

特別專題

第五代頭孢菌素在多重抗藥性社區性肺炎治療的應用

廖俊星¹、Asok Kurup²

¹ 亞東紀念醫院, 臺北, 台灣

² Mount Elizabeth Medical Centre, Mount Elizabeth, Singapore

壹、肺炎的流行病學

Streptococcus pneumoniae(肺炎鏈球菌, 又名 pneumococcus) 是呼吸道、橫膈膜以上部位感染的常見病原菌, 根據台灣疾病管制署 (Control Disease Center, CDC) 統計, pneumococcus 在醫院內發生比例分別在 65 歲以上老年人及 5 歲以下幼童最高, 但台灣肺炎鏈球菌產生抗藥性的問題日益嚴重, 對 Erythromycin 或 Penicillin 有抗藥性的 S.pneumoniae 以腦膜炎標準比例高達八成¹, 而抗藥性也和肺炎鏈球菌疫苗有重要關聯性, 2001 年開始提供的七價肺炎鏈球菌疫苗因為沒有涵蓋血清型 19A 菌株, 因此對 Ceftriaxone

感受性低的 19A 菌株感染案例逐年攀升, 約有二~三成的菌株有抗藥性²。目前第三代頭孢子抗生素 Ceftriaxone, Cefotaxime 是治療社區性肺炎 (Community Acquired Pneumonia, 以下簡稱 CAP) 的主力, 其感受性 (susceptibility) 依不同適應症有不同標準如 (表一); 另外一個治療社區性肺炎的藥品 Fluoroquinolone (以下簡稱 FLQ) 在 TIST study 中也顯示 FLQ 的感受性逐年降低³, 亞東醫院的院內統計資料顯示加護病房 S.pneumoniae 對 Ceftriaxone 和 FLQ 的藥物敏感性分別只有 74% 和 87%, 以下兩個案例說明現今臨床面臨的抗藥性問題:

	Sensitive(S)	Intermediate(I)	Resistant(R)
Meningitis			
Penicillin	≤ 0.06	0.1-1.0	≥ 2.0
Ceftriaxone	≤ 0.5		≥ 2.0
Pneumonia			
Penicillin	≤ 1	2	≥ 4
Ceftriaxone	≤ 1		≥ 4

表一 .S.pneumoniae 對抗生素的感受性標準

通訊作者: 廖俊星 醫師

電話: 02-8966-7000

地址: 220 新北市板橋區南雅南路二段 21 號

案例一是 68 歲女性切除肺癌後持續發燒三天，使用 Ceftriaxone 並無改善，血液培養是 *S.pneumoniae*，後來用 Vancomycin+FLQ 才緩解，案例二是一患有冠心病及食道癌的 60 歲男性，因發燒而開立 Augmentin(Amoxicillin trihydrate + Clavulanate potassium)，三天後因呼吸衰竭而插管並改用 Piperacillin/Tazobactam，但兩天後仍不治，此病人的菌種培養是 *S.pneumoniae* 15C，藥物敏感測試顯示 Ceftriaxone 最小抑菌濃度 (Minimum inhibitory concentration, 簡稱 MIC) 屬於 Intermediate、Penicillin MIC=2，看似容易對付的菌種但藥物卻沒有發揮預期療效，因此目前嚴重的 CAP 常會併用 Cefotriaxone+FLQ 治療，有時甚至會加上 Vancomycin。

貳、Ceftaroline 的臨床療效證據

但隨著 Ceftaroline 的上市我們有了新選擇和新希望，因為 Ceftaroline 對 β -lactam 有抗藥性的肺炎鏈球菌 PRSP(Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*) 有效，PRSP 其抗藥性來自於細菌改變藥物作用的標的 PBP(Penicillin binding protein)，而 Ceftaroline 對於改變的 PBP 具有高特定親和性，體外試驗 (In vitro) 顯示針對社區性肺炎常見致病菌如 *S.pneumoniae* 和 *Klebsiella.pneumoniae*，Ceftaroline 在濃度很低的情況下就有效，至於院內感染常見的 ESBL(Extended-spectrum β -lactamases) 腸內菌或綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 其敏感性變異較大⁴。2019 年研究統計發現亞太地區的多重抗藥性肺炎鏈球菌比例為全

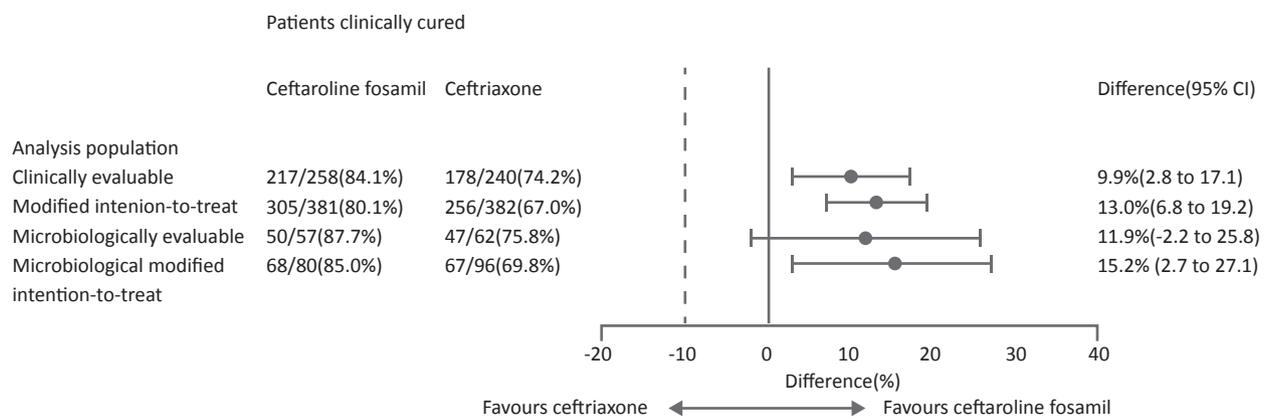
球最高，Ceftriaxone 的感受性只有 68%，而 Ceftaroline 目前有 98.7%⁵。

除了在體外試驗活性看到 Ceftaroline 效果，臨床試驗也提供許多證據，最早是由 2010 FOCUS study⁶ 做了兩個非劣性的臨床試驗，主要終點事件是臨床治癒率，結果是點估計偏向 Ceftaroline 組有較好療效，但都未達到統計上顯著差異，不過 2015 年針對亞洲族群社區性肺炎做的第三期臨床試驗 Asia-CAP(表二)⁷，在亞洲的肺炎鏈球菌抗藥性問題比歐美較高的背景下，Ceftaroline 在臨床治癒率顯著優於 Ceftriaxone，次族群分析中年紀 ≥ 65 歲組和先前未暴露過抗生素的病人有顯著較高的臨床治癒率。綜合以上療效證據 Ceftaroline 獲得台灣治療社區性肺炎的健保給付，給付範圍包括：

1. 先前使用第一線抗生素失敗
2. 經確認培養之菌種對第一線抗生素無效

另外，很多醫師也常困擾於流感肺炎合併 MRSA 感染若單用 Vancomycin 是否足夠？美國有一篇觀察性研究分析 18 歲以下加護病房流感重症個案⁸，死亡組 11 人中 8 人只單用 Vancomycin，而存活組 18 人中 14 人是 Vancomycin 合併 Ceftaroline 或 Clindamycin，因此研究認為單用 Vancomycin 治療流感合併 MRSA 感染可能是不夠好。但這篇研究受限於樣本數小、非隨機分派，因此有些干擾因子如臨床照護的品質不一可能導致偏差，且本篇結果也不一定直接適用在台灣，如 Clindamycin 在台灣抗藥性高無法用在治療肺炎，因此除了藥物選擇外還有本土的問題及挑戰待解決。

Asia CAP, 2015					
Design	Double blind RCT, 10% non-inferiority design				
Countries	China(39%), India(26%), South Korea(19%), Taiwan(7%), Vietnam(9%)				
Intervention	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Experiment group</th> <th>Control group</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ceftaroline 600 mg Q12H</td> <td>Ceftriaxone 2 g Q24H</td> </tr> </tbody> </table>	Experiment group	Control group	Ceftaroline 600 mg Q12H	Ceftriaxone 2 g Q24H
Experiment group	Control group				
Ceftaroline 600 mg Q12H	Ceftriaxone 2 g Q24H				
Inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Age \geq 18 years • Radiographically confirmed pneumonia • Acute illness (duration 7 days) with \geq 3 clinical symptoms of pneumonia • PORT risk class III/IV requiring hospitalization and IV antibiotics 				
Endpoints	Clinical cure rate at test of cure (8-15 days after and of treatment) Clinical cure rate at late follow-up (21-35 days after and of treatment)				
Results	Ceftaroline 600 mg Q12 h was superior to ceftriaxone 2 g Q24H in the clinical evaluable population				



Safety	No significant difference
--------	---------------------------

表二 .Ceftaroline 在亞洲肺炎病人的臨床試驗⁷

BIOMEDICINE JOURNAL

參、小結

台灣推動施打疫苗預防肺炎的同時，也使菌種的流行病學改變，肺炎鏈球菌對於第三代頭孢子抗生素和 FLQ 的抗藥性比例越來越高，而目前臨床試驗結果顯示單用 Ceftaroline 可以對付這些菌株，針對嚴重社區性肺炎個案提供除了併用 Ceftriaxone +FLQ ±Vancomycin 外一個新的選項，此外，使用單一藥品也較能避免藥品交互作用，不過是否能使用於 MRSA 肺炎仍未有足夠證據支持，還需等待大型研究來回答。

抗生素是所有醫師的重要武器，因此無論是新抗生素或舊抗生素都應謹慎地使用，針對菌種、適應症及病人特性給予最合適的療程，以下將簡介 Ceftaroline 及其在新加坡使用的真實世界治療案例 (real world evidence)。

肆、肺炎的治療

首先從一個肺炎案例簡要說明治療肺炎的重要性，有一位 34 歲男性過去病史有酒癮及憂鬱症，到曼谷旅遊回國後開始發燒、寒顫，並且咳嗽有黃痰，兩週仍尚未痊癒甚至出現意識混亂的症狀及敗血性休克，從胸部 X 光看到雙側肺炎，菌種培養為 *Streptococcus pneumoniae* (肺炎鏈球菌，又名 pneumococcus)，診斷為肺炎敗血症合併菌血症、膿瘍，最後因急性呼吸窘迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 而裝上葉克膜，但病人最後仍不治。由此案例看出 *S. pneumoniae* 是危險且會致命的，而此菌種又是在亞洲地區社區性肺炎 (Community-acquired pneumonia, 簡稱 CAP) 的主要致病菌，每年奪走約一百萬人的性命⁹，隨著近年亞洲地區抗藥性比例越來越高¹⁰，也增加了住院病人的肺炎死亡率。

病人表徵	Postma et al, 2015	IDSA, 2007
門診、無共病		<ul style="list-style-type: none"> • Macrolides • Doxycycline
有共病 (慢性心臟、肺、肝、腎病，糖尿病、酒癮、惡性腫瘤、無脾症)，過去 90 天曾暴露抗生素，或具其他抗藥性感染風險因子	<ul style="list-style-type: none"> • 單用 β-lactam • β-lactam+macrolide • 單用 Fluoroquinolones 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoroquinolones (Moxifloxacin, Levofloxacin), • β-lactam (1 g Amoxicillin TID) • Amoxicillin/clavulanate (2 g BID) • Ceftriaxone, Cefuroxime (500 mg BID) +macrolide/doxycycline
住院病人		<ul style="list-style-type: none"> • β-lactam (Ceftraxone/ Cefotaxime) +macrolide/ Fluoroquinolones

表三．非重症 CAP 經驗性抗生素治療指引

根據 2015 年 Postma 等人在新英格蘭醫學期刊發表的成人社區性肺炎的抗生素治療研究¹¹，若是非重症的 CAP 病人，經驗性抗生素 (empirical therapy) 單獨使用 β -lactam 類或是 β -lactam 併用 macrolides，或是單獨使用 Fluoroquinolone (簡稱 FLQ)，三組比較其效果皆達不劣性，而這建議也與美國感染疾病醫學會 (Infectious Disease Society of America, IDSA) 提供的治療指引一致¹² (表三)，但究竟要單用 FLQ 還是併用 β -lactam 與 macrolides 仍是未解的疑問，在 2011 年 Caballero 等人的研究¹³ 顯示 FLQ 雖轉換用藥劑型較方便例如注射→口服，但 FLQ 有許多令人擔憂的副作用例如肌腱毒性、周邊神經毒性、重症肌無力等，尤其影響軟骨發育不利小孩使用。

伍、Ceftaroline 在社區性肺炎 (CAP) 的臨床療效試驗證據

Ceftaroline 是一個注射型的第五代頭孢子抗生素，屬於 β -lactam 家族中的一員，機轉是抑制細菌細胞壁合成，抗菌譜包含了常見的革蘭氏陽性菌和陰性菌 (表四) 之外，對 β -lactam 有抗藥性的 PRSP (Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*) 也有效，因其抗藥性是來自於細菌改變藥物作用的標的 PBP (Penicillin binding protein)，而 Ceftaroline 藉由對於 PBP 高特定親和性而抑制細胞壁合成，半數抑菌濃度 (half maximal inhibitory concentration, IC_{50}) 0.17 μ g/ml 就能達到效果。另外，Ceftaroline 在體外實驗 (In vitro) 顯示也能對抗 MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 菌株，

G(+)	G(-)
• <i>Streptococcus pneumoniae</i>	• <i>Escherichia coli</i>
• <i>Staphylococcus aureus</i>	• <i>Haemophilus influenzae</i>
	• <i>Haemophilus parainfluenzae</i>
	• <i>Klebsiella pneumoniae</i>

表四 .Ceftaroline 抗菌譜

MRSA 對 β -lactam 的抗藥性源於細菌 PBP₂ 突變成 PBP_{2a}，但 Ceftaroline 對於 PBP_{2a} 也具有高親和性，使藥物可以有效抑制 MRSA。

在 In vitro 實驗中 Ceftaroline 對付 *S.pneumoniae* 效果比 Ceftriaxone 好¹⁴；另外，Ceftaroline 屬於時間依賴性 (Time-dependent) 的抗生素，意即藥物血中濃度應有 40-50% 時間其濃度大於最小抑菌濃度 (Minimum inhibitory concentration, 簡稱 MIC) 才能有效對抗 *S.pneumoniae* 和 *S.aureus*¹⁵，透過藥物動力學研究顯示 Ceftaroline 在 600 mg Q12H 的頻次劑量下，治療 *S.pneumoniae* 有 100% 的時間其濃度大於 MIC，對於金黃色葡萄球菌有 67% 的時間其濃度大於 MIC，且 Ceftaroline 的肺部組織穿透力佳，能有效抵達感染部位發揮作用¹⁶。

除了體外試驗活性，臨床療效自 FOCUS study 6 確立了 Ceftaroline 治療社區性肺炎病人的地位，FOCUS 為兩個第三期、多國多中心的隨機雙盲臨床試驗 FOCUS1&FOCUS2 的合併分析，共收入 1,240 位社區性肺炎病人，嚴

重程度 PORT(Pneumonia Patient Outcomes Research Team) risk class III, IV 才能進入試驗，排除加護病房或門診口服抗生素病人，疑似為 MRSA 菌株感染者也會被排除；實驗組為 Ceftaroline 600 mg Q12H，對照組為 Ceftriaxone 1 g Q24H，採 10% 非劣性研究設計，試驗終點為臨床治癒率 (Clinical cure rate)。分析結果顯示兩試驗病人基本特性相似，整合兩試驗病人後無論在 clinical evaluable 或是 modified intention to treat evaluable (MITTE) 的治癒率，Ceftaroline 都不劣於 Ceftriaxone，並達到預設之不劣性標準；依病原菌分層分析或是年紀、共病的次群組分析也看到同樣的趨勢：Ceftaroline 的治癒率點估計高於 Ceftriaxone 但並未達統計顯著性；兩組在不良反應發生率上並沒有差異，發生率最高的不良事件為腹瀉 (發生率 3.1%)⁶。Zhong 等人⁷ 2015 年在 Lancet infectious disease 發表了一篇亞洲 CAP 病人使用 Ceftaroline 的療效研究，其結果指出亞洲社區性肺炎病人使用 Ceftaroline 臨床治癒率優於對照組 Ceftriaxone 2 g Q24H。

但臨床試驗嚴格的條件使藥品療效與真實世界中的效果往往有落差，因此 CAPTURE registry 是美國針對上市後使用 Ceftaroline 的回溯性資料登記檔，目的是追蹤真實世界療效及不良反應，研究被臨床試驗排除的病人們使用藥品的反應，從 2011-2013 年收集了 398 位病人，分析結果指出不管是腎功能不全、有共病 (結構性肺病、心衰竭、中風)、重症病人使用 Ceftaroline 皆有近 80-90% 治癒率，整體治癒率達到 79%¹⁷。因此，對於臨床醫師而言，重要的是判斷病人是否可能帶有抗藥性的 S.pneumoniae 或是 MRSA 而適合使用

Ceftaroline 作為首選，表五所列为抗藥性菌株的危險因子可以用來輔助判斷，Vanderkooi 等人研究表示先前曾使用 FLQ 與產生抗藥性菌株有顯著的高度相關¹⁸。

	Risk factors
<ul style="list-style-type: none"> • Penicillin-resistant S. pneumoniae 	<ul style="list-style-type: none"> • 年紀 >65 歲 • 過去 3-6 個月內曾服用過抗生素 (β-lactam, Macrolide or FLQ) • 酒癮 • 多重共病 • 免疫不全疾病或接受免疫抑制療法 • 曾接觸在日間照護機構的兒童
<ul style="list-style-type: none"> • MRSA 	<ul style="list-style-type: none"> • 末期腎病 (ESRD) • 接觸過運動員 • 使用注射藥品 • 居住在擁擠區域 • 男性與男性有性行為者 • 近期曾有類流感不適 • 過去三個月曾接受過抗生素 (尤其 FLQ) • 有膿胸，壞死性肺炎

表五．產生抗藥性菌株的危險因子

陸、臨床案例分享

► 案例 1

一位 39 性男性無抽煙及喝酒習慣，一週前從韓國旅遊回國後使發燒、咳嗽有黃痰，近一個月內因鼻竇炎使用過 Levofloxacin，職業為醫院加護病房護理人員，經評估其先前使用過抗生素又暴露在醫療機構下，決定使用 Ceftaroline 為首選，而後其 Pneumonia panel* 檢測結果為 S.pneumoniae，他對 Ceftaroline 反應很

好，發炎指數 (C-reactive protein, CRP) 和白血球 (white blood cell, WBC) 下降，第四天就轉換到口服 Augmentin(Amoxicillin trihydrate + Clavulanate potassium)，且無副作用出現。

► 案例 2

一名 25 歲女性，先前因流感有高燒、咳嗽、嘔吐等症狀，一週後又因相似症狀入院，WBC 12K，沒有過去病史但有肥胖問題，醫師懷疑是 pneumococcus 或是 S.aureus 的雙重感染，因此首選 Ceftaroline 治療，後來病人的 Pneumonia panel 結果是 S.pneumoniae 和 Klebsiella pneumoniae，用藥後燒就退了並痊癒出院。

*Pneumonia panel: 是一個利用 PCR 能快速診斷出肺炎致病菌的檢驗，偵測範圍含 27 種細菌和病毒，同時能夠篩檢出抗藥性機轉。

柒、總結

從臨床試驗和真實世界數據中 Ceftaroline 在治療社區性肺炎 CAP 有良好的安全性，對於革蘭氏陽性菌、陰性菌以及抗藥性的 S.pneumoniae 皆有好的臨床療效，Ceftaroline 足以做為治療肺炎病人的利器，但應謹慎評估病人嚴重度、共病、菌株的抗藥性或是先前有無暴露過抗生素，在黃金時間內使用對的抗生素才能讓病人有最好的預後。最後，預防永遠勝於治療，建議民眾及早戒菸以及定期接種流感疫苗、肺炎鏈球菌疫苗和百日咳疫苗，遠離罹患社區性肺炎的危險性。

Zinfo[®] Panel Discussion in CAP session:

Q1: Zinfo 是否可以用在 MRSA 引起之原發性的菌血症 (Primary bacteremia) 與 Vancomycin 合併治療？

Dr.Asok: 目前只有菌血症做為在 SSTIs 引起的併發症有適應症使用，原發性菌血症的治療尚未有足夠證據或臨床試驗證實 Ceftaroline 有療效。

Q2: 是否有研究關於在嚴重 CAP 的病人使用 Ceftaroline vs. Ceftriaxone+Macrolides 何者最能達到藥物經濟效益？

Dr.Asok: 目前新加坡尚未有這兩組治療的藥物經濟學研究，但是從臨床試驗結果可以看到 Ceftaroline 組病人在第四天就有顯著較高治癒率，我想病人越快康復，越有機會達到經濟上的效益。

Q3: 您認為 Ceftaroline 在嚴重 CAP 經驗性療法 (Empirical therapy) 和救援性療法 (Salvage therapy) 的角色是什麼？

Dr.Asok: 我認為肺炎的治療首重快速及精準，因為病人不一定有機會撐到第二線療法，且有可能迅速產生抗藥性，因此在嚴重 CAP 的病人我們是經驗性療法，但所使用的藥物必須經驗性的包含廣泛抗菌譜，才能提升病人治療成功率。

Q4: 您認為患有 COPD 且打過流感疫苗的肺炎病人，應先考慮 Ceftaroline 嗎？

Dr.Asok: 我認為最重要的還是需整體評估病人共病、暴露過的環境下，可能感染何種菌株以

及產生抗藥性的風險，像提問中相對高風險病人會建議先使用 Ceftaroline 這種抗菌譜較廣的抗生素。

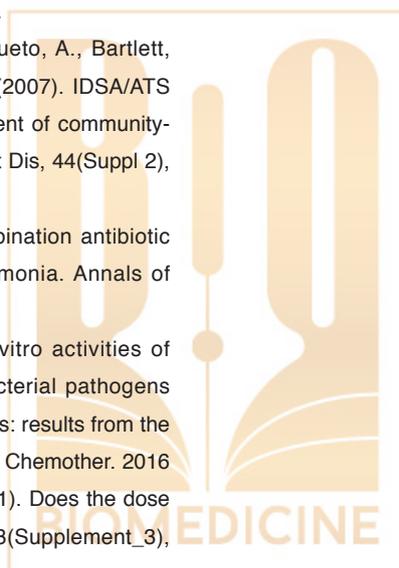
Q5:Ceftaroline 在現行健保規範下是否有機會成為經驗性療法的選擇？

廖俊星醫師：我認為在嚴重 CAP 病人是有機會的，因為目前在重症病房常會用到 Ceftriaxone + Flouroquinolone，若懷疑 MRSA 會使用 Vancomycin/Teicoplanin，或是 Linezolid，併用這些藥物的花費並不會比單用 Ceftaroline 便宜，而且多重藥物容易造成交互作用及副作用，因此若使用一種抗生素就能治療，醫師應會傾向選擇單純的療法。

參考文獻

1. Hsueh, P. R., Liu, C. Y., & Luh, K. T. (2002). Current status of antimicrobial resistance in Taiwan. *Emerging infectious diseases*, 8(2), 132.
2. Huang, D. B., Magnet, S., De Angelis, S., Holland, T. L., File Jr, T. M., Dryden, M., ... & Wilcox, M. H. (2019). Surveillance of iclaprim activity: in vitro susceptibility of Gram-positive skin infection pathogens collected from 2015 to 2016 from North America and Europe. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 93(2), 154-158.
3. Tsai, H. Y., Chen, Y. H., Liao, C. H., Lu, P. L., Huang, C. H., Lu, C. T., ... & Chen, W. Y. (2013). Trends in the antimicrobial susceptibilities and serotypes of *Streptococcus pneumoniae*: results from the Tigecycline In Vitro Surveillance in Taiwan (TIST) study, 2006–2010. *International journal of antimicrobial agents*, 42(4), 312-316.
4. Kaushik, D., Rathi, S., & Jain, A. (2011). Ceftaroline: a comprehensive update. *International journal of antimicrobial agents*, 37(5), 389-395.
5. Sader, H. S., Mendes, R. E., Le, J., Denys, G., Flamm, R. K., & Jones, R. N. (2019, March). Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* from North America, Europe, Latin America, and the Asia-Pacific Region: Results From 20 Years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2016). In *Open forum infectious diseases* (Vol. 6, No. Supplement_1, pp. S14-S23). US: Oxford University Press.
6. File Jr, T. M., Low, D. E., Eckburg, P. B., Talbot, G. H., Friedland, H. D., Lee, J., ... & Thye, D. (2010). Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clinical infectious diseases*, 51(12), 1395-1405.
7. Zhong, N. S., Sun, T., Zhuo, C., D'Souza, G., Lee, S. H., Lan, N. H., ... & Melnick, D. (2015). Ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for the treatment of Asian patients with community-acquired pneumonia: a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority with nested superiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 15(2), 161-171.
8. Randolph, A. G., Xu, R., Novak, T., Newhams, M. M., Bubeck Wardenburg, J., Weiss, S. L., ... & Cvijanovich,

- N. (2018). Vancomycin Monotherapy May Be Insufficient to Treat Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Coinfection in Children With Influenza-related Critical Illness. *Clinical Infectious Diseases*, 68(3), 365-372.
9. World Health Organization. Global burden of disease (GBD). Geneva: WHO; 2008;
 10. File Jr, T. M., Tan, J. S., & Boex, J. R. (2006). The clinical relevance of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a new perspective.
 11. Postma, D. F., Van Werkhoven, C. H., Van Elden, L. J., Thijsen, S. F., Hoepelman, A. I., Kluytmans, J. A., ... & Oosterheert, J. J. (2015). Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *New England Journal of Medicine*, 372(14), 1312-1323.
 12. Mandell, L. A., Wunderink, R. G., Anzueto, A., Bartlett, J. G., Campbell, G. D., & Dean, N. C. (2007). IDSA/ATS consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*, 44(Suppl 2), S27-72.
 13. Caballero, J., & Rello, J. (2011). Combination antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Annals of intensive Care*, 1(1), 48.
 14. Biedenbach DJ et al Comparative in vitro activities of ceftaroline and ceftriaxone against bacterial pathogens associated with respiratory tract infections: results from the AWARE surveillance study. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Dec;71(12):3459-3464. Craig, W. A. (2001). Does the dose matter?. *Clinical infectious diseases*, 33(Supplement_3), S233-S237.
 15. Riccobene, T. A., Pushkin, R., Jandourek, A., Knebel, W., & Khariton, T. (2016). Penetration of ceftaroline into the epithelial lining fluid of healthy adult subjects. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(10), 5849-5857.
 16. Ramani, A., Udeani, G., Evans, J., Jandourek, A., Cole, P., Smith, A., & David Friedland, H. (2014). Contemporary use of ceftaroline fosamil for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia: CAPTURE study experience. *Journal of Chemotherapy*, 26(4), 229-234.
 17. Vanderkooi, O. G., Low, D. E., Green, K., Powis, J. E., McGeer, A., & Toronto Invasive Bacterial Disease Network. (2005). Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clinical Infectious Diseases*, 40(9), 1288-1297.



生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL