



# Linezolid und Rifampicin: subtherapeutische Linezolidkonzentrationen im Serum durch Interaktion?

Blassmann U <sup>[1]</sup>, Frey OR <sup>[2]</sup>, Röhr AC <sup>[2]</sup>, Vetter-Kerkhoff C <sup>[1]</sup>  
<sup>[1]</sup> Apotheke des Klinikums der Universität München <sup>[2]</sup> Apotheke der Kliniken Heidenheim

## Hintergrund

Schwere Infektionen mit multiresistenten grampositiven Erregern sind mit einem schlechten Outcome verbunden. Insbesondere bei fremdkörperassoziierten Infektionen wie z.B. infizierte Totalendoprothesen (TEP) oder Endokarditis mit künstlicher Herzklappe wird die Kombination Rifampicin + Vancomycin empfohlen. Bei Vancomycin-resistenz, Kontraindikationen für Vancomycin oder Indikation für eine orale Sequenztherapie ist Linezolid das Reserveantibiotikum der Wahl.

Interaktionsdatenbanken weisen auf verminderte Linezolid-Serumkonzentrationen in der Kombination hin. Die klinische Relevanz beim schwerkranken Patienten ist allerdings unklar.

## Methode

Im Rahmen von Interaktionschecks der Apotheke wurden drei Patienten mit der Kombinationstherapie Rifampicin + Linezolid identifiziert. Die Evidenz dieser Interaktion wurde in internationalen Interaktionsdatenbanken und Medline recherchiert. Zusätzlich erfolgte eine Bestimmung der Linezolid-Serumkonzentrationen über eine validierte HPLC-UV Methode.

## Ergebnisse

Zwei Fallberichte beschreiben unter Rifampicin + Linezolid erniedrigte Linezolid-Serumkonzentrationen. In retrospektive Beobachtungsstudien von Soriano, Legout und Pea deuten die geringere Inzidenz von typischen unerwünschten Blutbildveränderungen in der Kombinationstherapie auf die klinische Relevanz der Interaktion hin. (Tab 1.)

Publikation	Patientenkollektiv	Kernaussage
Egle H et al. 2005	Gesunde Probanden n= 8	Reduktion der Linezolid-Serumkonzentration (10, 20 bzw. 35% nach 6, 9 bzw. 12 h) nach einmaliger Gabe von Rifampicin + Linezolid
Gandelman K et al. 2011	Gesunde Probanden n= 16	Reduktion der maximalen Serumkonzentrationen (21%) und AUC (32%) von Linezolid bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin
Gebhart BC et al. 2007	Patient n= 1	erniedrigte Linezolid-Serumkonzentration unter Rifampicin + Linezolid
Hoyo I et al. 2012	Patienten n= 2	Linezolid-Serumkonzentration unter dem Zielbereich unter Rifampicin + Linezolid bei TEP Infektionen
Soriano A et al. 2007	Patienten n= 52	geringere Inzidenz von Thrombozytopenien unter Rifampicin + Linezolid im Vergleich zur Linezolid-Monotherapie
Legout et al. 2010	Patienten n= 90	geringere Inzidenz von Anämien bei unter Rifampicin + Linezolid im Vergleich zur Linezolid-Monotherapie.
Pea F et al. 2012	Patienten n= 45	signifikant höhere Linezolid-Talspiegel, kein Therapieversagen unter Linezolid-Monotherapie (n=35), Therapieversager aber auch geringere Inzidenz von Thrombozytopenien/Anämien unter Rifampicin + Linezolid (n=10)

Tab.1: Übersicht Literaturrecherche

## Bestimmung der Linezolid-Serumkonzentrationen:

Auf der Basis von Populationsdaten sind normalerweise für Linezolid bei einer Dosierung von 2 x 600 mg Talspiegel zwischen 4 – 6 mg/l zu erwarten. Aufgrund der MHK-Verteilung werden für eine sichere Therapie Linezolid-Talspiegel im Bereich von (2)4 – 7(10) mg/l angestrebt.

## Patientenfälle:

**Patient 1:** 75 jähriger Patient (90 kg, 168 cm) mit Humeruskopf-resektion links bei Schulterempyem mit MRSA, Vorbehandlung mit Ampicilin/Sulbactam, postoperativ Rifampicin + Linezolid

**Patient 2:** 80 jähriger Patient (107 kg, 178 cm) mit infizierter Knie-TEP, Vorbehandlung mit Rifampicin + Vancomycin, Umstellung auf Rifampicin + Linezolid

**Patient 3:** 65 jährige Patientin (65 kg, 165 cm) mit infizierter extraventrikulären Drainage (EVD), Zustand nach Subarachnoidalblutung, Vorbehandlung mit Meropenem + Vancomycin + 7 Tage Rifampicin, Umstellung auf Meropenem + Linezolid (Rifampicin ist am Tag der Umstellung beendet)

Die Mehrzahl der gemessenen Linezolid-Talspiegel liegt unter 2 mg/ml, selbst 13 Tage nach Absetzen von Rifampicin (Patient 3). Auch bei Verkürzung des Dosisintervalls auf 8 h werden die Zielwerte nicht erreicht (Patient 1,2). (Tab.2)

	Indikation	Linezolid Dosierung	Therapie-tag	Talspiegel [mg/l]	
Patient 1	Humeruskopf-resektion bei Schulterempyem	2 x 600 mg	2	0,6	
			3 x 600 mg	4	4,1
				8	0,9
				21	0,9
Patient 2	Knie-TEP Infektion	2 x 600 mg	2	0,5	
			3 x 600 mg	3	0,5
				7	1,9
Patient 3	EVD Infektion	2 x 600 mg	3	< 0,5	
			5	< 0,5	
			7	2,1	
			12	2	
			13	<0,5	

Tab.2: Linezolid-Talspiegel

## Schlussfolgerung

Wie bei gesunden Probanden beschrieben wurde bei den Patienten eine deutlich erhöhte Linezolid-Clearance beobachtet. Bei gleichzeitiger oder vorangegangener Rifampicintherapie könnte eine zeitnahe Bestimmung der Linezolid-Serumkonzentration und entsprechende Dosisanpassungen zu einer sicheren und effektiven Antibiotikatherapie beitragen. Weitere Studien zum klinischen Stellenwert der Kombinationstherapie sind dringend notwendig.