

Neue Methoden in Diagnostik und Therapie: Linezolid

G. Eich^a, St. Krähenbühl^b

Indikation

Die Häufigkeit von nosokomial erworbenen Infektionen mit grampositiven Bakterien hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Zusätzlich wird aber auch eine Zunahme der Antibiotika-Resistenz bei den grampositiven Bakterien beobachtet. Beunruhigend ist insbesondere die immer häufigere Isolierung von multiresistenten Staphylokokken und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). In den USA waren 1999 auf Intensivstationen erstmals mehr als 50% der nosokomialen *Staphylococcus aureus*-Infektionen durch Methizillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) verursacht. Zwar liegt in den meisten Spitälern in der Schweiz die Häufigkeit dieser Methizillin-Resistenz bei weniger als 4%, am Universitäts-spital Genf aber beträgt sie bereits mehr als 25%. Die Prävalenz der MRSA ist auch in den umliegenden Ländern sehr hoch. MRSA sind häufig auch gegen andere gängige Antibiotika resistent, so dass nur Glycopeptid-Antibiotika (Vancomycin, Teicoplanin) zuverlässig wirksam sind. Diese müssen jedoch parenteral verabreicht werden und gelegentlich kann ihre Anwendung wegen Nebenwirkungen unmöglich sein. Zudem wurde bereits mehrfach *S. aureus* mit einer verminderten Empfindlichkeit auf Vancomycin isoliert (Vancomycin-intermediate resistant *S. aureus*, VISA).

Enterokokken sind intrinsisch resistent gegen viele Antibiotika (u.a. Cephalosporine, Chinolone, Clindamycin). Zudem können sie leicht zusätzliche Resistenzen erwerben und hoch resistent gegen Penizillin und Aminoglykoside werden. Das immer häufigere Auftreten von VRE ist deshalb besonders schwerwiegend, da oft therapeutische Alternativen fehlen.

Zur Behandlung von Infektionen, verursacht durch multiresistente grampositive Erreger, stehen zwei neue Medikamente zur Verfügung: Synergid[®] wurde kürzlich in der Schweiz zugelassen. Es handelt sich um die Kombination von zwei Streptograminen (Quinupristin und Dalfopristin), die synergistisch wirken. Sie sind wirksam gegen Staphylokokken, Pneumokokken und *E. faecium* (minimale Hemmkonzentration [MHK] <2 mg/L), jedoch nicht gegen *E. faecalis* (MHK meist 16–32 mg/L). Das Medikament kann nur parenteral verabreicht wer-

den. Linezolid (Zyvoxid[®]) ist ein zweites Antibiotikum, das gegen multiresistente grampositive Bakterien wirksam ist. Seine Begutachtung durch die IKS steht vor dem Abschluss. Weitere Substanzen mit einem ähnlichen Wirkungsspektrum sind noch in früheren Phasen der Evaluation.

Wirkungsmechanismus

Linezolid ist das erste Antibiotikum einer chemisch neuen Stoffklasse, den Oxazolidinonen. Es hemmt die bakterielle Proteinsynthese, indem die Bildung des Initiationskomplexes für die Proteinsynthese, bestehend aus der 30S ribosomalen Untereinheit, mRNA, Initiationsfaktoren und fMet-RNA, verhindert wird. Aufgrund dieses Wirkmechanismus, der sich von demjenigen bisheriger Substanzen unterscheidet, kann sich zumindest theoretisch keine Kreuzresistenz mit anderen Antibiotika entwickeln [1] (Tab. 1). Linezolid ist insbesondere wirksam gegen VRE, MRSA und Methizillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken [2]. Zudem ist es aktiv gegen Anaerobier und gegen Mykobakterien. Gegen Staphylokokken und Enterokokken ist die Wirkung bakteristatisch, gegen Pneumokokken bakterizid. In vitro kann die Resistenz von Staphylokokken und Enterokokken nur schwer induziert werden. Allerdings wurden bei Patienten nach Behandlung mit Linezolid bereits Linezolid-resistente Staphylokokken [3] und Enterokokken isoliert [4]. Die Linezolid-Resistenz bei Enterokokken ist mit Punktmutationen im 23S-rRNA-Gen assoziiert [5].

Pharmakokinetik / Pharmakodynamik

Linezolid steht in zwei Formulierungen zur Verfügung: zur oralen und zur intravenösen Verabreichung. Nach oraler Gabe wird Linezolid vollständig resorbiert (Bioverfügbarkeit ≈100%), die maximale Serumkonzentration (C_{max}) wird in 1–2 Std. erreicht und die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt etwa 5 Stunden (Tab. 2) [6]. Über 65% der Dosis werden als Metaboliten renal ausgeschieden [7]. Bei gleichzeitiger

^a Institut für klinische Mikrobiologie und Immunologie IKMI, St. Gallen

^b Abteilung für klinische Pharmakologie und Toxikologie, Bereich Innere Medizin, Kantonsspital Basel

VRE = Vancomycin-resistente Enterokokken

MRSA = Methizillin-resistente *Staphylococcus aureus*

VISA = Vancomycin-intermediate resistant *S. aureus*

MHK = minimale Hemmkonzentration

C_{max} = maximale Serumkonzentration

Korrespondenz:

Dr. med. G. Eich
Institut für klinische Mikrobiologie und Immunologie IKMI
Frohbergstrasse 3
CH-9001 St. Gallen

gerhard.eich@gd-ikmi.sg.ch

Einnahme mit Nahrungsmitteln wird die C_{\max} leicht vermindert, jedoch bleibt die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit Kurve (AUC) unverändert. Die Zeit, während der der Plasmaspiegel über der MHK liegt ($T > \text{MHK}$), wird als der wesentliche Parameter für den Therapieerfolg angesehen [8]. Mit einer Dosierung von 600 mg 12stündlich werden die MHK_{90} -Werte für Staphylokokken und Enterokokken während der gesamten Dauer des Dosierungsintervalles übertroffen (Tab. 1, 2). Die Plasma-Clearance bleibt bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz unverändert [9]. In einer kleinen Studie wurde kein relevanter Einfluss einer Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik gefunden [10]. Linezolid hat eine gute Gewebepenetration [11]; auch im Liquor werden therapeutische Spiegel erreicht [12].

Resultate klinischer Studien

Es wurden erst zwei randomisierte, doppelblinde Studien über die klinische Wirksamkeit von Linezolid in Peer-reviewed-Zeitschriften

publiziert. In der ersten wurde Linezolid mit Oxazillin-Dicloxacillin zur Behandlung von komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen verglichen [13]. Zur empirischen Therapie gegen gramnegative Keime konnte optional Aztreonam dazu gegeben werden. In der zweiten Studie wurde die Wirksamkeit von Linezolid mit Vancomycin zur Therapie von nosokomialen Pneumonien verglichen, beide Patientengruppen erhielten zusätzlich Aztreonam [14]. In beiden Studien war die Behandlung mit Linezolid derjenigen des Kontrollregimes ebenbürtig.

Über die Wirksamkeit von Linezolid zur Behandlung von Infektionen mit multiresistenten grampositiven Bakterien liegt eine Studie an 17 Patienten vor, die im Rahmen eines «compassionate-use»-Programmes mit Linezolid behandelt wurden [15]. Fünfzehn dieser Patienten hatten invasive Infektionen mit VRE, zehn davon mit einer Bakteriämie. Zwei Patienten hatten eine rezidivierende Parotitis mit MRSA bzw. einen Epiduralabszess mit Methizillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken. Sie erhielten Linezolid wegen Unverträglichkeit von Vancomycin. Der Infektionsfokus wurde – wo notwendig – chirurgisch debridiert und allfällige Fremdkörper entfernt. In zwei Drittel der Fälle wurde eine mikrobiologische Heilung erreicht. Daneben existieren Fallberichte über die erfolgreiche Behandlung von Bakteriämie [16], Meningitis [12, 17] und Endokarditis [18], verursacht durch VRE sowie von Infektionen eines Nierentransplantates [19] und vertebraler Osteomyelitis [20], verursacht durch MRSA. Ohne Vergleich mit einer Kontrollgruppe kann jedoch der Nutzen von Linezolid bei dieser Indikation nicht sicher beurteilt werden. Tierexperimentelle Daten unterstützen die Wirksamkeit von Linezolid bei Endokarditis mit MRSA [21] und VRE [22], nicht jedoch bei chronischer Osteomyelitis mit *S. aureus* [23]. Randomisierte, kontrollierte Studien zur Behandlung von Infektionen mit multiresistenten Enterokokken und Staphylokokken wären dringend notwendig, v.a. um die Wirksamkeit von Linezolid bei schweren Infektionen und bei immunsupprimierten Patienten beurteilen zu können.

Tabelle 1.
Aktivität von Linezolid, Quinupristin/Dalfopristin und Vancomycin gegen resistente grampositive Bakterien [2].

	MHK ₉₀ [mg/l]		
	Linezolid	Quinupristin/ Dalfopristin	Vancomycin
Methizillin-sensible <i>S. aureus</i>	4	1	1
Methizillin-resistente <i>S. aureus</i>	4	1	1
Methizillin-sensible <i>S. epidermidis</i>	4	0,5	1
Methizillin-resistente <i>S. epidermidis</i>	4	0,25	1
Vancomycin-resistente <i>E. faecalis</i>	4	16	64
Vancomycin-resistente <i>E. faecium</i>	4	4	64

MHK₉₀: minimale Konzentration, die bei 90% der untersuchten Isolate das Wachstum hemmt.

Tabelle 2.
Pharmakokinetische Daten von Linezolid (Dosierung: 600 mg 12stündlich, steady-state) [7, 9].

Parameter	
C_{\max} [mg/L]	21
C_{\min} [mg/L]	6,2
AUC [Std. x mg/L]	51 ± 23
$t_{1/2}$ [Std.]	5,2 ± 1,5
Cl [mL/min]	146 ± 56
Proteinbindung	31%

Nebenwirkungen/Interaktionen

In den Phase-II- und -III-Studien war Diarrhoe die häufigste Nebenwirkung von Linezolid. Erste Oxazolidinon-Derivate erwiesen sich als hepatotoxisch. Unter Linezolid scheint dieses Problem deutlich weniger ausgeprägt zu sein. Insgesamt waren in den kontrollierten Studien die Nebenwirkungen jenen der Vergleichsmedikamente vergleichbar [9]. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass nur eine kleine

Zahl von Patienten länger als 4 Wochen behandelt wurde. Bei einigen dieser Patienten wurde eine Neigung zu Thrombozytopenie [9], sowie eine reversible Knochenmarkssuppression [24] beobachtet.

Linezolid ist kein Substrat von Zytochrom-P-450 und es wirkt weder inhibitorisch noch induktorisch auf dieses Enzymsystem. Dagegen ist Linezolid ein schwacher, reversibler Inhibitor der Monoamin-Oxidase. In den bisherigen Studien wurde keine vermehrte Häufigkeit von adrenergen oder serotoninerger Nebenwirkungen beobachtet [15].

Diskussion

Linezolid, das erste Oxazolidinon-Antibiotikum, ist gegen grampositive Bakterien wirksam, inkl. VRE und MRSA. Seine Wirksamkeit gegen invasive Infektionen, inkl. Endokarditis und Meningitis, wurde in mehreren Fallberichten beschrieben, jedoch nicht in kontrollierten, randomisierten Studien untersucht. Dies liegt im Fall von multiresistenten Bakterien auch am Fehlen von therapeutischen Alternativen. Dennoch ist Linezolid beim Vorliegen von VRE und MRSA eine wichtige Ergänzung unseres antibiotischen Arsenal. Um aber die Wirksamkeit von Linezolid auch für die Zukunft zu erhalten, soll dieses Medikament gezielt eingesetzt werden, denn bereits wurden Enterokokken und Staphylokokken mit Resistenz gegen Linezolid beschrieben. Der Einsatz von Linezolid bei Haut- und Weichteilinfektionen sowie nosokomialen Pneumonien ist sinnvoll, wenn VRE

oder MRSA als Erreger nachgewiesen wurden. Der empirische Einsatz ist nur in Institutionen und Abteilungen mit hoher Prävalenz dieser Keime zu erwägen, was in der Schweiz fast nicht vorkommt. Da Pneumonien mit Pneumokokken bis zu einer MHK von 4 mg/L mit hochdosiertem Penizillin G behandelt werden können, ist die Behandlung von ausserhalb des Spitals erworbenen Pneumonien mit Linezolid zurzeit nicht sinnvoll.

Vorteile von Linezolid sind die Bioverfügbarkeit von 100% nach oraler Verabreichung sowie der Umstand, dass die Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht angepasst werden muss. Diarrhoe wird als häufigste Nebenwirkung angegeben, allerdings bestehen gegenwärtig noch zu wenig Erfahrungen bei einer Therapiedauer von über 14 Tagen. Insbesondere die Wirkung von Linezolid auf das Knochenmark bedarf noch weiterer Abklärungen. Dabei muss jedoch auch berücksichtigt werden, dass das Medikament nur bei Patienten zum Einsatz gelangen sollte, bei denen sonst kaum therapeutische Alternativen bestehen.

Schlussfolgerung

Mit Linezolid (Zyvoxid®) und Quinupristin/Dalfopristin (Synergid®) werden nächstens zwei neue Antibiotika zur Verfügung stehen, die zur Behandlung von Patienten mit Infektionen mit multiresistenten, grampositiven Erregern eingesetzt werden können.

Literatur

- 1 Fines M, Leclercq R. Activity of linezolid against gram-positive cocci possessing genes conferring resistance to protein synthesis inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:797-802.
- 2 Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Gruz RG. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin/dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and -resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1062-6.
- 3 Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001;358:207-8.
- 4 Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet* 2001;357:1179.
- 5 Prystowsky J, Siddiqui F, Chosay J, Shinabarger DL, Millichap J, Peterson LR, et al. Resistance to linezolid: characterization of mutations in rRNA and comparison of their occurrence in vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2154-6.
- 6 Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000;59:815-27.
- 7 Sörgel F, Kinzig-Schippers M, Steinhauer S, Bulitta J. Chemie und Pharmakokinetik von Linezolid. In: Oxazolidinone - Eine neue Klasse von Antibiotika. Ed. C. von Eiff. Pharmacia Upjohn 1999.
- 8 Olsen KM, Preheim LC, Gentry-Nielsen MJ. The pharmacodynamic activity and efficacy of linezolid in a rat model of pneumococcal pneumonia [abstract 659]. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto, Canada). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000.
- 9 Norrby R. Linezolid - a review of the first oxazolidinone. *Exp Opin Pharmacother* 2001;2:293-302.
- 10 Herndershof PE, Jungbluth GL, Cammarata SK, Hopkins NK. Pharmacokinetics of linezolid in patients with liver disease. *J Antimicrob Chemother* 44(Suppl A):55, Abstract.
- 11 Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews K, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1843-6.
- 12 Shaikh ZH, Peloquin CA, Ericsson CD. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis with linezolid: case report and literature review. *Scand J Infect Dis* 2001;33:375-9.
- 13 Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE, Todd WM. Randomized comparison of Linezolid (PNU-10766) versus oxacillin-dicloxacillin for the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3408-13.

- 14 Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, Wunderink RG, and the Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Inf Dis* 2001;32:402-12.
- 15 Chien JW, Kucia ML, Salata RA. Use of Linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. *Clin Inf Dis* 2000;30:146-51.
- 16 McNeil SA, Clark NM, Chandrasekar PH, Kauffman CA. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia with linezolid after failure of treatment with Synercid (Quinupristin/dalfopristin). *Clin Inf Dis* 2000;30:403-4.
- 17 Zeana C, Kubin CJ, Della-Latta P, Hammer SM. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid: Case report and review of the literature. *Clin Inf Dis* 2001;33:477-82.
- 18 Babcock HM, Ritchie DJ, Christiansen W, Starlin R, Stanley S. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* endocarditis with oral linezolid. *Clin Inf Dis* 2001;32:1373-5.
- 19 Antony SJ, Bitter KM, Moreland T, Raudales F, Diaz-Luna H. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a renal allograft recipient treated successfully with a novel new antimicrobial agent (linezolid): new treatment options for infections due to resistant organisms. *Clin Inf Dis* 1999;29:1341-2.
- 20 Melzer M, Goldsmith D, Gransden W. Successful treatment of vertebral osteomyelitis with linezolid in a patient receiving hemodialysis and with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremias. *Clin Inf Dis* 2000;31:208-9.
- 21 CF Dailey CF, Dileto-Fang CL, Buchanan IV, Oramas-Shirey MP, Batts DH, Ford CW, et al. Efficacy of linezolid in treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2304-8.
- 22 Patel R, Rouse MS, Piper KE, Steckelberg JM. Linezolid therapy of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:621-3.
- 23 Patel R, Piper KE, Rouse MS, Steckelberg JM. Linezolid therapy of *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3438-40.
- 24 Green SL, Maddox JC, Huttenbach ED. Linezolid and reversible myelosuppression. *JAMA* 2001;285:1291.