

Linezolid v léčbě rezistentních gram pozitivních infekcí pohybového aparátu

Linezolid in the Treatment of Antibiotic-Resistant Gram-Positive Infections of the Musculoskeletal System

D. JAHODA¹, O. NYČ², D. POKORNÝ¹, I. LANDOR¹, A. SOSNA¹

¹ I. ortopedická klinika 1. LF UK, Praha

² Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK, Praha

ABSTRACT

PURPOSE OF THE STUDY

The growing incidence of resistant microorganisms has been responsible for complications associated with treatment of osteomyelitis, infections following joint arthroplasty, as well as septic arthritis. Their therapy often requires a long-term administration of antibiotics to which the bacterial strain is sensitive. Oxazolidinons present a novel group of antibiotics recently adopted in clinical medicine. However, the only member of this group so far approved for clinical use is linezolid. It is effective for Gram-positive bacteria including antibiotic-resistant strains, such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant enterococci (VRE), resistant coagulase-negative staphylococci and penicillin-resistant pneumococci. Linezolid is well absorbed in the intestinal system. Oral administration results in serum levels comparable with those following intravenous injection of the same dose.

MATERIAL, METHODS AND RESULTS

In the 1st Orthopedic Department of the 1st Faculty of Medicine at Charles University, linezolid was used for treating infections of the musculoskeletal system caused by MRSA and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). Fourteen patients, eight women and six men, were treated in the period from 1999 to 2005.

The average age at the time of therapy was 65 years (range, 24–80). The treatment involved infection of 10 joints following arthroplasty (six total hip and four total knee replacements), one osteomyelitis, one septic arthritis, one abscess in the gluteal region and one infected amputation stump. With the exception of one patient, antibiotic therapy was always combined with an appropriate surgical intervention. The average antibiotic course was 27 days, with intravenous administration of linezolid at the beginning (average, 11.4 days; range, 9–14) and oral administration later (average, 15.9 days; range, 14–18). Antibiotic therapy was well tolerated by the patients, and no adverse side-effects were recorded.

The success rate of therapy was 93 %. The only failure was in the patient in whom the infection of total knee replacement was treated with mere antibiotics, without any surgical intervention.

DISCUSSION

Linezolid is a treatment option for joint infections following arthroplasty that are caused by resistant bacterial strains, such as MRSA, MRSE or VRE. The therapeutic efficiency varies in relation to whether the patients have undergone conservative or surgical treatment and, in the latter case, on the surgical technique used. On the basis of our results we suggest that a radical surgery is necessary, but in agreement with other recent reports we prefer a surgical approach combined with antibiotic therapy. The costs of linezolid treatment are high, but the possibility of its oral administration, with maintenance of the required tissue levels, markedly reduces hospital stay costs and increases patients' comfort during treatment. In our group, the patients received linezolid doses orally for up to 16 days, which means a hospital stay shorter by more than two weeks. The antibiotic course varies and, in relation to the kind of infection, may range from 5 days to 2 months; however, linezolid administration for 4 to 8 weeks is most frequent. The period of 28 days recommended by the manufacturer is thus usually extended.

CONCLUSIONS

Infections caused by Gram-positive bacteria resistant to common antibiotics present serious epidemiological, therapeutic and economic problems, which will soon be in the focus of attention in the majority of Czech hospitals. In the patients who, due to allergic reactions, intolerance or bacterial resistance, cannot be treated with vancomycin or other antibiotics, linezolid may be a useful option for treatment of musculoskeletal system infections. The possibility of linezolid administration in oral doses markedly reduces hospital stay costs and increases patients' comfort during treatment.

Key words: infection, MRSA, linezolid, osteomyelitis, zyvoxid.

ÚVOD

V posledních letech stoupá význam gram pozitivních bakterií jako důležitých bakteriálních patogenů. Zejména narůstající výskyt rezistentních bakteriálních kmenů komplikuje terapii osteomyelitid, infekcí kloubních náhrad i septických artritid (13, 14, 16). Jednou z příčin je častá aplikace širokospektrých antimikrobních přípravků s primárním zaměřením na gramnegativní bakterie přispívající selekčním tlakem k častějšímu uplatnění stafylokoků, enterokoků a streptokoků (20, 23, 30, 40). K nejzávažnějším fenotypům rezistence v tomto směru patří:

- methicilin rezistentní kmeny *Staphylococcus aureus* (MRSA);
- vankomycin rezistentní enterokoky (VRE);
- methicilin rezistentní koaguláza negativní stafylokoky (MRSE);
- kmeny *Staphylococcus aureus* se sníženou citlivostí resp. 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)

Vzhledem k tomu že stafylokoky jsou nejčastějším původcem zánětů pohybového aparátu je narůstající počet infekcí MRSA velmi závažný.

Rezistence tohoto typu je vyvolána změnou struktury enzymů – proteinů (penicilin-binding protein, PBP), které se podílejí na syntéze peptidoglykanu bakteriální buněčné stěny. Tato chromosomální mutací podmíněná konfigurace má za následek snížení vazebné afinity oxacilinu, stejně jako ostatních beta laktamových antibiotik a vede k laboratorní a klinicky významné rezistenci.

Většina nákaz MRSA vzniká v souvislosti s poskytováním léčebně preventivní péče, ale existují i komunitní onemocnění. Za vysoce ohrožené z hlediska vzniku infekčních komplikací je třeba považovat především MRSA kolonizované staré lidi, pacienty s těžkým imunodeficitem, závažným základním onemocněním. Častěji jsou infikováni lidé staří a závažně nemocní, a intubovaní pacienti. Mezi hlavní rizikové faktory kolonizace MRSA a případného rozvoje infekce patří: dlouhodobý pobyt v nemocnici, léčba širokospektrými antibiotiky, pobyt na JIP nebo v blízkosti jiného pacienta s infekcí či kolonizací MRSA (6). K přenosu dochází nejčastěji kontaminovanými rukama personálu (25). Protiepidemická opatření spočívají ve skríningu MRSA u kontaktů a rizikových pacientů, v izolaci kolonizovaných (infikovaných) nemocných na samostatných pokojích, v bariérovém způsobu ošetřování, zlepšování hygieny rukou (mytí a dezinfekce) a ve vyhledávání kontaktů (2, 35).

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 (29). Data EARSS z roku 2004 monitorující výskyt MRSA mezi invazivními izoláty *S. aureus* ukazují značný rozptýl evropských hodnot od takřka nulového výskytu (Švédsko, Norsko) až po incidenci 50 % (Velká Británie, Francie, Španělsko). V České republice dosáhl podíl MRSA v roce 2004 úrovně 8,5 % a v některých, zvláště ve velkých českých nemocnicích se jedná o závažný epidemiologický, terapeutický a ekonomický problém (9).

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 teicoplaninu vzniká mnohem snáze než k vankomycinu. Nejčastěji je pozorována u druhů *S. haemolyticus* a *S. epidermidis* (4). Také v českých nemocnicích se v posledních letech tyto kmeny stávají vážným terapeutickým problémem zejména u infekcí kloubních náhrad, cévních implantátů a katétrů.

Vankomycin rezistentní enterokoky (VRE)

Enterokoky jsou přirozeně rezistentní k řadě antibiotik (7, 10, 37). Sekundárně získávají rezistenci k vysokým koncentracím aminoglykosidů, k aminopenicilinům, tetracyklinu, chloramfenikolu i makrolidům. K velmi účinným antibiotikům patřily do nedávné doby glykopeptidy, avšak jejich intenzivní používání vede ke vzniku a šíření rezistence i k této skupině rezervních přípravků. Výsledky surveillance antibiotické rezistence invazivních enterokoků v České republice za rok 2004 (EARSS) uvádí četnost vankomycin-rezistentních kmenů *Enterococcus faecalis* v 0,4 % a kmenů *Enterococcus faecium* ve 2,8 % (9). VRE byly rovněž dokumentovány ve výtěrech z rektu u zdravých osob v komunitním prostředí České republiky (16).

Enterokoky jsou součástí normální mikrobiální flóry zažívacího traktu, a tak je většina infekcí způsobených VRE následkem předchozí kolonizace. K přenosu enterokoků může dojít také přímým i nepřímým kontaktem s osobou kolonizovanou VRE, a to rukama personálu (8), zdravotnickými pomůckami a přes kontaminované povrchy.

Vzhledem k prudkému nárůstu incidence VRE na řadě pracovišť, vysoké mortalitě invazivních infekcí vyvolaných těmito kmeny (60–70 % v době před dostupností účinných preparátů) a finanční nákladnosti léčby vydala CDC v roce 1996 doporučení, která požadují kromě režimových opatření k zábraně šíření rezistentních kmenů enterokoků, také výraznou redukci používání vankomycinu (6).

Linezolid

Zcela novou skupinou antibiotik uvedenou do klinického používání na počátku 3. tisíciletí jsou oxazolidinony. Originální mechanismus účinku oxazolidinonů

spočívá ve vazbě na ribozomální podjednotku 50S, čímž je blokována tvorba tzv. iniciačního komplexu s na počátku navázanou mRNA a N-formylmethionyl-tRNA (34). Jediným představitelem skupiny schváleným pro klinické použití je Linezolid, 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, že si také v roce 2003 udržuje toto antibiotikum účinnost 100% proti *S. aureus* (včetně MRSA) a koaguláza negativním stafylokokům, více než 99,9% citlivost u pneumokoků a 99,2% proti enterokokům (15).

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 stejného množství nitrožilně. Doporučená dávka pro dospělé je proto stejná pro perorální i intravenózní použití – 600 mg dvakrát denně. Perorální forma podávání umožňuje pacienta, který je schopen přijímat per os, propustit časné z nemocnice, což snižuje náklady na hospitalizaci.

Farmakokinetické charakteristiky jsou jen minimálně ovlivněny vysokým věkem, pohlavím, renální insuficiencí, mírnou až střední nedostatečností jater, obezitou nebo pobytem na JIP (21). Není tedy ani v těchto speciálních situacích třeba upravovat dávky. Je to výhodou zvláště u nemocných s renální insuficiencí, kdy není nutné redukovat dávky stejně jako u pacientů s mírnou až střední nedostatečností jater.

Linezolid je však při hemodialýze odstraněn z 30 %, přidává se proto jedna dávka po skončení dialýzy.

Z nežádoucích účinků linezolidu je uváděn zejména průjem, nauzea 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. Riziko postantibiotické kolitidy, případně pseudomembranózní enterokolitidy se neliší od ostatních skupin antibiotik. Periferní a optická neuropatie byla popsána zejména u pacientů léčených déle než maximálně doporučenou dobu 28 dnů, počátečními příznaky jsou změny zrakové ostrosti (1, 5, 24, 31).

Linezolid je reverzibilní neselektivní inhibitor monoaminooxidázy, proto má potenciál pro interakce s adrenergními a serotonergními látkami. Adrenergní látky (nepřímá sympatomimetika, vazopresory a dopaminergní léky) mohou při současně léčbě linezolidem přinést

výraznější zvýšení tlaku. Počáteční dávky dopaminu a epinefrinu by proto měly být redukovány a titrovány pozvolněji. Byly popsány jednotlivé případy serotoninového syndromu při současném podávání linezolidu se serotonergními látkami. 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, sojová omáčka).

SOUBOR PACIENTŮ A METODA

Na I. ortopedické klinice 1. LF UK FN Motol jsme se při terapii závažných infekcí pohybového aparátu způsobených rezistentními stafylokoky MRSA, MRSE dostali do obtížné situace. Volba antibiotika u těchto rezistentních kmenů je relativně jednodušší v případech interně zdravých nemocných. My jsme především u pacientů s poruchou ledvinových funkcí či s výskytem nežádoucích účinků („red man syndrom“) po aplikaci vankomycinu indikovali léčbu linezolidem.

V letech 1999 až 2005 jsme za užití linezolidu léčili 14 pacientů (8 žen a 6 mužů). První 4 nemocní byli léčeni v letech 1999 až 2000 v rámci klinické studie před registrací antibiotika na našem trhu.

Mimo jednoho případu jsme vždy kombinovali terapii antibiotiky s odpovídající chirurgickou intervencí. V případech infekcí kloubních náhrad se jednalo o dvoufázovou reimplantaci za použití spaceru, v ostatních případech revizi a poplachovou drenáž. Průměrný věk v době terapie byl 65 let (24–80). Jednalo se 10krát o infekci kloubní náhrady (6krát TEP coxae, 4krát TEP genus), 1krát osteomyelitidu, 1krát septickou artritidu, 1krát absces v gluteální krajině a 1krát infekci amputačního pahýlu.

VÝSLEDKY

Průměrná doba podávání byla 27 dní. Linezolid byl zpočátku aplikován intravenózně v průměru 11,4 dne (9–14). Dále pak nemocní brali antibiotika perorálně 15,9 dne (14–18). Nemocní terapii tolerovali velmi dobře. V souboru se nevyskytly žádné nežádoucí účinky.

Úspěšnost terapie dosáhla 93 %. Neúspěšná léčba byla právě v případě pacienta, u kterého byla infekce reimplantované náhrady kolenního kloubu řešená pouze antibiotiky bez chirurgické intervence.

DISKUSE

Linezolid je alternativou léčby u infekcí kloubních náhrad způsobených rezistentními kmeny, jako jsou MRSA, MRSE, VRE. Úspěšnost terapie osciluje v závislosti na tom, zda byl nemocný léčen konzervativně či chirurgicky a také na použité chirurgické metodě (11, 36). Na základě našich výsledků se domníváme, že radikální chirurgická intervence je nezbytná. Na druhé straně Bassettim uváděná 80% úspěšnost ve skupině 20 pacientů při konzervativní terapii je velmi vysoká (3).

Také Mogenet uvádí úspěšně léčený případ MRSE infekce kloubní náhrady za pomoci perorální formy linezolidu (22). Většina recentní literatury však společně s námi preferuje kombinaci chirurgického řešení s podáváním antibiotik (12, 26, 28, 32).

Náklady na léčbu pomocí linezolidu jsou velmi vysoké (v současné době cca 5000,- Kč/den). Možnost léčby rezistentních kmenů perorální formou antibiotika při stejné dostupnosti v tkáních ale výrazně snižuje náklady na hospitalizaci a zvyšuje komfort terapie pro nemocné. Zkrácením délky hospitalizace se tak daří kompenzovat část vysokých nákladů na léčbu. V našem souboru nemocní užívali linezolid perorálně téměř 16 dní. To znamená zkrácení hospitalizace o více než o dva týdny, což již představuje významné snížení nákladů.

Délka podávání linezolidu udávaná v literatuře je rozdílná a v závislosti na typu infekce kolísá mezi 5 dny a 3 měsíci (27), spíše však mezi 4–8 týdnů (12, 26, 32). Obecně udávaná délka terapie tak překračuje firemně udávaných 28 dní.

Účinky linezolidu u komplikovaných infekcí měkkých tkání byly porovnávány s oxacilínem (33) a s vankomycinem (39). 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 %), MSSA (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. Výsledky terapie u 52% pacientů léčených od samého počátku perorálně se nelišily od druhé poloviny nemocných, jejichž léčba byla zahájena intravenózně (38).

U pacientů s grampozitivní infekcí chirurgické rány bylo linezolidem dosaženo stejného podílu vyléčených jako ve skupině léčené vankomycinem (40). 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 %).

Průnik linezolidu do kostí a kloubů byl potvrzen chromatograficky. Koncentrace v infikovaných tkáních pohybového aparátu při standardním dávkování 600 mg po 12 hodinách přesahuje 10 mg/l (18). V kostech je uváděna koncentrace mezi 3,9 mg/l (18) a 8,6 mg/l (19). Průnik do svalu činí 13,4 mg/l (19). Dané tkáňové koncentrace jsou tedy dostatečné k terapeutickému užití linezolidu při léčbě ortopedických infekcí. V případech osteomyelitid, kdy původcem je MRSA, MRSE nebo VRE je udávaná vysoká úspěšnost mezi 81,8–95 % (11, 27, 28).

ZÁVĚR

Infekce vyvolané grampozitivními bakteriemi rezistentními k běžným antibiotikům představují závažný epidemiologický, terapeutický a ekonomický problém,

který bude pravděpodobně v nejbližších letech řešit většina českých nemocnic. Do budoucna nelze rovněž vyloučit zvyšující se podíl rezistentních grampozitivních původců i u komunitních infekcí, trend, který lze již dnes pozorovat v USA a dalších zemích. Použití vankomycinu bude vždy zvažováno s ohledem na potenciální toxicitu, potřebu monitorování hladin a narůstající rezistenci enterokoků i stafylokoků. Linezolid může být z tohoto pohledu vhodnou alternativou léčby infekcí pohybového aparátu grampozitivní etiologie u nemocných, u kterých nelze použít jinou terapii vzhledem k alergii, netoleranci, bakteriální rezistenci či nemožnosti parenterálního podávání antibiotik.

Literatura

1. ANDES, D., VAN OGTRON, M.L., PENG, J., CRAIG, W.A.: In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). *Antimicrob. Agents Chemother.*, 46: 3484–3489, 2002.
2. ARNOLD, M.S., DEMPSEY, J.M., FISHMAN, M., MCAULEY, P.J., TIBERT, C., VALLANDE, N.C.: The best hospital practices for controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: on the cutting edge. *Infect Control Hosp. Epidemiol.*, 23: 69–76, 2002.
3. BASSETTI, M., VITALE, F., MELICA, G., RIGHI, E., DI BIA-GIO, A., MOLFETTA, L., PIPINO, F., CRUCIANI, M., BASSETTI, D.: Linezolid in treatment of Gram-positive prosthetic joint infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 55: 387–390, 2005.
4. BIAVASCO, F., VIGNAROLI, C., VARALDO, P.E.: Glycopeptide resistance in coagulase-negative staphylococci. *Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 19: 403–417, 2000.
5. BIRMINGHAM, M.C., RAYNER, C.G., MEAGHER, A.K., FLAVIN, S.M., BATTIS, D.H., SCHENTAG, J.J.: Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin. Infect. Dis.*, 36: 159–168, 2003.
6. Centers for Disease Control and Prevention MRSA – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/Aresist/MRSA.htm>
7. CETINKAYA, Y., FALK, P., MAYHALL, C.G.: Vancomycin-resistant enterococci. *Clin. Microbiol. Rev.*, 13: 686–707, 2000.
8. DUCKRO, A.N., BLOM, D.W., LYLE, E.A., WEINSTEIN, R.A., HAYDEN, M.K.: Transfer of vancomycin-resistant enterococci via health care worker hands. *Arch. Intern. Med.*, 165: 302–307, 2005.
9. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARSS interactive database access. National Institute of Public Health and Environment, BA Bilthoven, Netherlands (www.earss.rivm.nl).
10. HÁJEK, V., SOUČKOVÁ, A.: Grampozitivní koky. In: Bednář, M., Fraňková, V., Schindler, J., Souček, A., Vávra, J.: *Lékařská mikrobiologie*. Praha, Marvil 1996, 193–214.
11. HARWOOD, P.J., GIANNODIS, P.V.: The safety and efficacy of linezolid in orthopaedic practice for treatment of infection due to antibiotic-resistant organisms. *Expert Opin. Drug. Saf.*, 3: 405–414, 2004.
12. ISENBERG, J., PROKOP, A., SEIFERT, A., JUBEL, A.: Linezolid Treatment of Skeletal Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. *Europ. J. Trauma*, 6: 387–393, 2004.
13. JAHODA, D., SOSNA, A., LANDOR, I., VAVŘÍK, P., POKORNÝ, D.: A cannulated articulating spacer—a functional implant for treatment of infected hip joint prostheses. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 71:73–9, 2004.
14. JAHODA, D., SOSNA, A., LANDOR, I., VAVŘÍK, P., POKORNÝ, D., HUDEC, T.: Two-stage reimplantation using spacers—the method of choice in treatment of hip joint prosthesis-related infections. Comparison with methods used from 1979 to 1998. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 70:17–24, 2003.

15. JONES, R.N.: Trends in linezolid susceptibility patterns in 2002 and 2003: report from the worldwide ZAAPS program. Presented at: 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). October 30–November 2, Washington, DC. Poster C2-1893, 2004.
16. KOLÁŘ, M., ČEKANOVÁ, L., VÁGNEROVÁ, I.: Průkaz vankomycin-rezistentních enterokoků u komunitní populace České republiky. Zprávy CEM, 12: 73–74, 2003.
17. KRBEC, M., ČECH, O., DŽUPA, V., PACOVSKÝ, V., KLÉZL, Z.: Infection complications of total hip arthroplasty. Acta Chir. orthop. Traum. čech., 71:179–88, 2004.
18. KUTSCHA-LISSBERG, F., HEBLER, U., MUHR, G., KOLLER, M.: Linezolid Penetration into Bone and Joint Tissues Infected with Methicillin-Resistant Staphylococci. Antimicrob. Agents Chemother., 47:3964–3966, 2003.
19. LOVERING, A.M., ZHANG, J., BANNISTER, G.C., LANKES-TER, B.J., BROWN, J.H., NARENDRA, G., MACGOWAN, A.P.: Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. J. Antimicrob. Chemother., 50:73–7, 2002.
20. LUZZARO, F., VIGANÈ, E.F., FOSSATI, D., GROSSI, A., SALA, A., STURLA, C., SAUDELLI, M., TONIOLO, A.: Prevalence and drug susceptibility of pathogens causing bloodstream infections in northern Italy: A two-year study in 16 hospitals. Europ. J. Clin. Microbiol. Infect Dis., 21: 849–855, 2002.
21. MEAGHER, A.K., FORREST, A., RAYNER, C.R., BIRMINGHAM, M.C., SCHENTAG, J.J.: Population pharmacokinetics of linezolid in patients treated in a compassionate-use program. Antimicrob. Agents Chemother., 47: 548–553, 2003.
22. MOGENET, I., RAETZ-DILLON, S., CANONGE, J. M., ARCHAMBAUD, M., BONET, E.: Successful Treatment of Staphylococcus epidermidis Hip Prosthesis Infection with Oral Linezolid. Ann. Pharmacother., 38: 986–988, 2004.
23. MURDOCH, D.R., MIRRETT, S., HARRELL, L.J., MONAHAN, J.S., RELLER, L.B.: Sequential emergence of antibiotic resistance in enterococcal bloodstream isolates over 25 years. Antimicrob. Agents Chemother., 46: 3676–3678, 2002.
24. PERRY, C.M., JARVIS, B.: Linezolid – a review of its use in the management of serious Gram-positive infections. Drugs, 61: 525–551, 2001.
25. PITTET, D., HUGONNET, S., HARBARTH, S., MOURUGA, P., SAVAN, V., TOUVENEAU, S., PERNEGER, T.V.: Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme. Lancet, 356: 1307–1312, 2000.
26. RAO, N., ZIRAN, B.H., HALL, R.A. SANTA, E.R.: Successful Treatment of Chronic Bone and Joint Infections with Oral Linezolid. Clin. Orthop. Relat. Res., 427: 67–71, 2004.
27. RAYNER, C.R., BADDOUR, M.C., BIRMINHAM, M.C., NORDEN, A.K., MEAGHER, A.K., SCHENTAG, J.J.: Linezolid in the Treatment of Osteomyelitis: Results of Compassionate Use Experience. Infection, 32: 8–14, 2004.
28. RAZONABLE, R.R., OSMON, D.R. STECKELBERG, J.M.: Linezolid Therapy for Orthopedic Infections. Mayo Clin. Proc., 79: 1137–1144, 2004.
29. REACHER, M.H., SHAH, A., LIVERMORE, D.M., WALE, M.C., GRAHAM, C., JOHNSON, A.P., HEINE H., MONNICKENDAM, M.A., BARKER, K.F., JAMES, D., GEORGIE, R.C.: Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. Brit. med. J., 320: 213–216, 2000.
30. 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., 27: 887–892, 1999.
31. RUBINSTEIN, E., ISTURIZ, R., STANDIFORD, H.C., SMITH, L.G., OLIPHANT, T.H., CAMMARATA, S., HAFKIN, B., LE, V., REMINGTON, J.: Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: comparator-controlled phase III studies. Antimicrob. Agents Chemother., 47:1824–1831, 2003.
32. SHUFORD, J.A., STECKELBERG, J.M.: Role of antimicrobial therapy in the management of osteomyelitis. Curr. Opin. Infect Dis., 16: 515–519, 2003.
33. STEVENS, D.L., SMITH, L.G., BRUSS, J.B., MCCONNELL-MARTIN, M.A., DUVALL, S.E., TODD, W.M., HAFKIN, B.: Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin/dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. Antimicrob. Agents Chemother., 44: 3408–3413, 2000.
34. SWANEY, S.M., AOKI, H., GANOZA, M.C., SHINABARGER, D.L.: The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. Antimicrob. Agents Chemother., 42: 3251–3255, 1998.
35. TOMIC, V., SORLI, P.S., TRINKAUS, D., SORLI, J., WIDMER, A.F., TRAMPUZ, A.: Comprehensive strategy to prevent nosocomial spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a highly endemic setting. Arch. Intern. Med., 164: 2038–2043, 2004.
36. TRAMPUZ, A. ZIMMERLI, W.: New strategies for the treatment of infections associated with prosthetic joints. Curr. Opin. Investig. Drugs, 6:185–190, 2005.
37. VOTAVA, M.: Lékařská mikrobiologie speciální. Brno, Neptun 2003.
38. WEIGELT, J., ITANI, K., STEVENS, D., LAU, W., DRYDEN, M., KNÍRECH, C.: Linezolid vs vancomycin in the treatment of complicated skin and soft tissue infections. Antimicrob. Agents Chemother., 49:2260–6, 2005.
39. WEIGELT, J., KAAFARANI, H.M., ITANI, K.M., SWANSON, R.N.: Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. Amer. J. Surg., 188: 760–766, 2004.
40. WEINSTEIN, M.P., TOWNS, M.L., QUARTEY, S.M., MIRRETT, S., REIMER, L.G., PARMIGIANI, G., RELLER, L.B.: 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., 24: 584–602, 1997.

As. MUDr. David Jahoda, CSc.,
I. Ortopedická klinika 1. LF UK,
V Úvalu 84,
150 00 Praha 5
Fax: 24433920
E-mail: david.jahoda@post.cz

Práce vznikla za podpory VZ MZO 0064203-6604 a IGA MZ NR 8929-3.

Práce byla přijata 18. 4. 2006