBL-positive 腸桿菌及 50 株 AmpC-positive 腸桿菌) 進行的研究，結果顯示 tigecycline 對 VRE (MIC < 0.25 μg/mL) 及 MRSA (MIC < 0.5 μg/mL) 菌株均無呈現抗藥性，對於多重抗藥性菌株所引起的感染症，tigecycline 仍是一項不錯的治療用藥 [19]。相關使用原則仍需參照表二所列，審慎評估使用，降低未來衍生的抗藥性問題。

結 論

VRE 感染症的治療性抗生素選用原則仍需依據藥物敏感性及臨床試驗結果而定，對舊一代的抗生素 Ampicillin、aminoglycosides、fosfomycin、nitrofurantoin、chloramphenicol、tetracycline、doxycycline 及 bacitracin 等，多已產生高度抗藥性及副作用的考量，在臨床治療案例調查及敏感性試驗數據較為欠缺，仍較不建議用於 VRE 感染症的治療，需更多的臨床有效性評估及研究佐證。至於 quinupristin-dalfopristin 因對 vancomycin-resistant *E. faecalis* 不具抗菌活性，streptogramins 使用在農業用途亦可能會導致 vancomycin-resistant *E. faecium* 菌株的產生。VREF 治療性抗生素主要包括：quinupristin-dalfopristin、linezolid、daptomycin 及 tigecycline 但考量副作用及敏感性結

果，則以選用 linezolid 或 daptomycin 較為適當，該菌株引發的非複雜性尿道感染，仍可考量選用 fosfomycin 及 nitrofurantoin。Linezolid 目前對 VRE 的抗藥性問題主要是抗藥性基因的水平傳遞及抗生素選擇性壓力，單獨使用 linezolid 或 quinupristin-dalfopristin 可能無法有效治療嚴重 VRE 感染症，可考慮使用高劑量的 daptomycin 或 tigecycline 藥物治療方式；當單一醫療給藥治療失敗時，部份研究報告顯示可考慮使用高劑量的 daptomycin 或 tigecycline 藥物治療方式；或合併這兩種抗生素的治療 [7]。

VRE 盛行率的攀升，意謂著各種危險因子未妥善控管及落實抗生素管制使用等。當病人患有多重潛在性疾病或免疫力差的身體狀態下，培養出 VRE 菌株時，主要考量是否會造成院內感染的群突發為主。因此，為有效控管未來 VRE 的抗藥性，除依據美國醫院感染控制諮詢委員會 (Hospital Infection Control Practices Advisory Committee; HICPAC) 的建議需降低 vancomycin 預防性或經驗性療法的使用，以減少抗藥性的發生 [20]。對於主動調查監測 VRE 的感染源及處所、加強醫護人員洗手稽核、密切監測各種菌株的流行病學及感受性研究、制訂感染管制相關措施、加強實驗室正確快速的 *E. faecium* 或 *E. faecalis* 之 VRE 抗藥性菌種的偵測鑑定、感染症治療的有效性評估及定期教育醫療照護人員有關感控課題等 [21]，應落實

各項規範，以避免造成嚴重的院內感染及抗藥性菌株散播。

參考文獻

- Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, et al: Vancomycin-resistant enterococci. Lancet 1988;1: 57-8.
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000. Am J Infect Control 2000;28:429-48.
- Hsueh PR, Chen WH, Teng LJ, et al: Nosocomial infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 1991 to 2003: resistance trends, antibiotic usage and in vitro activities of newer antimicrobial agents. Int J Antimicrob Agents 2005;26:43-9.
- Current status of antimicrobial resistance in Gram-positive bacteria in Taiwan. http://enews.nhri.org.tw/enews_list_new2_more.php?volume_idx=278&showx=showarticle & article_idx=6732.
- Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG: Vancomycin resistant enterococci. Clin Microbiol Rev 2000; 13:686-707.
- Murray BE: Vancomycin-Resistant enterococcal Infections. N Engl J Med 2000;342:710-21.
- Wang JL, Hsueh PR. Therapeutic options for infections due to vancomycin-resistant enterococci. Expert Opin Pharmacother 2009;10:785-96.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 2010. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement. M100-S20. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- Ricaurte JC, Boucher HW, Turett GS, et al: Chloramphenicol treatment for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia. Clin Microbiol Infect 2001;7:17-21.
- Hershberger E, Donabedian S, Konstantinou K, et al: Quinupristin-dalfopristin resistance in gram-positive bacteria: mechanism of resistance and epidemiology. Antimicrob Resist 2004;38:92-9.
- Manzella JP: Quinupristin-dalfopristin: a new antibiotic for severe gram-positive infections.

- Am Fam Physician 2001;64:1863-6.
12. Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, et al: The efficacy and safety of quinupristin -dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. J Antimicrob Chemother 1999;44:251-61.
 13. Hershberger E, Donabedian S, Konstantinou K, et al: Quinupristin-dalfopristin resistance in gram-positive bacteria: mechanism of resistance and epidemiology. Clin Infect Dis 2004; 38:92-8.
 14. Hair P, Keam S: Daptomycin: a review of its use in the management of complicated skin and soft-tissue infections and *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Drugs 2007;67:1483-512.
 15. Sakoulas G, Golan Y, Lamp KC, et al: Daptomycin in the treatment of bacteremia. Am J Med 2007;120:21-7.
 16. Xiong L, Kloss P, Douthwaite S, et al: Oxazolidinone resistance mutations in 23S rRNA of *Escherichia coli* reveal the central region of domain V as the primary site of drug action. J Bacteriol 2000;182:5325-31.
 17. McKeage K, Keating GM: Tigecycline: in community-acquired pneumonia. Drugs 2008;68: 2633-44.
 18. Lee DK, Kim Y, Park KS, et al: Antimicrobial activity of mupirocin, daptomycin, linezolid, quinupristin/dalfopristin and tigecycline against vancomycin-resistant enterococci (VRE) from clinical isolates in Korea (1998 and 2005). J Biochem Mol Biol 2007;40:881-7.
 19. Kolar M, Hanulik V, Chroma M: Effect of tigecycline on selected multiresistant bacteria. Klin Mikrobiol Infekc Lek 2009;15:4-6.
 20. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Infect Control Hosp Epidemiol 1995;16: 105-13.
 21. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al: SHEA Guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;362-86.

Antimicrobial Therapy for Infection Caused by Vancomycin- resistant Enterococci

Yung-Cheng Huang

Department of Pharmacy, Yun-Lin branch, National Taiwan University Hospital, Yun-Lin, Yun-Lin,Taiwan

Vancomycin-resistant enterococci (VRE) have emerged as important pathogens causing nosocomial infections. The prevalence rate of VRE infection has been clearly increasing in the recent years. The aim of this review is to assess the epidemiology, antibiotic-resistance, risk factors, and drug susceptibility data of VRE isolates and determine the appropriate antibiotic for clinical treatment of VRE infection. The screening test for vancomycin resistance in *Enterococcus* spp. strains was based on the methodology described in the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines. The risk factors for VRE infection include prior antibiotic use (particularly vancomycin), disease severity, length of stay in ICU, intubation, mechanical ventilation, and catheterization. Many studies have shown that ampicillin, aminoglycosides, chloramphenicol, fosfomycin, nitrofurantoin, doxycycline, and bacitracin should not be recommended to treat VRE infections for clinical use, even in cases showing apparent susceptibility. The new antimicrobial agents such as daptomycin, linezolid, quinupristin/dalfopristin, and tigecycline showed good in vitro activity against most VRE isolates, but clinicians must choose the antibiotics appropriately and judiciously to decrease the possibility of generating resistant strains in the future.