

# Behandling af infektioner forårsaget af vancomycinresistente enterokokker

Lars Christian Lund<sup>1</sup>, Barbara Juliane Holznecht<sup>2</sup> & Ulrik Stenz Justesen<sup>1</sup>



KLINISK  
PRAKSIS

## STATUSARTIKEL

1) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital  
2) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Herlev Hospital

Ugeskr Læger  
2018;180:V07170530

Vancomycinresistente enterokokker (VRE) er et hastigt voksende problem på de danske hospitaler. Antallet af patienter, hos hvem man har fundet VRE i kliniske prøver, er mere end ottefoldet i perioden 2012-2016 [1]. Incidensen steg drastisk i 2013, og stigningen er fortsat siden da [2] til 434 tilfælde i 2016. Infektioner med VRE medfører større mortalitet, længere indlæggelsesvarighed og øget risiko for recidiv end infektioner med vancomycinfølsomme enterokokker. Fund af VRE medfører langvarig isolation, hvilket kan forsinke udredningen og bidrage til de i forvejen øgede økonomiske omkostninger pr. indlæggelse [3]. Enterokokker er naturligt resistente over for mange antibiotikagrupper, de er nedsat følsomme over for penicillin, resistente over for cefalosporiner og lavresistente over for aminoglykosider. Ampicillin er førstevalg til behandling af enterokokinfektioner, hvis isolatet er følsomt for stoffet, men ampicillinresistens er efterhånden meget udbredt. I 2016 var 91,5% af danske *Enterococcus faecium*-bloddyrkningsisolater resistente [1]. Vancomycin er hjørnestenen i behandling af ampicillinresistente enterokokker, og derfor er behandlingsmulighederne yderst begrænsede, hvis bakterierne er blevet vancomycinresistente. Vi vil i denne artikel give et overblik over behandlingsmuligheder ved infektioner med VRE med vægt på ampicillin- og vancomycinresistente *E. faecium*, som er den dominerende type VRE i Danmark.

## GENERELT OM ENTEROKOKKER

Enterokokker er grampositive diplokokker, som har deres naturlige reservoir i tarmen. Der findes mere end 50 arter, men *E. faecalis* og *E. faecium* er de klinisk mest relevante. *E. faecalis* er mere virulent end *E. faecium* og er

en hyppig årsag til samfundserhvervede urinvejsinfektioner (UVI), abdominale infektioner og infektiøs endokarditis. Den kan også være årsag til nosokomielle infektioner, hvor der ud over de ovennævnte foci ses fremmedlegemeassocierede infektioner som infektion ved et centralt venekateter (CVK) eller en ledprotese [4]. *E. faecium* ses først og fremmest ved nosokomielle infektioner hos i forvejen svækkede patienter. Der er tale om de samme foci, som nævnt for *E. faecalis*. Infektiøs endokarditis med *E. faecium* ses dog sjældent [4].

## ANTIBIOTIKARESISTENS HOS ENTEROKOKKER

Enterokokker er naturligt nedsat følsomme over for penicillin og aminoglykosider, mens de er ampicillinfølsomme. Som regel har *E. faecium* dog erhvervet resistens over for ampicillin [1]. Både *E. faecalis* og *E. faecium* er naturligt følsomme over for vancomycin, men kan erhverve resistens over for dette antibiotikum.

Resistens formidles af såkaldte *van*-gener, der ændrer peptidoglykanens aminosyresammensætning, hvilket nedsætter vancomycins affinitet over for molekylet [5]. Erhvervede *van*-gener ligger typisk på mobile genetiske elementer, transposoner og plasmider, hvilket gør horisontal genoverførsel mulig [6].

## ANTIBIOTISK BEHANDLING AF INFEKTIONER FORÅRSAGET AF VANCOMYCINRESISTENTE ENTEROKOKKER

### Indikationsstilling for antibiotisk behandling

Når VRE bliver fundet i screeningsprøver (rektalpodning), er det udtryk for bærertilstand og ikke indikation for antibiotisk behandling. I kliniske prøver bliver VRE hyppigst isoleret fra urinvejene, men kun en lille del af dem skyldes en klinisk betydende urinvejsinfektion, som kræver antibiotisk behandling [7]. Fund af VRE i kliniske prøver kræver altid en kritisk vurdering af fundets kliniske betydning. F.eks. kan fund af VRE i prøver fra perkutane dræn være udtryk for drænkolonisering snarere end behandlingskrævende infektion. Andre behandlingsbehov end antibiotika, f.eks. kirurgisk fokus-sanering, bør ligeledes vurderes.

### UKOMPLICERET URINVEJSINFEKTION

En ukompliceret cystitis, hvor der ved mikrobiologisk prøvetagning er påvist ampicillinresistente VRE, skal fortrinsvis behandles, når der foreligger mikrobiologisk

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Incidensen af infektioner med vancomycinresistente enterokokker (VRE) er stigende internationalt og i Danmark, hvilket kræver viden om korrekt behandling i mange forskellige kliniske specialer.
- ▶ Til behandling af ukompliceret cystitis med ampicillinresistente VRE er ciprofloxacin og nitrofurantoin førstevalg, hvis isolatet er følsomt, og er dette ikke tilfældet, kan daptomycin eller linezolid anvendes.
- ▶ Til behandling af bakteriemæmi og andre alvorlige infektioner med VRE anbefales linezolid, højdosis daptomycin eller et kombinationsregime, valg af behandlingsregime er en specialistopgave og bør ske i samråd med den lokale klinisk mikrobiologiske afdeling.

resistensbestemmelse. Behandlingsmulighederne er følgende:

### Ciprofloxacin

Ciprofloxacin tilhører stofgruppen af fluorquinolonerne og bruges i Danmark kun som andetvalg til behandling af ukomplicerede urinvejsinfektioner. Det bruges traditionelt ikke til behandling af enterokokker. Den europæiske komité for resistensbestemmelse, EUCAST, har i 2014 udgivet retningslinjer til resistensbestemmelse af enterokokker ved ukomplicerede urinvejsinfektioner [8], hvori man tager højde for stofets høje koncentration i urinen. Der er kun få studier, hvor man har dokumenteret den kliniske effekt af denne behandling. Disse omhandler udelukkende *E. faecalis* og ikke *E. faecium* [9].

### Nitrofurantoin

Efter peroral indtagelse bliver nitrofurantoin hurtigt udskilt via nyrerne og opnår derfor kun lave serum-, men høje urinkoncentrationer. Dermed er det ikke egnet til patienter med nedsat nyrefunktion. Nitrofurantoin er tidligere blevet anbefalet til behandling af ukompliceret UVI med VRE [10, 11]. I EUCAST anbefaler man ikke at resistensbestemme *E. faecium* over for nitrofurantoin [8]. Dette skyldes, at nitrofurantoin's minimale inhibitoriske koncentration for *E. faecium* er høj, og den kliniske effekt usikker. Nitrofurantoinbehandling kan forsøges, men den kliniske effekt må følges nøje, da effekten af denne behandling ved cystitis udløst af VRE kun er beskrevet kasuistisk [12].

### ANBEFALINGER

Ved fund af ampicillinfølsomme VRE er ampicillin førstevalg, men ampicillin vil i praksis sjældent kunne anvendes grundet den høje forekomst af resistens blandt VRE. Ved ampicillinresistens anbefales behandling med ciprofloxacin, da der foreligger bedre dokumentation for ciprofloxacin's end for nitrofurantoin's effekt på *E. faecium* [9]. Er behandling med ciprofloxacin ikke en mulighed, kan behandling med nitrofurantoin forsøges. Internationalt anbefales også behandling med peroralt givet fosfomycin [10, 13], men dette antibiotikum er ikke tilgængeligt i Danmark. Resistens over for ciprofloxacin og nitrofurantoin er udbredt blandt VRE, således at behandlingen kun kan iværksættes, hvis isolatet ved resistensbestemmelse er fundet følsomt over for stoffet. Hvis resistensbestemmelsen tyder på, at isolatet hverken er ciprofloxacin- eller nitrofurantoinfølsomt, kan der behandles med linezolid eller daptomycin. Daptomycin udskilles i højere grad end linezolid i urinen, og hvis intravenøs behandling er en mulighed, er daptomycin at foretrække. Peroralt givet linezolid kan anvendes, hvis intravenøs behandling ikke er mulig.

**TABEL 1**

Tilgængelige antibiotika til behandling af alvorlige infektioner med vancomycinresistente enterokokker.

Stofgruppe	Linezolid	Daptomycin	Tigecyclin
	Oxazolidinoner	Lipopeptidantibiotika	Glycicykliner
Baktericid/bakteriostatisk	Bakteriostatisk	Baktericid	Bakteriostatisk
Administrationsvej	Peroral eller intravenøs	Intravenøs	Intravenøs
Dosering, normal nyrefunktion	600 mg × 2 dgl.	4-12 mg/kg × 1 dgl. <sup>a</sup>	100 mg initialt, herefter 50 mg × 2 dgl.
Anbefalet maksimal behandlingsvarighed, dage	28	14	14
Pris, døgn dosis, DKK <sup>b</sup>	1.726	780	1.465

a) Afhængig af indikation, se tekst.

b) Ved intravenøs behandling (<http://pro.medicin.dk>), defineret døgn dosis for hhv. linezolid, daptomycin og tigecyclin: 1,2 g, 0,28 g og 0,1 g.

### BAKTERIÆMI OG ANDRE ALVORLIGE INFEKTIONER

De i Danmark tilgængelige antibiotika til behandling af alvorlige VRE-infektioner er følgende (Tabel 1):

#### Linezolid

Linezolid er et oxazolidinonantibiotikum, som virker bakteriostatisk på grampositive bakterier ved at hæmme proteinsyntesen. Linezolidbehandling kan resultere i knoglemarvsdepression, hvorfor der anbefales ugentlig kontrol af blodbilledet ved brug af stoffet. Der mangler kliniske studier af behandlingsvarighed i over 28 dage, hvorfor dette anbefales som den maksimale behandlingsvarighed [14]. Resistensudvikling over for linezolid er beskrevet i Danmark [1]. Linezolid har god penetration til centralnervesystemet (CNS) og er blevet brugt til behandling af CNS-infektioner med VRE [11, 13].

#### Daptomycin

Daptomycin er et lipopeptidantibiotikum, som virker baktericid på grampositive bakterier ved at svække den bakterielle cellevæg. Det er kun tilgængeligt som infusionsvæske og doseres afhængigt af indikation. Den indregistrerede dosering til behandling af *Staphylococcus aureus*-bakteriæmi er 6 mg/kg. I tidligere behandlingsstudier af VRE har man ofte anvendt denne dosis. Daptomycin kan udløse rabdomyolyse [15]. Derfor anbefales kontrol af kreatininaseniveauet, inden behandlingen påbegyndes, og ugentlig kontrol under behandlingsforløbet samt forsigtighed ved samtidig statinbehandling. Både in vitro-data og nye kliniske studier støtter højere dosering (8-12 mg/kg) til behandling af enterokokinfektioner [16, 17]. Disse studier viste, at højdosisbehandling ikke bevirkede hyppigere forhøjelse af kreatininaseniveauet [16, 18, 19], og denne bivirkning gav ikke anledning til skift af be-

TABEL 2

Oversigt over de fire metaanalyser, som er retrospektive kohortestudier med inklusionskriteriet: studier, hvor linezolid- og daptomycinbehandling til vancomycinresistente enterokokker-bakteriæmi sammenlignes med mortalitet som effektmål.

	Whang et al, 2013 [25]	Balli et al, 2014 [26]	Chuang et al, 2014 [27]	Zhao et al, 2016 [28] <sup>a</sup>
Studier inkluderet, n	9	10	13	11
Patienter inkluderet, total n	1.074	967	1.118	1.339
Overlap i de 4 inkluderede studier, n/n [reference]	8/9 [26] 9/9 [27] 5/9 [28]	8/10 [25] 10/10 [27] 4/10 [28]	9/13 [25] 10/13 [26] 7/13 [28]	5/11 [25] 4/11 [26] 7/11 [27]
Daptomycindosis, mg/kg: studier, n	Gennemsnit 5,5-6,1: 6 Ej rapporteret: 3	Median 5,5: 1 Median 6: 6 Ej rapporteret: 3	Gennemsnit 5,5-6,4: 5 Median 5,5-6: 3 Ej rapporteret: 5	Median 6-7,4: 11
Konklusion: oddsratio (95% konfidens-interval)	Ikke signifikant trend mod højere mortalitet ved daptomycinbehandling: 1,337 (0,996-1,795)	Daptomycin associeret med højere mortalitet end linezolid: 1,61 (1,08-2,4)	Daptomycin associeret med højere mortalitet end linezolid: 1,43 (1,09-1,86)	Ingen signifikant forskel i mortalitet mellem daptomycin- og linezolidbehandling: 1,07 (0,83-1,37)

a) Patienter behandlet med daptomycin < 6 mg/kg blev ekskluderet.

handling [18]. Især et nyligt publiceret, stort, retrospektivt kohortestudie fra USA skal fremhæves, idet man her fandt en nedsat mortalitet ved behandling af VRE-bakteriæmi med daptomycin i en dosering på  $\geq 10$  mg/kg i stedet for den tidligere anvendte dosering på  $< 10$  mg/kg [16]. For nuværende anbefales dosering på  $\geq 10$  mg/kg, som er højere end den indregistrerede dosis ved alvorlige enterokokinfektioner. Daptomycin inaktiveres af surfaktant i lungevæv og er således uegnet til behandling af pulmonale infektioner. De novo resistensudvikling under igangværende behandling med daptomycin er beskrevet [20, 21].

### Tigecyclin

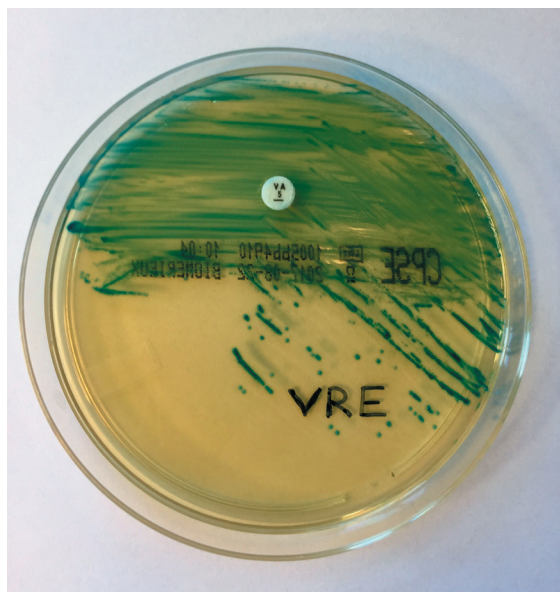
Tigecyclin er et glycylicyclinantibiotikum og et derivat af tetracyclin. Tigecyclin virker bakteriostatisk ved at

hæmme bakteriernes proteinsyntese igennem inhibition af den ribosomale 30S-subunit. Tigecyclin har, ligesom tetracycliner, en god vævspenetration. Dette er en fordel ved behandling af komplicerede intraabdominale infektioner og bløddelsinfektioner [22]. Tigecyclin frarådes til behandling af bakteriæmi, da der kun opnås lave serumkoncentrationer [23], og stoffet anbefales ikke som monoterapi til VRE-behandling.

### ANBEFALINGER

Valget af behandling ved VRE-bakteriæmi afhænger af den kliniske tilstand og det formodede infektionsfokus. Få antibiotika med effekt på VRE er tilgængelige og de novo-resistensudvikling er beskrevet for de to vigtigste [20, 21]: linezolid og daptomycin. Derfor bør kombinationsbehandling altid overvejes. I internationale retningslinjer anbefaler man ikke kategorisk kombinationsbehandling [11, 13, 24], og ved bakteriæmi med ukompliceret fokus kan antibiotisk monoterapi være tilstrækkelig. Eksempler på dette er bakteriæmi med udgangspunkt i et inficeret CVK eller et kateter *à demeure*, som er fjernet. De bedst undersøgte antibiotika til monoterapi ved VRE-bakteriæmi er linezolid og daptomycin (Tabel 2). Der foreligger fire metaanalyser [25-28], hvor man har sammenlignet effekten af daptomycin og linezolid til behandling af VRE-bakteriæmi. I metaanalyserne indgår der kun retrospektive studier med betydelig variation i dosering af daptomycin. I de første tre metaanalyser [25-27] fandt man en lavere mortalitet ved behandling med linezolid end ved behandling med daptomycin [26, 27] eller en tendens mod dette [25]. I den nyeste metaanalyse fandt man ingen signifikant forskel [28]. I sidstnævnte er der udelukkende inkluderet studier med daptomycindosis på  $\geq 6$  mg/kg legemsvægt, og derudover er der inkluderet det hidtil største retrospektive kohortestudie, hvor man fandt en signifi-

*VanA* *Enterococcus faecium* på kromogenagar. Bemærk manglende hæmning af vækst omkring fem mikrogram vancomycin-disk.



kant reduceret mortalitet ved behandling med daptomycin [29].

For nuværende må det derfor konkluderes, at der ikke kan gives en klar anbefaling om at foretrække enten linezolid eller daptomycin som førstevalgsbehandling.

Ved et kompliceret fokus eller påkrævet længerevarende antibiotisk behandling foreslås kombinationsbehandling. Eksempler på komplicerede infektioner er intraabdominale infektioner, knogle- og ledprotesefektioner samt infektiøs endokarditis. Klinisk praksis i Danmark er at behandle alvorlige VRE-infektioner med både linezolid og daptomycin, men afhængig af fokus og resistensbestemmelse kan forskellige kombinationer komme på tale (Figur 1). Der består stadigvæk et stort behov for afklarende studier mhp. valg af antibiotika til komplicerede infektioner med VRE. Nyere studier [29] tyder på, at daptomycin kunne være at foretrække frem for linezolid. In vitro-forsøg har vist en synergistisk effekt ved kombination af daptomycin med betalaktamantibiotika [21]. Allerede i dag nævnes dette regime ved behandling af VRE-endokarditis [30], men kliniske studier savnes.

## KONKLUSION

VRE er et hurtigt voksende problem i Danmark og internationalt. Anbefalinger til antibiotisk behandling bygger på retrospektive studier, caseserier og klinisk erfaring. Vi præsenterer i denne artikel et forslag til behandlingsanbefalinger ved VRE-infektioner. Til behandling af ukompliceret cystitis anbefales ciprofloxacin eller nitrofurantoin, såfremt isolatet er følsomt. Hjørnестenen til behandling af alvorlige infektioner er linezolid og højdosis daptomycin. Samtidig anbefales kontakt til den lokale mikrobiologiske afdeling om valg af behandling.

## SUMMARY

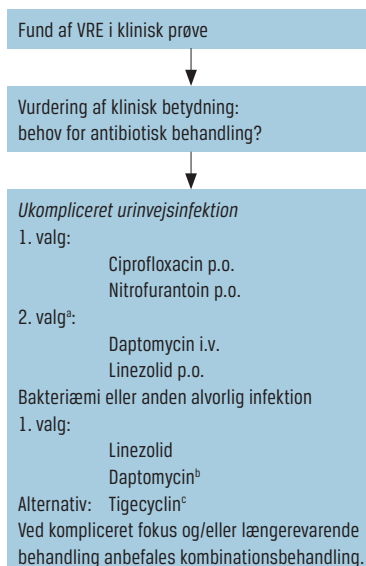
Lars Christian Lund, Barbara Juliane Holzknrecht & Ulrik Stenz Justesen:

Treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections  
Ugeskr Læger 2018;180:V07170530

Vancomycin-resistant enterococci (VRE) are a growing healthcare concern, and since 2012 the incidence has increased eightfold in Denmark. Treatment options for infections with ampicillin-resistant VRE are sparse, and there are no Danish guidelines concerning this topic. For treatment of uncomplicated VRE urinary tract infections, ciprofloxacin or nitrofurantoin can be used. The mainstay of treatment of bacteraemia and other severe infections caused by VRE is linezolid or high-dose daptomycin. Combination treatment is recommended for complicated infections and/or prolonged therapy.

## FIGUR 1

Behandlingsmuligheder ved infektioner med vancomycinresistente enterokokker (VRE).



- a) Anvendes ved påvist resistens over for ciprofloxacin og nitrofurantoin.  
b) Dosering 10 mg/kg × 1 anbefales, se tekst. Kan kombineres med gentamicin, hvis isolatet ikke har erhvervet højresistens for aminoglykosider [11, 14]. Ikke til pneumoni.  
c) Især til abdominale infektioner.

**KORRESPONDANCE:** Lars Christian Lund. Email: lcl@posteo.dk

**ANTAGET:** 6. december 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 16. april 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- DANMAP 2016 – use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. [www.danmap.org](http://www.danmap.org) (25. nov 2017).
- Hammerum AM, Baig S, Kamel Y et al. Emergence of vanA Enterococcus faecium in Denmark, 2005-15. *J Antimicrob Chemother* 2017;72: 2184-90.
- Chiang H-Y, Perencevich EN, Nair R et al. Incidence and outcomes associated with infections caused by vancomycin-resistant enterococci in the United States: systematic literature review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38:203-15.
- Pinholt M, Østergaard C, Arpi M et al. Incidence, clinical characteristics and 30-day mortality of enterococcal bacteraemia in Denmark 2006-2009: a population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:145-51.
- Faron ML, Ledeboer NA, Buchan BW. Resistance mechanisms, epidemiology, and approaches to screening for vancomycin-resistant enterococcus in the health care setting. *J Clin Microbiol* 2016;54:2436-47.
- Arthur M, Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37: 1563-71.
- Wong AH, Wenzel RP, Edmond MB. Epidemiology of bacteriuria caused by vancomycin-resistant enterococci – a retrospective study. *Am J Infect Control* 2000;28:277-81.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 7.1. [www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_7.1\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_7.1_Breakpoint_Tables.pdf) (8. jul 2017).
- Ekelund O, Kahlmeter G. Is there a role for the fluoroquinolones in the treatment of enterococcal urinary tract infections? [www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Consultation/FQ\\_and\\_enterococci\\_from\\_UTI\\_consultation\\_March\\_2013SC.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/FQ_and_enterococci_from_UTI_consultation_March_2013SC.pdf) (7. jul 2017).
- Heintz BH, Hallilovic J, Christensen CL. Vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2010;30:1136-49.

11. Arias CA, Contreras GA, Murray BE. Management of multidrug-resistant enterococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:555-62.
12. Panesso D, Ospina S, Robledo J et al. First characterization of a cluster of VanA-type glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium*, Colombia. *Emerg Infect Dis* 2002;8:961-5.
13. O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist* 2015;8:217-30.
14. French G. Safety and tolerability of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:45ii-53ii.
15. Papadopoulos S, Ball AM, Liewer SE et al. Rhabdomyolysis during therapy with daptomycin. *Clin Infect Dis* 2006;42:e108-e110.
16. Britt NS, Potter EM, Patel N et al. Comparative effectiveness and safety of standard-, medium-, and high-dose daptomycin strategies for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia among veterans affairs patients. *Clin Infect Dis* 2017;64:605-13.
17. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Guidance document on use of daptomycin to treat enterococcal endocarditis. [www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/General\\_documents/EUCAST\\_daptomycin\\_guidance\\_note\\_20160924.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/EUCAST_daptomycin_guidance_note_20160924.pdf) (8. jul 2017).
18. Casapao AM, Kullar R, Davis SL et al. Multicenter study of high-dose daptomycin for treatment of enterococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:4190-6.
19. Kullar R, Davis SL, Levine DP et al. High-dose daptomycin for treatment of complicated gram-positive infections: a large, multicenter, retrospective study. *Pharmacotherapy* 2011;31:527-36.
20. Egli A, Schmid H, Kuenzli E et al. Association of daptomycin use with resistance development in *Enterococcus faecium* bacteraemia - a 7-year individual and population-based analysis. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:118.e1-118.e7.
21. Munita JM, Murray BE, Arias CA. Daptomycin for the treatment of bacteraemia due to vancomycin-resistant enterococci. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44:387-95.
22. Scheetz MH, Reddy P, Nicolau DP et al. Peritoneal fluid penetration of tigecycline. *Ann Pharmacother* 2006;40:2064-7.
23. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline. *Clin Infect Dis* 2005;41:S333-S340.
24. Mutters NT, Werner G, Tacconelli E et al. Vancomycin-resistente Enterokokken: welche Therapieoptionen gibt es? *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140:42-5.
25. Whang DW, Miller LG, Partain NM et al. Systematic review and meta-analysis of linezolid and daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5013-8.
26. Balli EP, Venetis CA, Miyakis S. Systematic review and meta-analysis of linezolid versus daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:734-9.
27. Chuang Y-C, Wang J-T, Lin H-Y et al. Daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2014;14:687.
28. Zhao M, Liang L, Ji L et al. Similar efficacy and safety of daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2016;48:231-8.
29. Britt NS, Potter EM, Patel N et al. Comparison of the effectiveness and safety of linezolid and daptomycin in vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection: a national cohort study of veterans affairs patients. *Clin Infect Dis* 2015;61:871-8.
30. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1435-86.