

Linezolidresistenz nach Staphylokokkus epidermidis-Bakteriämie:

Eine Linezolidstandardtherapie einer Staphylokokkus epidermidis-Bakteriämie kann bei kritisch kranken Patienten eine Resistenzentwicklung begünstigen

Zusammenfassung

Wir berichten von einer 50-jährigen adipösen Patientin, die nach Operation eines ausgedehnten retroperitonealen Abszesses im Bereich des M. iliopsoas rechts eine Anaerobiersepsis erlitt, im weiteren Verlauf eine Candidämie entwickelte und nach initialer klinischer Besserung eine Bakteriämie mit Staphylokokkus epidermidis zeigte. Nach – wie sich herausstellte – mit Standardtherapie unterdosierter Linezolidtherapie zeigte der Staphylokokkus epidermidis eine Resistenz.

Summary

We report on a fifty year old female patient who underwent surgery because of a large abscess in the retroperitoneal space and developed sepsis caused by anaerobic bacteria and later on candidaemia. After initial recovery she showed bacteraemia with Staphylococcus epidermidis. Standard linezolid therapy led to drug resistance presumably due to a low serum concentration.

Anamnese

Die notfallmäßige stationäre Aufnahme einer 50-jährigen Patientin erfolgte wegen akut vor einigen Tagen aufgetretenen Schmerzen in der rechten Leiste und im Lendenbereich. Ambulant war 5 Tage zuvor wegen der Rückenschmerzen bereits eine Injektion durch einen hausärztlichen Notdienst (Medikamente, Häufigkeit und Applikationsweg bei

Kasuistiken

Case Reports

Linezolid resistance after bacteraemia with staphylococcus epidermidis – a standard linezolid therapy may lead to drug resistance in critically ill patients due to low serum concentration

A.H. Andres¹ · R. Jülicher¹ · C.G. Rascanu² · M. Bonsignore³

► **Zitierweise:** Andres AH, Jülicher R, Rascanu CG, Bonsignore M: Linezolidresistenz nach Staphylokokkus epidermidis-Bakteriämie: Eine Linezolidstandardtherapie einer Staphylokokkus epidermidis-Bakteriämie kann bei kritisch kranken Patienten eine Resistenzentwicklung begünstigen. Anästh Intensivmed 2019;60:410–415. DOI: 10.19224/ai2019.410

Arztwechsel nicht eruierbar) vorgenommen worden. 14 Tage zuvor war sie nach einer Hämorrhoiden-Operation in unserer Klinik beschwerdefrei entlassen worden.

An weiteren Vorerkrankungen imponeierte ein metabolisches Syndrom mit Adipositas III° (Gewicht: 132 kg, Größe: 173 cm, BMI: 44 kg/m²), einer Hyperlipoproteinämie, einem bisher unbekannten Diabetes mellitus Typ II (erhöhte Serumglucosewerte und HbA1c 6,0 mg/dl bei Aufnahme), einer arteriellen Hypertonie, einem Verdacht auf eine Herzinsuffizienz (anamnestisch abendliche Unterschenkel-Ödeme, Nykturie) und einem Nikotinabusus; Medikation bei Aufnahme: Valsartan 160 mg, Amlo-dipin 10 mg, Hydrochlorothiazid 25 mg, jeweils am Morgen.

Bei Klopfschmerz rechts paravertebral in Höhe der LWS und einem diffusen abdominalen Druckschmerz zeigte sich im Magnetresonanztomogramm der Lendenwirbelsäule ein dort unauffälliger Befund und im Computertomogramm des Abdomens eine ausgedehnte retroperitoneale Abszessbildung im Bereich des M. iliopsoas rechts.

Es erfolgte eine Laparotomie mit Abszessausräumung und Relaparotomie mit retroperitonealem Debridement am Folgetag ohne vollständige Sanierung. Die Patientin zeigte eine Sepsis (gemäß Sepsis-3 [1]) mit Organinsuffizienz, im Vordergrund stand ein ARDS. Direkt postoperativ erhielt die Patientin daher

1 Abteilung für Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin, Martin-Luther-Krankenhaus, Bochum

2 Klinik für Gefäßchirurgie und Endovaskuläre Chirurgie, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf

3 Zentrum für Hygiene, Evangelische Kliniken Gelsenkirchen

Einhaltung ethischer Richtlinien

A.H. Andres, R. Jülicher, C.G. Rascanu und M. Bonsignore geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben ihre schriftliche Einwilligung gegeben.

Schlüsselwörter

Staphylokokkus epidermidis-Bakteriämie – Linezolid – Resistenz – Therapeutisches Drug-Monitoring

Keywords

Staphylococcus Epidermidis Bacteraemia – Linezolid Resistance – Therapeutic Drug Monitoring

Meropenem mit 2 g als Loading-Dose und 6 g in 24 Stunden per die intravenös. In den folgenden Tagen wurde die Dosis nach dreimaliger Spiegelbestimmung (Marienhospital Gelsenkirchen, Apotheke, HPLC, Fa. Shimadzu) angepasst (Gesamttherapiedauer 8 Tage), der anvisierte Serumspiegel bei unklarer Keimsituation lag bei 16 mg/l (Expertenmeinung: vier- bis sechsfache Minimale Hemmkonzentration (MHK) [2,3]). Bei dem zu diesem Zeitpunkt bestehenden Verdacht auf eine Staphylokokkensepsis wegen der ambulanten Injektion vom hausärztlichen Notdienst wurde das Antibiotikaregime um Flucloxacillin (4 x 1 g, prolonierte Infusion per die intravenös) erweitert (Gesamttherapiedauer 4 Tage). In den bereits initial in der Ambulanz abgenommenen Blutkulturen ließen sich verschiedene anaerobe Keime nachweisen: *Bacteroides thetaiotaomicron* und *Bacteroides caccae*, *Prevotella disiens*, *Actinomyces turicensis* (letzteres resistent auf Metronidazol) und nur vereinzelt *Escherichia coli*, sodass das Antibiotikaregime auf alleiniges Metronidazol (2 x 1 g per die intravenös für insgesamt 9 Tage) umgestellt wurde. Drei Tage nach Aufnahme wurde bei akuter Nierenschädigung (KDIGO °3 [4]) eine kontinuierliche veno-venöse Hämodialfiltration (CVVHDF, Fa. Gambro) begonnen und insgesamt 4 Tage durchgeführt; hierunter kam es zu einer klinischen Verbesserung mit rückläufigen Infektparametern. Acht Tage später zeigte sich eine erneute Zunahme der Infektzeichen (CRP 19,29 mg/dl (0,01–0,5 mg/dl) mit geringem Anstieg des PCT (1,67 ng/ml (<0,05 ng/ml)). Es gelang der Nachweis von *Candida albicans* in allen vier Blutkulturen. Unter der Therapie mit zuerst Micafungin (100 mg per die intravenös) und folgend bei klinischer Stabilisierung mit Fluconazol (800 mg, danach 400 mg per die intravenös) über insgesamt 14 Tage sahen wir im Verlauf die Infektzeichen rückläufig. Eine Herzklappenbeteiligung schlossen wir per transösophagealer Echokardiographie aus.

Aktueller Befund

Siebzehn Tage nach diesem komplexen infektiologischen Geschehen zeigten sich ein erneutes Ansteigen der Infektzeichen und ein Ansteigen der Temperatur um 38,5°C bis 38,8°C. Es gelang der Nachweis von Staphylokokkus epidermidis in allen vier Blutkulturen aus zwei verschiedenen Einstichstellen sowie in vier Abstrichen (Probeexzision der Medianwunde, Sekret der Medianwunde, Sekret der Drainagestelle rechter Unterbauch, Abstrich Drainagestelle rechter Unterbauch); die Resistogramme waren jeweils identisch. Dies wurde von uns als Staphylokokkus epidermidis-Bakterämie gewertet. Als Fokus der Bakterämie mutmaßten wir eine Infektion bei nicht sanierbarem retroperitonealem Abszess unklarer Herkunft bei unklarer Rolle der ambulanten Injektionen, möglicherweise agraviert durch die retroperitoneal liegende Drainage mit rezidivierenden Drainagespülungen (CRP 11,1 mg/dl (0,01–0,5 mg/dl); Albumin 20,4 g/l (35–52 g/l)). Wir therapierten mit Linezolid (2 x 600 mg per die intravenös). Eine erste Serumspiegelbestimmung ergab 2 Tage später einen Wert von 0,4 mg/l (Hygieneinstitut Gelsenkirchen, Fa. Thermo Fischer TSQ, Quantum ultra LC-MS/MS; CRP 7,0 mg/dl (0,01–0,5 mg/dl), Albumin 21,4 g/l (35–52 g/l), Kreatinin i.S. 0,41 mg/dl (0,5–0,9 mg/dl), GFR 172,8 ml/min/1,73m² (90–140 ml/min/1,73m²)); bei einer Minimalen Hemmkonzentration (MHK) von 1 mg/l des Staphylokokkus epidermidis wurde die Dosis auf 600 mg-0-1.200 mg per die intravenös erhöht; eine weitere Serumspiegelkontrolle am Folgetag ergab den Wert von 1,9 mg/l; die Gesamttherapiedauer betrug 9 Tage; danach wurde für weitere 6 Tage zur Suppression bei chirurgisch weiterhin nicht sanierbarem Befund mit wundheilungsgestörter Bauchdecke mit einer VAC-Therapie (vacuum assisted closure-therapy, Fa. Smith & Nephew) und VAC-Wechseln mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (3 x 960 mg per die per oral) behandelt. Insgesamt wurde die Psoas-Loge viermal in 8 Tagen ausgedehnt mit Natriumchlorid-Lösung (Fa. Fresenius) gespült, auf der

Intensivstation erfolgte nach Anlage eines VAC-Verbändes zweimal ein Wechsel; es erfolgten ein weiteres Computertomogramm des Abdomens und 2 Sonographien des Abdomens.

Acht Tage später war die Patientin zunehmend klinisch gebessert, die Infektzeichen, (CRP 4,0 mg/dl (0,01–0,5 mg/dl)) gefallen. In beiden Kontrollblutkulturen insgesamt 10 Tage nach der Staphylokokkus epidermidis-positiven Blutkultur zeigte sich erneut ein Staphylokokkus epidermidis, der nun weder auf Linezolid noch auf Trimethoprim/Sulfamethoxazol empfindlich war. Hier war – nach der initialen Information „grampositive Kokken“ – für 24 Stunden mit Vancomycin (2 x 1 g per die intravenös) bei dem Verdacht eines Device-assoziierten Infekts behandelt und der zentralvenöse Verweilkatheter entfernt worden. Nach dem definitiven mikrobiologischen Ergebnis wurde die Therapie abgesetzt.

Ein erneuter Fokusnachweis gelang nicht, nach insgesamt 49 Tagen stationären Aufenthalts wurde die Patientin in eine Abteilung für neurologische Frührehabilitation verlegt.

Diskussion

Wir werten den ersten Nachweis von Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) in den Blutkulturen als Bakterämie, da der Nachweis zügig und in allen vier Blutkulturen und zusätzlich in 4 Abstrichen gelang, neben dem Vorliegen einer relevanten Temperaturerhöhung und dem Anstieg der Infektzeichen. Kritisch zu sehen ist die Spülung des Retroperitonealraumes über die seit der letzten Operation liegende Drainage. Durch den rezidivierenden Abfluss von Zelldetritus und trübem Sekret sowie dem operativ nicht sanierbaren Lokalbefund war dieses Vorgehen chirurgisch indiziert; das Vorhandensein eines Devices in Form einer Drainage kann zur Prolongierung des Verlaufs beigetragen haben. Insgesamt blieb die Herkunft des großen Retroperitonealabszesses trotz mehrfacher bildgebender Diagnostik ungeklärt. Welche Rolle die vorherigen ambulanten Injektionen zur Therapie

der Rückenschmerzen gespielt haben, konnte bei fehlenden Informationen über Medikamente, Häufigkeit und Applikationsweg nicht geklärt werden. Die klinische Relevanz der resistenten KNS am Ende des Intensivaufenthalts betrachten wir bei fallenden Entzündungszeichen und gebessertem klinischen Zustand als gering und werten dies als Kontamination.

Der Nachweis von KNS in Blutkulturen ist lange nur als Verunreinigung angesehen worden, wird jedoch zunehmend in Einzelfällen als klinisch relevante Bakteriämie gegenüber einer reinen Kolonisation gewertet [5]. Die Diskriminierung bleibt weiterhin eine schwierige klinische Aufgabe: Zur Unterscheidung zeigten sich die Zeit bis zur Positivität [6] und auch die Menge an positiven Blutkulturen mit KNS [5] ebenso wie die Anwesenheit eines septischen Bildes [7]. Bei Neonaten wurden klinisch relevante KNS-Bakteriämien im Rahmen von Candidämien beschrieben [8]. Die geringen Therapieoptionen an Antibiotikatherapie dieser genuin hochresistenten Erreger stellen eine weitere Herausforderung dar, zumal echte Infektionen vor allem bei immunsupprimierten Patienten auftreten, oft assoziiert mit dem Vorhandensein von Fremdkörpern oder Devices [9].

Linezolid ist ein synthetisches Oxazolidinonantibiotikum, hemmt die Proteinsynthese der bakteriellen Ribosomen und ist zur Behandlung der nosokomialen und ambulant erworbenen Pneumonien und schweren Haut- und Weichteilinfektionen zugelassen, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass sie durch empfindliche gram-positive Erreger verursacht sind [10]. Das relative Verteilvolumen von Linezolid wird mit circa 0,6 l/kgKG angegeben, die Proteinbindung liegt bei 30%, die Halbwertszeit bei 5 bis 7 Stunden und die Elimination erfolgt hauptsächlich renal [11]. Linezolid war einer Therapie mit Vancomycin bei MRSA-Pneumonien bei der klinischen Heilung überlegen, was auf die bessere Gewebegängigkeit zurückgeführt wird [12], ebenso in der MRSA-Clearance bei kritisch kranken Patienten gegenüber Teicoplanin [13]. Der Fokus auf eine Weichgewebeinfek-

tion mit der Notwendigkeit einer guten Gewebe penetration und der Zustand nach Nierenversagen waren daher die Rationale für den Einsatz von Linezolid gegenüber Vancomycin.

Linezolid gehört in die Gruppe der zeit-abhängigen Antibiotika, da der bakterizide Effekt sowohl von der Zeit abhängt, die die Plasmakonzentration über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) liegt ($t > \text{MHK}$), als auch hauptsächlich von dem Verhältnis der Fläche unter der Kurve in 24 Stunden (AUC_{24}) zu der MHK ($\text{AUC}_{24}/\text{MHK}$); so kann mit einer Standarddosierung von 600 mg zweimal täglich das pharmakokinetische Ziel von $\text{AUC}_{24}/\text{MHK}$ zwischen 50 und 100 für eine MHK von 2 bis 4 mg/l erreicht werden [14,15]. Eine Variabilität der Pharmakokinetik je nach klinischem Zustand ist bereits beschrieben worden [11]. Korrekterweise ist für eine Messung der AUC der Tal- sowie der Spitzenspiegel sinnvoll [16], eine grobe Orientierung an Talspiegeln ist hilfreich [17]. In unserem Fall geschah die höhere Abenddosis (600 mg-0-1.200 mg) nach Kenntnisnahme des Serumspiegels. Pharmakokinetisch muss kritisch angemerkt werden, dass bei mutmaßlich über den Tag gleichbleibender Elimination

eine höhere Dosis am Abend einen vergleichsweise hohen Talspiegel am folgenden Morgen ergeben kann. Danach wird eine geringere Dosis am Morgen verabreicht, und das Dosierintervall über den Tag bis zur Abenddosis kann pharmakokinetisch anders verlaufen als das untersuchte Intervall über Nacht. Ob eine erhöhte identische Dosierung zu beiden Applikationszeitpunkten sinnvoll ist, bleibt spekulativ und bedarf weiterer Daten.

In einer aktuellen prospektiven Studie an 30 kritisch kranken Patienten wurde eine hohe Variabilität der Serumkonzentration (AUC_{24} 50: 1–453,9 mg/l) und der Talspiegel ($C_{\min} < 0,13$ –14,49 mg/l) beschrieben, ebenso wie subtherapeutische Dosierungen in 63% ($\text{AUC}_{24} < 200$ mg·h/l) und 50% ($C_{\min} < 2$ mg/l). Auffällig waren neben der Anzahl an subtherapeutischen Spiegeln einzelne Patienten mit deutlich erhöhten Serumspiegeln und hohen intraindividuellen Schwankungen [18].

In der Literatur finden sich weitere Hinweise für ausreichende, aber auch Daten für zu niedrige Serumspiegel von Linezolid bei kritisch Kranken. Einen Überblick gibt Tabelle 1, dabei erschweren die unterschiedlichen Definitionen den

Tabelle 1

Adäquate und zu niedrige Serumspiegel von Linezolid bei kritisch Kranken.

| Autor | Untersuchter Parameter | Erreichen des Ziels | Bewertung der Autoren |
|----------------------|--|------------------------|-----------------------|
| Adembri 2008 [37] | C_{\min} von <1 mg/l bei septischen Patienten | 50% | nicht ausreichend |
| Dong 2011 [38] | Zeit über der MHK bei kritisch kranken Patienten | 53–100% | nicht ausreichend |
| Morata 2013 [17] | C_{\min} von <2 mg/l bei akuten Infektionen | 29,5% | nicht ausreichend |
| De Pascale 2015 [23] | MHK>4 mg/l bei adipösen Patienten mit Pneumonie | 82% | nicht ausreichend |
| Taubert 2016 [39] | $\text{AUC}_{12}/\text{MHK}$ (2 mg/l) bei kritisch kranken Patienten | 36% | nicht ausreichend |
| Whitehouse 2005 [40] | Serumkonzentration >4 mg/l für 10,8 Stunden | | ausreichend |
| Yagi 2013 [41] | adäquaten Spiegel der AUC/MHK | bei 2 von 20 Patienten | ausreichend |

C_{\min} : „Talspiegel“; MHK: „Minimale Hemmkonzentration“; AUC/MHK : „Verhältnis der Fläche unter der Kurve (AUC) zu der MHK“; $\text{AUC}_{12}/\text{MHK}$: „Verhältnis der Fläche unter der Kurve über 12 Stunden (AUC) zur MHK“.

Vergleich; am ehesten bildet die AUC₂₄/MHK die Wirksamkeit („efficacy“) ab [18].

Ebenso finden sich in der Literatur Hinweise auf hohe interindividuelle Schwankungen mit bis zu 50-fachen Unterschieden [19,20].

Zu den Ursachen des erniedrigten Spiegels wird in der Literatur eine Steigerung der Clearance der hydrophilen Antibiotika in der Niere, die sogenannte „Augmented Renal Clearance“ mit erhöhter Ausscheidung und reduziertem Spiegel des Antibiotikums bei kritisch kranken Patienten diskutiert [21]; unser erster gemessener Serumspiegel von Linezolid, der deutlich subtherapeutisch war, fand zu einem Zeitpunkt statt, als das Kreatinin im Serum bei 0,4 mg/dl lag (GFR 172,8 ml/min/1,73m²), sodass eine „Augmented Renal Clearance“ möglich sein könnte. Ebenso ist eine erhöhte extrarenale Clearance von Linezolid bei Verbrennungspatienten beschrieben worden [22]. Eine weitere Ursache des erniedrigten Serumspiegels von Linezolid kann in der Adipositas der Patientin begründet sein, hier finden sich in der Literatur widersprüchliche Daten [23,24]. Eine hohe Variabilität für den nicht-proteingebundenen Anteil und die gesamte Plasmakonzentration ist bei kritisch kranken Patienten für Beta-Laktame beschrieben worden [25]. Alternative Dosisregime nach Monte-Carlo-Simulation bei kritisch kranken Patienten sind kürzlich vorgeschlagen worden [26].

Sinnvoll erscheint hier vor dem Hintergrund einer Überdosierung ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM), zumal in einer Arbeit alle Patienten mit einem Talspiegel (C_{min}) größer als 10 mg/l relevante (>30%) Thrombozytopenien aufwiesen [27].

TDM von Antibiotika auf Intensivstationen ist wenig verbreitet, da sich klare Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Ziele sowie Strategien zur Dosisanpassung im aktuellen wissenschaftlichen Diskurs befinden. Dennoch wird es je nach Substanz zur Optimierung der Wirkung und zur Reduktion von Nebenwirkungen empfohlen [28].

Die Resistenzsituation von KNS zeigt in der Literatur geringe Raten. Im US-amerikanischen Surveillance-Programm LEADER waren in den Jahren 2004 bis 2015 unter 2% der KNS resistent gegen Linezolid, zeigten aber auch eine Kombination aus verschiedenen Resistenzmechanismen [29,30]. Europäische Daten zeigten 1,1% der KNS resistent gegen Linezolid [31].

Ein Review aus 2013 mit 28 Arbeiten zeigte 1,4% der KNS resistent gegen Linezolid [32]. Hier wurde detektiert, dass alle berichteten Fälle eine Linezolid-Vortherapie aufwiesen, mit einer mittleren Expositionsdauer von 11±8 Tagen; dies wurde in neueren Arbeiten erneut berichtet [33]. Der häufig berichtete Resistenzmechanismus ist eine Punktmutation G2576U der V-Domäne des 23S rRNA-Gens (Übersicht in [34]). Eine Selektion von resistenten Mutationen von Koagulase-negativen Staphylokokkus epidermidis ist auch in Ausbruchssituationen beschrieben; von großer Bedeutung ist das variable Resistenzmuster [35].

Dass die beschriebene Resistenzentwicklung des Staphylokokkus epidermidis durch eine Unterdosierung hervorgerufen wurde, ist bislang eine Hypothese, zu der es weiterer Daten bedarf. Ein besseres Verständnis der Epidemiologie und der Mechanismen der Resistenz dürfte wichtig sein für die Einschätzung des klinischen Gebrauchs von Linezolid und die Verhinderung weiterer Resistzenzen.

Wir postulieren, dass Bakteriämien mit Staphylokokkus epidermidis in der Intensivmedizin eine ernstzunehmende Diagnose darstellen. Die Unterscheidung zwischen klinisch relevantem Ergebnis und einer Kontamination ist schwierig. Als Grundlage zur Diskriminierung dienen die Entnahme von mehreren Blutkultursets (mindestens 2 Pärchen), der Vergleich der Resistogramme und das Vorhandensein eines plausiblen Fokus. Ebenso relevant sind die klinische Erfahrung und die interdisziplinäre Diskussion [36]. Linezolid kann in der Intensivmedizin bei kritisch kranken Patienten relevant unterdosiert sein; bei

Unterdosierung von Linezolid ist wie in unserem Falle eine Resistenzentwicklung möglich. Hilfreich ist ein TDM.

Schlussfolgerungen

- Bakteriämien mit Staphylokokkus epidermidis sind in der Intensivmedizin eine ernstzunehmende Diagnose.
- Linezolid ist in der Intensivmedizin schwierig zu dosieren und kann bei kritisch kranken Patienten vor allem relevant unterdosiert sein, therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) ist sinnvoll.
- Bei Unterdosierung von Linezolid ist eine Resistenzentwicklung möglich, weitere Daten sind nötig.

Literatur

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–810
2. Brinkmann A, Röhr AC, Köberer A, Fuchs T, Preisberger J, Krüger WA et al: Therapeutisches Drug Monitoring und individualisierte Dosierung von Antibiotika bei der Sepsis. Modern oder nur „modisch“? *Med Klin Intensivmed Notfallmed* 2018;113:82–93
3. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J: Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:142–150
4. KDIGO AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;Suppl 2:1–138
5. Papadimitriou-Olivgeri I, Giormezis N, Papadimitriou-Olivgeris M, Zoumou A, Kolonitsiou F, Koutsileou K, et al: Number of positive blood cultures, biofilm formation, and adhesin genes in differentiating true coagulase-negative staphylococci bacteremia from contamination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:57–66
6. Savithri MB, Iyer V, Jones M, Yarwood T, Looke D, Kruger PS, et al: Epidemiology and significance of coagulase-negative staphylococci isolated in blood cultures

- from critically ill adult patients. *Crit Care Resusc* 2011;13:103–107
- García P, Benítez R, Lam M, Salinas AM, Wirth H, Espinoza C, et al: Coagulase-negative staphylococci: clinical, microbiological and molecular features to predict true bacteraemia. *J Med Microbiol* 2004;53:67–72
 - Kaufman DA, Brown A, Eisenhuth KK, Yue J, Grossman LB, Hazen KC: More serious infectious morbidity and mortality associated with simultaneous candidemia and coagulase-negative staphylococcal bacteraemia in neonates and in vitro adherence studies between *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis*. *Early Hum Dev* 2014;90 Suppl 1:S66–70
 - Papadimitriou-Olivgeris M, Giormezis N, Fligou F, Liakopoulos A, Marangos M, Anastassiou ED, et al: Factors influencing linezolid-nonsusceptible coagulase-negative staphylococci dissemination among patients in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Cancer Chemotherapy* 2013;59:420–426
 - Fachinformation Zyvoxid, Firma Pfizer, Stand 2016
 - Di Paolo A, Malacarne P, Guidotti E, Danesi R, Del Tacca M: Pharmacological issues of linezolid: an updated critical review. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:439–447
 - Pletz MW, Burkhardt O, Welte T: Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia: linezolid or vancomycin? – Comparison of pharmacology and clinical efficacy. *Eur J Med Res* 2010;15:507–513
 - Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, 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;53:345–355
 - Andes D, van Ogtrop ML, Peng J, Craig WA: In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3484–489
 - Boak LM, Li J, Rayner CR, Nation RL: Pharmacokinetic/pharmacodynamic factors influencing emergence of resistance to linezolid in an in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1287–1292
 - Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ: Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compas-sionate use programme. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1411–1423
 - Morata L, Cuesta M, Rojas JF, Rodriguez S, Brunet M, Casals G, et al: Risk factors for a low linezolid trough plasma concentration in acute infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1913–1917
 - Zoller M, Maier B, Hornuss C, Neugebauer C, Döbbeler G, Nagel D, et al: Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2014;18:R148
 - Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M: Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2034–2042
 - Swoboda S, Ober MC, Lichtenstern C, Saleh S, Schwenger V, Sonntag HG, et al: Pharmacokinetics of linezolid in septic patients with and without extended dialysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:291–298
 - Udy AA, Roberts JA, Lipman J: Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:539–543
 - Lovering AM, Le Floch R, Hovsepian L, Stephanazzi J, Bret P, Birraux G, et al: Pharmacokinetic evaluation of linezolid in patients with major thermal injuries. *J Antimicrob Chemother* 2009;63: 553–559
 - De Pascale G, Fortuna S, Tumbarello M, Cutuli SL, Vallecoccia M, Spanu T, et al: Linezolid plasma and intrapulmonary concentrations in critically ill obese patients with ventilator-associated pneumonia: intermittent vs continuous administration. *Intensive Care Med* 2015;41:103–110
 - Bhalodi AA, Papasavas PK, Tishler DS, Nicolau DP, Kuti JL: Pharmacokinetics of intravenous linezolid in moderately to morbidly obese adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1144–1149
 - Wong G, Briscoe S, Adnan S, McWhinney B, Ungerer J, Lipman J, et al: Protein binding of β -lactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations? *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:6165–6170
 - Taubert M, Zander J, Frechen S, Scharf C, Frey L, Vogeser M, et al: Optimization of linezolid therapy in the critically ill: the effect of adjusted infusion regimens. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:2304–2310
 - Pea F, Furlanut M, Cojutti P, Cristini F, Zamparini E, Franceschi L, et al: Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4605–4610
 - Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (Hrsg): S2k Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2017. AWMF-Register Nummer 082/006, Stand 12/2017
 - Mendes RE, Flamm RK, Hogan PA, Ross JE, Jones RN: Summary of linezolid activity and resistance mechanisms detected during the 2012 LEADER surveillance program for the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1243–1247
 - Pfaller MA, Mendes RE, Streit JM, Hogan PA, Flamm RK: Five-Year Summary of In Vitro Activity and Resistance Mechanisms of Linezolid against Clinically Important Gram-Positive Cocc in the United States from the LEADER Surveillance Program (2011 to 2015). *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61: pii: e00609–17
 - Jones RN, Flonta M, Gurler N, Cepparulo M, Mendes RE, Castanheira M: Resistance surveillance program report for selected European nations Diagn Mi-crobiol Infect Dis 2011;78:429–436
 - Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, Hindler J, Humphries RM: The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:4–11
 - Ishiwada N, Takaya A, Kimura A, Watanabe M, Hino M, et al: Linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* associated with longterm, repeated linezolid use in a pediatric patient. *J Infect Chemother* 2016;22:187–190
 - Dortet L, Glaser P, Kassis-Chikhani N, Girlich D, Ichai P, Boudon M, et al: Long-lasting successful dissemination of resistance to oxazolidinones in MDR *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates in a tertiary care hospital in France. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:41–51
 - Wessels C, Strommenger B, Klare I, Bender J, Messler S, Mattner F, et al: Emergence and control of linezolidresistant *Staphylococcus epidermidis* in an ICU of a German hospital. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:1185–1193
 - Lankohr C, Ellger B, Lange M, Bach F, Fischer L, Suchodolski K et al: Infektionsmanagement in Kliniken für Anästhesiologie und Intensivmedizin in Deutschland – Status quo, Probleme und Aufgaben der Fachgesellschaft – Anästh Intensivmed 2016;57:360–366

37. Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, Arrigucci S, Ottaviano A et al: Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:122–129
38. Dong H, Wang X, Dong Y, Lei J, Li H, You H, et al: Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of linezolid in severely ill intensive care unit patients. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:296–300
39. Taubert M, Zoller M, Maier B, Frechen S, Scharf C, Holdt LM, et al: Predictors of Inadequate Linezolid Concentrations after Standard Dosing in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:5254–5261
40. Whitehouse T, Cepeda JA, Shulman R, Aarons L, Nalda–Molina R, Tobin C, et al: Pharmacokinetic studies of linezolid and teicoplanin in the critically ill. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:333–340
41. Yagi T, Naito T, Doi M, Nagura O, Yamada T, Maekawa M, et al: Plasma exposure of free linezolid and its ratio to minimum inhibitory concentration varies in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:329–334.

**Korrespondenz-
adresse**

**Dr. med.
Alexander H.
Andres, MHBA**



Abteilung für Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin
Standort Martin-Luther-Krankenhaus gGmbH, Katholisches Klinikum Bochum, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
Voerdestraße 79
44866 Bochum, Deutschland
E-Mail: andres@mlk-bo.de