

Aus der  
Klinik für Anaesthesiologie  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Bernhard Zwissler

**Retrospektive Kohortenstudie zu Risikofaktoren, Inzidenz und  
klinischer Relevanz des Linezolid-resistenten Staphylococcus  
epidermidis (LRSE) bei kritisch Kranken**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Jennifer Sabrina Bandrowski

aus  
Rosenheim

Jahr  
2025

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Michael Irlbeck

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Rembert Koczulla

Prof. Dr. Rainer Kiefmann

Prof. Dr. Peter Conzen

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Christian Siebers

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.11.2025

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1 Hintergrund.....	6
1.2 Einsatz und Wirkung von Linezolid.....	7
1.3 Vorkommen und Pathogenität von Staphylococcus epidermidis .....	9
1.4 Entstehung von Linezolid-Resistenz – Mechanismen auf molekularer Ebene.....	10
1.5 Zielsetzung .....	12
<b>2. Methoden .....</b>	<b>13</b>
2.1 Patientenauswahl und Einschlusskriterien .....	13
2.1.1 Ausschlusskriterien .....	13
2.2 Datenerfassung .....	13
2.2.1 Demographische Daten.....	13
2.2.2 Diagnostik von LRSE .....	13
2.2.3 LRSE-Infektion und -Kolonisation.....	14
2.2.4 Linezolid-Therapie .....	14
2.2.5 Immunsuppression .....	15
2.3 Datensicherung und statistische Auswertung .....	15
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>16</b>
3.1 Eingeschlossene Patientendatensätze.....	16
3.2 LRSE-Studienpopulation.....	17
3.3 Auftreten von LRSE unter Linezolid .....	19
3.3.1 Linezolid-Therapiedauer.....	20
3.4 Auftreten von LRSE-Infektion und -Kolonisation unter Linezolid .....	22
3.4.1 Linezolid-Therapiedauer bei LRSE-Infektion .....	23
3.4.2 Zeitpunkt der LRSE-Infektions-Diagnosestellung .....	25
3.4.3 LRSE-Infektions-Episoden .....	26
3.4.4 Betroffene Körpersysteme der LRSE-Infektion .....	28
3.5 Zusammenhang zwischen LRSE und Immunsuppression .....	29
3.5.1 Zusammenhang zwischen LRSE, Immunsuppression und Linezolid .....	31
3.6 Gesamtübersicht .....	33
3.6.1 Auswertungen zu LRSE .....	35

3.6.2 Auswertungen zu LRSE-Infektion.....	36
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>37</b>
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>41</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>43</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>47</b>
<b>Erklärung zur Übereinstimmung.....</b>	<b>48</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>49</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

<b>ACR</b>	Augmented Renal Clearance
<b>ARDS</b>	Acute Respiratory Distress Syndrom
<b>BSI</b>	Bloodstream Infection
<b>CABSI</b>	Catheter-Associated Bloodstream Infection
<b>CoNS</b>	Koagulase-negative Staphylokokken
<b>MIC</b>	Minimum Inhibitory Concentration
<b>MSSA</b>	Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus
<b>MRSA</b>	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
<b>PIA</b>	Polysaccharid Intrazellulär Adhäsion
<b>PSM</b>	Phenol-soluble modulins
<b>LSSE</b>	Linezolid-sensibler Staphylococcus epidermidis
<b>LRE</b>	Linezolid-resistente Enterokokken
<b>LRSE</b>	Linezolid-resistenter Staphylococcus epidermidis
<b>LVRE</b>	Linezolid Vancomycin-resistente Enterokokken
<b>SIRS</b>	Systemic Inflammatory Response Syndrome
<b>VRE</b>	Vancomycin-resistente Enterokokken
<b>VREF</b>	Vancomycin-resistenter Enterococcus faecium
<b>VRSA</b>	Vancomycin-resistenter Staphylococcus aureus
<b>ZVK</b>	Zentraler Venenverweilkatheter

# 1. Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Die Einführung von Linezolid im Jahr 2000 als erstes Oxazolidinon-Antibiotikum in den klinischen Gebrauch zeigte einen großen Vorteil in der Behandlung nosokomialer Infektionen durch multiresistente gram-positive Kokken [1,2,3]. Linezolid wird eingesetzt bei Infektionen mit gram-positiven Erregern, einschließlich des Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) [2, 3].

Da Linezolid ein synthetisches Antibiotikum ist, gab es bei der Einführung keine natürlichen Resistenzen. Jedoch bereits wenige Jahre später zeigten sich in klinischen Isolaten Resistenzen gegen den Wirkstoff. In Deutschland lag die Resistenzrate in den vorherrschenden gram-positiven Bakterienspezies zwei Jahre nach der Zulassung bei unter 3%, bei *Staphylococcus epidermidis* 0,3% [4]. Aufgrund der fehlenden Nephrotoxizität im Vergleich zum Alternativpräparat Vancomycin und der gleichzeitigen Zunahme an Patienten mit MRSA-Infektionen, stieg seit seiner Zulassung der Einsatz von Linezolid in Deutschland, insbesondere auf den Intensivstationen, deutlich an [5, 6].

Unter den gram-positiven Bakterien ist insbesondere bei Koagulase-negativen Staphylokokken (CoNS) und hier wiederum vor allem bei *Staphylococcus epidermidis* eine reduzierte Empfindlichkeit auf Linezolid zu verzeichnen [1, 4]. *Staphylococcus epidermidis* ist Teil der normalen menschlichen Mikroflora, gilt jedoch als fakultativ pathogener Erreger und zählt zu den häufigsten Verursachern von Bakteriämie und Sepsis [1, 7, 8]. Die Sepsis ist wiederum die häufigste Todesursache bei Krankenhauspatienten [7, 9]. Insbesondere immungeschwächte Patienten haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Komplikationen durch *Staphylococcus epidermidis* Infektionen [5, 7, 10, 11, 12, 13].

Die Fähigkeit von *Staphylococcus epidermidis* Resistenzen gegen Antibiotika zu entwickeln und einen Biofilm zu bilden, welcher das Bakterium gegen die Immunabwehr des Wirts schützt und aufgrund seiner Struktur schwierig antibiotisch zu behandeln ist, stellt eine ernsthafte Herausforderung in der Therapie dar [11, 14, 15]. Die Linezolid-Resistenzmechanismen beruhen auf Modifikationen an der ribosomalen Bindungsstelle des Antibiotikums [1, 5]. Infektionen mit dem Linezolid-resistenten *Staphylococcus epidermidis* (LRSE) gegenüber dem Linezolid-sensiblen *Staphylococcus epidermidis* (LSSE) zeigen eine höhere 30-Tage-Mortalität [6]. Leukämiepatienten mit Blutstrominfektion (BSI), die mit Linezolid behandelt wurden, zeigten längere Bakteriämie-Intervalle, höhere Raten an Intensiv-Aufnahmen oder kurzfristigeren Tod, wenn sie mit LRSE im Vergleich zu LSSE infiziert waren [6].

Auch Ausbruchereignisse mit LRSE auf deutschen und europäischen Intensivstationen werden in der Literatur beschrieben [5, 16, 17]. Als mögliche Ursachen für die Entstehung von Linezolid-Resistenzmechanismen in CoNS werden die Linezolid-Dosierung und Therapiedauer sowie Kreuzinfektionen, d.h. die Übertragung klonaler Stämme durch Gesundheitspersonal oder Umweltkontamination diskutiert [1, 3, 5, 10, 18, 20, 21, 22].

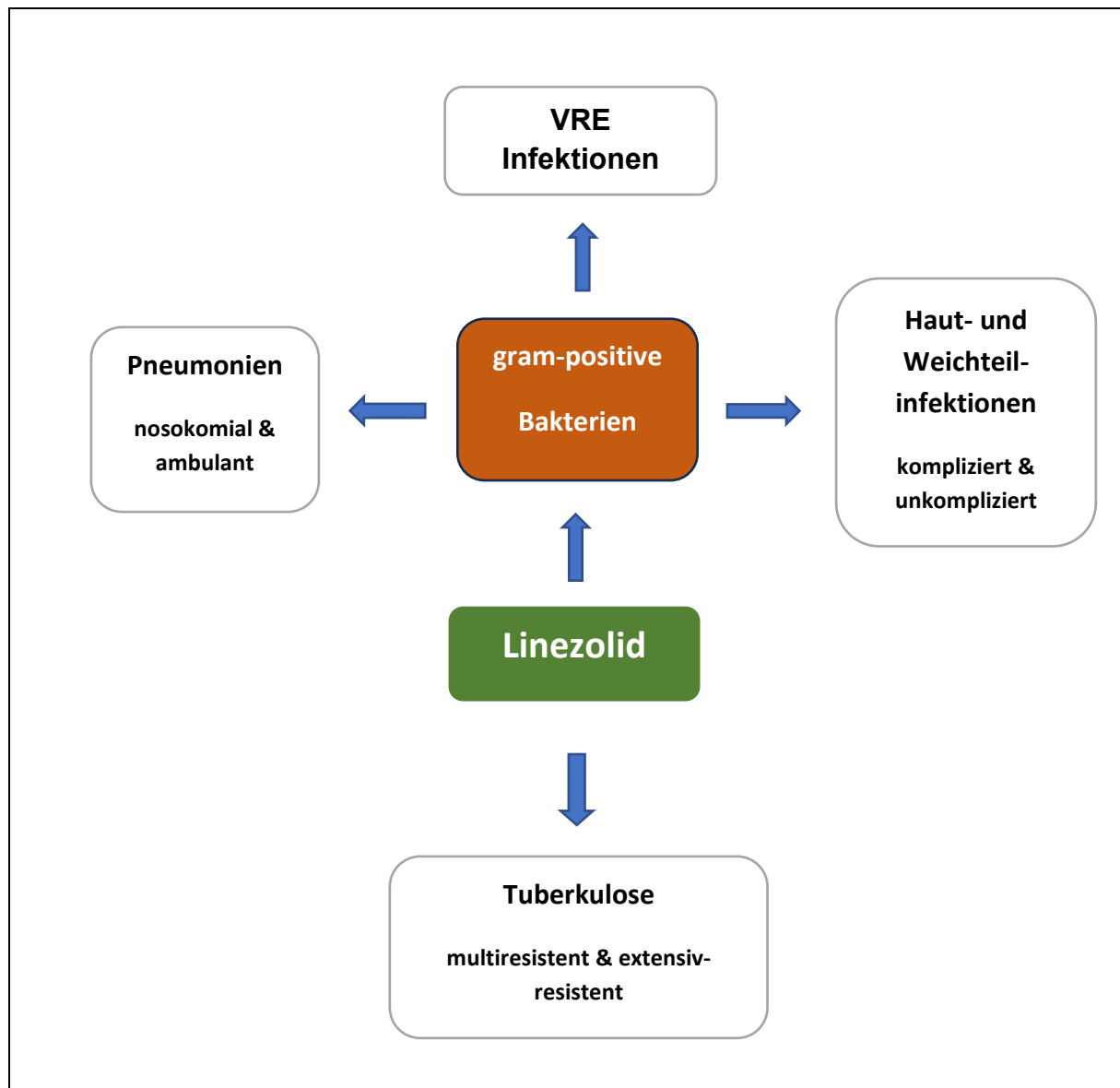
## 1.2 Einsatz und Wirkung von Linezolid

Linezolid ist der Hauptvertreter der Oxazolidinone, einer Klasse synthetischer, antibakteriell wirksamer Arzneistoffe und Proteinbiosynthese-Hemmer [5]. Es ist das erste Antibiotikum dieser Gruppe, das klinisch zur Anwendung kam [3, 5]. Im Jahr 2000 wurde es von der US-amerikanischen Food and Drug Administration zugelassen [3]. Mit Linezolid werden Infektionen durch gram-positive Bakterien (Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken), respektive deren multiresistente Stämme wie MRSA oder VRE, therapiert [3]. Zugelassen wurde es von der Food and Drug Administration für die Behandlung nosokomialer Pneumonien durch *Staphylococcus aureus*, einschließlich Methicillin-empfindlicher (MSSA)- und Methicillin-resistenter (MRSA)-Stämme, und *Streptococcus pneumoniae*, einschließlich multiresistenter Stämme, sowie ambulante Pneumonien durch *Streptococcus pneumoniae* oder MSSA [2]. Des Weiteren wurde es zugelassen bei Infektionen durch den Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecium* (VREF) und komplizierten Haut- und Weichteilinfektionen durch *Staphylococcus aureus* (MSSA und MRSA), *Streptococcus pyogenes* oder *Streptococcus agalactiae* sowie unkomplizierten Haut- und Weichteilinfektionen durch MSSA oder *Streptococcus pyogenes* und darüber hinaus bei Pneumokokken-Meningitis durch den Penicillin-resistenten *Streptococcus pneumoniae* [2]. Auch bei der Therapie von Patienten mit multiresistenter oder weitgehend arzneimittelresistenter Tuberkulose wird das Antibiotikum angewendet [2] (s. [Übersichtsdiagramm 1](#)). Linezolid kann oral oder parenteral intravenös verabreicht werden, eine Dosisanpassung bei der Umstellung von der intravenösen auf die orale Therapie ist aufgrund seiner guten Bioverfügbarkeit nicht erforderlich. Die Standarddosierung des Medikaments beträgt 600 mg alle 12 Stunden. Linezolid wird mit einer Halbwertszeit von 5 bis 7 Stunden über renale und nicht renale Mechanismen eliminiert [23]. Die Plasmakonzentrationen von Linezolid bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberschäden oder leichter bis chronischer Niereninsuffizienz sind ähnlich den Konzentrationen gesunder Patienten [2].

Der Wirkmechanismus des Antibiotikums beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Proteinbiosynthese, indem es an die bakterielle ribosomale 30S- sowie 50S- Untereinheit bindet, die Bildung eines Initiationskomplexes inhibiert, die Länge der entstehenden Peptidketten reduziert sowie die Translation verringert [22, 24]. Kreuzresistenzen gegenüber anderen Proteinsynthesehemmer-Antibiotika zeigten sich aufgrund des neuen Wirkungsprinzips bislang keine [2, 25]. Darüber hinaus scheint es keine relevanten Wechselwirkungen mit anderen antimikrobiellen Medikamenten zu geben, weshalb Linezolid gut mit anderen Therapeutika kombiniert werden kann [2]. Linezolid ist ein Antibiotikum, das in der kurzfristigen Anwendung ein günstiges Nebenwirkungsprofil aufzeigt. Mögliche schwere Nebenwirkungen, insbesondere bei Gebrauch über 28 Tagen, sind Anämie und Thrombozytopenie durch Knochenmarkdepression, Optikusneuritis oder periphere Neuropathie [2, 25, 26].

Die WHO hat 2022 Linezolid offiziell zu einem weltweit relevanten Reserveantibiotikum erklärt [26]. Aufgrund seiner vorteilhaften Resistenzlage in der Abdeckung gram-positiver Pathogene soll kein routinemäßiger klinischer Einsatz der Substanz außerhalb der Behandlung multiresistenter Bakterien (MRSA, VRE, VRSA, multiresistenten *Mycobacterium tuberculosis*) erfolgen [26]. Im klinischen Alltag wird das Präparat aufgrund seines günstigen Nebenwirkungsprofils und der hohen oralen Bioverfügbarkeit sowie der einfacheren Handhabung (z.B. keine Notwendigkeit des therapeutischen Drug Monitorings wie bei dem Alternativpräparat Vancomycin) regelhaft außerhalb dieser strengen Indikationen eingesetzt.

In Ländern wie China hat dies bereits zu erheblichen Veränderungen der Resistenzlage geführt. In einer aktuellen Untersuchung lag die Rate Linezolid-resistenter Enterokokken bei 77,8 % vermittelt über die Resistenzgene *optrA*, *poxtA*, *cfr* und *cfr(D)* [27].



**Übersichtsdiagramm 1.** Anwendungsgebiete für Linezolid

**Abkürzungen:** VRE, Vancomycin-resistente Enterokokken



### 1.3 Vorkommen und Pathogenität von *Staphylococcus epidermidis*

*Staphylococcus epidermidis* gehört zur Gruppe der Koagulase-negativen Staphylokokken (CoNS). Innerhalb dieser Gruppe verursacht *Staphylococcus epidermidis* die meisten Infektionen [5, 19]. *Staphylococcus epidermidis* gilt als fakultativ pathogener Erreger, der teils schwere systemische Infektionen auslösen kann [1, 5, 28]. In den vergangenen Jahren hat sich das Bakterium (global) zu einem potenziell gefährlichen Pathogen nosokomialer Infektionen entwickelt [28]. Das Bakterium stellt neben *Staphylococcus aureus* den häufigsten Erreger bei Infektionen durch im Körper verweilende medizinische Fremdmaterialien dar, wie periphere oder zentrale Venenverweilkatheter, Gefäß- und Knochenprothesen oder Schrittmachersonden [11, 19]. Neben *Staphylococcus aureus* ist *Staphylococcus epidermidis* der Hauptverursacher der Gelenkersatzinfektionen und für mindestens 60% der zentralen Venenverweilkatheter-Infektionen (ZVK-Infektionen) durch CoNS verantwortlich [29, 30]. CoNS sind die häufigste Ursache für stationäre Katheter-bedingte Blutstrominfektionen (CABSI) [31]. 31% - 38% der CABSI sind durch *Staphylococcus epidermidis* verursacht [12]. Mindestens 22% der CABSI bei Intensivpatienten in den USA sind auf *Staphylococcus epidermidis* zurückzuführen [19]. Darüber hinaus ist das Bakterium der zweithäufigste Erreger der Prothesenklappenendokarditis [19, 29, 32]. Auch postoperative Wundinfektionen und Harnwegsinfektionen können durch *Staphylococcus epidermidis* verursacht sein [25].

Das Bakterium ist ubiquitär auf der menschlichen Haut und Schleimhaut zu finden. Für die Kolonisation der menschlichen Haut bildet es Adhärenzfaktoren [25]. Adhärenzfaktoren wie etwa das Polysaccharid Intrazelluläre Adhäsine (PIA) sowie eine Vielzahl an Proteinen und extrazellulären Nicht-Protein-Polymeren wie die Teichonsäure ermöglichen aber auch die Anheftung an Kunststoffmaterialien wie Kathetern oder künstlichen Gelenken – es wird ein Biofilm ausgebildet [7, 11, 19, 25, 28]. Der Biofilm schützt das Bakterium gegen die angeborene Wirtsabwehr, beispielsweise gegen die Phagozytose durch Neutrophile und Makrophagen [7, 11, 19, 25, 28, 29]. Gleichzeitig ist die Fähigkeit einen Biofilm auf Oberflächen medizinischer Verweilprodukte oder nativen Gewebe zu bilden der hauptsächliche Virulenzmechanismus von *Staphylococcus epidermidis* [29]. Eine zentrale Funktion in der Strukturierung und Verbreitung der Biofilme ist auf Peptide wie die Phenollöslichen Moduline (PSMs) zurückzuführen [19, 29]. PSMs sind Peptide unterschiedlicher Subtypen mit Tensidcharakter, denen neben der Biofilmformierung auch proinflammatorische und zytolytische Eigenschaften zugeschrieben werden [7, 29]. Durch die selektive Produktion zytolytischer und nicht-zytolytischer Typen von PSMs ist *Staphylococcus epidermidis* in der Lage die angeborene Immunabwehr des Wirts einzudämmen, das Entzündungslevel niedrig zu halten und der Abtötung zu entgehen [7, 11, 29]. Schließlich kann sich das Bakterium über Biofilmauflösung, welche dem PSMs-Tensidcharakter zugeschrieben wird, systemisch ausbreiten [7, 11, 19].

Die Mechanismen der Immunmodulation sind dafür verantwortlich, dass die Diagnose der *Staphylococcus epidermidis* Infektion häufig erst im akuten, fortgeschrittenen Stadium gestellt wird [11, 29]. *Staphylococcus epidermidis* zählt zu den häufigsten Verursachern von Bakteriämie und Sepsis [7, 8]. Die Sepsis ist das Resultat des systemischen Entzündungsreaktionssyndrom (SIRS) aus einer Infektion [7, 9]. Eine schwere Sepsis kann bis zum Organversagen und septischen Schock führen. Sie weist eine sehr hohe Sterblichkeitsrate auf und ist die häufigste Todesursache bei Krankenhauspatienten – 40% der Sepsisfälle führen innerhalb von 28 Tagen zum Tod [7, 9]. Insbesondere immungeschwächte Patienten wie beispielsweise Intensivpatienten, Frühgeborene,

onkologische Patienten oder Immunsupprimierte haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Komplikationen durch *Staphylococcus epidermidis* Infektionen [5, 7, 10, 11, 12, 13].

Intensivpatienten sind für Infektionen mit *Staphylococcus epidermidis* in besonderem Maße gefährdet, weil es aufgrund der Krankheitsschwere in der Regel notwendig ist, sie über längere Zeit mit intravasalen Kathetern zu versorgen. Eine französische Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass *Staphylococcus epidermidis*-Stämme ein breites Spektrum an Virulenzpotenzial und Biofilmbildung aufweisen. Unter Antibiotikaexposition passten die Bakterien ihre Fitness an, was zu einer messbaren Zunahme der Biofilmbildung und der Exprimierung von Resistenzgenen führte [33].

Der Erfolg einer gegen *Staphylococcus epidermidis* gerichteten antiinfektiven Therapie ist durch die Produktion von Biofilmen sowie die Fähigkeit der Resistenzbildung erschwert [14]. Zellen in Biofilmen können 10- bis 1000-fach höhere Resistenz gegen Antibiotika aufweisen [11, 14, 15]. Es gibt nur wenige Antibiotika, beispielsweise Rifampicin oder Vancomycin, für die die Biofilmmatrix durchlässig ist [11, 15]. Die Effektivität der Therapie von Biofilm-assoziierten Infektionen mit Linezolid wird in der Literatur kontrovers diskutiert [34, 35, 36]. Besonders herausfordernd wird die Therapie, wenn es sich um Antibiotika resistente Bakterien handelt – wie dem LRSE.

*Staphylococcus epidermidis* zeigt einen hohen Grad an Diversität mit zahlreichen unterschiedlichen Sequenztypen [37]. Nicht alle *Staphylococcus epidermidis*-Stämme sind in der Lage einen Biofilm auszubilden, jedoch wird diese Fähigkeit bei den meisten multiresistenten Stämmen nachgewiesen [5, 19, 37]. Die nosokomialen, multiresistenten Stämme zeichnen sich ferner dadurch aus, dass sie sich durch Rekombination und Austausch von genetischen mobilen Elementen schnell an ihre Umgebung anpassen und über einen langen Zeitraum in Krankenhäusern überdauern können [5, 20]. Daten aus der Universität Köln und dem Nationalen Referenzzentrum für Staphylokokken deuten auf die Selektion resistenter Mutanten hin, in Kombination mit der Ausbreitung von cfr-tragenden Plasmiden [5]. Mehrere europäische Studien zeigen, dass endemische Linezolid-resistente *Staphylococcus epidermidis*-Klone in Krankenhäusern zirkulieren [5, 17].

#### **1.4 Entstehung von Linezolid-Resistenz – Mechanismen auf molekularer Ebene**

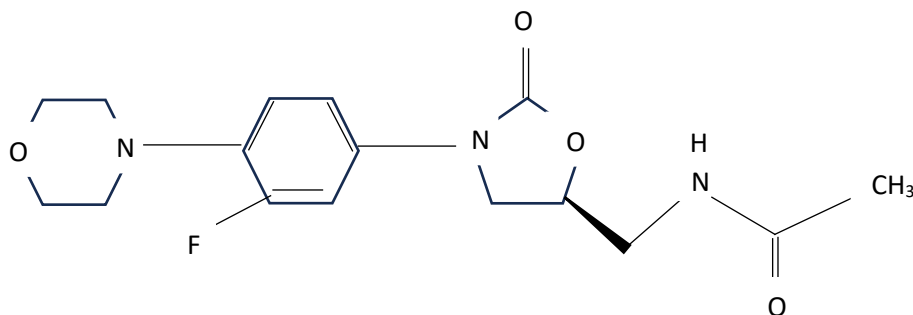
Linezolid ist ein synthetisches Antibiotikum (s. [Abbildung 1](#)), was bei dessen Einführung ein Vorteil gegenüber natürlichen Antibiotika war, da kein natürlicher Resistenzgen-Pool vorlag [3]. Die Linezolid-Resistenz von Staphylokokken beruht auf verschiedenen Mechanismen:

- a) Mutationen in der 23S rRNA, also im Bereich der Linezolid-Bindungsstelle der ribosomalen 50S-Untereinheit
- b) Mutationen in den ribosomalen Proteinen L3 und L4 (auch wenn sich diese nicht in unmittelbarer Nähe der Bindungsstelle befinden)
- c) dem Erwerb Plasmid-vermittelter Resistenzgene wie cfr, optrA oder poxtA über horizontalen Gentransfer [5, 27, 37, 38]. OptrA und poxtA kodieren für einen ABC-Transporter, mit dem Strukturmerkmal der ATP-bindenden Kassette, während cfr für eine Methyltransferase kodiert,

die das Ribosom (die 23S rRNA) methyliert [1, 5, 20, 22, 38, 39]. Diese Veränderungen verhindern, dass Linezolid als Proteinsynthesehemmer binden kann [22, 38].

Auch in nosokomialen *Staphylococcus epidermidis* Stämmen, die weltweit überwiegend dem klonalen Komplex 5 (CC5) angehören [5, 6, 20], konnten diese Mechanismen nachgewiesen werden [3, 5, 20]. Diese Isolate zeigten eine erhöhte minimale Hemmkonzentration (MIC) gegenüber Linezolid – sie sind resistent [1, 3, 5, 20].

Als Hypothesen für die Entstehung von Linezolid-resistenten CoNS wird die Selektion resistenter Mutanten durch Unterdosierung als auch durch Übergebrauch beziehungsweise eine zu lange Therapiedauer diskutiert [1, 3, 5, 10, 18, 19, 20, 21]. Für eine zu lange Therapiedauer wird in der Literatur ein Schwellenwert von > 21 Tage bzw.  $\geq 13$  DDDs/ 100 Patiententage bei Leukämiepatienten bzw.  $\geq 14$  und 15 DDDs/100 Patiententage auf der Intensivstation beschrieben [1, 5, 6, 21]. Neben der Linezolid-Dosierung und Therapiedauer werden Kreuzinfektionen und somit die Übertragung klonaler Stämme durch Gesundheitspersonal oder Umweltkontamination für die Verbreitung der Linezolid-resistenten CoNS in Betracht gezogen [5, 20, 22]. Dementsprechend wird bei Ausbrüchen in Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen eine Selektion resistenter Mutationen von CoNS beschrieben [5, 10, 20, 21, 22].



**Abbildung 1. Chemische Struktur von Linezolid**

Die Summenformel der Verbindung lautet C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

## **1.5 Zielsetzung**

In dieser Arbeit wurde die Inzidenz des Linezolid-resistenten *Staphylococcus epidermidis* bei Intensivpatienten untersucht. Dazu wurden die Krankenakten eines Patientenkollektivs von 481 konsekutiven Intensivpatienten, die in einem Zeitraum von 2 Jahren auf einer anästhesiologischen Intensivstation am Klinikum der Universität München in Großhadern behandelt wurden, retrospektiv analysiert. Als potenziell begünstigende Faktoren für die Entstehung von LRSE wurde das Patientenkollektiv zudem auf eine vorangegangene Linezolid-Therapie und deren Therapiedauer sowie das Vorliegen einer Immunsuppression nach Organtransplantation untersucht.

Ziel der Arbeit war es die klinische Relevanz des resistenten Bakteriums anhand seiner Häufigkeit sowie dessen Virulenz und mögliche Risikofaktoren herauszuarbeiten.

## **2. Methoden**

### **2.1 Patientenauswahl und Einschlusskriterien**

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie, in die Patienten eingeschlossen wurden, welche im Zeitraum vom 01.06.2014 bis 31.05.2016 mindestens sieben Tage auf den Anästhesiologischen Intensivstationen des Klinikums der Universität München Campus Großhadern (GH) behandelt wurden.

#### **2.1.1 Ausschlusskriterien**

Folgende Ausschlusskriterien wurden a priori festgelegt:

- Patienten, die außerhalb des definierten Zeitintervalls, 01.06.2014 bis 31.05.2016, behandelt wurden
- Patienten, die nicht auf den Anästhesiologischen Intensivstationen in GH behandelt wurden
- Patienten, die weniger als sieben Tage behandelt wurden
- Unvollständige Aktenlage bzw. in der Patientendokumentation

### **2.2 Datenerfassung**

Die Daten wurden den stationären Akteneinträgen oder Arztbriefen zu den Patienten entnommen. Die Unterlagen standen entweder in Papierform oder in digitaler Form im Archiv des Klinikums zur Verfügung.

Aus den ärztlichen Anordnungsbögen, die auf der Intensivstation täglich während der Visite erstellt wurden, wurden die Daten der Therapie mit Linezolid sowie die demographischen Daten herausgearbeitet. Aufenthaltsdauer und Angaben zu Transplantationseignissen wurden den Verlegungs- oder Entlass-Briefen der Intensivstation entnommen. Der Nachweis von LRSE, das betroffene Organsystem und der Zeitpunkt des Nachweises wurden in den elektronischen Befunden der mikrobiologischen Untersuchungen festgehalten und vom Max von Pettenkofer-Institut München (MvP) bereitgestellt.

#### **2.2.1 Demographische Daten**

Aus der Patientendokumentation wurden Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe erfasst. Dies sollte insbesondere der Charakterisierung des LRSE-Patientenkollektivs dienen.

#### **2.2.2 Diagnostik von LRSE**

Es wurde untersucht, bei wie vielen Patienten LRSE nachgewiesen wurde.

Im Untersuchungszeitraum erfolgte bei allen Patienten auf den untersuchten Intensivstationen ein standardisiertes infektiologisches Screening. Das Verfahren war seit Jahren fest in den Routinebetrieb implementiert. Dazu erfolgte bei allen Patienten zweimal wöchentlich eine

mikrobiologische Diagnostik von Atemwegssekret und Urin. Einmal wöchentlich wurden alle Drainagen abgestrichen und auf das Vorliegen pathogener Keime untersucht. Zusätzliche mikrobiologische Diagnostik erfolgte bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Infektion oder auf Anweisung des behandelnden Arztes. Infolge gehäuftem Auftreten von LRSE war zusätzlich ein Screening (Ganzkörperabstrich der Haut) auf LRSE bei jeder Neuaufnahme verbindlich vorgeschrieben. Im Anschluss daran wurde einmal pro Woche ein Hautabstrich entnommen. Alle Proben wurden am Max von Pettenkofer-Institut (MVP) bearbeitet und die Befundübermittlung erfolgte verlustfrei in das digitale Klinikdatensystem.

Bei positivem LRSE-Nachweis wurde bei den betroffenen Patienten eine Isolationspflege analog zu den Vorgaben bei VRE oder MRSA vorgenommen.

### **2.2.3 LRSE-Infektion und -Kolonisation**

Es wurde ausgewertet, wie hoch der Anteil von Patienten mit einer LRSE-Infektion gegenüber den Patienten mit einer LRSE-Kolonisation war.

Als Kolonisation wurde die Anwesenheit von Erregern auf der Haut, Schleimhaut oder in offenen Wunden gewertet.

Der Nachweis von LRSE im Blutkreislauf, Respirationstrakt, Harntrakt, intraabdominell oder in steril entnommenen Abstrichen aus einem Operationsgebiet definierte die Infektion. Es wurde festgehalten, in welchem der definierten Systeme der Nachweis von LRSE erbracht wurde und wie oft diese Systeme betroffen waren. Als Infektion galt dementsprechend der mikrobiologische Nachweis von LRSE in der Blutstrombahn (zwei Blutkulturen, Gefäßkatheter), Katheterurin, Trachealsekret oder einem Drainageabstrich, sowie intraoperativ gewonnene Abstriche aus primär sterilen Körperhöhlen und Wunden.

Es wurden der Zeitpunkt des ersten Nachweises einer LRSE-Infektion festgehalten und auch Re-Infektionen im weiteren Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung ermittelt. Für die Diagnose einer neuen Infektions-Episode wurde eine Sperrfrist von sieben Tagen, ab dem Infektionsbeginn der vorangegangenen Infektion, festgelegt. Das Zwischenintervall musste dabei frei von weiteren LRSE-Nachweisen sein.

### **2.2.4 Linezolid-Therapie**

Es wurde ausgewertet, wie viele der eingeschlossenen Patienten eine Therapie mit Linezolid erhalten hatten. Jeder Patient, dem im definierten Zeitraum auf den untersuchten anästhesiologischen Intensivstationen das Antibiotikum Linezolid intravenös verabreicht worden war, wurde gewertet.

Es wurde ermittelt wie viele Patienten mit positivem LRSE-Nachweis zuvor Linezolid exponiert worden waren. Dabei berücksichtigten wir auch alle Linezolid-Applikationen, die während des aktuellen Krankenhausaufenthaltes z.B. auf der Normalstation erfolgt waren.

Zusätzlich wurde zwischen Infektion und Kolonisation unterteilt. Anschließend wurden die Patienten mit LRSE-Infektion hinsichtlich ihrer Linezolid-Therapie vor oder auf der

Intensivstation untersucht und der Diagnosezeitpunkt der LRSE-Infektion sowie die Infektions-Episoden ermittelt.

Ferner wurde die Therapiedauer der LRSE positiven Patienten eruiert und die Therapiedauer der Patienten mit Infektion jenen mit Kolonisation gegenübergestellt. Die Therapiedauer wurde über die Gesamttherapietage während des intensivmedizinischen Aufenthaltes bestimmt, wobei zwischenzeitlich Linezolid freie Intervalle nicht mitberücksichtigt wurden. Als Standarddosierung galt 600 mg zweimal täglich.

### **2.2.5 Immunsuppression**

Als immunsupprimiert wurden Patienten mit medikamentöser Immunsuppression nach Lungen- oder Lebertransplantation, für deren Versorgung die anästhesiologischen Intensivstationen in Großhadern Kompetenzzentren sind, gewertet. Alle übrigen Immunsuppressiva, zum Beispiel bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis oder bei entzündlichen Darmerkrankungen, wurden nicht gesondert als Immunsuppression erfasst.

Es wurden die Unterlagen aller Patienten mit LRSE-Nachweis (Kolonisation und Infektion) herangezogen. Anschließend wurden die Patienten in die Gruppen immunsupprimiert oder nicht-immunsupprimiert unterteilt und hinsichtlich einer LRSE-Infektion oder -Kolonisation, der Therapie mit Linezolid und dem Zusammenhang mit Re-Infektions-Fällen untersucht.

## **2.3 Datensicherung und statistische Auswertung**

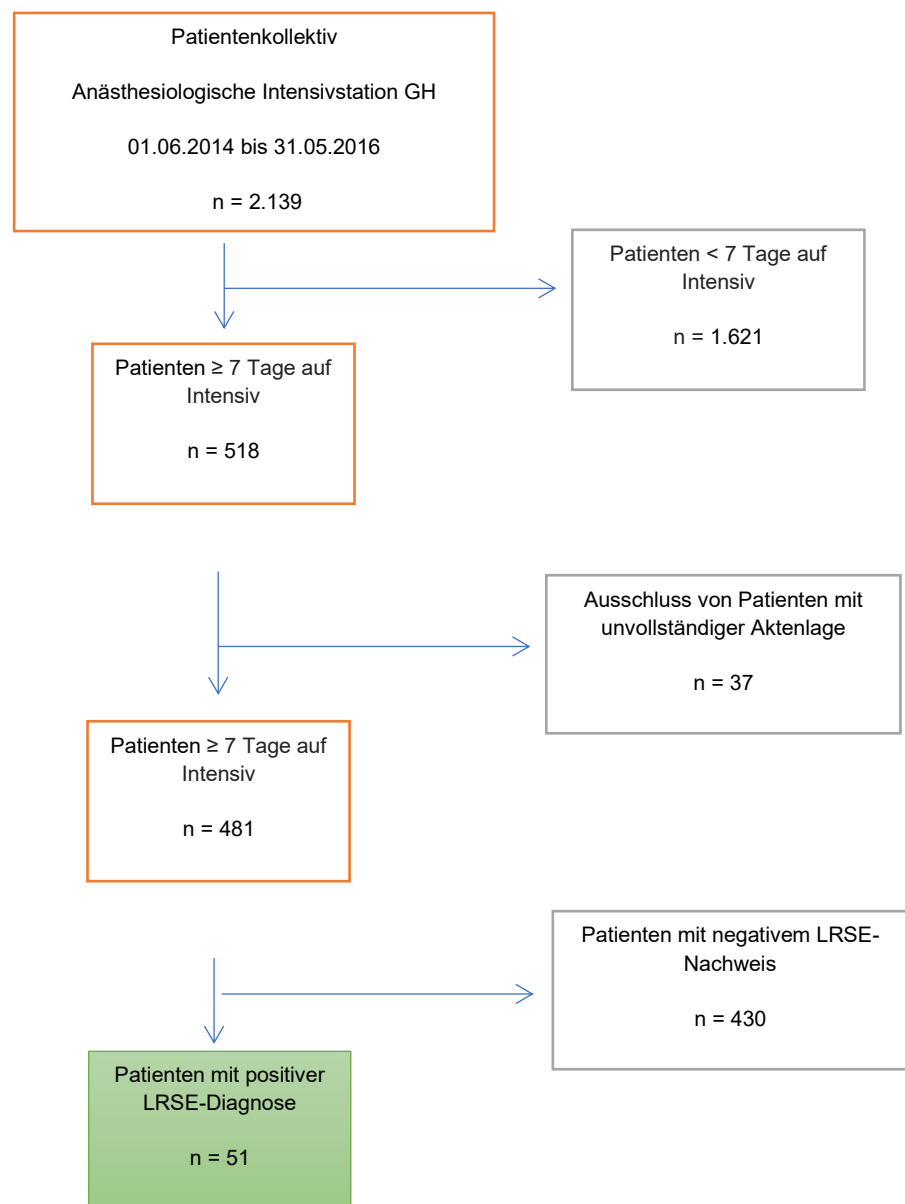
Es wurde eine Datenbank über das Programm Microsoft Excel 365 erstellt, in die alle erhobenen Daten aufgenommen wurden. Die statistischen Berechnungen wurden mithilfe von Microsoft Excel 365 durchgeführt und in Säulen-, Kreis-, Linien- bzw. Punktdiagrammen abgebildet. Ferner wurden Flussdiagramme über Microsoft Word 365 angelegt. Diejenigen Größen, die das Patientenkollektiv demographisch sowie hinsichtlich Liegezeit und Linezolid-Therapiedauer charakterisierten, wurden als Mittelwerte bestimmt und die Streuung in der einfachen Standardabweichung (SD) dargestellt. Für alle Mess- und Erhebungswerte wurde ein Konfidenzintervall von 95% festgelegt.

Die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit der Studie wurde von der Ethikkommission bei der LMU München am 01.08.2018 zuerkannt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Eingeschlossene Patientendatensätze

Es wurden im Zeitraum vom 01.06.2014 bis 31.05.2016 insgesamt 2.139 Patienten behandelt. Davon waren 518 Patienten mindestens sieben Tage in intensivmedizinischer Behandlung. 37 Patientenakten standen nicht vollständig zur Verfügung, so dass am Ende 481 Patienten in die Auswertung eingeschlossen wurden. Bezogen auf die eingeschlossenen und vollständigen Datensätze, waren 430 Patienten anhaltend LRSE negativ und in 51 Fällen konnte mindestens ein LRSE-Nachweis geführt werden (s. [Flussdiagramm 1](#)).



**Flussdiagramm 1.** Prozess des Einschlusses von Patientendaten



### 3.2 LRSE-Studienpopulation

51 Patienten waren LRSE positiv.

Davon waren 45 Patienten (88,2%), entweder auf einer der anästhesiologischen Intensivstationen in GH (n =34) oder während eines stationären Aufenthaltes (n =11) vor der Übernahme auf eine der anästhesiologischen Intensivstationen, mit Linezolid therapiert worden.

6 Patienten hatten einen positiven Nachweis von LRSE ohne Exposition zu dem Antibiotikum im Rahmen des untersuchten Klinikaufenthaltes.

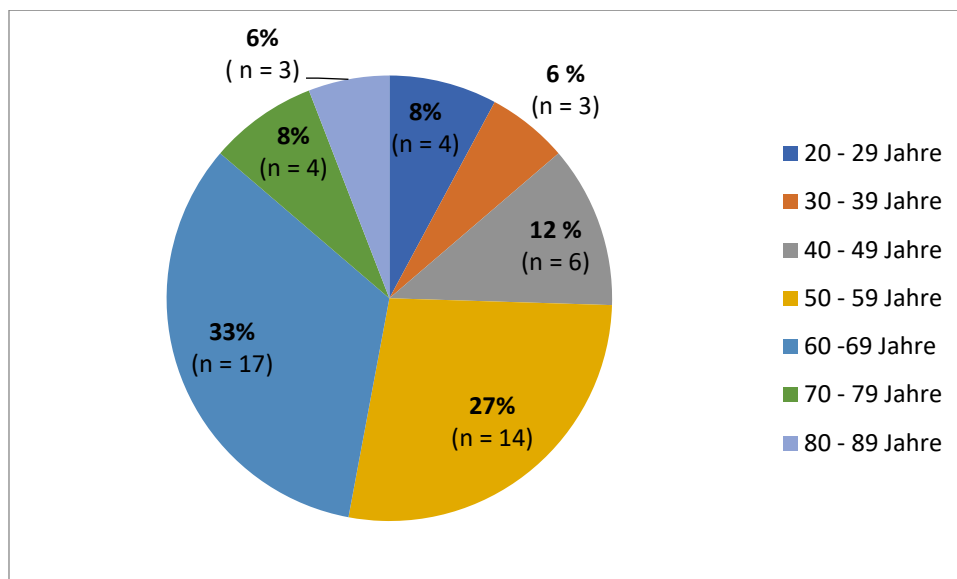
**Tabelle 1.** Beschreibung der Studienpopulation (51 LRSE-Patienten)

	Mittelwert	Standardabweichung
<b>Alter in Jahren</b>	56,8	14,3
<b>Größe in cm</b>	171,7	9,6
<b>Gewicht in kg</b>	76,9	20,2
<b>BMI in kg/m<sup>2</sup></b>	26,0	6,7
<b>Liegezeit in Tagen (ICU)</b>	49,3	37,5
<b>Linezolid-Therapie</b>	10,2	7,6
<b>Dauer in Tagen</b>		

Der [Tabelle 1](#) ist zu entnehmen, dass die Patienten des untersuchten Kollektivs durchschnittlich 56,8 Jahre alt waren mit einer Standardabweichung von 14,3 Jahren. Der jüngste eingeschlossene Patient war 23 Jahre und der älteste 88 Jahre. Der Mittelwert des Body-Mass-Indexes betrug durchschnittlich 26,0 mit einer Standardabweichung von 6,7. Die Dauer der Linezolid-Therapie lag im Durchschnitt bei 10,2 Tagen mit einer

Standardabweichung von 7,6 Tagen, wobei hier eine Zeitspanne von 1 Tag bis 35 Tage vorlag. Der Mittelwert der Intensivverweildauer Liegezeit betrug 49,3 Tage (Standardabweichung 37,5 Tage) (95%-KI).

Die Altersverteilung, dargestellt in [Kreisdiagramm 1](#), zeigt, dass der Anteil der Patienten unter 40 Jahren 13,7% betrug. 86,3% der Patienten waren 40 bis 89 Jahre alt, wobei die 60- bis 69-jährigen mit 33,3% die größte Population darstellten (95%-KI).



**Kreisdiagramm 1.** Altersverteilung der 51 LRSE-Patienten

### 3.3 Auftreten von LRSE unter Linezolid

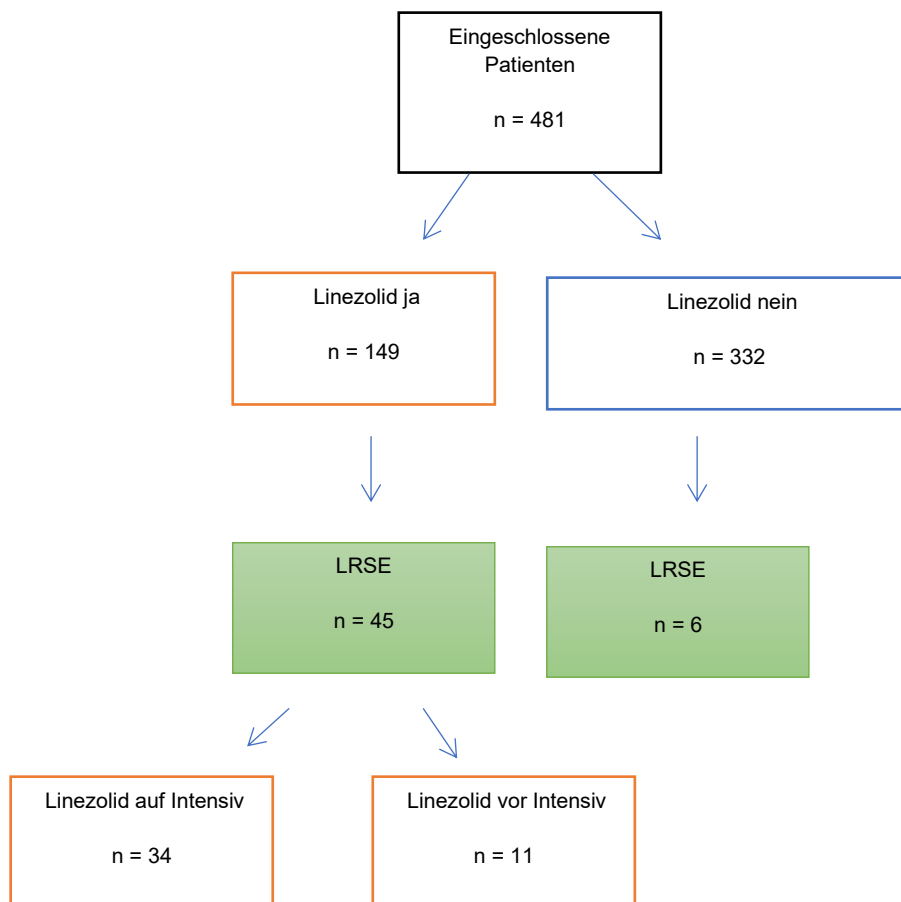
Von 481 eingeschlossenen Patienten hatten 149 (30,98%) eine Therapie mit Linezolid erhalten.

Von den 51 Patienten mit Nachweis von LRSE erhielten 45 Personen (88,2%) eine Therapie mit Linezolid.

Davon:

1. 34 Patienten während ihres Aufenthalts auf einer der Anästhesiologischen Intensivstationen.
2. 11 Patienten während des Krankenhausaufenthaltes auf einer der Allgemeinstationen.

Bei 6 der 51 Patienten mit Nachweis LRSE konnte weder während des stationären Aufenthaltes auf einer der Anästhesiologischen Intensivstationen noch vorher eine Therapie mit Linezolid eruiert werden (s. [Flussdiagramm 2](#)).

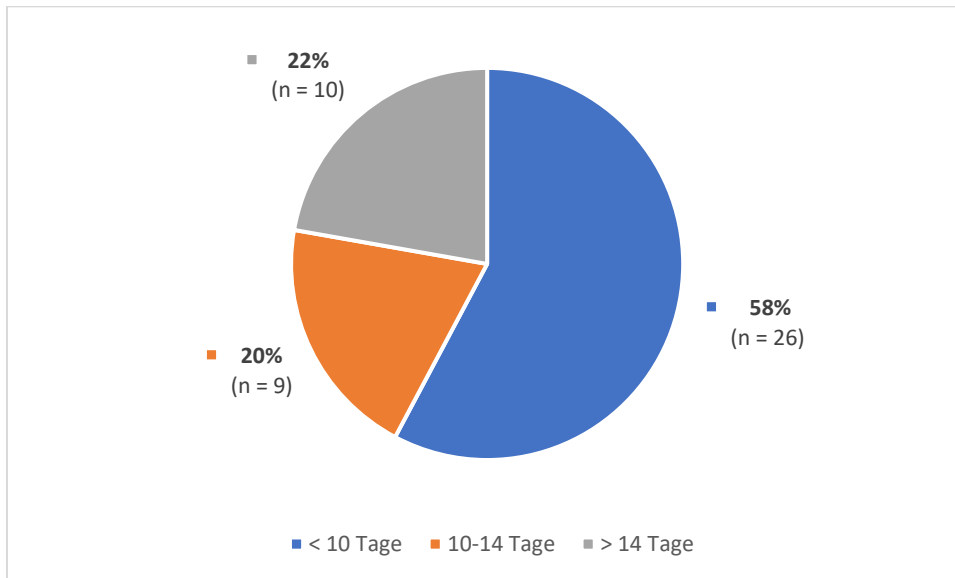


**Flussdiagramm 2.** Eingeschlossene Patienten +/- Linezolid-Therapie und +/- LRSE-Nachweis

### 3.3.1 Linezolid-Therapiedauer

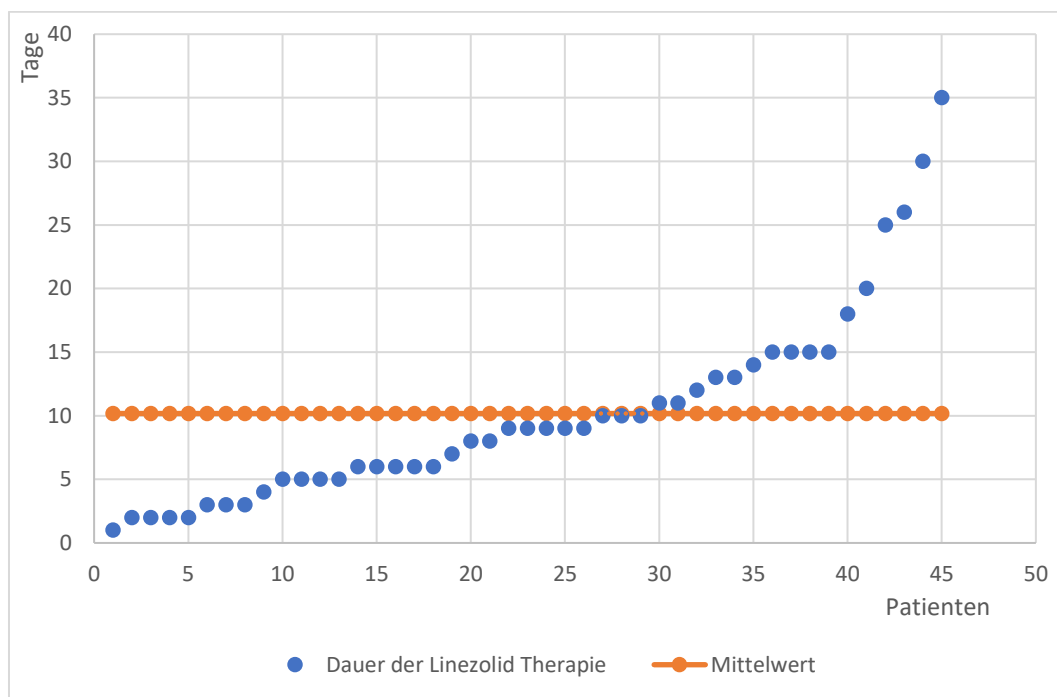
45 Patienten mit LRSE-Nachweis erhielten Linezolid. Die längste Therapie dauerte 35 Tage, die kürzeste 1 Tag.

20,0% der Patienten (n = 9) wurden entsprechend der allgemein empfohlenen Behandlungsdauer zwischen 10 bis 14 Tagen mit Linezolid therapiert (95%-KI). (s. [Kreisdiagramm 2](#)).



**Kreisdiagramm 2.** Dauer der Linezolid-Therapie der 45 LRSE-Patienten

Im Durchschnitt konnte bei LRSE-Nachweis eine Therapiedauer von 10,2 Tagen mit einer Standardabweichung von 7,6 Tagen ermittelt werden (95%-KI) (s. [Punktdiagramm 1](#)).



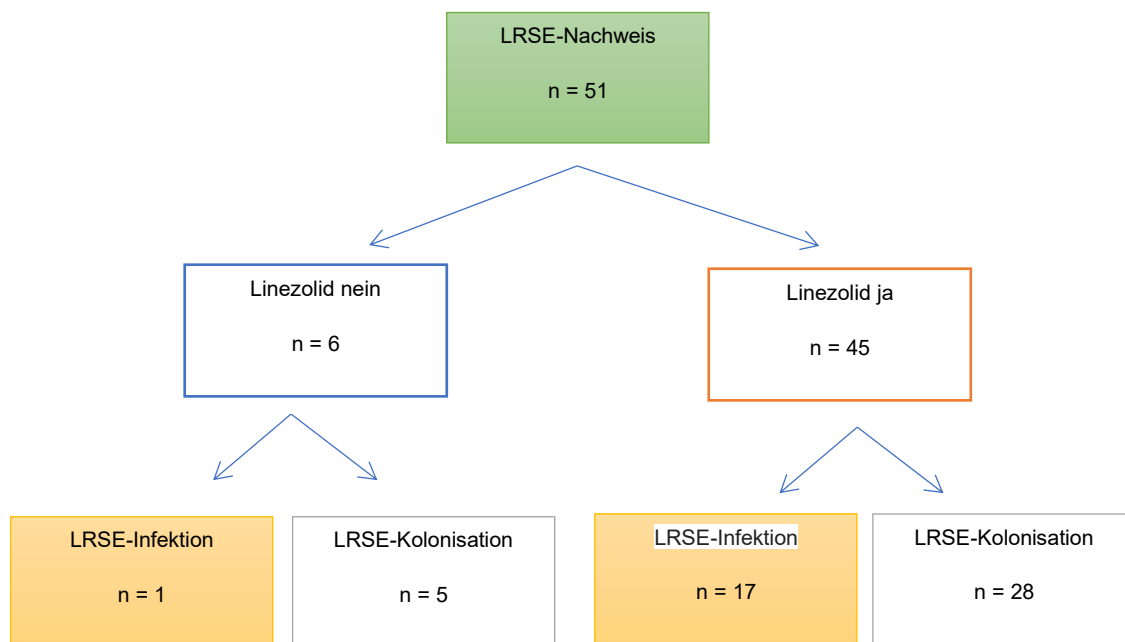
**Punktdiagramm 1.** Mittelwert der Linezolid-Therapiedauer der 45 LRSE-Patienten

### 3.4 Auftreten von LRSE-Infektion und -Kolonisation unter Linezolid

Das Kollektiv an Patienten mit Nachweis von LRSE umfasste 51 Personen. Davon wurde bei 18 Personen (35,3%) eine LRSE-Infektion nachgewiesen. In den übrigen 33 Fällen (64,7%) wurde der Keimnachweis gemäß den oben definierten Kriterien als Kolonisation gewertet (s. [Flussdiagramm 3](#)).

- Von den 18 Patienten mit LRSE-Infektion waren 17 (94,4%) mit Linezolid therapiert worden. Ein Patient entwickelte eine klinisch relevante Infektion mit LRSE ohne zuvor mit Linezolid behandelt worden zu sein.
- Von den 33 Patienten mit LRSE-Kolonisation waren 28 (84,8%) mit Linezolid therapiert worden.

Bezogen auf alle LRSE positiv getesteten Patienten mit Linezolid-Therapie (n = 45), konnte somit bei 17 (37,8%) der Nachweis einer Infektion und bei 28 (62,2%) der Nachweis einer Kolonisation geführt werden.

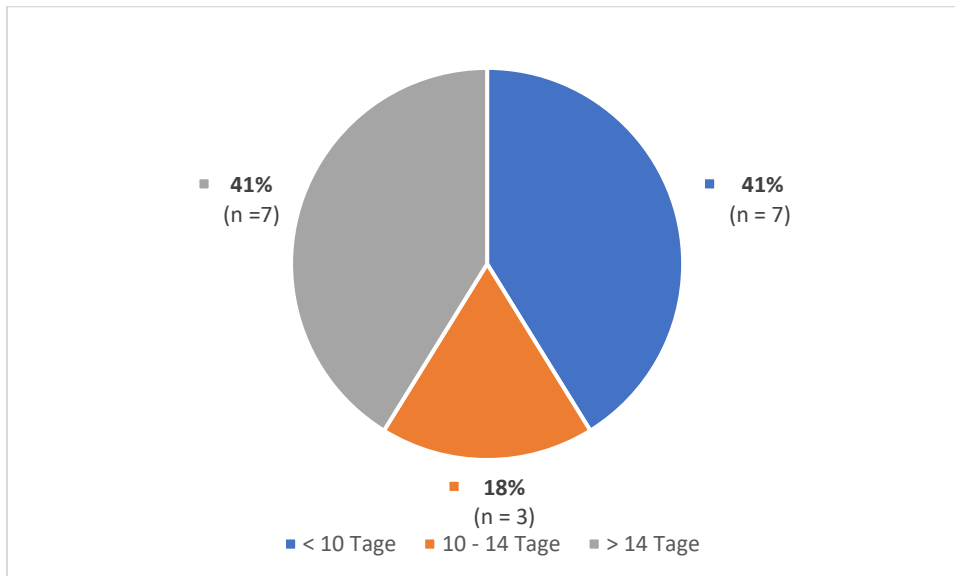


**Flussdiagramm 3.** Aufteilung der LRSE-Patienten bezüglich Infektion, Kolonisation und Linezolid-Therapie

### 3.4.1 Linezolid-Therapiedauer bei LRSE-Infektion

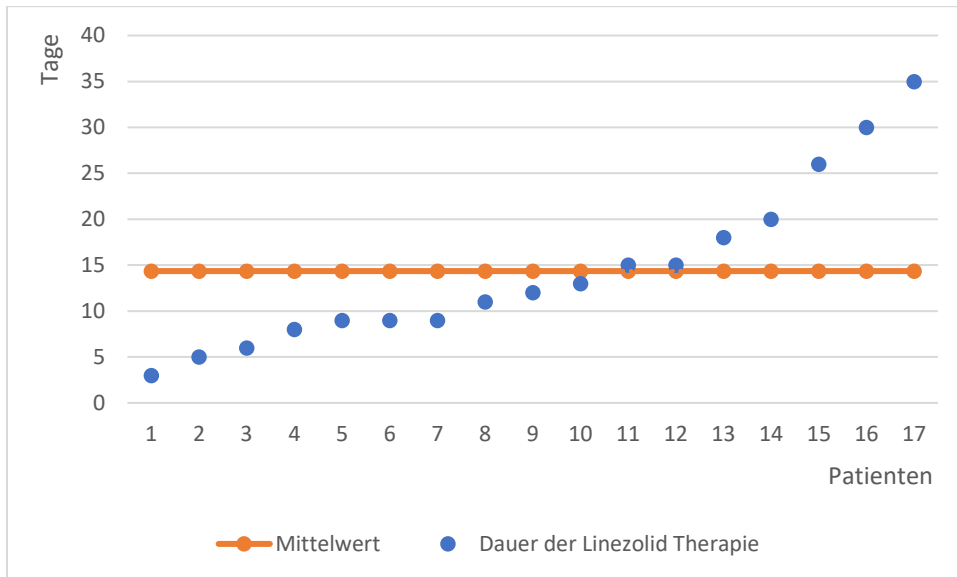
Bei 17 Patienten konnte der Nachweis einer LRSE-Infektion im zeitlichen Zusammenhang mit einer Linezolid-Therapie erbracht werden. Die längste Therapie dauerte 35 Tage, die kürzeste 3 Tage.

41,2% dieser Patienten erhielten die Therapie länger als 14 Tagen (95%-KI) (s. [Kreisdiagramm 3](#)).

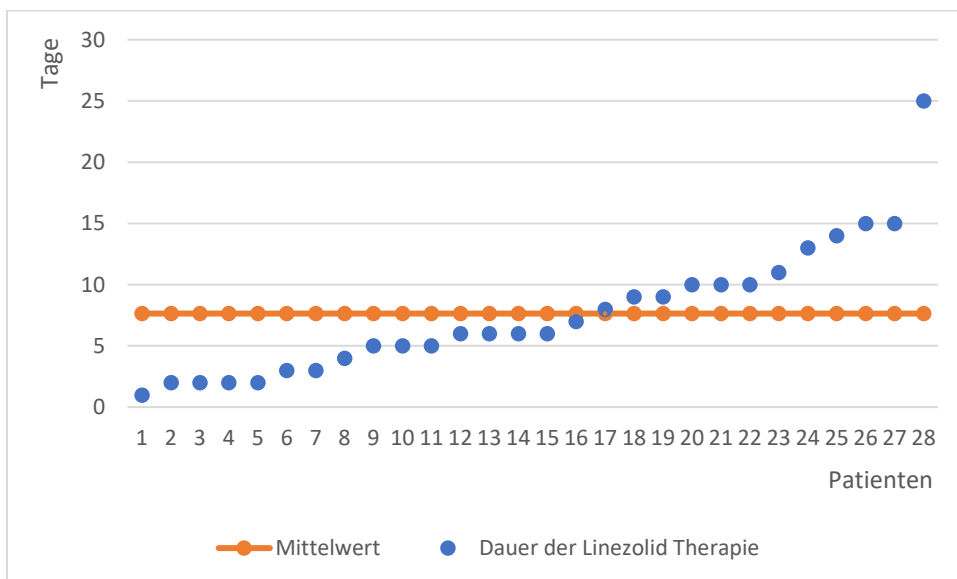


**Kreisdiagramm 3.** Dauer der Linezolid-Therapie der 17 Patienten mit LRSE-Infektion

Die Patienten mit Nachweis einer LRSE-Infektion hatten eine durchschnittliche Therapiedauer von 14,4 Tagen mit einer Standardabweichung von 9,0 Tagen (s. [Punktdiagramm 2](#)) während bei den Patienten mit LRSE-Kolonisation eine durchschnittliche Therapiedauer von 7,6 Tagen mit einer Standardabweichung von 5,3 Tagen ermittelt werden konnte (95%-KI) (s. [Punktdiagramm 3](#)).



**Punktdiagramm 2.** Mittelwert der Linezolid-Therapiedauer der 17 Patienten mit LRSE-Infektion



**Punktdiagramm 3.** Mittelwert der Linezolid-Therapiedauer der 28 Patienten mit LRSE-Kolonisation



### 3.4.2 Zeitpunkt der LRSE-Infektions-Diagnosestellung

7 (13,7 %) der 51 LRSE-Patienten wurden bereits im Aufnahmescreening auf die anästhesiologische Intensivstation positiv auf LRSE getestet.

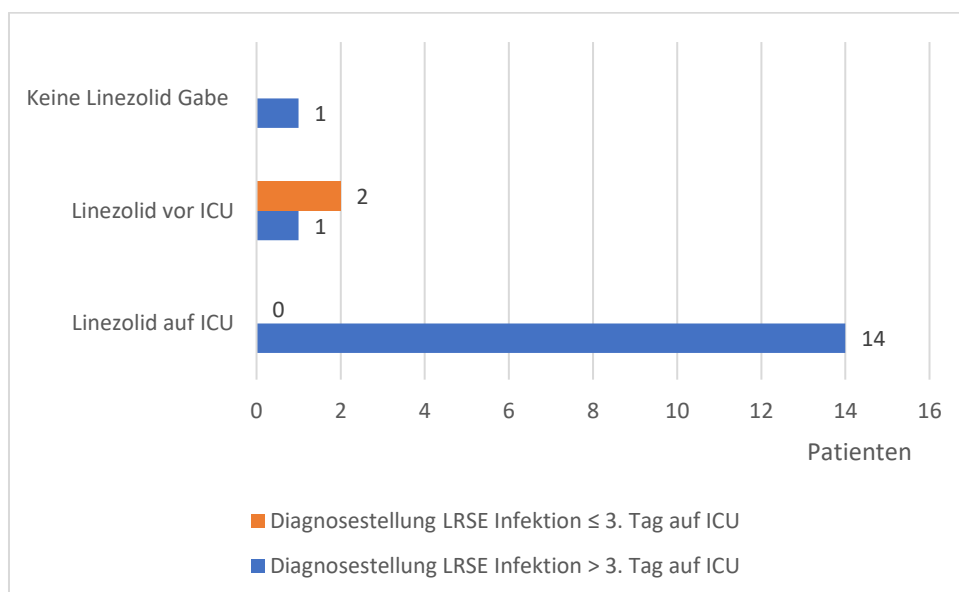
Von diesen 7 Patienten wurde bei 6 (85,7%) eine Kolonisation nachgewiesen und bei 1 Patienten (14,3%) eine Infektion. Letzterer war stationär mit Linezolid vorthherapiert worden.

Insgesamt waren 18 Patienten von einer LRSE-Infektion betroffen.

Bei 1 weiteren stationär vorthherapierten Patienten wurde 2 Tage nach Aufnahme der Nachweis einer LRSE-Infektion erbracht.

Bei den restlichen 16 Patienten wurde die LRSE-Infektionsdiagnose nicht früher als 4 Tage nach Aufnahme auf Intensivstation gestellt.

Von diesen 16 Patienten hatten alle bis auf 1 Patienten, der im Vorfeld mit Linezolid therapiert worden war, und 1 Patient, bei dem keine Gabe ermittelt werden konnte, die antiinfektive Therapie auf Intensivstation erhalten (s. [Säulendiagramm 1](#)).



**Säulendiagramm 1.** Zeitpunkt Diagnosestellung LRSE-Infektion (18 Patienten) im Zusammenhang mit Ort der Linezolid-Therapie

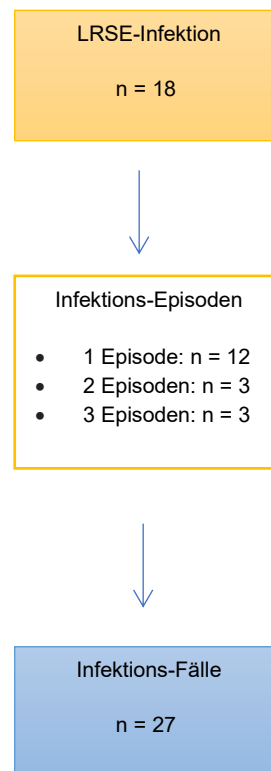
### 3.4.3 LRSE-Infektions-Episoden

Insgesamt wurde bei 18 Patienten mindestens eine LRSE-Infektion nachgewiesen.

Für jede neue Infektions-Episode galt eine Sperrfrist von sieben Tagen ab dem Infektionsbeginn der vorangegangenen Infektion. Das Zwischenintervall musste frei von weiteren LRSE-Nachweisen sein und es erfolgte bei keinem dieser Patienten in diesem Zeitraum eine Linezolid-Therapie.

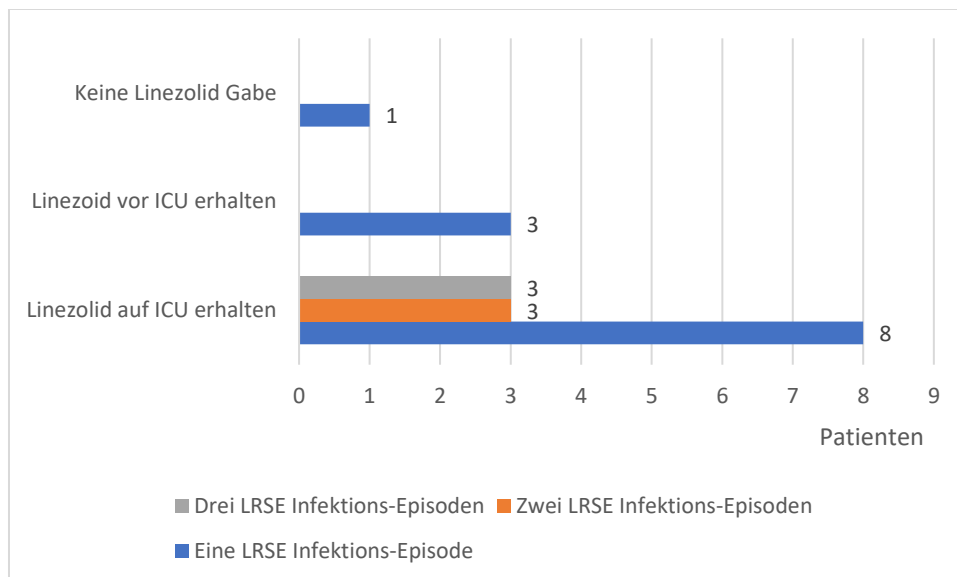
Insgesamt traten 27 Infektions-Fälle bei den 18 Patienten mit LRSE-Infektion auf (s. [Flussdiagramm 4](#)):

- bei 12 LRSE-Patienten 1 Infektions-Episode
- bei 3 LRSE-Patienten 2 Infektions-Episoden
- bei 3 LRSE-Patienten 3 Infektions-Episoden



**Flussdiagramm 4.** Aufteilung der LRSE-Infektionen bezüglich ihrer Episoden

Von den 18 Patienten mit LRSE-Infektion hatten 17 im aktuellen KH-Aufenthalt eine Linezolid-Antibiose erhalten (11,4% von 149 Patienten mit Linezolid-Therapie). Bei 1 Patienten konnte keine Gabe ermittelt werden (0,3% von 332 Patienten ohne Linezolid-Therapie). 14 Patienten hatten die Antibiose auf Intensivstation erhalten, 3 Patienten vorher (s. [Säulendiagramm 2](#)). 6 der 14 Patienten mit Linezolid-Therapie auf Intensivstation entwickelten mehrfache Infektions-Episoden (95%-KI).



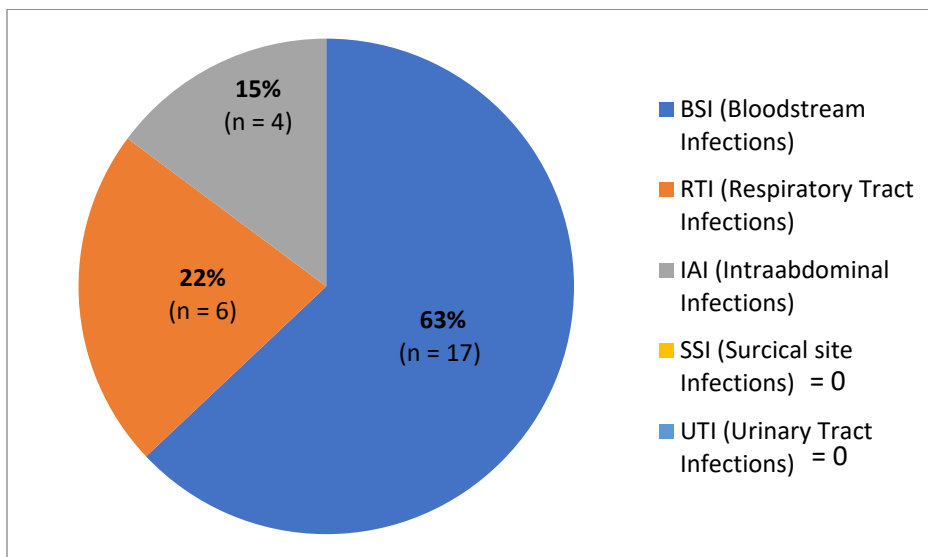
**Säulendiagramm 2.** LRSE-Infektions-Fälle unter Linezolid-Therapie

### 3.4.4 Betroffene Körpersysteme der LRSE-Infektion

In Bezug auf die 27 LRSE-Infektions-Episoden, konnte der Nachweis einer LRSE-Infektion, gemäß den oben genannten Kriterien, in folgenden Systemen erbracht werden (95%-KI) (s. [Tabelle 2 und Kreisdiagramm 4](#)):

**Tabelle 2. Betroffene Systeme (27 LRSE-Infektionsepisoden)**

Blutstrombahn	Respirationstrakt	Intraabdominell	Post-OP Wunden	Harntrakt
n = 17 (63,0%)	n = 6 (22,2%)	n = 4 (14,8%)	0	0



**Kreisdiagramm 4. LRSE-Infektionsnachweis in Körpersystemen**

### 3.5 Zusammenhang zwischen LRSE und Immunsuppression

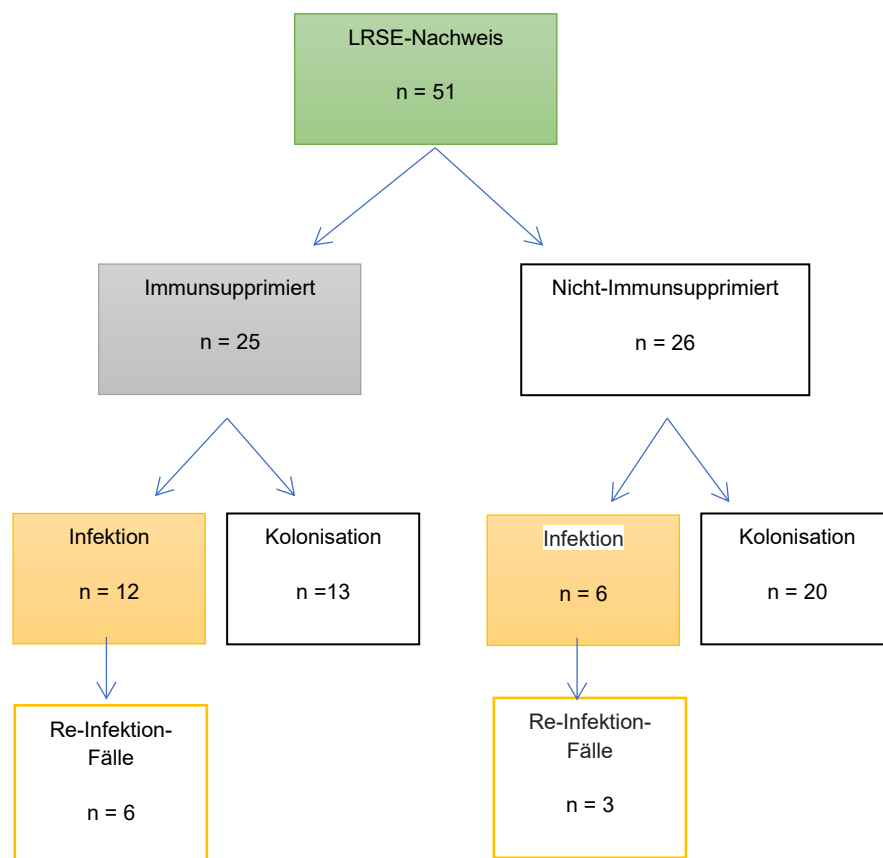
Es wurde der Zusammenhang zwischen Immunsuppression nach Lungen- oder Lebertransplantation und einer LRSE-Infektion beziehungsweise LRSE-Kolonisation untersucht. Dazu wurde die Gruppe der 51 Patienten mit LRSE-Nachweis betrachtet.

Von 18 Patienten mit LRSE-Infektion waren 66,7% ( $n = 12$ ) immunsupprimiert (95%-KI). Bei 25% ( $n = 3$ ) der immunsupprimierten Patienten mit LRSE-Infektion kam es darüber hinaus zu Re-Infektionen: 6 Re-Infektions-Fälle, d.h. 3 Patienten mit je 2 Re-Infektionen ( $n = 6$ ). Letztere machten zwei Drittel (66,7%) der Re-Infektions-Fälle ( $n = 9$ ) aus.

Bezogen auf die 27 LRSE-Infektions-Fälle (s. 3.4.3), lag in 18 Fällen (66,7%) eine Immunsuppression vor: 9 Patienten hatten eine einmalige Infektion ( $n = 9$ ), 3 Patienten hatten dreimalige Infektionen (3 Infektions-Episoden) ( $n = 9$ ). Letztere machten ein Drittel (33,3%) aller Infektions-Fälle ( $n = 27$ ) aus (95%-KI).

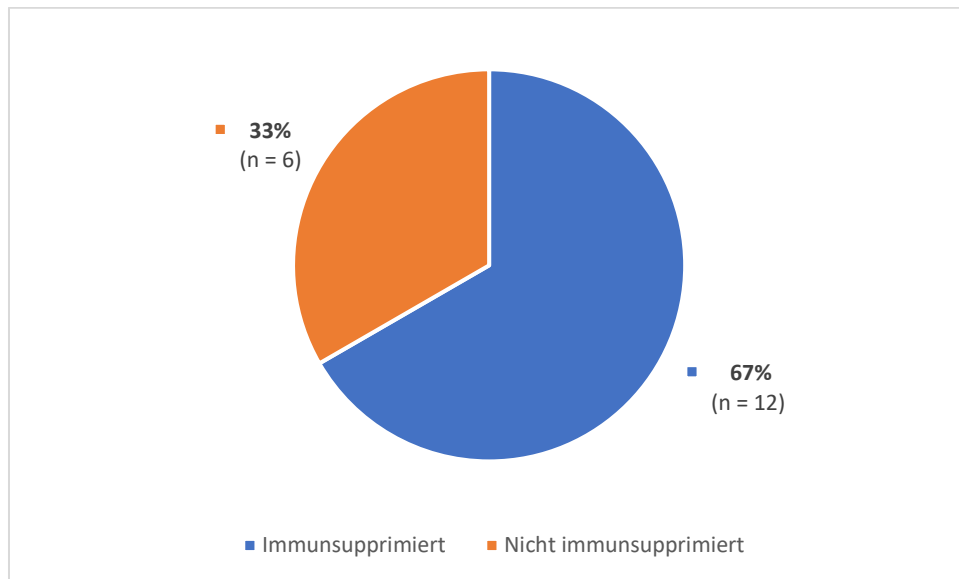
Demnach waren alle dreimaligen Infektions-Episoden bei immunsupprimierten Patienten zu verzeichnen.

Von den nicht immunsupprimierten Patienten mit LRSE-Infektion konnte bei 3 eine einmalige Re-Infektion herausgearbeitet werden (sie hatten somit 2 Infektions-Episoden) (s. [Flussdiagramm 5](#)).



**Flussdiagramm 5.** Aufteilung der LRSE-Patienten bezüglich Immunsuppression und Nicht-Immunsuppression sowie LRSE-Infektion bzw. -Kolonisation

12 der 18 Patienten mit LRSE-Infektion (66,7%) waren nach solider Organtransplantation immunsupprimiert (95%-KI) (s. [Kreisdiagramm 5](#)).

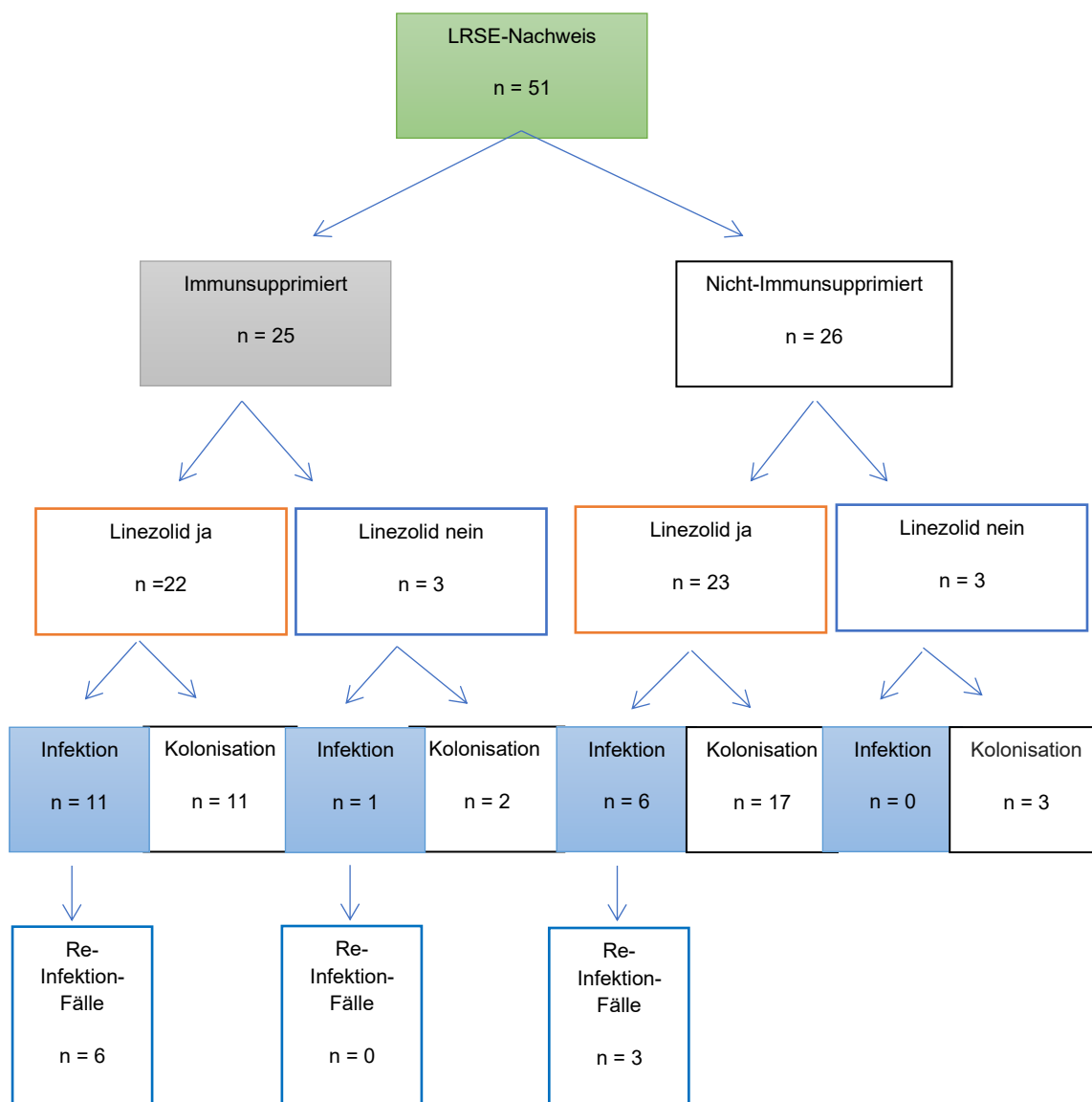


**Kreisdiagramm 5.** Gegenüberstellung LRSE-Infektion immunsupprimiert und LRSE-Infektion nicht immunsupprimiert

### 3.5.1 Zusammenhang zwischen LRSE, Immunsuppression und Linezolid

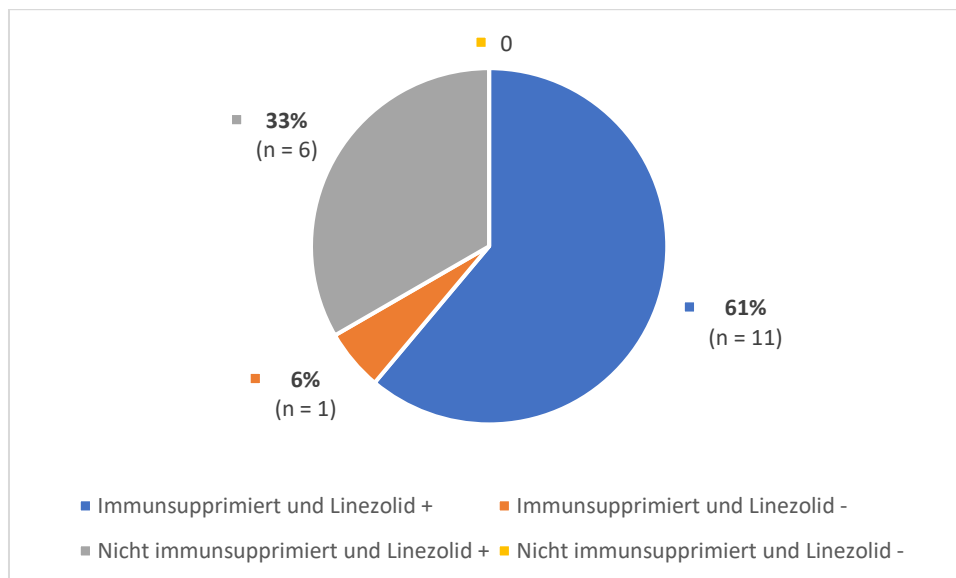
Ferner wurde der Zusammenhang zwischen Immunsuppression, Linezolid-Therapie und dem Auftreten von LRSE-Infektionen oder -Kolonisationen untersucht. Von der Gruppe der 51 Patienten mit LRSE-Nachweis waren 25 Personen (49,0%) immunsupprimiert. Davon wiederum haben 22 Patienten eine Linezolid-Therapie erhalten (88,0%), woraufhin bei 11 Personen der Nachweis einer LRSE-Infektion erbracht wurde. 11 der 51 LRSE-Patienten (21,6%) hatte somit eine LRSE-Infektion, waren immunsupprimiert und mit Linezolid therapiert worden (95%-KI).

3 der 11 Patienten entwickelten zudem zweimalige Re-Infektionen (sie hatten insgesamt 3 Infektions-Episoden), während 3 der 6 nicht immunsupprimierten und mit Linezolid therapierten LRSE-Infektions-Patienten eine einmalige Re-Infektion (insgesamt 2 Infektions-Episoden) zu verzeichnen hatten (s. [Flussdiagramm 6](#)).



**Flussdiagramm 6.** Aufteilung der LRSE-Patienten bezüglich Immunsuppression, Linezolid-Therapie und des Nachweises LRSE

Bezogen auf die 18 Patienten mit LRSE-Infektion zeigte sich, dass 11 der 12 immunsupprimierten Patienten (61,1%) eine Linezolid-Therapie erhalten hatten und von den 6 nicht immunsupprimierten Patienten (33,3%) alle eine Linezolid-Therapie erhalten hatten (95%-KI). Bei 1 immunsupprimierten Patienten mit LRSE-Infektion konnte keine Linezolid-Therapie ermittelt werden (5,5%) (95%-KI) (s. [Kreisdigramm 6](#)).



**Kreisdigramm 6.** Aufteilung der Patienten mit LRSE-Infektion bzgl. Immunsuppression und Linezolid-Therapie

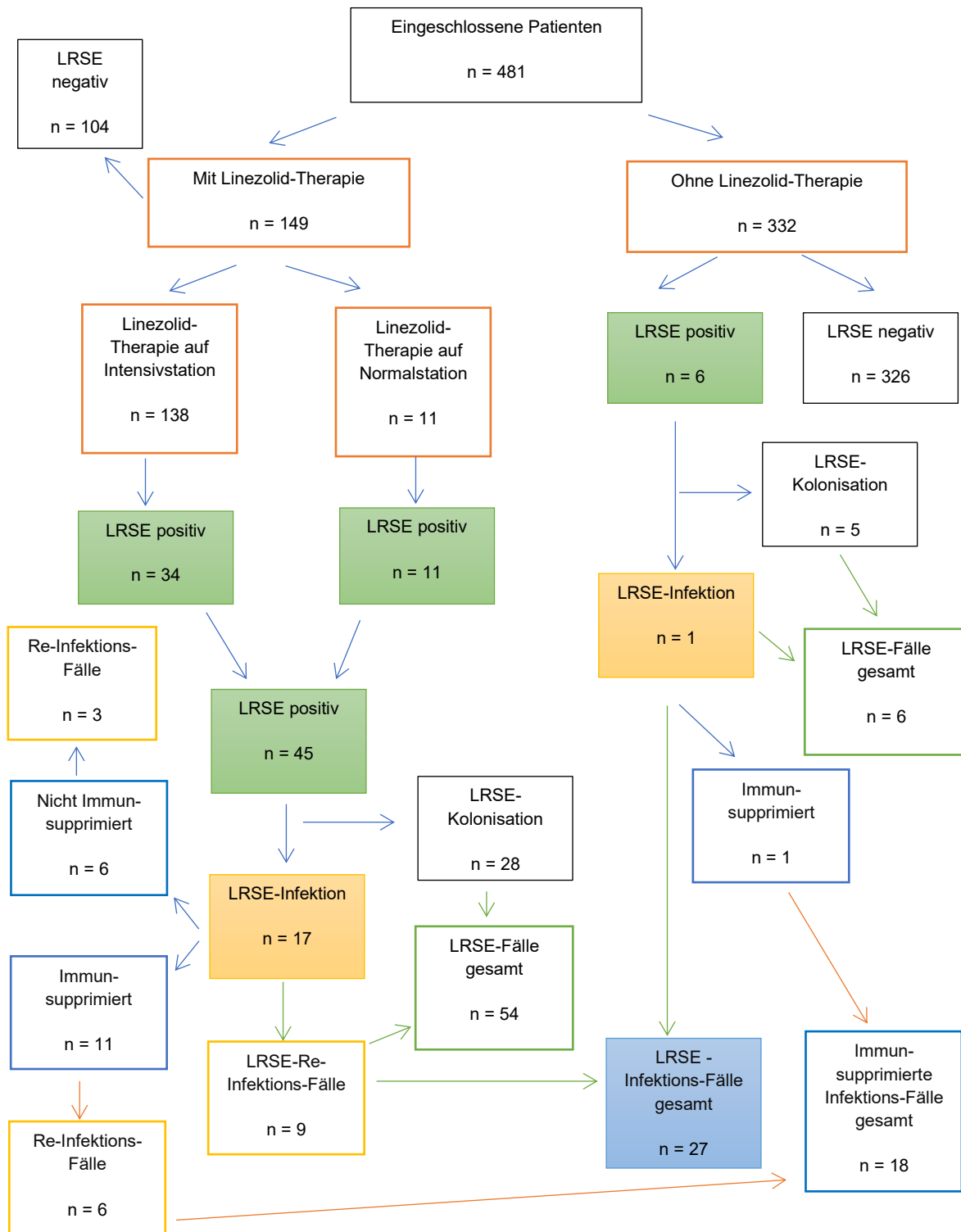


### 3.6 Gesamtübersicht

138 der 481 Patienten (28,7%) hatten auf einer der anästhesiologischen Intensivstationen während ihres Aufenthalts eine Linezolid-Antibiose erhalten. 34 der 138 dort mit der Antibiose behandelten Patienten (24,6%) wurden wiederum positiv auf LRSE getestet. Ebenfalls positiv auf LRSE getestet wurden 11 Patienten, die ihre Antibiose während eines stationären Aufenthaltes vor Übernahme auf eine der anästhesiologischen Intensivstationen in Großhadern erhalten hatten. Diese 11 Patienten wurden ebenfalls im Patientenkollektiv mit Linezolid-Therapie geführt, sodass dieses Kollektiv insgesamt 149 Patienten umfasste und insgesamt 45 Patienten (30,2%) positiv auf LRSE getestet wurden. Kein Zusammenhang mit einer Linezolid-Therapie – weder vor noch auf Intensivstation (n = 332) – konnte bei 6 Patienten mit positivem LRSE-Nachweis (1,8%) hergestellt werden.

Eine LRSE-Infektion entwickelten 18 Patienten, davon hatten 17 im aktuellen Krankenhausaufenthalt eine Linezolid-Therapie erhalten (11,4% von 149 Patienten mit Linezolid-Therapie). Bei 1 Infektions-Patienten konnte keine vorherige Linezolid-Therapie ermittelt werden (0,3% von 332 Patienten ohne Linezolid-Therapie). 6 Patienten entwickelten Re-Infektionen (9 Re-Infektions-Fälle), sodass insgesamt 27 LRSE-Infektions-Fälle zu verzeichnen waren.

11 der 17 mit Linezolid therapierten LRSE-Infektions-Patienten waren immunsupprimiert (64,7%) und wiederum 3 dieser Patienten hatten zweimalige Re-Infektionen (insgesamt 6 der 9 Re-Infektions-Fälle). Der 1 Patient mit LRSE-Infektion ohne Linezolid-Therapie war ebenfalls immunsupprimiert. Insgesamt waren 18 immunsupprimierte Infektions-Fälle zu verzeichnen (s. [Flussdiagramm 7](#)).



**Flussdiagramm 7.** Übersicht Zusammenhang Linezolid-Therapie, LRSE und LRSE-Infektionen

### 3.6.1 Auswertungen zu LRSE

Bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten (n = 481) wurde bei 51 Patienten LRSE (Kolonisation und Infektion) nachgewiesen. Die kumulative Inzidenz für einen LRSE-Nachweis lag bei 10,6% (95%-KI).

Von 149 Patienten unter Linezolid-Therapie wurden 45 Patienten LRSE positiv getestet. 6 Patienten wurden ohne Linezolid-Therapie positiv getestet. Das absolute Risiko für einen LRSE-Nachweis unter Linezolid-Therapie liegt bei 30,2% (95%-KI), während das absolute Risiko ohne Linezolid-Therapie bei 1,8% liegt (95%-KI).

Das relative Risiko für einen LRSE-Nachweis unter Linezolid-Therapie liegt bei 16,7 und ist demnach 16,7 mal höher als ohne die Antibiose.

Die number needed to harm (NNH) beträgt 3,5. Wenn 3,5 Patienten mit Linezolid therapiert werden, ist bei einem Patienten mit dem Nachweis von LRSE zu rechnen.

Die Odds Ratio beträgt 23,6.

#### 4-Felder-Tafel 1

		LRSE +	LRSE -	Summe
	Patienten mit Linezolid-Therapie	45	104	149
	Patienten ohne Linezolid-Therapie	6	326	332
Summe		51	430	481

Bezogen auf die Gruppe der eingeschlossenen Patienten (n = 481) und unter Berücksichtigung aller LRSE-Fälle (Kolonisation, Infektion und Re-Infektion/en; n = 60), lag die kumulative Inzidenz für einen LRSE-Fall bei 12,5% (95%-KI).

Bezogen auf die Gruppe der Patienten unter Linezolid-Therapie (n = 149) und unter Berücksichtigung aller LRSE-Fälle unter Linezolid-Therapie (n = 54), lag das absolute Risiko für einen LRSE-Fall unter Linezolid-Therapie bei 36,2% (95%-KI).

### 3.6.2 Auswertungen zu LRSE-Infektion

Bezogen auf alle eingeschlossenen Patienten (n = 481) wurde bei 18 Patienten eine LRSE-Infektion nachgewiesen. Die kumulative Inzidenz für einen LRSE-Infektions-Nachweis lag bei 3,7% (95%-KI).

Von 149 Patienten unter Linezolid-Therapie wurde bei 17 Patienten eine LRSE-Infektion nachgewiesen. 1 Patient wurde ohne Linezolid-Therapie positiv auf die Infektion getestet. Das absolute Risiko für einen LRSE-Infektions-Nachweis unter Linezolid-Therapie liegt bei 11,4% (95%-KI), während das absolute Risiko ohne Linezolid-Therapie bei 0,3 % liegt (95%-KI).

Das relative Risiko für einen LRSE-Infektions-Nachweis unter Linezolid-Therapie liegt bei 37,9 und ist demnach 37,9 mal höher als ohne die Antibiose.

Die Number needed to harm (NNH) beträgt 9. Wenn 9 Patienten mit Linezolid therapiert werden, ist bei einem Patienten mit dem Nachweis einer LRSE-Infektion zu rechnen.

Die Odds Ratio beträgt 42,6.

#### 4-Felder-Tafel 2

		LRSE-Infektion +	LRSE-Infektion -	Summe
	Patienten mit Linezolid-Therapie	17	132	149
	Patienten ohne Linezolid-Therapie	1	331	332
Summe		18	463	481

Bezogen auf die Gruppe der eingeschlossenen Patienten (n = 481) und unter Berücksichtigung aller LRSE-Infektions-Fälle (Infektion und Re-Infektion/en; n = 27), lag die kumulative Inzidenz für einen LRSE-Infektions-Fall bei 5,6% (95%-KI).

Bezogen auf die Gruppe der Patienten unter Linezolid-Therapie (n = 149) und unter Berücksichtigung aller LRSE-Infektions-Fälle unter Linezolid-Therapie (n = 26), lag das Absolute Risiko für einen LRSE-Infektions-Fall unter Linezolid-Therapie bei 17,5% (95%-KI).

## 4. Diskussion

Eine Infektion mit *Staphylococcus epidermidis* stellt in der Intensivmedizin eine ernstzunehmende Diagnose dar. Als kommensaler Keim der menschlichen Hautflora ist er ubiquitär vorhanden. Nichtsdestotrotz gilt er als fakultativ pathogen und kann schwere, teils systemische Infektionen auslösen [1, 5, 28]. Kommt es zur Bakteriämie kann es zur Sepsis und letztlich zum Tode führen [7, 9, 12]. Linezolid gilt als wirksame Therapieoption zur Behandlung von Infektionen durch gram-positive Bakterien inklusive deren resistenter Stämme [3]. Nach seiner Markteinführung kam es zu einem inflationären Gebrauch der Substanz bei Infektionen mit gram-positiven Erregern [5]. Im klinischen Setting stellt es eine vorteilhafte Ergänzung des Antibiotika Arsenal zur Behandlung von Infektionen mit multiresistenten MRSA und VRE dar und kommt dementsprechend häufig zur Anwendung [2]. Gleichzeitig kam es in den vergangenen Jahren zu einem Anstieg Linezolid-resistenter gram-positive Bakterien [40]. Dies ist eine besorgniserregende Entwicklung insbesondere für Fachbereiche, die für die Versorgung kritisch kranker Patienten zuständig sind, wie die Intensivmedizin oder Onkologie. Sie haben ein großes Interesse daran, fundiertes Wissen zu diesem Thema zu generieren. In den vergangenen Jahren wurden weltweit Studien unter anderem zur Verbreitung und Entstehung Linezolid-resistenter CoNS durchgeführt. Der Hauptvertreter der Linezolid-resistenten CoNS wurde in dieser Arbeit näher untersucht – der Linezolid-resistente *Staphylococcus epidermidis* (LRSE) [1, 40].

Auf den Intensivstationen der anästhesiologischen Klinik am Klinikum der Universität München Campus Großhadern waren von Mitte 2014 bis Mitte 2016 149 Patienten mit Linezolid intravenös behandelt worden oder vortherapiert übernommen worden. 30,2% der mit Linezolid therapierten Patienten, wurden im weiteren Verlauf positiv auf den LRSE getestet. Bei einem wesentlich geringeren Teil, nämlich 1,8%, wurde der LRSE ohne vorherige Linezolid-Therapie nachgewiesen. Dies legt einen Zusammenhang zwischen der Linezolid-Therapie und der Entstehung von LRSE nahe, woraufhin die positiv auf LRSE getesteten und mit Linezolid behandelten Patienten genauer betrachtet wurden. Eine mögliche Übertragung resistenter Stämme beispielsweise über die Hände von Gesundheitspersonal, wie u.a. von Weßels et al. diskutiert [5], trat durch die Ergebnisse in den Hintergrund.

Mulanovich et al. beschreiben einen möglichen Schwellenwert der Linezolid-Therapiedauer von  $\geq 13$  DDDs/100 Patiententagen für die Entstehung von Resistenzen [21]. Die mit Linezolid therapierten LRSE positiven Patienten in Großhadern waren im Durchschnitt  $49,3 \pm 37,5$  Tage auf der Intensivstation bei einer durchschnittlichen Linezolid-Therapiedauer von  $10,2 \pm 7,6$  Tagen (95%-KI) und lagen somit unterhalb des potenziellen Schwellenwertes.

Zoller et al. beschreiben eine hohe Variabilität der Serumkonzentration von Linezolid sowie subtherapeutische Spiegel unter Standarddosierung von 600 mg zweimal täglich bei kritisch kranken Patienten und empfehlen ein TDM (therapeutic drug monitoring) für Linezolid [41]. Die Einführung eines TDM wird auch in der Arbeit von Sazdanovic et al. zur Pharmakokinetik von Linezolid bei kritisch kranken Patienten sowie in der Arbeit von Andres et al. zur Linezolid-Resistenz nach *Staphylokokkus epidermidis*-Bakteriämie empfohlen [10, 42]. Sazdanovic schreibt, dass die Plasmakonzentration von Linezolid bei kritisch Kranken einer hohen individuellen Variabilität unterliegt. Als Ursachen für erniedrigte Linezolid-Serumspiegel unter Standarddosierung werden unter anderem eine Augmented Renal Clearance (ACR), das Vorhandensein eines Acute Respiratory Distress Syndroms (ARDS) und Adipositas diskutiert

[43, 44, 45]. Bei Betrachtung der mit Linezolid therapierten LRSE positiven Patienten in Großhadern stellte sich heraus, dass die Patienten mit einem mittleren BMI von  $26 \pm 6,7 \text{ kg/m}^2$  (95%-KI) im Durchschnitt übergewichtig, aber nicht adipös waren und dementsprechend kein erhöhtes Risiko für eine Unterdosierung hatten. Das mittlere Alter betrug  $56,8 \pm 14,3$  Jahren (95%-KI).

Zur Einordnung der potenziellen Pathogenität, die von dem LRSE ausgeht, wurde ferner untersucht, wie viele der mit Linezolid behandelten Patienten von einer Infektion und wie viele von einer Kolonisation betroffen waren. Bei 37,8% war eine Infektion mit dem LRSE zu verzeichnen (95%-KI). Die durchschnittliche Linezolid-Therapiedauer dieser Patienten betrug  $14,4 \pm 9,0$  Tagen (95%-KI) (gegenüber den Patienten mit einer Kolonisation von  $7,6 \pm 5,3$  Tagen (95%-KI)), was insbesondere deswegen relevant ist, da die Behandlungsdauer dieser Patienten über dem potenziellen Schwellenwert von 13 DDDs lag.

Vor diesem Hintergrund wurde das Patientenkollektiv mit einer LRSE-Infektion genauer betrachtet. Es handelte sich um ein Kollektiv von insgesamt 18 Patienten, von denen lediglich bei einem Patienten in der Datenerhebung keine Therapie mit Linezolid ermittelt werden konnte. Es wurde untersucht, ob und wie viele Patienten von mehrfachen Infektions-Episoden betroffen waren. 6 Patienten waren von einer einmaligen oder zweimaligen Re-Infektionen betroffen. Letztlich konnten daraus 27 Infektions-Fälle ermittelt werden. Überwiegend wurden Blutstrominfektionen (63,0%), gefolgt von Infektionen des respiratorischen Systems (22,2%), nachgewiesen (95%-KI). Den kleinsten Anteil machte der Nachweis des Erregers bei intraabdominellen Infektionen (14,8%) aus (95%-KI). Infektionen des Harntrakts und postoperativer Wunden zeigten sich in diesem Kollektiv nicht.

Viele Arbeiten der letzten Jahre diskutieren ein erhöhtes Risiko für LRSE-Infektionen bei immungeschwächten Patienten [5]. Auf die besondere Bedeutung von *Staphylococcus epidermidis* als Sepsiserreger bei immungeschwächten Patienten weist eine italienische Arbeit von Demiselle et al. hin. 56% der Patienten mit Blutstrominfektionen durch *Staphylococcus epidermidis* waren in diesem Kollektiv, unter anderem aufgrund einer aktiven Krebserkrankung oder Organtransplantation, immungeschwächt. Nur 71% der Blutkultur-Isolate waren sensibel gegenüber Linezolid [12]. In einer Studie aus der Universität Münster konnten Patienten mit hämato-onkologischen Erkrankungen als vulnerable Gruppe für Infektionen mit LRSE identifiziert werden [13]. Mulanovich et al. hatten längere Neutropenie-Perioden mit der Entstehung von Linezolid-resistenten CoNS und damit höherem Infektionsrisiko in Verbindung gebracht [21]. Folan et al. ermittelten, dass 40% der *Staphylococcus epidermidis* Stämme, die bei den untersuchten Leukämiepatienten Bakteriämien hervorgerufen hatten, Linezolid resistent waren [6]. Zur Überprüfung dieser These wurde das Auftreten von LRSE-Infektionen bei Patienten, die nach Lungen- oder Lebertransplantation medikamentös immunsupprimiert waren, untersucht. Dabei zeigte sich, dass 66,7% der Patienten mit LRSE-Infektion immunsupprimiert waren (95%-KI). 3 Patienten entwickelten zudem eine zweimalige Re-Infektion, was 33,3% aller Infektions-Fälle ausmachte. Diese Zahlen suggerieren ein erhöhtes Risiko für teils sogar mehrfache Infektionen mit LRSE bei immunsupprimierten Patienten.

Folan et al. weisen auf die hohe klinische Bedeutung von LRSE als ernstzunehmenden Hospitalkeim hin, insbesondere bei immungeschwächten Patienten, und befürworten Interventionen zur Begrenzung der klinischen Auswirkungen von LRSE und die Implementierung eines Antibiotic-Stewardship-Programms zur Optimierung der Verwendung von Linezolid [6].

Klare Handlungsanweisungen unter anderem hinsichtlich Hygiene, Screening, Isolation, Bewertung, Surveillance und die Empfehlung zu Antibiotic-Stewardship-Programmen gibt es in Deutschland seitens der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) zur Prävention nosokomialer Infektionen durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen. Enterokokken sind ebenfalls physiologischer Bestandteil des menschlichen Mikrobioms. Eine Übertragung kann durch Hände oder kontaminierte Oberflächen erfolgen – sie zeigen eine hohe Umweltpersistenz und Übertragungswahrscheinlichkeit. Im Fokus der Antibiotikaresistenzen stehen insbesondere die Vancomycin-resistenten Enterokokken, allen voran der Enterokokkus faecium und Enterokokkus faecalis, aber auch die gegen das Reserveantibiotikum Linezolid-resistenten Vertreter: die Linezolid-resistenten Enterokokken (LRE) sowie Linezolid Vancomycin-resistente Enterokokken (LVRE) [46].

Offiziellen Empfehlungen zur Prävention von Infektionen durch LRSE hingegen gibt es bislang nicht. Die Anästhesiologische Klinik in Großhadern hat dennoch Maßnahmen zur Eindämmung des LRSE wie das Aufnahme-Screening und die Isolation betroffener Patienten eingeführt und steht darüber hinaus im Austausch mit dem Antibiotic-Stewardship-Team der LMU.

Neben den in Großhadern getroffenen Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung einer potenziellen Übertragung, ist eine Einschätzung der klinischen Relevanz des LRSE-Keims auf den Anästhesiologischen Intensivstationen durch Ermittlung der Inzidenzen für Kolonisation und Infektion mit und ohne Linezolid-Therapie zentral. Im eingeschlossenen Gesamtpatientenkollektiv konnte eine kumulative Inzidenz für LRSE (Infektion und Kolonisation) von 10,6% (95%-KI) ermittelt werden. Unter Einbeziehung der Re-Infektion/en pro Patient erhöhte sich die Inzidenz auf 12,5% (95%-KI).

Darüber hinaus wurde die kumulative Inzidenz der LRSE-Infektion ermittelt, die wie beschrieben in der Blutstrombahn, intraabdominell oder das respiratorische System betreffend nachgewiesen werden konnte. Diese lag bei 3,7% und unter Berücksichtigung der Re-Infektion/en pro Patient bei 5,6% (95%-KI).

Bei beinahe einem Drittel aller mit Linezolid therapierten Patienten konnte der Problemkeim nachgewiesen werden. Das absolute Risiko unter Linezolid-Therapie positiv auf LRSE (Kolonisation oder Infektion, ohne Betrachtung der Re-Infektion/en) getestet zu werden lag bei 30,2%, während das absolute Risiko ohne die Antibiose bei 1,8 % lag (95%-KI).

Das relative Risiko für LRSE unter Linezolid war demnach 16,7 mal so hoch wie ohne Linezolid. Es konnte errechnet werden, dass auf 3,5 behandelte Patienten ein LRSE-Nachweis kam.

Eindrücklich war auch das absolute Risiko für eine LRSE-Infektion (ohne Betrachtung der Re-Infektion/en) unter Linezolid-Therapie. Dieses lag bei 11,4% gegenüber 0,3%, dem absoluten Risiko für eine LRSE-Infektion ohne Linezolid (95%-KI).

Das relative Risiko für eine LRSE-Infektion war demnach 37,9 mal so hoch wie ohne dem Antibiotikum. Die number needed to harm beträgt 9, das heißt auf 9 Personen, die mit Linezolid therapiert worden waren, kam eine Person mit mindestens einer LRSE-Infektions-Episode.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen den Schluss zu, dass der LRSE aufgrund seiner Präsenz und Pathogenität, der Verursachung von Infektionen und Re-Infektionen, ein

ernstzunehmender Keim in der Intensivmedizin ist und ein relevanter Zusammenhang zwischen dem Nachweis von LRSE und der Exposition mit Linezolid besteht. Linezolid scheint maßgeblich für die Entstehung und Selektion von LRSE verantwortlich sein. Therapiedauer und Immunsuppression scheinen ferner eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von LRSE-Infektion zu spielen und sollten bei kritisch kranken Patienten im therapeutischen Drug-Monitoring (TDM) Berücksichtigung finden. Angesichts des erhöhten Risikos der Resistenzentwicklung sowie unter Berücksichtigung der möglicherweise generell reduzierten Effektivität bei Biofilm-assoziierten Infektionen sollte der Einsatz von Linezolid bei der Behandlung von CoNS-Infektionen, insbesondere durch *Staphylococcus epidermidis*, vermieden und in Antibiotic-Stewardship Programmen übernommen werden.



## 5. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es einen Überblick über die Inzidenz und Pathogenität des LRSE in einem intensivmedizinischen Patientenkollektiv zu generieren, den Zusammenhang mit einer vorangegangenen Linezolid-Therapie zu untersuchen sowie die Relevanz von Immunsuppression zu analysieren. Hierzu wurde in einem Zweijahreszeitraum (01.06.2014 bis 31.05.2016) ein Kollektiv von 481 Intensivpatienten der Anästhesiologischen Klinik in Großhadern retrospektiv untersucht. Bei 51 Patienten konnte mindestens ein Nachweis des LRSE (Kolonisation oder Infektion) herausgearbeitet werden. Bei 88,2% der Patienten ging dem Nachweis eine Therapie mit Linezolid voraus. Knapp die Hälfte, der auf LRSE positiv getesteten Patienten, war immunsupprimiert und davon wiederum 88,0% hatten eine Linezolid-Therapie erhalten (95%-KI).

Der *Staphylococcus epidermidis* ist ein Koagulase-negativer kommensaler menschlicher Hautkeim, der fakultativ pathogen ist und nosokomial teils schwere systemische Infektionen bis hin zur Sepsis auslösen kann, wobei eine eingeschränkte Immunkompetenz als Risikofaktor eine Rolle zu spielen scheint [5, 10]. Seine Fähigkeit einen Biofilm auszubilden, macht ihn zur Gefahr für medizinische Körperverweilprodukte, nicht selten kommt es durch ihn zu Katheter bedingten Blutstrominfektionen oder Prothesenklappenendokarditiden.

Linezolid war das erste Oxazolidinon-Antibiotikum, das vor zirka 20 Jahren im stationären Setting zum Einsatz kam. Angewendet wird das Antibiotikum seither bei Infektionen mit gram-positiven Bakterien, sowie deren multiresistenten Stämmen wie MRSA und VRE, bei Pneumonien, Haut- und Weichteilinfektionen und darüber hinaus bei multiresistenter Tuberkulose. Bei seiner Einführung gab es aufgrund seines neuen Proteinbiosynthese-Hemmer-Wirkprinzips und seines synthetischen Ursprungs keinen natürlichen Resistenzgen-Pool und auch keine Kreuzresistenzen gegenüber anderen Proteinsynthesehemmer-Antibiotika.

Bereits einige Jahre später konnte jedoch eine Linezolid-Resistenz bei Staphylokokken nachgewiesen werden. Die Resistenzmechanismen der Staphylokokken beruhen auf Veränderungen der Bindungsstelle mittels Mutation oder Plasmid-vermittelten Transfer – der Proteinsynthese-Hemmer Linezolid kann nicht mehr binden. Steigende Zahlen an Linezolid-resistenten *Staphylokokkus epidermidis* Stämmen werden insbesondere aus Europa gemeldet, sind weltweit dennoch weiterhin selten [18]. In Studien werden die Linezolid-Dosierung und Therapiedauer sowie die Übertragung klonaler, resistenter Stämme in Gemeinschaftseinrichtungen als ursächlich für den Anstieg diskutiert.

Mit einer kumulativen Inzidenz von 10,6% (95%-KI) im gesamten Patientenkollektiv ist der LRSE auch in der Anästhesiologischen Intensivmedizin des Klinikums Großhadern kein marginales Ereignis. Doch nicht nur seine Präsenz, sondern auch Pathogenität, so beträgt die kumulative Inzidenz für eine Infektion am gesamten Patientenkollektiv 3,7% (95%-KI), verdeutlichen die klinische Relevanz des LRSE. Insbesondere Blutstrominfektionen konnten herausgearbeitet werden. Zwei Drittel der Patienten mit LRSE-Infektion (66,7%) waren medikamentös immunsupprimiert und wiederum ein Viertel (25%) der immunsupprimierten Patienten mit LRSE-Infektion entwickelte mehrmalige Re-Infektionen. Bis auf einen konnte bei allen Patienten mit LRSE-Infektion eine vorangegangene Linezolid-Therapie ermittelt werden, deren Dauer durchschnittlich bei  $14,4 \pm 9,0$  Tage (95%-KI) lag. Das relative Risiko unter

Linezolid-Therapie eine LRSE-Infektion zu entwickeln, ist 37,9-mal wahrscheinlicher als ohne die Antibiose.

Aufgrund der Auswertungsergebnisse dieser Studie ist davon auszugehen, dass der LRSE ein auf den Anästhesiologischen Intensivstationen in Großhadern häufiger und für kritisch kranke Menschen ernstzunehmender Problemkeim ist. Die Ergebnisse deuten auf einen Zusammenhang zwischen vorangegangener Linezolid-Therapie und der Resistenzentstehung hin. Darüber hinaus scheint die Entwicklung einer LRSE-Infektion mit einer extensivierten Therapiedauer in Verbindung zu stehen. Vor diesem Hintergrund empfiehlt es sich den Einsatz von Linezolid im Allgemeinen und darüber hinaus dessen Therapiedauer kritisch zu hinterfragen und vor Extensivierung gegebenenfalls auf eine andere Antibiotikaklasse zu rotieren. Auch die Einführung eines therapeutischen Drug-Monitorings (TDM) erscheint sinnvoll.

Zur Vermeidung weiterer Resistenzentwicklung insbesondere zur Abwendung schwerer LRSE-Infektionen, sollten der Einsatz von Linezolid bei der Behandlung von CoNS, insbesondere *Staphylococcus epidermidis*, vermieden und in Antibiotic-Stewardship Programmen übernommen werden.

## Literaturverzeichnis

1. Musumeci, R., et al., 2016. Resistance to linezolid in *Staphylococcus* spp. clinical isolates associated with ribosomal binding site modifications: novel mutation in domain V of 23S rRNA. *New Microbiologica*, 39(4), pp. 269-273.
2. Hashemian, S. M. R., et al., 2018. Linezolid: a review of its properties, functions, and use in critical care. *Drug Design, Development and Therapy*, Band 12, pp. 1759-1767.
3. Stefani, S., et al., 2010. Linezolid Resistance in *Staphylococci*. *Pharmaceuticals*, 3(7), pp. 1988-2006.
4. Brauers, J., et al., 2005. Surveillance of linezolid resistance in Germany, 2001-2002. *Clinical Microbiology and Infection*, 11(1), pp. 39-46.
5. Weßels, C., et al., 2018. Emergence and control of linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in an ICU of a German hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(5), pp. 1185-1193.
6. Folan, S. A., et al., 2018. Clinical Outcomes Associated With Linezolid Resistance in Leukemia Patients With Linezolid-Resistant *Staphylococcus epidermidis* Bacteremia. *Open Forum Infectious Diseases*, 5(7).
7. Otto, M., 2017. *Staphylococcus epidermidis*: a major player in bacterial sepsis?. *Future Microbiology*, 12(12), pp. 1031-1033.
8. Kleinschmidt, S., et al., 2015. *Staphylococcus epidermidis* as a cause of bacteremia. *Future Microbiology*, 10(11), pp. 1859-1879.
9. Stearns-Kurosawa, D. J., et al., 2010. The Pathogenesis of Sepsis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, Band 6, pp. 19-48.
10. Andres, A. H., et al., 2019. 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. *Anästhesiologie & Intensivmedizin*, Band 60, pp. 410-415.
11. Otto, M., 2018. *Staphylococcal biofilms*. *Microbiology Spectrum*, 6(4).
12. Demiselle, J., et al., 2023. *Staphylococcus epidermidis* bloodstream infections are a cause of septic shock in intensive care unit patients. *International Journal of Infectious Diseases*, Band 135, pp. 45-48.
13. Campmann, F., et al., 2023. Molecular Characterization of Clinical Linezolid-Resistant *Staphylococcus epidermidis* in a Tertiary Care Hospital. *Microorganisms*, 11(7).
14. Barros, M., et al., 2014. Linezolid-Resistant *Staphylococcus epidermidis*, Portugal, 2012. *Emerging Infectious Diseases*, 20(5), pp. 903-905.
15. Mah, T.-F. C. and O'Toole, G. A., 2001. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends in Microbiology*, 9(1), pp. 34-39.

16. Rodriguez-Lucas, C., et al., 2020. Long-term endemic situation caused by a linezolid- and meticillin-resistant clone of *Staphylococcus epidermidis* in a tertiary hospital. *The Journal of Hospital Infection*, 105(1), pp. 64-69.
17. Cinthi, M., et al., 2024. Persistence and evolution of linezolid- and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* ST2 and ST5 clones in an Italian hospital. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, Issue 36, pp. 358-364.
18. Layer, F., et al., 2018. Dissemination of linezolid-dependent, linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates belonging to CC5 in German hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(5), pp. 1181-1184.
19. Otto, M., 2009. *Staphylococcus epidermidis* - the "accidental" pathogen. *Nature Reviews Microbiology*, 7(8), pp. 555-567.
20. Bender, J., et al., 2015. Linezolid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* from German hospitals and characterization of two cfr-carrying plasmids. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(6), pp. 1630-1638.
21. Mulanovich, V. E., et al., 2010. Emergence of linezolid-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* in a cancer centre linked to increased linezolid utilization. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(9), pp. 2001-2004.
22. Shariati, A., et al., 2020. The global prevalence of Daptomycin, Tigecycline, Quinupristin/Dalfopristin, and Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci strains: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 9(56).
23. Slatter, J. G., et al., 2001. Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of Linezolid following an Oral Dose of [(14)C] Linezolid to Healthy Human Subjects. *Drug Metabolism and Disposition*, 29(8), pp. 1136-1145.
24. Batts, D. H., 2000. Linezolid - A New Option for Treating Gram-Positive Infections. *Oncology*, 14(7), pp. 23-29.
25. Stock, I., 2007. Koagulase-negative Staphylokokken als multiresistente Krankheitserreger. *Arzneimitteltherapie*, 25(12), pp. 443-453.
26. WHO, 2022. *The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book*. Geneva: World Health Organization, pp. 601-605.
27. Shen, W., et al., 2024. Prevalence and genetic characterization of linezolid resistance gene reservoirs in hospital sewage from Zhejiang Province, China. *Science of The Total Environment*, Band 955.
28. Vuong, C. and Otto, M., 2002. *Staphylococcus epidermidis* infections. *Microbes and Infection*, 4(4), pp. 481-489.
29. Le, K. Y., et al., 2018. Immune Evasion Mechanisms of *Staphylococcus epidermidis* Biofilm Infection. *Frontiers in Microbiology*, 9(359).
30. Uçkay, I., et al., 2009. Foreign body infections due to *Staphylococcus epidermidis*. *Annals of Medicine*, 41(2), pp. 109-119.

31. Eggimann, P. and Pittet, D., 2002. Overview of catheter-related infections with special emphasis on prevention based on educational programs. *Clinical Microbiology and Infection*, 8(5), pp. 295-309.
32. Wang, A., et al., 2007. Contemporary Clinical Profile and Outcome of Prosthetic Valve Endocarditis. *JAMA*, 297(12), pp. 1354-1361.
33. Pouget, C., et al., 2023. Effect of Antibiotic Exposure on Staphylococcus epidermidis Responsible for Catheter-Related Bacteremia. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2).
34. Reiter, K. C., et al., 2013. Inhibition of biofilm maturation by linezolid in methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis clinical isolates: comparison with other drugs. *Journal of Medical Microbiology*, 62(3), pp. 394-399.
35. Bayston, R., et al., 2012. Action of Linezolid or Vancomycin on Biofilms in Ventriculoperitoneal Shunts In Vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(6), pp. 2842-2845.
36. Abad, L., et al., 2019. Evaluation of the ability of linezolid and tedizolid to eradicate intraosteoblastic and biofilm-embedded Staphylococcus aureus in the bone and joint infection setting. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(3), pp. 625-632.
37. Miragaia, M., et al., 2007. Inferring a Population Structure for Staphylococcus epidermidis from Multilocus Sequence Typing Data. *Journal of Bacteriology*, 186(6), pp. 2540-2552.
38. Crowe-McAuliffe, C., et al., 2022. Structural basis for PoxA-mediated resistance to phenicol and oxazolidinone antibiotics. *Nature Communications*, 13(1).
39. Layer, F., et al., 2015. *Plasmid-vermittelte Linezolid-Resistenz cfr.* Königswinter, German Medical Science GMS.
40. Layer, F., et al., 2018. *Linezolid-resistente Staphylococcus epidermidis in Deutschland.* Bonn, German Medical Science GMS.
41. Zoller, M., et al., 2014. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Critical Care*, 18(4).
42. Sazdanovic, P., et al., 2016. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 12(6), pp. 595-600.
43. Wang, X., et al., 2021. Pharmacokinetics of Linezolid Dose Adjustment for Creatinine Clearance in Critically Ill Patients: A Multicenter, Prospective, Open-Label, Observational Study. *Drug Design, Development and Therapy*, Band 15, pp. 2129-2141.
44. Taubert, M., et al., 2016. Predictors of Inadequate Linezolid Concentrations after Standard Dosing in Critically Ill Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(9), pp. 5254-5261.
45. Bhalodi, A. A., et al., 2013. Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Moderately to Morbidly Obese Adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(3), pp. 1144-1149.

46. KRINKO, 2018. Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, Band 61, pp. 1310-1361.



Dekanat Medizinische Fakultät  
Promotionsbüro



## Eidesstattliche Versicherung

Bandrowski, Jennifer Sabrina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Retrospektive Kohortenstudie zu Risikofaktoren, Inzidenz und klinischer Relevanz  
des Linezolid-resistenten Staphylococcus epidermidis (LRSE) bei kritisch Kranken**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 18.11.2025

Ort, Datum

Jennifer Sabrina Bandrowski

Unterschrift Jennifer Sabrina Bandrowski



## Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Bandrowski, Jennifer Sabrina

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

**Retrospektive Kohortenstudie zu Risikofaktoren, Inzidenz und klinischer Relevanz  
des Linezolid-resistenten Staphylococcus epidermidis (LRSE) bei kritisch Kranken**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 18.11.2025

Ort, Datum

Jennifer Sabrina Bandrowski

Unterschrift Jennifer Sabrina Bandrowski



## **Danksagung**

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Michael Irlbeck für die interessante Themenstellung, die sehr gute Betreuung und dafür, dass ich die Arbeit an der Klinik für Anästhesiologie, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, durchführen durfte.

Ein besonderes Dankeschön gilt Herrn PD Dr. med. Michael Zoller für die unterstützende Begleitung, die Hilfestellungen und die große fachliche Kompetenz.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Christian Siebers, der mir mit seinem Fachwissen in jeder Phase meiner Promotion mit Rat und Tat zur Seite stand, für die hervorragende Betreuung des ganzen Projekts, die konstruktiven Anregungen, die große Zuverlässigkeit und die Begeisterung für das Thema.

Vielen Dank zudem an Frau Demet Coku, Frau Aline Maciuga und Frau Margit Deschner, die mich in der Startphase bei der Erfassung der Daten unterstützt haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinem Sohn Jan Emeran für die Geduld, bei meinem Ehemann Filip für den Rückhalt sowie bei meiner Mutter und meinen Schwestern für die stetige Motivation bedanken.