

Linezolid, et lægemiddel i en ny antibiotikaklasse

LÆGEMIDDELINFORMATION

Jenny Dahl Knudsen & Robert Leo Skov

Linezolid er det første stof i en ny gruppe af syntetisk fremstillet antibakterielle kemoterapeutika, kaldet oxazolidinoner (Fig. 1). Linezolid har primært virkning over for grampositive bakterier inklusive penicillinresistente pneumokokker, methicillinresistente stafylokokker og vancomycinresistente enterokokker (1-4).

Virkningsmekanisme

Linezolid hæmmer bakteriers proteinsyntese ved binding til 23S-delen af bakteriers 50S-ribosomale RNA og forhindrer hermed bindingen af tRNA til 50S-rRNA og derved dannelse af det for translationen nødvendige initiale 70S-kompleks (Fig. 2) (1-3). Denne virkningsmekanisme er unik for oxazolidinoner, og der er derfor ingen krydsresistens til andre antibiotikagrupper (1, 5-7). Linezolid's begrænsede aktivitet over for gramnegative bakterier skyldes manglende permeabilitet gennem den gramnegative cellevæg og en effluxpumpe kaldet AcrAB (3). Linezolid er overvejende bakteriostatisk om end en langsom baktericid virkning på streptokokker er beskrevet (1, 5, 6, 8, 9).

Aktivitet in vitro og in vivo

Virkingen af linezolid MIC₉₀ på grampositive bakterier er vist i Tabel 1 (1, 5, 6, 10). Der er ingen krydsresistens med methicillin over for stafylokokker, med penicillin over for pneumokokker eller for vancomycin over for enterokokker. Linezolid er aktivt over for andre grampositive bakterier som *Listeria monocytogenes* (MIC ~1,5 mg/l), *Mycobacterium tuberculosis* (MIC ~2 mg/L) og *Corynebacterium spp.* (MIC ~0,25 mg/l) (1, 10, 11).

Linezolid er aktivt over for anaerobe bakterier såsom *Fusobacterium spp.* (MIC ~0,5 mg/l) *Clostridium spp.* (MIC ~2 mg/l), *Peptostreptococcus spp.* (MIC ~1 mg/l) og *Bacteriodes spp.* (MIC ~4 mg/L) (1, 6, 10). Linezolid har kun ringe virkning på de fleste gramnegative bakteriearter, *Enterobacteriaceae* (MIC ≥ 128 mg/l), men moderat in vitro-virking på *Legionella spp.* (MIC ~8 mg/l), *Haemophilus influenzae* (MIC ~16 mg/l) og *Moraxella cattharralis* (MIC ~4 mg/l) (1, 12, 13).

Synergismestudier in vitro (drabskurveundersøgelser) og in vivo (eksperimentielle dyremodeller) har vist indifferent eller additiv effekt ved kombination med andre antibiotika, bl.a. gentamicin, rifampicin, imipenem og vancomycin (1, 14). Den postantibiotiske effekt varer fra 0,8 timer til tre timer for stafylokokker, streptokokker og enterokokker (4, 5, 7).

Den mest betydningsfulde faktor for effekt er den tid, hvor serumkoncentrationen er over MIC, T_{>MIC}, og linezolid bør derfor doseres efter samme principper som penicilliner og cefalosporiner, hvor T_{>MIC} opnås i det meste af doseringsintervallet (1, 4, 9, 13, 15).

Linezolid er undersøgt i en lang række infektionsmodeller hos dyr, hvilket kan give nogle brugbare informationer om stoffets mulige anvendelser til mennesker, hvor der endnu savnes erfaringer. I kaninmeningitismodellen blev penetrationen af linezolid til cerebrospinalvæsken målt til 38% ved meningitis, og effekten var bakteriostatisk på både penicillinfølsomme og -resistente pneumokokker, dette resultat var signifikant dårligere end ved standardbehandlinger, henholdsvis ceftriaxon og ceftriaxon i kombination med vancomycin (15). I kaninendocarditismodellen var linezolid virksomt over for både *S. aureus* og vancomycinresistente *E. faecium* (8, 9). For at have effekt på stafylokokinfektionen skulle T_{>MIC} være 100%, og linezolid 50 mg/kg × 3 dgl. var lige så godt som vancomycin 25 mg/kg × 2 dgl. (8). Der kunne ikke opnås sterilisation af klavevegetationerne, men en signifikant bedre effekt af linezolid end vancomycin på vancomycinresistente enterokokker (9). I chinchilla otitis media-modellen kunne der efter linezolidbehandling påvises total eradikation af penicillinresistente pneumokokker både i mellemøret og i nasopharynx, hvilket var signifikant bedre end efter ampicillinbehandlingen, men linezolid havde ingen effekt på en nonkapsulat ampicillinfølsom *H. influenzae*-infektion, hvor ampicillin medførte sterilisation af væsken i mellemøret (13). I en rotteosteomyelitismodel med kronisk *S. aureus*-infektion var der ingen effekt af linezolid efter tre ugers behandling, på trods af at T_{>MIC} i serum var tæt på 100%; den manglende effekt var signifikant dårligere end for kontrolstoffet, cefazolin (16). Behandling med linezolid i fire uger mod *M. tuberculosis* i en musemodel viste en signifikant reduktion i bakterieantallet hos de behandlede dyr i forhold til bakterieantallet hos kontroldyr, men dårligere effekt end ved isoniazid (17). Linezolidbehandling af en cerebral infektion med *L. monocytogenes* hos mus viste signifikant bedre effekt end hos kontroldyr, men dårligere end ved ampicillinbehandling (11).

Potensen af linezolid over for en række forskellige bakteriearter er undersøgt på forskellige musemodeller, og linezolid blev fundet lige så potent som vancomycin og diverse betalactamantibiotika, hvis MIC var tilsvarende (14).

Resistensmekanisme og resistenspåvisning

Der er beskrevet klinisk resistensudvikling i enterokokker, primært fra patienter med fremmedlegemer eller udrænerede abscesser behandlet med lavere end den nu anbefalede dosis, og i et klinisk *S. aureus*-isolat (1, 2, 18, 19), men endnu

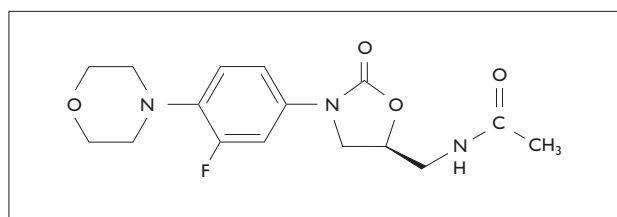
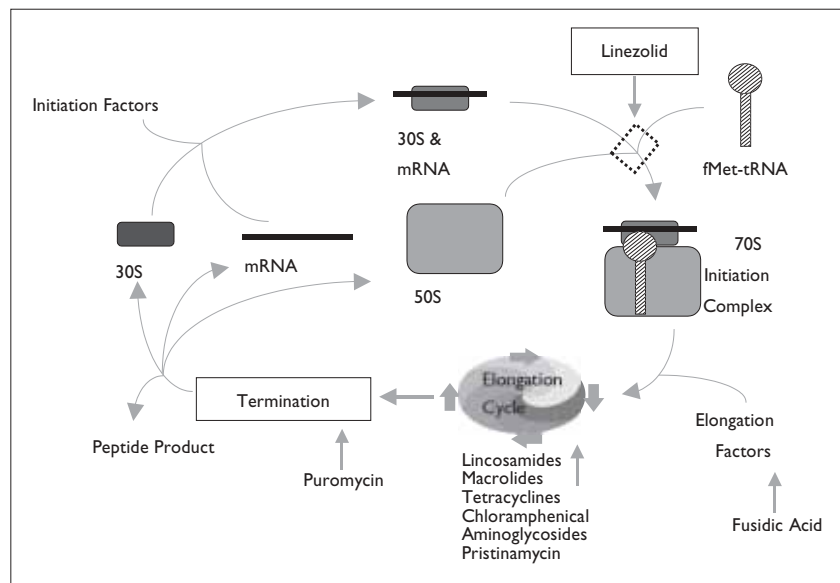


Fig. 1. Linezolid's kemiske struktur.

Fig. 2. Linezolid's hæmning af den bakterielle proteinsyntese (se teksten for nærmere information).



ikke i streptokokker. Det har været muligt at lave resistente mutanter af stafylokokker og enterokokker ved in vitro-forsøg (10, 20, 21). Mutationsfrekvensen var relativ lav ($< 8 \times 10^{-11}$) og MIC-stigningen var trinvis, hvilket tyder på at der skal flere serielle mutationer til for at udvikle højresistens (10, 19, 20). Mutationer i 23S-rRNA kan påvises i linezolidresistente bakterier (1, 19, 21).

I Tabel 2 er der angivet følsomhedgrænser (*break-points*), for linezolid og de korresponderende zonediametre ved resistensundersøgelser i det mikrobiologiske laboratorium, som de i 2001 er fastlagt fra henholdsvis European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST) (22) og det amerikanske National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (1).

Farmakologi

Ved p.o. behandling absorberes 100%, og der opnås en maksimal serumkoncentration (C_{MAX}) efter 1-2 timer på ca. 12 mg/l efter én dosis på 600 mg. Ved gentagne doser hver 12. time opnås en maksimum serumkoncentration på ca. 21 mg/l i *steady state*. Samtidig fødeindtagelse vil sinke, men ikke hindre absorptionen. Ved i.v. administration opnås stort set samme C_{MAX} efter ca. 30 min. Proteinbindingen (overvejende til albumin) i serum hos mennesker er ca. 30%, fordelingsvolumet er 0,5-0,66 l/kg, lidt lavere for kvinder end for mænd, og serumhalveringstiden hos raske forsøgspersoner er 4-7 timer (1, 2, 23). Dosering $\times 2$ i døgnet til voksne sikrer, at koncentrationen i serum er over de infektiøse bakteriers MIC i hele doseringsintervallet. Da der ikke er toksiske bivirkninger relateret til koncentrationen, er der ingen indikation for serumkoncentrationsmålinger. Fordelingen af linezolid til diverse væv i forhold til koncentrationen i serum er: inflammatorisk væv 104%, cerebrospinalvæske 70%, muskeltvæv 94%, knogler 60%, sved 55%, sputum 130%, lungesekret 450% og lungevæv 15% (1, 2, 23) (personlig meddelelse). Linezolid metaboliseres hovedsagelig til to antibiotisk inaktive metabolitter, A og B, ved non-enzymatisk oxidation i leveren (1, 2, 23, 24). Linezolid metaboliseres ikke i cytochrome P 450-

systemet og hæmmer ikke CYP-enzymene (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4) (1, 2, 4, 25). Renal *clearance* er ca. 40 ml/min, og der formodes at være tubulær reabsorption. Ca. 35% udskilles uændret i urinen, 40% som metabolit B, og ca. 10% som metabolit A. I fæces kan man genfinde 6% som metabolit B og 3% som metabolit A (1, 2, 4, 23, 24).

Alder over 65 år influerer stort set ikke på elimineringen (1, 2). Børn (fra tre måneder til 16 år) udviser en lidt hurtigere elimination ($t_{1/2}$ på 3 timer \pm 1,1 timer), hvilket bør medføre en dosering tre gange i døgnet – elimineringen hos børn under tre måneder er endnu ikke undersøgt (1, 2, 26, 27).

Hos patienter med renal insufficiens ses der stort set ingen ændringer i linezolideliminationen, men der formodes at ske en ophobning af metabolitterne A og B, og betydningen heraf er ikke klarlagt (1, 2, 4). Ved hæmodialyse fjernes 20-30% af linezolidmængden og de to metabolitter (1, 2). Der er endnu ingen publicerede informationer om kontinuerlig hæmofiltration eller peritonealdialyse.

Patienter med let til moderat leverinsufficiens har ikke vist ændret elimination af linezolid, og der foreligger endnu ingen publikationer om behandling af patienter med svær leverinsufficiens (1, 2, 4).

Bivirkninger

Hos voksne med hud og bløddelsinfektioner havde 17% (67 ud af 400 patienter) mindst én bivirkning; kvalme 5,8%, hovedpine 5,5%, opkastninger 3,3%, hypertension 3%, diarré 2,8%, lokaliserede smerter 2,8%, dyspepsi 2,5%, søvnløshed 2,5%, svimmelhed 2,3%, abdominalsmerter 2%, forstoppelse 1,8%, kløe 1,5%, feber 1,3% (28). Hos voksne med nosokomial pneumoni var den hyppigste bivirkning diarré (9,4%) (29). Hos børn havde 20 ud af 78 behandlede (25,6%) minimum én bivirkning, der kunne tilskrives linezolidbehandlingen; diarré 10,3%, alaninaminotransferaseforhøjelse 6,4%, neutropeni ($< 1,5 \times 10^9/l$) 6,4% (alle reversible, dog hos et barn medførte dette seponering, da leukocytallet var $< 0,5 \times 10^9/l$), opkastninger 5,1% og udslæt 3,8% (24). Der har været

en debat om linezolid's myelosuppressive virkning, som i alle de tilfælde, der er beskrevet hidtil, har været reversibel ved seponering af behandlingen, hvorfor det anbefales at teste blodbilledet ugentligt under behandlingen (1, 2, 4, 30). Der er ikke set nogen forværring ved behandling af patienter med kendt hypertension (1, 2, 28).

Interaktioner

Linezolid er en svag reversibel hæmmer af monoaminoxidase (MAO), og der er således potentiel risiko for såvel adrenerge som serotonerge bivirkninger, hvilket dog ikke er set i de kliniske undersøgelser hvor i alt 600 patienter har været i samtidig behandling med lægemidler med MAO-hæmmende effekt (1, 2, 28). Hos raske forsøgspersoner med usædvanlig højt indtag af tyramin i føden er der set stigning i blodtrykket under linezolidbehandling (1, 2).

Kliniske studier

Der er til dato publiceret to randomiserede, dobbeltblindede, kontrollerede undersøgelser og et randomiseret studie af længden af hospitalsophold ved linezolid behandling (28, 29, 31).

I en randomiseret, dobbeltblind multicenterundersøgelse af linezolid- eller oxacillin/dicloxacillinbehandling af hud- og bløddelsinfektioner blev 819 patienter inkluderet (28). Patienterne fik enten i.v. oxacillin 2 g × 4 fulgt af p.o. dicloxacillin 500 mg × 4, eller linezolid 600 mg × 2 initialt i.v. efterfulgt af samme dosis p.o. Patienterne havde cellulitis (45%), absces (15%), erysipelas (10%) og diverse inficerede sår. De hyppigste mikrobiologiske årsager til infektionerne var *S. aureus* (283 patienter), streptokokker gr. A (87 patienter) og streptokokker gr. B (22 patienter). Klinisk helbredelse i%/mikrobiologisk helbredelse i % kunne opgøres på 73%/36% og fandtes for 88,6%/88,1% af de linezolidbehandlede og 85,8%/86,1% af de oxacillin/dicloxacillinbehandlede, hvilket ikke var signifikant forskelligt (28). I en analyse af længden af indlæggelser ved behandlingen af hud- og bløddelsinfektioner forårsaget af methicillinresistente *S. aureus* fandt man, at indlæggelsestiden var gennemsnitligt otte dage og dermed signifikant kortere for de linezolidbehandlede end for de vancomycinbehandlede (31).

I en randomiseret, dobbeltblind multicenterundersøgelse af nosokomielle pneumonier hos voksne med linezolid 600 mg × 2 og aztreonam eller vancomycin 1 g × 2 og aztreonam blev 396 patienter inkluderet (29). Diagnosen blev stillet efter røntgen af thorax, kliniske og parakliniske tegn på pneumoni og ved mikrobiologisk undersøgelse af sputum. Klinisk helbredelse/mikrobiologisk helbredelse kunne opgøres på 52%/24% fandtes for 66,4%/67,9% af de linezolidbehandlede, og 68,1%/71,8% af de vancomycinbehandlede, hvilket ikke var signifikant forskelligt (29).

Der er endnu kun publiceret kasuistiske meddelelser om succesfuld linezolidbehandling af endocarditis og meningitis forårsaget af vancomycinresistente enterokokker, hvor andre antibiotiske behandlinger har været forgæves (32-34).

Der findes en del information om behandlingsserier med linezolid. Denne information er endnu ikke publiceret, men er blevet præsenteret på kongresser eller er tilgænge-

Tabel 1. *In vitro*-aktivitet af Linezolid mod grampositive bakterier.

	Resistens-karakteristika*	Antal bakterier testet	MIC ₉₀ (mg/l)	Spændvidde (µg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Methicillin S	3.094	4	0,06-4**
	Methicillin R	1.404	4	0,25-4
<i>Staphylococcus ssp.</i> , koagulasenegative	Methicillin S	397	2	≤ 0,06-4
	Methicillin R	1.377	2	≤ 0,06-4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillin S	195	1	0,125-2
	Penicillin I	77	1	0,25-2
	Penicillin R	46	1	0,25-2
<i>Streptococcus ssp.</i> , β-hæmolytiske		294	2	0,5-4
<i>Streptococcus ssp.</i> , non-hæmolytiske		322	2	0,25-4
<i>Enterococcus ssp.</i>	Vancomycin S	1.288	2	≤ 0,06-4
	Vancomycin R	129	2	1-4

*) S for susceptible; I for intermedier resistent; R for resistent

**) Kun to isolater havde MIC ≤ 0,06 mg/l, fraset disse var spændvidde 0,25-4 mg/l.

Tabel 2. MIC-følsomhedsgrænser (S, I, R) og de korresponderende zonegrænser ved resistens testning af Linezolid med disk indeholdende 30 µg.

Bakteriearter	Testsystem*	Følsomhedsgrænser MIC (mg/l)			Zonediametre (mm)		
		S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus ssp.</i>	EUCAST	≤ 4	-	> 4	≥ 21	-	< 21
	NCCLS	≤ 4	-	> 4	-	-	-
<i>Enterococcus ssp.</i>	EUCAST	≤ 2	4	≥ 8	≥ 23	21-22	≤ 20
	NCCLS	≤ 4	-	> 4	-	-	-
<i>Streptococcus ssp.</i>	EUCAST	≤ 2	-	> 4	≥ 21	-	< 21
	NCCLS	≤ 4	-	> 4	-	-	-

*) European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST) (22) og det amerikanske National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) (1) har anbefalet testmetoder og følsomhedsgrænser.

lig via producenten (1, 2, 4). Blandt andet er der opgjort to randomiserede studier af behandlingen af hjemmeerhvervet pneumoni med linezolid (i.v. efterfulgt af p.o.) eller ceftriaxon (i.v.)/cefepodoxim (p.o.), hvori der total indgik 1.089 patienter (1). Klinisk helbredelse/mikrobiologisk helbredelse kunne opgøres på 86%/25% og fandtes for 90%/90% af de linezolidbehandlede, og 90%/86% af de cefepodoxim/ceftriaxonbehandlede, hvilket ikke var signifikant forskelligt (1).

Der er i litteraturen to studier af linezolidbehandling af børn (26, 27). Det ene er et farmakokinetisk studie med børn fra tre måneder til 16 år, hvor 40 børn blev behandlet i.v. med én dosis af linezolid 1,5 mg/kg, og 14 andre børn med 10 mg/kg (27). I studiet viste man, at doseringen skulle være minimum 10 mg/kg × 2-3 dgl., idet serumhalveringstiden er ca. tre timer, og C_{MAX}-værdier på ca. 15 mg/l, desuden viste man, at små børn (< 20 måneder) havde en hurtigere elimination end større børn og voksne (27). I et åbent behandlingsstudie med 79 børn (1-17 år, median tre år) indlagt fra hjemmet med pneumoni, fuldførte 66 børn behand-

lingen (26). Mikrobiologisk undersøgelse af sputum blev ikke beskrevet, men bloddyrkning og pleuravæske viste hos seks børn pneumokokker, hos ét barn streptokokker gr. A og hos et barn methicillinresistente stafylokokker. Børnene blev behandlet initialt med i.v. linezolid (median 4,8 dage) efterfulgt af p.o. behandling (samlet behandlingstid var median 12,2 dage). Ved behandlingsstop var 49 af 62 (78%) børn blevet raske, 13 (21%) blevet bedre, et barn havde fået det værre, og tre børn blev ikke evalueret på dette tidspunkt, men var raske ved opfølgningen 1-2 uger efter behandlingen. Barnet, der blev dårligere under behandlingen, havde methicillinresistente stafylokokker og initialt god effekt af linezolidbehandlingen. Efter otte dages behandling var der vækst af stafylokokker fra blod og pleuravæske, og behandlingen blev efter 13 dage skiftet til vancomycin. Ved opfølgningen af behandlingen var 61 af 66 (92%) børn raske (26).

Dosering

Voksne: 600 mg \times 2, samme dosis i.v. eller p.o. Ved i.v. indgift infunderes 600 mg over 30-120 minutter (1, 2, 4).

Børn (mindre end 40 kg): 10 mg/kg \times 2 (evt. \times 3) dgl. (1, 2, 4, 27).

Der savnes erfaringer for behandling af børn under tre måneder.

Der savnes erfaringer for behandling af gravide og ammende.

Der skal ikke dosisjusteres ved nedsat renal eller hepatiske funktion (1, 2). Der savnes erfaring for behandling af patienter med svært nedsat eller ophævet hepatiske funktion.

Der skal ikke dosisjusteres hos ældre, eller hos personer med ekstrem vægt (1, 2).

Pris

Prisen angivet som apotekets indkøbspris er for 30 stk. tabletter a 600 mg: 15.810 kr. 10 stk. i.v. præparationer a 600 mg: 5.270 kr.

Resumé og konklusioner

Linezolid er et nyt antibiotikum med ideel biotilgængelighed (100%) og høj penetration til diverse væv, herunder til cerebrospinalvæsken. Linezolid er virksomt over for grampositive bakterier, også dem, der er resistente over for traditionelle antibiotika, penicillinresistente pneumokokker, methicillinresistente stafylokokker og vancomycinresistente enterokokker. Der er ingen krydsresistens til andre antibiotika. Der er endnu kun set få tilfælde af resistensudvikling under behandling.

Linezolid har vist sig at være særdeles egnet til behandling af hud- og bløddelsinfektioner og pneumoni, både hjemmehvervede og nosokomielle tilfælde. Linezolid virker bakteriostatisk, men kan eventuelt anvendes til behandling af meningitis/encephalitis og eventuelt endocarditis, når andre antibiotika med baktericid virkning ikke kan anvendes. Muligvis kan linezolid også anvendes i kombination med andre stoffer til behandling af mykobakterieinfektioner. Linezolid kan specielt anvendes til patienter med infektioner, der er forårsaget af specielt resistente bakterier, og til patienter, der er allergiske over for betalactamantibiotika.

Der er udført mange behandlingsserier på patienter, men der er stadig kun to publicerede randomiserede og dobbeltblindede studier; linezolid sammenlignet med oxacilin/dicloxacillin til hud og bløddelsinfektioner og linezolid sammenlignet med vancomycin til behandling af nosokomielle pneumonier. I begge disse studier er linezolid lige så godt som stofferne, der sammenlignes med. De hyppigste bivirkninger er relativt lette såsom kvalme, opkastninger og diaré hos 10-25%, og hos ca. 6% ses en myelosuppression, der i alle beskrevne tilfælde har været reversibel ved seponering af behandlingen.

Reprints: *Jenny Dahl Knudsen*, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, 9301, Diagnostisk Center, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: jennydahlknudsen@dadlnet.dk

Antaget den 24. september 2002.

H:S Rigshospitalet, Diagnostisk Center, Klinisk Mikrobiologisk Afdeling.

Litteratur

1. Linezolid Data Package. I: Agenda book for the Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Wayne, PA. USA: 2001; Tap G: 1-90.
2. Linezolid (Zyvox) package literature. Pharmacia & Upjohn Company, 2001.
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. Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000;59:815-27.
5. Rybak MJ, Cappelletty DM, Moldovan T, Aeschlimann JR, Kaatz GW. Comparative in vitro activities and postantibiotic effects of the oxazolidinone compounds eperezolid (PNU-100592) and linezolid (PNU-100766) versus vancomycin against *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus faecalis*, and *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:721-4.
6. Wise R, Andrews JM, Boswell FJ, Ashby JP. The in-vitro activity of linezolid (U-100766) and tentative breakpoints. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:721-8.
7. Munchhof WJ, Giles C, Turnidge JD. Post-antibiotic growth suppression of linezolid against Gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:879-83.
8. Oramas-Shirey MP, Buchanan LV, Dileto-Fang CL, Dailey CF, Ford CW, Batts DH et al. Efficacy of linezolid in a staphylococcal endocarditis rabbit model. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:349-52.
9. Patel R, Rouse MS, Piper KE, Steckelberg JM. Linezolid therapy of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:621-3.
10. Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD, Allison JW, Kilburn JO, Glickman SE et al. In vitro activities of U100592 and U100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:839-45.
11. Callapina M, Kretschmar M, Dietz A, Mosbach C, Hof H, Nichterlein T. Systemic and intracerebral infections with *Listeria monocytogenes* successfully treated with linezolid. *J Chemother* 2001;13:265-9.
12. Schülin T, Wennersten CB, Ferraro MJ, Moellering RC, Eliopoulos GM. Susceptibilities of *Legionella* spp. to newer antimicrobials in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1520-3.
13. Pelton SI, Figueira M, Albut R, Stalker D. Efficacy of linezolid in experimental otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:654-7.
14. Ford CW, Hamel JC, Wilson DM, Moerman JK, Stapert D, Yancey RJ et al. In vivo activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antimicrobial agents, against experimental bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1508-13.
15. Cottagnoud P, Gerber CM, Acosta F, Cottagnoud M, Neftel K, Tauber MG. Linezolid against penicillin-sensitive and -resistant pneumococci in the rabbit meningitis model. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:981-5.
16. Patel R, Piper KE, Rouse MS, Steckelberg JM. Linezolid therapy of *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3438-40.
17. Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA, Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1189-91.
18. 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.
19. Tsiodras S, Gold HG, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001;358:207-8.
 20. Kaatz GW, Seo SM. In vitro activities of oxazolidinone compounds U100592 and U100766 against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:799-810.
 21. Prystowsky J, Siddiqui F, Chosay J, Shinabarger DL, Millichap J, Peterson LR et al. Resistance to Linezolid: characterization of mutations in rRNA and comparison of their occurrences in vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2154-6.
 22. Linezolid breakpoints. Eurocast definitive document E.def.4.1. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:283-4.
 23. 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 [¹⁴C]linezolid to healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1014-7.
 24. Wynalda MA, Hauer MJ, Wienkers LC. Oxidation of the novel oxazolidinone antibiotic linezolid in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1014-7.
 25. 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.
 26. Kaplan SL, Patterson L, Edwards KM, Azimi PH, Bradley JS, Blumer JL et al. Linezolid for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:488-94.
 27. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Blumer JL, Reed MD, James LP, Jacobs RF et al. Single dose pharmacokinetics of linezolid in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1178-84.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Green SL, Maddox JC, Huttenbach ED. Linezolid and reversible myelosuppression. *JAMA* 2001;285:1291.
 31. Li Z, Willke RJ, Pinto LA, Rittenhouse BE, Rybak MJ, Pliel 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 randomised multicenter trial. *Pharmacotherapy* 2001;21:263-74.
 32. Chien JW, Kucia ML, Salata RA. Use of linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2000;30:146-51.
 33. Hachem R, Afif C, Gokaslan Z, Raad I. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus meningitis* with linezolid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:432-4.
 34. Babcock HM, Ritchie DJ, Christiansen E, Starlin R, Little R, Stanley S. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus endocarditis* with oral linezolid. *Clin Infect Dis* 2001;32:1373-5.

Individuelle og populationsbaserede risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom

Enogtyve års opfølgning af 12.000 mænd og kvinder fra Østerbroundersøgelsen

PARALLELPUBLIKATION

Peter Schnohr, Jan Skov Jensen, statistiker Henrik Scharling & Børge Grønne Nordestgaard

Resumé

Introduktion: Betydningen af risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom er måske både alders- og kønsafhængig samt forskellig for individet og populationen som helhed.

Materiale og metoder: Denne analyse omfatter 5.599 mænd og 6.478 kvinder, som deltog i den første Østerbroundersøgelse (1976-1978) og dengang var 30-79 år gamle. Deltagerne blev fulgt i 21 år. Den relative risiko for ti risikofaktorer blev analyseret med Cox' regressionsmodel. Desuden blev disses ætiologiske fraktion beregnet.

Resultater: I alt registreredes 2.180 tilfælde af iskæmisk hjertesygdom. Den relative risiko for mænd varierede mellem 1,69 og 1,20 med den højeste risiko for diabetes, hypertension, rygning og fysisk inaktivitet. For kvinder varierede den relative risiko mellem 2,74 og 1,19 med den højeste ri-

siko for diabetes, rygning, hypertension og fysisk inaktivitet. Den ætiologiske fraktion for mænd varierede mellem 22% og 3% med den højeste for rygning, hypertension og inddagligt alkoholforbrug. For kvinder varierede den ætiologiske fraktion mellem 37% og 3% med den højeste for rygning, hypertension og hyperkolesterolemie. Betydningen af flere af risikofaktorerne varierede med alder.

Diskussion: Betydningen af risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom er afhængig af køn og alder, og er ikke den samme for individet som for befolkningen som helhed. Forebyggelsesstrategien bør tage hensyn til dette.

Dødeligheden som følge af iskæmisk hjertesygdom er aftaget betydeligt i de vestlige industrilande igennem de seneste 20-30 år som en konsekvens af primær og sekundær profylakse og forbedret behandling (1, 2). Iskæmisk hjertesygdom (IHS) er dog stadig den hyppigste dødsårsag, hvorfor der fortsat skal sættes ind på alle fronter for specielt at forebygge de præmature dødsfald. Vores viden om forebyggelse er baseret på befolkningsundersøgelser, der blev påbegyndt i slutningen af 1940'erne, og på interventionsstudier fra 1970'erne. Disse studier var grundlaget for risikofaktorbe-