

Olgular Eşliğinde Dirençli İnfeksiyonların Yönetimi Gram-Pozitif Bakteriler

Dr. Serap Şimşek Yavuz
Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve
Damar Cerrahisi Hastanesi

Sunum Planı

- Gram-pozitif dirençli infeksiyon sorununun boyutu
- Dirençli stafilokok infeksiyonlarında, mikroorganizmaların ve antimikrobiyal duyarlılıklarının tanımlanmasındaki sorunlar
- Komplike MRSA bakteriyemilerinin tedavisi

SEGKDCH 2008-2013 (Toplam 1500 hastane infeksiyonunda etkenler)

Etken adı (dirençli %)	Toplam içindeki % (sayı) 2010
<i>Acinetobacter baumannii</i> KD (%70)	20,5 14 (215)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KD (%24)	16,1 3,8 (58)
Koagülaz-negatif stafilokoklar KNMRS (%80)	10,5 8,4 (132)
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA (%29)	12 4,5 (73)
<i>E. coli</i> ESBL pozitif (%50)	9,2 4,6 (69)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL pozitif (%50)	10,6 8,4 (80)
<i>Enterococcus spp.</i> VRE (%0)	1,6 0 (0)
<i>Corynebacterium spp. (striatum)</i> PDİ (%100)	0,9 (14) 0,9 (14)

Dirençli Gram Pozitif Koklar / Siyami Ersek

- 2000-2012 yıllarında izlenmiş 313 infektif endokardit olgusu
 - 63 *S.aureus*
 - 6 MRSA (Toplamda %1.9, toplum kökenlide %0)
 - 60 Streptokok
 - 0 penisiline dirençli
 - 54 KNS
 - 30 MRKNS (Toplamda %10, toplum kökenlide %6)
 - 21 enterokok
 - 0 VRE (%0)

UHESKB 2010 Etkenler (Toplam 43.811 hastane infeksiyonu/ 165.286 etken)

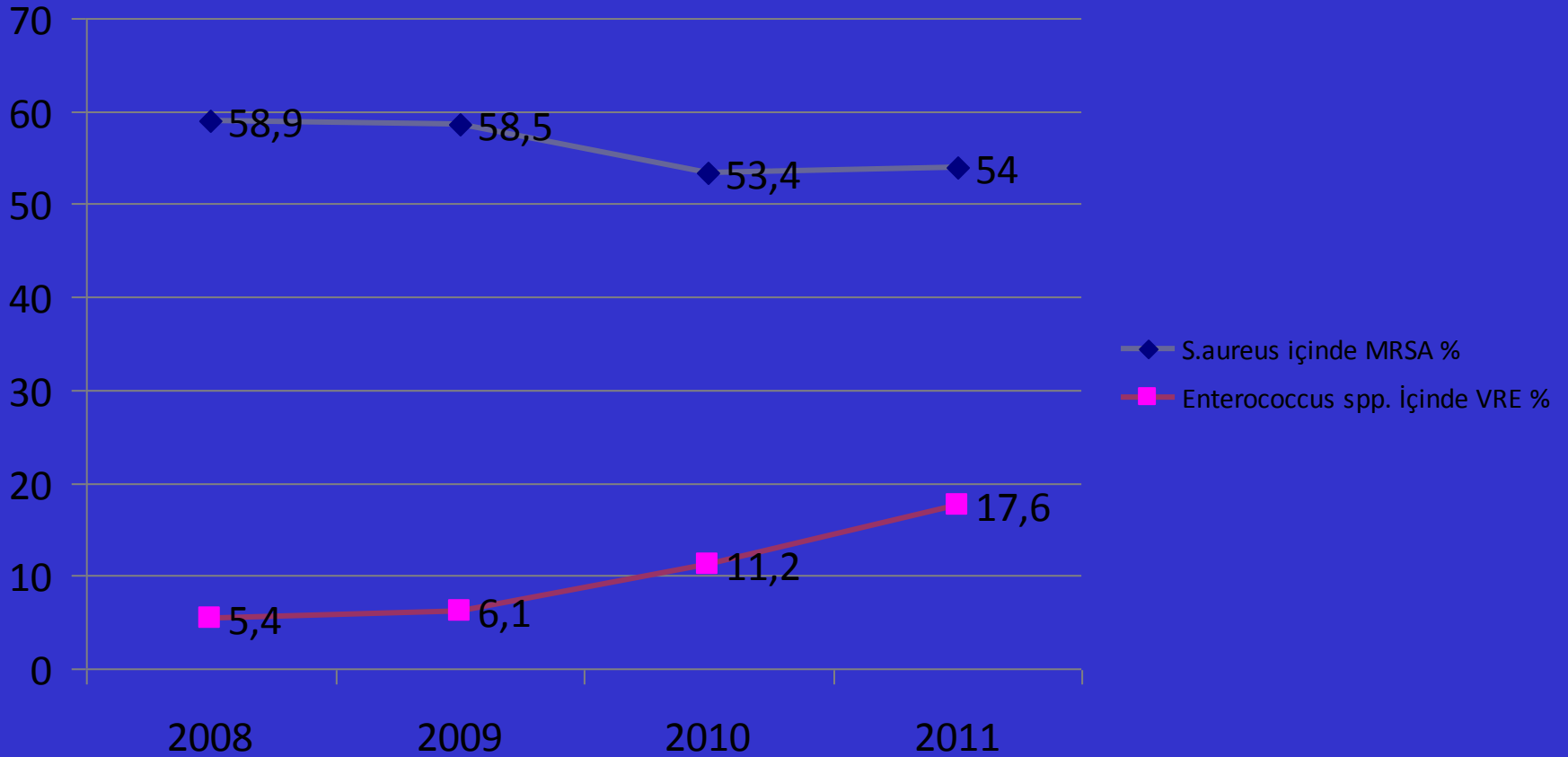
Etken adı	Toplam içindeki % (sayı) 2010
<i>Escherichia coli</i> ESBL pozitif (%40)	15 6 (9917)
<i>Acinetobacter baumannii</i> KD (%69)	14,6 10 (16.528)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KD (%31.1)	12,1 3,8 (6277)
Koagülaz-negatif Stafilokoklar KNMRS (%73)	8,9 6,5 (10743)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL pozitif (%45.8)	7,5 3,4 (5619)
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA (%53.4)	7,3 3,8 (6273)
<i>Enterococcus spp.</i> VRE (%11.2)	5,9 0,7 (1157)



Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Kontrol Birimi

UHESKB

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı



2011 verileri yayımlanmamış ham verilerdir.

NHSN ANNUAL UPDATE

Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007

Pathogen	Overall ^a	
	No. (%) of pathogenic isolates	Rank
CoNS	5,178 (15.3)	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,913 (14.5)	2
<i>Enterococcus</i> species		3
<i>E. faecalis</i>	1,177 (3.5)	
<i>E. faecium</i>	1,888 (5.6)	
NOS	1,028 (3.0)	
<i>Candida</i> species		4
<i>C. albicans</i>	2,295 (6.8)	
Other <i>Candida</i> spp. or NOS	1,333 (3.9)	
<i>Escherichia coli</i>	3,264 (9.6)	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,664 (7.9)	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,956 (5.8)	7
<i>Enterobacter</i> species	1,624 (4.8)	8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	902 (2.7)	9
<i>Klebsiella oxytoca</i>	359 (1.1)	10
Other	5,267 (15.6)	
Total	33,848 (100)	

% 56 MRSA
% 33 VRE



Surveillance of healthcare-associated infections in Europe

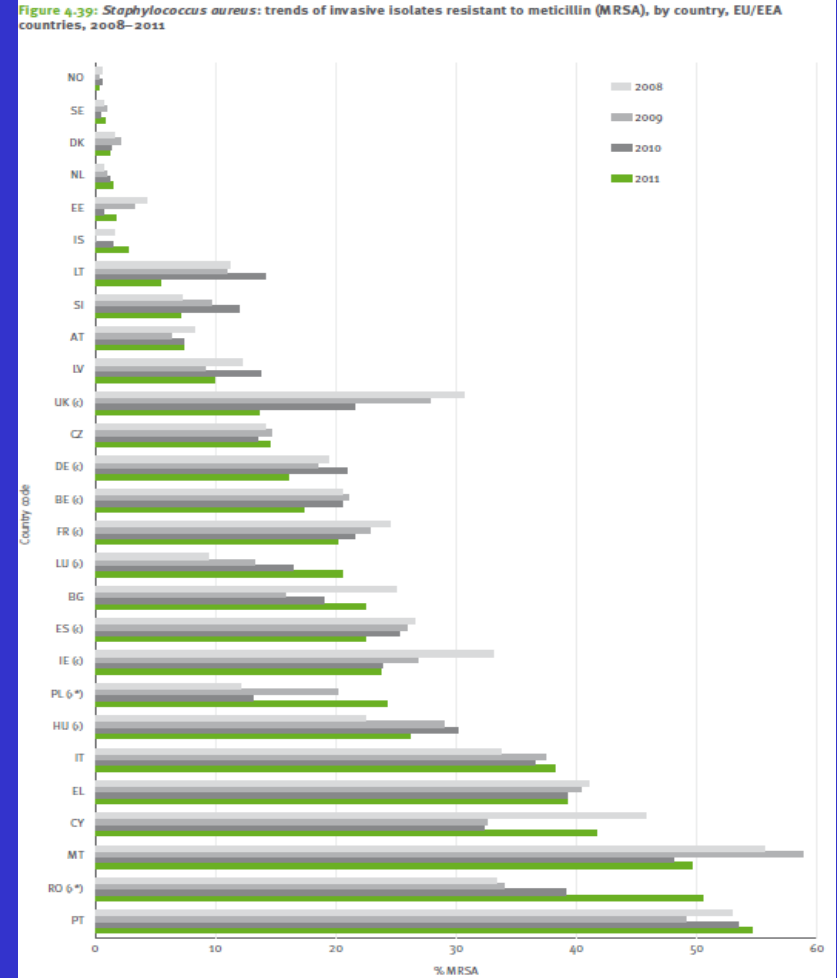
2007

Table 45: Relative frequency of microorganisms most frequently isolated in ICU-acquired bloodstream infections (level 1 and level 2 surveillance combined) by day of onset after admission to the ICU, 2007

Microorganism	Day of onset infection				Percentage of total
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	
Coagulase-negative staphylococci (%)	23.7	29.9	30.4	28.3	28.7
<i>S. aureus</i> (%)	16.4	15.3	10.9	9.9	11.4
<i>Enterococcus</i> spp. (%)	7.3	8.7	10.9	12.6	11.2
<i>P. aeruginosa</i> (%)	4.9	5.6	6.3	12.0	9.0
<i>Candida</i> spp. (%)	6.9	6.4	7.8	7.5	7.4
<i>E. coli</i> (%)	12.6	9.7	7.2	6.1	7.4
<i>Klebsiella</i> spp. (%)	6.0	4.9	6.0	6.1	6.0
<i>Enterobacter</i> spp. (%)	4.9	3.1	7.4	5.1	5.6
<i>Acinetobacter</i> spp. (%)	2.7	2.9	3.0	2.8	2.9
<i>Serratia</i> spp. (%)	1.1	1.2	1.9	2.1	1.9
<i>Streptococcus</i> spp. (%)	4.4	3.7	1.0	0.7	1.4
<i>Proteus</i> spp. (%)	1.1	1.4	1.6	1.2	1.3
Other Enterobacteriaceae (%)	1.6	1.6	1.6	0.6	1.1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (%)	0.7	0.0	0.9	1.4	1.1
<i>Bacteroides</i> spp. (%)	0.4	2.1	0.7	0.8	0.9
<i>Citrobacter</i> spp. (%)	1.1	1.0	0.8	0.6	0.8
Gram-positive bacilli (%)	1.3	0.2	0.5	0.5	0.6

MRSA

- Avrupa ve ABD’de MRSA bakteriyemi oranları düşüyor.
- Ancak birçoğunda halen %20-30’un üzerinde



Johnson AP. JAC 2011; 66- S4: iv43-iv48

Landrum ML. JAMA. 2012;308(1):50-59

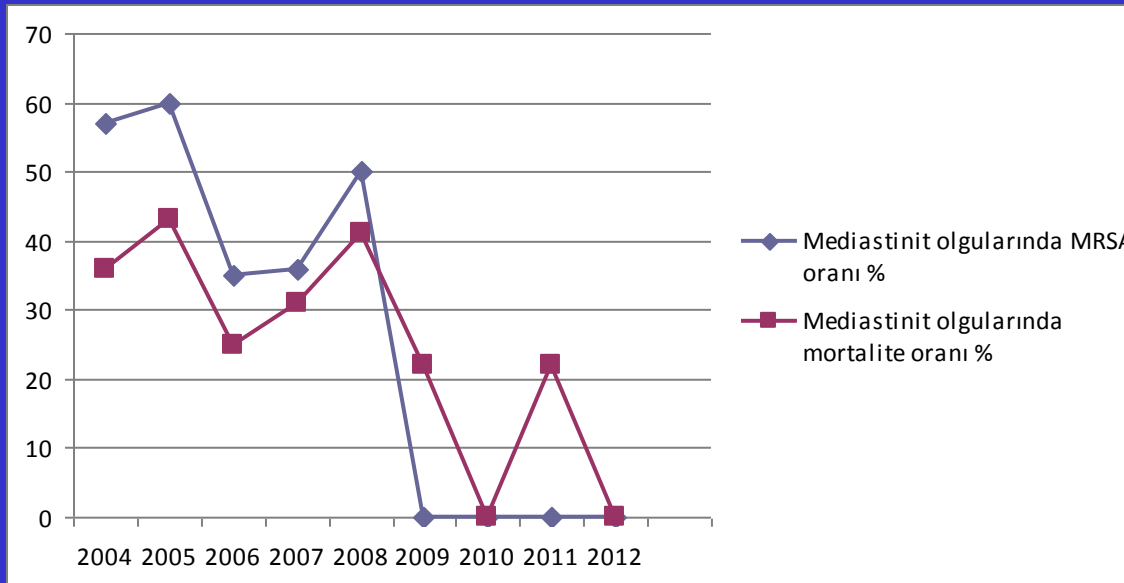
ECDC, EARRS 2011

MRSA ve MSSA Bakteriyemilerinde Mortaliteyi Karşılaştıran Çalışmalar

Type, place and period of study	Number of patients with <i>S. aureus</i> infection (% of MRSA cases)	Percentage mortality in MRSA patients	Percentage mortality in MSSA patients	Odds ratio/hazard ratio for MRSA-associated mortality (95% CI)	Reference
Single-centre, university hospital, Taiwan, 1990–2004	1,148 (74)	50% ^a	28% ^a	1.78 (1.3–2.44)	Wang <i>et al.</i> [12]
Single-centre, university hospital, Belgium, 1992–1998	85 (44.7)	64% ^b	24% ^b	1.93 (1.18–3.18)	Blot <i>et al.</i> [13]
Single-centre, teaching hospital, UK, 1995–2000	815 (46.9)	12% ^c	5% ^c	1.72 (0.92–3.20)	Melzer <i>et al.</i> [14]
Veterans affairs healthcare system, USA, 1995–2003	438 (44)	34% ^d	20% ^d	1.8 (1.2–3.0)	Shurland <i>et al.</i> [15]
Single-centre, university hospital, USA, 1996–2001	143 (38)	35% ^d	12% ^d	5.4 (1.5–18.7)	Reed SD <i>et al.</i> [16]
Single-centre, university hospital, France, 1997–1998	99 (30)	43% ^e	20% ^e	2.97 (1.12–7.88)	Talon <i>et al.</i> [17]
Single-centre, tertiary-care teaching hospital, USA, 1997–2000	348 (28)	23% ^f	20% ^f	1.2 (0.68–2.12)	Cosgrove SE <i>et al.</i> [18]
Multi-centre, Germany, 1997–2002	378 (25.1)	17% ^c	6% ^c	3.84 (1.51–10.2)	Gastmeier <i>et al.</i> [19]
Two centres, teaching hospital UK, 1997–2004	461 (50)	34% ^a	27% ^a	1.49 (0.99–2.26)	Wyllie <i>et al.</i> [8]
Single-centre, teaching hospital, USA, 1999–2001	353 (48)	31% ^a	15% ^a	1.4 (0.7–3.0)	Lodise <i>et al.</i> [20]
Single-centre, teaching hospital, Brazil, 2000–2001	111 (55)	55% ^a	25% ^a	2.52 (0.96–6.6)	Guilarde <i>et al.</i> [21]
Single-centre, university hospital, Taiwan, 2001–2006	215 (14)	10% ^a	13% ^a	0.73 (0.21–2.60)	Wang <i>et al.</i> [22]
Single-centre, university hospital, Belgium, 2002–2004	154 (43)	42% ^g	24% ^g	3.04 (1.15–8.04)	Libert <i>et al.</i> [23]
Single-centre, university hospital, Germany, 2002–2007	521 (13)	42% ^d	19% ^d	2.6 (1.4–4.9)	Rieg <i>et al.</i> [24]
Single-centre, tertiary care, USA, 2004–2005	68 (53)	47% ^h	19% ^h	5.1 (1.1–22.9) ⁱ	Malani <i>et al.</i> [25]

MRSA Mediastinitlerinde Mortalite

- Siyami Ersek'te 9 yılda izlenmiş 117 mediastinit olgusunda mortalite risk faktörlerinin analizi
 - MRSA'ya bağlı infeksiyon (OR 12.11, 95% CI 3.15-46.47);



Mediastinit olgularında 2004-2012 yılları arasında mortalite ve MRSA oranları.

Koagülaz-negatif Stafilokoklar

- Normal deri florasının üyesi
- İnfeksiyon etkeni olarak sıklığı artıyor
- Virulansları az
- Risk faktörleri
 - Yabancı cisim (biyofilm)
 - İmmün kompromize durum
- Metisilin direnci genellikle %80-85
 - *S.aureus*'takinden çok daha fazla heterotipik , yüksek düzey oksasilin direnci az, belirlenmesi sorunlu, MIC sınır değerleri daha düşüktür

Dirençli Gram-pozitifleri Tanımlamanın Önemi

- Olgu 1
 - 2007 yılında bir üniversite hastanesinden gönderilmiş hasta
 - RE, 60 yaş, erkek
 - 2.5 ay önce yapılmış AVR operasyonunu takiben gelişmiş infektif endokardit
 - Kan kültürlerinde üreyen köken MSSA olarak tanımlanmış
 - Bizde kan kültüründe üreyen köken metisiline dirençli *S.epidermidis*

Dirençli Gram-pozitifleri Tanımlamanın Önemi

- Olgu 2
 - 2012 yılında bir eğitim eğitim araştırma hastanesinden gönderilmiş hasta
 - HY, 23 yaş, erkek
 - Perkütan yapay pulmoner kapak implantasyonundan 1 ay sonra gelişen infektif endokardit
 - Kan kültürlerinde üreyen köken metisiline-duyarlı *Staphylococcus epidermidis* olarak tanımlanmış
 - Bizde belirlenmiş MIC değerleri
 - Oksasilin: 2 µg/ml (dirençli)
 - Vankomisin: 1 µg/ml (duyarlı)
 - Daptomisin: 0.25 µg/ml (duyarlı)

Stafilokoklarda Metisilin Direncinin Belirlenmesi

Tür	1µg oksasilin diski zon çapı		30µg sefoksitin diski zon çapı (mm)		Oksasilin MIC değerleri µg/ml	
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
<i>S.aureus</i> ve <i>S.lugdunensis</i>	≥13	≤10	≥22	≤21	≤2	≥4
Koagülaz-negatif stafilokok	ÖNERİLMEZ		≥25	≤24	≤0.25	≥0.5

CLSI M100-S21/2011

Olgu 3

- DK, 27 yaş, kadın, 50kg
- Yakınması: Ateş
- Öyküsü: 10 gündür ateşi var, 2 ay önce sezaryenle doğum yapmış, 2 gün hastanede yatmış.
- Dış merkezde 2 adet kan kültüründe MRSA üremiş, TTE'de mitral kapakta 10X0,7 mm vejetasyon belirlenmiş, bize sevk.

Olgu 3

- Üreyen köken atıldığı için alınamadı.
 - İE etkenleri en az 1 yıl saklanmalı
Hoën B. European Heart Journal 2009; 30: 2369–2413
- Vankomisin ve gentamisin başlanmış.
- MIC testleri yapılmamış
 - İE tedavisinde kullanılacak antimikrobiyalin MIC'i belirlenmeli
Gould FK. JAC 2012 ; 67:269-89

S.aureus'ta Vankomisin Duyarlılığının Belirlenmesi

- Disk difüzyon veya otomatize yöntemler azalmış duyarlılığı belirlemede yetersiz
- MIC belirlenmeli
 - BMD
 - Referans yöntem
 - E test
 - MIC değeri 0.5-1.5 kat dilüsyon daha yüksek
 - E test yöntemi ile belirlenmiş MIC değeri, tedavi başarısızlığını göstermede BMD'dan daha iyi
 - Daha güvenilir ve pratik

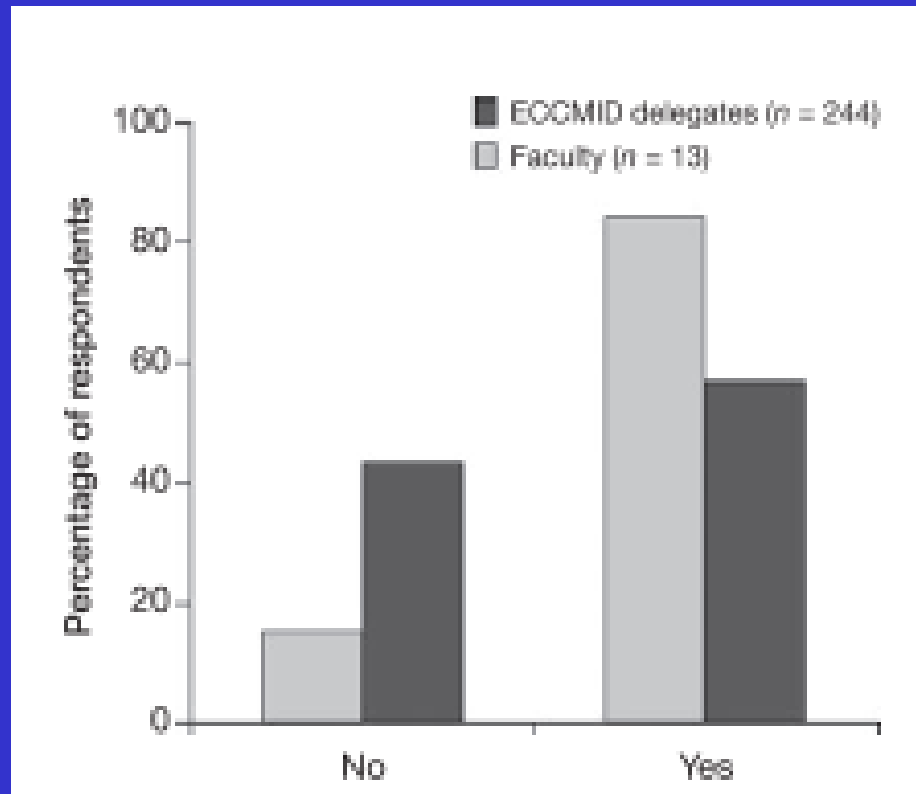
Stafilokoklarda Vankomisin Direncinin Belirlenmesi

Tür	Vankomisin diski zon çapı		Vankomisin MIC değerleri $\mu\text{g/ml}$		
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
<i>S.aureus</i> CLSI-2011 EUCAST-2013	ÖNERİLMEZ ÖNERİLMEZ		≤ 2 ≤ 2	4-8	≥ 16 >2
Koagülaz- negatif stafilokok CLSI-2011 EUCAST-2013	ÖNERİLMEZ ÖNERİLMEZ		≤ 4 ≤ 4	8-16	≥ 32 >4

Bir soru

- MRSA infeksiyonlarında tedavide kullanacağınız antibiyotiği belirlerken glikopeptid MIC'ini rutin olarak kullanıyor musunuz?

MRSA infeksiyonlarında tedavide kullanacağınız antibiyotiği belirlerken glikopeptid MIC'ini rutin olarak kullanıyor musunuz?



Dryden M. CMI 2010; 16 (S1): 3-30

Bir soru daha

- Doğrulanmış bir MRSA bakteriyemisinde (a) ilk seçenek (b) ikinci seçenek tedaviniz nedir?

Türkiye'de MRSA'ya Etkili İlaçlar ve Komplike Bakteriyemi/ Endokarditlerde Kullanımı

- Vankomisin
- Daptomisin
- Teikoplanin
 - Az veri var, vankomisinden kötü, önerilmez
- Linezolid
 - Bakteriyostatik, uzun süreli kullanımda myelosupresif etki
 - Önerilmez
- Tigesiklin
 - Serum konsantrasyonu hızla düştüğü için damar içi infeksiyonlarda önerilmez.
- Trimetoprim-sulfametaksazol
 - Vankomisinden kötü, önerilmez

Rivera AM. Mayo Clin Proc 2011; 86: 1230-42

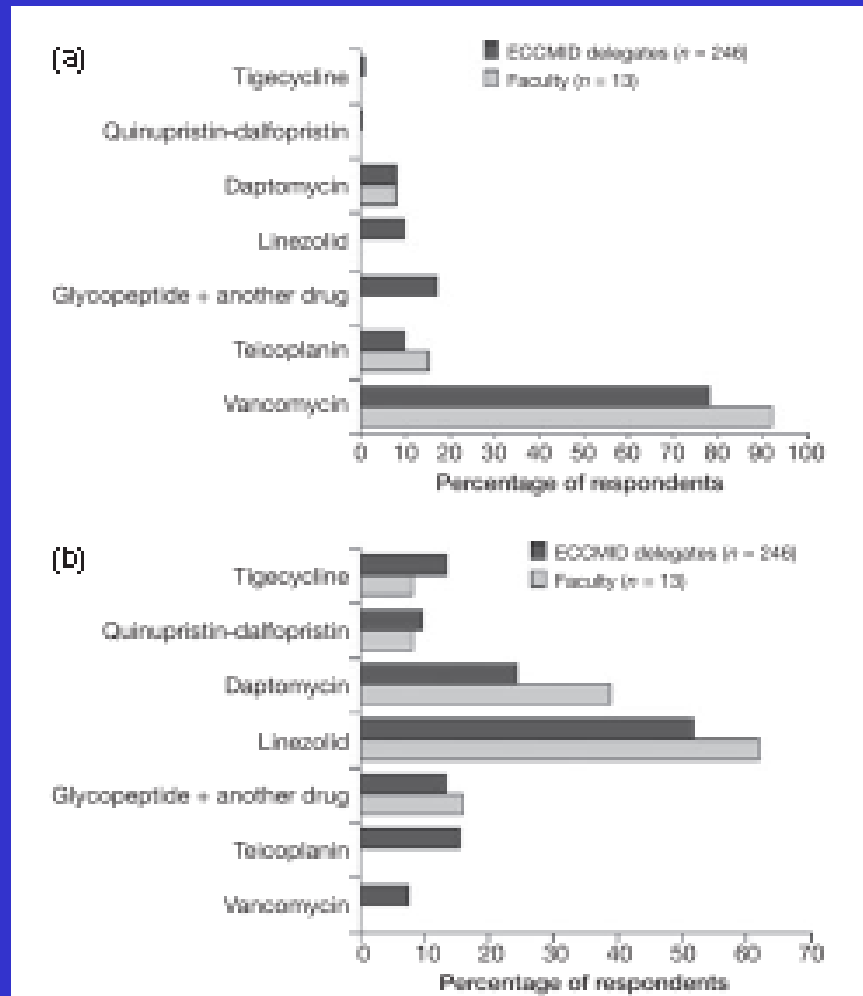
Garau J. CMI 2009; 15: 125-136

Svetitsky S. AAC 2009;53: 4069-4079

Murray RJ. Internal Med J 2005; 35: S25-S44.

Doğrulanmış bir MRSA bakteriyemisinde

(a) ilk seçenek
(b) ikinci seçenek tedaviniz nedir?



Vankomisin





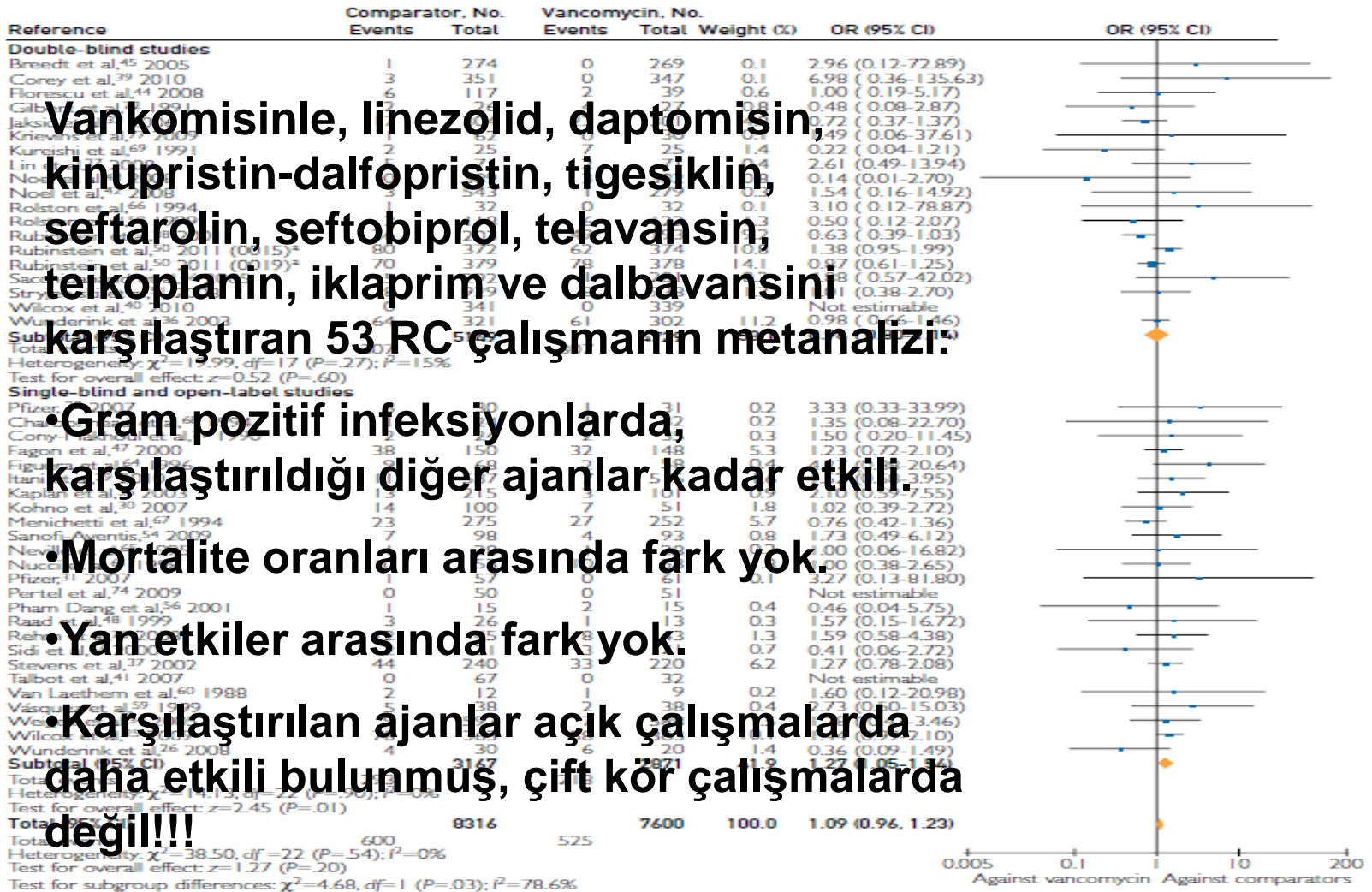
Vankomisin



Edmund Kornfeld

- Streptomyces orientalis'in (*Amycolatopsis orientalis*, *Nocardia orientalis*) ürettiđi bir madde
- 1953 yılında keşfedildi
- Vanquish (yenmek, alt etmek)
- 1980'den sonra yoğun kullanım
 - Patent hakkı bittiği için, diğer antimikrobiyallere yapılan **yoğun pazarlama çalışmalarını yapılmadı**
 - Gerçek bir klinik gereksinimle yerini kendisi buldu

Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Vancomycin for the Treatment of Patients With Gram-Positive Infections: Focus on the Study Design



Vankomisinle, linezolid, daptomisin, kinüpristin-dalfopristin, tigesiklin, seftarolin, seftobiprol, telavansin, teikoplanin, iklaprim ve dalbavansini karşılaştıran 53 RC çalışmanın metanalizi:

- Gram pozitif infeksiyonlarda, karşılaştırıldığı diğer ajanlar kadar etkili.
- Mortalite oranları arasında fark yok.
- Yan etkiler arasında fark yok.
- Karşılaştırılan ajanlar açık çalışmalarda daha etkili bulunmuş, çift kör çalışmalarda değil!!!

Vankomisine Direnç

- VRSA: Yok denilebilir
 - 2002'den beri 12 adet bildirildi
- VISA
 - ABD ve Avrupa'da %0.3'ün altında
- hVISA
 - Vankomisin MIC değeri orta duyarlılık aralığında bulunan alt popülasyon içeren, ancak tüm popülasyonunun MIC değeri duyarlı aralığında bulunan *S.aureus* suşu
 - Vankomisinle klinik başarısızlıktaki rolü?? Bildirimler var.
- MIC creep

Vardakas KZ. Mayo Clin Proc 2012;87: 349-63

Moise PA. Lancet Infect Dis 2009; 9: 617-24

Tenover FC. CID 2007; 44:1208–15

Bae IG. JID 2009; 200:1355–66

Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001–05

Gregory Steinkraus^{1*}, Roger White² and Lawrence Friedrich³

Table 1. MRSA MIC (mg/L) statistics and susceptibility 2001–05

Drug	Year	Geometric mean MIC	Modal MIC	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Vancomycin	2001	0.62	0.75	0.25–1.00	0.75	1.00
	2002	0.70	0.75	0.38–1.00	0.75	1.00
	2003	0.86	1.00	0.50–1.50	1.00	1.00
	2004	0.92	1.00	0.50–1.50	1.00	1.00
	2005	0.94	1.00	0.50–2.00	1.00	1.00

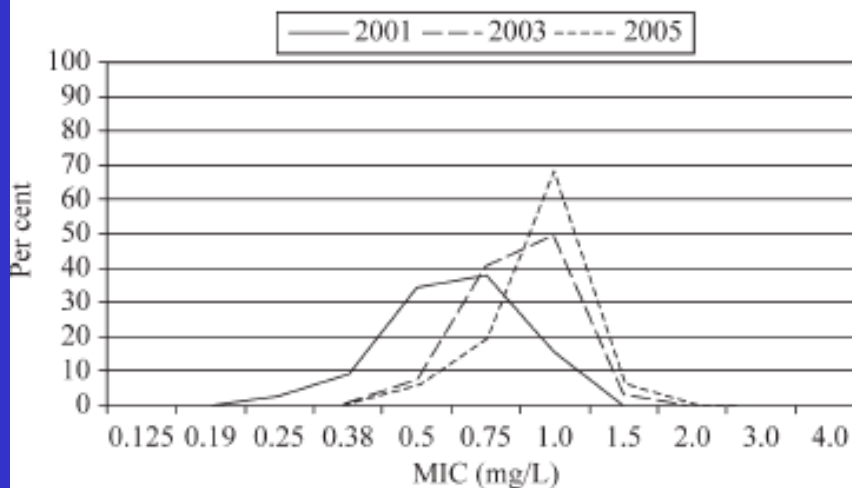
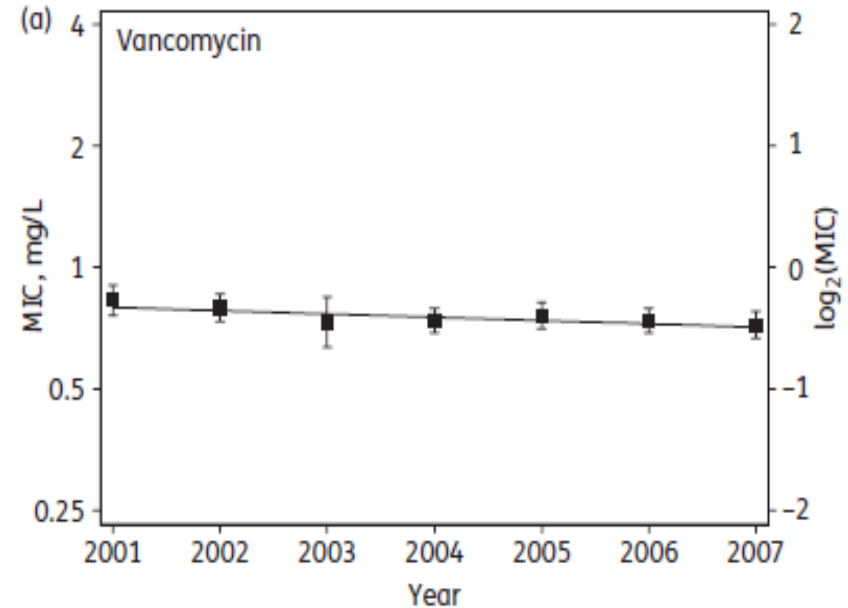
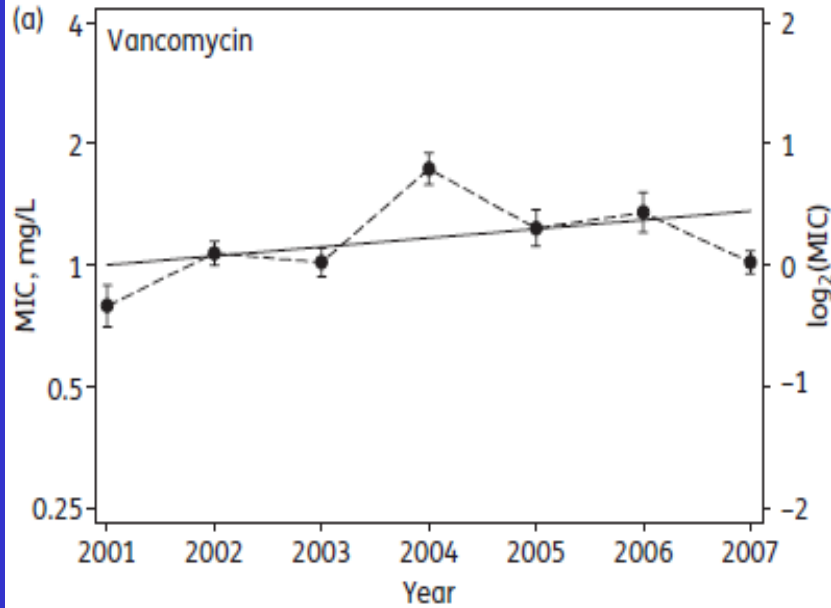


Figure 1. Vancomycin MIC population distribution 2001–05.

Lack of upward creep of glycopeptide MICs for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated in the UK and Ireland 2001–07

R. Reynolds^{1*}, R. Hope², M. Warner², A. P. MacGowan¹, D. M. Livermore^{2,3} and M. J. Ellington⁴ on behalf of the BSAC Extended Working Party on Resistance Surveillance†



İngiltere’de 2001-2007 arasında bakteriyemilerden izole edilmiş MRSA kökenlerinde, MIC testi aynı laboratuvar ve aynı yöntemle yeniden çalışılmış ve “MIC Creep” bulunmamış . Geçmiş verilerin kullanılması , yıllar arasında deneysel değişkenlerin olabilmesi nedeniyle yanlış yönlendirebilir. Kökenler aynı yöntemle, tek bir laboratuvarda kısa süre içinde test edilmeden “MIC Creep”ten söz edilmemeli.

Stafilokok Türlerinde Vankomisin MIC Değerleri /Türkiye

Organizma Yıl/köken sayısı	Araştırmacı	hVISA %	VISA %	Vankomisin		Teikoplanin	
				MIC 50	MIC90	MIC50	MIC90
MRSA							
1998/39	Sümbül M				1		2
1999 / 38	Öğünç D			0,125	0,5	0,125	2
2005 / 81	Nakipoğlu Y.	0	0 (T1.2)				
2005 /256	Sancak B.	18	0				
2007 / 92	Limoncu M	0	0				
2010 /390	Aktaş E		0	1	1		
2011 / 107	Kuşçu F.	0,9	0,9				
2011 / 21	Pelitli T			0,125	1	0,5	3
2011 / 67	Çelikkilek N			1	1,5	2	3
2012 / 51	Aksoy F			0,75	1		
2013 / 20	Siyami Ersek			0,5	1		

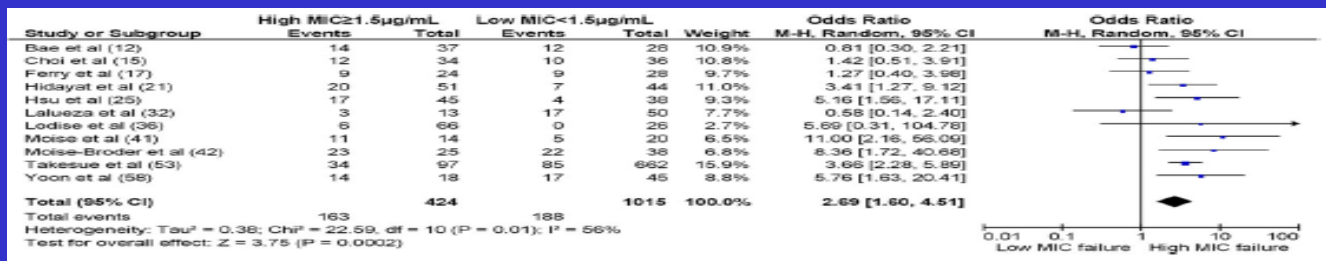
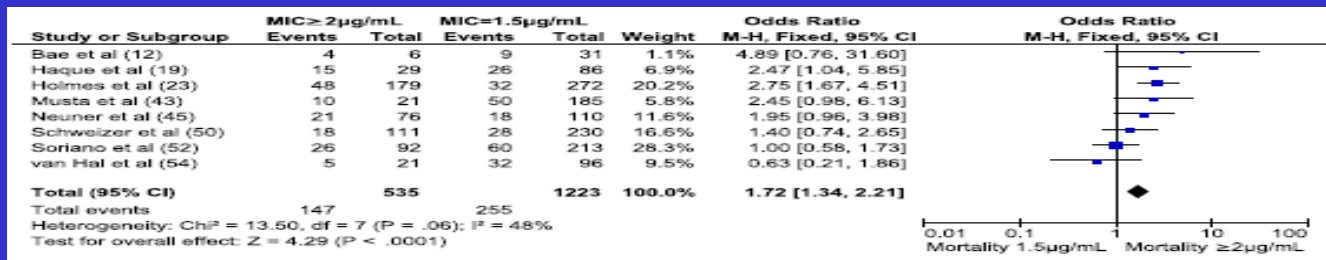
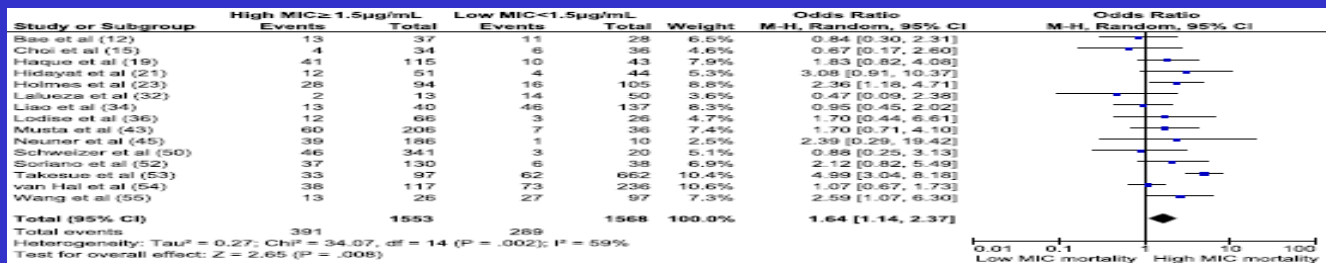
MRSA Vankomisin MIC'i ve Mortalite

- MRSA bakteriyemilerinde vankomisin MIC değeri ile vankomisin tedavi başarısızlığı arasında bağlantı olduğunu bildiren çalışmalar var
 - Özellikle vankomisin MIC değeri ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ ise

The Clinical Significance of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration in *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis

Clinical Infectious Diseases 2012;54:755-71

S. J. van Hal, T. P. Lodise, and D. L. Paterson



MRSA Vankomisin MIC'i ve Mortalite

- Optimal vankomisin seviyelerine ulaşamamak sorun olabilir
- AUC/MIC oranı >400'e ulaşırsa MRSA'ya karşı maksimal bakterisidal etkinlik sağlanıyor

Table 4. Overall Probability of Achieving an AUC/MIC Ratio of 400, by MIC Value, Versus the Probability of a Nephrotoxic Event

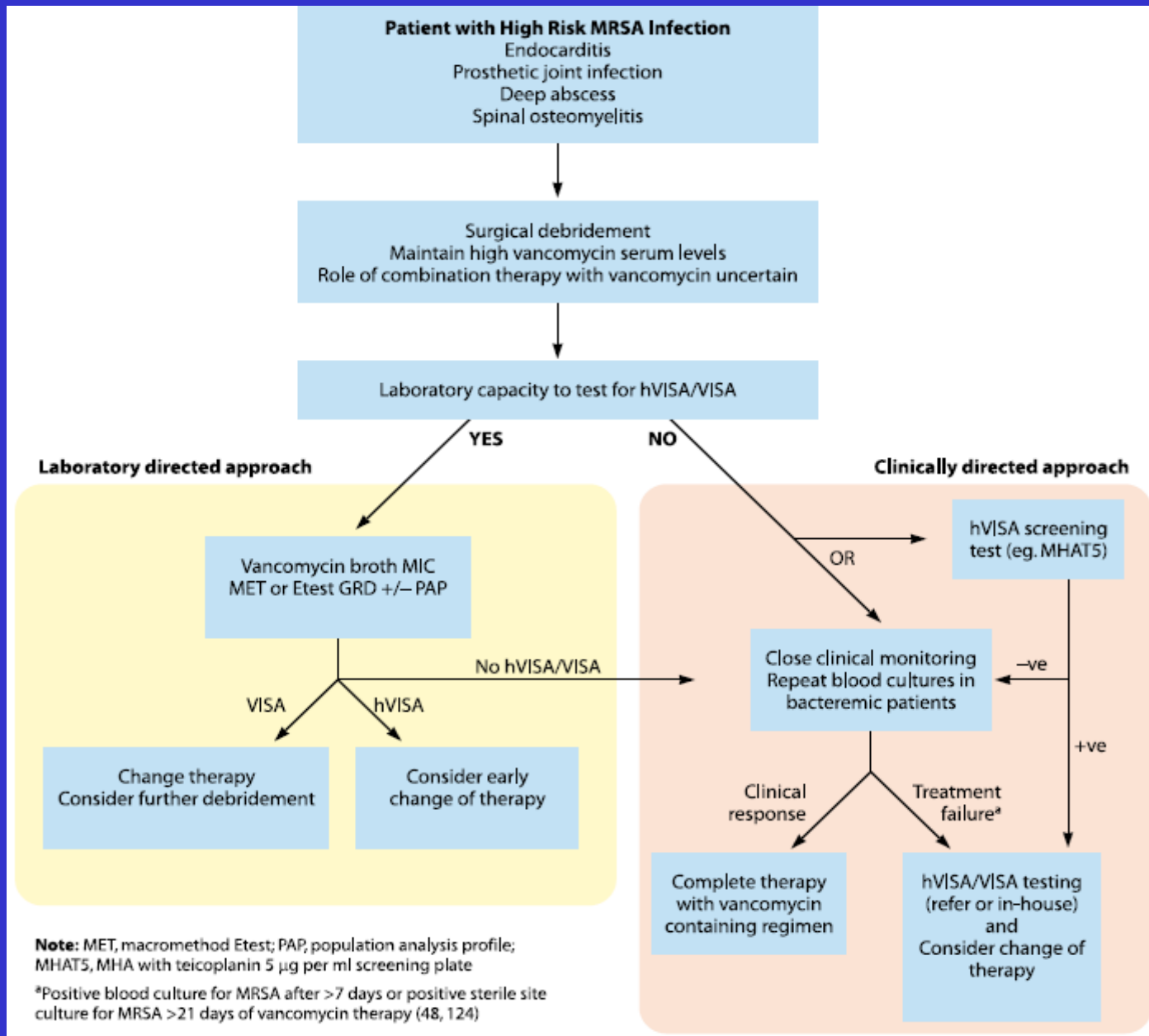
MIC value	AUC/MIC ratio \geq 400			Nephrotoxic event	
	0.5mg/L (%)	1.0mg/L (%)	2.0mg/L (%)	Non-ICU (%)	ICU (%)
500 mg IV Q12H	57	15	0.7	3	10
1000 mg IV Q12H	90	57	15	6	16
1500 mg IV Q12H	97	79	38	9	25
2000 mg IV Q12H	98	90	57	14	34

MRSA Vankomisin MIC'i ve Mortalite

- 3 yeni çalışma bu görüşü desteklemiyor.
 - Vankomisin tedavi başarısızlığı ve mortalite ile ilişkili faktörler
 - Ciddi infeksiyonlar (pnömoni, endokardit)
 - Hasta ile ilgili faktörler (yaş, ağır hastalık)
 - İlk başvuruda hastalığın ağırlığı
 - İlk tedavinin uygunsuzluğu
 - Vankomisin vadi seviyesi
 - Mikroorganizma genotipi
 - Vankomisin MIC'i mortalite ile ilişkili değil
- Beta laktamlarla tedavi edilmiş MSSA'da da klinik başarısızlık

Gasch O. CMI. 2012 Nov 22. doi: 10.1111/1469-0691.12108.
Forstner C. CMI 2013. DOI: 10.1111/1469-0691.12169
Walraven C. JAC 2011; 66: 2386–2392
Holmes NA. JID 2011; 204:340-7

MRSA İnfeksiyonlarının Yönetimi



Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children

Catherine Liu,¹ Arnold Bayer,^{3,5} Sara E. Cosgrove,⁶ Robert S. Daum,⁷ Scott K. Fridkin,⁸ Rachel J. Gorwitz,⁹ Sheldon L. Kaplan,¹⁰ Adolf W. Karchmer,¹¹ Donald P. Levine,¹² Barbara E. Murray,¹⁴ Michael J. Rybak,^{12,13} David A. Talan,^{4,5} and Henry F. Chambers^{1,2}

- Vankomisin MIC ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ ise, klinik yanıtı göre vankomisin devamina karar verilir (A-III).
 - Vankomisine klinik ve mikrobiyolojik yanıt varsa, yakın izleme devam edilebilir
 - Yeterli debridman yapılmasına ve infeksiyonun diğer odaklarının giderilmesine karşın vankomisine klinik veya mikrobiyolojik yanıt yoksa alternatif bir ajana geçilmeli
- Vankomisin MIC > 2 $\mu\text{g/ml}$ ise alternatif bir ajan kullanılmalı (A-III).

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children

Catherine Liu,¹ Arnold Bayer,^{3,5} Sara E. Cosgrove,⁶ Robert S. Daum,⁷ Scott K. Fridkin,⁸ Rachel J. Gorwitz,⁹ Sheldon L. Kaplan,¹⁰ Adolf W. Karchmer,¹¹ Donald P. Levine,¹² Barbara E. Murray,¹⁴ Michael J. Rybak,^{12,13} David A. Talan,^{4,5} and Henry F. Chambers¹²

Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists

Liu C. *CID* 2011;52:e18–e55

Rybak M. *Am J Health-Syst Pharm* 2009

- Vankomisin dozu ve seviyelerin izlemi
 - 2-3X15–20 mg/kg (her bir doz 2 gr'ı aşmamalı)
 - Ağır hastalıkta 25–30 mg/kg'lık bir yükleme dozu düşünülebilir
 - Ciddi infeksiyonlarda vadi seviyesinin 15–20µg/ml olması sağlanmalı
 - Vadi seviyesinin izlemi
 - Dördüncü dozdan önce bakılmalı (haftada bir/günlük)
 - 5 günden uzun süreli kullanacaklar
 - Nefrotoksisite riski yüksek hastalar
 - Böbrek fonksiyonları bozuk olanlar

Pharmacotherapy. 2012 Mar;32(3):195-201. doi: 10.1002/j.1875-9114.2011.01017.x.

Effects of targeting higher vancomycin trough levels on clinical outcomes and costs in a matched patient cohort.

Illar R, Davis SL, Taylor TN, Kave KS, Rybak MJ.

Anti-Infective Research Laboratory, Wayne State University, Detroit, Michigan 48201, USA.

Abstract

Pharmacotherapy. 2012 Sep;32(9):869.

Abstract

STUDY OBJECTIVE: To compare clinical outcomes and costs in patients treated with the new vancomycin guidelines recommending goal serum trough concentrations of 15-20 mg/L versus patients treated with vancomycin doses targeting trough concentrations 5-20 mg/L prior to the new guidelines.

SIGN: Retrospective quasi-experimental study.

SETTING: Urban level I trauma center.

PATIENTS: A total of 200 patients treated with vancomycin for at least 72 hours for confirmed, complicated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) bacteremia during one of two study phases relative to the implementation of the vancomycin dosing guidelines targeting serum trough concentrations of 15-20 mg/L: 2005-2007 (preperiod phase) and 2008-2010 (postperiod phase). One hundred patients in each phase were matched in a 1:1 ratio according to diagnosis, any concomitant nephrotoxic agents (e.g., aminoglycosides, colistin, acyclovir), and age ± 5 years.

MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS: Patients in the preperiod had significantly lower success rates with vancomycin than those in the postperiod (45% vs 60%, p=0.034). Median length of stay (LOS) was not significantly higher in patients in the preperiod versus postperiod (15 days vs 13.5 days; p=0.28), and patients in the preperiod received a longer median duration of vancomycin versus those in the postperiod (13 days vs 8.5 days; p<0.001). No statistically significant difference was noted in total hospital costs for patients treated with vancomycin during the preperiod versus the postperiod (\$32,754 vs \$17,709, p=0.147). However, total drug and monitoring costs of vancomycin were significantly higher for patients in the preperiod. Initial vancomycin trough levels were significantly lower in patients in the preperiod versus postperiod (12.3 mg/L vs 18 mg/L, p=0.02). Patients in the preperiod had lower rates of nephrotoxicity than those in the postperiod, although this difference was not statistically significant (15% vs 18%; p=0.85). Median (interquartile range) LOS was significantly longer in patients who developed nephrotoxicity compared with patients who did not develop nephrotoxicity (17 days [11.5-36.5 days] vs 10 days [9-24 days], p=0.017). Costs associated with measurement of serum creatinine concentrations and vancomycin trough levels as well as labor were significantly higher in patients who developed nephrotoxicity.

CONCLUSION: Higher vancomycin trough concentrations improved outcomes in patients with complicated MRSA bacteremia.

Save items

Add to Favorites

Related citations in PubMed

Effects of Targeting Higher Vancomycin Trough Levels on [Pharmacotherapy. 2012

Clinical outcomes and nephrotoxicity associated with [Expert Opin Drug Saf. 2010

High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant [Arch Intern Med. 2006

Review Vancomycin-associated nephrotoxicity [Int J Antimicrob Agents. 2011

Review Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave complication [Am J Med. 2010

See reviews...

See all...

Related information

Related Citations

Compound (MeSH Keyword)

Substance (MeSH Keyword)

Recent activity

Turn Off Clear

Effects[Title] AND targeting[Title]

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 17, 2006

VOL. 355 NO. 7

Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*

Vance G. Fowler, Jr., M.D., M.H.S., Helen W. Boucher, M.D., G. Ralph Corey, M.D., Elias Abrutyn, M.D.,

124 *S.aureus* bakteriyemili hastayı içeren ,
açık, randomize, kontrollü çalışma

Daptomisin grubunda mikrobiyolojik başarısızlık gelişen 19 hastanın 6'sında (5'iMRSA) daptomisine direnç gelişmiştir.

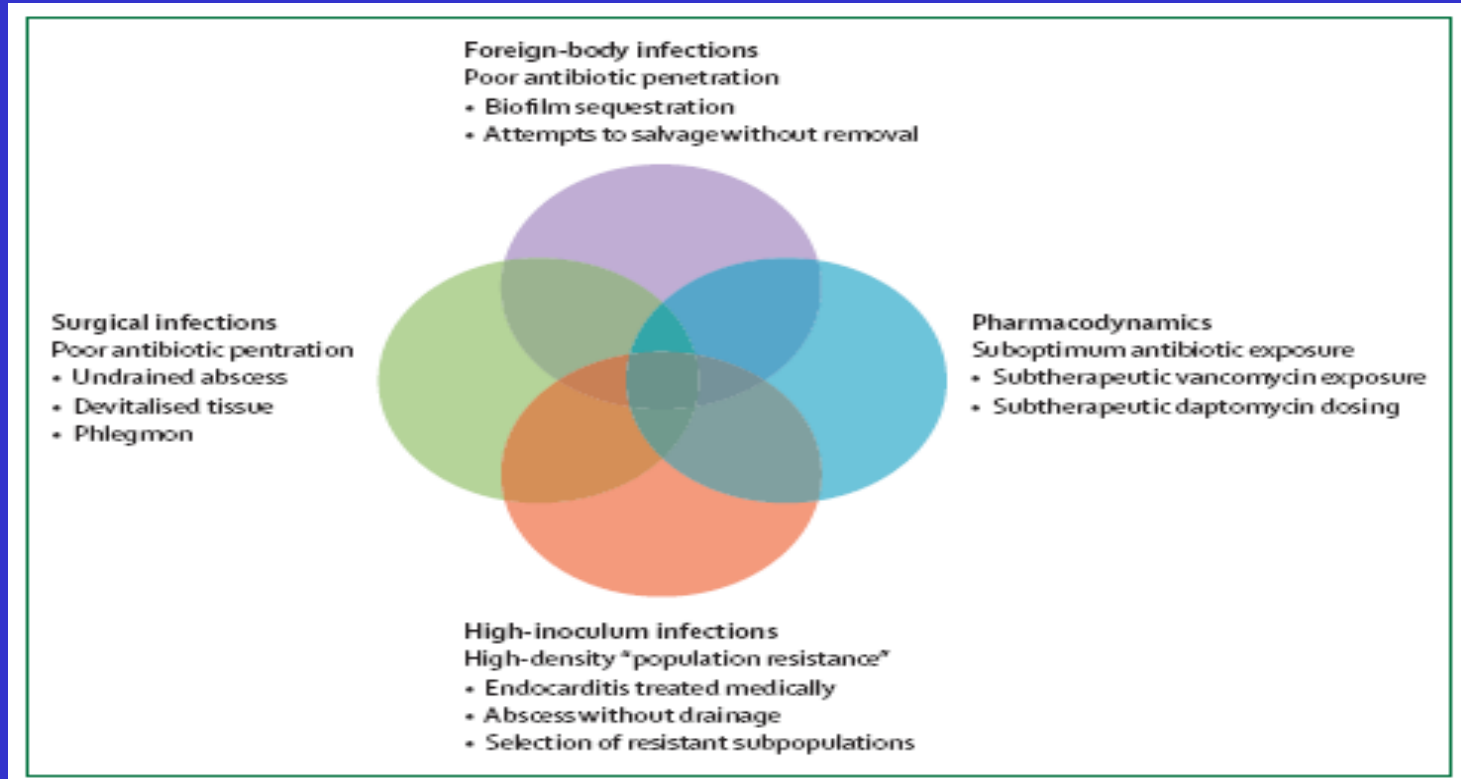
Table 2. Outcomes 42 Days after the End of Therapy, According to Prespecified Diagnostic Categories.

Criteria	Daptomycin	Standard Therapy	Absolute Difference in Success Rates
	no. of patients/total no. (%)		% (95% CI)*
Overall success (intention to treat)	53/124 (42.7)	48/122 (39.3)	3.4 (-8.9 to 15.7)
Overall success (modified intention to treat)	53/120 (44.2)	48/115 (41.7)†	2.4 (-10.2 to 15.1)
Success according to methicillin susceptibility of <i>Staphylococcus aureus</i> ‡			
MSSA	33/74 (44.6)	34/70 (48.6)	-4.0 (-20.3 to 12.3)
MRSA	20/45 (44.4)	14/44 (31.8)	12.6 (-7.4 to 32.6)
Success according to final diagnosis			
Uncomplicated bacteremia	18/32 (56.2)	16/29 (55.2)	1.1 (-23.9 to 26.0)
Complicated bacteremia	26/60 (43.3)	23/61 (37.7)	5.6 (-11.8 to 23.1)
Uncomplicated right-sided endocarditis	3/6 (50.0)	1/4 (25.0)	25.0 (-33.3 to 83.3)
Complicated right-sided endocarditis§	5/13 (38.5)	6/12 (50.0)	-11.5 (-50.3 to 27.2)
Left-sided endocarditis¶	1/9 (11.1)	2/9 (22.2)	-11.1 (-45.2 to 22.9)

Table 3. Reasons for Treatment Failure According to the Adjudication Committee.*

Reason for Failure	Daptomycin (N=120)	Standard Therapy (N=115)	P Value†
	no. (%)		
Overall	67 (55.8)	67 (58.3)	
Microbiologic failure, clinical failure, or both	23 (19.2)	15 (13.0)	0.22
Microbiologic failure‡	19 (15.8)	11 (9.6)	0.17
Clinical failure without microbiologic failure§	4 (3.3)	4 (3.5)	1.00
Adverse event	8 (6.7)	17 (14.8)	0.06
Receipt of nonstudy antibiotics that could have influenced outcome	20 (16.7)¶	16 (13.9)‖	0.59
Death	13 (10.8)	13 (11.3)	1.00
No blood obtained for culture**	9 (7.5)	12 (10.4)	0.50
Patient could not be evaluated (e.g., withdrew consent, left hospital against medical advice)	9 (7.5)	14 (12.2)	0.27

Staphylococcus aureus'ta daptomisin duyarlılığının azalmasıyla ilişkili faktörler



- Diğerleri: Kalınlaşmış bakteri hücre duvarı, öncesinde vankomisin kullanımı, uzun süreli daptomisin tedavisi
- Artmış kullanımı takiben dirençte de artış olabilir. MIC bakılmalı

Moise PA. Lancet Infect Dis 2009; 9: 617–24

Velazquez, A. CMI 2013. doi: 10.1111/1469-0691.12171

Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from a European registry

Pascal M. Dohmen^{1*}, Achyut Guleri², Alessandro Capone³, Riccardo Utili⁴, R. Andrew Seaton⁵, Víctor José González-Ramallo⁶, Rashidkhan Pathan⁷, Markus Heep⁷ and Ricardo L. Chaves⁷

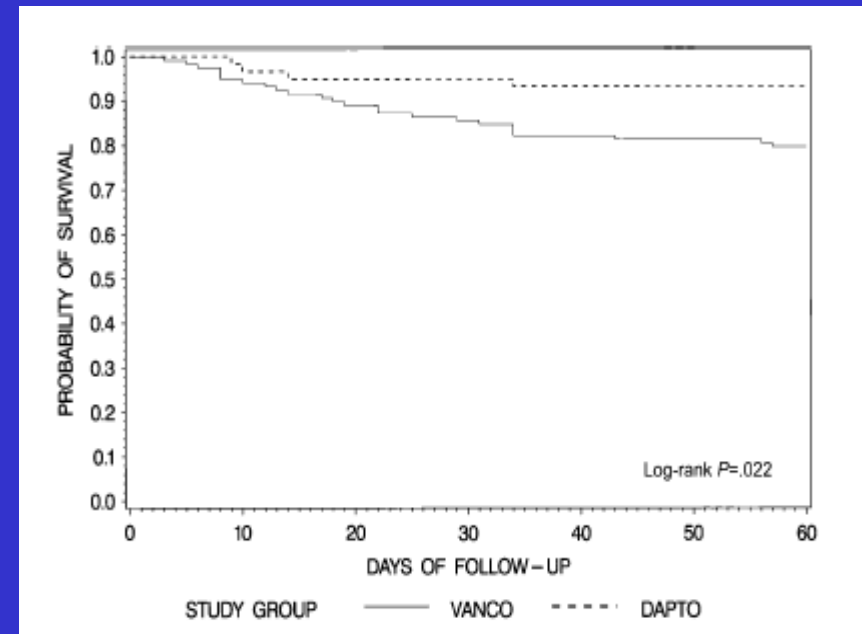
- Novartis Novartis Pharma AG. sponsorluğunda yapılan çok merkezli, retrospektif Avrupa çalışması (EU-CORE)
- Tedavi başarısı
 - *S. aureus* endokarditlerinde %83 (n=76)
 - MRSA'da (32 olgu) %81
 - MSSA'da (50 olgu) %84
 - KNS'de (87 olgu) %85

Daptomycin Versus Vancomycin for Bloodstream Infections Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* With a High Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration: A Case-Control Study

Cubist Pharmaceuticals 'ın finanse ettiği, 177 olguluk retrospektif vaka kontrol çalışması

Table 2. Comparative Outcomes of Vancomycin- and Daptomycin-Treated Subjects With Susceptible Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection With a Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration $>1 \mu\text{g/mL}$

Factor	Vancomycin, (n = 118)	Daptomycin, (n = 59)	P
Clinical failure ^a	37 (31)	10 (17)	.084
60-d mortality ^b	24 (20)	5 (8)	.046
Microbiologic failure ^c	11 (9)	6 (10)	.855
Recurrence of MRSA BSI ^d	6 (5)	2 (3)	.620
Clinical failure, by MIC ^e			
1.5 $\mu\text{g/mL}$	31 (30)	6 (24)	.530
2 $\mu\text{g/mL}$	6 (38)	4 (12)	.065
Clinical failure, by risk level of infection source ^f			
Low risk	7 (27)	2 (15)	.459
Intermediate risk	11 (29)	2 (11)	.166
High risk	19 (35)	6 (22)	.189



Moore CL. CID 2012;54: 51–8

Weston A. CID 2012; 54: 59-61

MRSA Endokarditinde Tedavi

Daptomisin

- MIC<1,5-2 µg/ml olan kökenlerle infeksiyonlarda vankomisine anlamlı bir üstünlüğü gösterilemedi.
- Genellikle (%75) ilk tedavi (vankomisin) ile başarısızlık, yan etki veya intolerans olması halinde kullanılıyor.
- Vankomisin MIC≥1,5-2 olan olgularda, duyarlıysa, kombine edilerek kullanılmalı.
- Sol kapak İE'de, önerilen 6mg/kg'dan daha yüksek dozlar gerekiyor görünmekte (9-12 mg/kg)
- Günlük tedavi maliyeti: Daptomisin (500 mg) 243 TL, vankomisin 30 TL , vankomisin kan seviyesi 11 TL

Cervera C. Int J Antimicrob Agents 2011; 38. 365-70

Wu G. Int J Antimicrob Agents 2011; 38: 192-195

Gonzalez Ruiz A. JAC 2011; 66: 912-19

Implementation of an Antimicrobial Stewardship Pathway with Daptomycin for Optimal Treatment of Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Ravina Kullar, Pharm.D., M.P.H., Susan L. Davis, Pharm.D., Keith S. Kaye, M.D., M.P.H.,
Donald P. Levine, M.D., Jason M. Pogue, Pharm.D., and Michael J. Rybak, Pharm.D., M.P.H.

- Öncelikle vankomisin tedavisi başlanıyor
- Vadi seviyesi 15–20 mg/lt olacak şekilde ayarlanıyor
- Vankomisin MIC'i ≥ 1 mg/lt olanlarda ve daptomisin duyarlıysa daptomisine geçiliyor (6 mg/kg/veya daha yüksek dozlarda)

MRSA Bakteriyemilerinde Kombinasyon Tedavilerinin Yeri

- Vankomisinle kombinasyonlar
 - Gentamisin: Yeterli kanıt yok, artmış nefrotoksik etki
 - Rifampisin: Yeterli kanıt yok, artmış karaciğer toksisitesi, ilaç etkileşimleri ve direnç (yabancı cisim hariç)
 - Sefepim, fosfomisin, imipenem,vb. İn-vitro sinerji
- Daptomisinle kombinasyonlar
 - Beta laktamlarla (nafsilin) kombinasyonların başarılı olabileceğini bildiren çalışmalar var
 - İn-vitro modellerde gentamisin ve/veya rifampisin kombinasyonları umut verici , klinik çalışmalar gerekli

Deresinski S. CID 2009; 49:1072–9

Garau J. CMI 2009; 15: 125-136

MRSA Endokarditi Tedavisi

İngiliz (BSAC) rehberi

- Vankomisine duyarlı ($MIC \leq 2$ mg/lt), rifampisine duyarlıysa
 - Doğal kapak: Vankomisin + rifampisin 4 hafta
 - Yapay kapak: Vankomisin+rifampisin 6 hafta+gentamisin ≥ 2 hafta (toksikite olmadıkça tüm tedavi süresince devam)
- Vankomisine dirençli ($MIC > 2$ mg/lt), daptomisine duyarlıysa ($MIC \leq 1$ mg/lt)
 - Doğal Kapak: Daptomisin + rifampisin veya gentamisin 4 haftaİngiliz
 - Yapay kapak : Daptomisin +rifampisin 6 hafta +gentamisin ≥ 2 hafta (toksikite olmadıkça tüm tedavi süresince devam)

MRSA Endokarditinde Tedavi ABD (IDSA) Rehberi

- Doğal kapak
 - Vankomisin (A-II) veya daptomisin (AI) 6 hafta
 - Gentamisin veya rifampisin kombinasyonu önerilmez
- Yapay kapak
 - Vankomisin+rifampisin 6 hafta + gentamisin 2 hafta (B-III).
 - Kapak replasmanı için erken değerlendirme(A-II).

Olgu 2

- Vankomisin 2X1 gr ve gentamisin 3X50 mg İV başlandı. Gentamisin 4. günde kesildi.
- Kan kültürlerinde üreme olmadı.
- Yatışının 4. gününde ameliyata alındı.
- Çıkarılan kapağın kültürü yapıldı

Olgu 3

S. B. Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi Bakteriyoloji Laboratuvarı Hasta Sonuç Raporu

Hasta No	: 8	Kabul Tarihi/Saati	: 26/01/2012 13:01
Adı, Soyadı	: D	Sonuç Tarihi	: 02/02/2012 10:39
Cinsiyet ve Yaş	: K	Onay Tarihi	: 02/02/2012 10:39
Sicil No	:	Klinik	: Kalp ve Damar Cerrahi Servisleri

Test Adı	Hasta Sonucu	Referans Aralığı	Birim
KÜLTÜR-ANTİBİYOGRAM TESTLERİ			
Kalp Kapağı Kültürü Kalp Kapağı 26/01/2012 11:09			
Kültür Sonucu	MRSA <i>Staphylococcus aureus</i> Kredi.		
	Vancomisine Mikdeğeri (E test) 0.50 mikrogram/µL		
	Daptomisine Mikdeğeri (E test) 0.125 mikrogram/µL		
Duyarlılık Sonucu			
Duyarlılık Sonucu	MRSA <i>Staphylococcus aureus</i>	Amoksisilin/KlavulanatDirençli	
Duyarlılık Sonucu		Ampisilin/SulbaktamDirençli	
Duyarlılık Sonucu		EritromisinDuyarlı	
Duyarlılık Sonucu		Fusidik asitDuyarlı	
Duyarlılık Sonucu		GentamisinDuyarlı	
Duyarlılık Sonucu		KlindamisinDuyarlı	
Duyarlılık Sonucu		Penisilin GDirençli	
Duyarlılık Sonucu		RifampisinDuyarlı	
Duyarlılık Sonucu		SefazolinDirençli	
Duyarlılık Sonucu		Sefuroksim axetiDirençli	
Duyarlılık Sonucu		TeikoplaninDuyarlı	
Duyarlılık Sonucu		Trimetoprim/SulfamethoxazoDuyarlı	
Duyarlılık Sonucu		VancomisinDuyarlı	
Duyarlılık Sonucu		LinezolidDuyarlı	
Duyarlılık Sonucu		MupirosinDuyarlı	
Duyarlılık Sonucu		SefoksitinDirençli	

Doç.Dr. Serap YAVUZ
Enfeksiyon Hastalıkları

** Mikrobiyoloji Laboratuvarı sorumlu doktorunun izni olmadan, bilimsel yayın amacıyla kullanılamaz.

Basım Tarihi: 14/02/2013 11:50:42

Doç.Dr. Serap YAVUZ

- Ameliyat sonrası vankomisine rifampisin 1X600 mg eklendi
- Hastanın ameliyat sonrası 9. gün ateşi düştü

Grafiksel Hasta Sonuçları

Hasta No:



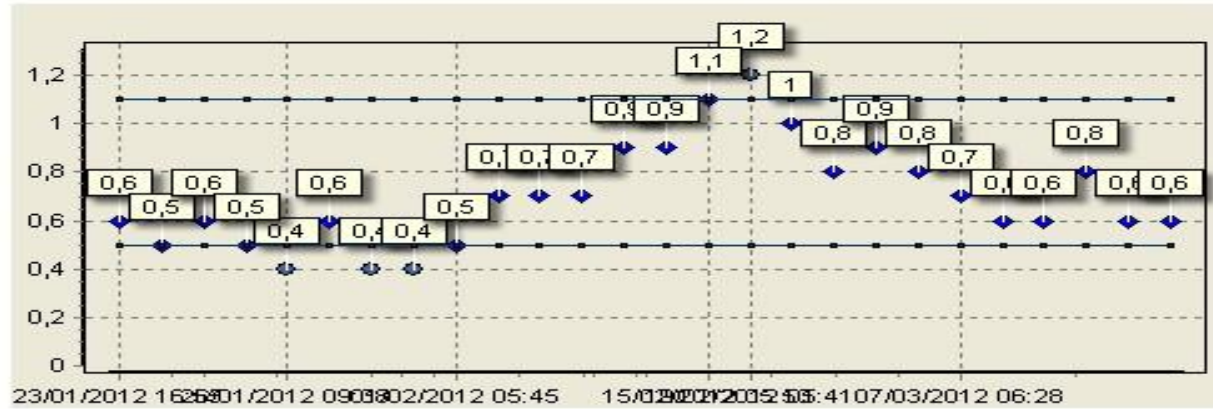
Tarih Aralığı: (21/01/2012 - 14/02/2013)

Hasta Adı/Soyadı (Kadın)

Örnek Tarihi Test Adı

15027

Kreatinin



- Ameliyat sonrası 21.günde kreatinini 1.1mg/dl

Vankomisin Nefrotoksitesisi

- Birkaç günlük vankomisin tedavisinden sonra bazal kreatinin seviyesinde $\geq 0,5$ mg veya %50 artış olması.
- Sıklığı monoterapide %5-7
- Geri dönüşümlü (kesilirse veya doz ayarlanırsa)
- Genellikle predispozan durumu olanlarda

Elyasi S. Eur J Clin Pharmacol 2012; 68:1243–1255

Rybak M. Am J Health-Syst Pharm 2009; 66: 82-98

Vankomisin Nefrotoksitesisi

- En sık bildirilmiş risk faktörleri
 - Aynı anda başka nefrotoksiklerle birlikte kullanılması (sinerjik nefrotoksisite)
 - Aminoglikozitlerle X4-6 kat
 - Yüksek vadi seviyeleri (özellikle >20 mg/lt) veya dozlar (>4 g/gün)
 - Uzun süreli tedavi (7 günden uzun)
 - YBÜ bulunma (özellikle uzun süreli)

Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis

Maria Adriana Cataldo^{1*}, Evelina Tacconelli², Elisabetta Grilli¹, Federico Pea³ and Nicola Petrosillo¹

Review of Continuous-Infusion Vancomycin

V Paul DiMondi, Kelly Rafferty

DiMondi VP. Ann Pharmacother 2013;47:219-2

Cataldo MA. JAC 2012; 67: 17–24

- Sürekli infüzyonla vankomisin kullanımı, aralıklı infüzyonla karşılaştırıldığında
 - Daha az nefrotoksisite ile ilişkili
 - Mortalite oranı farklı değil

- Sürekli vankomisin infüzyonunun etkinliğini gösteren yeterli kanıt yok, ek çalışmalar gerekli.
- Sürekli infüzyonda nefrotoksisite riski ile ilgili ek çalışmalar gerekli .

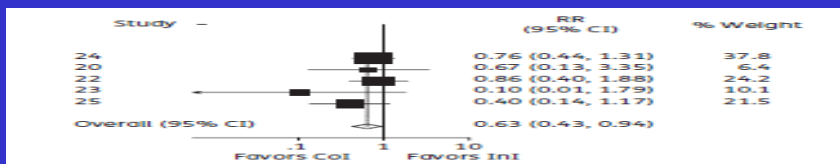


Figure 2. Forest plot summary (fixed effect) of the unadjusted RR of the studies included in the meta-analysis comparing nephrototoxicity rates in patients treated with Col versus Ini of vancomycin.

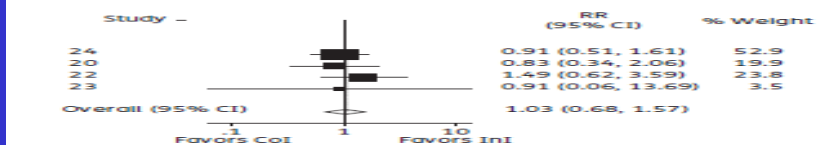


Figure 3. Forest plot summary (fixed effect) of the unadjusted RR of the studies included in the meta-analysis comparing overall mortality rates in patients treated with Col versus Ini of vancomycin.

Renal Yetmezlikte Daptomisin Kullanımı

Orta dereceli renal yetmezlikte daptomisin vankomisininden daha düşük oranda başarılı olduğuyla ilgili kaygılar var. Prospektüsüne bu nedenle 2010 kasımında bir uyarı konulmuş! Sonuçları henüz bildirilmemiş bir RC çalışma yapılmış.

The screenshot shows the ClinicalTrials.gov website interface. The browser address bar displays "clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01104662". The page title is "Study of Daptomycin Safety and Efficacy for Complicated Skin and Skin Structure Infections (cSSSI) and Bacteremia in Renal Impairment (RENSE)". A prominent red message states: "This study has been terminated. (Cubist has reached an agreement with the FDA that enrollment in the DAP-RENSE-08-05 study can stop.)". The sponsor is listed as "Cubist Pharmaceuticals". The information provided by the responsible party is also "Cubist Pharmaceuticals". The ClinicalTrials.gov Identifier is "NCT01104662". The study was first received on April 2, 2010, last updated on October 9, 2012, and last verified in October 2012. The page includes navigation links for "Full Text View", "Tabular View", and "No Study Results Posted". A disclaimer and a link to "How to Read a Study Record" are also present. The bottom of the page features a green "Başlat" button and a Windows taskbar with various application icons.

Olgu 3

- Tedavi daptomisin 500 mg 1X1 İV+ rifampisin 1X600 mg oral olacak şekilde değiştirildi.
- Postop 42. gün tedavisi kesilerek taburcu edildi.

Sonuçlar

- Vankomisin, dirençli stafilokok infeksiyonlarının çoğunda halen ilk seçenek
 - Nefrotoksik etkisi, özellikle aminoglikozitlerle kombinasyon da varsa klinikte en sık karşılaşılan sorun
 - Gereksiz aminoglikozid kombinasyonlarından kaçınılmalı
- Ciddi MRSA infeksiyonlarında
 - Öncelikle cerrahi debridman yapılmalı
 - Vankomisin MIC değeri, tercihen E testle, belirlenmeli, vadi seviyeleri 15-20 μ g/ml olacak şekilde ayarlanmalı
 - Vankomisin MIC>2 μ g/ml ise duyarlıysa daptomisin (genta veya rifampisinle kombine) kullanılmalı