

Methicillin 내성 포도알균에 의한 정형외과감염 치료에 사용되는 경구 항균제

김백남

인제대학교 의과대학 내과학교실

Oral Agents for the Treatment of Orthopedic Infections Caused by Methicillin-resistant Staphylococci

Orthopedic infections, especially implant-associated infections, are difficult to treat. Long-term oral antibiotic, along with appropriate surgery, is often needed to eradicate infections. The question still remains which antibiotic regimen is best in this setting because of a paucity of large comparative clinical trials. I reviewed in vitro and in vivo studies evaluating the effectiveness of various oral antibiotic regimens of monotherapy or combination therapy for orthopedic infections caused by methicillin-resistant staphylococci.

Key Words: Antibiotic treatment, *Staphylococcus*, Osteomyelitis, Infectious arthritis, Orthopedic fixation devices, Joint prosthesis

머리말

만성골수염, 인공관절염, 금속고정기연관감염 등의 골관절감염은 경우에 따라 여러 번 수술을 받아야 하고 오랫동안 항균제 치료를 받아야 하기 때문에 환자와 치료자 모두 힘든 질환이다. 예를 들어, 만성골수염 치료에는 죽은조직제거술(debridement)과 같은 수술 후 장기간 항균제 투여가 필요하다[1, 2]. 전통적으로 골수염에 항균제 정주치료가 선호되었으나 갈수록 입원기간과 비용을 줄이는 경구치료로 대체되고 있다. 골수염에서 경구치료의 효과와 안전성을 평가하려는 대규모 전향적 임상시험이 시행된 적 없지만, 최근 체계적 문헌고찰에 의하면 골수염에서 경구 항균제치료는 정주치료만큼 효과적인 것으로 알려졌다[3-5]. 소아에서 경구 항균제 투여는 이미 급성 혈행성 골수염 치료의 일환으로 정착되었다[6, 7]. 인공관절염이나 금속고정기연관감염도 치료적으로는 수술적 제거와 장기간 항균제 투여가 필요하다는 점에서 만성골수염과 대동소이할 것으로 본다. 앞에서 언급한 골관절감염은 대부분 이물질이 삽입된 상태로 생막(biofilm)과 연관 있다.

골관절감염의 가장 흔한 원인균은 황색포도알균과 혈장응고효소 음성 포도알균(coagulase-negative staphylococci, CNS) 등의 포도알균이다[1, 8-13]. 경구 항균제는 포도알균에 감수성 있는 것을 선택해야 한다. 그러나 골관절감염에서 감수성 있다고 하여 치료에 항상 잘 반응하는 것은 아니다. 통상적인 항균제감수성검사는 활발히 성장하는(logarithmic phase) 세균에 대한 억제능력을 측정한다. 이물질이 삽

Baek-Nam Kim

Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: June 13, 2011

Accepted: June 13, 2011

Correspondence to Baek-Nam Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Inje University Sanggye-Paik Hospital, Nowon-gu, Seoul 139-707, Korea

Tel: +82-2-950-8863, Fax: +82-2-950-1955

E-mail: kimbn@paik.ac.kr

www.icjournal.org

Table 1. Potential Oral Regimens for the Treatment of Orthopedic Infections Caused by Methicillin-resistant Staphylococci

Combination therapy	Rifampicin + a quinolone
	Rifampicin + fusidic acid
	Other rifampicin containing combination with clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, a tetracycline, a macrolide, or linezolid
	Fusidic acid containing combination with trimethoprim-sulfamethoxazole or a macrolide
	Quinolone containing combination with clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, a tetracycline, or macrolide
Monotherapy	A newer quinolone, clindamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, a tetracycline, or linezolid

입된 골관절감염 환자는 생막에 서서히 자라거나 성장이 정지된 상태의 세균이 존재한다[12]. 항균제감수성검사로 결정된 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)에 이런 상태가 반영되지는 않는다. 이물질이 삽입된 골관절감염 치료에 항균제 감수성 여부는 시험관내에서 효과가 없는, 즉 내성인 항균제를 배제하는 것에 유용할 뿐이다[12]. 이 종설에서는 methicillin내성 포도알균(methicillin-resistant staphylococci, MRS)에 의한 골관절감염의 경구치료로 사용되는 항균제 단독 혹은 병합 요법의 임상성적을 검토하여 효과적인 경구 항균요법(Table 1)을 모색하고자 한다. 무작위 전향적 임상시험 결과가 거의 없으므로 증례보고와 후향적 연구 결과도 참고하였으며 필요에 따라 시험관내시험과 동물실험 결과도 인용하였다.

항균제 단독요법

1. Rifampicin

Rifampicin은 생체이용률이 높고(70-90%) 여러 가지 조직과 생막을 잘 침투하는 살균제이다. Rifampicin은 포도알균에 살균력이 있는데, 통상적인 상태보다 MIC가 10-100배 더 높은 제자리성장기(stationary phase)에 있는 부착된(adherent) 포도알균도 효과적으로 제거할 수 있다[12, 14]. 이러한 장점 때문에 rifampicin은 인공관절염이나 금속고정물이 삽입된 골수염 치료에 반드시 필요한 약제다[12, 15]. 그러나 rifampicin은 cytochrome P450 효소체계를 활성화하므로 항응고제나 면역억제제 등 중요한 약제를 복용하고 있다면 약물교차반응을 염두에 두고 처방하거나 다른 약제를 선택해야 한다.

Rifampicin은 각종 뼈에서 0.12-0.52 $\mu\text{g/g}$ 농도로 측정되었다[16]. 다른 연구에서 rifampicin 600 mg 투여 후 최고 혈중농도는 10-15 mg/L이었고, 투여 8시간 후 0-2에서 0-6 mg/L이었다[17]. 혈중농도 대 해면골농도 비는 rifampicin 600 mg 투여 3시간 후 0-41%, 12시간 후는 0-39%이었으며, 혈중농도 대 피질골농도 비는 3시간 후 0-20%이었다. 이 연구에서 해면골농도는 600 mg 투여 후 12시간까지 황색포도알균의 MIC를 초과하였다.

Rifampicin은 RNA중합효소의 표적부위에서 한 단계만 돌연변이가 생겨도 내성이 쉽게 유발된다[18]. 시험관내에서 황색포도알균을 rifampicin에 노출시키면 10^{-8} 의 비율로 rifampicin내성 돌연변이균

이 나타나나 fusidic acid와 같이 노출시키면 내성 돌연변이균이 나타나지 않는다(10^{-11})[19]. 실제 사람에서도 rifampicin을 단독으로 투여하면 내성균주가 빠르게[몇 일 안에] 발현되었다[20]. 이러한 배경에서 rifampicin은 단독으로 투여하면 안 되고[21], 내성균 발현을 줄이기 위해 항상 다른 항균제와의 병합치료가 권장된다. 그럼에도 세균수가 많거나 배농이 적절하지 않다면 rifampicin내성은 여전히 유발될 수 있다[22].

황색포도알균 골관절감염에 대한 rifampicin의 효과는 시험관내시험[23]이나 실험동물[24]에서 증명되었다. Implant연관감염 환자에서 분리된 MRSA를 생막에서 배양하였을 때 단일제제로는 rifampicin이 fusidic acid나 ciprofloxacin보다 효과적이었다[25]. 이 연구에서 경구용 약제 병합으로는 유일하게 rifampicin-fusidic acid-ciprofloxacin 병합이 MRSA에 일관성 있게 살균효과를 나타냈다.

Rifampicin을 포함한 병합요법은 포도알균에 의한 이물질연관감염에 rifampicin단독요법보다 더 효과적인 것으로 알려졌다. 동물 골수염모델에서 rifampicin을 추가한 경우 뼈에서 배양 양성을 줄이고 뼈배양음성률을 증가시키며 gram 당 세균수를 감소시킨다[26]. 황색포도알균 골관절감염에 대한 rifampicin병합요법의 효과는 사람에서도 확인되었다[27-29]. 그런데, 최근 체계분석에 의하면 시험관내에서 rifampicin과 다른 항균제의 병합 효과는 시험방법에 따라 달라질 뿐만 아니라 생체내 시험결과와 때때로 부합되지 않았다[26]. 요약하면, rifampicin병합요법은 아직 결정적인 자료가 더 필요하지만 MRS에 의한 골관절염 치료에 유망하다[26, 30].

2. Fusidic acid

Fusidic acid는 항균범위가 좁은 단백질합성억제제로 주로 methicillin내성균을 포함한 포도알균에 항균효과를 나타낸다[31]. 황색포도알균의 MIC는 대부분 0.03-0.25 mg/L로 보고되었으며 CNS는 MIC₅₀와 MIC₉₀가 대체로 혈중농도 아래인 0.12-0.25 mg/L이었다[32]. Fusidic acid는 rifampicin 다음으로 포도알균 생막에 효과적인 항균제이다[25].

Fusidic acid 정제의 생체이용률은 91%이며 피부물집, 화상조직, 감염된 뼈와 관절 등의 여러 조직으로 잘 침투되고 신장이 아닌 간에서 대사되어 담도로 배설된다[33]. 뼈로는 혈중농도의 16-24%가 관절액에는 28-78%가 침투한다[33]. 만성골수염 환자에게 fusidic acid 500 mg 혹은 1,000 mg 하루 3회 5일 이상 투여하였을 때 감염된 뼈에서 평균 농도는 각각 7.3 $\mu\text{g/g}$, 9.8 $\mu\text{g/g}$ 이었다[34].

Fusidic acid는 10^{-6} - 10^{-8} 의 비율로 내성균이 자연적으로 나타나므로 내성균 발현을 줄이기 위해 다른 항균제와 병합치료가 권장된다[31]. 실제 사람에서 fusidic acid 단독투여로 5%에서 내성이 유발되었으나 다른 항균제와 병합하면 1% 미만으로 줄었다[35]. 만성골수염 환자에게 단독으로 장기간 투여하면 15%까지 내성균이 출현하였다[31]. 일반적으로 fusidic acid는 rifampicin이나 quinolone계 항균제와 병합하여 MRSA감염증의 유지치료 혹은 외래치료에 국한하여 사용해야 한다[36].

Fusidic acid는 포도알균에 의한 급만성골수염, 관절염, 기타 정형

외과감염 등의 각종 골관절감염 치료에 40년 이상 사용되어 왔다[37]. Fusidic acid는 감수성이 있는 경우 다른 항균제와 병합하여 포도알균에 의한 다양한 형태의 골관절감염 치료에 효과적으로 사용될 수 있다[38]. 호주에서는 MRSA에 의한 피부연조직감염이나 골관절감염 치료에 rifampicin-fusidic acid 병합이, 초기 vancomycin 투여 후에, 흔히 사용되고 있다[31].

원인미생물이 보고되지 않은 만성골수염 환자에게 fusidic acid (750 mg 하루 4회)를 단독으로 투여한 경우(n=32) 치유율이 37.5%이었으나 fusidic acid (하루 1,500 mg)를 다른 약제와 병합한 경우(n=41)는 63.9%이었다[39]. 외상 후 만성골수염 환자 72명(황색포도알균 90%)에게 fusidic acid (500 mg 혹은 1,000 mg 하루 3회)를 5일 이상 사용하여 75%가 미생물학적으로 치유되었다[34]. 이 연구에서 항균제 투여기간은 알려지지 않았으나 29예에서 수술이 시행되었다. CNS에 의한 골관절염 환자 20명(이물질 삽입 11명)에게 fusidic acid를 이 중 15명은 다른 항균제와 병합하여-평균 20일 동안 투여한 경우 치유율은 95%이었다[40]. 포도알균 기구연관감염 69예에서 fusidic acid를 평균 30일 투여하여-평가가 불가능한 7예를 제외하고-56예는 성공적이었다고 5예는 호전되었으나 1예는 치료실패하였다[41].

3. Quinolone계 항균제

Quinolone계 항균제는 생체이용률이 높고 부착된 세균에도 작용하며 뼈도 잘 침투한다[15]. Quinolone계 항균제는 시험관내 생막에서 포도알균에 대한 효과가 있다[42, 43]. Quinolone계 항균제는 포도알균보다 그람음성균에 훨씬 더 효과적임에도 ciprofloxacin, ofloxacin 등의 약제는 포도알균 골관절감염의 장기치료에 널리 사용되어 왔다[29, 44]. Levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin 등과 같은 새로운 quinolone계 항균제는 ciprofloxacin, ofloxacin 등의 과거 항균제에 비해 내성출현에 장벽이 높아 MIC도 낮고 포도알균과 같은 그람양성균에 더 효과적이며 약동학적 특성도 더 좋다[45-47]. 그렇지만 새로운 quinolone계 항균제는 장기치료에 따른 효과와 독성에 대한 자료가 아직 부족하다. 최근 메타분석에 의하면 골수염 치료에 quinolone계 항균제는 β -lactam계 항균제만큼 효과적인 것으로 밝혀져 골수염 치료에 경구 대체약제로 유용하다[48].

Quinolone계 항균제의 뼈 농도는 대부분 건강한 사람에서 측정되었는데, 뼈 농도는 투여량에 비례하여 증가하였다[49]. Ciprofloxacin과 ofloxacin의 경우 최고 농도가 1-2 mg/kg이었다[49]. 이 정도면 포도알균이 감수성인 범위에 들어간다고 한다[49]. 정형외과 수술을 받는 환자에게 ciprofloxacin 500 mg, 750 mg, 1 g 1회 경구투여 후 뼈농도는 각각 $0.4 \pm 0.3 \mu\text{g/g}$, $0.7 \pm 0.4 \mu\text{g/g}$, $1.6 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$ 이었고 ciprofloxacin 500 mg, 750 mg을 1회 투여받은 골수염 환자는 $0.7 \pm 0.4 \mu\text{g/g}$, $1.4 \pm 1.0 \mu\text{g/g}$ 이었다[50]. 이 연구에서 연구자들은 골수염 치료에 충분한 뼈농도에 도달하기 위해서는 ciprofloxacin 750 mg 하루 2회 투여를 주장하였다. 고관절치환술을 받는 환자에게 levofloxacin 500 mg 정주 투여하고 평균 1.2시간 후 측정된 해면골 농도는 $7.4 \pm 2.2 \text{ mg/kg}$ 피질골 농도는 $3.9 \pm 1.2 \text{ mg/kg}$ 이었다[51]. 한편 윤회조직 농도는 $8.9 \pm 2.1 \text{ mg/kg}$ 이었다. 이 연구에서 측정된 뼈와 윤회조직 농도는

포도알균의 감수성 기준(2 mg/L)을 상회하였다. 새로운 quinolone계 항균제도 뼈로 잘 침투된다. Moxifloxacin 400 mg을 하루 1회 3일 투여하고 6시간 후 췌 평균 혈중농도와 무릎 관절액 농도는 생물학적검정법으로 각각 $3.46 \pm 0.78 \text{ mg/L}$, $3.42 \pm 0.51 \text{ mg/L}$ 이었다[52]. 고성능액체크로마토그래피로 측정된 moxifloxacin의 해면골과 피질골 침투율은 각각 53.86%, 41.59%이었고 levofloxacin은 각각 54.13%, 34.26%이었다[53]. 이 두 항균제의 뼈농도는 골수염을 일으키는 흔한 원인균의 MIC₉₀를 초과하였다. Moxifloxacin 400mg 1회 투여받은 흉부외과수술 환자에서 복장뼈 몸통과 자루에서 2시간 후 뼈농도는 각각 $1.65 \mu\text{g/g}$, $1.64 \mu\text{g/g}$ 이었고 5시간 후는 각각 $1.4 \mu\text{g/g}$, $1.45 \mu\text{g/g}$ 이었다[54]. 한편 투여 2시간, 5시간 후 평균 혈중농도는 각각 3.36 mg/L , 2.93 mg/L 이었다. 다른 연구에서 moxifloxacin은 해면골과 피질골 모두에서 골수염을 일으킨 원인균의 MIC₉₀을 초과하였다[55].

Quinolone계 항균제는 포도알균, 특히 MRSA에 의한 감염증에 단독으로 치료하는 경우 내성균주가 쉽게 선택되어 감염의 재발이나 치료 실패를 초래한다[56, 57]. 황색포도알균에서 quinolone내성을 유발하는 유전자는 quinolone계 항균제 전체에 내성을 나타낸다[45]. 내성 유발을 극복하기 위하여 quinolone계 항균제는 다른 항균제와 병합하여 투여해야 하는데, rifampicin과 병합이 흔히 권장된다[12, 28, 29].

Vaudaux 등의 동물실험 결과에 따르면 이물질관련 만성MRSA감염에 quinolone계 항균제를 단독으로 투여하여도 내성이 발생하지 않았다[58]. 실험동물에서 이물질관련 포도알균감염에 고용량 levofloxacin 단독투여는 levofloxacin+rifampicin병합보다 훨씬 더 효과적이었을 뿐만 아니라 내성균도 발견되지 않았다[59]. 다른 동물 실험에서도 황색포도알균 골수염에 moxifloxacin단독치료가 효과 있음이 알려졌다[60, 61]. 한편, 동물 실험에서 AUC/MIC비율이 더 높은 moxifloxacin이 levofloxacin에 비해 골수염 치료에 더 우수하지는 않았다[62]. 그러나, implant연관 포도알균 골수염 동물모델에서 moxifloxacin은 glycopeptide계 항균제보다 더 효과적이었다[60, 63]. 토기 황색포도알균(MSSA, MRSA) 관절염에 경구 moxifloxacin치료는 cloxacillin이나 vancomycin과 같은 항균제 정주치료에 비해 차이가 없었다[64]. 이러한 결과는 MRSA관절염에 항균제 정주치료 대신 quinolone계 항균제를 이용한 경구치료도 가능함을 시사한다.

Quinolone계 항균제는 포도알균을 포함한 다양한 세균에 의한 만성골수염 치료에 단독으로 사용되어 왔다[65-67]. 그람양성균(황색포도알균 >50%)이 원인의 73%인 외상후골수염 환자 115명에서 ofloxacin의 임상적 치유율은 85%이었고 5%가 재발하였다[68]. Ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin 등을 그람양성균 만성골수염 21명에게 3-6개월 투여하여 14명이 치유되었다[69]. 그러나 황색포도알균 감염 환자 6명(3명은 ciprofloxacin으로 나머지 3명은 ofloxacin 치료)과 *S. epidermidis* 감염 환자 1명(ofloxacin 치료)은 치료실패하였다. Gentry 등에 의하면 methicillin내성 여부는 알지 못하는 황색포도알균에 의한 만성골수염에 ciprofloxacin (750 mg 하루 2회 6주) 경구치료로 8명 모두 치유되었다[65]. 이에 반하여 nafcillin-aminoglycoside (4-6주) 정주치료로는 8명 중 6명이 치유되었다. 최근 San Juan 등은 implant연관 포도알균 감염 환자에게 경구 moxifloxacin을 3개

월 단독 투여하여 전체적으로 82.6% (38/46)가 치유되었고 implant를 보유한 환자는 71% (15/21)가 치유되었다[70]. 이는 rifampicin을 ciprofloxacin이나 ofloxacin과 병합하여 장기간 치료한 것에 필적하는 결과다. 이 연구에서 재발한 8예 중 6예에서 세균이 배양되었는데 quinolone내성인 경우는 없었다.

4. Clindamycin

Clindamycin은 혈중농도는 낮지만 뼈와 관절에 잘 침투되고 생체이용률이 높아 골관절감염에 단독으로 혹은 다른 항균제와 병합하여 장기 치료제로 권장되어 왔다[1, 15]. 하지만, clindamycin이 다른 항균제 비해 *Clostridium difficile* 관련질환과 더 자주 연관 있다는 단점이 있다[71].

관절치환술을 받기 전 clindamycin 600 mg을 정주로 투여받은 성인 2명의 대퇴골에서 농도는 0.5-2.5시간 후 각각 9.26 $\mu\text{g/g}$, 7.33 $\mu\text{g/g}$ 이었으며 동시에 측정된 혈중농도는 각각 12.5 mg/L, 10.0 mg/L이었으나 다른 1명은 뼈에서 clindamycin이 검출되지 않았다[72]. 소아에게 clindamycin 25 mg/kg를 투여한 지 6시간 후 뼈농도는 혈중농도의 42-46%에 달하였고 12.5 mg/kg를 투여하였을 때는 혈중농도의 30%에 도달하였다[73]. 다른 연구에서 욕창 절제 직전에 clindamycin 600 mg 1회 투여 후 켄 뼈농도는 종종 혈중농도를 초과하는 것으로 알려졌다[74]. 최근 종설에 의하면, “뼈 침투율이 아주 높다”는 clindamycin은 β -lactam계 항균제와 비교하여 비슷하거나 약간 높은 침투율을 보였다[75]. 황색포도알균에 의한 골수염 토끼 모델에서 clindamycin을 2주 투여한 경우 뼈에서 22% 멸균되었으나 4주 투여군은 84% (16/19) 멸균되었다[76]. 2주 치료한 토끼 14마리 중 2마리에서 clindamycin내성이 유발되었으나 4주 치료한 토끼에서는 내성유발이 없었다.

Clindamycin은 MLS_B 내성기전에 의해 돌연변이 한번으로 내성이 유발되기 때문에 erythromycin내성 균주 감염에는 clindamycin을 단독으로 투여하지 않는다[77]. 또한 이러한 이유로 clindamycin은 erythromycin감수성 균주 감염에만 사용하기를 권한다. Clindamycin 감수성이지만 erythromycin내성인 포도알균 감염인 경우 “D-test”로 유도형 clindamycin내성이 있는지를 확인해야 한다[77]. 유도형 clindamycin내성이 확인된 경우 clindamycin치료 도중 내성이 유발되어 치료실패를 초래할 수 있다[78, 79].

Clindamycin은 소아에서 황색포도알균 골수염 치료에 성공적으로 사용되어 왔다[73, 80]. Clindamycin은 영국에서 유도형 MLS_B 내성이 배제된, 감수성 있는 MRSA 골관절감염 치료에 사용하기를 권하고 있다[81]. Clindamycin은 황색포도알균 골수염 치료에 정주로 300 mg 하루 4회 투여가 권장되지만, 황색포도알균에 대한 항균제후효과 [PAE]를 바탕으로 300 mg 하루 3회 투여도 충분하다고 한다[82].

Geddes 등은 급만성골수염과 관절염 환자 54명을 clindamycin으로 치료하여 47명이 치유되었다[83]. 만성골수염 환자 12명에게 clindamycin을 단독으로 평균 124일 경구로 투여하여 5명은 치유되었고 5명은 호전되었다[84]. 이 연구에서 7명이 황색포도알균 감염이었는데, 이 중 3명은 치유되었고 3명은 호전되었으나 1명은 치료실패하였다. 소아의 급만성 골수염 29예(22예는 황색포도알균 감염)에서

clindamycin을 정주로 3주 투여 후 경구로 6주 투여하여 임상적으로 모든 환자가 치유되었다[73]. Kaplan 등이 소아에게 발생한 황색포도알균 골수염을 clindamycin을 투여한 군($n=12$)과 nafcillin/methicillin 정주 후 dicloxacillin 투여한 군($n=13$)을 비교한 무작위임상시험에서 치유율은 각각 91.7%, 76.9%이었다[80]. 이 연구에서 clindamycin은 정주로 평균 5.8일 그리고 경구로 평균 4.7주 투여되었다. 지역사회획득 포도알균에 의한 골관절감염 소아에게도 확정적 치료제로 clindamycin (하루 40 mg/kg)을 사용하였다고 보고하였다[85]. 이를 바탕으로 Toma 등은 MRSA골수염에 clindamycin사용이 적절한 경우는 다른 약제에 반응이 없는 골수염을 장기간 경구로 치료해야 하거나 지역사회획득 MRSA감염인데 감수성이 있을 때라고 하였다[86].

5. Trimethoprim-sulfamethoxazole

Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)은 싸고 경구로 잘 흡수되며 황색포도알균에 항균력이 있는 살균제제로 과거에는 다양한 감염증의 치료에 사용되었으나 내성균주의 확산으로 사용이 갈수록 줄고 있다[87]. 소화장애가 가장 흔한 부작용이나 가벼운 것부터 치명적인 독성표피괴사증후군, 스티븐스-존슨증후군까지 다양한 형태의 피부 과민반응이 일어나기도 하고 장기간 투여하는 경우 드물게 골수억제가 나타난다[88-90].

TMP는 혈중농도의 50%가 뼈로 침투하는데 SMX는 15% 정도 들어간다[91]. 관절액에서 TMP는 3시간 정도 뒤늦게 혈중농도에 도달하고 그 후로도 거의 비슷하지만, SMX는 관절액에 잘 들어가지 않는다[92]. 황색포도알균에 의한 만성골수염 토끼모델에서 TMP나 rifampicin 단독에 비해 rifampicin-TMP병합은 훨씬 효과적이었다[93]. 병합하더라도 TMP는 감수성이 유지되었으나 rifampicin은 내성이 유발되었다.

Clindamycin과 마찬가지로 TMP-SMX은 포도알균 골관절감염 치료에 대체약제로 사용할 수 있다. 그러나 세포 외에 thymidine이 많아지면 세균이 TMP-SMX 작용기전을 우회하기 때문에 혈관내감염이나 고름집이 있거나 피사조직이 많은 감염에 사용하면 안 된다[94]. 그보다는 만성골수염과 같이 세균부하가 적은 감염증의 치료에 더 적합하다[94, 95].

TMP-SMX은 소아에서 황색포도알균 혈행성 골수염 치료에 사용되어 왔을 뿐만 아니라[96] 성인에서 발생하는 포도알균 골관절감염에도 종종 사용되어 왔다[95, 97]. 한 연구에 의하면, 급성골수염과 화농성 관절염 환자 72명 중 38명이 TMP-SMX로 4-6주 동안 치료받았다[98]. 소아는 TMP-SMX 하루 6/30 mg/kg를 2회에 나누어 복용하였고 성인은 TMP-SMX 160/800 mg을 하루 2회 2일 복용 후 80/400 mg을 하루 2회 복용하였다. TMP-SMX로 치료받은 환자 중 1명만 아마도 치료기간이 2주 짧아 치료실패하였다. Yeldandi 등은 6명의 MRSA골수염 환자에게 TMP-SMX 160-800 mg 하루 4회 8-12주 치료한 결과를 기술하였다[99]. 4명은 과거 vancomycin으로 치료받았으며, 그 중 3명은 중대한 부작용으로 vancomycin치료를 중지할 수 밖에 없었다. TMP-SMX치료 종료 6개월 후 3명은 완치판정받았고 1명은 56주 투여 후 치유되었으며 다른 1명은 10주 치료 후 TMP-SMX에 내성인 *Citrobacter freundii*에 감염되었다. 남은 1명은 2주 투여 후 호중구감소증으로

TMP-SMX 투여를 중지하였다. Stein 등은 고용량 TMP-SMX (하루 20/100 mg/kg)이 MRS에 의한 정형외과 보조기감염 치료에 효과적인지를 전향적으로 조사하였다[100]. TMP-SMX로 6-9개월 치료한 지 6년 후 전체환자 39명 중 26명(66.7%)이, 치료를 제대로 마친 30명 중에서는 26명(86.7%)이 치유되었다. 부작용 때문에 8명(20%)은 치료를 중단하였다. 보조기를 제거하지 못한 28명 중에서는 17명(60.7%)이 치유되었다. 24명은 MRSA감염이었는데, 보조기를 제거한 7명 중 1명만 치료실패한 반면 보조기를 제거하지 못한 17명 가운데 7명이 치료실패하였다.

6. Tetracycline계 항균제

Tetracycline계 항균제는 현재 포도알균감염 치료에 널리 사용되는 약제가 아니다. 장시간 효과가 지속되는 doxycycline이나 minocycline은 비록 정균제제이기는 하지만 소화관에서 잘 흡수되고 조직침투력도 매우 뛰어나며, 임상적으로 도달할 수 있는 농도에서는 tetracycline보다 포도알균에 대한 항균력이 더 높다[101]. 임상적으로 더 우수한지는 알려지지 않았지만, 시험관내에서는 minocycline이 doxycycline보다 항포도알균 항균력이 더 우수하다[102]. Tetracycline계 항균제는 이빨과 마찬가지로 뼈에 잘 결합한다[103]. 정형외과 수술을 받는 환자 25명에게 수술 전 doxycycline 200 mg을 1회 정주투여 2-6시간 후 측정된 뼈농도는 우무확산법으로 0.05-0.6 µg/g이었다[104]. 정형외과 수술을 받는 환자에게 수술 전 doxycycline 200 mg을 1회 정주투여하고 3시간 후 평균 뼈농도는 남자에서 0.11 (0-0.36) µg/g이었고 여자는 0.13 (0-0.51) µg/g이었다[105].

MRSA감염증, 특히 골수염 치료에 tetracycline계 항균제가 사용된 사례는 매우 적다[101]. MSSA 만성골수염을 minocycline단독으로 치료하였다는 보고가 있다[106]. Methicillin 내성여부는 모르는 포도알균에 의한 골수염 6예 중 5예가 minocycline으로 치유되었다는 보고도 있다[107]. Ruhe 등은 tetracycline계 항균제로 MRSA골수염 4예를 치료하였는데, 1명은 minocycline 단독, 2명은 rifampicin-minocycline병합, 나머지 1명은 minocycline-TMP-SMX병합으로 치료하였다[101]. 이 중 2명이 임상적으로 완치되었다. 이 보고에서 어깨관절의 화농성 관절염 환자 1명도 minocycline단독요법으로 치료받았다.

7. Macrolide계 항균제

Erythromycin은 조직농도가 높아 세포내감염 치료에 주로 사용되는 약제다. Erythromycin은 MRSA생막을 침투하지 못하는 것으로 알려져 있다[108]. Erythromycin은 대퇴골 골절 수술을 받은 환자 8명의 해면골에서 혈중농도의 1/7-1/2로 측정되었고 3명의 피질골에서는 1/50-1/5로 측정되었다[109]. 최근 고찰에 의하면 erythromycin은 뼈 침투율이 낮은 것으로 알려졌다[75]. Erythromycin의 관절액 농도는 매우 낮을 것으로 추정되어 화농성 관절염 치료에 사용하지 못한다[110]. Azithromycin은 그람양성균에 대한 항균력이 있으며 혈청과 조직에서 반감기가 길고[111-113] 뼈농도가 혈중농도보다 30배 높아[111] 골수염 치료에 매력적인 약제이다. 다른 연구에 의하면 azithromycin의 투여 12시간 후 뼈농도는 혈중농도의 4.4배이었다

[114]. 그렇지만, 포도알균 골수염 동물실험에서 azithromycin은 MIC를 훨씬 초과할 정도로 뼈농도가 높아도 단일제제로는 효과적이지 않았다[115].

8. Linezolid

Linezolid는 그람양성균에 광범위한 항균력을 나타내고 다른 항균제와 교차내성이 없다. 또한 생체이용률이 높고 뼈와 연조직 농도가 충분히 높으며 신장과 간 기능에 따라 용량을 조정할 필요가 없다는 장점이 있다[116]. 그러나 장기간 투여하는 환자에게 혈액학적 부작용이 발생하고 비용이 많이 들어 사용이 제한적일 수밖에 없다. 혈소판감소증, 빈혈 등의 혈액학적 이상은 2주 이상 투여한 경우 골수억제에 의해 발생하고, 투여를 중단하면 몇 일 안에 회복된다[117, 118]. Linezolid를 2주 이상 투여하는 경우 정기적으로 혈액검사를 해야 하며, 자주 추적진료를 하지 못한다면 다른 약제를 선택해야 한다[118]. 장기간 투여한 환자에게는 비가역적인 말초신경병증도 종종 발생한다[119, 120].

Linezolid의 평균 뼈 침투율은 600 mg 1회 투여 10분 후 51%, 20분 후 60%, 30분 후 47%이었고[121], 다른 연구에서 4회 투여 90분 후 윤활액과 뼈 농도는 각각 혈중농도의 91.9%와 40.1%이었다[122]. 수술을 받는 환자에게 linezolid 600 mg 투여 54분(35-89분) 후 평균 뼈농도는 3.9 (1.2-8.3) mg/L이었고 관절낭에서는 49분(35-62분) 후 12.6 (7.6-16.3) mg/L이었다[123]. 다른 연구에서 평균 뼈 농도는 투여 10분 후 9.1 mg/L (95% CI 7.7-10.6 mg/L), 30분 후는 6.3 mg/L (95% CI 3.9-8.6 mg/L)이었다[121]. 항정상태에서 미세투석(microdialysis)으로 측정된 해면골 최고농도는 15.1±4.1 mg/L이었다[124]. 무릎 관절치환술 환자에게 4회 투여하고 90분 후 측정된 해면골 농도는 통상적인 포도알균과 사슬알균의 90% 최소억제농도(4 mg/L)의 약 2배이었다[122].

시험관시험에서 linezolid는 vancomycin, gentamicin, ciprofloxacin, fusidic acid, rifampicin 등의 다른 항균제와 병합하였을 때 황색포도알균에 대하여 methicillin내성 여부와 상관 없이 상승효과를 나타내지 않았다[125]. 이에 반하여 다른 연구에서는 linezolid는 rifampicin과 병합하면 MRSA에 부가(additive)효과가 나타났고 rifampicin내성균의 출현을 억제하였다[126]. MSSA에 의한 만성 골수염 동물모델에서 linezolid는 대조군과 비교하여 효과에 차이가 없었으나[127], 다른 동물모델에서는 MRSA골수염에 linezolid는 vancomycin과 비슷한 효과를 나타냈다[128]. 이물질이 삽입된 MSSA 감염 동물에서 linezolid만으로는 vancomycin과 마찬가지로 이물질이나 주위 뼈에 존재하는 세균수를 의미 있게 줄이지 못하였다[129].

사람에서 linezolid는 여러 종류의 골관절염 치료에 투여되었다. 조건이 동일하지 않음을 감안한다면 골관절염에서 linezolid의 임상적 치유율은 55-98.1% 미생물학적 치유율은 72.7-98.1%이었다[130-138].

항균제 병합요법

최근 MRSA에 의한 정형외과기구연관감염(n=52명, 44% 인공관절,

56% 골절고정기)의 치료실패를 분석한 연구에 의하면, 수술 후 치료실패는 implant보유(HR, 4.9; 95% CI, 1.3-18.2; $P=0.017$)와 항균제 단독 투여(HR, 4.4; 95% CI, 1.2-16.3; $P=0.025$) 등과 연관 있었다[139]. 이 연구 결과로 골관절감염의 치유를 위해서는 이물질과 감염조직의 완벽한 제거가 절대적임을 알 수 있다. 또한 수술 후 치료실패를 막기 위해서는 항균제 병합이 필요할 수도 있음을 시사한다. 그러나 골관절감염 치료에 단독요법과 병합요법 중 어느 치료법이 더 효과적인지는 여전히 의문이다. 제한적이거나 rifampicin을 포함한 병합요법이 골관절감염 치료에 효과적인 것으로 알려졌다[30].

1. Rifampicin 병합요법

1) Rifampicin-quinolone계 항균제 병합요법

Rifampicin-quinolone계 항균제 병합요법은 생체이용률이 우수하여 정주치료와 비슷한 혈중농도에 도달할 수 있어 경구치료법으로 가장 많이 연구되었고 실제 골관절감염 치료에 가장 많이 적용되었다. Rifampicin-quinolone계항균제 병합은 황색포도알균에 의한 골관절감염, 특히 기구연관감염 혹은 만성골수염의 치료에 유용하다[44].

포도알균에 rifampicin-quinolone병합은 상승작용과 길항작용 모두 보고되었으며, 시험관내 시험결과는 동물에서 감염모델 결과와 부합되지 않는 것으로 알려져 있다[140]. 시험관내에서 rifampicin-ciprofloxacin병합은 포도알균에 길항적이었다[141, 142]. 다른 연구에 의하면 rifampicin-moxifloxacin병합은 chequerboard방법으로 대부분의 MRSA에 부가적(additive)이거나 별개적(indifferent)이었다[143]. 동물실험에서는 MRSA만성골수염에 rifampicin과 quinolone계 항균제(ciprofloxacin, pefloxacin)의 병합은 rifampicin단독보다-통계적으로 유의하지는 않았지만-더 효과적이었다[144]. 다른 동물실험에서도 MRSA골수염에 rifampicin-ciprofloxacin병합은 rifampicin단독이나 rifampicin-vancomycin병합보다 우수하였다[145]. 이 연구에서 ciprofloxacin은 vancomycin과 마찬가지로 단독으로는 세균을 쉽게 제거하지 못하였다. 한편, 다른 동물실험(rib cage model)에서는 황색포도알균 이물질감염에 rifampicin-levofloxacin병합은 길항작용을 나타냈다[59].

(1) Rifampicin-ciprofloxacin병합

특히 rifampicin-ciprofloxacin병합은 포도알균 골관절감염 치료에 유일하게 무작위비교임상시험으로 효과가 증명된 치료제다. Zimmerli 등은 포도알균에 의한 골관절감염 33예를 대상으로 한 무작위비교임상시험에서 수술을 하되 이물질을 보유한 채로 rifampicin-ciprofloxacin 병합요법의 효과를 평가하였다[29]. 연구자들은 2주 동안 정주로 항균제(flucloxacillin, vancomycin)를 투여한 다음, 고관절감염이나 내고 정물이 있는 경우 3개월, 무릎감염은 6개월 경구용 항균제를 투여하였다. Rifampicin-ciprofloxacin병합요법으로 12명 모두 완치된 반면, ciprofloxacin단독으로는 12명 중 7명(58%)만 치유되었다. 치료실패 사례가 모두 대조군에서 발생하여 중간분석 후 임상시험이 종료되었다. 이 rifampicin-quinolone병합요법은 다른 후속연구에서도 효과가

검증되었다. Pavoni 등은 포도알균에 의한 인공관절염을 rifampicin-ciprofloxacin병합 혹은 rifampicin-minocycline병합요법으로 치유한 경험을 보고하였다[146]. 이 연구에서 항균제 치료기간은 평균 41.2주이었다. 초기 인공관절염 환자 29명(22명만 포도알균 감염)에게 인공관절을 유지한 채로 죽은조직제거술 후 rifampicin과 ciprofloxacin을 3개월 같이 투여하여 5명이 치료실패하였다[147]. 무릎 인공관절염 40예(약 50%는 포도알균 감염)를 대상으로 한 다른 후향적 코호트연구에서 rifampicin을 포함한 병합요법(대개는 quinolone계 항균제)으로 95% 이상 치료에 성공하였다[148].

(2) Rifampicin-levofloxacin병합

Barberan 등은 포도알균 인공관절염(무릎 28예, 고관절 32예) 환자를 죽은조직제거술과 rifampicin (600 mg 하루 1회)과 levofloxacin (500 mg 하루 1회)병합요법으로 65% 치유하였다[149]. 21예는 황색포도알균(그 중 7예는 methicillin내성)이었고 나머지 39예는 CNS이었으며 평균 항균제 치료기간은 고관절은 6.6개월 무릎은 7.1개월이었다. 황색포도알균 감염의 경우 MSSA (21.4%)보다 MRSA (71.4%)에서 실패율이 높았다($P=0.08$). Barberan 등의 다른 후속연구에 따르면 포도알균에 의한 초기 내고정물연관감염 환자 25명(12명은 척추, 13명은 사지) 중 72%가 앞과 같은 항균제 병합요법으로 치유되었다[150]. 11명은 황색포도알균, 14명은 CNS에 의한 감염이었는데, 치료실패한 환자(5.7±6.2개월)는 치료성공한 환자(1.4±0.6개월)보다 증상보유기간이 더 길었다($P=0.04$). Soriano 등은 인공관절을 제거하지 않고 초기 인공관절염 환자 47명을 rifampicin을 포함한 항균제 병합으로 2년 이상 치료하였다[151]. 가장 많이 사용된 항균요법은 rifampicin (600 mg 하루 1회)과 levofloxacin의 병합이었고 치유율은 76.9%이었다. 배양으로 확인된 포도알균 감염을 rifampicin-levofloxacin병합으로 치료한 경우 치유율은 90.9% (10/11)이었다. 나중에 Viale 등은 화농성 척추골관절염을 rifampicin-levofloxacin병합으로 경험적으로 치료하였는데 77%에서 성공적이었으며, levofloxacin감수성 균주(19개 황색포도알균 포함)에 의한 환자 27명 중에서는 96%가 효과적이었다[152]. 이 연구에서 분리된 29개 균주 중 황색포도알균(19개[65.5%])로 모두 MSSA이 가장 흔한 균주이었다.

(3) Rifampicin-ofloxacin병합

Drancourt 등에 따르면, 포도알균 implant연관감염에 대한 전향적 임상시험 결과 6-9개월 rifampicin (900 mg 하루 1회)과 ofloxacin (200 mg 하루 3회) 병합요법으로 47명 가운데 74%가 치유되었다[28]. 고관절의 경우 81%, 무릎의 경우 69% 골절합기구의 경우 69%가 치유되었다. 보조기를 제거하지 않은 21명 중에서도 13명(62%)이 치유되었다. 8예의 치료실패는 ofloxacin나 rifampicin의 내성균 출현 때문이었다. Drancourt 등의 다른 전향적인 연구에 의하면 포도알균 implant 감염에 rifampicin-ofloxacin병합요법은 치유율 50%로 rifampicin-fusidic acid병합요법의 55%와 통계적인 차이가 없었다[27]. 골수염(포도알균은 18균주 분리되었고 그 중 methicillin내성은 없었음)이 있는 17명의 당뇨족 환자를 rifampicin-ofloxacin병합요법으로 6개월(중앙

값) 동안 치료하였을 때 치료종료시기에는 88.2%가 치유되었고 치료종료 22개월(중앙값) 후에도 76.5%가 치유상태이었다[153].

(4) Rifampicin-fleroxacin병합

최근 Schrenzel 등은 각종 포도알균 감염을 대상으로 한 무작위 비교임상시험에서 rifampicin-fleroxacin병합과 flucloxacillin이나 vancomycin 등의 표준요법의 효과를 비교하였다[154]. 이 연구에서 황색포도알균 골관절감염의 경우 rifampicin-fleroxacin병합요법의 치유율(82%)이 높았으나 표준요법(65%)과 통계적인 차이는 없었다.

(5) Rifampicin-newer quinolone병합

Moxifloxacin, gemifloxacin 등과 같이 새로운 quinolone계 항균제와 rifampicin 병합에 대한 임상자료는 찾기 어렵다[30]. Frippiat 등에 의하면 그람양성균에 의한 골관절염을 3-9개월(중앙값 7개월) 동안 rifampicin과 levofloxacin (2예) 혹은 moxifloxacin [5예]병합요법으로 치료하였는데, 19개월 후 6예가 치유되었다. 치료실패한 1예는 치료 도중 유발된 항균제 내성 때문이었다[155]. 연구자들은 감수성 있는 균주에 의한 골관절감염에 장기간 항균제 치료가 필요한 경우 rifampicin-moxifloxacin병합을 권하였다[155].

2) Rifampicin-fusidic acid병합요법

황색포도알균에 대하여 시험관내에서 rifampicin-fusidic acid병합은 상승작용을 나타내거나 별개적(indifferent)이었다[32, 156]. Rifampicin-fusidic acid병합은 quinolone내성 포도알균에 의한 정형외과implant감염이거나 부작용이 발생한 경우 rifampicin-quinolone계 항균제 병합을 대체할 수 있다는 평가를 받고 있다[27]. MRSA골관절염을 rifampicin (600 mg 하루 1회)과 fusidic acid (500 mg 하루 3회) 병합으로 치료하였다는 보고된 바 있다[157]. Drancourt 등은 포도알균에 의한 정형외과 implant감염 환자에서 rifampicin (하루 900 mg)과 fusidic acid (500 mg 하루 3회, 5일 이후 2회로 변경)의 병합요법(n=23)과 rifampicin-ofloxacin (200 mg 하루 3회) 병합요법(n=23)을 비교하였다[27]. 골관절감염은 6개월 동안 항균제 치료하였고 불안정하면 5개월 항균제치료 후 새 인공관절로 교체하였고, 무릎관절염은 9개월 항균제 치료하였고 불안정하면 6개월 항균제치료 후 새 것으로 교체하였다. 다른 형태의 뼈 implant감염은 6개월 항균제치료하였고 필요하면 3개월 항균제치료 후 제거하였다. 치유를 치료 종료 12개월 후 감염의 임상적, 미생물학적 그리고 영상의학적 증거가 없으므로 정의하였을 때 rifampicin-fusidic acid치료군은 55%가 rifampicin-ofloxacin치료군은 50%가 완치되었다. Aboltins 등은 포도알균 인공관절염 환자 20명에게 (β -lactam계 항균제 혹은 glycopeptide계 항균제를 평균 12일 정주 투여 후) rifampicin (300 mg 하루 2회)과 fusidic acid (500 mg 하루 3회)를 경구로 평균 12개월 투여하였을 때 치료실패는 2명뿐이었다[158]. MRSA감염 환자 11명 중에서는 10명이 완치되었다. 이 연구에서 죽은조직절제술은 모든 환자에게 시행되었으나 인공관절은 그대로 둔 상태이었다. 다른 보고에 따르면, MRSA 척추골수염 환자에게 vancomycin정주치료 후 14-210일 동안 이 두 약제를 투여하

였을 때 6명 중 2명이 재발하였다[159]. 한편, MRSA에 의한 골관절감염에 전통적으로 rifampicin-fusidic acid병합요법을 사용하는 호주에서는 치료 도중 rifampicin내성이 발생한 사례가 보고된 바 있다[160]. 요약하면, rifampicin-ofloxacin병합과 동일한 효과가 있는 rifampicin-fusidic acid병합을 포도알균 골관절감염 치료제로 유용하게 사용할 수 있다.

3) Rifampicin-trimethoprim-sulfamethoxazole병합요법

시험관내 연구에서 황색포도알균에 대한 rifampicin-TMP-SMX병합의 항균효과는 결과가 상충되게 보고되었다. 일부 연구자들은 황색포도알균에 rifampicin-TMP병합의 아주 제한적인 상승작용을 보고하였으나[161], 다른 연구자들은 rifampicin-TMP (\pm SMX)병합이 길항하는 경향을 발견하였다[162, 163]. 몇몇 연구에서 rifampicin-TMP병합은 개별 약제에 대한 내성균주의 출현을 예방하는 것으로 알려졌다[164, 165].

토끼에서 황색포도알균 만성골수염에 TMP나 rifampicin단독은 감염된 뼈를 멸균하는데 효과가 없었으나 rifampicin-TMP병합은 훨씬 효과적이었다[93]. 특이하게 rifampicin이나 rifampicin-TMP로 치료받은 토끼 뼈에서 분리된 황색포도알균은 rifampicin에 내성을 나타냈으나 TMP감수성은 유지되었다. 대조적으로, 골수염은 아니지만 황색포도알균 감염 치료에 rifampicin-TMP병합은 쥐에서 rifampicin내성균주 발생을 억제하는 것으로 알려졌다[166]. 손상받은 숙주조직은 세포의 thymidine농도가 높아 염산길항제로서 효과가 떨어져 상승작용을 나타내지도 않고 rifampicin내성 유발을 억제하지도 못하기 때문에 피사조직이 많은 골관절감염에는 rifampicin-TMP-SMX병합을 사용하지 않는 게 좋겠다[167, 168].

MRS에 의한 무릎 인공관절염을 장기억제요법으로 71개월 동안 rifampicin (600 mg 하루 1회)과 TMP-SMX (1 DS 하루 1회)를 병합하여 치유한 사례가 보고된 바 있다[169]. Euba 등은 황색포도알균 만성골수염에 대한 rifampicin-TMP-SMX병합요법과 cloxacillin의 치료 효과를 무작위로 비교하였다[170]. 50명을 무작위로 배분하여 22명은 cloxacillin (6주는 정주, 나중 2주는 경구 투여)으로 치료하고 다른 28명은 rifampicin (600 mg 하루 1회)과 TMP-SMX (240/1200 mg 하루 2회 8주)으로 치료하고 추적한 10년 동안 각각 2명(10%), 3명(11%)가 재발하였다. 경구 rifampicin-TMP-SMX병합요법군은 cloxacillin 치료군에 필적하는 치료성적을 보여주었다. Nguyen 등은 골관절감염 치료에 rifampicin-TMP-SMX병합은 rifampicin-linezolid병합과 치유율에 차이가 없음(78.6% vs. 89.3%; $P=0.47$)을 보고하였다[171]. Zimmerli 등에 의하면 통상적인 용량의 TMP-SMX과 rifampicin병합요법이 고용량 TMP-SMX단독요법보다 낫다고 한다[172]. 프랑스에서는 소아에서 급성 혹은 합병증이 없는 골관절감염의 초기 치료제로 rifampicin-TMP-SMX병합요법이 권장되고 있다[173].

4) Rifampicin-clindamycin병합요법

Clindamycin 감수성이 있는 황색포도알균에 대하여 clindamycin은 rifampicin의 보호 아래 황색포도알균의 재성장을 억제하였다

[174]. CNS에 대하여 rifampicin-clindamycin병합은 검사방법에 따라 다른 결과(checkerboard method로는 상승작용이 전혀 없었으나 kill-curve method로는 50%가 상승작용을 나타냄)가 나타났다[175]. 최근 보고에서도 rifampicin-clindamycin병합은, rifampicin-minocycline병합과 마찬가지로, MRSA에 별개적(indifferent)이었다[162]. 시험관내시험에서 *S. epidermidis* 생막에 rifampicin-clindamycin병합은 유의한 상승작용을 나타내지 않았다[176, 177]. 하지만, 포도알균 골수염 동물실험에서는 rifampicin-clindamycin병합은 각각의 단독요법보다 더 효과적이었다[115]. Soriano 등은 조기 인공관절염 환자 중 배양으로 확인된 포도알균 감염 7예를 인공관절을 제거하지 않고 rifampicin-clindamycin (300 mg 하루 3회) 병합으로 치료하였는데 5예가 치유되었다[151].

5) Rifampicin-tetracycline계 항균제 병합요법

Rifampicin-minocycline병합은 methicillin내성균주를 포함한 다양한 포도알균에 30% 상승작용을 나타냈다[178]. 최근 연구에서 rifampicin-minocycline병합은 시험관내에서 MRSA에 대하여 별개적이었다[162]. 시험관내시험에서 *S. epidermidis* 생막에 rifampicin-tetracycline병합은 상승작용을 나타냈다[177]. 한편, 다른 시험관내시험에서는 minocycline은 rifampicin과 병합하였을 경우 rifampicin내성 출현을 억제하였다[179]. 토끼모델에서는 *S. epidermidis*에 의한 기구관관절염에 rifampicin-vancomycin병합의 효과는 90%인데 비해 rifampicin-minocycline병합은 70% 효과가 있었다[180].

한 종설에서는 MRSA골수염 치료로 장기간 항균제 투여가 필요하다면 모든 약제가 감수성이라는 전제에 rifampicin-minocycline (혹은 doxycycline)병합을 권하기도 하였다[181]. 실제 사람에서는 rifampicin (하루 600 mg)과 minocycline (하루 200 mg 혹은 400 mg)을 병합하여 치료한 MRSA골수염 4예 중 2예가 치유되었다[182]. 이 보고에서 치료실패는 rifampicin내성 출현 때문이었다. MSSA골수염 3명에게 rifampicin-doxycycline을 같이 투여하여 1명만 완치되었다는 보고도 있다[183]. MRSA에 의한 인공관절염을 rifampicin (600 mg 1회)과 minocycline (100 mg 하루 2회)의 병합으로 장기억제치료를 한 5명 모두 치료에 성공적이었다[169]. Pavoni 등은 황색포도알균과 *S. epidermidis* 인공관절염을 rifampicin-minocycline병합으로 성공적으로 치료하였다[146].

6) Rifampicin-macrolide계 항균제 병합요법

포도알균 골수염 동물모델에서 azithromycin, rifampicin, clindamycin 등을 단독 혹은 병합하여 3주 치료하였을 때 azithromycin은 대조군과 비교하여 항균력이 미미하였으나 rifampicin-azithromycin 병합은 항균력이 가장 높아 80%에서 뼈가 멸균되었다[115]. 연구자들은 azithromycin은 포도알균 골수염 치료에 단독으로는 비효과적이지만 rifampicin과 병합하면 사용할 수 있을 것이라고 주장하였다. 다른 연구에서도 포도알균에 의한 만성골수염 동물모델에서 rifampicin-azithromycin병합치료를 뼈에서 세균은 급격하게 감소하였다[184]. 하지만 나중에 세균이 다시 배양되어 연구자들은 치료기간 3주로는

뼈에서 멸균을 달성하기에 충분하지 않다고 주장하였다. 황색포도알균 골수염 동물모델로 rifampicin과 다른 항균제(경구 azithromycin, clarithromycin, 혹은 정주 nafcillin)와 4주 병합요법을 서로 비교하였을 때 rifampicin-clarithromycin, rifampicin-azithromycin, rifampicin-nafcillin 치료군 사이 효과에 통계적인 차이가 발견되지 않았다[185]. 요약하면, 통상적으로 macrolide계 항균제는 단독으로 골관절감염 치료에 사용되지 않으나 포도알균 골수염에 rifampicin과 병합하여 대체치료제로 사용할 수 있다.

7) Rifampicin-linezolid병합요법

동물모델에서 MSSA 이물질감염에 rifampicin-linezolid병합은 rifampicin단독과 비교하여 치료 초기 효과는 비슷하였으나, 시간이 지날수록 rifampicin단독요법군에서 rifampicin내성균이 출현한 데 반하여 rifampicin-linezolid병합요법군은 그렇지 않았다[186]. 이물질이 삽입된 동물에서 MRSA골수염에 rifampicin-linezolid병합은 vancomycin-rifampicin병합과 유사한 효과를 나타냈다[129]. 앞의 연구에서 rifampicin-linezolid병합요법은 linezolid단독투여와 직접 비교되지는 않았다. 다른 동물 모델에서 이물질연관 MRSA골수염에 linezolid는 rifampicin과 병합하였을 때만 효과(50-60% 치유율)를 나타냈다[187]. 이 연구에서는 rifampicin-levofloxacin병합의 치유율이 91%로 제일 높았다. Baldoni 등은 이런 결과를 바탕으로 연구자들은 linezolid는 이물질이 있는 MRSA감염 치료에 단독으로 사용하면 안 된다고 주장하였다[187].

실제 그람양성균에 의한 정형외과감염 환자 56명에서 rifampicin-linezolid병합은 rifampicin-TMP-SMX병합과 비교하여 치유율(89.3% vs. 78.6%; $P=0.47$)에 차이가 없었다[171]. 한편, 약제 부작용을 주제로 한 연구에서 rifampicin-linezolid병합은 linezolid단독이나 linezolid를 포함한 다른 항균제병합에 비해 빈혈 발생이 의미 있게 적었으나(9.3% vs. 44% vs. 52%; $P<0.01$) 말초신경병증이나 혈소판감소증(44% vs. 48% vs. 57.7%)은 비슷하였다[188]. 이는 신장 이외에서 rifampicin에 의해 linezolid대사가 촉진되어 결과적으로 혈중농도가 줄어(조직농도는 줄지 않고) 혈액학적 부작용 발생이 감소하였을 것으로 추정된다[189]. 결론적으로 rifampicin-linezolid병합은 장기투여에 따른 중증 부작용 발생 위험이 있으므로 메티실린 내성균에 의한 골관절감염 치료에 대체할 만한 항균제가 없는 경우에 권장할 만하다[188].

2. Quinolone계 항균제 병합요법

1) Quinolone-clindamycin병합요법

Ciprofloxacin-clindamycin병합은 시험관내에서 연구에 따라 포도알균에 길항반응 혹은 별개적(indifference) 효과를 보였다[140]. 최근 checkerboard방법으로 moxifloxacin과 clindamycin 병합이 대부분의 MRSA에 부가적(additive)이거나 별개적인(indifferent) 것으로 알려졌다[143]. 한편, Zimmerli 등의 보고에서 다른 항균요법에 치료실패하여 ciprofloxacin-clindamycin병합으로 치유한 사례가 발견된다[29].

2) Quinolone-trimethoprim-sulfamethoxazole 병합요법

Gemifloxacin-TMP-SMX 병합은 시험관내에서 대부분의 지역사 회획득 MRSA에 상승작용 혹은 부가(additive)효과를 보였다[190]. 약 동역적 모델에서는 이 병합요법이 신속하고 지속되는 살균력을 보였다 [190]. Moxifloxacin-TMP-SMX 병합은 chequerboard 방법으로 대부 분의 MRSA에 부가적이거나 별개적(indifferent)이었다[143].

3) Quinolone-tetracycline계 항균제 병합요법

Ciprofloxacin-tetracycline계 항균제 병합은 시험관내에서 일부 포도알균에 대하여 길항작용이나 별개적(indifferent) 효과를 나타 냈다[140]. 최근 Goldstein 등은 moxifloxacin-doxycycline 병합은 시 험관내에서 MRSA에 길항적인 것으로 밝혀져 이 두 약제를 병합하여 사용하면 안된다고 주장하였다[143].

4) Quinolone-macrolide계 항균제 병합요법

Ciprofloxacin-erythromycin 병합은 시험관내에서 일부 포도알균 에 대하여 길항작용을 나타냈다[140].

3. Fusidic acid 병합요법

1) Fusidic acid-quinolone계 항균제 병합요법

황색포도알균에 대하여 시험관내에서 fusidic acid와 ciprofloxacin 은 길항적이었다[32, 191]. 다른 시험에서는 황색포도알균에 fusidic acid-ciprofloxacin 병합은 시험관내에서 별개적(indifferent) 효과 를 보였다[156]. Ertek 등에 의하면, fusidic acid와 ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin 등의 quinolone계 항균제 병 합은 황색포도알균에 대하여 길항작용을 나타냈으나, 그 이유와 임상 적 의미는 아직 밝혀지지 않았다[192]. Turnidge와 Grayson 등은 감수 성이 있다면 fusidic acid-quinolone은 MRSA 감염증의 치료에 사용할 수 있는 병합요법이라고 하였다[36]. 그러나 fusidic acid-quinolone계 항균제 병합요법을 골관절감염에 사용한 사례를 찾아보기 어렵다[31, 37, 38].

2) Fusidic acid-macrolide계 항균제 병합요법

fusidic acid는 시험관내에서 erythromycin와 병합하면 포도알균에 상승작용이 있다[32]. Fusidic acid-erythromycin 병합은 골관절감염 치료에 종종 사용되어 왔다[37]. Fusidic acid를 erythromycin과 병합 하여 급성 골관절감염[31예가 황색포도알균 감염] 소아 45명에게 3주 투여하여 100% 치유되었다[193]. 다른 보고에 따르면 6주 이상 fusidic acid-erythromycin [혹은 flucloxacillin] 병합요법으로 치료한 만성골 수염 환자 8명(7명은 황색포도알균) 모두 완치되었으나, 척추골수염 환 자는 10명(2명은 황색포도알균) 중 2명이 치료에 실패하였다[194].

3) Fusidic acid-trimethoprim-sulfamethoxazole 병합요법

MRSA 골수염을 fusidic acid-TMP-SMX 병합요법으로 치료한 사례 가 보고된 바 있다[195].

4. 기타 항균제 병합요법

Minocycline-TMP-SMX 병합으로 MRSA 골수염 환자가 치유된 사례가 있다[101]. 시험관내시험으로 *S. epidermidis* 생막에서 te-tracycline-TMP-SMX, tetracycline-clindamycin 병합은 상승작용을 나타냈다[177].

맺음말

이상과 같은 문헌고찰을 바탕으로 methicillin 내성 포도알균에 의 한 골관절감염의 경구치료제를 감수성이 있다는 전제로 아래와 같 이 권고할 수 있다. 첫째로 가장 연구가 많이 되었고 치료효과가 확인 된 rifampicin과 quinolone계 항균제 병합을 고려한다. Quinolone계 항균제에 내성이거나 부작용이 발생한 경우 rifampicin-fusidic acid 병합도 사용할 수 있다. 둘째로, 앞의 항균제 병합을 사용할 수 없다면 clindamycin, TMP-SMX, tetracycline계나 macrolide계 항균제, linezolid 중 한 가지를 포함한 rifampicin 병합을 고려한다. Rifampicin 내성이 유발될 수 있으므로 피사조직이 있는 경우에는 rifampicin-TMP-SMX 병합은 피한다. Linezolid는 장기간 투여에 따른 부작용 발 생이 우려되므로 implant 연관 감염인데 대체약제가 없을 때에 한하여 rifampicin과 병합하여 사용할 수 있다. 셋째로, quinolone계 항균제나 fusidic acid를 다른 항균제(clindamycin, TMP-SMX, macrolide계나 tetracycline계 항균제)와의 병합요법을 생각해 볼 수 있다. 그러나 이런 병합은 일부는 시험관내에서 길항적이었을 뿐만 아니라 조합에 따라 사 람에게 사용하였다는 보고가 없음을 감안해야 한다. 이런 병합은 다른 약제에 치료실패하였거나 부작용이 발생하였을 때에 한하여 고려한다. Quinolone계 항균제와 fusidic acid 병합은 시험관내에서 대부분 길항 작용을 나타냈다. 마지막으로, 병합요법을 사용할 수 없을 때는 새로운 계열의 quinolone계 항균제, clindamycin, TMP-SMX, tetracycline 계 항균제, linezolid 등의 단독투여도 고려할 수 있겠다. Clindamycin 은 erythromycin에 감수성 있는 균주 감염에만 사용하기를 권하며, clindamycin 감수성이지만 erythromycin에 내성인 균주는 “D-test” 로 유도형 clindamycin 내성이 있는지를 먼저 확인해야 한다. TMP-SMX는 세포외에 thymidine이 많아지면 항균제 작용기전을 우회하기 때문에 고름집이 있거나 피사조직이 많은 감염에는 적합하지 않고 세 균부하가 적은 감염증의 치료에 사용한다.

References

1. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. Lancet 2004;364:369-79.
2. Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH. Osteomyelitis in long bones. J Bone Joint Surg Am 2004;86-A:2305-18.
3. Conterno LO, da Silva Filho CR. Antibiotics for treating

- chronic osteomyelitis in adults. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD004439.
4. Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int J Infect Dis* 2005;9:127-38.
 5. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis* 2001;1:175-88.
 6. Frank G, Mahoney HM, Eppes SC. Musculoskeletal infections in children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1083-106.
 7. Steer AC, Carapetis JR. Acute hematogenous osteomyelitis in children: recognition and management. *Paediatr Drugs* 2004;6:333-46.
 8. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004;351:1645-54.
 9. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 2010;65 (Suppl 3):iii11-24.
 10. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Semin Arthritis Rheum* 2009;39:10-7.
 11. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet* 2010;375:846-55.
 12. Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clin Infect Dis* 2001;33 (Suppl 2):S94-106.
 13. Barberán J. Management of infections of osteoarticular prosthesis. *Clin Microbiol Infect* 2006;12 (Suppl 3):93-101.
 14. Widmer AF, Frei R, Rajacic Z, Zimmerli W. Correlation between *in vivo* and *in vitro* efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. *J Infect Dis* 1990;162:96-102.
 15. Darley ES, MacGowan AP. Antibiotic treatment of gram-positive bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:928-35.
 16. Kenny MT, Strates B. Metabolism and pharmacokinetics of the antibiotic rifampin. *Drug Metab Rev* 1981;12:159-218.
 17. Cluzel RA, Lopitiaux S, Sirot J, Rampon S. Rifampicin in the treatment of osteoarticular infections due to staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 1984;13 (Suppl C):23-9.
 18. Rayner C, Munckhof WJ. Antibiotics currently used in the treatment of infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Intern Med J* 2005;35 (Suppl 2):S3-16.
 19. O'Neill AJ, Cove JH, Chopra I. Mutation frequencies for resistance to fusidic acid and rifampicin in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:647-50.
 20. Strausbaugh LJ, Jacobson C, Sewell DL, Potter S, Ward TT. Antimicrobial therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in residents and staff of a Veterans Affairs nursing home care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:151-9.
 21. Kadurugamuwa JL, Sin LV, Yu J, Francis KP, Purchio TF, Contag PR. Noninvasive optical imaging method to evaluate postantibiotic effects on biofilm infection *in vivo*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2283-7.
 22. Fraimow HS. Systemic antimicrobial therapy in osteomyelitis. *Semin Plast Surg* 2009;23:90-9.
 23. Zimmerli W, Frei R, Widmer AF, Rajacic Z. Microbiological tests to predict treatment outcome in experimental device-related infections due to *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:959-67.
 24. Lucet JC, Herrmann M, Rohner P, Auckenthaler R, Waldvogel FA, Lew DP. Treatment of experimental foreign body infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:2312-7.
 25. Saginur R, Stdenis M, Ferris W, Aaron SD, Chan F, Lee C, Ramotar K. Multiple combination bactericidal testing of staphylococcal biofilms from implant-associated infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:55-61.
 26. Perlroth J, Kuo M, Tan J, Bayer AS, Miller LG. Adjunctive use of rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2008;168:805-19.
 27. Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Roiron R, Groulier P, Raoult D. Oral treatment of *Staphylococcus* spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin. *J Antimicrob Chemother* 1997;39: 235-40.
 28. Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Zannier A, Curvale G, Raoult D. Oral rifampin plus ofloxacin for treatment of *Staphylococcus*-infected orthopedic implants. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1214-8.
 29. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA* 1998;279: 1537-41.
 30. Samuel JR, Gould FK. Prosthetic joint infections: single versus combination therapy. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:18-23.
 31. Howden BP, Grayson ML. Dumb and dumber--the potential waste of a useful antistaphylococcal agent: emerging fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2006;42:394-400.
 32. Collignon P, Turnidge J. Fusidic acid *in vitro* activity. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12 (Suppl 2):S45-58.
 33. Turnidge J. Fusidic acid pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12 (Suppl 2):S23-34.
 34. Hierholzer G, Rehn J, Knothe H, Masterson J. Antibiotic therapy of chronic post-traumatic osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 1974;56-B:721-9.
 35. Turnidge J, Collignon P. Resistance to fusidic acid. *Int J*

- Antimicrob Agents 1999;12 (Suppl 2):S35-44.
36. Turnidge J, Grayson ML. Optimum treatment of staphylococcal infections. *Drugs* 1993;45:353-66.
 37. Coombs RR. Fusidic acid in staphylococcal bone and joint infection. *J Antimicrob Chemother* 1990;25 (Suppl B):53-60.
 38. Atkins B, Gottlieb T. Fusidic acid in bone and joint infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12 (Suppl 2):S79-93.
 39. Ernst J. Fucidin treatment of chronic staphylococcal osteitis and osteomyelitis. *Acta Orthop Scand* 1969;40:677.
 40. Coombs RR, Munday AP. Fusidic acid in orthopaedic infections due to coagulase-negative staphylococci. *Curr Med Res Opin* 1985;9:587-90.
 41. Coombs RRH, Mehtar S, Munday AP. Fusidic acid in orthopaedics. *Curr Ther Res Clin Exp* 1987;42:501-8.
 42. Murillo O, Doménech A, Garcia A, Tubau F, Cabellos C, Gudíol F, Ariza J. Efficacy of high doses of levofloxacin in experimental foreign-body infection by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:4011-7.
 43. Schwank S, Rajacic Z, Zimmerli W, Blaser J. Impact of bacterial biofilm formation on *in vitro* and *in vivo* activities of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:895-8.
 44. Rissing JP. Antimicrobial therapy for chronic osteomyelitis in adults: role of the quinolones. *Clin Infect Dis* 1997;25:1327-33.
 45. Jones ME, Critchley IA, Karlowsky JA, Blosser-Middleton RS, Schmitz FJ, Thornsberry C, Sahm DF. *In vitro* activities of novel nonfluorinated quinolones PGE 9262932 and PGE 9509924 against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* with defined mutations in DNA gyrase and topoisomerase IV. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1651-7.
 46. Metzler K, Hansen GM, Hedlin P, Harding E, Drlica K, Blondeau JM. Comparison of minimal inhibitory and mutant prevention drug concentrations of 4 fluoroquinolones against clinical isolates of methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:161-7.
 47. Turnidge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Drugs* 1999;58 (Suppl 2):29-36.
 48. Karamanis EM, Matthaïou DK, Moraitis LI, Falagas ME. Fluoroquinolones versus beta-lactam based regimens for the treatment of osteomyelitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine* 2008;33:E297-304.
 49. Lew DP, Waldvogel FA. Use of quinolones in osteomyelitis and infected orthopaedic prosthesis. *Drugs* 1999;58 (Suppl 2):85-91.
 50. Fong IW, Ledbetter WH, Vandenbroucke AC, Simbul M, Rahm V. Ciprofloxacin concentrations in bone and muscle after oral dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:405-8.
 51. Rimmelé T, Boselli E, Breilh D, Djabarouti S, Bel JC, Guyot R, Saux MC, Allaouchiche B. Diffusion of levofloxacin into bone and synovial tissues. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:533-5.
 52. Dan M, Keynan O, Feldbrin Z, Poch F. Concentrations of moxifloxacin in serum and synovial fluid, and ex vivo bactericidal activity against arthritis-causing pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;48:283-6.
 53. Metallidis S, Topsis D, Nikolaidis J, Alexiadou E, Lazaraki G, Grovaris L, Theodoridou A, Nikolaidis P. Penetration of moxifloxacin and levofloxacin into cancellous and cortical bone in patients undergoing total hip arthroplasty. *J Chemother* 2007;19:682-7.
 54. Metallidis S, Charokopos N, Nikolaidis J, Alexiadou E, Lazaraki G, Koumentaki E, Tsoua A, Theodoridis G, Nikolaidis P. Penetration of moxifloxacin into sternal bone of patients undergoing routine cardiopulmonary bypass surgery. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:428-32.
 55. Malincarne L, Ghebregzabher M, Moretti MV, Egidi AM, Canovari B, Tavolieri G, Francisci D, Cerulli G, Baldelli F. Penetration of moxifloxacin into bone in patients undergoing total knee arthroplasty. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:950-4.
 56. Blumberg HM, Rimland D, Carroll DJ, Terry P, Wachsmuth IK. Rapid development of ciprofloxacin resistance in methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1991;163:1279-85.
 57. Piercy EA, Barbaro D, Luby JP, Mackowiak PA. Ciprofloxacin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:128-30.
 58. Vaudaux P, Francois P, Bisognano C, Schrenzel J, Lew DP. Comparison of levofloxacin, alatrofloxacin, and vancomycin for prophylaxis and treatment of experimental foreign-body-associated infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1503-9.
 59. Murillo O, Pachón ME, Euba G, Verdaguer R, Tubau F, Cabellos C, Cabo J, Gudíol F, Ariza J. Antagonistic effect of rifampin on the efficacy of high-dose levofloxacin in staphylococcal experimental foreign-body infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3681-6.
 60. Kalteis T, Beckmann J, Schröder HJ, Schaumburger J, Linde HJ, Lerch K, Lehn N. Treatment of implant-associated infections with moxifloxacin: an animal study. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:444-8.
 61. Kalteis T, Beckmann J, Schröder HJ, Handel M, Grifka J, Lehn N, Lerch K. Moxifloxacin superior to vancomycin for treatment of bone infections--a study in rats. *Acta Orthop* 2006;77:315-9.
 62. Murillo O, Pachón ME, Euba G, Verdaguer R, Tubau F, Cabellos C, Cabo J, Gudíol F, Ariza J. High doses of levofloxacin vs moxifloxacin against staphylococcal experimental foreign-body infection: the effect of higher MIC-related phar-

- macokinetic parameters on efficacy. *J Infect* 2009;58:220-6.
63. Ozturan KE, Yucel I, Kocoglu E, Cakici H, Guven M. Efficacy of moxifloxacin compared to teicoplanin in the treatment of implant-related chronic osteomyelitis in rats. *J Orthop Res* 2010;28:1368-72.
64. Grossi O, Caillon J, Arvieux C, Jacqueline C, Bugnon D, Potel G, Hamel A. *In vivo* efficacy of moxifloxacin compared with cloxacillin and vancomycin in a *Staphylococcus aureus* rabbit arthritis experimental model. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3401-3.
65. Gentry LO, Rodriguez GG. Oral ciprofloxacin compared with parenteral antibiotics in the treatment of osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:40-3.
66. Segev S, Yaniv I, Haverstock D, Reinhart H. Safety of long-term therapy with ciprofloxacin: data analysis of controlled clinical trials and review. *Clin Infect Dis* 1999;28:299-308.
67. Greenberg RN, Newman MT, Shariaty S, Pectol RW. Ciprofloxacin, lomefloxacin, or levofloxacin as treatment for chronic osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:164-6.
68. Ketterl R, Beckurts T, Stübinger B, Claudi B. Use of ofloxacin in open fractures and in the treatment of post-traumatic osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother* 1988;22 (Suppl C): 159-66.
69. Dellamonica P, Bernard E, Etesse H, Garraffo R, Drugeon HB. Evaluation of pefloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin in the treatment of thirty-nine cases of chronic osteomyelitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:1024-30.
70. San Juan R, Garcia-Reyne A, Caba P, Chaves F, Resines C, Llanos F, López-Medrano F, Lizasoain M, Aguado JM. Safety and efficacy of moxifloxacin monotherapy for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:5161-6.
71. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk--four states, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:1201-5.
72. Smilack JD, Flittie WH, Williams TW Jr. Bone concentrations of antimicrobial agents after parenteral administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1976;9:169-71.
73. Rodriguez W, Ross S, Khan W, McKay D, Moskowitz P. Clindamycin in the treatment of osteomyelitis in children: a report of 29 cases. *Am J Dis Child* 1977;131:1088-93.
74. Berger SA, Barza M, Haheer J, McFarland JJ, Louie S, Kane A. Penetration of clindamycin into decubitus ulcers. *Antimicrob Agents Chemother* 1978;14:498-9.
75. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sörgel F. Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:89-124.
76. Norden CW, Shinnors E, Niederriter K. Clindamycin treatment of experimental chronic osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 1986;153:956-9.
77. Levin TP, Suh B, Axelrod P, Truant AL, Fekete T. Potential clindamycin resistance in clindamycin-susceptible, erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus*: report of a clinical failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1222-4.
78. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance *In vitro*. *Clin Infect Dis* 2003;37:1257-60.
79. Drinkovic D, Fuller ER, Shore KP, Holland DJ, Ellis-Pegler R. Clindamycin treatment of *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:315-6.
80. Kaplan SL, Mason EO Jr, Feigin RD. Clindamycin versus nafcillin or methicillin in the treatment of *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children. *South Med J* 1982;75:138-42.
81. Gemmell CG, Edwards DI, Fraiese AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE; Joint Working Party of the British Society for Joint Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and Infection Control Nurses Association. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:589-608.
82. Xue IB, Davey PG, Phillips G. Variation in postantibiotic effect of clindamycin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and implications for dosing of patients with osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1403-7.
83. Geddes AM, Dwyer NS, Ball AP, Amos RS. Clindamycin in bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother* 1977;3: 501-7.
84. Pontifex AH, McNaught DR. The treatment of chronic osteomyelitis with clindamycin. *Can Med Assoc J* 1973;109:105-7.
85. Martínez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K, Hammerman W, Mason EO Jr, Kaplan SL. Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:701-6.
86. Toma MB, Smith KM, Martin CA, Rapp RP. Pharmacokinetic considerations in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *Orthopedics* 2006;29: 497-501.
87. Grim SA, Rapp RP, Martin CA, Evans ME. Trimethoprim-sulfamethoxazole as a viable treatment option for infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmacotherapy* 2005;25:253-64.
88. Smilack JD. Trimethoprim-sulfamethoxazole. *Mayo Clin Proc* 1999;74:730-4.

89. Libecco JA, Powell KR. Trimethoprim/sulfamethoxazole: clinical update. *Pediatr Rev* 2004;25:375-80.
90. Masters PA, O'Bryan TA, Zurlo J, Miller DQ, Joshi N. Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited. *Arch Intern Med* 2003;163:402-10.
91. Saux MC, Le Rebeller A, Leng B, Mintrosse J. Bone diffusion of trimethoprim and sulfamethoxazole high pressure liquid chromatography (HPLC) (author's transl). *Pathol Biol (Paris)* 1982;30:385-8.
92. Sattar MA, Cawley MI, Holt JE, Sankey MG, Kaye CM. The penetration of trimethoprim and sulphamethoxazole into synovial fluid. *J Antimicrob Chemother* 1983;12:229-33.
93. Norden CW, Keleti E. Treatment of experimental staphylococcal osteomyelitis with rifampin and trimethoprim, alone and in combination. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;17:591-4.
94. Garau J, Bouza E, Chastre J, Gudiol F, Harbarth S. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:125-36.
95. Adra M, Lawrence KR. Trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of severe *Staphylococcus aureus* infections. *Ann Pharmacother* 2004;38:338-41.
96. Craven JL, Pugsley DJ, Blowers R. Trimethoprim-sulphamethoxazole in acute osteomyelitis due to penicillin-resistant staphylococci in Uganda. *Br Med J* 1970;3:201-3.
97. Proctor RA. Role of folate antagonists in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46:584-93.
98. Bajpai J, Chaturvedi SN, Khanuja SP. Chemotherapy of acute bone and joint infections. *Int Surg* 1977;62:172-4.
99. Yeldandi V, Strodtman R, Lentino JR. *In-vitro* and *in-vivo* studies of trimethoprim-sulphamethoxazole against multiple resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:873-80.
100. Stein A, Bataille JF, Drancourt M, Curvale G, Argenson JN, Groulier P, Raoult D. Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus*-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3086-91.
101. Ruhe JJ, Monson T, Bradsher RW, Menon A. Use of long-acting tetracyclines for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2005;40:1429-34.
102. Minuth JN, Holmes TM, Musher DM. Activity of tetracycline, doxycycline, and minocycline against methicillin-susceptible and -resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1974;6:411-4.
103. Jonas M, Cunha BA. Minocycline. *Ther Drug Monit* 1982;4:137-45.
104. Dornbusch K. The detection of doxycycline activity in human bone. *Scand J Infect Dis Suppl* 1976;47-53.
105. Gnarpe H, Dornbusch K, Hagg O. Doxycycline concentration levels in bone, soft tissue and serum after intravenous infusion of doxycycline. A clinical study. *Scand J Infect Dis Suppl* 1976;54-7.
106. Preininger RE. Treatment of chronic staphylococcal osteomyelitis with minocycline hydrochloride: a case report. *Curr Ther Res Clin Exp* 1973;15:578-80.
107. Yuk JH, Dignani MC, Harris RL, Bradshaw MW, Williams TW, Jr. Minocycline as an alternative antistaphylococcal agent. *Rev Infect Dis* 1991;13:1023-4.
108. Dasgupta MK, Shishido H, Salama S, Singh R, Larabie M, Micetich RG. The effects of macrolide and quinolone antibiotics in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bio-film growth. *Adv Perit Dial* 1997;13:214-7.
109. Sorensen TS, Colding H, Schroeder E, Rosdahl VT. The penetration of cefazolin, erythromycin and methicillin into human bone tissue. *Acta Orthop Scand* 1978;49:549-53.
110. Grayson ML. Kucers' The Use of Antibiotics. 6th ed: London: Hodder Arnold; 2010;751-69.
111. Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990;25 (Suppl A):73-82.
112. Girard AE, Girard D, English AR, Gootz TD, Cimochowski CR, Faiella JA, Haskell SL, Retsema JA. Pharmacokinetic and *In vivo* studies with azithromycin (CP-62,993), a new macrolide with an extended half-life and excellent tissue distribution. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1948-54.
113. Lode H. The pharmacokinetics of azithromycin and their clinical significance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:807-12.
114. Malizia T, Batoni G, Ghelardi E, Baschiera F, Graziani F, Blandizzi C, Gabriele M, Campa M, Del Tacca M, Senesi S. Interaction between piroxicam and azithromycin during distribution to human periodontal tissues. *J Periodontol* 2001;72:1151-6.
115. O'Reilly T, Kunz S, Sande E, Zak O, Sande MA, Tauber MG. Relationship between antibiotic concentration in bone and efficacy of treatment of staphylococcal osteomyelitis in rats: azithromycin compared with clindamycin and rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2693-7.
116. Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000;59:815-27; discussion 828.
117. Green SL, Maddox JC, Huttenbach ED. Linezolid and reversible myelosuppression. *JAMA* 2001;285:1291.
118. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, Kuter DJ. Hematologic effects of linezolid: Summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2723-6.
119. Falagas ME, Siempos II, Papagelopoulos PJ, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of adults with bone and joint infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:233-9.

120. Rho JP, Sia IG, Crum BA, Dekutoski MB, Trousdale RT. Linezolid-associated peripheral neuropathy. *Mayo Clin Proc* 2004;79:927-30.
121. Lovering AM, Zhang J, Bannister GC, Lankester BJ, Brown JH, Narendra G, MacGowan AP. Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:73-7.
122. Rana B, Butcher I, Grigoris P, Murnaghan C, Seaton RA, Tobin CM. Linezolid penetration into osteo-articular tissues. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:747-50.
123. Kutscha-Lissberg F, Hebler U, Muhr G, Koller M. Linezolid penetration into bone and joint tissues infected with methicillin-resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3964-6.
124. Traunmuller F, Schintler MV, Spendel S, Popovic M, Mauric O, Scharnagl E, Joukhadar C. Linezolid concentrations in infected soft tissue and bone following repetitive doses in diabetic patients with bacterial foot infections. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:84-6.
125. Grohs P, Kitzis MD, Gutmann L. *In vitro* bactericidal activities of linezolid in combination with vancomycin, gentamicin, ciprofloxacin, fusidic acid, and rifampin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:418-20.
126. Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, Miegerville AF, Donnio PY, Bugnon D, Potel G. *In vitro* activity of linezolid alone and in combination with gentamicin, vancomycin or rifampicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by time-kill curve methods. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:857-64.
127. Patel R, Piper KE, Rouse MS, Steckelberg JM. Linezolid therapy of *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3438-40.
128. Calhoun JH, Stevens CM, Stevens J, Mader J. Comparative evaluation of vancomycin and linezolid, a novel oxazolidinone, in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis-studies with a rabbit model. Paper presented at: Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons; Dallas, USA; February 13-17, 2002;42.
129. Vergidis P, Rouse MS, Euba G, Karau MJ, Schmidt SM, Mandrekar JN, Steckelberg JM, Patel R. Treatment with linezolid or vancomycin in combination with rifampin is effective in an animal model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* foreign body osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1182-6.
130. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis*. 2003;36:159-68.
131. Razonable RR, Osmon DR, Steckelberg JM. Linezolid therapy for orthopedic infections. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:1137-44.
132. Rayner CR, Baddour LM, Birmingham MC, Norden C, Meagher AK, Schentag JJ. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. *Infection*. 2004;32:8-14.
133. Bassetti M, Vitale F, Melica G, Righi E, Di Biagio A, Molfetta L, Pipino F, Cruciani M, Bassetti D. Linezolid in the treatment of Gram-positive prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:387-90.
134. Aneziokoro CO, Cannon JP, Pachucki CT, Lentino JR. The effectiveness and safety of oral linezolid for the primary and secondary treatment of osteomyelitis. *J Chemother* 2005;17:643-50.
135. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Beltrand E, Caillaux M, Migaud H, Mouton Y. Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid treatment for chronic osteomyelitis: a retrospective study. *Clin Ther* 2006;28:1155-63.
136. Rao N, Hamilton CW. Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: a prospective case series. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:173-9.
137. Lu PL, Wang JT, Chen CJ, Chen WC, Chen TC, Hwang YC, Chang SC. Compassionate use of linezolid for adult Taiwanese patients with bone and joint infections. *Chemotherapy* 2010;56:429-35.
138. Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, Fuller A, du Cros P, Grabsch EA, Roberts SA, Robson J, Read K, Bak N, Hurley J, Johnson PD, Morris AJ, Mayall BC, Grayson ML. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* 2004;38:521-8.
139. Ferry T, Uckay I, Vaudaux P, Francois P, Schrenzel J, Harbarth S, Laurent F, Bernard L, Vandenesch F, Etienne J, Hoffmeyer P, Lew D. Risk factors for treatment failure in orthopedic device-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:171-80.
140. Neu HC. Synergy and antagonism of combinations with quinolones. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:255-61.
141. Kaatz GW, Seo SM, Barriere SL, Albrecht LM, Rybak MJ. Ciprofloxacin and rifampin, alone and in combination, for therapy of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1184-7.
142. Roder BL, Gutschik E. In-vitro activity of ciprofloxacin combined with either fusidic acid or rifampicin against *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:347-52.
143. Goldstein EJ, Citron DM, Warren YA, Tyrrell KL, Rybak MJ. Virulence characteristics of community-associated *Staphylococcus aureus* and *In vitro* activities of moxifloxacin alone and in combination against community-associated and healthcare-associated methicillin-resistant and -suscep-

- tible *S. aureus*. J Med Microbiol 2008;57:452-6.
144. Dworkin R, Modin G, Kunz S, Rich R, Zak O, Sande M. Comparative efficacies of ciprofloxacin, pefloxacin, and vancomycin in combination with rifampin in a rat model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* chronic osteomyelitis. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:1014-6.
 145. Henry NK, Rouse MS, Whitesell AL, McConnell ME, Wilson WR. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis with ciprofloxacin or vancomycin alone or in combination with rifampin. Am J Med 1987;82:73-5.
 146. Pavoni GL, Giannella M, Falcone M, Scorzolini L, Liberatore M, Carlesimo B, Serra P, Venditti M. Conservative medical therapy of prosthetic joint infections: retrospective analysis of an 8-year experience. Clin Microbiol Infect 2004;10:831-7.
 147. Berdal JE, Skramm I, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Bjornholt JV. Use of rifampicin and ciprofloxacin combination therapy after surgical debridement in the treatment of early manifestation prosthetic joint infections. Clin Microbiol Infect 2005;11:843-5.
 148. Laffer RR, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre. Clin Microbiol Infect 2006;12:433-9.
 149. Barberan J, Aguilar L, Carroquino G, Gimenez MJ, Sanchez B, Martinez D, Prieto J. Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. Am J Med 2006;119:993 e7-10.
 150. Barberan J, Aguilar L, Gimenez MJ, Carroquino G, Granizo JJ, Prieto J. Levofloxacin plus rifampicin conservative treatment of 25 early staphylococcal infections of osteosynthetic devices for rigid internal fixation. Int J Antimicrob Agents 2008;32:154-7.
 151. Soriano A, Garcia S, Bori G, Almela M, Gallart X, Macule F, Sierra J, Martinez JA, Suso S, Mensa J. Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. Clin Microbiol Infect 2006;12:930-3.
 152. Viale P, Furlanut M, Scudeller L, Pavan F, Negri C, Crapis M, Zamparini E, Zuiani C, Cristini F, Pea F. Treatment of pyogenic (non-tuberculous) spondylodiscitis with tailored high-dose levofloxacin plus rifampicin. Int J Antimicrob Agents 2009;33:379-82.
 153. Senneville E, Yazdanpanah Y, Cazaubiel M, Cordonnier M, Valette M, Beltrand E, Khazarjian A, Maulin L, Alfandari S, Caillaux M, Dubreuil L, Mouton Y. Rifampicin-ofloxacin oral regimen for the treatment of mild to moderate diabetic foot osteomyelitis. J Antimicrob Chemother 2001;48:927-30.
 154. Schrenzel J, Harbarth S, Schockmel G, Genne D, Bregenzer T, Flueckiger U, Petignat C, Jacobs F, Francioli P, Zimmerli W, Lew DP. A randomized clinical trial to compare fleroxacin-rifampicin with flucloxacillin or vancomycin for the treatment of staphylococcal infection. Clin Infect Dis. 2004;39:1285-92.
 155. Frippiat F, Meunier F, Derue G. Place of newer quinolones and rifampicin in the treatment of Gram-positive bone and joint infections. J Antimicrob Chemother 2004;54:1158; author reply 9.
 156. Drugeon HB, Caillon J, Juvin ME. In-vitro antibacterial activity of fusidic acid alone and in combination with other antibiotics against methicillin-sensitive and -resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1994;34:899-907.
 157. Cox RA, Mallaghan C, Conquest C, King J. Epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: controlling the spread outside hospital. J Hosp Infect 1995;29:107-19.
 158. Aboltins CA, Page MA, Buising KL, Jenney AW, Daffy JR, Choong PF, Stanley PA. Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. Clin Microbiol Infect 2007;13:586-91.
 159. Torda AJ, Gottlieb T, Bradbury R. Pyogenic vertebral osteomyelitis: analysis of 20 cases and review. Clin Infect Dis 1995;20:320-8.
 160. Donaldson AD, Chan RC, Gosbell IB. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in bone and joint infections: development of rifampicin resistance. Med J Aust 2006;184:196.
 161. Alvarez S, DeMaria A, Jr., Kulkarni R, Klein JO, McCabe WR. Interactions of rifampin and trimethoprim *In vitro*. Rev Infect Dis 1982;4:390-401.
 162. Kaka AS, Rueda AM, Shelburne SA, 3rd, Hulten K, Hamill RJ, Musher DM. Bactericidal activity of orally available agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2006;58:680-3.
 163. Kerry DW, Hamilton-Miller JM, Brumfitt W. Trimethoprim and rifampicin: *In vitro* activities separately and in combination. J Antimicrob Chemother 1975;1:417-27.
 164. Harvey RJ. Antagonistic interaction of rifampicin and trimethoprim. J Antimicrob Chemother 1978;4:315-27.
 165. Gruneberg RN, Emmerson AM. Prevention of emergence of bacterial resistance by combination of two antibiotics: rifampicin and trimethoprim. J Antimicrob Chemother 1980;6:349-56.
 166. Mandell GL, Moorman DR. Treatment of experimental staphylococcal infections: effect of rifampin alone and in combination on development of rifampin resistance. Antimicrob Agents Chemother 1980;17:658-62.
 167. Zander J, Besier S, Ackermann H, Wichelhaus TA. Synergistic antimicrobial activities of folic acid antagonists and nucleoside analogs. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:1226-31.
 168. Zander J, Besier S, Faetke S, Saum SH, Muller V, Wichelhaus

- TA. Antimicrobial activities of trimethoprim/sulfamethoxazole, 5-iodo-2'-deoxyuridine and rifampicin against *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:562-5.
169. Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. *Clin Infect Dis* 1998;27:711-3.
170. Euba G, Murillo O, Fernandez-Sabe N, Mascaro J, Cabo J, Perez A, Tubau F, Verdaguer R, Gudiol F, Ariza J. Long-term follow-up trial of oral rifampin-cotrimoxazole combination versus intravenous cloxacillin in treatment of chronic staphylococcal osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2672-6.
171. Nguyen S, Pasquet A, Legout L, Beltrand E, Dubreuil L, Migaud H, Yazdanpanah Y, Senneville E. Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:1163-9.
172. Zimmerli W, Ochsner PE. Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection* 2003;31:99-108.
173. Grimprel E, Lorrot M, Haas H, Pinquier D, Perez N, Ferroni A, Cohen R; Paediatric Infectious Diseases Group of the French Society of Paediatrics (GPIP). Osteoarticular infections: therapeutic proposals of the Paediatric Infectious Diseases Group of the French Society of Paediatrics (GPIP). *Arch Pediatr* 2008;15 (Suppl 2):S74-80.
174. Watanakunakorn C. Effects of clindamycin in combination with rifampicin on clindamycin-susceptible and clindamycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1985;16:335-9.
175. Arditi M, Yolgev R. *In vitro* interaction between rifampin and clindamycin against pathogenic coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:245-7.
176. Rybak MJ, McGrath BJ. Combination antimicrobial therapy for bacterial infections. Guidelines for the clinician. *Drugs* 1996;52:390-405.
177. Monzon M, Oteiza C, Leiva J, Amorena B. Synergy of different antibiotic combinations in biofilms of *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:793-801.
178. Segreti J, Gvazdinskas LC, Trenholme GM. *In vitro* activity of minocycline and rifampin against staphylococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989;12:253-5.
179. Yourassowsky E, van der Linden MP, Lismont MJ, Crokaert F. Combination of minocycline and rifampicin against methicillin- and gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Pathol* 1981;34:559-63.
180. Isiklar ZU, Darouiche RO, Landon GC, Beck T. Efficacy of antibiotics alone for orthopaedic device related infections. *Clin Orthop Relat Res* 1996;184-9.
181. Haas DW, McAndrew MP. Bacterial osteomyelitis in adults: evolving considerations in diagnosis and treatment. *Am J Med* 1996;101:550-61.
182. Calhoun JH, Stevens CM, Stevens J, Mader J. Comparative evaluation of vancomycin and linezolid, a novel oxazolidinone, in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis—studies with a rabbit model. Paper presented at: Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons; Dallas, USA; February 13-17, 2002;42.
183. Norden CW, Fierer J, Bryant RE. Chronic staphylococcal osteomyelitis: treatment with regimens containing rifampin. *Rev Infect Dis* 1983;5 (Suppl 3):S495-501.
184. Littlewood-Evans AJ, Hattenberger M, Zak O, O'Reilly T. Effect of combination therapy of rifampicin and azithromycin on TNF levels during a rat model of chronic osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:493-8.
185. Shirtliff ME, Mader JT, Calhoun J. Oral rifampin plus azithromycin or clarithromycin to treat osteomyelitis in rabbits. *Clin Orthop Relat Res* 1999;229-36.
186. Murillo O, Domenech A, Euba G, Verdaguer R, Tubau F, Cabo J, Cabellos C, Gudiol F, Ariza J. Efficacy of linezolid alone and in combination with rifampin in staphylococcal experimental foreign-body infection. *J Infect* 2008;57:229-35.
187. Baldoni D, Haschke M, Rajacic Z, Zimmerli W, Trampuz A. Linezolid alone or combined with rifampin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in experimental foreign-body infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1142-8.
188. Legout L, Valette M, Dezeque H, Nguyen S, Lemaire X, Loiez C, Caillaux M, Beltrand E, Dubreuil L, Yazdanpanah Y, Migaud H, Senneville E. Tolerability of prolonged linezolid therapy in bone and joint infection: protective effect of rifampicin on the occurrence of anaemia? *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2224-30.
189. Soriano A, Ortega M, Garcia S, Penarroja G, Bove A, Marcos M, Martinez JC, Martinez JA, Mensa J. Comparative study of the effects of pyridoxine, rifampin, and renal function on hematological adverse events induced by linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2559-63.
190. Leonard SN, Kaatz GW, Rucker LR, Rybak MJ. Synergy between gemifloxacin and trimethoprim/sulfamethoxazole against community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1305-10.
191. HYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Reynaud%20AE%22%5BAuthor%5D>" Reynaud AE, HYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Espaze%20EP%22%5BAuthor%5D>" Espaze EP, HYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Coste-Burel%20M%22%5BAuthor%5D>" Coste-Burel M, HYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Richet%20H%22%5BAuthor%5D>" Richet H. In vitro kinetics of the

- activity of fusidic acid and fluoroquinolones combinations against staphylococci according to methicillin-resistance phenotype. Implications for the treatment of osteoarticular infections. *Pathol Biol (Paris)* 1992;40:466-70.
192. Ertek M, Yazgi H, Erol S, Altoparlak U. Demonstration of *In vitro* antagonism between fusidic acid and quinolones. *J Int Med Res* 2002;30:525-8.
193. Learmonth ID, Dall G, Pollock DJ. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children. A simple approach to treatment. *S Afr Med J* 1984;65:117-20.
194. Jones NS, Anderson DJ, Stiles PJ. Osteomyelitis in a general hospital. A five-year study showing an increase in subacute osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 1987;69:779-83.
195. Humble MW. Imported methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a case report. *N Z Med J* 1976;84:476-8.