

ARK™ *Linezolid Assay*

Bitte lesen Sie diese Packungsbeilage für den ARK Linezolid Assay von ARK Diagnostics, Inc. vor der Verwendung sorgfältig durch und befolgen Sie die darin enthaltenen Anweisungen. Die Zuverlässigkeit der Ergebnisse kann nicht garantiert werden, wenn die Anweisungen in der Packungsbeilage nicht beachtet werden. Das ARK Linezolid Assay Testsystem besteht aus separat verfügbaren Testkits für den ARK Linezolid Assay, den ARK Linezolid Calibrator und die ARK Linezolid Control.

Kundenservice














ARK Diagnostics, Inc.
 48089 Fremont Blvd
 Fremont, CA 94538 USA
 Tel: 1-877-869-2320
 Fax: 1-510-270-6298
 customersupport@ark-tdm.com
 www.ark-tdm.com



Emergo Europe
 Prinsessegracht 20
 2514 AP Den Haag
 Niederlande

Verwendete Symbole

	Chargenbezeichnung	 TT-MM-JJJJ	Verwendbar bis / Verfallsdatum
	Bestellnummer		Hersteller
	Autorisierte EU-Vertretung		CE-Kennzeichnung
	In-vitro diagnostisches Medizinprodukt		Temperaturbeschränkung
	Siehe Gebrauchsanweisung	 	Reagenz 1/ Reagenz 2
Rx Only	Nur für den behandelnden Arzt		

1 Name

ARKTM Linezolid Assay

2 Verwendungszweck

Der ARK Linezolid Assay ist ein homogener Enzymimmunoassay zur quantitativen Bestimmung von Linezolid in Humanserum mit klinisch-chemischen Analysensystemen. Die gemessenen Konzentrationen dienen der Überwachung von Linezolid-Spiegeln und damit der Sicherstellung einer angemessenen Therapie.

3 Zusammenfassung und Erläuterung des Tests

Linezolid (ZYVOX[®], Pfizer, Inc.) [(S)-N-[[3-[3-Fluoro-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-5-oxazolidinyl] methyl]-acetamid] ist ein Oxazolidinon-Derivat mit überwiegend bakteriostatischer Wirkung. Es wird bei schweren Infektionen durch Methicillin- bzw. Vancomycin-resistente grampositive Bakterien eingesetzt.¹

ZYVOX ist bei Erwachsenen und Kindern zur Behandlung von Infektionen indiziert, die durch anfällige grampositive Bakterien verursacht werden. Dazu gehören nosokomiale Lungenentzündung; ambulant erworbene Lungenentzündung; komplizierte Haut- und Hautstrukturinfektionen einschließlich diabetischer Fußinfektionen ohne begleitende Osteomyelitis; unkomplizierte Haut- und Hautstrukturinfektionen sowie Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium* Infektionen.²

4 Grundlagen des Verfahrens

Der ARK Linezolid Assay ist ein homogener Enzymimmunoassay, bei dem der Wirkstoff in der Probe mit Linezolid, das mit dem Enzym Glukose-6-Phosphat Dehydrogenase (G6PDH) gekoppelt wurde, um Antikörper-Bindungsstellen konkurriert. Je mehr von diesem Enzym am Antikörper gebunden wird, desto mehr sinkt die Enzymaktivität. Ist dagegen Wirkstoff in der Probe vorhanden, steigt die Enzymaktivität, die direkt mit der Wirkstoffkonzentration zusammenhängt. Das aktive Enzym wandelt das Koenzym Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) zu NADH um, das spektralphotometrisch als Änderung der Extinktionsrate gemessen wird. Das endogene Serum G6PDH hat keinen störenden Einfluss auf die Ergebnisse, da das Koenzym NAD lediglich mit dem bakteriellen Enzym im Assay interagiert.

5 Reagenzien

Bestell-Nr.	Produktbeschreibung	Größe / Volumen
5034-0001-00	ARK Linezolid Assay Reagenz R1 – Antikörper/Substrat Polyklonale Kaninchen-Antikörper gegen Linezolid, Glukose-6-Phosphat, Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid, Rinderserumalbumin, Natriumazid und Stabilisatoren	1 X 28 mL
	Reagenz R2 – Enzym Mit bakteriellem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (rG6PDH) gekoppeltes Linezolid, Puffer, Rinderserumalbumin, Natriumazid und Stabilisatoren	1 X 14 mL

Handhabung und Lagerung

ARK Linezolid Assay Reagenzien werden als flüssige, gebrauchsfertige Lösungen geliefert und können direkt aus dem Kühlschrank verwendet werden. Sind die Reagenzien nicht in Gebrauch, müssen sie bei 2–8°C aufrecht und mit fest verschlossenem Schraubverschluss gelagert werden. Werden die Reagenzien gemäss Anweisung gelagert, sind sie bis zum Verfallsdatum auf dem Etikett stabil. Frieren Sie die Reagenzien nicht ein. Vermeiden Sie eine längere Einwirkung von Temperaturen über 32°C. **Unsachgemäße Lagerung der Reagenzien kann die Leistung des Assays beeinflussen.** Nach den vorliegenden Daten waren die Reagenzien bis zu 60 Tagen stabil, wenn sie im Analysensystem selbst aufbewahrt wurden.

ARK Linezolid Produkte enthalten $\leq 0,09\%$ Natriumazid. Als Vorsichtsmaßnahme sollten alle betroffenen Leitungen, auch die der verwendeten Geräte, mit ausreichend Wasser gespült werden, um eine mögliche Ansammlung von explosiven Metallaziden zu verhindern. Die weiteren Testkomponenten erfordern keine besondere Behandlung.

6 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Zur *in-vitro*-diagnostischen Anwendung. Gebrauch nur für den beschriebenen Verwendungszweck.
- Die Reagenzien R1 und R2 werden als zusammengehörender Satz geliefert und sollten nicht mit Reagenzien aus anderen Chargen gemischt werden.
- Die Reagenzien enthalten $\leq 0,09\%$ Natriumazid.
- Der Assay sollte nur in Verbindung mit Daten aus klinischen Validierungen und anderen diagnostischen Verfahren verwendet werden.

7 Probenabnahme und Vorbereitung für die Analyse

- Als Probenmaterial wird Serum benötigt. Eine Talspiegelprobe (vor der Verabreichung einer Dosis) im Steady State gilt im Allgemeinen als konsistenteste Probe für das Therapeutische Drug Monitoring von Linezolid. Der Zeitpunkt der Blutabnahme nach der letzten Dosis sollte vermerkt werden.
- Die Blutabnahme sollte mit Probenröhrchen erfolgen, die für das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) geeignet sind.
- Vermeiden Sie Schaumbildung sowie wiederholtes Einfrieren und Auftauen, um die Probenintegrität vom Zeitpunkt der Abnahme bis zum Zeitpunkt der Analyse zu gewährleisten.
- Fibrin, rote Blutkörperchen und andere Partikel können zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Sorgen Sie daher für ausreichendes Zentrifugieren.
- Zentrifugierte Proben können bei 2 bis 8°C bis zu einer Woche gelagert werden. Verzögert sich die Messung um mehr als eine Woche, können die Proben (bei $\leq -20^{\circ}\text{C}$) eingefroren und bis zu vier Wochen gelagert werden. Achten Sie darauf, die Anzahl der Einfrier- und Auftauzyklen auf ein Minimum zu beschränken.
- **Behandeln Sie alle Patientenproben als potentiell infektiöses Material.**

8 Testverfahren

Mitgeliefertes Material

ARK Linezolid Assay – **REF** 5034-0001-00

Benötigtes Material – separat erhältlich

ARK Linezolid Calibrator – **REF** 5034-0002-00

Qualitätskontrollen – ARK Linezolid Control – **REF** 5034-0003-00

Geräte

Die Reagenzien **R1** und **R2** müssen vor der Verwendung eventuell in gerätespezifische Reagenzbehälter umgefüllt werden. Vermeiden Sie eine Kreuzkontamination von **R1** und **R2**.

Testabfolge

Informationen zur Testdurchführung bzw. zur Kalibrierung des Assays finden Sie im gerätespezifischen Benutzerhandbuch bzw. im entsprechenden Applikationsprotokoll.

Kalibration

Führen Sie mit Hilfe der ARK Linezolid Kalibratoren A, B, C, D, E und F eine vollständige 6-Punkt-Kalibration durch. Messen Sie dabei jeden Kalibrator doppelt. Überprüfen Sie die Kalibrationskurve mit mindestens

zwei Kontrollkonzentrationen gemäß den Qualitätssicherungskriterien Ihres Labors.

Kalibrieren Sie erneut, wenn Sie eine neue Reagenzcharge verwenden oder wenn die Ergebnisse der Qualitätskontrolle dies erfordern. (Siehe Abschnitt **Qualitätskontrolle**). Für die Validierung einer neuen Kalibrationskurve sind akzeptable Ergebnisse der Qualitätskontrolle erforderlich. Wenn Sie einen neuen Satz Reagenzien mit derselben Chargennummer verwenden, validieren Sie den Test durch die Analyse der Kontrollen.

Aufgrund der vorliegenden Daten ist eine Kalibrations-Stabilität von bis zu 14 Tagen zu erwarten.

Qualitätskontrolle (QC)

Jedes Labor sollte ein Qualitätskontrollverfahren für den ARK Linezolid Assay festlegen. Alle Vorgaben der Qualitätskontrolle und alle Messungen sollten unter Berücksichtigung der örtlichen, Landes- bzw. Bundesvorschriften oder Akkreditierungsanforderungen durchgeführt werden. Stellen Sie sicher, dass die Kontrollergebnisse die Akzeptanzkriterien erfüllen, bevor Sie Patientenergebnisse weiterleiten.

Gute Laborpraxis sieht die Messung von mindestens zwei Kontrollkonzentrationen (unterer bzw. oberer medizinischer Entscheidungspunkt) an jedem Tag vor, an dem Patientenproben gemessen werden bzw. jedes Mal, wenn eine Kalibration durchgeführt wird. Überwachen Sie die Kontrollwerte auf mögliche Trends oder Verschiebungen. Wenn Sie Trends bzw. Verschiebungen erkennen oder wenn eine Wiederfindung innerhalb des definierten Kontrollbereichs nicht möglich ist, überprüfen Sie alle Betriebsparameter entsprechend Ihrer laborspezifischen Qualitätskontrollverfahren. Zur weiteren Unterstützung wenden Sie sich bitte an unseren Kundenservice.

Protokoll für die manuelle Verdünnung

Der Messbereich für den ARK Linezolid Assay liegt zwischen 0,75 – 30,00 µg/mL. Proben, die Linezolid in höheren Konzentrationen (>30,00 µg/mL) enthalten, werden durch Verdünnung der Probe im Messbereich gemessen. Verdünnen Sie die Probe mit dem Nullkalibrator (CAL A). Wir empfehlen einen vierfachen Verdünnungsfaktor. Multiplizieren Sie das Messergebnis mit dem Verdünnungsfaktor.

Manueller Verdünnungsfaktor = $\frac{\text{Volumen der Probe} + \text{Volumen CAL A}}{\text{Volumen der Probe}}$

9 Messergebnisse

Geben Sie Ihre Messergebnisse in µg/mL oder µmol/L an. Um Ergebnisse von µg/mL Linezolid in µmol/L Linezolid umzurechnen, multiplizieren Sie

das Ergebnis in µg/mL mit dem Faktor 2,964. Der mit diesem Assay erzielte Linezolid-Wert sollte stets im Zusammenhang mit zusätzlichen klinischen Daten verwendet werden. Falls Fehlermeldungen auftreten, konsultieren Sie das gerätespezifische Benutzerhandbuch.

*Der Assay sollte nur in Verbindung mit Daten aus klinischen Validierungen und anderen diagnostischen Verfahren eingesetzt werden. Siehe auch Abschnitt **Erwartete Werte**.*

10 Grenzen des Verfahrens

Dieser Assay ist ausschließlich für die Verwendung in Serum gedacht. Weitere Informationen hierzu finden Sie im Abschnitt **Probenabnahme und Vorbereitung für die Analyse**. In der Praxis hat sich bewährt, für jeden Patienten einheitlich die gleiche Methode (und das gleiche Probenmaterial) zu verwenden, da es zwischen verschiedenen Methoden potentielle Unterschiede geben kann. Weitere Informationen finden Sie im nachfolgenden Abschnitt **Erwartete Werte**.

11 Erwartete Werte

Linezolid hat sich als erstes Antibiotikum aus der Gruppe der Oxazolidinone weltweit zur Behandlung schwerer Infektionen durch Methicillin- und Vancomycin-resistente grampositive Bakterien bzw. medikamentenresistente Tuberkulose durchgesetzt. Die Minimale Hemm-Konzentration (MHK₉₀) für *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pneumoniae* sowie koagulase-negative Streptokokken-Isolate³ wird als ≤ 2 mg/L angegeben, für *M. tuberculosis* liegt die MHK₉₀ bei 0.5 mg/L.⁴

Die Wirksamkeit der Behandlung hängt von zwei pharmakokinetischen Parametern ab – dem Verhältnis der Fläche unter der 24 Stunden Konzentrations-Zeit-Kurve zur minimalen Hemm-Konzentration (AUC_{24h}/MHK) und dem Anteil der Zeit, in dem die Plasmakonzentration die minimale Hemm-Konzentration für den Organismus überschreitet (%T>MHK).⁵ Da AUC und Tal-Konzentrationen stark korrelieren, werden Messungen von Linezolid-Talspiegel-Konzentrationen (C_{min}) verwendet, um eine effektive Therapie sicherzustellen. Dabei wird entweder auf eine C_{min} über der bekannten MHK bzw. MHK₉₀ (üblicherweise 2 mg/L) abgezielt oder auf eine Talkonzentration, die eine AUC von über 80-120 mal MHK prognostiziert.^{6,7,8}

Der Nutzen einer Linezolid-Behandlung wird durch unerwünschte Nebenwirkungen eingeschränkt. Dazu gehören periphere Neuropathie, Leberfunktionsstörungen sowie Knochenmarks-Depressionen, die zu Anämie, Thrombozytopenie und Panzytopenie führen können. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen korreliert sowohl mit der Dosis als auch mit der Behandlungsdauer. Studien legen nahe, dass unerwünschte

Nebenwirkungen durch Dosis-Management minimiert werden können. Dadurch lassen sich Talspiegelkonzentrationen unter 7 mg/ L (für eine Behandlungsdauer von ≤ 14 Tagen)^{9,10} oder unter 2 mg/L für eine längere Behandlungsdauer, etwa bei Tuberkulose, einhalten.¹¹

Bei bestimmten Patientengruppen (Patienten mit beeinträchtigter Kreatinin-Clearance, schwer kranke Patienten, Neugeborene, Hämodialyse-Patienten sowie Patienten, die P-Glykoprotein-Induktoren wie Levothyroxin einnehmen)^{12,13} wurden signifikante Schwankungen in der Pharmakokinetik beobachtet. Lediglich 50% der Krankenhauspatienten mit der Standarddosis von zweimal täglich 600 mg erreichten Konzentrationen innerhalb des therapeutischen Zielbereichs von 2 – 7 mg/L.¹⁴ Dies unterstreicht die Bedeutung eines Therapeutischen Drug Monitorings für Linezolid.

Die Wirkstoffkonzentration von Linezolid sollte nicht das einzige Instrument der Medikamententherapie darstellen. Verwenden Sie den Assay nur in Verbindung mit Daten aus klinischen Untersuchungen und anderen diagnostischen Verfahren. Patienten sollten während der Therapie und bei der Dosis-Einstellung sorgfältig überwacht werden.

12 Spezifische Leistungsmerkmale

Jedes Labor ist selbst verantwortlich für die Überprüfung der Leistungsmerkmale der für das laborspezifische Analysensystem festgelegten Parameter. Die folgenden Leistungsmerkmale wurden mit einem klinisch-chemischen Analysensystem vom Typ Beckman Coulter AU680 ermittelt.

Sensitivität

Bestimmungsgrenze (LOQ)

Folgende Parameter wurden gemäß CLSI Protokoll EP17-A2 für den ARK Linezolid Assay ermittelt. Gerätespezifische Abweichungen sind möglich.

Kriterium	Linezolid ($\mu\text{g/mL}$)
Leerwertgrenze (LoB); N = 60 $\mu\text{B} + 1,645 \text{ SA}$, mit $\text{SA} = 0,002$	0,003
Nachweisgrenze (LoD); N = 60 $\text{LoB} + 1,652 \text{ SA}$, mit $\text{SA} = 0,041$	0,071
Bestimmungsgrenze (LoQ); N = 40 $\text{LoQ} - 2 \text{ SA} > \text{LoD}$ Bei akzeptabler Wiederfindung und Linearität	0,75

Jedes Labor ist für die Festlegung eigener Messkriterien für Linezolid-Konzentrationen verantwortlich. Anhaltspunkte gibt das CLSI Protokoll EP17-A2:

Ergebnis \leq LoB Angabe "nicht messbar; Konzentration $<$ LoD"
 LoB $<$ Ergebnis $<$ LoQ Angabe "Analyt messbar, Konzentration $<$ LoQ"
 Ergebnis \geq LoQ Angabe des gemessenen Ergebnisses

Messbereich

Der Messbereich des ARK Linezolid Assays liegt zwischen 0,75 – 30,00 $\mu\text{g/mL}$. Proben, die Linezolid in höheren Konzentrationen ($>30,00 \mu\text{g/mL}$) enthalten, können durch die Verdünnung der Probe innerhalb des Messbereichs analysiert oder als außerhalb des Messbereichs liegend angegeben werden. Siehe **Abschnitt 8 – Protokoll für die manuelle Verdünnung**.

Wiederfindung

Die analytische Wiederfindung wurde durch Zugabe von konzentriertem Linezolid zu linezolid-freiem Humanserum ermittelt. Eine Stocklösung mit Linezolid in Methanol wurde gravimetrisch mit linezolid-freiem Humanserum dotiert, um Wirkstoffkonzentrationen über den gesamten Messbereich zu gewinnen. Von jeder Probe wurden sechs Wiederholungen analysiert. Der Mittelwert der Ergebnisse wurde ermittelt und mit der Zielkonzentration sowie der berechneten Wiederfindungsrate verglichen.

Wiederfindung in % = $\frac{100 \times \text{Mittlere wiedergefundene Konzentration}}{\text{Theoretische Konzentration}}$

Theoretische Konzentration ($\mu\text{g/mL}$)	Mittlere wiedergefundene Konzentration ($\mu\text{g/mL}$)	Wiederfindung in Prozent (%)
0,75	0,82	108,9
1,5	1,5	97,4
3,0	3,0	100,0
4,0	4,1	102,1
8,0	8,2	102,2
12,0	12,0	99,8
18,0	18,3	101,9
24,0	23,0	96,0

Theoretische Konzentration (µg/mL)	Mittlere wiedergefunden Konzentration (µg/mL)	Wiederfindung in Prozent (%)
28,0	28,0	99,9

Mittlere Wiederfindung in Prozent: 100,9%

Linearität

Gemäß den Empfehlungen des CLSI Protokolls EP6-A wurden Linearitätsstudien durchgeführt. Eine Serumprobe mit 36,00 µg/mL Linezolid wurde vorbereitet und proportional mit linezolid-freiem Humanserum verdünnt. Die Linearität der spezifischen Verdünnungen galt als akzeptabel, wenn die prozentuale Differenz zwischen den prognostizierten Regressionswerten 1. und 2. Ordnung bei ±10% lag oder ±0,20 µg/mL bei Konzentrationen ≤1,00 µg/mL. Dabei wurde eine lineare Beziehung zwischen 0,75 und 30,0 µg/mL ($y = 0,9571x + 0,1817$) nachgewiesen.

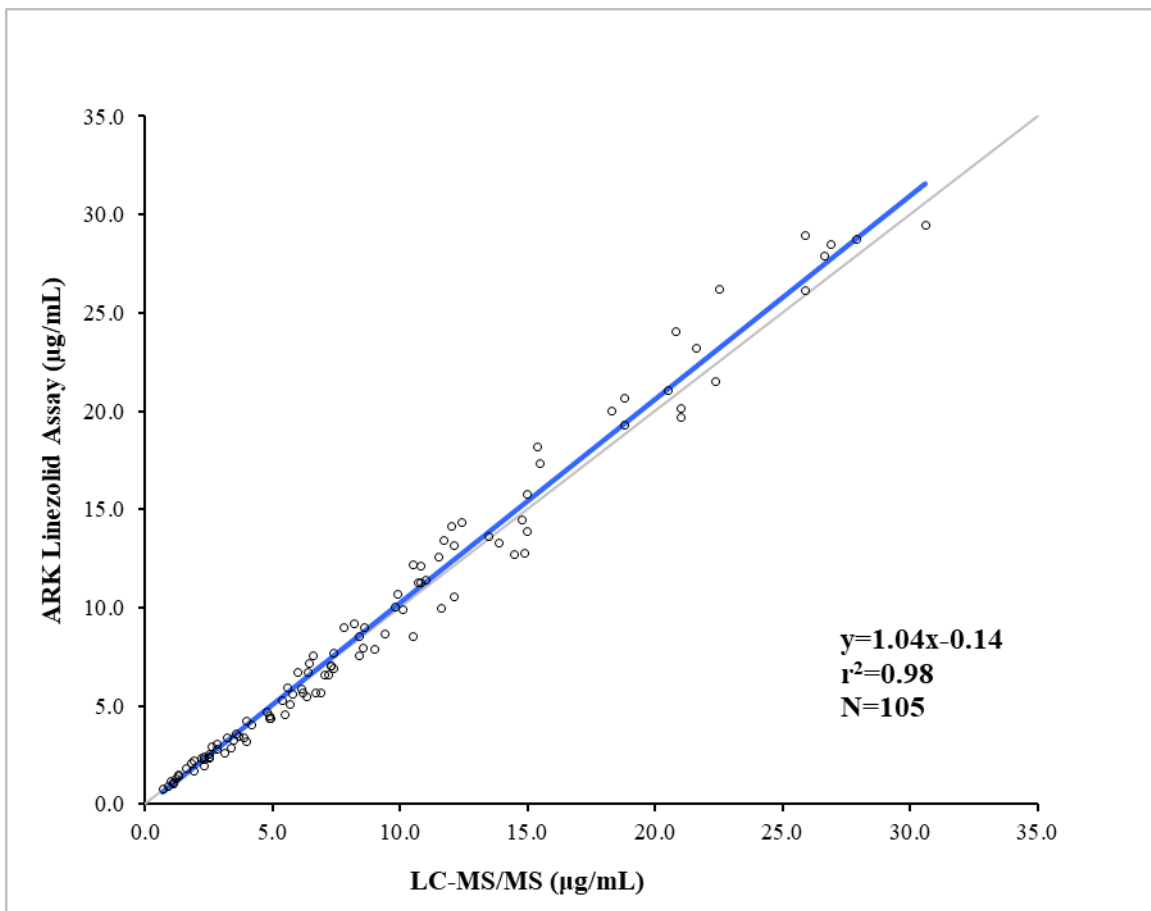
Nominal (µg/mL)	Test-ergebnisse (µg/mL)	Progn. Ergebnisse 1. Ordnung	Progn. Ergebnisse 2. Ordnung	Differenz
0,0	0,0	0,18	-0,05	NA
0,75	0,80	0,90	0,72	-0,18 µg/mL
1,5	1,4	1,6	1,5	-8,4%
3,0	2,9	3,1	3,0	-1,6%
6,0	6,0	5,9	6,0	1,5%
9,0	9,0	8,8	9,0	2,1%
12,0	11,8	11,7	11,9	2,0%
15,0	14,9	14,5	14,8	1,7%
18,0	17,4	17,4	17,6	1,2%
21,0	20,7	20,3	20,4	0,6%
24,0	23,6	23,2	23,1	-0,1%
27,0	25,0	26,0	25,8	-0,7%
30,0	28,9	28,9	28,5	-1,4%

Methodenvergleich

Nach den Vorgaben des CLSI Protokolls EP09-A3 wurden Methodenvergleiche durchgeführt. Die Ergebnisse des ARK Linezolid Assays wurden mit Ergebnissen einer LC-MS/MS Methode verglichen. Die Passing-Bablok Regressionsanalyse wurde für 105 Serumproben mit

Linezolid-Konzentrationen aus der LC-MS/MS Analyse verglichen. Die Ergebnisse lagen zwischen 0,70 µg/mL und 30,6 µg/mL. Daraus ergab sich die folgende Passing-Bablok¹⁵ Regressionsstatistik (mit einem Vertrauensbereich von 95%).

Steigung	1,04	(1,0 bis 1,07)
Schnittpunkt der y-Achse	-0,14	(-0,38 bis 0,02)
Korrelationskoeffizient (r^2)	0,98	(0,97 bis 0,99)
Anzahl der Proben	105	



Präzision

Die Präzision wurde gemäß CLSI Protokoll EP05-A3 ermittelt. Für die Studie wurden Tri-Level-Kontrollen sowie drei gepoolte Humanserumproben mit Linezolid verwendet. Jeder Level wurde in Vierfachbestimmung zweimal täglich über 20 Tage gemessen. Zwischen den täglichen Messläufen lagen mindestens zwei Stunden. Die Präzisionen innerhalb eines Laufes (within Run), von Tag zu Tag, die Gesamtpräzision, die Standardabweichung sowie die Variations-

Koeffizienten wurden berechnet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Akzeptanzkriterium: $\leq 10\%$ Gesamt-VK.

Probe	N	Mittelwert ($\mu\text{g/mL}$)	Wiederholbarkeit Within Run		Von Tag zu Tag		Wiederholbarkeit Gesamt	
			SA	VK (%)	SA	VK (%)	SA	VK (%)
ARK Linezolid Control								
LOW	160	2,0	0,08	3,9	0,03	1,7	0,08	4,2
MID	160	10,4	0,41	4,0	0,19	1,9	0,45	4,3
HIGH	160	20,2	0,84	4,2	0,41	2,0	0,93	4,6
Humanserum								
LOW	160	1,9	0,08	4,1	0,04	2,2	0,09	4,6
MID	160	10,6	0,39	3,7	0,15	1,4	0,43	4,0
HIGH	160	20,7	1,03	5,0	0,50	2,4	1,14	5,5

Störsubstanzen

Bei den durchgeführten Interferenzstudien diente das CLSI Protokoll EP7-A2 als Richtlinie. Klinisch hohe Konzentrationen der folgenden, potentiell störenden Substanzen mit bekannten Linezolid-Konzentrationen (2,0 $\mu\text{g/mL}$ bzw. 10,0 $\mu\text{g/mL}$) in Serum wurden gemessen. Jede Probe wurde mit dem ARK Linezolid Assay zusammen mit einer Linezolid Serumkontrolle analysiert. Die Linezolid-Bestimmungen zeigten Abweichungen von $\leq 10\%$ in Gegenwart von Störsubstanzen in den getesteten Konzentrationen.

Störsubstanz	Störsubstanz Konzentration	Prozentuale Wiederfindung (%)	
		2,0 $\mu\text{g/mL}$ Linezolid	10,0 $\mu\text{g/mL}$ Linezolid
Albumin	12 g/dL	99,8	99,4
Bilirubin - konjugiert	72 mg/dL	97,9	95,1
Bilirubin - unkonjugiert	72 mg/dL	98,5	98,3
Cholesterol	620 mg/dL	103,3	94,5
Human IgG	12 g/dL	98,9	95,2
Hämoglobin	1050 mg/dL	104,3	91,8
Rheumafaktor	1080 IU/mL	100,2	105,6
Triglyzeride	1670 mg/dL	101,7	102,7
Harnsäure	30 mg/dL	95,6	97,5

Spezifität

Metabolismus

Linezolid wird durch Oxidation des Morpholin-Rings in der Leber, ohne Beteiligung des Cytochrom-P450-Systems, metabolisiert. Die Clearance von Linezolid variiert je nach Alter und Geschlecht. Bei Kindern ist sie am schnellsten (dies erklärt die kürzere Halbwertszeit) und scheint bei Frauen 20% niedriger zu sein als bei Männern.

Im Plasma zirkuliert Linezolid hauptsächlich als Muttersubstanz. Linezolid sowie zwei inaktive Hauptmetaboliten machen den größten Teil der Linezolid-Disposition aus. Die Ausscheidung über den Urin ist die wichtigste Eliminationsroute. Der primäre Metabolit PNU-142586 ist für ca. 26% der mittleren Steady-State Plasma-Radioaktivität AUC verantwortlich, der sekundäre Metabolit PNU-142300 für ca. 7%.¹⁶

Metabolite

Die Kreuzreaktivität der Linezolid-Metaboliten PNU-142586 (100,0 µg/mL) und PNU-142300 (100,0 µg/mL) mit dem ARK Linezolid Assay war klinisch nicht signifikant (Kreuzreaktivität ≤ 0,2%). Linezolid (2,0 µg/mL bzw. 10,0 µg/mL in Humanserum) wurde in Gegenwart der Metaboliten bei höheren als den erwarteten Metabolit-Konzentrationen gemessen.

Metabolit (Getestete Konzentration)	Gemessene Linezolid-Konzentration in Gegenwart des Metaboliten (µg/mL)		
	Kein Linezolid vorhanden	2,0 µg/mL Linezolid	10,0 µg/mL Linezolid
PNU-142586 (100 µg/mL)	0,0 µg/mL	1,9 µg/mL	10,0 µg/mL
PNU-142300 (100 µg/mL)	0,0 µg/mL	2,0 µg/mL	10,4 µg/mL

Kreuzreaktivität

Die folgenden Substanzen zeigten in Gegenwart von Linezolid (2,0 µg/mL bzw. 10,0 µg/mL) keine Interferenzen mit dem ARK Linezolid Assay. Die gemessenen Spiegel lagen bei oder über den maximalen physiologischen bzw. pharmakologischen Konzentrationen. Linezolid-Konzentrationen bei Proben, die eine Störsubstanz enthielten, wurden mit der Linezolid-Konzentration einer normalen Serumkontrolle verglichen.

Substanz	Getestete Konz. (µg/mL)	Substanz	Getestete Konz. (µg/mL)
Acetaminophen	200	Methicillin	250
Acetazolamid	100	Metronidazol	200
Acetylsalicylsäure	1000	Naproxen	600
Amikacin	100	Neomycin	1000
Amitriptylin	20	Niacin	100
Amoxapin	10	Nitrazepam	20
Amphotericin B	100	Nortriptylin	20
Ampicillin	100	Olanzapin	10
Apixaban	10	Oxcarbazepin	100
Ascorbinsäure	100	Paroxetin	10
Baclofen	100	Penicillin V	100
Bupropion	10	Perphenazin	100
Koffein	100	Phenobarbital	200
Chloramphenicol	250	Phenytoin	200
Diazepam	20	Pregabalin	10
Digoxin	10	Procainamid	100
Doxepin	10	Prochlorperazin	10
Edoxaban	10	Ranitidin	100
Erythromycin	200	Rifampin	100
Ethotoin	100	Risperidon	10
Ethosuximid	250	Rivaroxaban	10
Felbamat	250	Sertralin	100
Fluoxetin	10	Spectinomycin	100
Furosemid	100	Stiripentol	100
Gentamicin	100	Sulfamethoxazol	400
Haloperidol	10	Theophyllin	200
Ibuprofen	500	Thioridazin	10
Kanamycin A	200	Tobramycin	100
Lamotrigin	200	Trimethoprim	100
Lidocain	100	Valproinsäure	600
Lincomycin	1000	Vancomycin	100
Meropenem	100	Vigabatrin	150
Mesoridazin	10	Voriconazol	100

13 Referenzen

1. Ross, L.E. et al. 2011. Eight-year (2002 – 2009) summary of the linezolid (Zybox Annual Appraisal of Potency and Spectrum; ZAAPS) program in European countries. *Journal of Chemotherapy* **23**:71–76.
2. Prescribing information. 2000. ZYVOX®. Pfizer, Inc. New York, NY. <https://www.pfizer.com/products/product-detail/zyvox>
3. Draghi, C.D. et al. 2005. In Vitro Activity of Linezolid against Key Gram-Positive Organisms Isolated in the United States: Results of the LEADER 2004 Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* **49**:5024-5032.
4. Rodriguez, J.C. et al. 2002. In vitro activity of moxifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and linezolid against Mycobacterium tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents* **20**:464–467.
5. Rayner, C.R. et al. 2003. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clin Pharmacokinet* **42**:1411–1423.
6. Pea, F. et al. 2010. Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother* **54**:4605–4610.
7. Cattaneo, D. et al. 2016. Therapeutic drug management of linezolid: a missed opportunity for clinicians? *Int J Antimicrob Agents* **48**:728–731.
8. Matsumoto, K. et al. 2014. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients. *Int J Antimicrob Agents* **44**:242-247.
9. Pea, F. et al. 2012. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother* **67**:2034–2042.
10. Cattaneo, D. et al. 2013. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents* **41**:586-589.
11. Song, T. et al. 2015. Linezolid trough concentrations correlate with mitochondrial toxicity related adverse events in the treatment of chronic extensively drug resistant tuberculosis. *EBioMedicine* **2**:1627–1633.
12. Zoller, M. et al. 2014. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* **18**:R148.
13. Pea, F. et al. 2014. Linezolid underexposure in a hypothyroid patient on levothyroxine replacement therapy: a case report. *Ther Drug Monit* **36**:687–689.
14. Pea, F. et al. 2017. A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving

- Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **121**:303–308.
15. Bablok, W. et al. 1988. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* **26**:783 – 790.
 16. Slatter, J.G. et al. 2001. Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of Linezolid following an oral dose of [14C] to healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* **29**:1136–1145.

14 Markenzeichen

ARKTM ist ein Markenzeichen von ARK Diagnostics, Inc.

Alle anderen Marken- oder Produktnamen sind Markenzeichen der entsprechenden Markeninhaber.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Gedruckt in den USA
Überarbeitet April 2018
1600-0675-00DE Rev 01