

Linezolid – ett antibiotikum med ny verkningsmekanism

II Den antimikrobiella terapins era går inte långt tillbaka i tiden. Under 1900-talet har ett flertal grupper av preparat, från sulfa (prontosil), penicillin, cefalosporin C och streptomycin, klortetracyclin, kloramfenikol till de under det senaste halvsekle mer moderna glykolipiderna, makroliderna, linkosamiderna, kinolonerna, rifamycin och utveckling av de äldre substanserna, tagits fram för kliniskt bruk. Under det senaste decenniet har på grund av accelererande resistensutveckling intresset inriktats mot nya preparat med effekt på bl a grampositiva bakterier. I England, Sydeuropa, Östeuropa, USA, Australien, Indien och Japan är förekomsten av meticillinresistenta *S aureus* (MRSA) hög med incidenssiffror från 30 upp till nästan 90 procent på vissa orter [1, 2]. Vankomycinresistenta enterokocker (VRE) har blivit ett stort kliniskt problem, likaså medför pneumokocker med sänkt känslighet för betalaktamantibiotika svårigheter vid behandling. Oxazolidinoner är en ny klass av antibiotika med effekt på bl a grampositiva bakterier, den enda som utvecklats på drygt 30 år sedan den senaste innovationen. Först i denna klass är linezolid, som i augusti 2001 registrerades under namnet Zyvoxid i Sverige.

Forskare på Eli Lilly & Co presenterade den nya klassen oxazolidinoner 1987, och därefter Upjohn företaget ändringar i molekylerna till två synteser, eperozolid och linezolid (Figur 1). Den senare produkten blev föremål för globala prekliniska och kliniska studier under andra hälften av 1990-talet med hjälp av Pharmacia/Upjohns medicinska avdelning. I USA registrerades linezolid under namnet Zyvox i april 2000 på indikationerna hud- och mjukdelinfektioner, pneumoni och septikemi.

II Farmakodynamik och -kinetik

Linezolds verkningsmekanism är att preparatet ingriper mycket tidigt i den bakteriella proteinsyntesen. En hämning sker i den initierande reaktionen, under vilken det i den naturliga processen formas ett komplex bestående av N-formylmetiolyltransferRNA (fMet-tRNA), budbärarRNA (mRNA) och ribosomen under medverkan av tre initieringsfaktorer.

mRNA kopplas normalt till 30S-ribosomsubenheten som sedan tillsammans med fMet-tRNA och 50S-ribosomsubenheten formar ett 70S-komplex, i vilket bakteriens proteinsyntes påbörjas. Linezolid binds till ribosomen och interagerar med 50S-subenheten, troligen genom att ingripa i tRNAs bindning till ribosomsubenheten och hindrar därmed bildningen av ett funktionellt 70S-komplex (Figur 2). Linezolid binder till ett

SAMMANFATTAT

Linezolid registrerades i Sverige i augusti 2001. Det är ett nytt antibiotikum med effekt mot grampositiva bakterier, inklusive multiresistenta. Preparatet tillhör en tidigare ej använd klass av antibiotika, oxazolidinoner, och är det första nya på 30 år.

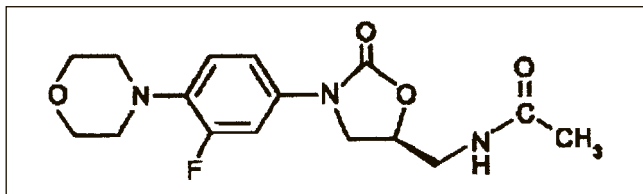
Linezolid verkar genom hämning av bakteriernas proteinsyntes i ett mycket tidigt stadium. Effekten är bakteriostatisk mot stafylokocker och bakteriocid mot pneumokocker. Hos ett fåtal bakterier, huvudsakligen enterokocker, har förvärvat resistens påvisats, särskilt när låg dos har använts samt när komplicerande faktorer som abscess, katetrar och lång behandlingstid har förelagat.

Normaldosen till vuxna är 600 mg två gånger dagligen, både intravenöst och oralt, och upptaget av de orala beredningsformerna tabletter och suspension är så gott som fullständigt. Till barn har 10 mg/kg kroppsvikt två eller tre gånger dagligen föreslagits. Ett tidigt skifte från intravenös till oral beredning möjliggörs, vilket ger hälsoekonomiska fördelar.

Biverkningarna är oftast lätta till måttliga och har föranlett utsättande av preparatet i kliniska studier i 2,4 procent. En benmärgspåverkan har framför allt iakttagits vid långvarig behandling mer än 28 dagar och hos tidigare trombocytopena och anemiska patienter. Linezolid har egenskaper av MAO-hämmare, och ett rikligt intag av fermenterade drycker och födoämnen bör undvikas under behandlingen.

Kliniska studier har visat lika god effekt som etablerade kontrollpreparat på hud- och mjukdelinfektioner, pneumoni, bakteriemi och infektioner orsakade av meticillinresistenta stafylokocker. Även mot vankomycinresistenta enterokocker har hög läkningsfrekvens erhållits.

Linezolid är inte ett förstahandsmedel vid infektioner orsakade av grampositiva bakterier utan bör användas i situationer där utebliven effekt av andra antibiotika kan befaras, t ex vid resistens.



Figur 1. Linezolidens kemiska struktur med empirisk formel $C_{16}H_{20}FN_3O_4$ och molekylvikt 337,35.

specifikt ställe i rRNA, till vilket man hittills inte kunnat påvisa bindning av något annat antibiotikum [3].

Antimikrobiell effekt

Derivatet linezolid har huvudsakligen effekt mot *Staphylococcus aureus* och koagulasnegativa stafylokocker (KNS), *Streptococcus pyogenes* och *agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* och *faecium*. Också mot resistenta stammar inom dessa species, inkluderande meticillin-resistenta *S aureus* (MRSA) och vankomycinresistenta enterokocker (VRE), har god effekt påvisats. Nästan alla stammar hämmas vid koncentrationer på 4 mg/l eller lägre [4]. De flesta stammarna hämmas vid 2 mg/l. I jämförelse med vankomycin låg MIC-värdena på ungefär samma nivå hos vankomycinkänsliga stammar. Effekten på stafylokocker är bakteriostatisk medan den är bakteriocid på pneumokocker.

I ett sedan några år pågående program för kartläggning av antibiotikakänslighet (SENTRY) i USA, Kanada, Latinamerika och Europa har linezolid visat effekt *in vitro* i 100 procent mot grampositiva bakterier sedan preparatet inkluderades 1998 i testpanelen mot de mikroorganismer som isolerades från kliniska fall. Av de ca 6 000 isolaten av grampositiva bakterier visade drygt 2 600 mer eller mindre resistens mot tidigare tillgängliga antibiotika, och alla stammar utom ett isolat av koagulasnegativ stafylokok var känsliga för linezolid [5].

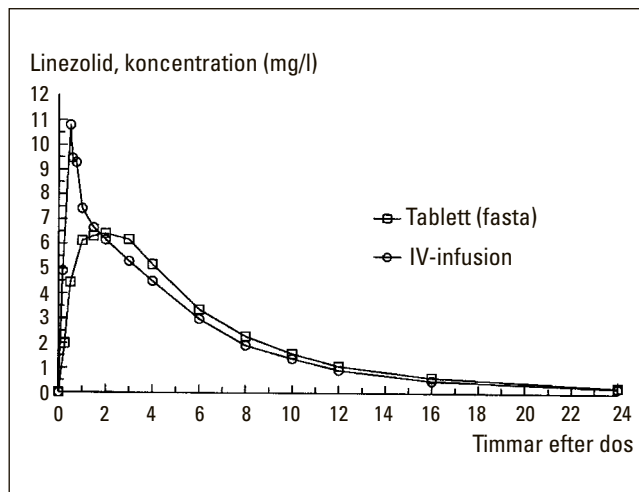
Resistensutveckling

In vitro-studier av stafylokocker har visat liten risk för resistens i en frekvens av mindre än 1×10^{-9} till 1×10^{-11} [6]. En mutation i 23S rRNA-gener, där linezolid binds, är kopplad till resistensen. E *faecium* förefaller vara mest benägen för resistens. Man kan också här förklara resistensen med ett utbyte av nukleotider i 23S rRNA-gener [7]. Under pågående kliniska studier av linezolid, främst vid licensförskrivning, har en lågradig resistensutveckling iakttagits. I kontrollerade kliniska studier till och med 1999 på drygt 2 000 patienter behandlade med linezolid utvecklades resistens hos E *faecium*, som hade infekterat sex patienter. Fyra av dem fick låg dos, 200 mg två gånger dagligen. Denna dos är inte rekommenderad för behandling. Utanför regelrätta kliniska studier (compassionate use) har resistens iakttagits i nio fall, särskilt vid långvarig behandling av svåra infektioner orsakade av E *faecium* kring kvarliggande proteser och i odränerade abscesser [8, Data on file]. För stafylokocker eller streptokocker noterades inte någon ökning i MIC-värden. Emellertid har en resistent *S aureus* nu isolerats hos en patient under peritonealdialys [9]. Korsresistens gentemot tidigare registrerade antibiotika har inte kunnat påvisas [10].

Biotillgänglighet

Linezolid finns i färdig isoton lösning för intravenös injektion (2 mg/ml) samt för oralt bruk i tablett (400 och 600 mg) och granula/pulver för suspension med apelsinsmak (100 mg/5 ml).

Infusion i singeldos given på cirka en halvtimme gav en



Figur 2. Plasmakoncentrationer efter intravenös respektive oral dos linezolid (375 mg).

extrapolerad toppkoncentration (C_{max}) på 12,9 mg/l och för oral dos en liknande toppkoncentration, 12,7 mg/l, en till två timmar efter givna doser motsvarande 600 mg [11]. Biotillgängligheten av oral dos är nästan 100-procentig, och plasmavärdena efter intravenös och oral dos följer varandra väl (Figur 3). Måltider sänker signifikant C_{max} med 23 procent men påverkar inte biotillgängligheten [11]. Av absorptionsskäl finns alltså ingen anledning att ge preparatet intravenöst, utan endast på medicinska grunder, t ex illamående, kräkningar, gastrisk retention, medvetlöshet, krävs infusion. Halveringstiden är ca 5 timmar.

Vävnadsdistribution

Till plasmaproteiner binds linezolid till 31 procent, och den skenbara distributionsvolymen är 40–50 l. Linezolid går lätt över till väl genomblödda vävnader. Djurförsök med isotopmärkt linezolid visar mycket höga koncentrationer i parenkymatösa organ, hud, mjukdelar, periost och brosk. Undersökningar på människa har dessutom påvisat höga koncentrationer i inflammatoriska exsudat, saliv och svett [12]. Vid meningit fann man tillräckliga koncentrationer mot VRE i likvor, toppkoncentrationen efter fjärde dosen var 28 procent av toppkoncentrationen i blod och låg i början och slutet av behandlingen på 1,53–3,19 mg/l i likvor [13]. Data är ännu fåtaliga vad gäller övergången av linezolid till benvävnad. En viss övergång är påvisad.

Metabolism och utsöndring

Linezolid metaboliseras genom oxidation av morfolinringen (Figur 1) till två antimikrobiellt inaktiva substanser, av vilka en stor del passerar ut med urinen [14]. Inom en sjudagarsperiod återfinns 80–85 procent av given dos linezolid, varav 30 procent i aktiv form, i urinen och 7–12 procent i faeces, huvudmetaboliten svarar här för <6 procent [14]. Vid lätt och måttlig nedsättning av njurfunktionen behöver inte dosen linezolid minskas.

Vid hemodialys utsöndras både linezolid och metaboliterna till 30 procent under en tretimmarsdialys startad cirka tre timmar efter given dos, varför ny dos skall ges efter dialysens avslutande. Uppgifter om effekten av peritonealdialys föreligger inte.

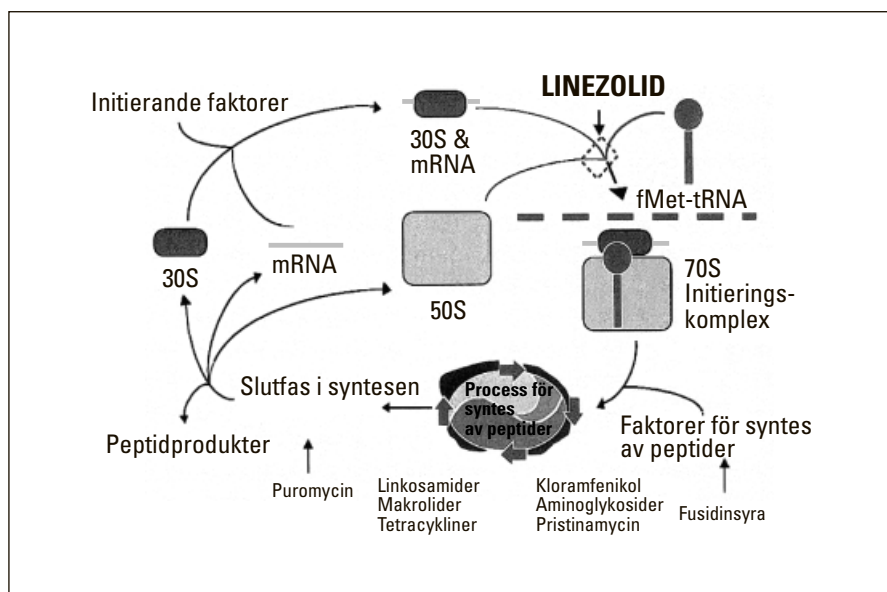
Plasmakoncentrationer hos kvinnor är genomsnittligt högre efter samma dos än hos män, och clearance är 38 procent lägre. I eliminationskonstant eller halveringstid ses ingen skillnad, och någon dosjustering för kvinnor är inte nödvändig. Inte heller för patienter äldre än 65 år finns anledning att

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS



Figur 3. Linezolid's verkningsmekanism. mRNA = budbärarRNA, fMet-tRNA = N-formylmetioly-transferRNA.

Tabell I. Översikt över kontrollerade kliniska studier av linezolid. SSTI = hud och mjukdelsinfektioner. MRSA = orsakade av meticillinresistenta *S aureus*. VRE = orsakade av vankomycinresistenta enterokocker. CA = samhällsförvärd. HA = vårdrelaterad (nosokomial). ÖV = övriga.

	Linezolid (600 mg × 2)		Jämförelsepreparat		Studie
	Klinisk effekt (procent läkta)	Mikrobiologisk effekt (eradikation i procent)	Klinisk effekt (procent läkta)	Mikrobiologisk effekt (eradikation i procent)	
Komplicerade SSTI (grampos)	97,1	93,3	92,3 (flucloxacillin)	89,3	Batts DH, 1999
Komplicerade SSTI (<i>S aureus</i>)	88,6	88,1	85,8 (isoxazolylpc)	86,1	Stevens DL, 2000
SSTI (MRSA)	77		74,4 (vankomycin)		Stevens DL, 2000
Pneumoni (HA)	66,4	67,9	68,1 (vankomycin)	71,8	Rubinstein E, 2001
Pneumoni (CA)	90,8	89,9	88,6 (cefalosporin)	87,1	Cammarata SK, 1999
Pneumoni (ÖV)	89,6		90,8 (cefpodoxim)		Cammarata SK, 1999
Infektioner orsakade av VRE	88,6	85,7	73,7 (linezolid ¹)	58,6	Hafkin B, 1999
Infektioner orsakade av MRSA	81,1	65,3	76,5 (vankomycin)	64,2	Hafkin B, 1999

¹ dos 200 mg × 2

ändra dos eftersom farmakokinetiken är i stort sett densamma som hos yngre.

Beträffande barn finns endast begränsade data, och inga uppgifter finns angående farmakokinetik hos spädbarn under 3 månaders ålder. Hos barn har en korrelation mellan ålder och total clearance iakttagits med högre clearance och distributionsvolym än vad som tidigare har setts hos vuxna. Dosen linezolid till barn föreslås av denna anledning vara 10 mg/kg kroppsvikt två, eventuellt tre gånger dagligen [15].

Interaktion

Andra antibiotika, gentamicin och aztreonam, som använts tillsammans med linezolid i de kliniska studierna ändras inte i farmakokinetik och påverkar heller inte linezolidets farmakokinetik.

På ett tidigt stadium i de kliniska studierna, framför allt i Fas II, var man uppmärksam på det kända förhållandet att linezolid är en reversibel hämmare av monoaminoxidas. Det finns således en potentiell risk för interaktion med adrenerga och serotonerga substanser med förhöjt blodtryck som följd. Tyramin i höga doser tillsammans med linezolid har lett till

förhöjt blodtryck hos friska individer, och under linezolidbehandling skall överdriven konsumtion av fermenterade födoämnen och drycker, t ex öl, med hög tyraminhalt undvikas.

II Kliniska studier

Ett antal väsentliga kontrollerade kliniska studier är sammanfattade i Tabell I.

Pneumoni

I en randomiserad, dubbelblind multicenterstudie av linezolid (N=107) jämfört med vankomycin (N=91) på patienter med nosokomial pneumoni noterades klinisk läkning i 66,4 respektive 68,1 procent och eradikation av ursprungliga bakterier i 67,9 respektive 71,8 procent. *S aureus* dominerade, och den kliniska effekten var i dessa fall 61 procent i båda grupperna [16].

I en randomiserad, jämförande, öppen multicenterstudie av linezolid (N=272) och ceftriaxon/cefpodoxim (N=254) vid samhällsförvärd pneumoni sågs klinisk effekt av linezolid IV/oralt i 90,8 procent och av cefalosporinkombinationen i 88,6 procent. Också eradikationen av orsakande bakte-

rier var likartad, 89,9 respektive 87,1 procent [Data on file]. I denna typ av pneumoni dominerade pneumokocker med 88,7 respektive 89,9 procent klinisk effekt i subgruppen. Trettio av patienterna i linezolidgruppen och 23 i cefalosporingruppen hade bakteriemi med klinisk utläkning och eradikation av bakterier i 93,3 respektive 69,6 procent.

I en randomiserad studie på enbart öppenvårdspatienter med samhällsförvärd pneumoni med behandlingsvalet dolt för prövarna bedömdes den kliniska effekten vara 89,6 procent i gruppen (N=201) som erhöll linezolidtablett och 90,8 procent i gruppen (N=206) som erhöll cefpodoximproxetil. Antalet mikrobiologiskt möjliga att bedöma var relativt litet (huvudsakligen pneumokocketiologi), och resultaten var likvärdiga, kring 90 procent [Data on file].

Hud- och mjukdelsinfektioner

I en randomiserad, dubbelblind studie av linezolid jämfört med flukloxacillin vid komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner bedömde de deltagande forskarna den kliniska effekten vara 97,1 respektive 92,3 procent. Vid uppföljningsbesök efter avslutad behandling hade 93,3 respektive 89,3 procent av de ursprungliga orsakande bakterierna eradikerats [Data on file].

Patienter infekterade med meticillinresistenta stafylokokker fick i en annan studie linezolid att jämföras med vankomycin. Klinisk effekt påvisades i 77 respektive 74,4 procent [Data on file].

Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner verifierat eller förmodat orsakade av *S aureus* ingick i en randomiserad, dubbelblind, global multicenterstudie omfattande 819 vuxna patienter [17]. Linezolid IV/oralt två gånger dagligen (N=400) jämfördes med oxacillin IV/dikloxacillin oralt fyra gånger dagligen (N=419) med placebo i linezolidgruppen vid de tidpunkter isoxazolympenicillin gavs i jämförelsegruppen. I linezolidgruppen var 298 patienter möjliga att utvärdera kliniskt och 143 mikrobiologiskt. 88,6 respektive 88,1 procent bedömdes som läkta. I isoxazolympenicillingruppen befanns 302 respektive 151 patienter vara möjliga att utvärdera på motsvarande sätt med läkning i 88,1 respektive 86,1 procent. Också andra grampositiva bakterier än den dominerande *S aureus* isolerades, och i denna subgrupp var linezolid effektivt i 89,2 procent mot 85,4 procent i gruppen som fick isoxazolympenicillin.

Infektioner orsakade av VRE

Eftersom inget jämförelsepreparat var möjligt att använda vid studier på infektioner orsakade av vankomycinresistenta enterokocker studerade man effekten av två olika doser av linezolid, 600 mg mot 200 mg, givna två gånger dagligen [Data on file]. I en dubbelblind, randomiserad studie på 90 orter i Nordamerika omfattande 145 patienter gavs doserna till en början intravenöst med senare övergång till tablett under 7–28 (medeltal 14) dagar. Urinvägsinfektion, mjukdelsinfektion och bakteriemi dominerade i det blandade materialet av VRE-infektioner. Eradikationen av VRE var 85,7 respektive 58,6 procent med klinisk effekt i 88,6 respektive 73,7 procent. Den lägre dosen 200 mg visade inte tillfredsställande effekt.

Infektioner orsakade av MRSA

Linezolid prövades mot vankomycin i en öppen, randomiserad studie av huvudsakligen nosokomiala pneumonier och mjukdelsinfektioner orsakade av MRSA i Nordamerika, Latinamerika, Europa och Asien. Sammanlagt ingick 460 patienter, och i majoriteten av fallen isolerades MRSA. Doserna var 600 mg linezolid eller 1 g vankomycin var tolfte timme. Av 90 respektive 85 patienter som var möjliga att kliniskt utvärdera botades 81,1 och 76,5 procent. Mikrobiologisk era-

Tabell II. Incidens (procent) av rapporterade biverkningar i kliniska studier.

Biverkningar	Linezolid	Jämförelsepreparat
Diarré	8,3	6,3
Huvudvärk	6,5	5,5
Illamående	6,2	4,6
Kräkning	3,7	2,0
Sömlöshet	2,5	1,7
Förstoppning	2,2	2,1
Yrsel	2,0	1,9
Utslag	2,0	2,2

dikation av MRSA låg på 65 procent i båda grupperna [Data on file].

Hälsoekonomi

I en studie på sjukhusvårdade patienter med pneumoni, hud- och mjukdelsinfektioner, UVI eller bakteriemi orsakade av meticillinresistenta stafylokokker bedömdes antibiotikavälets betydelse för vårdtiden [18]. I hela gruppen av patienter som fick linezolid (N=124) var vårdtiden 14 dagar och i gruppen med vankomycin (N=130) 16 dagar. Särskilt markant var skillnaden i den dominerande gruppen hud- och mjukdelsinfektioner med vårdtiderna 8 (N=70) respektive 16 (N=74) dagar. Vinsten låg framför allt i att den intravenösa behandlingen med linezolid kunde avsevärt förkortas.

Biverkningar

I de kliniska studierna noterades oväntade bieffekter noggrant. Materialet omfattar drygt 2 000 patienter i vardera gruppen linezolid och jämförelsepreparat. I linezolidgruppen avbröts behandlingen i 2,4 procent på grund av biverkningar. Incidensen av symptom framgår av Tabell II.

Linezolid har effekt mot *Clostridium difficile*, och endast ett fåtal fall med diarré utlöst av dessa bakterier har rapporterats i de kliniska studierna med incidensen 0,2 procent mot 0,4 för jämförelsepreparat [19].

I laboratorieundersökningar har ändringar i blodanalyser och levertest iakttagits. Uppmärksamhet bör riktas mot trombocytopeni och anemi, vilket också har setts efter registrering av preparatet i USA vid behandling >28 dagar. Förändringarna är reversibla men motiverar kontroll av blodvärdena varje vecka.

II Sammanfattning

Linezolid har en hämmande effekt tidigt i bakteriers proteinsyntes. Preparatet tillhör en helt ny grupp av antibiotika som aldrig har använts vid djuruppfödning eller inom veterinärmedicin. Substanser ur oxazolidonongruppen har inte heller påträffats i naturen. I USA har ca 80 000 patienter behandlats med linezolid efter registreringen, och indikationsområdena för linezolid är nosokomial och samhällsförvärd pneumoni, hud- och mjukdelsinfektioner samt enterokockinfektioner, särskilt sådana som har orsakats av VRE. Resistenta *E faecium* har påträffats under kliniska studier och licensanvändning, huvudsakligen när suboptimal dos har använts eller infektionsfokus i form av abscess eller kvarliggande kateter har komplicerat förloppet. Förekommande resistensmekanismer är redan utredda, en lärdom som kan vara mycket värdefull i framtiden när nya derivat utvecklas från de ursprungliga oxazolidinonerna.

Vid behandling av infektioner orsakade av resistenta grampositiva bakterier är linezolid ett välkommet tillskott i

ANNONS

ANNONS

globalt sammanhang med den skenande resistensutveckling som har skett under slutet av 1900-talet. Möjligheterna att använda olika beredningsformer med en oral biotillgänglighet på nära 100 procent gör linezolid lätthanterligt i både slutet och öppen vård.

Som fallet är med alla läkemedel ger linezolid biverkningar, men mestadels har de under de kliniska studierna varit lätta till mätliga, och toleransen är relativt god med få avbrott på grund av svåra biverkningar. Försiktighet bör dock iaktas vid långvarig behandling. För att undvika svåra bieffekter inklusive trombocytopeni och anemi bör linezolid användas maximalt 28 dagar. Om längre behandling krävs finns skäl att kontrollera blodbilderna noga och undvika behandling till redan trombocytopena patienter och patienter med anemi på grund av nedsatt benmärgsfunktion tills ytterligare erfarenhet fås.

De nordiska länderna har inte samma problem med resistens som de flesta andra länder, och företrädesvis lär linezolid få en plats i Sverige vid behandling av infektioner orsakade av meticillinresistenta *S aureus* och KNS, VRE samt pneumokocker med nedsatt känslighet mot betalaktamantibiotika. Som alternativ till eller efter initial behandling med vankomycin eller teikoplanin kan linezolid övervägas. Idag finns få medel mot multiresistenta grampositiva bakterier, och linezolid är ett nytt tillskott för växelbruk, vilket är ett tillvägagångssätt för att minska risken för resistensutveckling. Hälsoekonomiska fördelar finns också: den så gott som fullständigt resorberade orala beredningen kan ge möjlighet att förkorta sjukhusvården.

Som för all antibiotika gäller också för linezolid att preparatet skall användas med förstånd på klara indikationer. Det finns ingen anledning att i Sverige ersätta ännu effektiva, gamla preparat med linezolid. Väsentligt är också att noga följa vad som händer beträffande bakteriers känslighet mot linezolid efter registreringen.

*

Under utvecklingen av oxazolidinoner från 1995 var författaren medlem i en expert- och referensgrupp, initierad av Upjohn och sedemera Pharmacia, för rådgivning i kliniska studier, bakteriologi m m. Under den tid de kliniska studierna bedrevs i Sverige deltog författaren som »principal investigator« och klinisk prövare.

Referenser

1. Solberg CO. Spread of staphylococcus aureus in hospitals: causes and prevention. *Scand J Infect Dis* 2000;32:587-95.
2. Verma S, Joshi S, Chitnis V, Hemwani N, Chitnis D. Growing problem of methicillin resistant staphylococci – Indian scenario. *Indian J Med Sci* 2000;54:535-40.
3. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:3251-5.
4. Ford C, Hamel J, Stapert D, Moerman J, Hutchinson H, Barbachyn M, et al. Oxazolidinones: a new class of antimicrobials. *Infect Med* 1999;16:435-45.
5. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, et al. SENTRY Participants Group. Survey of infections due to staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;32 Suppl 2:S114-32.
6. Clemmet D, Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000;59:815-27.
7. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet* 2001;357:1179.
8. Zurenko GE, Todd WM, Hafkin B, Meyers B, Kauffman C, Bock J, et al. Development of linezolid-resistant *enterococcus faecium* in

two compassionate use program patients treated with linezolid. 39th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother. Abstr 848. Washington DC: Amer Soc Microb, 1999.

9. Tsiouas S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001;358:207-8.
10. Fines M, Leqlercq R. Activity of linezolid against Gram-positive cocci possessing genes conferring resistance to protein synthesis inhibitors. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:797-802.
11. Perry CM, Jarvis B. Linezolid. A review of its use in the management of serious Gram-positive infections. *Drugs* 2001;61:525-51.
12. Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R. Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1843-6.
13. Shaikh ZH, Peloquin CA, Ericsson CD. Successful treatment of vancomycin-resistant *enterococcus faecium* meningitis with linezolid: case report and literature review. *Scand J Infect Dis* 2001;33:375-9.
14. Slatter JG, Stalker DJ, Feenstra KL, Welshman IR, Bruss JB, Sams JP, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of 500mg. *Drug Metab Dispos* 2001;29:1136-45.
15. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Blumer JL, Reed MD, James LP, Jacobs RF, et al. Pediatric pharmacology research unit network. Single dose pharmacokinetics of linezolid in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1178-84.
16. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: A randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;32:402-12.
17. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE, Todd WM, et al. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3408-13.
18. Li Z, Willke RJ, Pinto LA, Rittenhouse BE, Rybak MJ, Pleil AM, et al. Comparison of length of hospital stay for patients with known or suspected methicillin-resistant staphylococcus species infections treated with linezolid or vancomycin: a randomized, multicenter trial. *Pharmacotherapy* 2001;21:263-74.
19. Cammarata SK, Le V, Oliphant TH, Todd WM, Hafkin B. Incidence of clostridium difficile-related complications during clinical trials of linezolid, an oxazolidinone. Toronto: 40th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother. Abstract 947. Washington DC: Amer Soc Microb, 2000.