

Linezolid a terapeutické monitorování: Nastal čas pro rutinní TDM?

Irena Murínová

Oddělení klinické farmacie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha
Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova v Hradci Králové

Terapeutické monitorování léčiv (TDM) bylo tradičně využíváno především u antibiotik s úzkým terapeutickým indexem, jako jsou aminoglykosidy a vankomycin, nebo u léčiv se složitou farmakokinetikou, např. vorikonazolu. U většiny ostatních antibiotik se jeho použití omezovalo na specifické případy. V kontextu rostoucí prevalence multirezistentních patogenů a omezeného vývoje nových antibiotik však narůstá potřeba přehodnocení tohoto přístupu. TDM se v současnosti nejeví pouze jako nástroj ke zvýšení bezpečnosti, ale i jako klíčová strategie pro optimalizaci účinnosti a omezení vývoje rezistence, a tím i pro prodloužení klinické životnosti antiinfektiv. Cílem tohoto článku je zhodnotit, zda linezolid naplňuje podmínky pro rutinní TDM. Text analyzuje jeho farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, vztah mezi expozicí a terapeutickým i toxickým účinkem, a zvažuje přínos měření plazmatických koncentrací u specifických skupin pacientů, jako jsou nemocní v intenzivní péči, pacienti se sníženou renální eliminací či křehcí senioři. U nich by monitorace léčby pomocí TDM měla být samozřejmostí.

Klíčová slova: linezolid, terapeutické monitorování léčiv, farmakokinetika.

Linezolid and therapeutic drug monitoring: Is it time for routine TDM?

Therapeutic drug monitoring (TDM) has traditionally been used primarily for antibiotics with a narrow therapeutic index, such as aminoglycosides and vancomycin, or for drugs with complex pharmacokinetics, such as voriconazole. For most other antibiotics, its use has been limited to specific cases. However, in the context of the growing prevalence of multidrug-resistant pathogens and the limited development of new antibiotics, there is an increasing need to reconsider this approach. TDM is now seen not only as a tool for improving safety but also as a key strategy for optimizing efficacy, limiting the development of resistance, and thereby extending the clinical lifespan of anti-infectives. The aim of this article is to assess whether linezolid meets the criteria for routine TDM. The text analyzes its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, the relationship between drug exposure and both therapeutic and toxic effects and considers the benefit of measuring plasma concentrations in specific patient groups, such as critically ill patients, individuals with reduced renal clearance, or frail elderly patients. In these patients, TDM should be considered standard practice.

Key words: linezolid, therapeutic drug monitoring, pharmacokinetics.

Úvod

Tradičně se terapeutické monitorování léčiv (TDM, Therapeutic Drug Monitoring) používalo převážně k minimalizaci pravděpo-

dobnosti toxicity u léčiv s úzkým terapeutickým indexem (např. aminoglykosidy, vankomycin) a u léčiv se složitou farmakokinetikou (např. vorikonazol). U ostatních antiinfektiv

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Výzkumné práce na článku byly podpořeny také projektem NETPHARM/New Technologies in Translational Research in Pharmaceutical Sciences, reg.č. CZ.02.01.01/00/22_008/0004607, který je spolufinancován Evropskou unií.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(4):218-222

<https://doi.org/10.36290/far.2025.075>

Článek přijat redakcí: 30. 10. 2025

Článek přijat k tisku: 18. 12. 2025

PharmDr. Irena Murínová, Ph.D.

irena.murinova@uvn.cz

se používalo velmi málo. Pozvolný nárůst výskytu multirezistentních patogenů způsobujících infekce v kombinaci s klesajícím počtem nových antibiotik však vede k potřebě tento přístup přehodnotit. Nejde jen o maximalizaci terapeutického účinku antibiotik/antiinfektiv, ale také o „prodloužení klinické životnosti“ těchto léků omezením vzniku rezistence z důvodu jejich poddávkování.

TDM antibiotik, a to i těch se širokým terapeutickým indexem, je stále běžnější. Výzkum TDM u „tradičních“ antibiotik, jako jsou aminoglykosidy a glykopeptidy, pokračuje s cílem zvýšit jeho účinnost, přičemž je například přehodnocován farmakokineticko-farmakodynamický (PK/PD) index u vankomycinu (1).

Je tak do klinické praxe zaváděn pojem „TDM-guided dosing“, tj. dávkování vedené na základě TDM. Je popisován vliv TDM na personalizované dávkování antibiotik.

U řady pacientů (v těžkém stavu, v sepsi, obězní atd.) může konvenční dávkování antibiotik uvedené v Souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC, Summary of Product Characteristics) a navržené pro běžnou populaci z registračních studií představovat riziko klinického selhání. S narůstajícími poznatky o vztazích mezi dávkováním antibiotik, jejich PK/PD expozicí a klinickými výsledky léčby se stále více prosazuje potřeba individualizace antibiotické terapie u řady pacientů, a to prostřednictvím TDM. Navíc se u pacientů v intenzivní péči mohou bakteriální patogeny vyznačovat 2–4× vyšší minimální inhibiční koncentrací (MIC) ve srovnání se standardní péčí (2). Jmenovatel PK/PD indexu představuje klíčový faktor, protože jeho zvýšení vyžaduje odpovídající nárůst farmakokinetické expozice léčiva, aby bylo zachováno dosažení optimální hodnoty PK/PD indexu a tím i maximálního terapeutického účinku antibiotika.

Členové expertní skupiny vedené Abdul-Aziz doporučují rutinně provádět TDM u aminoglykosidů, betalaktamových antibiotik, linezolidu, teikoplaninu, vankomycinu a vorikonazolu u kriticky nemocných pacientů (2).

Expertní skupina Lin et al. doporučuje TDM linezolidu rutinně indikovat u všech pacientů v intenzivní péči, u pacientů s obezitou, s těžkou renální nebo jaterní insuficiencí, s akcelerovanou renální clearance a u pacientů na eliminačních metodách nahrazujících funkce

ledvin (RRT, renal replacement therapy). Dále je vhodné TDM zvážit v případech, kdy jsou současně podávány silné inductory nebo inhibitory P-glykoproteinu (3).

Základní data k linezolidu

Linezolid je zástupce oxazolidinonové skupiny antibiotik, který se používá v terapii závažných gram-pozitivních infekcí včetně rezistentních, jako je např. methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* a vankomycin-rezistentní enterokoky. Jeho mechanismus účinku spočívá v inhibici iniciace proteosyntézy prostřednictvím vazby na 23S ribozomální ribonukleové kyseliny v 50S ribozomální podjednotce.

Jeho využití v klinické praxi je široké. Zmiňované indikace v SPC zahrnují ale jen tyto infekční stavy – pneumonie (nozokomiální i komunitní) a infekce kůže a měkkých tkání. Dále je uvedeno pevné dávkování 600 mg dvakrát denně perorálně či intravenózně (i.v.), trvání léčby 10–14 dní. Maximální doba léčby je uvedena 28 dní, protože bezpečnost a účinnost linezolidu pro delší léčebné období nebyla v registračních studiích stanovena. U starších pacientů a v případě poruchy funkce ledvin není dle SPC doporučena žádná úprava dávkování. V případě těžké poruchy funkce ledvin (Cl_{crea} pod 30 ml/min) SPC dále uvádí, že vzhledem k neznámu klinickému významu vyšších expozic (až desetinásobek) dvou primárních metabolitů linezolidu má být používán u těchto pacientů se zvláštní opatrností

a pouze za předpokladu, že předpokládaný přínos převyší možné riziko (4).

Souhrnné farmakokinetické parametry linezolidu jsou uvedené v tabulce 1. Jde o středně lipofilní antibiotikum s molekulovou hmotností obdobnou meropenemu (MW = 337,35 Da).

PK/PD charakteristiky

Klinická účinnost linezolidu je uváděna při dosažení poměru plochy pod křivkou za 24 hodin (AUC_{0-24}) k hodnotě MIC (AUC_{0-24}/MIC) v rozmezí 80–120. Při dávkování 600 mg 2× denně u dospělých pacientů s normálními renálními funkcemi je jeho očekávaná expozice AUC_{0-24} 154–276 mg.h/l. Nižší cílové hodnoty AUC mohou být vhodné pro streptokokové infekce. Vyšší cílové hodnoty mohou být potřebné při kostních infekcích. Čas potřebný nad MIC $\geq 85\%$ (5, 6).

Při použití epidemiologického rozdělení MIC cílová hodnota údolní (trough) koncentrace $C_{\text{min}} > 2$ mg/l dobře koreluje s poměrem $AUC_{0-24}/MIC \geq 80$. Proto se doporučuje udržovat C_{min} linezolidu mezi 2 a 7(–8) mg/l pro optimální expozici léku při minimalizaci hematologické toxicity (7). C_{min} linezolidu ≥ 2 mg/l byly spojeny s pravděpodobností vyšší než 80 % dosažení eradikace bakterie. Doba postantibiotického efektu (PAE) je v rozmezí od 0–3 h v závislosti na druhu bakterie a koncentraci léčiva (Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: 1–3 h, *Streptococcus pneumoniae*: 0 h). PAE se prodlužuje při vyšších koncentracích léčiva, zejména při dosažení 4násobku hodnoty MIC (6).

Tab. 1. Farmakokinetické parametry linezolidu (4, 6)

Absorpce	Biologická dostupnost: rychlá, intenzivní (95–100 %, T_{max} cca 1–2 h)
Distribuce	Vd = 0,65 l/kg (Vd 40–50 l) Kost: 40 % (16–53 %) CSF: 60–70 % Plíce: epitelální výstelková tekutina $\geq 100\%$ (až 4násobně více než v plazmě), tkáň 49 % (17–132 %) Svaly a podkožní tuková tkáň: cca stejné hodnoty jako v plazmě Excelentní penetrace i u kriticky nemocných pacientů NE: biofilm
Metabolizace	Hepatická, neenzymatická oxidace, 2 mikrobiologicky neaktivní metabolity
Eliminace	$T_{1/2} = 4,9$ h (5–7) Renální clearance: 30–40 % parentní látky, 50 % totální dávky jako metabolity Nonrenální clearance: 65 % (stolice: 10 % totální dávky jako metabolity) Cl 1,7 ml/min/kg
Vazba na plazmatické bílkoviny	31 %

Legenda: T_{max} – čas, kdy je dosažena maximální koncentrace léčiva v krvi po perorálním podání. Vd – distribuční objem. $T_{1/2}$ – biologický poločas. Cl – clearance.

Při podávání linezolidu u infekce způsobené *Mycobacterium tuberculosis* jsou požadovány jiné cílové hodnoty.

Nežádoucí účinky linezolidu

Nežádoucí účinky linezolidu jsou spojené s mitochondriální toxicitou, která se může projevit jako myelosuprese (nejčastěji se objevuje trombocytopenie, dále anémie, neutropenie až pancytopenie), periferní/oční neuropatie, vzácně i laktátová acidóza. Jde o toxicitu závislou na dávce.

V případě trombocytopenie, nejčastěji pozorovanému nežádoucímu účinku v klinické praxi, je jeho mechanismem inhibice syntézy prekurzorových buněk krevních destiček. Objevuje se při plazmatických koncentracích $C_{\min} > 7\text{--}10\text{ mg/l}$, dle hodnot $AUC_{0-24} > 300\text{--}350\text{ mg.h/l}$ (6). Tento mechanismus je zodpovědný za trombocytopenii přibližně u 97 % pacientů. Počet trombocytů klesá postupně, přičemž nejnižších hodnot je dosaženo přibližně za 14 dní po zahájení léčby (8). V některých případech dochází ke zvýšené destrukci trombocytů pravděpodobně prostřednictvím imunologicky zprostředkovaného mechanismu. Tento jev byl pozorován pouze u cca 3 % pacientů. Počet trombocytů v těchto případech klesá rychleji, přičemž nejnižší hodnoty bývají dosaženy obvykle do 2 dnů od začátku léčby. Tsuji et al. na základě studie doporučují, aby bylo monitorování počtu trombocytů zvaženo u všech pacientů bezprostředně před zahájením léčby a následně ve 2. a 4. dni a během 1., 2. a 3. týdne léčby (8). Minimální koncentrace linezolidu nad 6,53 mg/l byly spojeny s pravděpodobností vyšší než 50 % vzniku trombocytopenie, trough koncentrace nad 9,96 mg/l s 90 % vzniku trombocytopenie (9, 10). Mezi rizikové faktory patří prolongovaná terapie (více jak 10 dní).

Po přerušení léčby dochází k postupnému zvyšování počtu trombocytů. Průměrná doba do normalizace počtu trombocytů byla 5 dní po vysazení. Po 14 dnech od vysazení se trombocytopenie plně upravila u 92 % pacientů (11). Management výskytu polékové trombocytopenie je snížení dávky, pokračování terapie, pravidelná kontrola krevního obrazu a TDM (12, 13).

Nastal čas pro rutinní TDM linezolidu?

Použití linezolidu v klinické praxi je na základě EBM daleko širší, než jak je dosud uvedeno v SPC. Je podáván v řadě dalších indikací (např. infekce protéz a/nebo kostí a kloubů, infekce CNS, tuberkulóza), či delší dobu (např. endokarditida – až 6 týdnů). Podle farmakokinetických parametrů v tabulce 1 je zřejmé, že u řady pacientů v různých klinických situacích vykazuje značnou intra- i interindividuální farmakokinetickou variabilitu, což vede k jeho proměnlivé expozici. Byla pozorována 20násobná interindividuální variabilita jeho minimálních plazmatických koncentrací (7, 13).

U **kriticky nemocných pacientů** v intenzivní péči má klinický stav pacienta zásadní dopad na jeho farmakokinetiku. Zoller et al. zjistili u pacientů na jednotce intenzivní péče (JIP) výraznou variabilitu plazmatických koncentrací linezolidu. Při standardním dávkování 600 mg 2x denně i.v. se hodnoty AUC_{0-24} pohybovaly v širokém rozmezí 50,1–453,9 mg.h/l. Hodnoty $C_{\min}$ byly v rozmezí 0,13–14,49 mg/l. Subterapeutické koncentrace, definované jako $AUC_{0-24} < 200\text{ mg.h/l}$ a $C_{\min} < 2\text{ mg/l}$, byly zaznamenány u 63 % pacientů v případě AUC_{0-24} a u 50 % pacientů v případě $C_{\min}$ (14). Dong et al. analyzovali PK/PD profil linezolidu u 8 pacientů na JIP. Zaznamenali 5–7násobnou variabilitu v $C_{\max}$, hodnoty AUC_{0-24}/MIC byly v rozmezí 31,66–216,82. Další sledovaný parametr $T > MIC$ se pohyboval v rozmezí 53–100 % (15). Dong et al. analyzovali změny farmakokinetiky u 27 pacientů na JIP v terapii stafylokokové infekce. AUC_{0-24} byla v rozmezí 50,3–262,8 mg.h/l, distribuční objem byl v rozmezí 20,2–164,3 l. Pacienti s úspěšnou eradikací infekce měli signifikantně vyšší AUC/MIC 139,6 vs. 78,5. 11 pacientů mělo $AUC/MIC < 80$ a u 7 z těchto pacientů nedošlo k bakteriální eradikaci (16).

U pacientů v intenzivní péči dochází k významným změnám farmakokinetiky, které ovlivňují distribuci, eliminaci i účinnost podávaných léčiv. Mezi hlavní změny patří variabilita distribučního objemu, clearance a vazby na plazmatické bílkoviny. Všechny tyto procesy vedou k nelineární kinetice eliminace a jsou zodpovědné za vysokou interindividuální variabilitu plazmatických koncentrací linezolidu. Zánětlivá odpověď může dále ovlivnit per-

meabilitu tkání a distribuci léčiva. U kriticky nemocných pacientů tak existuje dvojitá riziko – na jedné straně hrozí poddávkování a selhání terapie, zatímco na straně druhé může dojít ke kumulaci léčiva, vysokým plazmatickým koncentracím a následné toxicitě (17).

Kriticky nemocní pacienti mohou mít prospěch z vyšších dávek linezolidu a/nebo změnách dávkovacích přístupů (např. prolongované infuze), a tyto přístupy by měly být podpořeny právě TDM. Mezi podskupiny pacientů, kteří mohou pravděpodobně vyžadovat vyšší než standardní dávky, patří obézní pacienti, pacienti se syndromem akutní respirační tísně, s akcelеровanou renální clearance a také pacienti infikovaní patogeny s $MIC \geq 2\text{ mg/l}$ (*Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*).

Přibližně 30–40 % podaného linezolidu je vylučováno nezměněně močí, a proto je funkce ledvin významným zdrojem rozdílů mezi pacienty v jeho clearance.

Po podání jednorázové nebo opakované intravenózní dávky se celková systémová clearance linezolidu pohybovala v rozmezí 100–200 ml/min. Renální clearance byla v průměru 30–50 ml/min, což naznačuje částečnou zpětnou resorpci v ledvinových tubulech. Zbývající non-renální clearance se pohybovala mezi 70–150 ml/min, celkově tedy cca 65 % (18).

Při významné **renální insuficienci** dochází ke kumulaci jak mateřské látky, tak 2 hlavních metabolitů (metabolit hydroxyethyl glycinu PNU-142586 a metabolit kyseliny aminoethoxyoctové PNU-142300). Porucha funkce ledvin byla v reálných klinických studiích identifikována jako významný rizikový faktor pro zvýšené minimální plazmatické koncentrace linezolidu (12, 19–20). Linezolid je dle SPC stále doporučován podávat většině pacientů v pevné dávce 600 mg každých 12 hodin, a to navzdory důkazům o nadměrné expozici a výskytu trombocytopenie u pacientů s poruchou funkce ledvin. Byly nalezeny pozitivní a statisticky významné korelace mezi $C_{\min}$ linezolidu a věkem pacienta nebo funkcí ledvin. Starší pacienti, zejména ve věku nad 80 let, a s poruchou funkce ledvin, jsou ve vyšším riziku jeho nadměrné expozice. U pacientů, u kterých bylo provedeno více než jedno TDM, byl pozorován postupný nárůst jeho koncentrací v čase (13).

Lin et al. v přehledové zprávě doporučují (na základě 7 studií) při renální insuficienci (mimo pacientů na dialýze) zvážit snížení dávky na 300 mg 2× denně. V různých studiích při clearance kreatininu < 40 (30) ml/min byly naměřeny významně vyšší C_{min} linezolidu a s tím spojené vyšší riziko trombocytopenie. Při dávkování 300 mg 2× denně bylo u 90 % pacientů dosažen AUC/MIC > 100 (3).

Oba metabolity, stejně jako mateřská látka, jsou dialyzovatelné. Během 3 hodin hemodialýzy (průtok krve 400–450 ml/min) se odstraní přibližně třetina podané dávky linezolidu. Kumulace neaktivních metabolitů u pacientů s těžkou renální insuficiencí může přispívat k vyššímu riziku myelotoxicity (21, 22).

Protože je linezolid metabolizován neenzymaticky, primárně se neočekává, že by **porucha jaterních funkcí** významně ovlivňovala jeho metabolismus. V případě pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) však řada autorů TDM a následné úpravy dávek doporučuje (23).

Linezolid má potenciál i ke klinicky významným **lékovým interakcím**. Je substrátem transportního P-glykoproteinu a při vysokých plazmatických koncentracích působí jako reverzibilní neselektivní inhibitor monoaminooxidázy (iMAO). Inhibiční konstanta, při které dochází k účinné inhibici MAO-A (izoformy A, která degraduje primárně serotonin, adrenalin a noradrenalin), je přibližně 55 μmol/l.

Při dosažení nebo překročení této úrovně by linezolid mohl klinicky významně inhibovat MAO-A a tím vyvolat interakce se serotonergními léky a katecholaminy. Inhibice je reverzibilní (24).

Dále je nutné neopomínat pacienty na **RRT, ECMO (25), křehké seniory (26–28), pacienty s hematologickými komorbiditami (29), obézní pacienty**, příp. další. To jsou všechno situace, které vyžadují, vedle jiných tradičně sledovaných parametrů, monitorování účinnosti a bezpečnosti léčby linezolidu pomocí měření jeho plazmatických koncentrací. Často jde o podávání léčiva v režimu off-label, ať již ve smyslu dávkování, či indikace.

Uvedené situace v souladu s expertními doporučeními (2, 3) odůvodňují rutinní zavedení TDM linezolidu. V ostatních klinických situacích je tento způsob monitorace léčby vhodné individuálně zvážit. Na základě známých farmakokinetických parametrů linezolidu je pro TDM klíčové stanovení jeho údolních (trough) plazmatických koncentrací (tj. před podáním následující dávky) ve stavu ustálené koncentrace, přičemž první odběr se doporučuje přibližně 3.–4. den léčby. Pro výpočet AUC_{0-24} je dále nezbytné alespoň stanovení vrcholové koncentrace. Další odběry je vhodné načasovat s ohledem na případné změny klinického stavu pacienta ovlivňující farmakokinetiku linezolidu, délku léčby a vývoj parametrů krevního obrazu.

Závěr

Aktuálně máme k dispozici již rozsáhlé množství dat, která ukazují na výraznou interindividuální variabilitu farmakokinetiky linezolidu u pacientů léčených standardní dávkou 600 mg dvakrát denně. Byly identifikovány některé klinické proměnné, které tuto variabilitu částečně vysvětlují – klinický stav pacienta, funkce ledvin, současně podávané léky, věk pacienta a tělesná hmotnost.

V důsledku toho mohou být pacienti s těmito klinickými charakteristikami, nebo ti, kteří vyžadují dlouhodobou léčbu, vystaveni zvýšenému riziku nadměrné expozice linezolidu – stavu, který může přispívat k rozvoji jeho nežádoucích účinků.

Včasná úprava dávkování linezolidu na základě TDM s cílem udržet jeho minimální koncentrace pod 8 mg/l snižuje interindividuální variabilitu expozice a zlepšuje snášenlivost léčby.

Linezolid by proto měl být dávkován u každého pacienta individuálně na základě charakteristiky konkrétního pacienta, citlivosti patogenu, znalosti místa infekce a průniku linezolidu do dané tkáně. A naměřenou plazmatickou koncentraci interpretovat v kontextu konkrétního pacienta.

Je důležitá podpora dostupnosti analytických metod pro rutinní stanovení koncentrací linezolidu v různých biologických materiálech (plazma, mozkomíšní mok ad.) v každodenní klinické praxi.

LITERATURA

- Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(11):835–864.
- Abdul-Aziz MH, Alfenaar JC, Bassetti M, et al. Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM); Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID); Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT); Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1127–1153.
- Lin B, Hu Y, Xu P, et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid. *Online. Front Public Health*. 2022;10:967311.
- SÚKL, Databáze léků, SPC linezolid [online] [cited 2025 Oct 27]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_

leci.html#.

- Bandin-Vilar E, García-Quintanilla L, Castro-Balado A, et al. A Review of Population Pharmacokinetic Analyses of Linezolid. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(6):789–817. Erratum in: *Clin Pharmacokinet*. 2023;62(9):1331.
- UpToDate. Lexidrug. Linezolid: Drug information. Topic 10283 Version 609.0. [online] [cited 2025 Oct 27].
- Cattaneo D, Gervasoni C, Cozzi V, et al. Therapeutic drug management of linezolid: a missed opportunity for clinicians? *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(6):728–731.
- Tsuji Y, Holford NHG, Kasai H, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(8):1758–1772.
- Cattaneo D, Marriott DJ, Gervasoni C. Hematological toxicities associated with linezolid therapy in adults: key findings and clinical considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2023;16(3):219–230.
- Pea F, Viale P, Cojutti P, et al. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(8):2034–2042.
- Al Qamari Z, Aljaffar AA, Alabdulal ZS, et al. Rapid Onset

- and Recovery Linezolid-Induced Thrombocytopenia: A Large-Sample, Single-Center Retrospective Cohort Study. *Drug Healthc Patient Saf*. 2024;16:43–49.
- Kawasuji H, Tsuji Y, Ogami C, et al. Proposal of initial and maintenance dosing regimens with linezolid for renal impairment patients. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2021;22(1):13.
 - Pea F, Cojutti PG, Baraloto M. 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*. 2017;121(4):303–308.
 - Zoller M, Maier B, Hornuss C, et al. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care*. 2014;18(4):R148.
 - Dong H, Wang X, Dong Y, et al. Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of linezolid in severely ill intensive care unit patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(4):296–300.
 - Dong H, Xie J, Wang T, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of linezolid for the treatment of staphylococcal infections in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(3):259–264.
 - Qin Y, Jiao Z, Ye YR, et al. Toward precision dosing of linezolid in critical ill patients: efficiency and risk of thrombocy-

topenia analysis by population PKPD modeling and simulations. *Eur J Pharmacol.* 2025;1002:177777.

18. Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(13):1129-1140.

19. Liu J, Pang Y, Li W, et al. Impact of hepatic impairment and renal failure on the pharmacokinetics of linezolid and its metabolites: contribution of hepatic metabolism and renal excretion. *Antimicrob Agents Chemother.* 2025;69(5):e0189224.

20. Gou J, Li Q, Fan N, et al. High accumulation of linezolid and its major metabolite in the serum of patients with hepatic and renal dysfunction is significantly associated with thrombocytopenia and anemia. *Microbiol Spectr.* 2025;13(7):e0249324.

21. Crass RL, Cojutti PG, Pai MP, et al. Reappraisal of Linezolid Dosing in Renal Impairment To Improve Safety. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(8):e00605-19.

22. Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, et al. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(9):2775-2780.

23. Zhang SH, Zhu ZY, Chen Z, et al. Population Pharmacokinetics and Dosage Optimization of Linezolid in Patients with Liver Dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(6):e00133-20.

24. SanFilippo S, Turgeon J, Michaud V, et al. The Association of Serotonin Toxicity with Combination Linezolid-Serotonergic Agent Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacy (Basel).* 2023;11(6):182.

25. Höhl R, Raschofer F, Kinzig M, et al. TDM Study Group. Underexposure of linezolid in critically ill patients with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): results from a monocentric study including blood samples from 52 patients. *Infection.* 2025 Nov 6.

26. Liu T, Yuan Y, Wang Ch, et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid and exploring optimal regimens and a toxicity-related nomogram in elderly patients: a multicentre, prospective, non-interventional study. *J Antimicrob Chemother.* 2024;79(8):1938-1950.

27. Xu Y, Yang X, Liang P, et al. Linezolid dose adjustment according to therapeutic drug monitoring helps reach the goal concentration in severe patients, and the oldest seniors benefit more. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):840.

28. Chen X, Yang L, Zhang Q, et al. Population pharmacokinetic model of linezolid and its metabolite PNU-142300 in elderly patients. *J Antimicrob Chemother.* 2025;80(11):3001-3010.

29. Závřelová A, Merdita S, Žák P, et al. Population Pharmacokinetic Model-Based Optimization of Linezolid Dosing in Hematooncological Patients With Suspected or Proven Gram-Positive Sepsis. *Clin Transl Sci.* 2025;18(9):e70346.