



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

약학석사 학위논문

Linezolid 투여와 관련된  
혈소판감소증의 발생률 및  
위험요인 분석

Linezolid-associated  
thrombocytopenia  
: Incidence and risk factors

2017년 2월

서울대학교 대학원

약학과 예방·임상약학 전공

최 고 운

## 국 문 초 록

Linezolid는 그람양성균 감염의 치료에 사용되는 항생제로 대표적 부작용인 혈소판감소증에 대해 여러 연구가 국외에서 수행되어 왔다. 다만, 지금까지 시행된 연구들의 결과가 상이하며 혈소판감소증의 위험요인에 대해 국내에서 시행된 연구가 없는 바 본 연구에서 성인 환자를 대상으로 linezolid에 의한 혈소판감소증의 발생률 및 발생시기를 알아보고 그 위험요인을 분석해보고자 하였다.

2005년 1월부터 2016년 6월까지 서울대학교병원 본원에 입원하였던 환자 중 linezolid를 정맥주사로 600 mg씩 12시간 간격으로 투여하는 용법으로 2일 이상 연속적으로 투여 받은 19세 이상의 성인 환자들을 대상으로 전자의무기록을 후향적으로 검토하였다. 이 때 혈액암, 고형암, 골수 이식 환자 등 혈소판감소증이 발생할 수 있는 기저질환을 가진 환자나 부적절한 혈소판 수치를 가지고 있는 환자는 제외하였다. 혈소판감소증은 약물 투여 중 혈소판 수치의  $100 \times 10^3/\text{mm}^3$  미만으로의 감소로 정의하였고, 이에 따라 혈소판감소증의 발생률 및 발생시기에 대해 확인하였다. 또한, 혈소판감소증의 위험요인을 알아보기 위해 기저 질환, 투여기간, 투여 적응증, 혈소판 수치, 병용 약제 등의 정보를 수집하였으며 다변량 로지스틱 회귀분석을 통해 이를 평가하였다.

총 264명의 연구대상자 중 81명(30.7%)에서 약물 투여를 시작한지 평균  $11.0(\pm 7.3)$ 일 만에 혈소판감소증이 발생하였다. 혈소판감소증이 발생한 81명 중 혈소판 수치  $50 \times 10^3/\text{mm}^3$  미만의 grade 3 이상의 혈소판감소증이 나타난 환자는 41명(15.5%)이었고, 35명(43.2%)이

혈소판 수혈을 받았으며, 33명(40.7%)에서 약물 투여 중단이 필요하였다. 단변량 분석 시 위험요인으로 판명된 인자들만을 포함하여 다변량 분석을 시행한 결과, 7개의 변수가 최종 선택되었다. 14일 이상의 linezolid 투여(ORadj, 4.49; 95% CI, 2.30-8.76;  $P \leq 0.001$ ), 기저 혈소판 수치가  $200 \times 10^3/\text{mm}^3$  미만(ORadj, 2.97; 95% CI, 1.54-5.70;  $P=0.001$ ), 기저 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만(ORadj, 2.62; 95% CI, 1.35-5.09;  $P=0.004$ ), heparin (ORadj, 2.75; 95% CI, 1.21-6.23;  $P=0.016$ ) 및 aspirin (ORadj, 2.58; 95% CI, 1.19-5.61;  $P=0.016$ ) 병용 투여, 균혈증을 동반한 감염(ORadj, 2.57; 95% CI, 1.34-4.92;  $P=0.004$ ), 65세 이상의 노인(ORadj, 2.42; 95% CI, 1.23-4.76;  $P=0.011$ )이 linezolid에 의한 혈소판감소증을 발생시키는 독립적인 위험요인으로 나타났다. 특히 linezolid 투여 전 기저 혈소판 수치가 낮으면서 동시에 신기능이 저하된 환자의 경우 보다 더 높은 비율로 혈소판감소증이 발생할 뿐 아니라 발생시기 또한 유의하게 앞당겨지는 것으로 나타났다.

Linezolid 투여 전 위와 같은 위험요인을 가진 한국인 성인 환자의 경우 보다 면밀한 혈소판 수치 모니터링이 필요할 것으로 사료된다.

**주요어:** Linezolid, 혈소판감소증, 위험요인, 한국인

**학번:** 2015-21902

# 목 차

I. 서론 .....	1
II. 연구 방법 .....	4
2.1. 연구 대상 .....	4
2.1.1 대상 환자 .....	4
2.1.2 대상 약물 .....	4
2.2. 연구 자료 .....	7
2.3. 통계 분석 .....	9
III. 연구 결과 .....	10
3.1. 대상 환자의 특성 .....	10
3.2. 혈소판감소증의 발생률 및 발생시기 .....	14
3.3. 혈소판감소증의 위험요인 분석 .....	15
IV. 고찰 .....	22
V. 결론 .....	28
참고문헌 .....	29

## 표 목 차

Table 1. Baseline characteristics of patients .....	11
Table 2. Comparison of the characteristics between two groups with and without thrombocytopenia during linezolid therapy .....	17
Table 3. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia .....	19

## 그림 목차

Figure 1. Patient selection scheme .....	6
Figure 2. Comparison of the onset of linezolid-associated thrombocytopenia according to baseline platelet count and baseline creatinine clearance .....	21

# I. 서론

Linezolid는 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-resistant *Enterococci* (VRE), penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) 등의 다제내성균을 포함한 사실상 현재까지 알려져 있는 의미 있는 모든 그람양성균에 우수한 항균력을 가진 광범위항생제이다 [1]. Linezolid는 oxazolidinone 계열의 항생제로 50S ribosome에 부착하여 단백질 합성을 억제함으로써 *Staphylococci* 및 *Enterococci* 균주에 정균 작용을 하지만, *Streptococci* 균주 대부분에는 살균 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다 [2]. Linezolid는 다른 MRSA 치료 항생제에 비해 신기능 저하시에도 용량 조절이 필요하지 않으며, 폐조직, 뇌척수액, 뼈조직에의 침투력이 뛰어나다는 장점이 있다 [3, 4]. Linezolid는 2000년도에 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받았으며, 국내에서는 병원내감염 폐렴, 세균혈증을 동반한 지역감염 폐렴, 피부 및 연조직 감염, VRE 감염의 적응증에 한국 식품의약품안전처(KFDA)의 승인을 받아 2002년 4월 국내에서 발매되었다.

Linezolid 투여로 인해 빈혈, 혈소판감소증, 백혈구감소증 등의 혈액학적 부작용이 발생할 수 있으며 특히 혈소판감소증이 빈번하게 발생하여 약물 투여시 적어도 1주마다 혈액학적 검사를 시행하는 것이 추천된다. 혈소판감소증은 linezolid 투여로 인한 골수 억제로 혈소판 생산이 저하됨에 따라 발생하는 것으로 추측되나, 아직까지 기전에 대해 명확하게 밝혀지지 않았다 [5]. 다만 혈소판감소증의



발생으로 인해 linezolid 투여 중 혈소판 수혈을 시행하거나, 종종 치료 기간을 다 채우지 못하고 linezolid의 투약을 중단을 해야 하는 경우도 있어 주의가 필요하다 [6, 7]. 따라서 linezolid 투여로 인한 혈소판감소증의 발현 양상 및 위험 요인을 파악하여 이를 예방하고 최소화하는 것이 필요하다.

Linezolid 부작용인 혈소판감소증의 발생률은 10.5%에서 53.2%까지 비교적 넓은 범위로 보고되어 있다 [7-12]. Minson Q 등의 연구 결과 linezolid를 투여한 환자의 12.8%에서 평균 12일 후에 혈소판감소증이 발생하였는데 [9], Takahashi 등은 linezolid 투여 평균 7.4일 이후 전체 환자의 38.7%에서 혈소판감소증이 발생하였음을 확인하였다 [10].

Linezolid로 인한 혈소판감소증의 위험을 증가시킬 수 있는 요인에 대해서도 몇몇 연구들이 시행되었다. 이들 연구에서는 14일 이상의 linezolid 투여 [10, 12, 16], linezolid 투여량 $\geq 22$  mg/kg/일 [13], 낮은 크레아티닌 청소율 [10, 12, 18] 혹은 높은 혈중 크레아티닌 농도 [14], 호흡기 감염 [10], linezolid 투여 전 혈소판 수치 $<200 \times 10^3 / \text{mm}^3$  [15], linezolid 투여 전 백혈구 수치 $>12 \times 10^3 / \text{mm}^3$  [17], 혈액투석 시행 [18], 낮은 albumin 수치 및 caspofungin 병용 투여 [19] 등 연구마다 각기 다른 위험요인이 제시되었다. 또한 linezolid를 경구 투약하는 경우 정맥 주사하는 것에 비해 혈소판감소증의 위험이 유의하게 낮게 나타남이 확인되었다 [10].

이처럼 linezolid에 의한 혈소판감소증에 대한 연구 결과가 상이하며 한국인을 대상으로 한 연구는 아직 시행되지 않은 바, 본 연구에서는 한국인 성인 환자를 대상으로 linezolid 투약으로 인한 혈소판감소증의 발생률 및 발생시기에 대해 알아보고 혈소판감소증 발생

과 관련된 요인 분석을 통해 linezolid 투약으로 인한 심각한 부작용  
발현을 예방하고자 한다.

## II. 연구 방법

### 2.1 연구 대상

#### 2.1.1 대상 환자

2005년 1월 1일부터 2016년 6월 30일까지 서울대학교병원에서 입원한 환자들 중, linezolid를 정맥주사로 600 mg씩 12시간 간격으로 투여하는 용법으로 2일 이상 연속적으로 투여 받은 19세 이상의 한국인 성인 환자를 대상으로 한다. 이 중 다음에 해당하는 환자는 대상에서 제외하였다(Fig. 1).

- 가. 혈액암, 고형암 및 혈액 및 조혈기관의 질환 등(주병명이 한국 표준질병사인 분류에 따라 C 혹은 D 코드에 해당)으로 진단 받아 치료 중인 환자
- 나. 기저 혈소판 수치가  $>400 \times 10^3/\text{mm}^3$  혹은  $<100 \times 10^3/\text{mm}^3$  에 해당하거나 수치가 없는 환자
- 다. Linezolid 투여 중 혈소판 수치 검사 결과가 없는 환자
- 라. Linezolid 투여 전 1주일 이내 혈소판 수혈을 받은 이력이 있는 환자

#### 2.1.2 대상 약물

서울대학교병원에서 처방 가능한 linezolid 주사제제는 단일 품목인 자이복스주 2 mg/mL(300 mL, 제조원 Pharmacia & Upjohn

Company, 수입판매원 한국화이자제약)로 서울대병원에 2004년 2월  
원내 처방약으로 도입되었다.

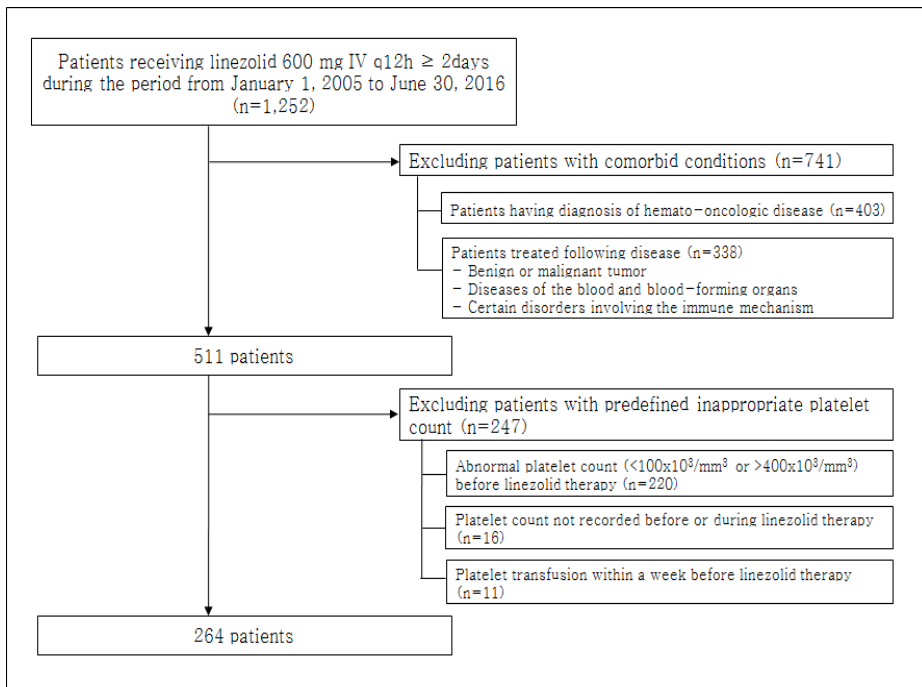


Figure 1. Patient selection scheme

## 2.2 연구 자료

환자의 전자의무기록(EMR, Electronic medical records)을 통하여 대상 환자의 linezolid 투여에 따른 혈소판감소증의 발생을 및 발생 시기, 그리고 이에 영향을 미치는 요인에 대한 정보를 후향적으로 수집하여 분석하였다.

환자의 인구학적 정보과 임상적 정보, 생화학적 검사 정보를 수집하였다. 인구학적 정보는 성별과 치료시작 시점의 연령을 포함하였으며, 임상적 정보는 기저질환 및 linezolid 투여 관련 정보를 포함하였다. 기저질환은 당뇨, 만성신부전 및 만성간부전, 장기이식 수술의 여부에 대해 수집하였다. Linezolid 투여 관련 정보는 linezolid 총 투여 일수 및 투여 용법의 변화 여부, 약물 투여 적응증에 해당하는 감염종류 및 해당 감염부위의 동정균주에 대해 확인하였다. 이 때 동일 균주가 혈액에서도 검출되었는지의 여부(균혈증 동반 여부)도 함께 확인하였다. 생화학적 검사 정보는 백혈구(White Blood Cell), 절대호중구수(Absolute Neutrophil Count), 혈소판(Platelet), 헤모글로빈(Hemoglobin), 알부민(Albumin), 간세포 효소인 Aspartate aminotransferase 및 Alanine aminotransferase, 혈중 크레아티닌(Serum creatinine) 등을 포함하였다. 크레아티닌 청소율(Creatinine clearance)의 경우 혈중 크레아티닌과 이상체중 (Ideal body weight)으로부터 Cockcroft Gault 공식을 이용하여 계산하였다.

투여 시작 1일 후부터 투여 종료일까지의 기간 중 혈소판 수치와 혈소판감소증 발생여부를 조사하였다. 혈소판감소증은 약물 투여 중 혈소판 수치가  $100 \times 10^3/\text{mm}^3$  미만으로 감소하였을 때로 정의하였

다 [8, 18]. 또한 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)를 참고하여 혈소판감소증의 중증도를 평가하였다: Grade 1, platelets  $<100 - 75 \times 10^3/\text{mm}^3$ ; Grade 2, platelets  $<75 - 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ ; Grade 3, platelets  $<50 - 25 \times 10^3/\text{mm}^3$ ; Grade 4, platelets  $<25 \times 10^3/\text{mm}^3$  [20].

혈소판감소증을 발생시킬 수 있는 다른 약제의 병용 여부에 대해서도 확인하였으며, 이러한 혈소판감소증 유발 가능한 약제에 대해서는 Arnold DM 등이 저술한 논문을 참고로 하였다 [21]. 혈소판감소증 이외의 이상반응의 경우 임상이가 linezolid와 관련하여 발생하였다고 판단하여 EMR에 기록한 내용을 수집하였다.

각 수치의 기저 값은 linezolid 첫 투약일의 검사 값 혹은 투여 전 1주일 이내의 값 중 첫 투약일과 가장 가까운 날의 검사 값으로 정하였다.

## 2.3 통계 분석

결과 값은 연속형 변수의 경우 평균( $\pm$  표준편차)의 형태 또는 중앙값(최소 - 최대)의 형태로, 범주형 변수의 경우 n(%)의 형태로 기술하였다.

Linezolid에 의한 혈소판감소증에 영향을 미치는 요인분석에서 발생 여부에 따른 차이가 있는지 보기 위해 대상 환자들을 혈소판감소증 발생군과 비발생군으로 분류하였다.

먼저 혈소판감소증 발생과 관련된 요인에 대해 단변량 분석을 실시하였다. 연속형 변수는 Student's t-test를, 범주형 변수는 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 시행하였다. 단변량 분석에서 P value가 0.1 미만으로 확인된 변수에 대해 전진 단계별 다변량 로지스틱 회귀 분석(multivariate forward stepwise logistic regression analysis)을 시행하였다. 또한 위험요인으로 파악된 변수들에 의한 혈소판감소증 발생시기의 변화를 보기 위해 Log rank test를 시행하고 이를 Kaplan-Meier curve로 표현하였다.

모든 통계학적 분석은 유의수준 95%을 적용하여 p-value 0.05 미만을 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 모든 통계학적 분석은 IBM® SPSS version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)을 사용하였다.



### Ⅲ. 연구 결과

#### 3.1 대상 환자의 특성

연구 기간 중 linezolid를 정맥주사로 600 mg씩 12시간 간격으로 투여하는 용법으로 2일 이상 투여 받은 한국인 성인 입원환자가 1252명이었음을 확인하였다. 이 중 제외기준에 해당하는 환자를 제외하고 최종적으로 총 264명의 환자가 본 연구 대상으로 선정되었다.

연구 대상의 약 58.3%가 남성이고, 평균 연령( $\pm$  표준편차)은 63.4( $\pm$  15.8)세, 체중( $\pm$  표준편차)는 58.4( $\pm$  11.0) kg 이었다. Linezolid의 투여기간은 평균 13.3( $\pm$  9.7)일, 중앙값 약 11(2-64)일로 나타났다. Linezolid 투약 전 기저 혈소판 수치는 평균 223( $\pm$  75.7)  $\times 10^3/\text{mm}^3$  이었으며 기저 크레아틴 청소율(creatinine clearance)는 53.0( $\pm$  39.6) mL/min 이었다.

Linezolid를 투여하게 된 적응증으로는 뼈와 관절의 감염이 64명(24.2%)으로 가장 많았고, 그 외에는 카테터 관련 혈류감염 32명(12.1%), 하기도감염 32명(12.1%), 복강 내 감염 30명(11.4%), 요로계 감염 20명(7.6%), 중추신경계 감염 13명(4.9%), 피부 및 연조직 감염 13명(4.9%) 등이 있었다. 주요 원인균으로는 MRSA 98명(37.1%), VRE 74명(28.0%), MRCNS 51명(19.3%)이었다(Table 1).

혈소판감소증 외 linezolid 투여와 관련된 부작용으로는 백혈구 감소증(22명, 8.3%) 및 빈혈(15명, 5.7%), 오심 혹은 구토(7명, 2.7%), 피부 발진(2명), 질소혈증(1명), 미각이상(1명), 간기능이상(1명), 대사성산증(1명)이 확인되었다.

Table 1. Baseline characteristics of patients (n=264)

Characteristics	Value
Gender, n(%)	
Male	154 (58.3)
Female	110 (41.7)
Age, years*	63.4 ± 15.8
Body weight (kg)*	58.4 ± 11.0
Duration of linezolid therapy, days median (range)	11 (2-64)
Baseline biochemical test*	
Platelet (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	223 ± 75.7
WBC (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	10.2 ± 6.6
ANC (/mm <sup>3</sup> )	7825 ± 6010
hemoglobin (g/dL)	10.2 ± 1.6
albumin (g/dL)	3.0 ± 0.6
Creatinine clearance (mL/min)	53.0 ± 39.6

(다음 장에 표 계속)

(전장에 이어서 표 계속)

Characteristics	Value
Types of Infection, n(%)	
Bone and Joint Infection	64 (24.2)
Catheter related Bloodstream Infection	32 (12.1)
Lower respiratory tract Infection	32 (12.1)
Intra-abdominal Infection	30 (11.4)
Urinary tract Infection	20 (7.6)
Central nervous system Infection	13 (4.9)
Skin and soft tissue Infection	13 (4.9)
Infective endocarditis	10 (3.8)
Surgical wound Infection	8 (3.0)
Others	20 (7.6)
Unknown	22 (8.3)
Accompanying bacteremia, n(%)	111 (42.0)

(다음 장에 표 계속)

(전장에 이어서 표 계속)

Characteristics	Value
Microbiological isolate, n(%)	
MRSA	98 (37.1)
VRE	74 (28.0)
MRCNS	51 (19.3)
VSE	16 (6.0)
VISA	5 (1.9)
Others	8 (3.0)
Unknown	24 (9.1)
Underlying medical conditions, n(%)	
Diabetes mellitus	88 (33.3)
Chronic liver disease	11 (4.2)
Chronic kidney disease	62 (23.5)
Solid organ transplantation	17 (6.4)

\* mean±SD

Abbreviations: MRCNS, methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococci*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VISA, vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*; VSE, vancomycin-sensitive *Enterococci*, VRE, vancomycin-resistant *Enterococci*

## 3.2 혈소판감소증의 발생률 및 발생시기

총 81명(30.7%)에서 linezolid 투여 중 혈소판감소증이 발생하였으며 linezolid 투여 평균 11.0( $\pm$  7.3)일, 중앙값 10일(범위 2-43일) 만에 발생하였다. 투여 중 측정된 가장 낮은 혈소판 수치를 기준으로 기저 혈소판 수치에서 평균 70.7( $\pm$  15.4)%의 감소가 관찰되었으며, NCI CTCAE에 따라 Grade 3 또는 Grade 4의 혈소판감소증이 41명(15.5%)에서 발생하였다. 또한 35명(43.2%)이 혈소판 수혈을 받았다. 총 33명(40.7%)의 환자에서 혈소판감소증으로 인해 linezolid 투약을 중단하였다.

### 3.3 혈소판감소증의 위험요인 분석

혈소판감소증 발생군과 비발생군간 단변량 분석에서, 65세 이상의 노인수와 14일 이상 linezolid를 투여한 환자수가 혈소판감소증 발생군에서 유의하게 많은 것으로 나타났다. 기저 생화학적검사 항목들을 비교한 결과, albumin 수치가 3.0 g/dL 미만에 해당하는 환자수, 혈소판 수치가  $200 \times 10^3/\text{mm}^3$  미만에 해당하는 환자수 또는 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만이었던 환자수 역시 혈소판감소증 발생군에서 비발생군의 비해 유의하게 많았다. 만성신부전의 기저질환이 있는 환자수와 균혈증을 동반한 감염이 발생하였던 환자수 또한 발생군에서 유의하게 많은 것으로 확인되었다. Linezolid와 병용투여하였던 약제 중에서는 각각 amiodarone, aspirin, carbapenem계 항생제, heparin, piperacillin/tazobactam를 투여하였던 환자수 또한 발생군에서 유의하게 많은 것으로 나타났다.

남자 환자수, 만성간부전의 기저질환이 있는 환자수와 고형장기이식을 받은 환자수는 혈소판감소증 발생군과 비발생군간 유의한 차이가 관찰되지 않았으며 linezolid와 병용 투여하였던 약제 중 ceftriaxone, rifampin, sulfamethoxazole/trimethoprim, valproic acid를 투약한 환자수 역시 두 군간 유의한 차이가 관찰되지 않았다(Table 2).

단변량 분석시 P value가 0.1 미만으로 확인된 변수에 대해 전진 단계별 다변량 로지스틱 회귀 분석을 시행하였다. 다만, 만성신부전과 크레아티닌 청소율 $<30$  mL/min은 두 변수간 상관 분석 시행시 뚜렷한 음의 선형관계를 가진 것으로 나타나 ( $r = -0.627$ ,  $p < 0.001$ )

이들 중 크레아티닌 청소율 <math><30 \text{ mL/min}</math> 만을 분석에 포함시켰다. 분석 결과, 14일 이상 linezolid를 투여하는 경우 혈소판감소증 발생률이 유의하게 높은 것으로 나타났다(ORadj, 4.49; 95% CI, 2.30-8.76;  $P<0.001$ ). 기저 혈소판 수치가  $200 \times 10^3/\text{mm}^3$  미만인 경우(ORadj, 2.97; 95% CI, 1.54-5.70;  $P=0.001$ )와 기저 크레아티닌 청소율이  $30 \text{ mL/min}$  미만 경우(ORadj, 2.62; 95% CI, 1.35-5.09;  $P=0.004$ )에도 모두 혈소판감소증의 발생률이 유의하게 높은 경향을 보였다. 또한 heparin (ORadj, 2.75; 95% CI, 1.21-6.23;  $P=0.016$ ) 및 aspirin (ORadj, 2.58; 95% CI, 1.19-5.61;  $P=0.016$ )을 linezolid와 병용 투약하였을 때 혈소판감소증이 유의하게 높게 발생하였으며 그 외 균혈증을 동반한 감염이거나(ORadj, 2.57; 95% CI, 1.34-4.92;  $P=0.004$ ), 65세 이상의 노인에서(ORadj, 2.42; 95% CI, 1.23-4.76;  $P=0.011$ )에서 혈소판감소증 발생위험이 유의하게 높은 경향을 보였다(Table 3).

또한 linezolid 투여기간 중 14일 이상의 투여를 다변량 회귀분석에 변수로 포함시켰으나, 7일 이상의 linezolid 투여에 대해 단변량 회귀분석을 시행하였을 때 역시 혈소판감소증 발생위험이 유의하게 높은(ORunadj, 10.35; 95% CI, 3.62-29.59;  $p<0.001$ ) 것으로 확인되었다.

Table 2. Comparison of the characteristics between two groups with and without thrombocytopenia during linezolid therapy

Characteristics	Thrombocytopenia group (n=81), n(%)	Non-thrombocytopenia group (n=183), n(%)	p-value†
Male Gender	44 (54.3)	110 (60.1)	0.379
Age ≥ 65 years	59 (72.8)	91 (49.7)	<0.001
Duration of linezolid therapy ≥ 14 days	49 (60.5)	60 (32.8)	<0.001
Albumin < 3.0 g/dL	55 (67.9)	82 (44.8)	0.001
Baseline platelet < 200 × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	51 (63.0)	66 (36.1)	<0.001
Baseline creatinine clearance < 30 mL/min	46 (56.8)	49 (26.8)	<0.001
Underlying medical conditions			
Diabetes mellitus	36 (44.4)	52 (28.4)	0.011
Chronic liver disease	6 (7.4)	5 (2.7)	0.098
Chronic kidney disease	31 (38.3)	31 (16.9)	<0.001
Solid organ transplantation	7 (8.6)	10 (5.5)	0.330

(다음 장에 표 계속)



(전장에 이어서 표 계속)

	Thrombocytopenia group (n=81)	Non-thrombocytopenia group (n=183)	p-value†
Accompanying bacteremia	50 (61.7)	61 (33.3)	<0.001
Concomitant medication			
Amiodarone	11 (13.6)	8 (4.4)	0.008
Aspirin	24 (29.6)	25 (13.7)	0.002
Carbapenem antibiotics	30 (37.0)	43 (23.5)	0.023
Ceftriaxone	7 (8.6)	9 (4.9)	0.268
Haloperidol	5 (6.2)	7 (3.8)	0.522
Heparin (LMWH or UFH)	23 (28.4)	17 (9.3)	<0.001
Piperacillin/tazobactam	23 (28.4)	32 (17.5)	0.044
Rifampin	8 (9.9)	14 (7.7)	0.550
Sulfamethoxazole/trimethoprim	7 (8.6)	10 (5.5)	0.330
Valproic acid	3 (3.7)	6 (3.3)	1.000

† Chi-square test or Fisher's exact test between two groups

Abbreviations: LMWH, low-molecular-weight heparin; UFH, unfractionated heparin

Table 3. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia

Risk factor	Crude OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR <sup>†</sup> (95% CI)	p-value
Age ≥ 65 years	2.71 (1.54–4.79)	<0.001	<b>2.42 (1.23–4.76)</b>	0.011
Duration of linezolid therapy ≥ 14 days	3.14 (1.83–5.40)	<0.001	<b>4.49 (2.30–8.76)</b>	<0.001
Albumin < 3.0 g/dL	2.61 (1.50–4.52)	0.001	1.34 (0.64–2.80)	0.432
Baseline platelet < 200 × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	3.01 (1.75–5.19)	<0.001	<b>2.97 (1.54–5.70)</b>	0.001
Baseline creatinine clearance < 30 mL/min	3.59 (2.08–6.22)	<0.001	<b>2.62 (1.35–5.09)</b>	0.004
Diabetes mellitus	2.02 (1.17–3.47)	0.011	1.50 (1.28–5.01)	0.263
Chronic liver disease	1.79 (0.51–6.27)	0.355	2.67 (0.62–11.55)	0.189
Accompanying bacteremia	3.23 (1.87–5.55)	<0.001	<b>2.57 (1.34–4.92)</b>	0.004
Amiodarone	3.44 (1.33–8.91)	0.008	1.89 (0.55–6.47)	0.312
Aspirin	2.66 (1.41–5.03)	0.002	<b>2.58 (1.19–5.61)</b>	0.016
Carbapenem antibiotics	1.92 (1.09–3.37)	0.023	0.98 (0.47–2.06)	0.956
Heparin (UFH or LMWH)	3.87 (1.93–7.76)	<0.001	<b>2.75 (1.21–6.23)</b>	0.016
Piperacillin/tazobactam	1.87 (1.01–3.46)	0.044	1.29 (0.57–2.92)	0.534

<sup>†</sup> Multivariate analysis adjusting for all variables in the table based on 264 patients.

Abbreviations: OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval.

마지막으로 전체 환자 264명을 기저 혈소판 및 기저 크레아티닌 청소율 수치에 따라 다음과 같이 총 4군으로 분류하여 linezolid 투여 시작 후 혈소판감소증의 발생까지에 걸리는 시간에 대해 Log rank test를 시행하였다.

A군. 혈소판  $<200 \times 10^3/\text{mm}^3$  and 크레아티닌 청소율  $<30 \text{ mL}/\text{min}$

B군. 혈소판  $<200 \times 10^3/\text{mm}^3$  and 크레아티닌 청소율  $\geq 30 \text{ mL}/\text{min}$

C군. 혈소판  $\geq 200 \times 10^3/\text{mm}^3$  and 크레아티닌 청소율  $<30 \text{ mL}/\text{min}$

D군. 혈소판  $\geq 200 \times 10^3/\text{mm}^3$  and 크레아티닌 청소율  $\geq 30 \text{ mL}/\text{min}$

그 결과를 Kaplan-Meier curve로 표현하였는데, 서로간의 생존곡선이 유의하게 다름( $p < 0.001$ )을 확인할 수 있었으며 사후 분석을 통해 이러한 차이는 A군과 B군, C군과 D군 각각에서 나타남 또한 확인하였다. D군에서 A군으로 갈수록 즉, linezolid 투여 전 혈소판 수치와 크레아티닌 청소율이 낮을수록 혈소판감소증 발생까지 걸리는 시간이 짧아짐을 확인할 수 있었으며 투여 전 혈소판 수치와 크레아티닌 청소율이 모두 낮은 A군의 경우 전체의 50%에서 혈소판감소증이 발생하기까지 걸리는 시간은 약 11일이었다(Fig. 2).

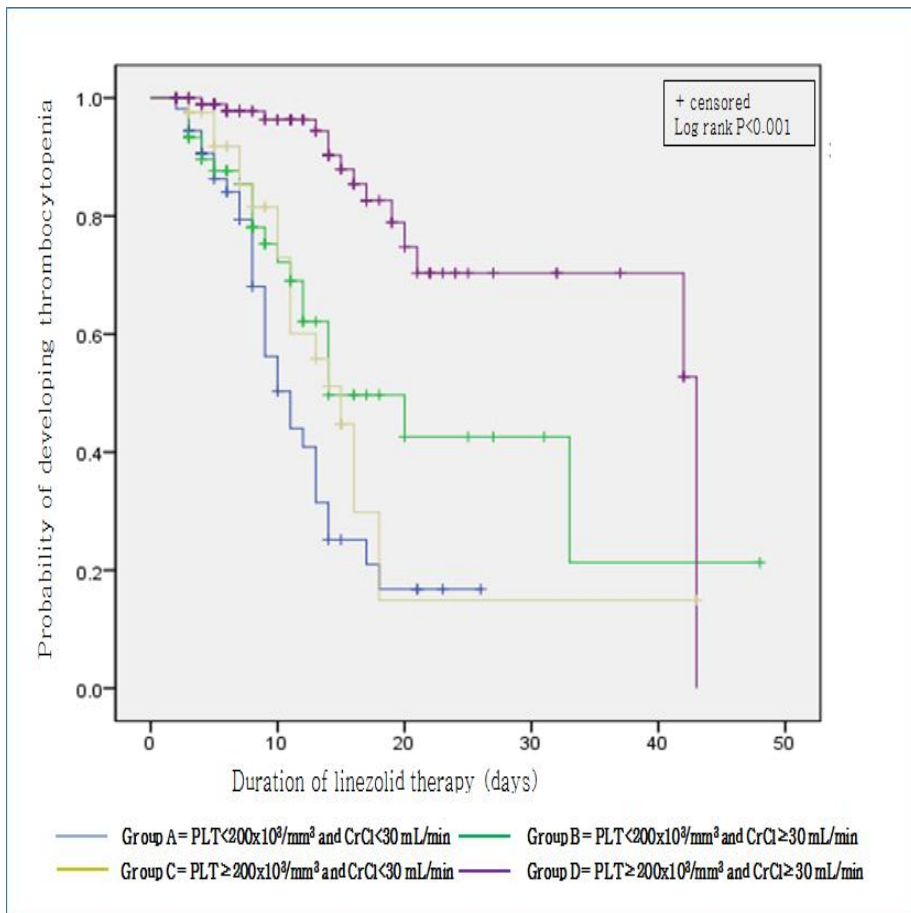


Figure 2. Comparison of the onset of linezolid-associated thrombocytopenia according to baseline platelet count and baseline creatinine clearance (n=264)

## IV. 고찰

본 연구는 국내 최초로 한국인 성인 환자를 대상으로 linezolid 투여로 인한 혈소판감소증의 발생률 및 발생시기와 혈소판감소증 발생과 관련된 위험요인을 분석한 연구이다. 또한 경구 투여시 환자의 상태에 따라 약물로의 노출이 달라져 혈소판감소증의 발생에 영향을 미치는 것을 배제하기 위해 본 연구에서는 linezolid의 투여 용법 용량을 600 mg씩 하루 두 번 주사로 투여한 경우만 포함하였다. 이와 함께 혈액암, 고형암 및 혈액 및 조혈기관의 질환 등 혈소판감소증을 유발할 수 있는 기저질환자 및 linezolid 투여 전 비정상적인 혈소판 수치를 가지거나 혈소판 수혈을 시행 받은 환자들을 제외한 환자군을 대상으로 연구하여 약물에 의한 혈소판감소증 발생을 보다 정확하게 평가하고자 하였다. 연구 결과, linezolid를 투약한 한국인 성인 환자의 30.7%에서 투여 평균 11.0일째 혈소판감소증이 발생하였음을 확인하였다. Linezolid 투여기간과 기저 혈소판 수치 및 기저 크레아티닌 청소율 등이 혈소판감소증 발생의 위험요인으로 확인되었다. 특히 기저 혈소판 수치가 낮으면서 동시에 신기능이 저하된 환자의 경우 혈소판감소증이 더 빠르게 발생하는 것으로 밝혀졌다.

지금까지 발표된 linezolid 투여로 인한 혈소판감소증의 발생률과 위험요인에 대한 연구들의 결과를 비교해보면, 일치하지 않는 결과들이 제시되었다. 연구간 다른 발생률과 위험요인을 보인 원인은 linezolid에 의한 혈소판감소증을 정의할 때 사용한 기준의 차이와 연구대상군 구성조건의 차이에 기인한 것으로 예측된다. Minson Q

등이나 George 등이 시행한 연구에는 혈소판감소증의 기준을 혈소판 수치가 linezolid 투여 후  $100 \times 10^3 / \text{mm}^3$  미만으로 감소하였을 때로 정의하였던 반면 [9, 22], Takahashi 등이 시행한 연구에서는 혈소판 수치가  $100 \times 10^3 / \text{mm}^3$  미만으로의 감소 혹은 linezolid 투여 전 혈소판 수치의 30% 이상 감소하였을 때 혈소판감소증이 발생하였다고 정의하였다 [10]. 임상적으로 유의하게 간주하는 것은 출혈 경향성이며 출혈의 예방 및 치료를 위해 시행하는 혈소판 수혈의 결정은 혈소판수치가  $100 \times 10^3 / \text{mm}^3$  미만일 때를 기준으로 한다 [23]. 이에 본 연구에서는 linezolid 투여 중 혈소판 수치가  $100 \times 10^3 / \text{mm}^3$  미만으로 감소하였을 때 linezolid에 의한 혈소판감소증이 발생하였다고 정의하였다.

연구대상군의 구성조건을 기준으로 Hirano 등은 linezolid 투여 전 혈소판 수혈을 받았다거나 혹은 혈소판 수치가  $100 \times 10^3 / \text{mm}^3$  이었던 환자들을 연구 대상에서 제외하였으며 [12], Chao 등의 연구 [19]에서는 기저질환 자체로 인해 혈소판 감소증이 높은 빈도로 발생하는 혈액종양 환자나 화학요법을 받고 있는 환자 혹은 등을 연구 대상에서 제외하였다. 그러나 Takahashi 등의 연구 [10]에서는 이러한 요인들을 배제하지 않아 분석결과에 편향적인 부분이 있었을 것으로 사료된다. 본 연구에서는 적절한 환자 선정을 통해 혈액암, 조혈모세포 이식수술을 받은 환자, 항암화학요법이나 방사선요법을 시행 중인 고형암 환자 등 질환상 혈소판감소증이 발생할 수 있는 환자들을 제외하여 연구의 신뢰도를 높이고자 하였다.

본 연구에서는 linezolid를 투여하는 적응증인 MRSA 혹은 VRE 등의 그람 양성균이 해당 감염 부위 이외에 혈중에서도 검출된 경우를 균혈증을 동반한 감염이라고 정의하고 혈소판감소증 발생군과

비발생군 간의 균혈증을 동반한 감염의 발생 비율을 비교해보았다. 그 결과, 균혈증을 동반한 감염 발생이 linezolid에 의한 혈소판감소증의 위험요인인 것으로 나타났다. 이러한 결과는 본 연구에서 처음 밝혀진 내용이며 아직까지 이의 기전에 대해 연구된 바가 없어 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Heparin이나 aspirin의 병용 투여 역시 linezolid에 의한 혈소판감소증의 유의한 위험요인으로 나타났다. Heparin 단독 투여시 혈소판감소증 발생률은 5% 이하로 알려져 있다 [24]. Aspirin 단독 복용시 혈소판감소증 발생률에 대해서는 명확히 알려진 바가 없으나 본 연구에서 aspirin을 복용한 환자들의 대부분은 하루 100 mg의 저용량을 투여받은 것으로 확인되었다. 본 연구에서 linezolid와 병용투여시 heparin은 총 40명의 환자 중 23명(57.5%)에서, aspirin은 총 49명 중 24명(49.0%)에서 혈소판감소증이 나타나 병용으로 발생률이 급격히 증가됨이 관찰되었다. 따라서 linezolid와 heparin 및 aspirin 병용 투여 시에는 혈소판 수치에 대한 면밀한 모니터링이 필요할 것으로 생각된다.

몇몇 단변량 분석에서 [13, 16] 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만인 환자에서 혈소판감소증이 발생한 환자수가 더 높음이 확인되었으나, 다변량 분석을 통해 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만인 경우가 linezolid에 의한 혈소판감소증의 위험요인임은 본 연구를 통해 처음으로 확인되었다. 이와 유사한 연구로 Takahashi 등은 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만인 환자에서 혈소판감소증이 유의하게 높은 빈도로 발생함(ORadj 2.32; 95% CI, 1.34-3.74; P<0.001)을 밝혀낸 바 있다 [10]. 일부 연구를 통해 낮은 크레아티닌 청소율로 인한 linezolid의 혈중농도의 증가를 혈소판감소증 증가의

원인으로 해석할 수 있게 되었다. Hiraki 등은 신기능 장애 환자에서 linezolid의 최저혈중농도가 높아짐을 확인하였고, linezolid의 최저혈중농도가 22 mcg/mL 보다 높은 경우 혈소판감소증이 상대적으로 높게 발생함을 밝혔다 [25]. Sasaki 등이 시행한 연구에서도 신기능 저하가 linezolid의 약물동태에 영향을 미치며, linezolid 노출 정도에 따라 혈소판 수치가 감소함을 확인하여, 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만인 환자의 경우 투여 용량을 감량할 것을 권고한 바 있다 [26].

본 연구에서 기저 혈소판 수치가  $200 \times 10^3/\text{mm}^3$  미만인 경우 linezolid로 인한 혈소판감소증 발생이 유의하게 증가됨을 알 수 있었는데, 이와 같은 경향은 각각 일본인과 중국인을 대상으로 한 연구들에서 동일하게 보고되었다. Niwa 등은 50명의 환자들을 대상으로 한 연구에서 기저 혈소판 수치가  $200 \times 10^3/\text{mm}^3$  미만인 환자에서 혈소판감소증의 발생률이 유의하게 높게 나타남(ORadj, 24.9; 95% CI, 1.53 - 404.7, P = 0.024)을 확인하였다 [13]. 또한 Chao 등은 [19]  $181 \times 10^3/\text{mm}^3$  미만의 환자에서 혈소판감소증이 유의하게 증가함을 보고하였다(ORadj, 3.93; 95% CI, 2.24 - 6.90. P<0.001).

기저 혈소판 수치와 크레아티닌 청소율이 각각  $200 \times 10^3/\text{mm}^3$  미만과 30 mL/min 미만으로 모두 낮은 환자군의 경우, 그렇지 않은 환자군들에 비해 혈소판감소증 발생까지 걸리는 시간이 유의하게 앞당겨짐을 확인할 수 있었다.

본 연구에서 linezolid의 투여기간이 증가할수록 혈소판감소증 발생률이 증가하며, 14일 이상 linezolid를 투여하는 것이 linezolid의 혈소판감소증의 위험 요인임을 볼 수 있었다. 이 같은 결과는 여러 연구에서도 동일하게 보고되었다. Stanton L 등은 여러 임상시험 자



료를 수집하여 분석한 연구를 토대로 linezolid를 투여 받은 환자들 중에서 특히 linezolid를 14일 이상 투여 받은 환자들의 경우 혈소판 감소증의 발생률이 보다 높게 발생함을 확인하였다 [5]. 이 연구 결과를 토대로 14일 이상 linezolid를 투여할 경우 혈소판감소증이 상대적으로 높게 발생하므로 주의가 필요함이 인식되었다. 이후 여러 연구에서 본 연구와 동일하게 14일 이상의 linezolid 투여가 혈소판 감소증 발생의 독립적인 위험요인임이 보고되었다 [10, 11].

본 연구는 다음의 한계점을 가지고 있다. 먼저 본 연구가 후향적인 연구인 만큼 병존질환 및 linezolid 투여 적응증 등의 정보가 일부 기재가 누락되었거나 부정확하게 기록되었을 가능성을 배제할 수 없다. 다만, 본 연구는 전자의무기록을 바탕으로 한 연구로 약물의 투약력 및 검사결과 등 대부분의 중요한 정보는 정확하게 기재되었을 것으로 판단된다. 또한 본 연구는 linezolid를 투여받은 환자 중 혈소판감소증이 발생한 군과 발생하지 않은 군으로 나누어 linezolid에 의한 혈소판감소증의 위험요인을 밝혀냈으나 이에 따라 혈소판감소증에 linezolid 외의 요인들이 기여한 부분이 필연적으로 존재하는 바 linezolid에 의한 혈소판감소증의 발생률을 정확하게 파악하기는 어려웠다는 단점이 있다. 본 연구에서는 질환상 혈소판감소증이 발생할 수 있는 환자들을 제외하는 등의 노력을 하였으며, 보다 정확한 발생률을 확인하기 위해 최대한 다른 요인을 배제한 연구를 시행하거나 linezolid를 투여하지 않는 환자를 대조군으로 한 코호트 연구의 시행이 필요할 것으로 생각된다. 마지막으로, 연구대상기관이었던 서울대병원의 경우 linezolid의 혈중농도를 검사하지 않아 본 연구에서는 linezolid의 혈중 농도와 혈소판감소증의 발생률의 상관성에 대해 분석할 수 없었다. 본 연구에서 신기능 저하 환자

에서 혈소판감소증의 발생률이 증가함을 재확인할 수 있었으며 최신 연구들에서 신기능 저하 환자에서 linezolid 혈중 농도가 증가하고 혈소판감소증의 발생률이 증가할 수 있다는 보고가 있었으므로 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 신기능 저하 환자가 정상 신기능 환자에 비해 linezolid의 혈중농도 혹은 AUC 등이 증가하는지의 여부를 재확인하고 이러한 신기능 저하 환자에서 linezolid 감량에 따른 혈소판감소증의 발생 예방 및 효과 유지 여부를 확인하는 것을 고려할 수 있다.

따라서 국내 최초로 한국인 성인 환자를 대상으로 linezolid에 의한 혈소판감소증에 대한 연구를 진행한 본 연구에 이어 전향적으로 linezolid에 대한 PK(Pharmacokinetics) 연구와 더불어 혈소판감소증의 위험요인 분석에 대한 전향적인 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

## V. 결론

Linezolid를 투여받은 성인 환자에서 14일 이상의 투여, 낮은 기저 혈소판 수치, 신기능 저하, 균혈증을 동반한 감염, 고령의 나이, aspirin 혹은 heparin 병용 투여가 linezolid에 의한 혈소판감소증의 발생을 높일 수 있는 위험요인으로 나타났다. 특히 linezolid 투여 전 기저 혈소판 수치가 낮고 신기능 저하 상태인 환자에서 linezolid를 투약할 경우 보다 면밀한 혈소판 수치 모니터링이 필요할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Ament PW, Jamshed N, Horne JP. Linezolid: its role in the treatment of gram-positive, drug-resistant bacterial infections. *American Family Physician*. 2002;65(4):663-70.
2. Pfizer Inc; New York, NY: 2010. ZYVOX [package insert]
3. Vallani P, Regazzi M, Marubbi F, Viale P, Pagani P, Cristini F, et al. Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46(3):936 - 7.
4. Lovering A, Zhang J, Bannister G, Lankester J, Brown J, Narendra G, et al. Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002;50(1):73 - 7.
5. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, Kuter DJ. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46(8):2723-6.
6. Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ.

Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clinical Infectious Disease*. 2002;34(5):695 - 8.

7. Moise PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. .The efficacy and safety of linezolid as treatment for *Staphylococcus aureus* infections in compassionate use patients who are intolerant of, or who have failed to respond to, vancomycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002;50(6):1017-26.

8. Mary C. Birmingham, Craig R. Rayner, Alison K. Meagher, Susan M. Flavin, Donald H. Batts, Jerome J. Schentag.. Linezolid for the Treatment of Multidrug-Resistant, Gram-Positive Infections: Experience from a Compassionate-Use Program. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36(2):159-168.

9. Minson Q, Gentry CA. Analysis of linezolid-Associated hematologic toxicities in a Large Veterans Affairs Medical Center. *Pharmacotherapy*. 2010;30(9):895 - 903.

10. Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Tsuchida T, Tatsumi S, Ishihara M, Ikeuchi H, Uchino M. Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2011;17(3):382-7.

11. Dong HY, Xie J, Chen LH, Wang TT, Zhao YR, Dong YL. Therapeutic drug monitoring and receiver operating characteristic curve prediction may reduce the development of linezolid-associated thrombocytopenia in critically ill patients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;33(6):1029-35.
12. Hirano R, Sakamoto Y, Tachibana N, Ohnishi M. Retrospective analysis of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult Japanese patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2014;36(4):795-9.
13. Niwa T, Suzuki A, Sakakibara S, Kasahara S, Yasuda M, Fukao A, Matsuura K, Goto C, Murakami N, Itoh Y. Retrospective cohort chart review study of factors associated with the development of thrombocytopenia in who received intravenous linezolid therapy. *Clinical Therapeutics*. 2009;31(10):2126-33.
14. Natsumoto B, Yokota K, Omata F, Furukawa K. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients. *Infection*. 2014;42(6):1007 - 12
- 15 . Niwa T, Watanabe T, Suzuki A, Ohmori T, Tsuchiya M, Suzuki T, Ohta H, Murakami N, Itoh Y. Reduction of

linezolid-associated thrombocytopenia by the dose adjustment based on the risk factors such as basal platelet count and body weight. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014;79(1):93-7.

16. Hirano R, Sakamoto Y, Tachibana N, Ohnishi M. Retrospective analysis of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult Japanese patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2014;36(4):795-9.

17. Ichie T, Suzuki D, Yasui K, Takahashi H, Matsuda M, Hayashi H, Sugiura Y, Sugiyama T. The association between risk factors and time of onset for thrombocytopenia in Japanese patients receiving linezolid therapy: a retrospective analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2015;40(3):279-84.

18. Hanai Y, Matsuo K, Ogawa M, Higashi A, Kimura I, Hirayama S, Kosugi T, Nishizawa K, Yoshio T. A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2016;22(8):536-42.

19. Chen C, Guo DH, Cao X, Cai Y, Xu Y, Zhu M, Ma L. Risk factors for thrombocytopenia in adult Chinese patients receiving linezolid therapy. *Current Therapeutic Research, Clinical and*

Experimental 2012;73(6):195-206.

20. National Institutes of Health. 2010. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Available from [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)

21. Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, Smith JW, Toltl LJ, George JN, Kelton JG. Approach to the Diagnosis and Management of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. *Transfusion Medicine Reviews*. 2013;27(3):137-45.

22. George JN, Raskob GE, Shah SR, Rizvi MA, Hamilton SA, Osborne S, Vondracek T. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Annals of Internal Medicine*. 1998;129(11):886.

23. Sekhon SS, Roy V. Thrombocytopenia in adults. A practical approach to evaluation and management. *Southern Medical Journal*. 2006;99(5):491-8.

24. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgraduate Medical Journal*. 2007;83(983):575-82.



25. Hiraki Y, Tsuji Y, Hiraike M, Misumi N, Matsumoto K, Morita K, Kamimura H, Karube Y. Correlation between serum linezolid concentration and the development of thrombocytopenia. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2012;44:60-4.

26. Sasaki T, Takane H, Ogawa K, Isagawa S, Hirota T, Higuchi S, Horii T, Otsubo K, Ieiri I. Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Linezolid and a Hematologic Side effect, Thrombocytopenia, in Japanese patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55(5):1867-73.

Abstract

# Linezolid-associated thrombocytopenia : Incidence and risk factors

Go Wun Choi

Clinical Pharmacy

The Graduate School of Pharmacy

Seoul National University

Linezolid has become an important antibiotic for the treatment of serious infections caused by multidrug-resistant Gram-positive bacteria including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant enterococci (VRE). The major adverse effect related to its use is myelosuppression, which is mostly observed as thrombocytopenia. A number of studies have been conducted on thrombocytopenia but, the results of previous studies have been different and no studies have been conducted on the risk factors of thrombocytopenia in Korea.

This study was to investigate incidence and timing its onset of linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients, and determine the risk factors of thrombocytopenia.

#### Setting

Seoul National University Hospital in Korea, a tertiary 1786 beds hospital.

A retrospective cohort study was conducted among adult patients who received linezolid 600 mg intravenously every 12 hours for two or more consecutive days. Data were extracted retrospectively from the hospital's electronic medical records. Thrombocytopenia was defined as a decrease in the patient's platelet count to  $<100 \times 10^3/\text{mm}^3$  during linezolid therapy. Risk factors were determined using multivariate stepwise logistic regression analysis.

From January 2005 and June 2016, 264 adult patients included in this study, with mean (SD) age of 63.4 (15.8) years. Median duration of linezolid therapy was 11 days [2-64]. Linezolid-associated thrombocytopenia was identified in 81 patients (30.7%), of whom 35 (43.2%) required platelet transfusion, of whom 33 (40.7%) required discontinuation of therapy. Thrombocytopenia developed  $11.0 \pm 7.3$  days of linezolid therapy. At stepwise logistic regression analysis, duration of linezolid therapy  $\geq 14$  days (ORadj, 4.49; 95% CI, 2.30-8.76;  $P \leq 0.001$ ), baseline platelet  $< 200 \times 10^3/\text{mm}^3$  (ORadj, 2.97; 95% CI, 1.54-5.70;  $P=0.001$ ), baseline creatinine clearance  $< 30$  mL/min

(ORadj, 2.62; 95% CI, 1.35-5.09; P=0.004), concomitant use of heparin (ORadj, 2.75; 95% CI, 1.21-6.23; P=0.016) and aspirin (ORadj, 2.58; 95% CI, 1.19-5.61; P=0.016), accompanying bacteremia (ORadj, 2.57; 95% CI, 1.34-4.92; P=0.004), Age $\geq$ 65 years (ORadj, 2.42; 95% CI, 1.23-4.76; P=0.011) were independent risk factors for thrombocytopenia. In particular, patients with low baseline platelets and renal dysfunction before linezolid treatment showed that the time of onset of thrombocytopenia was significantly faster.

Long-term linezolid administration, low baseline platelet count, renal insufficiency, renal insufficiency, accompanying bacteremia, advanced age and concomitant use of aspirin and heparin have been identified as risk factors of linezolid-associated thrombocytopenia. The platelet counts of patients with these risk factors should be closely monitored, especially for patients with low baseline platelet count and renal dysfunction before linezolid treatment.

**keywords** : Linezolid, thrombocytopenia, risk factor,  
korean

***Student Number*** : 2015-21902