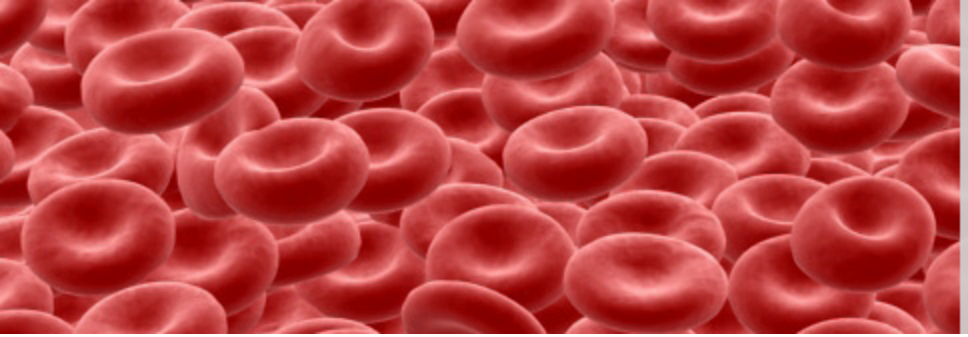

İEÇG

MRSA İnfektif Endokarditinin Tedavisinde;

Vankomisin

Dr.Denef Berzeg Deniz
Dr.Siyami Ersek GKDC Hastanesi

Vankomisin

- *Streptomyces orientalis*'ten üretilmiş
- Antibiyotik grubu:
  - Glikopeptid grubu
- Etki mekanizması:
  - Hücre duvar sentezini inhibe eder ve bakterisidal
- Etki spektrumu:
  - Dar spektrumlu ve Gram (+) bakterilere etkili

Edmund Carl Kornfeld (1919-2012)

Vankomisin

- Vankomisin 1958'de kullanıma girdi ancak 1980'lerin ortasına kadar fazla kullanılmadı
- **İlk VISA 1997'de** Japonya'da izole edildi*
- **İlk VRSA 2002'de** ABD'de**

*Hiramatsu K. *Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus: a new model of antibiotic resistance*. Lancet Infect Dis 2001.
**Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus resistant to vancomycin-United States, 2002*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002

Perspectives on Daptomycin Resistance, with Emphasis on Resistance in *Staphylococcus aureus*

Helen W. Boucher[1] and George Sakoulas[2,3]

[1]Division of Infectious Diseases, Tufts–New England Medical Center, Boston, Massachusetts; and [2]Division of Infectious Diseases, Westchester Medical Center, and [3]New York Medical College, Valhalla, New York

Table 1. History of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*.

Antibiotic	Year of introduction or first significant use[a]	Year of discovery of resistance	Interval, years
Penicillin	1944	1945	1
Methicillin	1959	1961	2
Linezolid	2000	2001	1
Daptomycin	2003	2005	2
Vancomycin			
Intermediately susceptible	1958; 1985	1997	39; 12
Resistant	1958; 1985	2002	44; 17

NOTE. Data are from the Clinical and Laboratory Standards Institute [22].

[a] Vancomycin was introduced clinically in 1958, but its use did not increase significantly until approximately 1985.

Vankomisine Direnç

- **VRSA**
  - Yok denecek kadar az
  - 2002 yılında ilk kez bildirildi, ABD'de toplam 14 adet bildirilmiş.
  - Türkiye'den vankomisin direnci bildirimi yok
- **VISA**
  - ABD ve Avrupa'da %0.3'ün altında
- **hVISA**
  - Duyarlı *S.aureus* popülasyonunda VISA subpopülasyonunun bulunması
  - %0.5-1.5 oranında
  - Vankomisinle klinik başarısızlıktaki rolü?? Bildirimler var.
- **"MİC creep"**
  - Vankomisin MİK değerlerinin yükselmesi

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

Perspectives on Daptomycin Resistance, with Emphasis on Resistance in *Staphylococcus aureus*

Helen W. Boucher[1] and George Sakoulas[2,3]

[1]Division of Infectious Diseases, Tufts–New England Medical Center, Boston, Massachusetts; and [2]Division of Infectious Diseases, Westchester Medical Center, and [3]New York Medical College, Valhalla, New York

7 yıl içinde izole edilen 35.000 *S.aureus* izolatında;

- **Vanko MİK yükselmesi (MİK creep)yok.**
- Va MİK >2 olan izolatların yüzdesi; yılda %0-%0.1
- MİK >4'ün olan izolat hiç yok.

*Golan Y, Baez-Biangreco C, O'Sullivan C, Snydman D. Trends in vancomycin susceptibility among consecutive MRSA bacteremia isolates [abstract LB-11]. In: Program and abstracts of the 44th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (Toronto). 2006

S.aureus'ta Vankomisine Direnç

- Üzerinde en fazla klinik deneyim olan antistafilokokal antibiyotik
- Nadir
- Yayılmıyor
- Şimdiye kadar salgın yapmadı

Daptomisine direnç olur mu?

- Etki mekanizması diğer antibiyotiklerden farklı
  - Bakteri [illegible] mik membrana bağl[illegible] ol açıyor. Pr[illegible] akteri hü[illegible]

Önyargı

- Çapraz direnç ve genel olarak direnç gelişmez/zor gelişir

Olgu

- 38 yaş, erkek
- Tip 1 diyabete bağlı KBY
- Son 6 aydır sağ juguler venden 3/7 hemodiyaliz
- Diyaliz kateteri ilişkili bakteriyemi ve ardından sağ taraf İE
- Kan kültürlerinde MRSA
- Daptomisin 1x9 mg/kg (48 saatte bir)
- Tedavi başlangıcında daptomisin MİK: 0.5 (duyarlı)
- Persistan MRSA bakteriyemisi
- **Daptomisin tedavisinin 15. gününde daptomisin MİK: 2 (dirençli)**

-Olgu-
kan kültürlerinde; MRSA

Tedavinin 1.gününde;

- Daptomisin MİK: 0.5 (duyarlı)
- Vankomisin MİK: 0.5 (duyarlı)

Tedavinin 10.gününde;

- Daptomisin MİK:1 (sınırda duyarlı)
- Vankomisin MİK: 0.5 (duyarlı)

Tedavinin 15.gününde;

- **Daptomisin MİK: 2 (dirençli)**
- Vankomisin MİK: 0.5 (duyarlı)

In Vitro Selection of Bacteria Resistant to LY146032, a New Cyclic Lipopeptide

LYNNE D. LIEBOWITZ,* JEAN SAUNDERS, LYNDA J. CHALKLEY, AND HENDRIK J. KOORNHOF

Emergent Pathogen Research Unit, South African Medical Research Council, School of Pathology, University of the Witwatersrand, and South African Institute for Medical Research, Johannesburg, South Africa

Received 11 March 1987/Accepted 23 October 1987

- Gelecekte daptomisin ismini alacak olan LY146032 ilaç koduna sahip kimyasal moleküle karşı in vitro direnç gelişimine bakılmış;
  - *S.pneumoniae*
  - *E.faecalis ve E.faecium*
  - *S.aureus*
  - *KNS*
- Bu mikroorganizmaların in vitro artan konsantrasyonlarda çalışma molekülüne maruz kalmasının **MİK değerlerini 8-32 kat arttırdığı** saptanmış

Liebowitz LD. et al. *In Vitro Selection of Bacteria Resistant to LY146032, a New Cyclic Lipopeptide*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.1988.

TABLE 1. Stepwise selection of resistance to LY146032

Organism	MIC (μg/ml)		
	Initial	After passage on medium containing LY146032	After three passages on antibiotic-free medium
S. aureus	0.5	16	4.0
Coagulase-negative staphylococcus	0.06	0.5	0.5
S. pneumoniae	0.12	8.0	8.0
E. faecalis	2.0	32	16
E. faecium	2.0	32	16

Vankomisin ruhsat öncesi in vitro duyarlılık

- Vankomisinin ruhsatlandırılmadan önceki ilaç kodu; 05865
- Ruhsat öncesi in vitro çalışmalarda 05865'in seri stafilokok pasajlarında, direnç gelişimi gözlenmedi.

MRSA'da daptomisin direncinin klinik olarak ilk kez gösterilmesi

OXFORD JOURNALS
OXFORD UNIVERSITY PRESS

Daptomycin-Resistant, Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia
Author(s): A. Mangili, I. Bica, D. R. Snydman and D. H. Hamer
Source: *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 40, No. 7 (Apr. 1, 2005), pp. 1058-1060

MRSA da ilk daptomisin direnci

- 2004 yılında, ABD-Boston
- Alkolik sirozlu, 54 yaş erkek hasta
- Portal ven septik tromboflebiti
- Kan kültürlerinde MRSA
- Daptomisin 6 mg/kg

MRSA da İlk daptomisin direnci

Table 1. Results of susceptibility testing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from blood.

						MIC in L,[c]
A						04
D						
Gent						5
Linezolid						2
Vancomycin	S			S		1

NOTE. NEMC, New England Medical Center; NT, not tested; R, resistant; S, susceptible.

Daptomisin ile tedavinin 25. gününde direnç gelişmiş

J Antimicrob Chemother 2018; **73**: 1–11
doi:10.1093/jac/dkx349 Advance Access publication 20 October 2017

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Daptomycin

Mohsen Heidary[1], Azar Dohkt Khosravi[2,3], Saeed Khoshnood[3]*, Mohammad Javad Nasiri[4], Saleh Soleimani[5] and Mehdi Goudarzi[4]

Daptomisinde direnç mekanizmaları;

- İntrensek direnç
- Kazanılmış direnç:
  - Daptomisin tedavisi sırasında (%5 oranında*)
    - *mprF* , *yycG*, *rpoB* ve *rpoC* genlerinde mutasyon

*AHA 2015

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Mar. 2006, p. 1079–1082 Vol. 50, No. 3
0066-4804/06/$08.00+0 doi:10.1128/AAC.50.3.1079–1082.2006
Copyright © 2006, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Correlation between Reduced Daptomycin Susceptibility and Vancomycin Resistance in Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*

Longzhu Cui,[1,2]* Eiji Tominaga,[2] Hui-min Neoh,[1] and Keiichi Hiramatsu[1,2]

Department of Bacteriology[1] and Department of Infection Control Science,[2] Juntendo University, 2-1-1 Bunkyo-Ku, Tokyo, Japan 113-8421

- VISA suşlarında da daptomisin direnci gelişir
- Bakte
-
- D kça büyük olmas şine giremez ve etkisiz hale gelir

Hem daptomisin hem vankomisin kullanımı daptomisin direncine yol açabilir

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*

- Cubist Pharmaceuticals sponsorluğunda
- Endokarditin eşlik ettiği veya etmediği *S.aureus* bakteriyemisi olan 246 hasta 2 gruba randomize edilmiş

124 hasta daptomisin
(6 mg/kg/gün)

122 hasta standart tedavi
(antistafilokokal penisilin/vankomisin
+
4 gün gentamisin)

- Eşdeğerlik çalışması
- **Daptomisin bakteriyemi ve sağ taraf İE'de standart tedaviyle eşdeğer etkinlikte bulunmuş**

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*

Daptomisin verilen 6 hastada persistan veya relapsla seyreden *S.aureus* infeksiyonu ;

- Başlangıç MİK: 0.25-0.5 (duyarlı)
- Tedavi sırasında MİK: 2-4 mcg/ml' (dirençli) ye yükseldi.

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*

- Ruhsat çalışmasında;
  - az sayıda sol taraf İE'li hasta var
  - prostetik kapak İE'li hasta hiç yok
- **Sol taraf İE'te daptomisin başarısız olduğu için ruhsat alamamış !!!**

Cubicin package insert

***S.aureus*'a bağlı prostetik kapak infeksiyonu veya sol taraf endokarditi olan hastalarda Cubicin'in etkinliği gösterilmemiştir.**

Cubicin (daptomycin) package insert

Limitations of Use:

- CUBICIN is not indicated for the treatment of pneumonia. (1.4)
- CUBICIN is not indicated for the treatment of left-sided infective endocarditis due to *S. aureus*. (1.4)
- CUBICIN is not recommended in pediatric patients younger than one year of age due to the risk of potential effects on muscular, neuromuscular, and/or nervous systems (either peripheral and/or central) observed in neonatal dogs. (1.4)

Endikasyon dışı (Off-label) kullanım

EK-1

ENDİKASYON DISI İLAÇ KULLANIMI TALEP FORMU

TÜRKİYE İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ KURUMU'NA

Hasta Kimlik Bilgileri:

Adı ve soyadı: T.C. Kimlik No*:

Doğum tarihi: Cinsiyet:

Adres:

GSM: ..... e- posta*:

Tel. :

Klinik Bilgiler:

Teşhis:

Teşhis Tarihi:

Endikasyon Dısı İlaç Kullanımı İstenen İlacın:

İlacın adı:

Etkin madde:

Kısa Klinik Özet ve göz hastaları için ayrıntılı görme muayene bulguları:
(Göz hastaları için ayrıntılı görme muayenesi Sağ/Sol göz olarak belirtilmelidir.)

Hastanın Bugüne Kadar Teşhisi ile İlgili Olarak Aldığı Tüm Tedaviler Ve Gözlenen Cevaplar:

Endikasyon Dısı Kullanımının Talep Edildiği Durum/Gerekcesi:

İlacın dozu ve kullanım süresi:

Kullanım Talebinde Bulunan Hekimin:

Adı Soyadı:

Kurumu: Unvanı:

GSM*: Tel:

e-posta*: Fax:

Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu beyan eder, aksi durumda muhtemel tıbbi/etik/hukuki/mali süreçlerin sorumluluğunu kabul ederim. Uygulanacak tedavi süresince gelişen ciddi yan/advers etki, hastalık ilerlemesi veya ölüm halinde mümkün olan en kısa süre içinde bildirimde bulunacağımı taahhüt ederim.

...../..../20....
Müdavi Hekim
(Adı, Soyadı, İmzası)

ESC 2015 Endokardit Rehberi

Antibiotic	Dosage and route	Duration (weeks)	Class[i]	Level[j]	Ref.[k]	Comments
Native valves						
Penicillin-allergic patients[h] or methicillin-resistant staphylococci						
Vancomycin[b] **	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses	4–6	I	B	6,8, 135, 136	**Cephalosporins** (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis
	Paediatric doses:[g] 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses					
Alternative therapy**: Daptomycin[c,d]	10 mg/kg/day i.v. once daily	4–6	IIa	C		**Daptomycin** is superior to vancomycin for MSSA and MRSA bacteraemia with vancomycin MIC > 1 mg/L
	Paediatric doses:[g] 10 mg/kg/day i.v. once daily					
Alternative therapy* Cotrimoxazole[a]	Sulfamethoxazole 4800 mg/day and Trimethoprim 960 mg/day (i.v. in 4–6 doses)	1 i.v. + 5 oral intake	IIb	C		*for *Stahylococcus aureus*
with Clindamycin	1800mg/day IV in 3 doses	1	IIb	C		

ESC 2015 Endokardit Rehberi

Prosthetic valves						
Penicillin-allergic patients[h] and methicillin-resistant staphylococci						
Vancomycin[b] with Rifampin[e] and Gentamicin[f]	30–60 mg/kg/day i.v. in 2–3 doses	≥ 6	I	B	6,8, 135, 136	**Cephalosporins** (cefazolin 6 g/day or cefotaxime 6 g/day i.v. in 3 doses) are recommended for penicillin-allergic patients with non-anaphylactic reactions with methicillin-susceptible endocarditis. Starting rifampin 3–5 days later than vancomycin and gentamicin has been suggested by some experts. Gentamicin can be given in a single daily dose in order to reduce renal toxicity
	900–1200 mg i.v. or orally in 2 or 3 divided doses	≥ 6	I	B		
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 or 2 doses	2	I	B		
	Paediatric dosing:[g] As above					

AHA 2015 Endokardit Rehberi

Table 10. Therapy for NVE Caused by Staphylococci

Regimen	Dose* and Route	Duration, wk	Strength of Recommendation	Comments
Oxacillin-susceptible strains				
Nafcillin or oxacillin	12 g/24 h IV in 4–6 equally divided doses	6	*Class I; Level of Evidence C*	For complicated right-sided IE and for left-sided IE; for uncomplicated right-sided IE, 2 wk (see text).
For penicillin-allergic (nonanaphylactoid type) patients				Consider skin testing for oxacillin-susceptible staphylococci and questionable history of immediate-type hypersensitivity to penicillin.
Cefazolin*	6 g/24 h IV in 3 equally divided doses	6	*Class I; Level of Evidence B*	Cephalosporins should be avoided in patients with anaphylactoid-type hypersensitivity to β-lactams; vancomycin should be used in these cases.
Oxacillin-resistant strains				
Vancomycin§	30 mg/kg per 24 h IV in 2 equally divided doses	6	*Class I; Level of Evidence C*	Adjust vancomycin dose to achieve trough concentration of 10–20 μg/mL (see text for vancomycin alternatives).
Daptomycin	≥8 mg/kg/dose	6	*Class IIb; Level of Evidence B*	Await additional study data to define optimal dosing.

AHA 20 hberi

✓Avrupa ve ABD rehberlerinde doğal kapak MRSA İE'de ilk tercih vankomisin !!!

✓Prostetik kapak endokarditlerinde daptomisin yer almıyor !!!

Oxacillin-resistant strains				
Vancomycin	30 mg/kg 24 h in 2 equally divided doses	≥6	*Class I; Level of Evidence B*	Adjust vancomycin to a trough concentration of 10–20 μg/mL. (see text for gentamicin alternatives)
Plus				
Rifampin	900 mg/24 h IV/PO in 3 equally divided doses	≥6		
Plus				
Gentamicin	3 mg/kg per 24 h IV/IM in 2 or 3 equally divided doses	2		

Sol taraf doğal kapak İE'de daptomisin alternatif ajan olarak nasıl rehberlere girdi?

- Cubist Pharmaceuticals ve Merck & Co. sponsorluğunda yapılan gözlemsel bir çalışmada;
- Yüksek doz (9 mg/kg/gün) daptomisin standart tedaviyle eşdeğer etkinlikte bulunmuş.
- Yüksek dozda daptomisinle direnç gelişiminin önüne geçilebiliyor

Böbrek fonksiyon bozukluğunda daptomisin
-Cubicin (daptomycin) package insert-

Orta-ciddi derecede renal yetmezliği olan hastalarda Cubicin'i seçerken dikkatli olunmalı !

	Bacteremia	Right-Sided Infective Endocardtis	Bacteremia	Right-Sided Infective Endocardtis
>80 mL/min	30/50 (60%)	7/14 (50%)	19/42 (45%)	5/11 (46%)
50-80 mL/min	12/26 (46%)	1/4 (25%)	13/31 (42%)	1/2 (50%)
30-50 mL/min	2/14 (14%)	0/1 (0%)	7/17 (41%)	1/1 (100%)

Efficacy and Safety of Daptomycin in Patients with Renal Impairment: A Multicenter Retrospective Analysis

Hemodiyaliz hastalarında daptomisine

- E
- ce
- Ve çok say maruz kalır
- Ve bunların **daptomisin tedavisi almamış hastalarda daptomisin MİK yükselmesine** yol açtığı gösterilmiş.

Hemodiyaliz hastalarında daptomisin direnci riski daha yüksek

Dovepress
open access to scientific and medical research
Therapeutics and Clinical Risk Management
Dove Medical Press | This Article | Suscribe | Submit a Manuscript | Search | Follow

Ther Clin Risk Manag. 2018; 14: 493–499.
Published online 2018 Mar 13. doi: 10.2147/TCRM.S159587
PMCID: PMC5856061
PMID: 29559785

Safety of high-dose daptomycin in patients with severe renal impairment

- Kreati… …nal re…
- …
- …
da…

GFR düşüklüğü ve/veya diyaliz ;

- **daptomisinin etkinliği azalır,**
- **yüksek dozda yan etkileri artar**
- **daptomisine direnç daha fazla görülür**

Vankomisine bağlı nefrotoksisite

- Vankomisinin ilk üretildiği yıllarda preparatları saf değildi
- Nefrotoksisite ve ototoksisite büyük oranda ilacın saf olmamasından kaynaklanıyordu
- 1970'lerin sonlarında daha saf preparatlarla nefrotoksisite %5-7 gibi düşük oranlarda tespit edildi*
- Nefrotoksisite genellikle reversibl

*Farber B. *Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1983

Vankomisinle ilişkili infüzyon reaksiyonları

- Her 500 mg'lık vankomisin dozu için ½ saatlik infüzyon önerilir
- Mast hücre degranülasyonu yapan ilaçlar ile aynı anda verilmemeli;
  - Opioidler (morfin, kodein), radyokontrast maddeler ve anestezide kullanılan kas gevşeticileri
- Hızlı infüzyon şartsa antihistaminiklerle premedikasyon

Daptomisinin yan etkileri ?

- Miyopati
- Rabdomiyoliz:
  - Kanda potasyum çok yükselir ve kardiak arrest ve akut böbrek hasarına yol açar
  - Miyopati semptomları + CPK>1000 U/L

  veya
  - CPK>2000 U/L tedavi kesilmeli
- Eozinofilik pnömoni (ölümcül olabilir)
- Periferik nöropati

Antibiyotik-laboratuvar testi etkileşimleri

Daptomisin:

- PT

y

- PT,INR b ternatif bir metodla tekrar bakılmalıdır

Vankomisinin herhangi bir laboratuvar testi ile etkileşimi yok

Son söz

- MRSA end[illegible] **standart teda[illegible]**
- [illegible]

MRSA endokarditinin tedavisinde önceliğiniz vankomisin olsun !!!

d[illegible]