

Postavení linezolidu v léčbě rezistentních gram pozitivních infekcí

Dlouhý P.¹, Herold I.², Kolář M.³, Beneš J.⁴, Cetkovský P.⁵, Doležal T.⁶, Jahoda D.⁷, Kouba M.⁸, Novák I.⁹, Nyč O.¹⁰, Pilnáček J.¹¹, Ráčil Z.¹², Sechser T.¹³, Ševčík P.¹⁴, Švihovec P.¹⁵

¹Infekční oddělení Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem

²Anesteziologicko-resuscitační oddělení Klaudiánovy nemocnice, Mladá Boleslav

³Ústav mikrobiologie FNO a LF UP, Olomouc

⁴II. infekční klinika 3. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

⁵Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

⁶Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

⁷Ortopedická klinika 1. LF UK a FN Motol, Praha

⁸Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

⁹1. interní klinika LF UK a FN Plzeň

¹⁰Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK, Praha

¹¹Ortopedicko-úrazové oddělení, Nemocnice Kladno

¹²Interní hematologicko-onkologická klinika, LF MU a FN Brno

¹³Pracoviště klinické farmakologie Centra diabetologie IKEM, Praha

¹⁴Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN U sv. Anny, Brno

¹⁵Gynekologicko-porodnická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Souhrn

V posledních desetiletích narůstá celosvětově výskyt gram pozitivních infekcí vyvolaných bakteriemi rezistentními k běžně užívaným antibiotikům. V České republice se rezistentní kmeny objevily později, ale jejich počet stoupá a stále častěji bude třeba používat jiná antibiotika než dosud. Největší nárůst lze pozorovat u methicilin-rezistentních *S. aureus*, obtíže přináší léčba rezistentních koaguláza negativních stafylokoků, vankomycin rezistentní enterokoky jsou zatím prokazovány zejména u hematologických pacientů. Léčebné použití vankomycinu je limitováno úzkou terapeutickou šíří, nefrotoxitou a omezeným průnikem do tkání (plíce) a likvoru. Linezolid nabízí alternativu zejména u infekcí kůže a měkkých tkání a prokazatelně vyšší klinickou účinností oproti vankomycinu u nosokomiálních pneumonií a infekcí v místě chirurgického výkonu. Výhodné jsou perorální formy, které umožňují sekvenční léčbu a časnější propuštění z nemocnice.

Klíčová slova: rezistentní bakterie – antibiotika – nosokomiální pneumonie – linezolid – MRSA

Abstract

The role of linezolid in the treatment of resistant gram-positive infections

Incidence of gram-positive infections caused by bacteria resistant to commonly used antibiotics has been on the increase in the past decades. Resistant strains appeared in the Czech Republic later than in other countries, however their number has been increasing and the use of new antibiotics is becoming necessary. The greatest increase of incidence can be seen in infections caused by methicillin-resistant *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci. Vancomycin-resistant enterococci are usually found in hemato-oncology patients. The curative use of vancomycin is limited due to its narrow therapeutic range, nephrotoxicity and limited penetration into tissues (lung) and CSF. Linezolid is a good option mainly in infections of skin and soft tissues, and it has an evincible advantage over vancomycin in the treatment of nosocomial pneumonia and surgical-site infections. Oral forms are favourable allowing switch therapy and earlier discharge from hospital.

Key words: resistant bacteria – antibiotics – treatment of nosocomial pneumonia – linezolid – MRSA

Anest. intenziv. Med., 16, 2005, č. 6, s. 305–312.

V posledních desetiletích stoupá význam gram pozitivních infekcí v intenzivní péči. Častá aplikace širokospektrých antibiotik s primárním zaměřením na gram negativní bakterie přispívá selekčním tlakem k častějšímu uplatnění stafylokoků, enterokoků a streptokoků v etiologii infekcí krevního řečiště i u jiných závažných infekcí [1, 2, 3]. Alarmující je rostoucí výskyt **gram pozitivních bakterií rezistentních k antibiotikům**, největší pozornost si zasluhují:

- methicilin rezistentní kmeny *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- vankomycin rezistentní enterokoky (VRE)
- methicilin rezistentní koaguláza negativní stafylokoky
- kmeny *Staphylococcus aureus* se sníženou citlivostí, respektive rezistencí k vankomycinu (VISA, VRSA)
- kmeny *Streptococcus pneumoniae* s rezistencí k penicilinu a k makrolidům

- kmeny *Streptococcus pyogenes* s rezistencí k erytromycinu.

Methicilin rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Při syntéze peptidoglykanu – hlavní složky buněčné stěny gram pozitivních bakterií – se uplatňují také enzymy nezbytné ke vzniku zkřížených zpevňujících vazeb mezi jeho řetězci. V průběhu léčby penicilinem se antibiotikum váže právě na tyto enzymy, a proto dostaly označení „penicilin vázící proteiny“ (**Penicilin-Binding Proteins, PBP**). Vazba beta-laktamových antibiotik k aktivnímu místu PBP enzym inaktivuje, syntéza peptidoglykanu a růst buňky se zastavují a bakterie zaniká.

Kmeny MRSA obsahují strukturální **gen *mecA***, umožňující syntézu odlišného penicilin-binding proteinu 2a (PBP2a). PBP2a má jen nízkou afinitu k beta-laktamovým antibiotikům, a může proto funkčně nahradit původní PBP inaktivované navázaným beta-laktamovým antibiotikem. Strukturální podstata nízké afinity PBP2a k beta-laktamům není známa. Také původ genu *mecA* je neznámý, zřejmě pochází od koaguláza negativních stafylokoků. Kmeny MRSA jsou kromě rezistence k oxacilinu většinou schopné produkovat beta-laktamázu a bývají současně odolné k mnoha dalším antibiotikům [4, 5].

Většina nákaz MRSA vzniká v souvislosti s poskytováním zdravotní péče. Častěji jsou infikováni lidé staří a závažně nemocní, s kožními defekty (běrcové vředy, dekubity, otevřené rány), intubovaní pacienti. Dalšími **rizikovými faktory** jsou dlouhý pobyt v nemocnici (včetně ošetrovatelských lůžek), léčba širokospektrými antibiotiky, pobyt na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v blízkosti jiného pacienta s infekcí či kolonizací MRSA [6]. K přenosu dochází nejčastěji kontaminovanými **rukama personálu** [7]. Protiepidemická opatření spočívají ve screeningu MRSA u rizikových pacientů, v izolaci infikovaných nemocných na samostatných pokojích, v bariérovém způsobu ošetřování, ve zlepšování hygieny rukou (mytí a dezinfekce) a ve vyhledávání kontaktů [8, 9].

Výskyt MRSA je velmi vysoký v USA: podíl mezi nozokomiálními infekcemi vyvolanými *S. aureus* vzrostl z 30 % v roce 1989 k 60 % v roce 2003 [6]. Podíl MRSA u infekcí krevního řečiště vzrostl ve Velké Británii z 2 % v roce 1989 na 34 % v roce 1998 [10]. Data EARSS z roku 2004 monitorující výskyt MRSA mezi invazivními izoláty *S. aureus* ukazují značný rozptyl evropských hodnot – od takřka nulového výskytu (Švédsko, Norsko) až po 50% incidenci (Velká Británie, Francie, Španělsko). V České republice dosáhl podíl MRSA v roce 2004 úrovně 8,5 % a v některých velkých českých nemocnicích se jedná o závažný epidemiologický, terapeutický a ekonomický problém [11].

Meta-analýza 31 studií z let 1980–2000 shrnuje údaje o 3963 pacientech se stafylokokovou sepsí, z nichž třetina byla způsobena MRSA. Ve 24 studiích

nebyly prokázány **rozdíly v mortalitě** mezi pacienty s MRSA a pacienty infikovanými kmeny *S. aureus* citlivými k methicilinu, 7 studií (zahrnujících čtvrtinu analyzovaných pacientů) prokázalo vyšší mortalitu spojenou s MRSA sepsí [12].

Koaguláza negativní stafylokoky

Koaguláza negativní stafylokoky byly prvními gram pozitivními mikroorganismy, u kterých byla v roce 1986 prokázána rezistence ke glykopeptidům. Brzy se ukázalo, že rezistence k teikoplaninu vzniká mnohem snáze než k vankomycinu a hodnoty minimálních inhibičních koncentrací (MIC) bývají vyšší. Nejčastěji je pozorována u druhů *S. haemolyticus* a *S. epidermidis* [13]. Také v českých nemocnicích se v posledních letech setkáváme stále častěji s multirezistentními koaguláza negativními stafylokoky. Pokud se nejedná o pouhou kontaminaci vyšetřovaného biologického materiálu či klinicky bezvýznamnou kolonizaci, představují tyto kmeny vážný terapeutický problém.

Vankomycin rezistentní enterokoky (VRE)

Enterokoky jsou přirozeně rezistentní k řadě antibiotik (např. k cefalosporinům, kotrimoxazolu, nízkým hladinám aminoglykosidů, v případě kmenů *Enterococcus faecalis* k quinupristinu/dalfopristinu) [14]. Sekundárně získávají rezistenci k penicilinům, tetracyklinu, chloramfenikolu, makrolidům, k vysokým koncentracím aminoglykosidů, *E. faecium* k quinupristinu/dalfopristinu. K velmi účinným antibiotikům patřily do nedávné doby glykopeptidy, avšak jejich intenzivní používání vedlo ke vzniku a šíření rezistence. V České republice byly VRE poprvé popsány v roce 1997, v roce 2004 dosahovaly četnosti 0,4 % u kmenů *Enterococcus faecalis* a 2,8 % u kmenů *Enterococcus faecium* [15, 16, 11].

Enteroky jsou součástí normální mikrobiální flóry zažívacího traktu, většina infekcí způsobených VRE proto vzniká po předchozí kolonizaci. **Rizikovými faktory pro vznik kolonizace** jsou blízký kontakt s osobou infikovanou VRE (zejména pokud má průjem), prodloužená hospitalizace, pobyt na JIP a podávání širokospektrých antibiotik, zejména cefalosporinů II. a III. generace, přípravků účinných proti anaerobním bakteriím (např. klindamycinu) a v neposlední řadě léčba vankomycinem. K přenosu enterokoků může dojít přímým i nepřímým kontaktem s kolonizovanou osobou, a to rukama personálu, zdravotnickými pomůckami a přes kontaminované povrchy [17].

Pravděpodobnost **rozvoje invazivní infekce u kolonizovaných** nemocných závisí na základním onemocnění pacienta a jeho celkovém stavu. Nejvyšší je u nemocných léčených pro malignitu (hlavně hematologickou, doprovázenou neutropenií) a u nemocných v kritickém stavu s vysokým APACHE II skóre, renálním selháním, parenterální výživou a antibiotickou léčbou. Naopak u zdravých kolonizovaných jedinců je pravděpodobnost rozvoje invazivní infekce vyvolané VRE minimální.

Vzhledem k prudkému nárůstu incidence VRE na řadě pracovišť, vysoké mortalitě invazivních infekcí vyvolaných těmito kmeny a finanční nákladnosti léčby vydalo americké CDC již v roce 1996 doporučení, která požadují kromě režimových opatření k zábraně šíření rezistentních kmenů také výraznou **redukcí používání vankomycinu**. Vankomycin je indikován pro léčbu prokázané grampozitivní infekce pouze tehdy, pokud je původce rezistentní k beta-laktamovým antibiotikům nebo je pacient na tyto přípravky alergický; podávání se omezuje na nezbytně nutnou dobu.

K léčbě rezistentních grampozitivních infekcí lze použít jen velmi omezené množství antibiotik, v následujícím textu se budeme věnovat těm nejdůležitějším – glykopeptidům a linezolidu.

Vankomycin

Glykopeptidová antibiotika blokují syntézu peptidoglykanu buněčné stěny bakterií vazbou na postranní peptid kyseliny muramové, který pak nemůže být připojen k rostoucímu peptidoglykanu. Účinek glykopeptidů je omezen na grampozitivní bakterie, protože jejich velká molekula neproniká zevní membránou gramnegativních bakterií.

Vankomycin se po perorálním podání prakticky nevstřebává. Hodinu po nitrožilní aplikaci 1 g vankomycinu dosahuje jeho hladina 25–50 mg/l. Není metabolizován a v nezměněné formě je **vylučován do moči** převážně glomerulární filtrací; eliminační poločas je 6–8 hodin. U nemocných s renální insuficiencí je nutná redukce dávky. Hemodialýzou a hemofiltrací je odstraňován neúplně a musejí se monitorovat hladiny. **Průnik do některých tkání** (např. plicní) není uspokojivý [18]. Do sklivce proniká vankomycin velmi špatně, v likvoru není při nezanícených meningách prokazatelný, u pacientů s meningitidou může dosáhnout terapeutických koncentrací [19].

Vankomycin je antibiotikem užívaným k léčbě infekcí vyvolaných rezistentními grampozitivními bakteriemi nejčastěji, má ale některé významné nevýhody: významnou toxicitu, potřebu monitorování hladin, nutnost intravenózního podávání v pomalé infuzi a hrozbu narůstající rezistence.

Riziko **nefrotoxicity** stoupá při opakovaných úraťových hodnotách nad 10 mg/l, při podávání delším než 3 týdny a při současně léčbě kličkovými diuretiky a zejména aminoglykosidy, kdy incidence dosahuje 14–20 % [20]. **Ototoxicita** postihuje zejména starší pacienty a nemocné s renální insuficiencí či léčené vysokými dávkami, nebezpečí zvyšuje kombinace s dalším ototoxickým lékem a anamnéza předchozího poškození sluchového nervu.

Neutropenie a/nebo **trombocytopenie** nebývá častá, ale pokles může být zejména u pacientů s renální insuficiencí značný, většinou však reverzibilní. Rychlé podání vankomycinu (kratší než 60 minut) někdy vede k uvolnění histaminu z bazofilů a mastocytů s následným náhlým zarudnutím horní poloviny těla („red man“, respektive „red neck“ syndrom), svěděním kůže, angioedémem, anafylaktoidní reakcí

a kolapsem, s incidencí od 3,4 % do 11,2 % [21].

Dosud bylo popsáno šest typů **rezistence enterokoků** k vankomycinu. Absolutní většinu představují kmeny s fenotypem VanA (rezistentní na vankomycin a teikoplanin) a VanB (rezistentní na vankomycin a částečně citlivé na teikoplanin), oba typy vznikají náhradou poslední aminokyseliny D-alaninu v postranním řetězci kyseliny muramové D-laktátem, na který se poté nemůže navázat antibiotikum. **Rezistence stafylokoků** je způsobena zvýšenou produkcí prekurzorů peptidoglykanu nebo jeho sníženým odbouráváním, což vede ke ztlustění bakteriální stěny [22]. Zatím se většinou jedná o rezistenci nízké úrovně, která se projevuje vyššími hodnotami MIC a označuje se jako VISA či GISA (vankomycin- respektive glycopeptid-intermediate *S. aureus*). Stafylokoky s plně rozvinutou rezistencí (VRSA, GRSA) byly již také prokázány v klinickém materiálu [23]. Stále častější je průkaz rezistence k vankomycinu u koaguláza negativních stafylokoků [13].

Teikoplanin

Teikoplanin se od vankomycinu liší zejména dlouhým eliminačním poločasem (90 hodin) a vazbou na plasmatické proteiny přesahující 90 %. Podává se proto v jedné denní dávce, kromě nitrožilní aplikace je možné intramuskulární podávání. Nepřechází hematoencefalickou bariérou, a nelze ho proto použít k léčbě infekcí CNS. Teikoplanin je všeobecně považován za bezpečný lék, i když incidence nežádoucích účinků dosahuje 13,9 %. Nefrotoxicita se projevila u 4,8 % léčených, častější jsou toxoalergické exantémy (7 %) a lékové horečky (6 %) [24].

Linezolid

Oxazolidinony představují novou třídu antibiotik s originálním **mechanismem účinku**: váží se na ribozomální podjednotku 50S a brání tvorbě tzv. iniciačního komplexu na počátku proteosyntézy [25]. Jediným představitelem této skupiny schváleným pro klinické použití je linezolid. Je účinný proti grampozitivním bakteriím včetně rezistentních kmenů: MRSA, VRE, VISA, rezistentním koaguláza negativním stafylokokům a pneumokokům rezistentním k penicilinu. Ostatní antibiotika inhibující proteosyntézu (tetracykliny, aminoglykosidy, makrolidy, linkosamidy a streptograminy) zasahují až v její další fázi, v tzv. elongačním cyklu. Vznik zkřížené rezistence mezi těmito antibiotiky a linezolidem je proto nepravděpodobný.

Program ZAAPS, který monitoruje **rezistenci** k linezolidu ve více než 50 centrech Ameriky, Evropy a Asie, potvrdil také v roce 2003, že si toto antibiotikum udrželo 100% účinnost proti *S. aureus* (včetně MRSA) a koaguláza negativním stafylokokům, více než 99,9% citlivost u pneumokoků a 99,2% účinnost proti enterokokům [26].

Linezolid se dobře vstřebává ze zažívacího traktu, a to nalačno i při současném podání s jídlem. **Perorální formy** dosahují stejně vysokých sérových hladin jako po aplikaci téhož množství nitrožilně. Doporučená dávka pro dospělé je proto stejná pro perorál-

ní i intravenózní použití – 600 mg dvakrát denně. Pokud může pacient přijímat *per os*, lze ho v řadě případů díky sekvenční terapii po přechodu na orální formu propustit časně z nemocnice.

Distribuční objem je 40–50 litrů, což odpovídá celkové tělesné vodě. Díky malé molekule **proniká** linezolid výborně **do tkání**: koncentrace v alveolární tekutině dosahuje 415 % plasmatických hladin, v puchýři při kožním zánětu 104 %, ve svalu 94 %, v likvoru 71 %, v peritoneálním dialyzátu 61 % a v kosti 60 % [27, 28, 29]. Dosažené koncentrace v uvedených tkáních převyšují MIC klinicky významných grampozitivních patogenů včetně MRSA, VRE a rezistentních pneumokoků. Vazba na plasmatické bílkoviny dosahuje 31%. Eliminační poločas je 5 hodin, což umožňuje 12hodinový dávkovací interval [30].

Farmakokinetické charakteristiky nejsou ovlivněny vysokým věkem, pohlavím, renální insuficiencí, mírnou až střední nedostatečností jater, obezitou či pobytem na JIP [31]. Ani v těchto speciálních situacích proto není třeba upravovat dávkování. Výhodné je zejména to, že dávky není nutné redukovat u nemocných s **renální insuficiencí** stejně jako u pacientů s mírnou až střední nedostatečností jater [32]. Linezolid je při hemodialýze odstraněn ze 30 %, přidává se proto jedna dávka po skončení dialýzy. V průběhu kontinuálních eliminačních metod (CVVH, CVVHD) klesají plasmatické koncentrace linezolidu během několika hodin na neúčinné hladiny, u pacientů léčených těmito metodami může být standardní dávkování nedostatečné [33].

U dětských pacientů od narození do 11 let věku lze dosáhnout stejných farmakokinetických parametrů při doporučeném dávkování 10 mg/kg každých 8 hodin; od 12 let jsou děti léčeny stejnou dávkou jako dospělí, tedy 600 mg po 12 hodinách.

Nežádoucí účinky linezolidu zahrnují zejména průjem, nauzeu a bolesti hlavy. Linezolid může mít myelosupresivní účinky projevující se anémií, leukopenií, trombocytopenií nebo pancytopenií. Doporučuje se proto během léčby jednou týdně kontrolovat krevní obraz, častěji u pacientů, kteří měli patologické hematologické výsledky před zahájením léčby, užívají další léky potenciálně ovlivňující krvetvorbu, trpí renální insuficiencí nebo jsou léčeni linezolidem déle než 14 dnů. Po vysazení antibiotika se hodnoty krevního obrazu u postižených pacientů vždy vrátily na hodnoty před léčbou. Pseudomembranózní kolitida vzniká podobně jako u ostatních antibiotik. Periferní a optická neuropatie byla popsána zejména u pacientů léčených déle než maximálně doporučenou dobu 28 dnů, počátečními příznaky jsou změny zrakové ostrosti [34, 35, 36].

Linezolid je **reverzibilní neselektivní inhibitor monoaminoxidázy**, proto má potenciál pro interakce s adrenergními látkami, které mohou při současné léčbě linezolidem výrazněji zvyšovat tlak, a s látkami serotonergními, při jejichž podávání byly popsány jednotlivé případy serotoninového syndromu (kognitivní dysfunkce, hyperpyrexie, hyperreflexie, poruchy

koordinace). Počáteční dávky dopaminu a epinefrinu by proto měly být redukovány a účinné hladiny titrovány pozvolněji. Při požití méně než 100 mg tyraminu v průběhu léčby linezolidem nebyla pozorována hypertenzní reakce. Přesto se doporučuje vyvarovat se konzumace velkého množství potravin a nápojů obsahujících tyramin (zrající sýry, extrakty z hub, nedestilované alkoholické nápoje, sójová omáčka).

Nozokomiální pneumonie

Prevalence nozokomiálních pneumonií na JIP je podle nedávných údajů 31%, s podílem infekcí vyvolaných *S. aureus* 17% [37]. Stejně závěry uvádí i evropská studie, s mortalitou nozokomiálních pneumonií 31%, rizikem smrti OR = 1,9 a podílem MRSA kmenů 60,% [38]. Nozokomiální pneumonie jsou až 21krát častější u pacientů na ventilátoru a zejména u intubovaných a tracheostomovaných pacientů, takže se dnes mluví o ventilátorové pneumonii (ventilator-associated pneumonia, VAP) [39]. V evropské čtrnáctidenní observační studii zahrnující 3147 pacientů ze 191 centra ve 22 zemích byl pozorován 7,5% výskyt grampozitivních infekcí respiračního systému s podílem MRSA 1,6 % a methicilin-rezistentních koaguláza negativních stafylokoků 0,3 % [40].

Standardem léčby MRSA infekcí byl až dosud **vankomycin**. Jeho klinická účinnost byla často nižší, než by odpovídalo dobré citlivosti kmenů *in vitro*. U řady pacientů není zřejmě dosaženo při běžném dávkování v 12hodinovém intervalu účinné koncentrace antibiotika v plicích. S použitím vyšších dávek vankomycinu nejsou zkušenosti a dlouhodobá aplikace je spojena s rizikem toxicity. Vyšší účinnost (zlepšení klinického stavu a mikrobiologické eradikace) lze dosáhnout kontinuální aplikací vankomycinu [41].

Rubinsteinová randomizovala pacienty s nozokomiální pneumonií do skupiny empiricky léčené **linezolidem** (600 mg dvakrát denně, n = 203) nebo vankomycinem (1g dvakrát denně, n = 193), vždy v kombinaci s 1 g aztreonamu k pokrytí gramnegativních patogenů [42]. Mezi oběma skupinami nebyly statisticky významné rozdíly z hlediska klinického zlepšení a mikrobiologické eradikace. Wunderink s Koleffem ve volném pokračování studie se stejným protokolem randomizovali dalších 321, respektive 302 pacientů, a následně provedli metaanalýzu souhrnu výsledků obou souborů [43, 44, 45]. MRSA jako etiologické agens pneumonie byl identifikován celkem u 160 pacientů (16 %). Ve skupině léčené linezolidem (n = 75) bylo ve srovnání s vankomycinem (n = 80) pozorováno častěji zlepšení klinického stavu (59 % vs 35,5 %, p < 0,01) a snížení mortality (přežití 80,6% vs 63,5%, p = 0,03). Příznivě se zde pravděpodobně uplatňuje výjimečná farmakokinetika linezolidu, který dosahuje vysoké koncentrace v alveolárním filmu a v bronchoalveolární tekutině. Mezi skupinami nebyly pozorovány rozdíly ve výskytu trombocytopenie, která bývá uváděna jako nežádoucí účinek déle trvající terapie linezolidem.

V další studii, kdy byl linezolid srovnáván v léčbě grampozitivních infekcí s teikoplaninem, pozorovali

autoři také vyšší účinnost linezolidu (95,5 % vs 87,6 %, $p = 0,005$) [46]. Linezolid byl účinnější v podskupině pacientů s bakteriemií (88,5 % vs 56,7 %, $p = 0,009$). Vyšší účinnost v podskupině pneumonií nebyla statisticky významná (96,2 % vs 92,9 %). Léčba teikoplaninem byla spojena s nižším výskytem vedlejších účinků (17 % vs 30 %, $p = 0,002$), a to zejména ze strany GIT (1,9 % vs 13 %, $p = 0,001$), k vysazení léčby však došlo obdobně často v obou skupinách (3,7 % vs 4,7 %). Použití linezolidu umožnilo zkrácení délky nitrožilní léčby na 6,7 dne ve srovnání s 9,5 dny u teikoplaninu, což přineslo úsporu \$ 8556 na jednoho pacienta [47].

V léčbě MRSA pneumonií tedy nabízí linezolid účinnější alternativu oproti vankomycinu při srovnatelném výskytu vedlejších účinků. Použití linezolidu je zřejmě také výhodnější než použití teikoplaninu, zejména při současné bakteriémii. K včasnému nasazení u MRSA infekcí by byl potřebný rychlejší laboratorní průkaz tohoto agens. Při indikaci linezolidu je třeba rozvahy, protože již byly pozorovány první případy rezistence kmenů *S. aureus* vůči linezolidu [48].

Infekce kůže a měkkých tkání

Účinky linezolidu u komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání byly porovnávány s oxacilinem [49] a s vankomycinem [50]. Studie s vankomycinem zahrnovala 1200 pacientů, nejčastějšími diagnózami byly celulitida (46,4 %), velké kožní abscesy (25,8 %) a infikované chirurgické rány (10,8 %). Nejčastějšími původci byli MRSA (42 %), kmeny *S. aureus* citlivé k methicilinu (29 %) a koaguláza negativní stafylokoky (8 %). Linezolid byl stejně účinný jako vankomycin, signifikantně lepší byl ve skupině s velkými kožními abscesy a ve skupině s MRSA infekcí, kde bylo také významně častěji dosaženo eradikace infekčního agens linezolidem než vankomycinem. Polovina pacientů v linezolidové skupině byla od samého počátku léčena perorálně, výsledky léčby se nelišily od druhé poloviny nemocných, jejichž léčba byla zahájena intravenózně.

U pacientů s grampozitivní infekcí chirurgické rány bylo linezolidem dosaženo stejného podílu vyléčených jako ve skupině léčené vankomycinem [51]. Signifikantně lepších výsledků bylo dosaženo, jestliže původcem infekce byl MRSA (87 % vs 48 %). Také mikrobiologicky ověřené eradikace infekčního agens bylo dosaženo signifikantně častěji linezolidem (84 %) než vankomycinem (58 %).

Sepse

Cepeda v multicentrické, prospektivní, randomizované a dvojité slepé studii porovnal klinickou účinnost linezolidu a teikoplaninu u 202 kriticky nemocných s grampozitivními infekcemi. Linezolid byl klinicky úspěšný u 71 pacientů (78,9 %), teikoplanin u 67 (72,8 %). Mikrobiologická úspěšnost byla srovnatelná – 49 (70,0 %) vs 45 (66,2 %), shodná byla frekvence vedlejších účinků, také v mortalitě nebyl signifikantní rozdíl. S linezolidem bylo dosaženo vyšší eradikace

MRSA na konci léčby (51,1 % vs 18,6 %). Dva MRSA izoláty měly sníženou citlivost k teikoplaninu [52].

V již zmíněné studii Wilcoxe byly porovnávány výsledky léčby grampozitivních infekcí (zejména infekcí kůže a měkkých tkání, pneumonie a sepse) linezolidem a teikoplaninem u 430 pacientů [46]. Klinického úspěchu bylo signifikantně častěji dosaženo linezolidem, nejvýraznější rozdíl v počtu vyléčených byl u sepsi (linezolid 88,5 % vs teikoplanin 56,7 %).

Infekční endokarditida

V několika studiích s experimentální infekční endokarditidou (IE) vyvolanou *S. aureus* bylo prokázáno, že linezolidem lze – na rozdíl od jiných bakteriostatických antibiotik inhibujících proteosyntézu – vyléčit IE. Linezolid má kumulativní efekt a jeho účinek je závislý na čase, po který hladina antibiotika překračuje minimální inhibiční koncentraci (MIC), podobně jako u beta-laktamových antibiotik [53, 54, 55]. Při sledování účinnosti kombinace linezolidu s dalšími antibiotiky byla zjištěna synergie s gentamicinem [56], přestože pokusy *in vitro* svědčily spíše pro antagonismus obou přípravků. Kombinace s rifampicinem byla indifferenční a nepřinášela žádnou výhodu [57]. Kombinace s vankomycinem vykazovala antagonismus [58].

Ve světové literatuře existuje několik desítek **kazuistik** popisujících léčbu infekční endokarditidy linezolidem u lidí. Léčebný efekt ve smyslu bakteriologického vyléčení (zvládnutí infekce) je hodnotitelný u 15 případů stafylokokové IE: podávání linezolidu vedlo k vyléčení endokarditidy u 10 nemocných (67 %). Sledujeme-li klinické vyléčení podle přežití, léčba byla úspěšná u 9 pacientů ze 17 léčených (53 %). Tato čísla se jeví jako poměrně optimistická, uvažíme-li, že průměrná smrtnost stafylokokových endokarditid dosahuje 25–40 % a že linezolid byl ve většině případů použit až jako lék druhé volby. U enterokokových endokarditid vedlo podávání linezolidu k vyléčení infekce u čtyř z pěti pacientů (80 %). U několika kazuistik popisujících selhání linezolidu vyjádřili autoři domněnku, že příčinou selhání bylo nízké dávkování antibiotika [59, 60]. Dostupné údaje neukazují, že by linezolid byl pro léčbu IE vhodnějším přípravkem než beta-laktamová antibiotika nebo glykopeptidy, ale je cenným záložním antibiotikem [61, 62].

Doba podávání linezolidu v léčbě IE činila nejčastěji 6 týdnů, ve zvláště komplikovaných případech byla terapie prodloužena až na 67 dní, respektive na 3 měsíce [63, 64]. Léčba byla i při takto dlouhém podávání dobře snášena. U několika nemocných byla zjištěna anémie, leukopenie či trombocytopenie, hematologické nežádoucí účinky však nenutily k předčasnému ukončení léčby a byly reverzibilní.

Infekce kostí a kloubů

Výborný průnik linezolidu do kostí a kloubů byl potvrzen chromatograficky. Koncentrace v infikovaných tkáních pohybového aparátu přesahuje při standardním dávkování 600 mg po 12 hodinách 10 mg/l [65]. Ve zdravé kosti je dosahována koncentrace mezi

3,9 mg/l a 8,6 mg/l, což představuje 60 % plasmatických hodnot [65, 66]. Koncentrace ve svalech činí 13,4 mg/l, tedy 94 % plasmatických hodnot. Zjištěné hodnoty jsou zcela dostatečné k terapeutickému užití linezolidu při léčbě ortopedických infekcí. V případě **osteomyelitid** vyvolaných rezistentními grampozitivními původci je udávána vysoká úspěšnost linezolidu, dosahující 81,8–95 % [67, 68, 69]. Délka podávání byla v jednotlivých případech rozdílná a v závislosti na typu infekce kolísala mezi pěti dny a třemi měsíci, nejčastěji trvala 4–8 týdnů [68, 70, 71, 72]. Stejně jako v léčbě endokarditid, ani zde nebylo respektováno současné doporučení výrobce na maximální délku podávání 28 dnů, a to bez výskytu závažných nežádoucích účinků. Současná radikální chirurgická intervence je většinou u těchto pacientů nezbytná.

Linezolid nabízí léčebnou alternativu také u **infekcí kloubních náhrad** způsobených grampozitivními rezistentními kmeny (MRSA, methicilin-rezistentní koaguláza negativní stafylokoky, VRE) [67, 69]. Úspěšnost terapie je výrazně ovlivněna současně použitou metodou chirurgického řešení. Bassettim uváděná 80% úspěšnost ve skupině 20 pacientů při konzervativním postupu je velmi vysoká [73]. Mogenet uvádí úspěšně léčený případ infekce kloubní náhrady vyvolané methicilin-rezistentním koaguláza negativním stafylokokem pomocí perorální formy linezolidu [74]. Možnost léčby rezistentních kmenů perorální formou při stejné dostupnosti v tkáních výrazně snižuje náklady na hospitalizaci a zvyšuje komfort léčby [71].

Febrilní neutropenie

Hematoonkologická pracoviště se potýkají s rostoucí incidencí rezistentních grampozitivních infekcí, což souvisí s charakteristikami onkologických pacientů a vysokou spotřebou antibiotik. Výskyt VRE roste pod selekčním tlakem vankomycinu [75]. Linezolid je v aktuálně platných doporučeních pro léčbu febrilní neutropenie zmiňován jako slibný lék, jeho role však není dosud dostatečně definována [76].

VRE způsobují ve skupině imunokompromitovaných pacientů závažné infekce, v jejich léčbě se uplatňuje i v České republice linezolid stále častěji. V literatuře existuje množství kazuistik úspěšného použití linezolidu v terapii febrilní neutropenie, k dispozici jsou také studie, které v rámci „compassionate-use programu“ provedl Smith et al. V nerandomizované studii bylo léčeno 103 neutropenických onkologických pacientů s mikrobiologickým průkazem rezistentního agens nebo pacientů, kteří netolerovali standardní terapii grampozitivní infekce, či tato léčba selhala [77]. Z hodnocených pacientů dosáhlo 79 % klinicky definovaného vyléčení a 86 % mikrobiologicky definovaného vyléčení. Nežádoucí účinky byly popsány u 17,5 % pacientů, 5 % nemocných pro nežádoucí účinky ukončilo léčbu. Linezolid byl účinný v léčbě febrilní neutropenie a srovnatelně bezpečný, s farmakokinetikou shodnou jako u non-neutropenických pacientů. Selhání linezolidu v léčbě infekce VRE

bylo zaznamenáno spíše mezi pacienty po alogenní transplantaci kostní dřeně, snad díky jeho bakteriostatickému účinku [78]. Byly také izolovány jednotlivé kmeny enterokoků rezistentní k linezolidu [79].

Dosud není zcela jasné, jak se u hematooonkologických pacientů projeví potenciální hematologická toxicita linezolidu [80]. Současné poznatky nesvědčí pro významné prodloužení neutropenie při použití linezolidu [77]. Linezolid je v léčbě febrilní neutropenie používán jako jeden ze záchranných léků, velmi potřebný v terapii infekcí vyvolaných rezistentními grampozitivními agens, zejména VRE. Definování jeho úlohy však vyžaduje další klinické studie.

Závěr

Infekce vyvolané grampozitivními bakteriemi rezistentními k běžným antibiotikům představují závažný epidemiologický, terapeutický a ekonomický problém, který bude v nejbližších letech řešit většina českých nemocnic. Později bude – podobně jako v zahraničí – přibývat také komunitních infekcí, k jejichž léčení bude třeba používat glykopeptidy a nově na trh uváděná antibiotika účinná proti MRSA, VRE, rezistentním koagulázám negativním stafylokokům a dalším agens. Použití vankomycinu bude vždy zvažováno s ohledem na potenciální toxicitu, potřebu monitorování hladin a narůstající rezistenci enterokoků i stafylokoků. Linezolid může být vhodnou alternativou v nemocniční i ambulantní léčbě s prokázanými přednostmi, zejména v léčbě nozokomiální pneumonie a komplikovaných infekcí kůže a měkkých tkání.

Literatura:

1. Weinstein, M. P., Towns, M. L., Quartey, S. M., et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 24, p. 584–602.
2. Murdoch, D. R., Mirrett, S., Harrell, L. J. et al. Sequential emergence of antibiotic resistance in enterococcal bloodstream isolates over 25 years. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, 46, p. 3676–3678.
3. Richards, M. J., Edwards, J. R., Culver, D. H., Gaynes, R. P. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit. Care Med.*, 1999, 27, p. 887–892.
4. deLancastre, H., de Jonge, B. L., Matthews, P. R., Tomasz, A. Molecular aspects of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1994, 33, p. 7–24.
5. Chambers, H. F. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1997, 10, p. 781–791.
6. Centers for Disease Control and Prevention. MRSA – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/Aresist/MRSA.htm>.
7. Pittet, D., Hugonnet, S., Harbarth, S. et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet*, 2000, 356, p. 1307–1312.

8. **Arnold, M. S., Dempsey, J. M., Fishman, M. et al.** The best hospital practices for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: on the cutting edge. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 2002, 23, p. 69–76.
9. **Tomic, V., Sorli, P. S., Trinka, D. et al.** Comprehensive strategy to prevent nosocomial spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a highly endemic setting. *Arch. Intern. Med.*, 2004, 164, p. 2038–2043.
10. **Reacher, M. H., Shah, A., Livermore, D. M. et al.** Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. *BMJ*, 2000, 320, p. 213–216.
11. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS interactive database access. National Institute of Public Health and Environment, BA Bilthoven, Netherlands (www.earss.rivm.nl).
12. **Cosgrove, S. E., Sakoulas, G., Perencevich, E. N. et al.** Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 36, p. 53–59.
13. **Biavasco, F., Vignaroli, C., Varaldo, P. E.** Glycopeptide resistance in coagulase-negative staphylococci. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2000, 19, p. 403–417.
14. **Cetinkaya, Y., Falk, P., Mayhall, C. G.** Vancomycin-resistant enterococci. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2000, 13, p. 686–707.
15. **Kolář, M., Vágnerová, I., Kohnová, I.** Záchyt vankomycin-rezistentních enterokoků ve Fakultní nemocnici v Olomouci. *Klin. Mikrobiol. Inf. Lék.*, 1997, 3, p. 189–191.
16. **Bergerová, T., Turková, S.** První vankomycin-rezistentní enterokoky ve FN v Plzni. *Klin. Mikrobiol. Inf. Lék.*, 1997, 3, p. 287–288.
17. **Duckro, A. N., Blom, D. W., Lyle, E. A. et al.** Transfer of vancomycin-resistant enterococci via health care worker hands. *Arch. Intern. Med.*, 2005, 165, p. 302–307.
18. **Cruciani, M., Gatti, G., Lazzarini, L. et al.** Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1996, 38, p. 865–869.
19. **Pfausler, B., Spiss, H., Beer, R. et al.** Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: A prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. *J. Neurosurg.*, 2003, 98, p. 1040–1044.
20. **Rybak, M. J., Albrecht, L. M., Boike, S. C. et al.** Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1990, 25, p. 679–687.
21. **O'Sullivan, T. L., Ruffing, M. J., Lamp, K. C. et al.** Prospective evaluation of red man syndrome in patients receiving vancomycin. *J. Infect. Dis.*, 1993, 168, p. 773–776.
22. **Hiramatsu, K.** Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infectious Diseases*, 2001, 1, p. 147–155.
23. **Weigel, L. M., Clewell, D. B., Gill, S. R. et al.** Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. *Science*, 2003, 302, p. 1569–1571.
24. **Wood, M. J.** The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1996, 37, p. 209–222.
25. **Swaney, S. M., Aoki, H., Ganoza, M. C., Shinabarger, D. L.** The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998, 42, p. 3251–3255.
26. **Jones, R. N. et al.** Trends in linezolid susceptibility patterns in 2002 and 2003: report from the worldwide ZAAPS program. In 44th ICAAC, 2004, Washington, DC. Poster C2-1893.
27. **Conte, J. E. Jr., Golden, J. A., Kipps, J. et al.** Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, 46, p. 1475–1480.
28. **Gee, T., Ellis, R., Marshall, G. et al.** Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, 45, p. 1843–1846.
29. **Lovering, A. C., Zhang, J., Bannister, G. C. et al.** Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacements. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2002, 50, p. 73–77.
30. **Bozdogan, B., Appelbaum, P. C.** Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. *Intern. J. Antimicrob. Agents*, 2004, 23, p. 113–119.
31. **Meagher, A. K., Forrest, A., Rayner, C. R., et al.** Population pharmacokinetics of linezolid in patients treated in a compassionate-use program. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, 47, p. 548–553.
32. **Andes, D., van Ogtrop, M. L., Peng, J. et al.** In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, 46, p. 3484–3489.
33. **Fiaccadori, E., Maggiore, U., Rotelli, C. et al.** Removal of linezolid by conventional intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis, or continuous venovenous hemofiltration in patients with acute renal failure. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, p. 2437–2442.
34. **Perry, C. M., Jarvis, B.** Linezolid - a review of its use in the management of serious Gram-positive infections. *Drugs*, 2001, 61, p. 525–551.
35. **Birmingham, M. C., Rayner, C. G., Meagher, A. K. et al.** Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 36, p. 159–168.
36. **Rubinstein, E., Isturiz, R., Standiford, H. C. et al.** Worldwide assessment of linezolid@s clinical safety and tolerability: comparator-controlled phase III studies. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, 47, p. 1824–1831.
37. **Richards, M. J., Edwards, J. R., Culver, D. H., Gaynes, R. P.** Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect. Control Hosp. Epid.*, 2000, 21, p. 510–515.
38. **Vincent, J. L.** EPIC study. *JAMA*, 1995, 274, p. 639–644.
39. **Chastre, J., Fagon, J. Y.** Ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2002, 165, p. 867–903.
40. **Vincent, J. L.** Sepsis occurrence in the acutely ill patient (SOAP) – A two-week, European incidence study (ESICM). *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2003, 167, A837.
41. **Wysocki, M., Delatour, F., Faurisson, F. et al.** Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections. Prospective multicenter randomized study. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, 45, p. 2460–2467.
42. **Rubinstein, E., Cammarata, S. K., Oliphant, T. H., Wunderink, R. G.** and the Linezolid Nosocomial Pneumonia Study group: Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, 32, p. 402–412.
43. **Wunderink, R. G., Cammarata, S. K., Oliphant, T. H., Kollef, M. H.** Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin. Ther.*, 2003, 25, p. 980–992.
44. **Wunderink, R. G., Rello, J., Cammarata, S. K. et al.** Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest*, 2003, 124, p. 1789–1797.
45. **Kollef, M. H., Rello, J., Cammarata, S. K. et al.** Clinical cure and survival in gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, p. 388–394.
46. **Wilcox, M., Nathwani, D., Dryden, M.** Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of proven gram-positive infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2004, 53, p. 335–344.
47. **Nathwani, D., Li, J. Z., Balan, D. A. et al.** An economic evaluation of linezolid compared with vancomycin for the treatment of proven gram-positive infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2004, 53, p. 345–354.

- luation of a European cohort from a multinational trial of linezolid versus teicoplanin in serious gram-positive bacterial infections: the importance of treatment setting in evaluating treatment effects. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2004, 23, p. 315–324.
48. Tsiodras, S., Gold, H. S., Sakoulas, G. M., et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet*, 2001, 358, p. 207.
 49. Stevens, D. L., Smith, L. G., Bruss, J. B. et al. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2000, 44, p. 3408–3413.
 50. Weigelt, J., Itani, K., Stevens, D. et al. Linezolid vs vancomycin in the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, 49, p. 2260–2266.
 51. Weigelt, J., Kaafarani, H., Itani, K. et al. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. *Am. J. Surg.*, 2004, 188, p. 760–766.
 52. Cepeda, J. A., Whitehouse, T., Cooper, B. et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2004, 53, p. 345–355.
 53. Buchanan, L. V., Dailey, C. F., LeMay, R. J. et al. Time-dependent antibacterial effects of linezolid in experimental rabbit endocarditis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2002, 50, p. 440–442.
 54. Dailey, C. F., Dileto-Fang, C. L., Buchanan, L. V. et al. Efficacy of linezolid in treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, 45, p. 2304–2308.
 55. Oramas-Shirley, M. P., Buchanan, L. V., Dileto-Fang, C. L. et al. Efficacy of linezolid in a staphylococcal endocarditis rabbit model. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2001, 47, p. 349–352.
 56. Jacqueline, C., Asseray, N., Baterd, E. et al. In vivo efficacy of linezolid in combination with gentamicin for the treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Intern. J. Antimicrob. Agents*, 2004, 24, p. 393–396.
 57. Dailey, C. F., Pagano, P. J., Buchanan, L. V. et al. Efficacy of linezolid plus rifampin in an experimental model of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, 47, p. 2655–2658.
 58. Chiang, F. Y., Climo, M. Efficacy of linezolid alone or in combination with vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, 47, p. 3002–3004.
 59. Ben Mansour, E. H., Jacob, E., Monchi, M. et al. Occurrence of MRSA endocarditis during linezolid treatment. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2003, 22, p. 372–373.
 60. Ruiz, M. E., Guerrero, I. C., Tuazon, C. U. Endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: treatment failure with linezolid. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, 35, p. 1018–1020.
 61. Horstkotte, D., Follath, F., Gutschik, E. et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. ESC guidelines. *Eur. Heart J.*, 2004, 25, p. 1–37.
 62. Baddour, L. M., Wilson, W. R., Bayer, A. S. et al. Infective endocarditis. Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. AHA scientific statement. *Circulation*, 2005, 111, e394–e433.
 63. Woods, C. W., Cheng, A. C., Fowler Jr., V. G. et al. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, 38, p. 1188–1191.
 64. Leung, K. T., Tong, M. K. H., Siu, Y. P. et al. Treatment of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* endocarditis with linezolid. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2004, 36, p. 483–485.
 65. 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, p. 3964–3966.
 66. Lovering, A. M., Zhang, J., Bannister, G. C. et al. Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2002, 50, p. 73–77.
 67. Harwood, P. J., Giannoudis, P. V. The safety and efficiency of linezolid in orthopaedic practice for treatment of infection due to antibiotic-resistant organisms. *Expert. Opin. Drug Saf.*, 2004, 3, 5, p. 405–414.
 68. Rayner, C. R., Baddour, M. C., Birnham, M. C. et al. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. *Infection*, 2004, 32, p. 8–14.
 69. Razonable, R. R., Osmon, D. R., Steckelberg, J. M. Linezolid therapy for orthopedic infections. *Mayo Clin. Proc.*, 2004, 79, 9, p. 1137–1144.
 70. Isenberg, J., Prokop, A., Seifert, A., Jubel, A. Linezolid treatment of skeletal methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Europ. J. Trauma*, 2004, 6, p. 387–393.
 71. Rao, N., Ziran, B. H., Hall, R. A., Santa, E. R. Successful treatment of chronic bone and joint infections with oral linezolid. *Clin. Orthopaed. Related Res.*, 2004, 427, p. 67–71.
 72. Shuford, J. A., Steckelberg, J. M. Role of antimicrobial therapy in the management of osteomyelitis. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2003, 16, p. 515–519.
 73. Bassetti, M., Vitale, F., Melica, G. et al. Linezolid in treatment of gram-positive prosthetic joint infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2005, 55, p. 387–390.
 74. Mogenet, I., Raetz-Dillon, S., Canonge, J. M. et al. Successful treatment of *Staphylococcus epidermidis* hip prosthesis infection with oral linezolid. *Ann. Pharmacother.*, 2004, 38, p. 986–988.
 75. Harbarth, S., Cosgrove, S., Carmeli, Y. Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, 46, p. 1619–1628.
 76. Hughes, W. T., Armstrong, D., Bodey, G. P. et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, 34, p. 730–751.
 77. Smith, P. F., Birmingham, M. C., Noskin, G. A. et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of linezolid for treatment of resistant gram-positive infections in cancer patients with neutropenia. *Annals of Oncology*, 2003, 14, p. 795–801.
 78. Smith, P. F., Booker B. M., Ogundele, A. B. et al. Comparative in vitro activities of daptomycin, linezolid, and quinupristin/dalfopristin against gram-positive bacterial isolates from a large cancer center. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2005, 52, p. 255–259.
 79. Dibo, I., Pillai, S. K., Gold, H. S. et al. Linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* isolated from a cord blood transplant recipient. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, 42, p. 1843–1845.
 80. Gerson, S. L., Kaplan, S. L., Bruss, J. B. et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, 46, p. 2723–2726.

Došlo 19. 9. 2005.

Přijato 20.9. 2005.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Pavel Dlouhý
Infekční oddělení Masarykovy nemocnice
Sociální péče 3316/12A
401 13 Ústí nad Labem
e-mail: pavel.dlouhy@mnul.cz