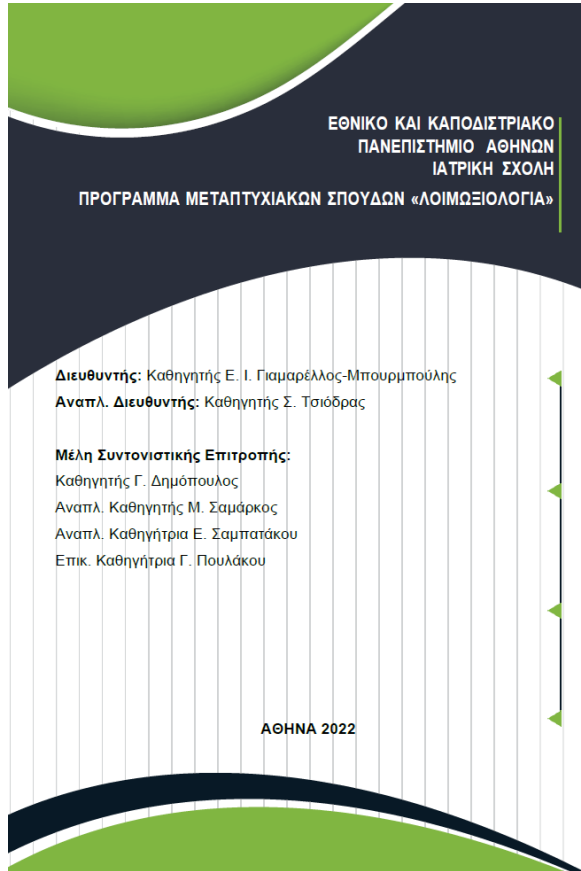


ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»

Διευθυντής: Καθηγητής Ε. Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης
Αναπλ. Διευθυντής: Καθηγητής Σ. Τσιόδρας

Μέλη Συντονιστικής Επιτροπής:
Καθηγητής Γ. Δημόπουλος
Αναπλ. Καθηγητής Μ. Σαμάρκος
Αναπλ. Καθηγήτρια Ε. Σαμπατάκου
Επικ. Καθηγήτρια Γ. Πουλάκου

ΑΘΗΝΑ 2022

ΓΛΥΚΟΠΕΠΤΙΔΙΑ

ΠΜΣ «Λοιμωξιολογία»
17 Οκτωβρίου 2022

Μ. Σαμάρκος
Καθηγητής Παθολογίας – Λοιμωξιολογίας
Α΄ Παθολογική Κλινική

Μαθησιακά αποτελέσματα

Στο τέλος του μαθήματος θα πρέπει να μπορείτε να:



- Περιγράψετε το μηχανισμό δράσης της βανκομυκίνης
- Αναφέρετε τη φαρμακοδυναμική παράμετρο αποτελεσματικότητας της βανκομυκίνης
- Περιγράψετε το μηχανισμό αντοχής των εντεροκόκκων στη βανκομυκίνη
- Αναφέρετε 5 γένη μικροοργανισμών έναντι των οποίων δρα η βανκομυκίνη
- Να αναφέρετε 5 κλινικές ενδείξεις βανκομυκίνης
- Να χορηγείτε τη σωστή δοσολογία βανκομυκίνης ανάλογα με την ένδειξη
- Να προσαρμόζετε τη δοσολογία της βανκομυκίνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (υπο ή χωρίς θεραπεία υποκατάστασης) και σε παχύσαρκους ασθενείς.
- Να αναφέρετε 3 ανεπιθύμητες ενέργειες της βανκομυκίνης
- Να αναγνωρίσετε και να διαχειριστείτε ένα ασθενή με red man syndrome από βανκομυκίνη
- Να επιλέγετε τη χορήγηση βανκομυκίνης στους κατάλληλους ασθενείς με MSSA.
- Να αναφέρετε 3 διαφορές της βανκομυκίνης από την τεϊκοπλανίνη



ΜΕΡΟΣ Ι

BANKOMYKINH

Ιστορία

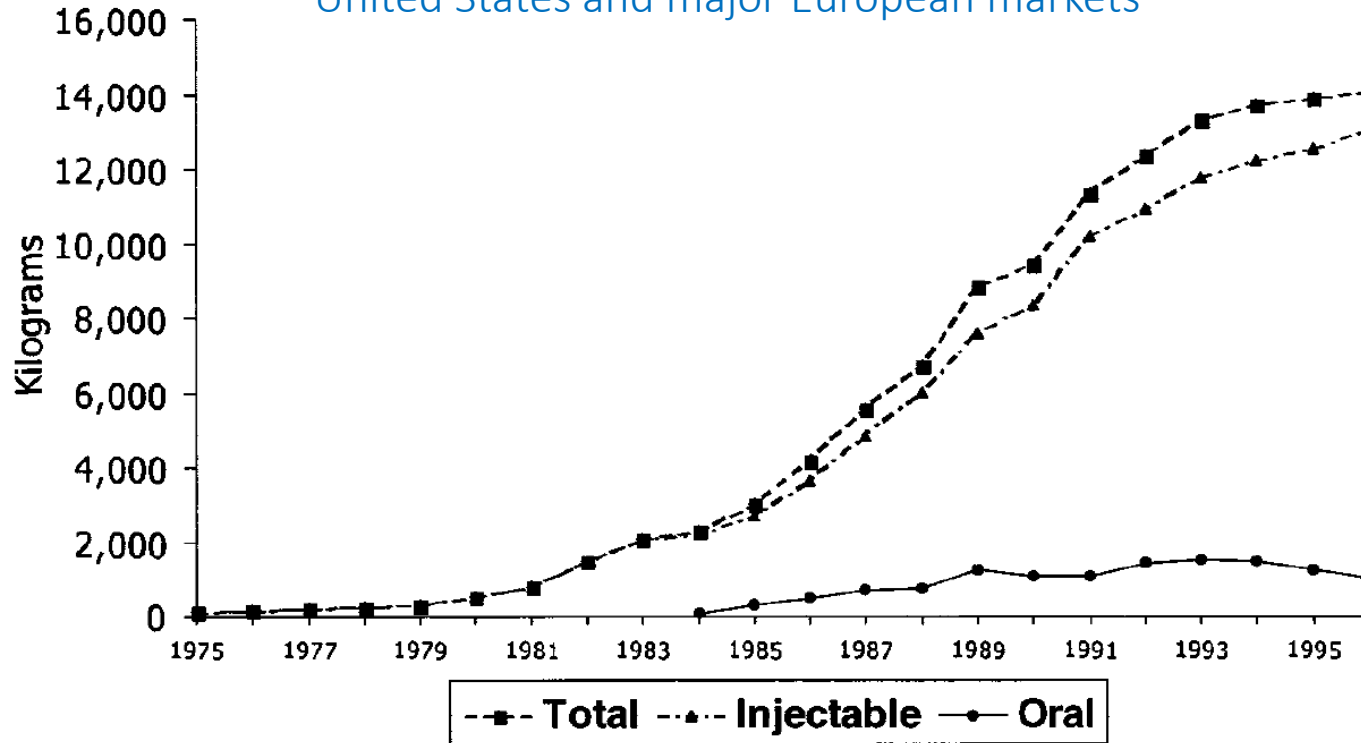


- Απομονώθηκε στα Lilly Research Laboratories, στη δεκαετία του 1950 από το μύκητα *Amycolatopsis orientalis* στη Βόρνεο.
- Εισαγωγή στην κλινική πράξη το 1958 για τη θεραπεία λοιμώξεων από ανθεκτικό στην πενικιλίνη *Staph aureus*
- Τα πρώτα σκευάσματα (865) ήταν ιδιαίτερα τοξικά εξαιτίας μεγάλου ποσοστού προσμίξεων (“Mississippi mud”).
- Με την εισαγωγή των ανθεκτικών στις πενικιλινάσες β-λακταμικών αντιβιοτικών (μεθικιλίνη και κεφαλοθίνη) χρήση της περιορίστηκε σε ασθενείς με αλλεργία στα β-λακταμικά.
- Μετά τη δεκαετία του 1980 η κατανάλωσή της αυξάνεται σταθερά
- Το 40% - 70% της κατανάλωσης βανκομυκίνης θεωρείται ότι δεν έπρεπε να χορηγηθεί!

Historical Yearly Usage of Vancomycin



Yearly vancomycin usage (all suppliers, all forms) in the United States and major European markets





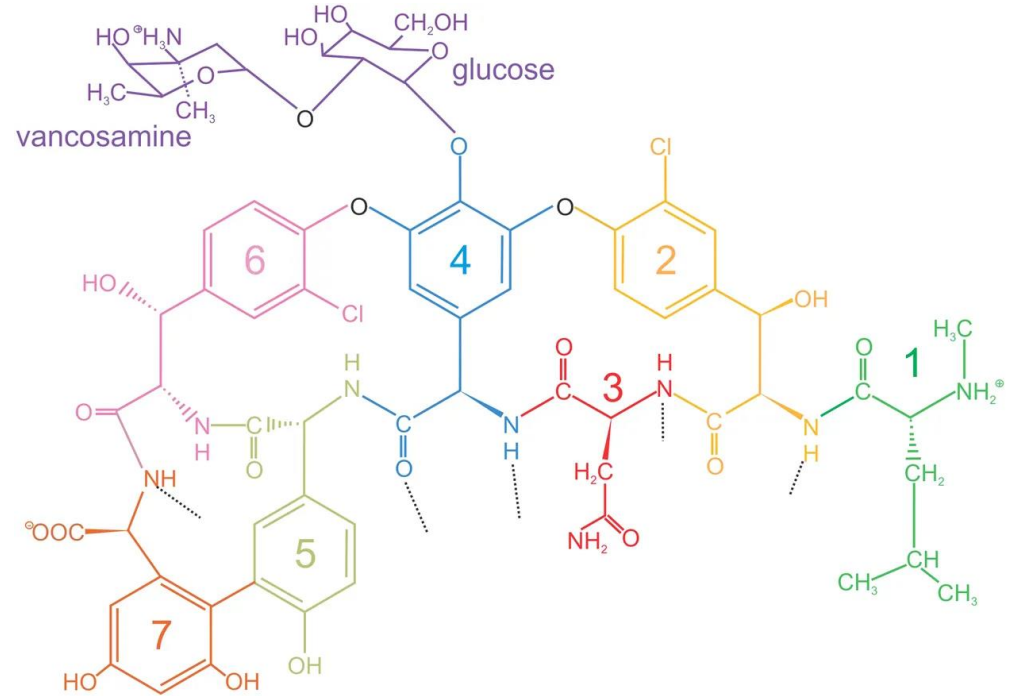
Δομή

Μηχανισμός δράσης


Δομή



- Σύμπλοκο τρικυκλικό γλυκοπεπτίδιο
 - 7μελής πεπτιδική αλυσίδα που σχηματίζει την τρικυκλική δομή
 - Δισακχαρίτης (βανκοζαμίνη + γλυκόζη)
- Μοριακό βάρος 1485.73 Da
 - Από τα αντιμικροβιακά φάρμακα μόνο η τεικοπλανίνη, η δαπτομυκίνη και η τελαβανσίνη έχουν μεγαλύτερο MB.
 - Μεγάλο μόριο: δεν διέρχεται από τις πορίνες → ΔΕΝ δρα έναντι των Gram(-) μικροοργανισμών







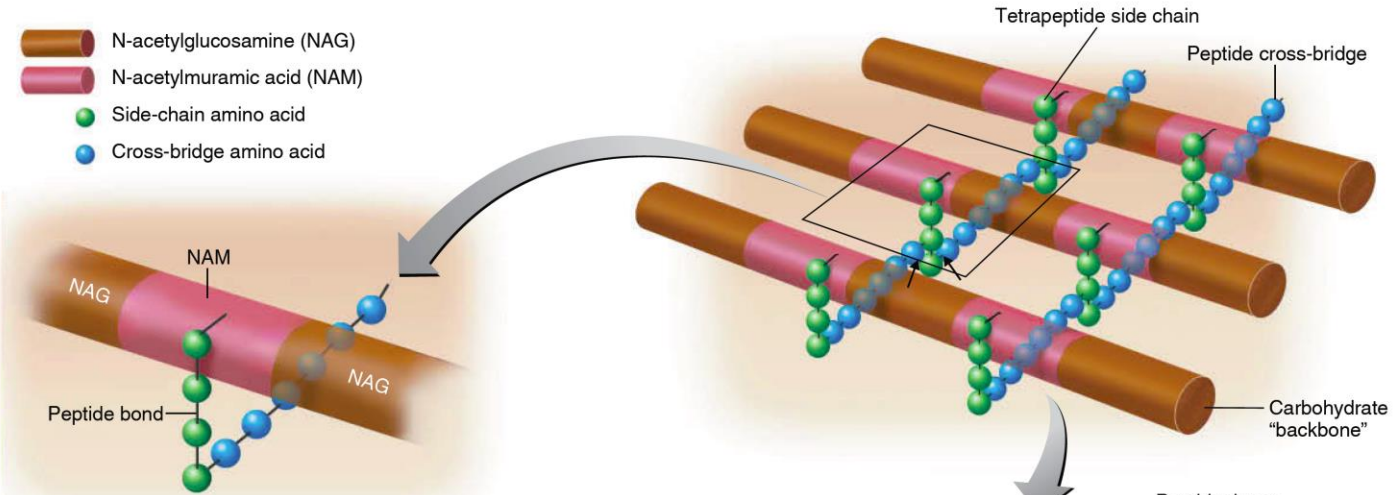
Ο μηχανισμός δράσης της βανκομυκίνης περιλαμβάνει:

1. Αναστολή σύνθεσης πρωτεϊνών
-  2. Αναστολή σύνθεσης κυτταρικού τοιχώματος
3. Αναστολή μεταβολικών οδών
4. Αναστολή σύνθεσης πυρηνικών οξέων
5. Τροποποίηση κυτταρικής μεμβράνης

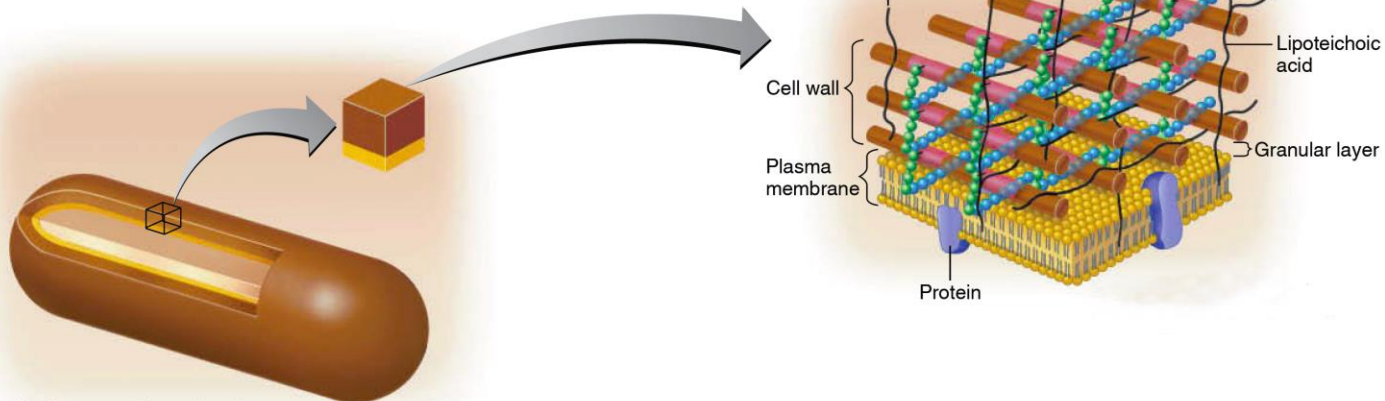
Το κυτταρικό τοίχωμα των Gram(+)



-  N-acetylglucosamine (NAG)
-  N-acetylmuramic acid (NAM)
-  Side-chain amino acid
-  Cross-bridge amino acid

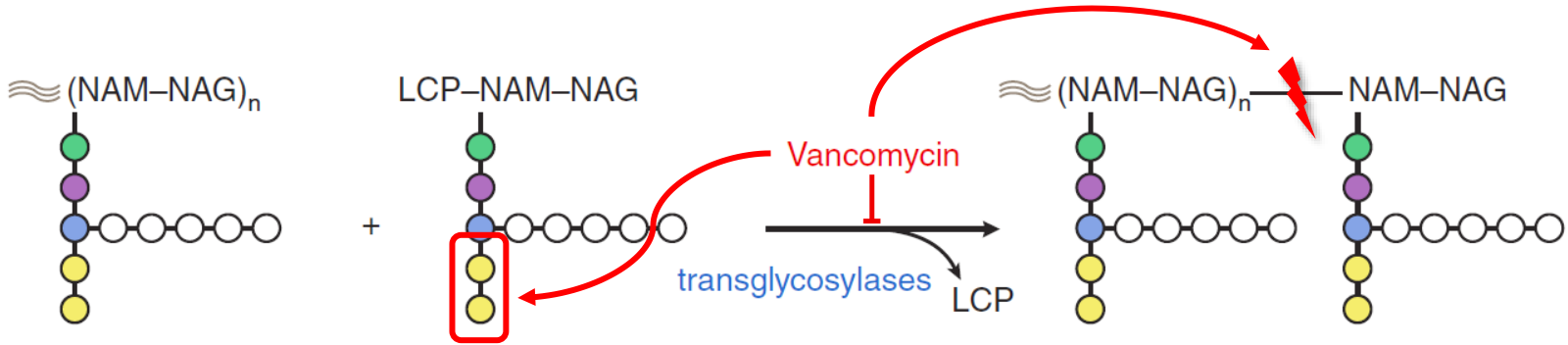


(a) Structure of peptidoglycan in gram-positive bacteria



(b) Gram-positive cell wall

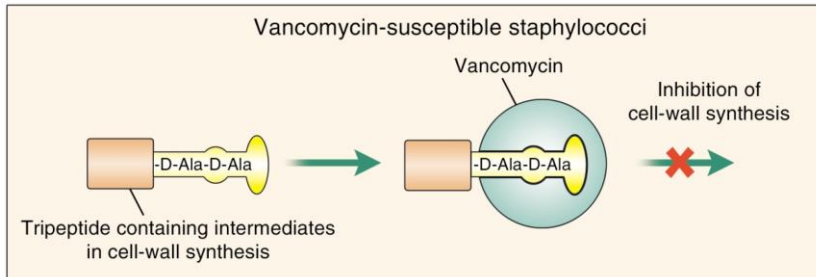
Μηχανισμός δράσης βανκομυκίνης



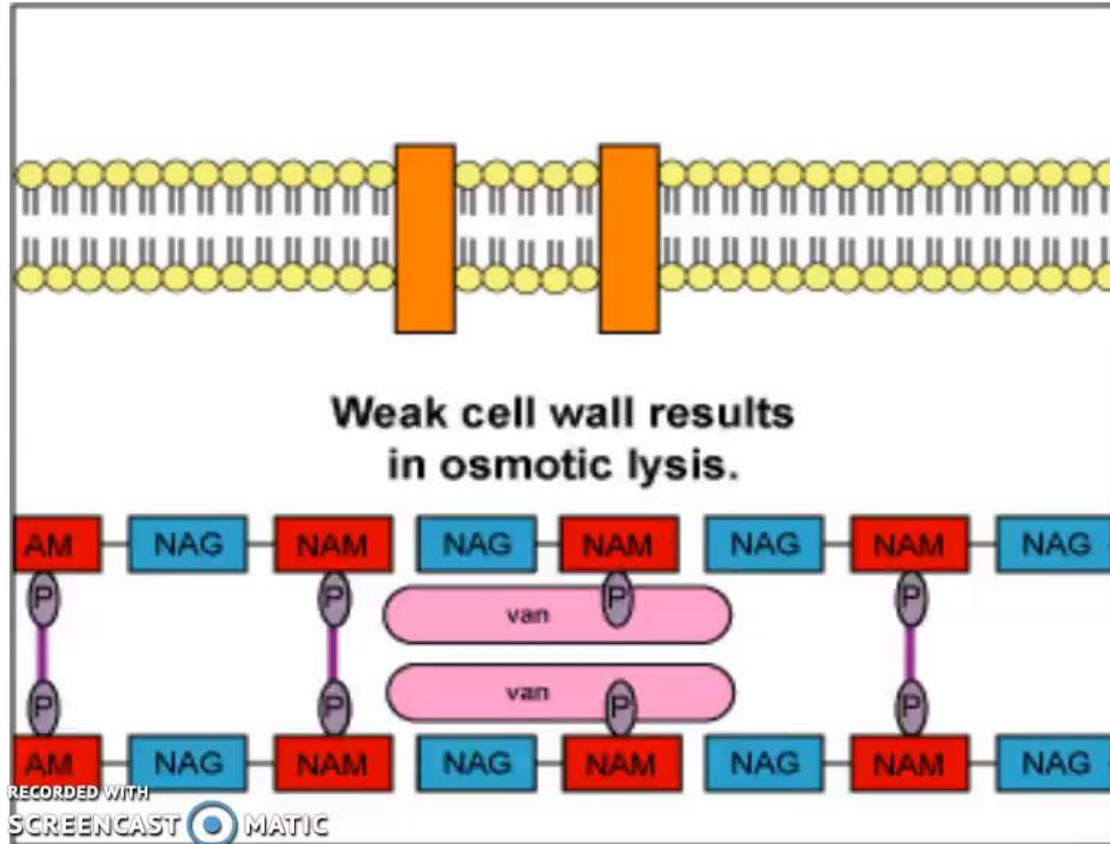
KEY

- L-Alanine
 - D-Glutamate
 - L-Lysine
 - D-Alanine
 - Glycine
- NAM = N-Acetylmuramic acid
 NAG = N-Acetylglucosamine
 LCP = Lipid carrier bactoprenol
 ≍ cell wall

Η Vancomycin συνδέεται με το τελικό D-Ala-D-Ala τμήμα του προδρόμου μορίου του κυτταρικού τοιχώματος (LCP-NAM-NAG) και εμποδίζει στερεοχημικά τη δράση της τρανσγλυκοσυλάσης και τη σύνδεσή του με το πολυμερές της πεπτιδογλυκάνης (NAM-NAG)_n




Μηχανισμός δράσης βανκομικίνης





Φαρμακοκινητική Φαρμακοδυναμική

Ποιο απο τα παρακάτω είναι λάθος;

1. Η βανκομυκίνη δεν απορροφάται από το έντερο
2. Η βανκομυκίνη δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε μη φλεγμαίνουσες μήνιγγες
3. Σε διαβητικούς ασθενείς τα επίπεδα βανκομυκίνης στους μαλακούς ιστούς είναι σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με μη διαβητικούς ασθενείς
4. Απαιτούνται υψηλά επίπεδα βανκομυκίνης στον ορό ώστε τα επίπεδα βανκομυκίνης στον πνεύμονα να είναι θεραπευτικά
5.  <50% της βανκομυκίνης αποβάλλεται στα ούρα

Οδοί χορήγησης



- Συνήθως χορηγείται ενδοφλέβια για τη θεραπεία συστηματικών λοιμώξεων από ευαίσθητους μικροοργανισμούς
- Χορηγείται επίσης από του στόματος και ενδοπεριτοναϊκά.
- Σε ασθενείς με κολίτιδα από *C. difficile* και εικόνα ειλεού μπορεί να χορηγηθεί με υποκλυσμό.
- Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί επίσης να χορηγηθεί ενδοκοιλιακά (στον εγκέφαλο), ενδορραχιαία και ενδοϋαλοειδικά.

Βανκομυκίνη από του στόματος



- Από του στόματος χορήγηση: υψηλές συγκεντρώσεις στα κόπρανα (1406 ± 1164 $\mu\text{g/g}$ κοπράνων)
 - Απορροφάται ελάχιστα προς τη συστηματική κυκλοφορία
 - Βιοδιαθεσιμότητα $<10\%$
- Σε ασθενείς με λοίμωξη από *C. difficile* και χρόνια νεφρική νόσο, μπορεί να επιτευχθούν ανιχνεύσιμα επίπεδα στο αίμα μετά από χορήγηση από του στόματος
 - Συνήθως συμβαίνει όταν χορηγείται σε υψηλές δόσεις (500 mg q6h)
 - Σε σειρά 57 ασθενών με λοίμωξη από *C. difficile* που ελάμβαναν βανκομυκίνη 125 mg q6h, μόνο ένας είχε ανιχνεύσιμα επίπεδα (6,7 $\mu\text{g/ml}$)
 - Red-man syndrome σε ασθενή που ελάμβανε βανκομυκίνη από του στόματος

Κατανομή



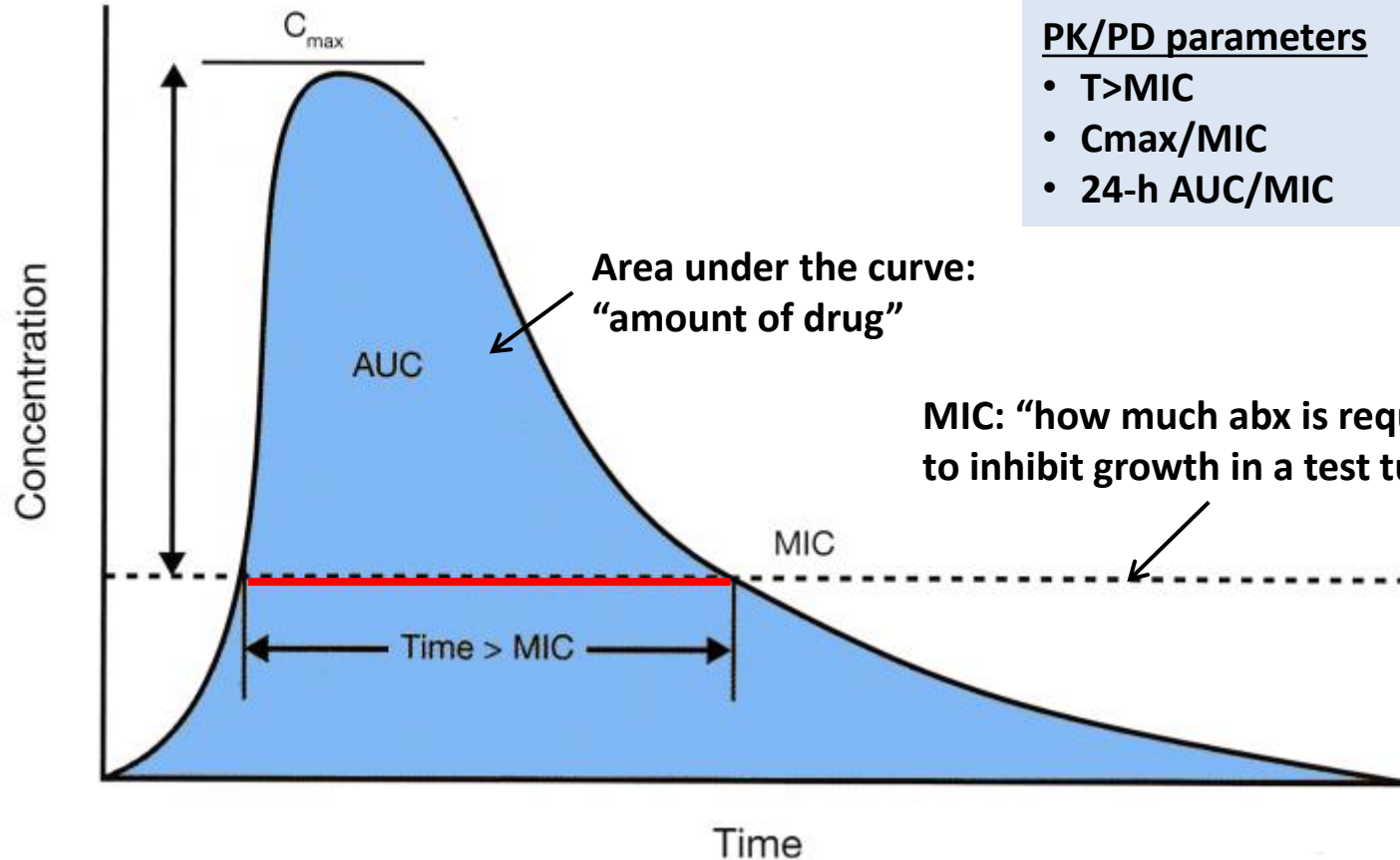
- Μετά από παρεντερική χορήγηση κατανέμεται ευρέως στους ιστούς και τα σωματικά υγρά
 - Σε υγιείς εθελοντές η συγκέντρωση βανκομυκίνης στον ορό 2 ώρες μετά τη χορήγηση 0,5 και 1 g ήταν 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ και 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ αντίστοιχα
 - Ικανοποιητικά επίπεδα επιτυγχάνονται στο περικαρδιακό, πλευριτικό, ασκитικό και αρθρικό υγρό
- Κατανομή στο ΚΝΣ
 - Αν δεν υπάρχει φλεγμονή στις μήνιγγες δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.
 - Με φλεγμαίνουσες μήνιγγες, μετά από υψηλές δόσεις φαρμάκου (15 mg/kg q8h), επιτυγχάνονται στο ΕΝΥ συγκεντρώσεις 7-15% του ορού.
- Κατανομή στον πνεύμονα
 - Επίπεδα στο ELF: 16% του ορού, επίπεδα στον πνευμονικό ιστό 20-30% του ορού
 - Ασθενείς με πνευμονία από MRSA: ελάχιστη συγκέντρωση ορού >20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ήταν απαραίτητη για να είναι ανιχνεύσιμα τα επίπεδα βανκομυκίνης στον πνεύμονα.
- Σε διαβητικούς ασθενείς τα επίπεδα στους μαλακούς ιστούς είναι σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με μη διαβητικούς ασθενείς

Μεταβολισμός και απέκκριση



- 70-90% της βανκομυκίνης αποβάλλεται ακέραια στα ούρα με σπειραματική διήθηση
- Η κάθαρση της βανκομυκίνης αυξάνεται ανάλογα με την κάθαρση της κρεατινίνης (ClCr)
- Βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ασθενείς με εγκαύματα, αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς και ηλικιωμένοι έχουν διαταραγμένη κάθαρση βανκομυκίνης
- Απεκκρίνεται στη χολή αλλά δεν επιτυγχάνει υψηλές συγκεντρώσεις

PK/PD predictors of efficacy



Φαρμακοδυναμική



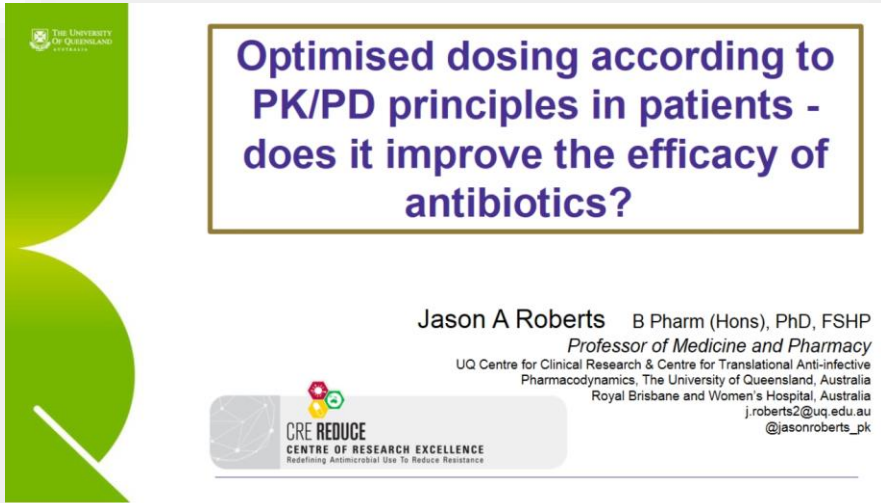
- Η βανκομυκίνη έχει βακτηριοκτόνο δράση σε συγκεντρώσεις 4-5X MIC.
 - Μεγαλύτερες συγκεντρώσεις δεν αυξάνουν τη βακτηριοκτόνο δράση του φαρμάκου
- Φαρμακοδυναμική παράμετρος αποτελεσματικότητας:
 - **24-h AUC/MIC > 400 - 600**
 - Πνευμονία από MRSA: 24-h AUC/MIC > 400 σχετιζόταν με καλύτερη κλινική έκβαση και ταχύτερη μικροβιολογική ίαση
 - Ασθενείς με βακτηραιμία από MRSA που έλαβαν βανκομυκίνη και δεν πέτυχαν AUC/MIC > 421 είχαν σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα θεραπευτικής αποτυχίας (61% vs. 49%, P=.038)
 - Σε ενδοκαρδίτιδα από MRSA ορισμένοι συνιστούν στόχο AUC/MIC > 600



Amsterdam, Netherlands
13 – 16 April 2019

CON

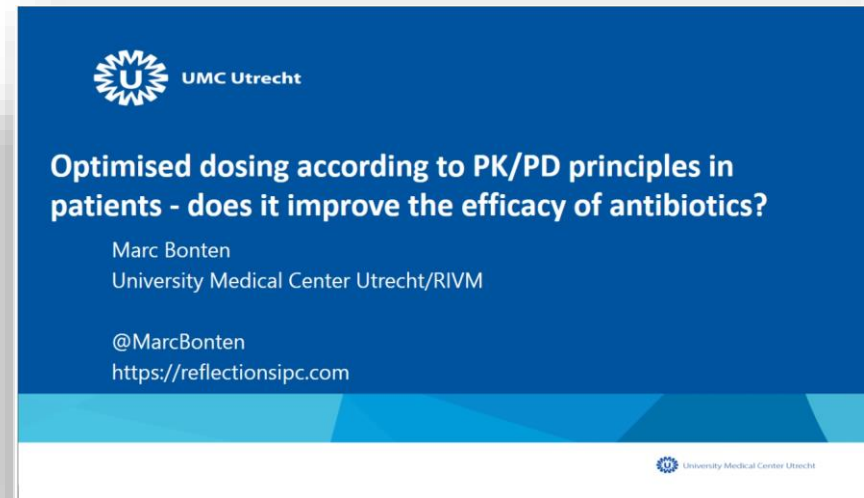
PRO



Optimised dosing according to PK/PD principles in patients - does it improve the efficacy of antibiotics?

Jason A Roberts B Pharm (Hons), PhD, FSHP
Professor of Medicine and Pharmacy
UQ Centre for Clinical Research & Centre for Translational Anti-infective Pharmacodynamics, The University of Queensland, Australia
Royal Brisbane and Women's Hospital, Australia
j.roberts2@uq.edu.au
@jasonroberts_pk

CRE REDUCE
CENTRE OF RESEARCH EXCELLENCE
Redefining Antimicrobial Use To Reduce Resistance



UMC Utrecht

Optimised dosing according to PK/PD principles in patients - does it improve the efficacy of antibiotics?

Marc Bonten
University Medical Center Utrecht/RIVM

@MarcBonten
<https://reflectionsipc.com>

University Medical Center Utrecht

Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline 2020




**ΣΥΝΙΣΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ
ΤΟΥ AUC/MIC**



Αντοχή στη βανκομυκίνη

Ποιος από τους παρακάτω μικροοργανισμούς εμφανίζει συχνότερα αντοχή στη βανκομυκίνη;

1. *Streptococcus spp*
2. *Staphylococcus aureus*
3. *Staphylococcus epidermidis*
4.  *Enterococcus faecium*
5. *Enterococcus faecalis*

Αντοχή στη βανκομυκίνη



- Η αντοχή στη βανκομυκίνη περιγράφηκε πρώτη φορά το 1983 σε στελέχη *Staph epidermidis*.
 - Περίπου 25 έτη μετά την εισαγωγή της στην κλινική πράξη.
- Τα πρώτα στελέχη *Enterococcus spp* με αντοχή στη βανκομυκίνη αναφέρθηκαν το 1988
- Το πρώτο στέλεχος *Staph aureus* με μειωμένη ευαισθησία στη βανκομυκίνη (Intermediate – VISA) περιγράφηκε το 1997.
 - Όμως υπάρχει το φαινόμενο της ετεροαντοχής και της αύξησης της MIC (MIC creep?)
- Παρά τη μακροχρόνια και εκτεταμένη χρήση της το φαινόμενο της αντοχής στη βανκομυκίνη είναι σπάνιο σε στελέχη *Staph aureus*, ωστόσο είναι συχνό σε *Enterococcus spp*.
 - **Vancomycin-resistant enterococci: WHO critical priority pathogen !**

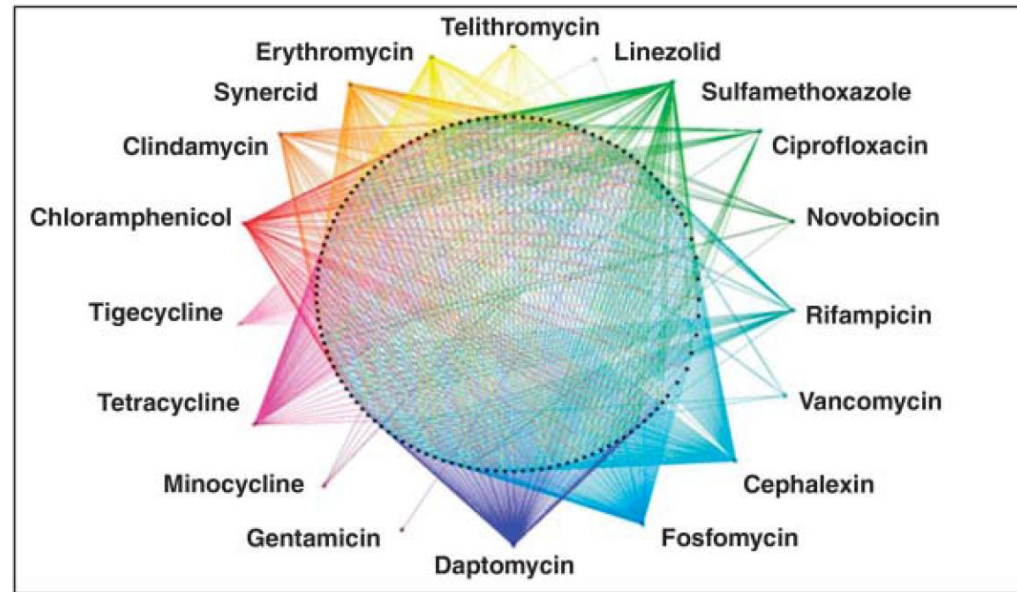


Antibiotic	Percentage of Isolates Resistant (%)
Cephalexin	92.1
Chloramphenicol	41.3
Ciprofloxacin	10.8
Clindamycin	22.3
Daptomycin	100.0
Erythromycin	26.7
Fosfomicin	99.8
Gentamicin	0.2
Linezolid	0.4
Minocycline	1.7
Neomycin	0.0
Novobiocin	2.5
Rifampicin	10.2
Streptomycin	0.0
Sulfamethoxazole	78.5
Synercid	61.3
Telithromycin	17.3
Tetracycline	59.6
Tigecycline	29.0
Trimethoprim	99.6
Vancomycin	1.3

Sampling the Antibiotic Resistome

Vanessa M. D'Costa,¹ Katherine M. McGrann,¹ Donald W. Hughes,² Gerard D. Wright^{1*}

Φαινοτυπική πυκνότητα των profile αντοχής



Vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*



Surveillance Atlas of Infectious Diseases

Antimicrobial resistance

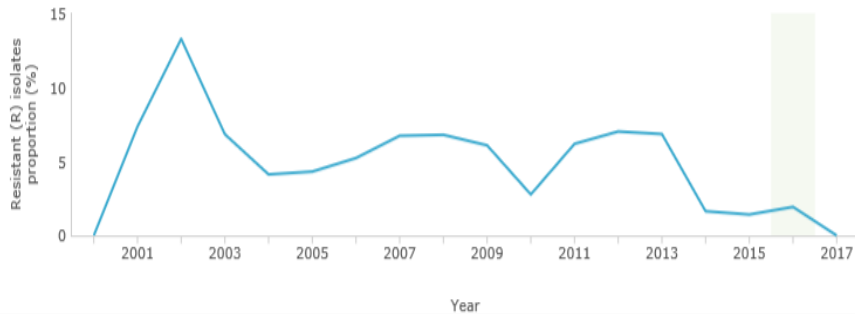
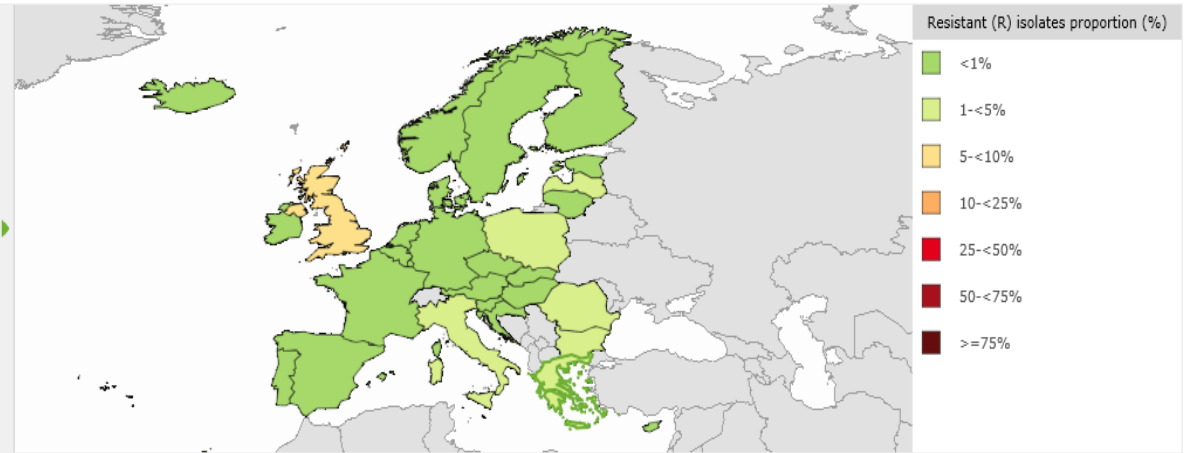
Enterococcus faecalis

Vancomycin

Resistant (R) isolates proportion

2016

Country	Resistant (R) isolates proportion (%)
Croatia	0.0
Cyprus	0.0
Czech Republic	0.0
Denmark	0.0
Estonia	0.0
Finland	0.0
France	0.0
Germany	0.1
Greece	1.9
Hungary	0.0
Iceland	0.0
Ireland	0.7
Italy	1.2

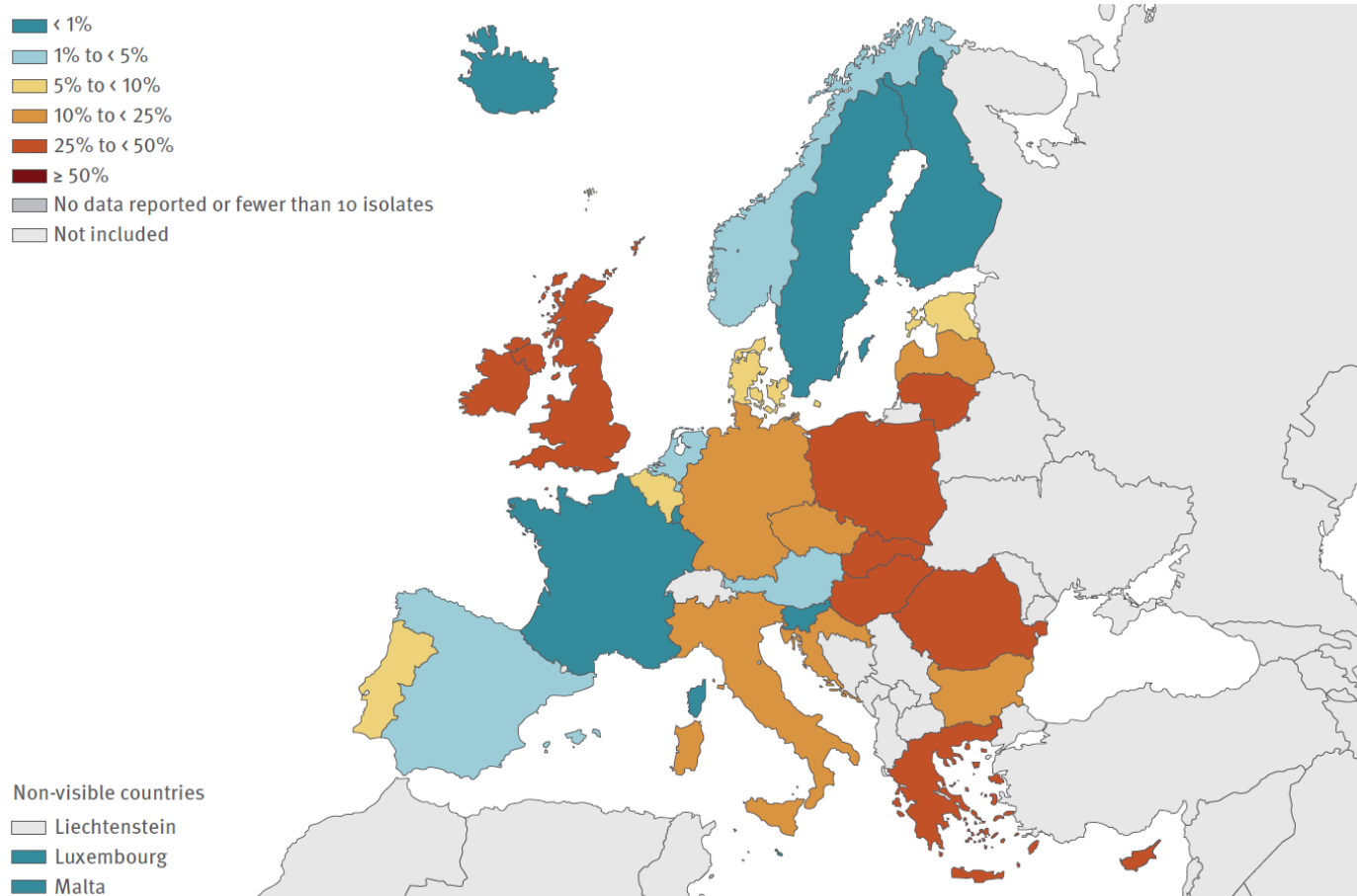


Greece

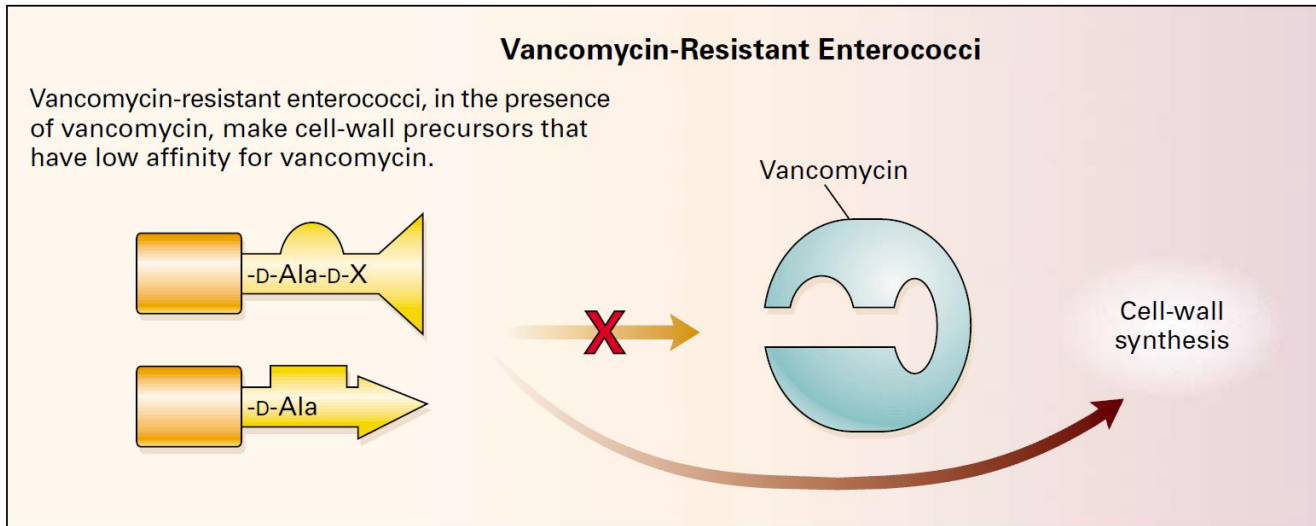
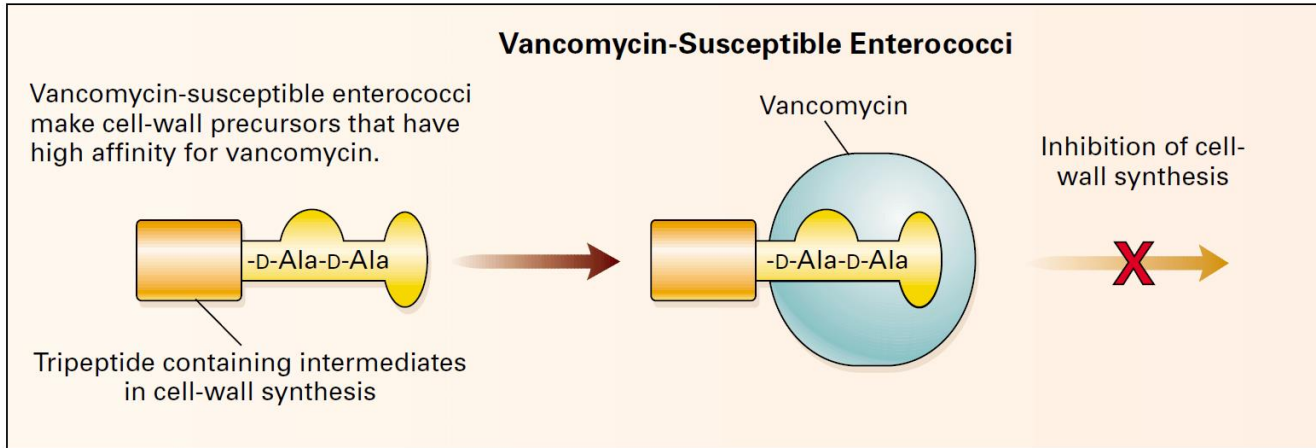
Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*



Figure 3.27. *Enterococcus faecium*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to vancomycin, by country, EU/EEA countries, 2017



Μηχανισμοί αντοχής εντεροκόκκων στη βανκομυκίνη



Μηχανισμοί αντοχής εντεροκόκκων στη βανκομυκίνη



Χαμηλού βαθμού (low-level) αντοχή

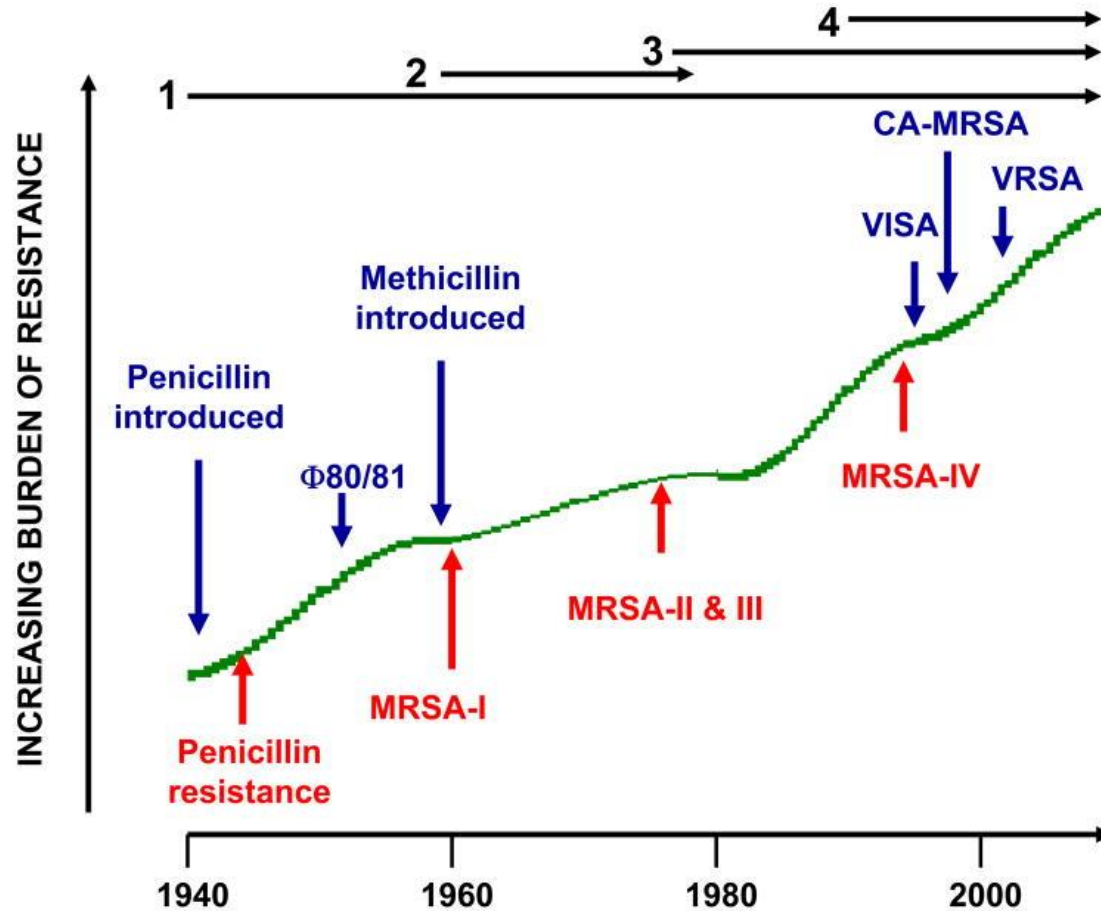
- *E. gallinarum*, *E. casseliflavus*
- MIC=8-16 mcg/mL
- Χρωμοσωμιακά γονίδια:
σύνθεση πρόδρομης
πεπτιδογλυκάνης με τελικό
αμινοξύ τη σερίνη
- Η αντοχή είναι χαμηλού βαθμού
επειδή η βανκομυκίνη διατηρεί
ένα βαθμό συνάφειας (affinity)
με το τελικό διπεπτίδιο D-Ala:D-
Ser.
- Φαινότυποι VanB*, VanC

Υψηλού βαθμού (high-level) αντοχή

- *E. faecalis*, *E. faecium*
- MIC>64 mcg/mL
- Χρωμοσωμιακά και πλασμιδιακά
γονίδια: «Διάσπαση» του
διπεπτιδίου D-Ala:D-Ala
- Η αντοχή είναι υψηλού βαθμού
(αύξηση MIC μέχρι 1000x) επειδή
η βανκομυκίνη έχει πολύ χαμηλή
συνάφεια με το τελικό διπεπτίδιο
D-Ala:D-Lac που προκύπτει
- Φαινότυπος VanA

* Ευαισθησία στην τεϊκοπλανίνη

Staph aureus: waves of resistance



Staph aureus με αντοχή στη βανκομυκίνη Ορολογία



- Reduced susceptibility to vancomycin Staph aureus
- MIC creep
- “Low level resistance” to vancomycin Staph aureus
- Heteroresistance vancomycin – intermediate Staph aureus (hVISA)
- Vancomycin – intermediate Staph aureus (VISA)
- Vancomycin– resistant Staph aureus (VRSA)

Staph aureus – Vancomycin Breakpoints

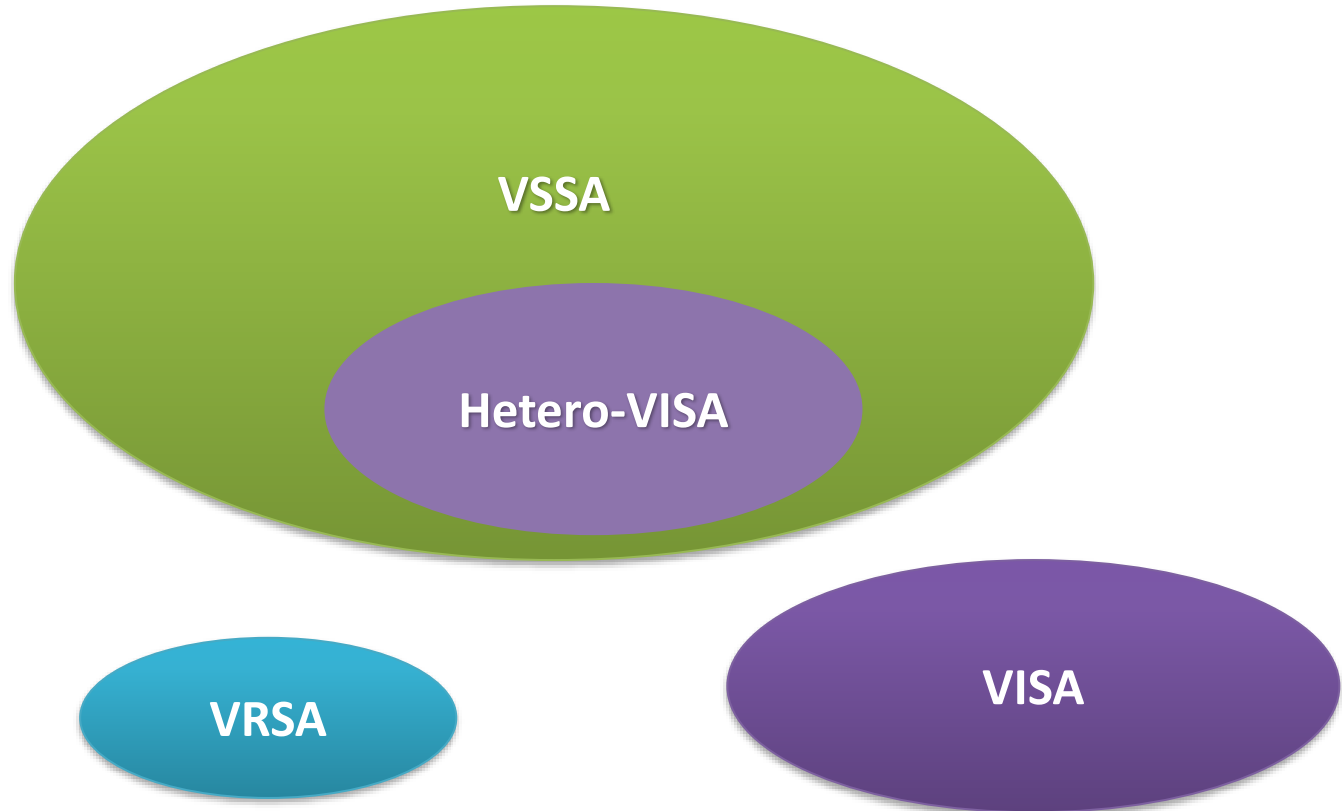


	Susceptible VSSA	Intermediate VISA	Resistant VRSA
EUCAST V9.0, 2019	≤2 mcg/mL	N/A	>2 mcg/mL
CLSI M100-ED29, 2019	≤2 mcg/mL	4 - 8 mcg/mL	≥16 mcg/mL

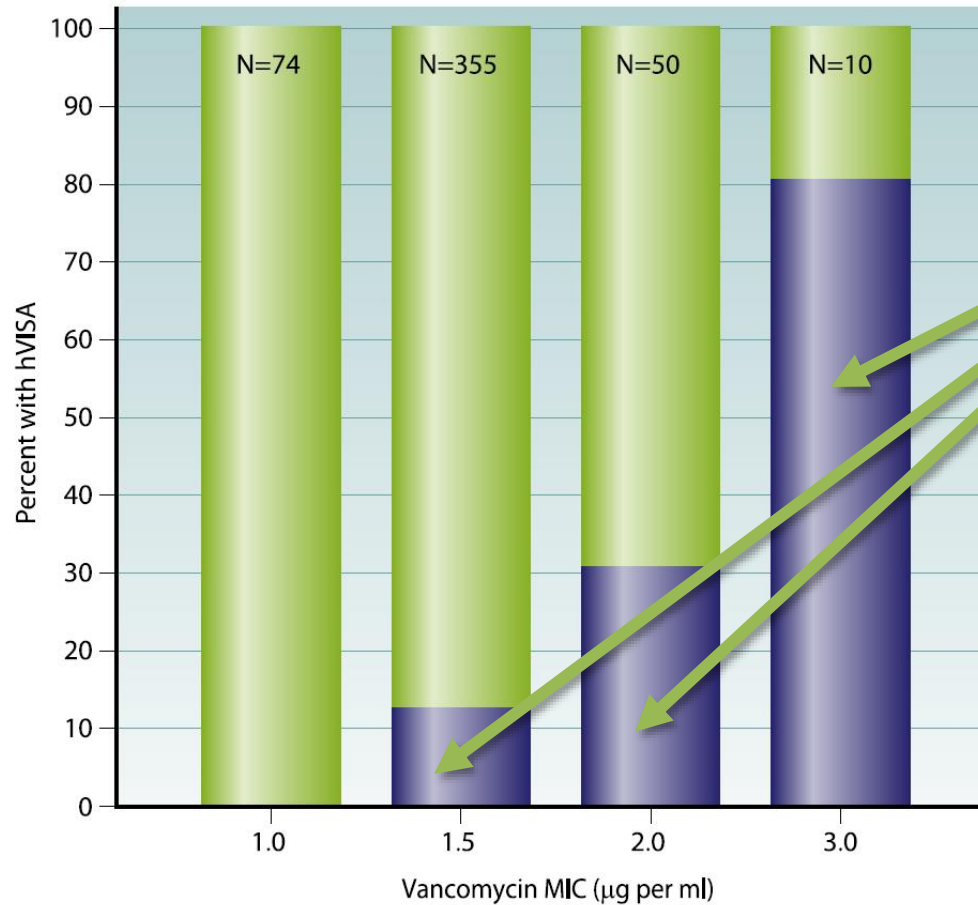
Γκρίζες ζώνες

- Hetero-VISA (ετεροαντοχή): Μικτός πληθυσμός που περιλαμβάνει και στελέχη *Staph aureus* με MIC στο φάσμα του VISA
 - Με τις συνήθεις μεθόδους προσδιορισμού της MIC κατατάσσεται ως VSSA
- VSSA με MIC για τη βανκομυκίνη 1-2 mcg/mL
 - Παρουσία μεταλλάξεων που σχετίζονται με εμφάνιση αντοχής
 - Πιθανώς υπάρχει ετεροαντοχή: φαινότυπος hVISA σε σημαντικό ποσοστό στελεχών MRSA με MIC για τη βανκομυκίνη >1 mcg/ml

Reduced susceptibility to vancomycin Staph aureus



Correlation between vancomycin Etest MIC and heteroresistance



Ο προσδιορισμός της MIC ΔΕΝ μπορεί να διακρίνει τα στελέχη hVISA από τα στελέχη VSSA

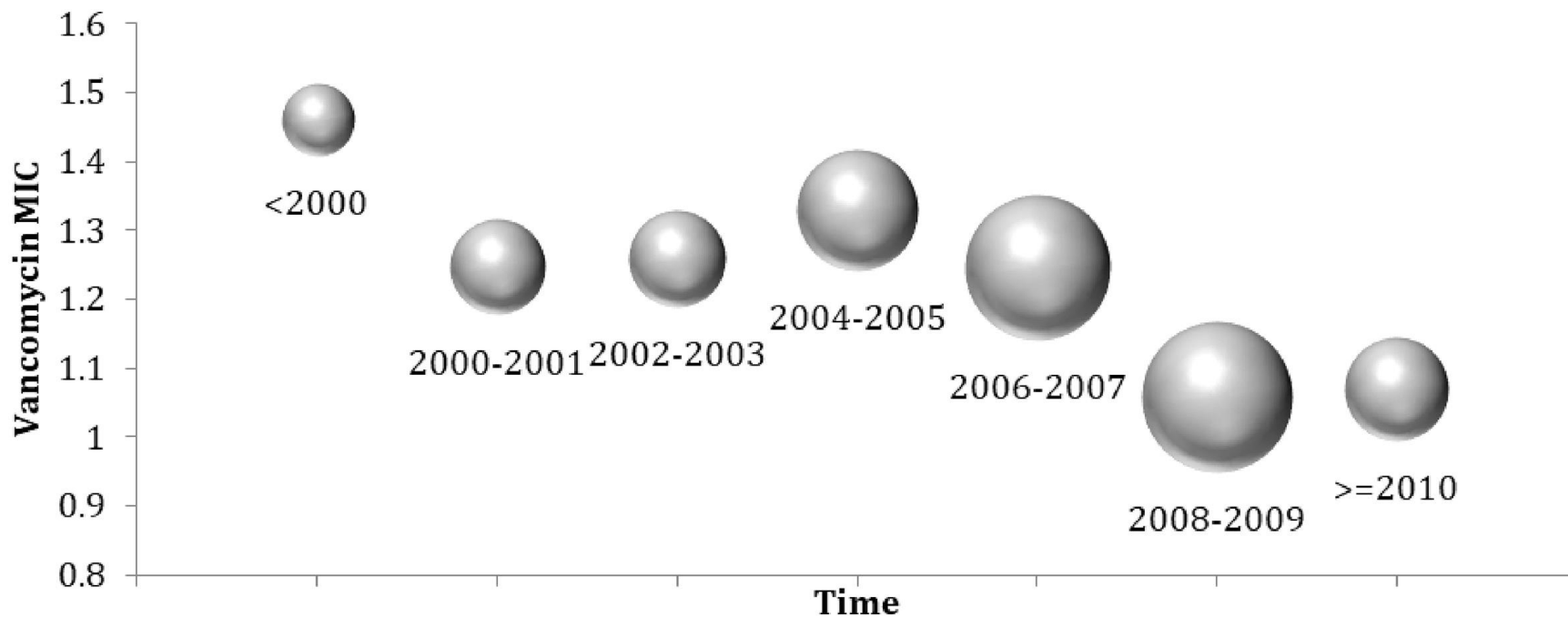
hVISA isolates

MIC creep βανκομυκίνης



- “MIC creep”: το φαινόμενο της προοδευτικής αύξησης της MIC του *Staph aureus* έναντι της βανκομυκίνης (και των υπολοίπων γλυκοπεπτιδίων), χωρίς να αλλάζει η ταξινόμησή του ως προς την ευαισθησία (παραμένει VSSA)
- **Πρώτο βήμα προς την εμφάνιση VRSA ή “artefact”;**
- Πιθανώς επηρεάζεται από το είδος της δοκιμασίας ευαισθησίας που χρησιμοποιείται (Etest, broth microdilution [BMD] ή αυτοματοποιημένο σύστημα). Η δοκιμασία αναφοράς παραμένει η BMD.
- Μετα-ανάλυση 29.234 στελεχών *S. aureus* από 55 μελέτες έδειξε ότι **δεν υπήρχε διαχρονική αύξηση της MIC της βανκομυκίνης** (BMD & Etest).

Pooled mean of vancomycin MIC determined by the broth microdilution method over time.



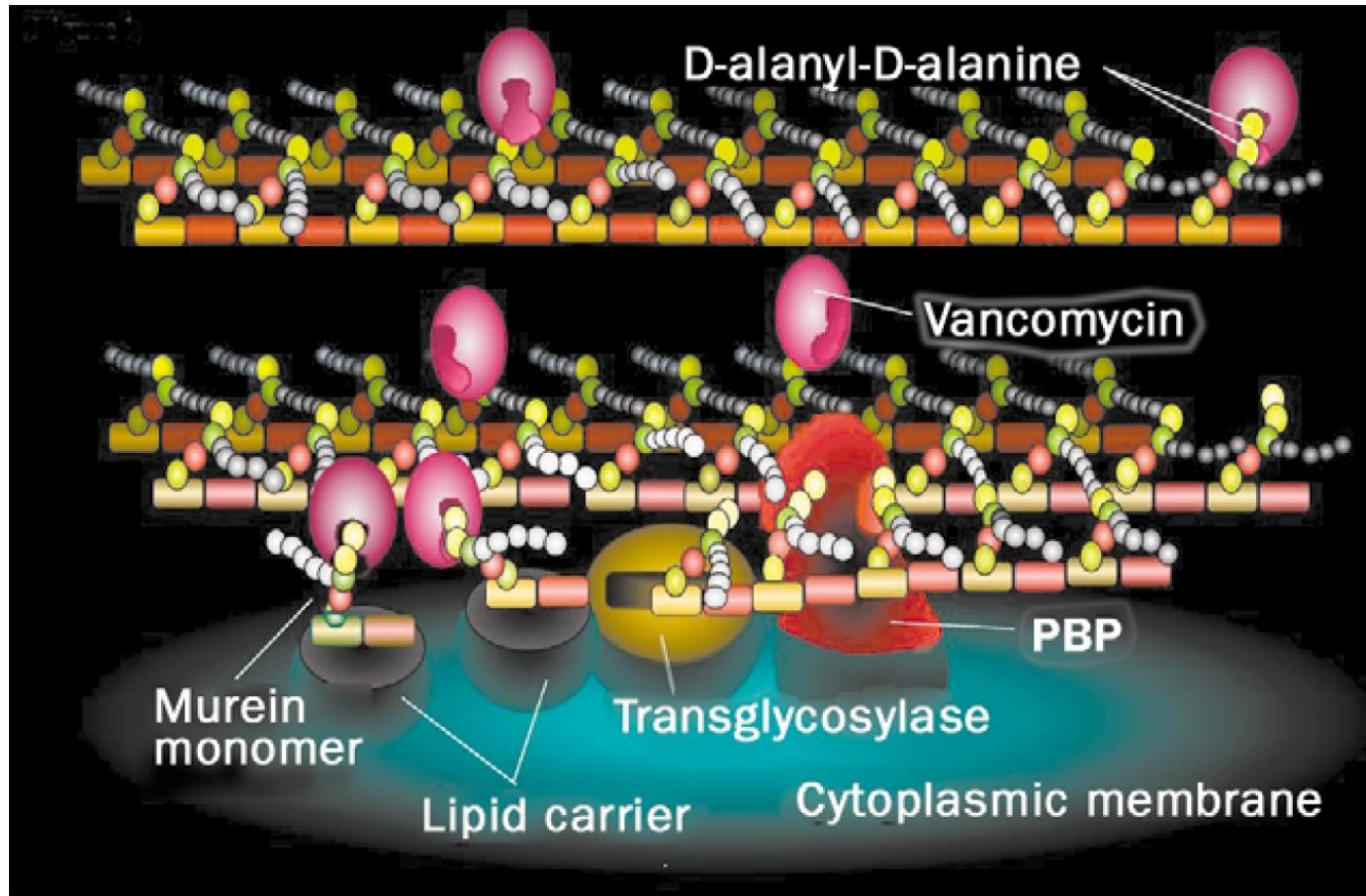
The bubble size represents the meta-analysis sub-group weight.

Μηχανισμοί αντοχής *Staph aureus* στη βανκομυκίνη

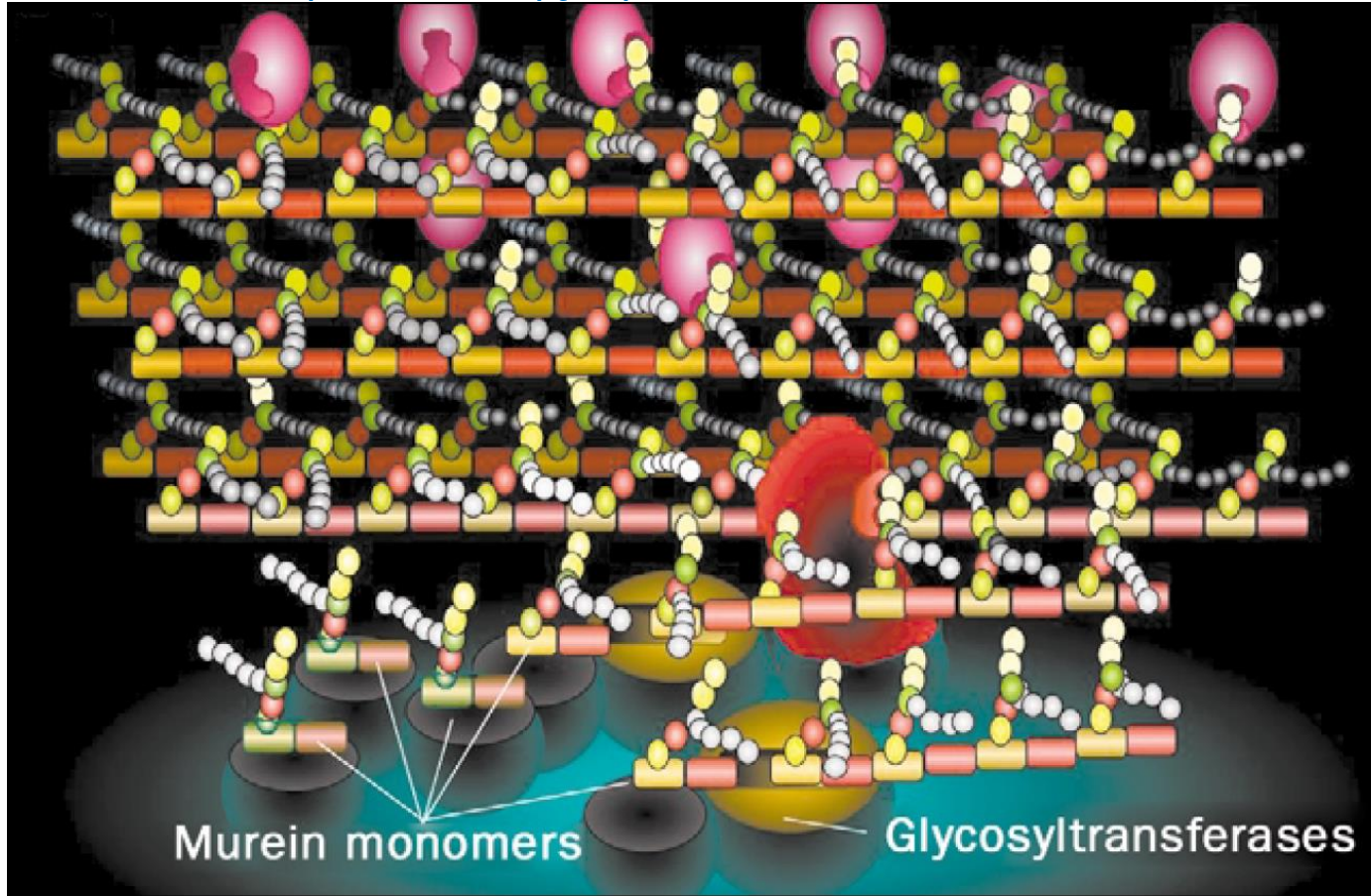


- Αλλαγές στο κυτταρικό τοίχωμα
 - Πάχυνση κυτταρικού τοιχώματος
 - Επιταχυνόμενη σύνθεση πεπτιδογλυκάνης
 - Μειωμένη γεφύρωση (cross-linking) αλύσεων πεπτιδογλυκάνης
 - Αυξημένα επίπεδα παθολογικών μουροπεπτιδίων (NAM & NAG)
 - Αλλαγές στο τειχοϊκό οξύ
- Μειωμένη αυτολυτική δραστηριότητα: Για την ενσωμάτωση νέων μουροπεπτιδίων στην αλυσίδα της πεπτιδογλυκάνης, πρέπει να γίνει αυτόλυση της υπάρχουσας αλυσίδας
- Μεταβολικές αλλαγές
- **VISA & hVISA: απουσιάζουν τα γονίδια αντοχής VanA, VanB, VanC**

Δράση βανκομυκίνης




Παγίδευση βανκομυκίνης στο πεπαχυσμένο κυτταρικό τοίχωμα του Μu50 (VISA)





Αντιμικροβιακό φάσμα
Ενδείξεις
Κλινική χρήση

Ποιος από τους παρακάτω μικροοργανισμούς εμφανίζει ενδογενή αντοχή στη βανκομυκίνη;

1. *Listeria monocytogenes*
2. *Corynebacterium* spp
-  3. *Lactobacillus* spp
4. *Actinomyces* spp
5. *Bacillus* spp

Αντιμικροβιακό φάσμα



- *Staphylococcus aureus*
 - Methicillin susceptible (MSSA)
 - Methicillin resistant (MRSA)
- Coagulase-negative staphylococci (CoNS)
 - Staph epidermidis
- *Enterococcus sp*
 - *Enterococcus faecalis*
 - *Enterococcus faecium*: συνήθως ανθεκτικός στη Vancomycin
- *Bacillus sp*
 - *Bacillus cereus*,
 - *Bacillus anthracis*
- *Streptococcus sp* (A, B, C, G)
 - Viridans streptococci
 - *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*
- *Listeria sp*: αμφίβολη δραστικότητα in vivo
- *Corynebacterium sp*
- *Clostridium sp*
 - *Clostridium difficile*
 - *Clostridium septicum*
- *Rodococcus equi*
- *Actinomyces sp*

ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕ ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΗ ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ

Lactobacillus spp (εκτός του *L. acidophilus*), *Leuconostoc spp.*, *Pediococcus spp.*, & *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

Αντιμικροβιακό φάσμα βανκομυκίνης



- Σταφυλόκοκκοι: **Βακτηριοκτόνος δράση - $MBC < 2x MIC$**
- Εντερόκοκκοι: **Βακτηριοστατική δράση - $MBC \sim 32x MIC$**
 - Συγχορήγηση αμινογλυκοσίδης (αν δεν υπάρχει υψηλού βαθμού αντοχή) βελτιώνει τη βακτηριοκτόνο δράση
- Στρεπτόκοκκοι: δραστική έναντι των περισσότερων ειδών
 - Σπάνια στελέχη (*Streptococcus gallolyticus/bovis*) μπορεί να εμφανίζουν αντοχή μέσω του γονιδίου *vanB*
 - Δραστική έναντι *Granulicatella* spp. και *Abiotrophia defectiva*
- *Listeria* spp: συνήθως ευαίσθητη στη βανκομυκίνη.
 - Υπάρχουν στελέχη με υψηλή MBC
 - Εναλλακτική θεραπεία - ΔΕΝ πρέπει να χρησιμοποιείται στη μηνιγγίτιδα
- *Corynebacterium* spp: η βανκομυκίνη είναι φάρμακο εκλογής για σοβαρές λοιμώξεις εν αναμονή της δοκιμασίας ευαισθησίας

Κλινικές ενδείξεις βανκομυκίνης (Labelled – EMA/FDA)



- Επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων (cSSTI)
- Λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων
- Πνευμονία από την κοινότητα (CAP)
- Νοσοκομειακή πνευμονία (HAP) συμπεριλαμβανομένης και της πνευμονίας του αναπνευστήρα (VAP)
- Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα
- Περιεγχειρητική αντιβακτηριακή προφύλαξη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα μετά από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις
- Θεραπεία της λοίμωξης από *Clostridioides difficile* infection (CDI)


Κλινικές ενδείξεις II

(Off label)



- Βακτηριακή μηνιγγίτιδα
- Περιτονίτιδα σε ασθενείς υπό συνεχή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD)
- Λοιμώξεις από κεντρικούς αγγειακούς καθετήρες
 - Συστηματική χορήγηση ± Lock therapy
- Ενδοφθαλμίτιδα
- Χορήγηση από το ορθό (υποκλυσμοί) σε λοίμωξη από *Clostridioides difficile*
- Λοιμώξεις παροχετευτικών παρακάμψεων (shunt) ENY
- Προφυλακτική χρήση σε μητέρες για την πρόληψη των νεογνικών λοιμώξεων από Group B streptococcus
- Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (*Enterococcus* sp)
- Λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου
- Οξείες πνευμονικές εξάρσεις κυστικής ίνωσης

Ποιο από τα παρακάτω είναι λάθος;

1. Η δόση συντήρησης της βανκομυκίνης εξαρτάται από τη βαρύτητα της λοίμωξης
2. Η χορήγηση βανκομυκίνης για θεραπεία ενδοκαρδίτιδας πρέπει να αρχίζει με χορήγηση δόση φόρτισης
3. Τα επίπεδα βανκομυκίνης στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο νεφροτοξικότητας
-  4. Η δόση φόρτισης της βανκομυκίνης πρέπει να προσαρμόζεται στη νεφρική λειτουργία
5. Σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς η βανκομυκίνη χορηγείται σε ειδικό δοσολογικό σχήμα

Δοσολογία βανκομυκίνης – Γενικές αρχές



- Η κατάλληλη δοσολογία καθορίζεται από:
 - το είδος και τη βαρύτητα της λοίμωξης,
 - το βάρος του ασθενούς και
 - τη νεφρική λειτουργία.
- Εξαιτίας της διακύμανσης στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της βανκομυκίνης μεταξύ των ατόμων αλλά και διαχρονικά στον ίδιο ασθενή **είναι απαραίτητη η συχνή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και η εξατομίκευση του δοσολογικού σχήματος με μέτρηση επιπέδων φαρμάκου**
- **Σοβαρές λοιμώξεις:** βακτηραιμία, ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα, λοιμώξεις προσθετικών αρθρώσεων, πνευμονία, λοίμωξη ΚΝΣ ή οποιαδήποτε βαριά λοίμωξη
 - Δόση φόρτισης (25-30 mg/kg)
 - Δόση συντήρησης που καθορίζεται με βάση την AUC
- **Μικρότερης βαρύτητας λοιμώξεις** (πχ λοιμώξεις μαλακών μορίων):
 - Δεν είναι απαραίτητη η δόση φόρτισης
 - Δόση συντήρησης τέτοια ώστε τα ελάχιστα επίπεδα (trough) βανκομυκίνης να είναι 10-15 mcg/ml



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



An audio interview that supplements the information in this article is available on AIHP's website at www.aihpvoices.org.

Am J Health-Syst Pharm. 2020;77:835-864

Michael J. Rybak, PharmD, MPH, PhD, FCCP, FIDP, FIDSA, Anti-Infective Research Laboratory, Department of Pharmacy Practice, Eugene Applebaum College of Pharmacy & Health Sciences, Wayne State University, Detroit, MI, School of Medicine, Wayne State University, Detroit, MI, and Detroit Receiving Hospital, Detroit, MI

Jennifer Lu, PharmD, MSAS, FIDSA, FCCP, FCSHP, BCPS-AQ ID, Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of California San Diego, La Jolla, CA

Thomas R. Lodise, PharmD, PhD, Albany College of Pharmacy and Health Sciences, Albany, NY, and Stratton VA Medical Center, Albany, NY

Donald P. Levine, MD, FACP, FIDSA, School of Medicine, Wayne State University, Detroit, MI, and Detroit Receiving Hospital, Detroit, MI

John S. Bradley, MD, JD, FIDSA, FAAP, FPIDS, Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, University of California at San Diego, La Jolla, CA, and Rady Children's Hospital San Diego, San Diego, CA

Catherine Liu, MD, FIDSA, Division of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington, Seattle, WA, and Vaccine and Infectious Disease Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA

Bruce A. Mueller, PharmD, FCCP, FASN, FNKP, University of Michigan College of Pharmacy, Ann Arbor, MI

Manjunath P. Pai, PharmD, FCCP, University of Michigan College of Pharmacy, Ann Arbor, MI

Annie Wong-Beringer, PharmD, FCCP, FIDSA, University of Southern California School of Pharmacy, Los Angeles, CA

John C. Rotschaefer, PharmD, FCCP, University of Minnesota College of Pharmacy, Minneapolis, MN

Keith A. Rodvold, PharmD, FCCP, FIDSA, University of Illinois College of Pharmacy, Chicago, IL

Holly D. Magles, PharmD, University of Arkansas for Medical Sciences College of Pharmacy & Arkansas Children's Hospital, Little Rock, AR

Benjamin M. Lomaestro, PharmD, Albany Medical Center Hospital, Albany, NY

Address correspondence to Dr. Rybak (m.rybak@wayne.edu).

Keywords: nephrotoxicity, pharmacokinetics and pharmacodynamics, target attainment, vancomycin, vancomycin consensus guideline

© American Society of Health-System Pharmacists 2020. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

DOI 10.1093/ajhp/zxaa036

The first consensus guideline for therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients was published in 2009. A committee representing 3 organizations (the American Society for Health-System Pharmacists [ASHP], Infectious Diseases Society of America [IDSA], and Society for Infectious Diseases Pharmacists [SIDIP]) searched and reviewed all relevant peer-reviewed data on vancomycin as it related to in vitro and in vivo pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) characteristics, including information on clinical efficacy, toxicity, and vancomycin resistance in relation to serum drug concentration and monitoring. The data were summarized, and specific dosing and monitoring recommendations were made. The primary recommendations consisted of eliminating routine monitoring of serum peak concentrations, emphasizing a ratio of area under the curve over 24 hours to minimum inhibitory concentration (AUC/MIC) of ≥ 400 as the primary PK/PD predictor of vancomycin activity, and promoting serum trough concentrations of 15 to 20 mg/L as a surrogate marker for the optimal vancomycin AUC/MIC if the MIC was ≤ 1 mg/L in patients with normal renal function. The guideline also recommended, albeit with limited data support, that actual body weight be used to determine the vancomycin dosage and loading doses for severe infections in patients who were seriously ill.¹

Since those recommendations were generated, a number of publications have evaluated the impact of the 2009 guidelines on clinical efficacy and toxicity in patients receiving vancomycin for the treatment of methicillin-resistant

Staphylococcus aureus (MRSA) infections. It should be noted, however, that when the recommendations were originally published, there were important issues not addressed and gaps in knowledge that could not be covered adequately because of insufficient data. In fact, adequate data were not available to make recommendations in the original guideline for specific dosing and monitoring for pediatric patients outside of the neonatal age group; specific recommendations for vancomycin dosage adjustment and monitoring in the morbidly obese patient population and patients with renal failure, including specific dialysis dosage adjustments; recommendations for the use of prolonged or continuous infusion (CI) vancomycin therapy; and safety data on the use of dosages that exceed 3 g per day. In addition, there were minimal to no data on the safety and efficacy of targeted trough concentrations of 15 to 20 mg/L.

This consensus revision evaluates the current scientific data and controversies associated with vancomycin dosing and serum concentration monitoring for serious MRSA infections (including but not limited to bacteremia, sepsis, infective endocarditis, pneumonia, osteomyelitis, and meningitis) and provides new recommendations based on recent available evidence. Due to a lack of data to guide appropriate targets, the development of this guideline excluded evaluation of vancomycin for methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) strains, coagulase-negative staphylococci, and other pathogens; thus, the extrapolation of

Έναρξη Θεραπείας - Σοβαρές λοιμώξεις



- Χορήγηση δόσης φόρτισης: ελαχιστοποίηση της πιθανότητας μειωμένης αρχικής έκθεσης στη βανκομυκίνη
 - 25-30 mg/kg με βάση το πραγματικό βάρος (ABW).
 - Μέγιστη δόση φόρτισης 3000 mg.
 - Υψηλή δόση φόρτισης σε βαρέως πάσχοντες και χαμηλότερη σε ασθενείς υπό νεφρική θεραπεία υποκατάστασης ή παχύσαρκούς ασθενείς.
 - Η δόση φόρτισης δεν προσαρμόζεται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία.
- Αρχική δόση συντήρησης:
 - 15-20 mg/kg με βάση το ABW
 - Το μεσοδιάστημα μεταξύ δόσης φόρτισης και πρώτης δόσης συντήρησης είναι όσο μεταξύ των δόσεων συντήρησης και καθορίζεται ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλ Πίνακες)
- Ρύθμιση δόσης συντήρησης:
 - Λήψη επιπέδων φαρμάκου 24-48 ώρες μετά την αρχική δόση συντήρησης (trough & peak) & υπολογισμός AUC/MIC – Στόχος 400 to 600 mg · hour/L
 - Σε ασθενείς με ασταθή νεφρική λειτουργία χρησιμοποιούμε τα ελάχιστα επίπεδα – Στόχος 15-20 mcg/mL

Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline



- Vancomycin monitoring is recommended for patients receiving vancomycin for serious MRSA infections to achieve sustained targeted AUC (assuming a MIC_{BMD} of 1 mg/L, unless it is known to be greater or less than 1 mg/L by BMD).
- Independent of MRSA infection, vancomycin monitoring is also recommended for all patients at high risk of nephrotoxicity (eg, critically ill patients receiving concurrent nephrotoxins), ***patients with unstable (ie, deteriorating or significantly improving) renal function***, and those receiving prolonged courses of therapy (more than 3–5 days).
- We suggest the frequency of monitoring be based on clinical judgement; frequent or daily monitoring may be prudent for hemodynamically unstable patients (eg, end-stage renal disease) and once weekly monitoring for hemodynamically stable patients (B-II).

Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline



- In patients with suspected or definitive serious MRSA infections, **an individualized target of the AUC/MIC_{BMD} ratio of 400 to 600 (assuming a vancomycin MIC_{BMD} of 1 mg/L) should be advocated** to achieve clinical efficacy while improving patient safety (A-II).
- **Trough-only monitoring, with target between 15 and 20 mg/L, is no longer recommended** based on efficacy and nephrotoxicity data in patients with serious infections due to MRSA (A-II).
 - There is insufficient evidence to provide recommendations on whether trough-only or AUC-guided vancomycin monitoring should be used among patients with noninvasive MRSA or other infections.

08:43 11 12 13 ...

Vancomycin

Vancomycin AUC₂₄ Calculator

The critical assumption of these calculations is that the patient has achieved Vancomycin steady-state
Target AUC₂₄ is 400-600 µg/mL x hr

Each Dose:	1250	mg
Dosing Interval:	12 hours	
Duration of infusion:	30 min	
Measured Vancomycin Peak Concentration:	42	µg/mL
Time from start of infusion to measurement of peak concentration:	1.5	hours
Measured Vancomycin Trough Concentration:	12	µg/mL
Time from start of infusion to measurement of trough concentration:	11	hours

Calculate Clear

Results: AUC₂₄ = 596 µg/mL x hr

Adjust Dose Show Calculations Copy Results as Plain Text

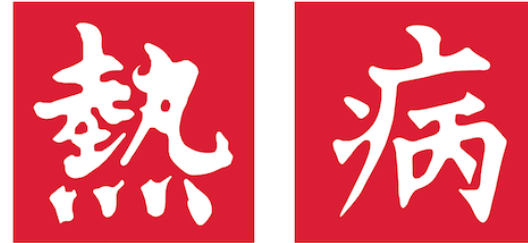
References: [AUC Dosing Fundamentals and Calculations](#); Adv Drug Deliv Rev 2014;77:50; Am J Health Sys Pharm 2020;77:835

Calculator Version 1.3.0

Guide Bookmarks Recent Calculator Account



SANFORD GUIDE

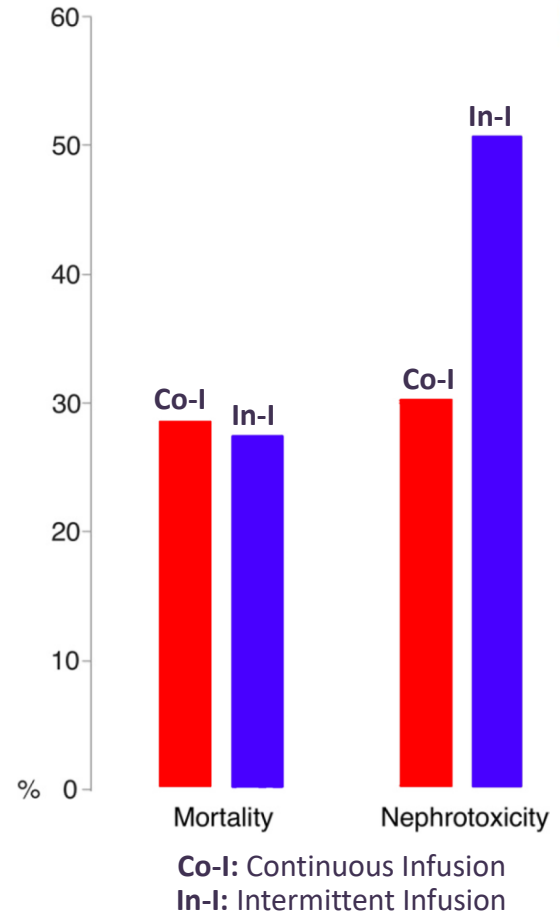


Συνεχής vs Διαλείπουσα έγχυση



- Δεν έχει τεκμηριωθεί θεραπευτική υπεροχή της συνεχούς έγχυσης με βάση τα δεδομένα που υπάρχουν.
- Η συνεχής έγχυση φαίνεται να είναι λιγότερο νεφροτοξική
- Η συνεχής έγχυση χρειάζεται λιγότερο συχνά προσδιορισμό των επιπέδων του φαρμάκου ειδικά σε ασθενείς με ασταθή επίπεδα (εγκαυματίες, CRRT)
- Το διάλυμα ενδοφλέβια χορήγησης βανκομυκίνης παραμένει σταθερό για 72 ώρες
- Η συνεχής έγχυση έχει μικρότερο κόστος

The pharmacokinetics of Continuous Infusion suggest that such regimens may be a reasonable alternative to conventional Intermittent Infusion dosing when the AUC target cannot be achieved (B-II)



Υπέρβαροι - παχύσαρκοι ασθενείς



- Δόση φόρτισης: 15-20 mg/kg με βάση το πραγματικό ΒΣ (Actual Body Weight - ABW) και μέγιστη δόση τα 3 g.
- Δόση συντήρησης (πρέπει να υπολογιστεί το ιδανικό ΒΣ – IBW)
 - Αν $ABW < 125\% IBW$ → δοσολογία συντήρησης με βάση το ABW
 - Αν $ABW > 125\% IBW$ →
 - $ABW > 100$ Kg - χρειάζεται ειδικό νομόγραμμα (Adjusted Body Weight)
 - $ABW < 100$ Kg – 30-45 mg/kg ABW **ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ** με μέγιστη δόση τα 2 gr. Απαραίτητη η στενή παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου
 - Ορισμένοι (πχ Sanford Guide to Antimicrobial Therapy) προσδιορίζουν τη δόση με βάση το ABW σε όλες τις περιπτώσεις παχυσαρκίας (με μέγιστη δόση τα 2 g)

Ασθενείς με διαταραγμένη νεφρικής λειτουργία



- Σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία χρειάζεται μειώση της δόσης ή/και του μεσοδιαστήματος των δόσεων.
 - Συμβουλευτείτε φαρμακευτικό οδηγό!

Approach to initial empiric dosing of parenteral vancomycin in adults who are not receiving hemodialysis



1. Loading dose for critically ill patient or severe infection:* 25 mg/kg (rounded to nearest 250 mg)

2. Initial maintenance dose and interval: Based on target trough, patient weight, and estimated creatinine clearance[¶] as follows:

Creatinine clearance in mL/minute (Cockcroft Gault equation) [¶]	Weight (actual) ^Δ					
	50 to 59 kg	60 to 69 kg	70 to 79 kg	80 to 89 kg	90 to 99 kg	100 kg ^Δ
Severe or deep-seated infection:[◇] Target trough 15 to 20 mcg/mL						
<10 (not receiving hemodialysis) [§]	Repeat dose when spot (random) serum concentration ≤20 mcg/mL					
10 to 19 (not receiving hemodialysis) [§]	750 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1500 mg every 48 hours
20 to 29	500 mg every 24 hours	750 mg every 24 hours	1000 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours
30 to 39	750 mg every 24 hours	750 mg every 24 hours	1000 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours
40 to 49	750 mg every 18 hours	750 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours
50 to 59	750 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours
60 to 69	750 mg every 12 hours	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours
70 to 79	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
80 to 89	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
90 to 99	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
≥100 and <60 years old [¶]	750 mg every 8 hours	750 mg every 8 hours	1000 mg every 8 hours	1250 mg every 8 hours	1250 mg every 8 hours	1250 mg every 8 hours

Adapted from: Duke University Hospital Adult Pharmacokinetics Policy, Department of Pharmacy (June 2014).
Courtesy of Richard H Drew, PharmD.

Approach to initial empiric dosing of parenteral vancomycin in adults who are not receiving hemodialysis



1. Loading dose for critically ill patient or severe infection:* 25 mg/kg (rounded to nearest 250 mg)

2. Initial maintenance dose and interval: Based on target trough, patient weight, and estimated creatinine clearance[¶] as follows:

Creatinine clearance in mL/minute (Cockcroft Gault equation) [¶]	Weight (actual) ^Δ					
	50 to 59 kg	60 to 69 kg	70 to 79 kg	80 to 89 kg	90 to 99 kg	100 kg ^Δ
Nonsevere and superficial infection:[◇] Target trough 10 to 15 mcg/mL						
<10 (not receiving hemodialysis) [§]	Repeat dose when spot (random) serum concentration ≤15 mcg/mL					
10 to 19 (not receiving hemodialysis) [§]	1000 mg every 72 hours	1250 mg every 72 hours	1250 mg every 72 hours	1500 mg every 72 hours	1500 mg every 72 hours	1750 mg every 72 hours
20 to 29	1000 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1500 mg every 48 hours	1500 mg every 48 hours	1750 mg every 48 hours
30 to 39	1000 mg every 36 hours	1000 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1500 mg every 36 hours	1500 mg every 36 hours	1750 mg every 36 hours
40 to 49	1000 mg every 24 hours	1000 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours
50 to 59	1000 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours	1750 mg every 24 hours
60 to 69	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1750 mg every 18 hours
70 to 79	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1750 mg every 18 hours
80 to 89	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
90 to 99	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
≥100 and <60 years old [¶]	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours

Adapted from: Duke University Hospital Adult Pharmacokinetics Policy, Department of Pharmacy (June 2014).

Courtesy of Richard H Drew, PharmD.

Ασθενείς υπό θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας




- Αιμοκάθαρση
 - Κανονική χορήγηση δόσης φόρτισης με βάση το πραγματικό βάρος (ABW)
 - Το ύψος της δόσης συντήρησης εξαρτάται από το:
 - Αν χορηγείται στη διάρκεια ή μετά τη συνεδρία
 - Το είδος της μεμβράνης (υψηλής ή χαμηλής διαπερατότητας)
 - Αύξηση της δόσης κατά 25% όταν μεσολαβούν 3 ημέρες μέχρι την επόμενη συνεδρία.
 - Προσδιορισμός θεραπευτικών επιπέδων πριν τη συνεδρία
- Συνεχής θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (CRRT): Δόση φόρτισης 20-25 mg/kg και στη συνέχεια 7.5-10 mg/kg q12 hrs με παρακολούθηση θεραπευτικών επιπέδων (AUC/MIC=400-600)
- Περιτοναϊκή κάθαρση: 7.5 mg/kg q48-96 hrs με παρακολούθηση θεραπευτικών επιπέδων



Ανεπιθύμητες ενέργειες
Τοξικότητα

Ποιο από τα παρακάτω συμβαίνει σπάνια μετά από χορήγηση βανκομυκίνης;

1. Θρομβοπενία
2. Φαρμακευτικός πυρετός
3. Σύνδρομο DRESS
4. Ωτοτοξικότητα
5.  Αναφυλακτική αντίδραση

Ανεπιθύμητες ενέργειες



- >10%: Αντίδραση κατά την έγχυση με εξάνθημα (Red man syndrome)
- 1% to 10%:
 - Τοπική φλεβίτιδα
 - Ρίγος, φαρμακευτικός πυρετός
 - Δερματικά εξανθήματα
 - Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες: λευκοκυττάρωση, ηωσινοφιλία, ουδετεροπενία, ανοσολογικής αρχής θρομβοπενία
- <1%, postmarketing, ή case reports:
 - Σύνδρομο DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
 - Ωτοτοξικότητα: αυξημένος κίνδυνος αν χρησιμοποιούνται και άλλοι ωτοτοξικοί παράγοντες, μεγάλη ηλικία, προϋπάρχουσα βαρηκοΐα
 - Νεφροτοξικότητα.
 - Αναφυλακτική αντίδραση μέσω IgE

Αντίδραση με εξάνθημα κατά την έγχυση (Red man syndrome RMS)



- Συνηθισμένη αντίδραση στη βανκομυκίνη (3% - 40%)
- Ερυθρότητα και υπεραιμία (flushing), κνησμός συνήθως στο ανώτερο μέρος του θώρακα
 - Σπανιότερα θωρακικό άλγος και υπόταση
- Οφείλεται σε άμεση ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων από τη βανκομυκίνη και απελευθέρωση ισταμίνης
- **Σχετίζεται με γρήγορη έγχυση του φαρμάκου**
- Μπορεί να πυροδοτηθεί από συγχορήγηση παραγόντων που ενεργοποιούν τα σιτευτικά κύτταρα όπως τα οπιούχα, τα μυοχαλαρωτικά και τα σκιαγραφικά φάρμακα.
- Αντιμετωπίζεται με διακοπή της έγχυσης του φαρμάκου και χορήγηση αντισταμινικών (H1 ± H2 αναστολείς ανάλογα με τη βαρύτητα της αντίδρασης)
- Σε ασθενείς με ιστορικό RMS ή αν πρέπει να χορηγηθούν μεγάλες δόσεις βανκομυκίνης μπορεί να προηγηθεί χορήγηση αντισταμινικών (H1 ± H2 αναστολείς) μία ώρα πριν την έγχυση
- Για να αποφευχθεί το RMS, συνιστάται η χορήγηση βανκομυκίνης να γίνεται με ρυθμό μέχρι 10 mg/min.

Red man syndrome



Red man syndrome



Αναφυλακτικές Αντιδράσεις



- Οι αληθείς αναφυλακτικές αντιδράσεις στη βανκομυκίνη είναι σπάνιες
 - Συμβαίνουν συχνότερα σε ασθενείς που έχουν λάβει πολλαπλά σχήματα βανκομυκίνης στο παρελθόν
- Η κλινική εικόνα του RMS μπορεί να επικαλύπτεται με αυτή της αναφυλαξίας
 - **Σημαντική δύσπνοια, συριγμός και αγγειοοίδημα είναι υπέρ αναφυλαξίας**
 - Δεν υπάρχει εργαστηριακή δοκιμασία για την αξιόπιστη διάκριση της αναφυλαξίας από το RMS (ισταμίνη, τρυπτάση, δερματικές δοκιμασίες)
- Αν υπάρχει υποψία αναφυλαξίας σε βανκομυκίνη θα πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως κάθε αναφυλακτική αντίδραση
 - Άμεση διακοπή έγχυσης και χορήγηση επινεφρίνης

Νεφροτοξικότητα




- Όχι καλά κατανοητός μηχανισμός – οξειδωτική δράση στα κύτταρα του εγγύς νεφρικού σωληναρίου που οδηγεί σε ισχαιμία
- Συνήθως μέτριας βαρύτητας και αναστρέψιμη.
- Μετα-ανάλυση (7 RCT, n-4033): **Relative risk= 2,45 (1,69-3,55)**
- Παράγοντες κινδύνου
 - Ελάχιστα επίπεδα >15 mcg/mL – **ΑΙΤΙΑ ή ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ;**
 - 24-h AUC > 700 mg·h/L
 - Συνολική ημερήσια δόση >4 g
 - Συγχορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων (πχ αμινογλυκοσίδες).
 - **Συγχορήγηση βανκομυκίνης και πιπερακιλλίνης-ταζομπακτάμης (vs μονοθεραπεία με βανκομυκίνη ή συνδυασμό βανκομυκίνης και άλλων β-λακταμικών πχ κεφεπίμη): Odds ratio για AKI~3,5**



Ειδικά θέματα

Σε ποιά περίπτωση μπορούμε να χορηγήσουμε βανκομυκίνη σε ασθενή με λοίμωξη από MSSA;

1. Σε ασθενή υπό αιμοκάθαρση
-  2. Σε ασθενή με αλλεργία στα β-λακταμικά
3. Σε ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια
4. Σε ασθενή με ενδοκαρδίτιδα προσθετικής καρδιακής βαλβίδας
5. Σε ασθενή με λοίμωξη μαλακών μορίων

Βανκομυκίνη για λοιμώξεις από MSSA



- Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (πχ για την ενδοκαρδίτιδα), η βανκομυκίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων από MSSA **σε ασθενείς με ιστορικό αναφυλακτικής αντίδρασης έναντι των β-λακταμικών αντιβιοτικών.**
- Ποια είναι η θέση της βανκομυκίνης στη θεραπεία λοιμώξεων από MSSA σε ασθενείς που δεν έχουν ιστορικό αναφυλακτικής αντίδρασης;
 - Σαν εμπειρική θεραπεία: τα δεδομένα δεν τεκμηριώνουν ότι η εμπειρική έναρξη βανκομυκίνης με αποκλιμάκωση σε β-λακταμικό επηρεάζει αρνητικά τις εκβάσεις σε ασθενείς με λοιμώξεις από MSSA.
 - Σαν οριστική θεραπεία: **η χορήγηση βανκομυκίνης σε ασθενείς με βακτηραιμία από MSSA σχετίζεται με χειρότερες εκβάσεις.**

Γιατί να μην θεραπεύσουμε την MSSA SAB με βανκομυκίνη;



- *“Compared with the antistaphylococcal β -lactam oxacillin and its derivatives for treatment of MSSA infections, vancomycin demonstrates slower bacterial killing, poorer tissue penetration, and slower clearance of bacteremia and is associated with higher mortality”.*
- Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση βανκομυκίνης σαν οριστική (definitive) θεραπεία σε ασθενείς με βακτηριαμία από MSSA σχετίζεται με χειρότερες εκβάσεις (θνητότητα, βακτηριολογική αποτυχία κλπ)
 - Αναδρομική μελέτη MSSA SAB (n=5784) B-lactam vs Vancomycin : 35% μικρότερη θνητότητα
 - Θνητότητα σε βακτηριαμική πνευμονία από MSSA: Vancomycin >> Cloxacillin (41% vs 0%, $p < 0,01$, OR=14)
 - Βακτηριολογική αποτυχία (βακτηριαμία >7 ημέρες ή υποτροπή) MSSA SAB: Vancomycin >> Nafcillin (19% vs 0%, $p = 0,058$)



The Empirical Combination of Vancomycin and a β -Lactam for Staphylococcal Bacteremia

Kevin W. McConeghy,¹ Susan C. Bleasdale,² and Keith A. Rodvold^{1,2}

¹Department of Pharmacy Practice, College of Pharmacy, and ²Department of Medicine, University of Illinois at Chicago

*“Although there is no clinical trial supporting combination therapy, a scientific rationale for benefit exists and should be weighed against the risks (adverse events, antibiotic resistance, and cost) of additional pharmacotherapy. **The empirical combination of vancomycin and a β -lactam (either nafcillin, oxacillin, or cefazolin) for staphylococcal bacteremia may improve infection-related clinical outcomes**”*

Γενόσημα σκευάσματα



Efficacy and Quality of Antibacterial Generic Products Approved for Human Use: A Systematic Review

Pierre Tattevin,^{1,2} Anne-Claude Crémieux,^{3,4} Christian Rabaud,⁵ and Rémy Gauzit⁶

¹Pontchaillou University Hospital, and ²INSERM U835, Université Rennes 1, IFR140, Rennes; ³EA 3647, Versailles Saint-Quentin University, Versailles; ⁴Raymond Poincaré University Hospital, Garches; ⁵Brabois University Hospital, Nancy; and ⁶Hôtel-Dieu University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

- Of the 10 studies on glycopeptide generic products, 3 suggested that some approved generic products may be inferior to the innovator.
 - Vesga et al found that, despite similar MICs and MBCs, 3 generic products of vancomycin imported from France, Argentina, and the United States had lower E_{\max} than the innovator in the neutropenic mouse thigh *S. aureus* infection model.
 - The same team subsequently found, using the same model, that serial exposure to generic vancomycin enriches resistant subpopulations, whereas exposure to the innovator reduces resistant subpopulations.



ΜΕΡΟΣ II

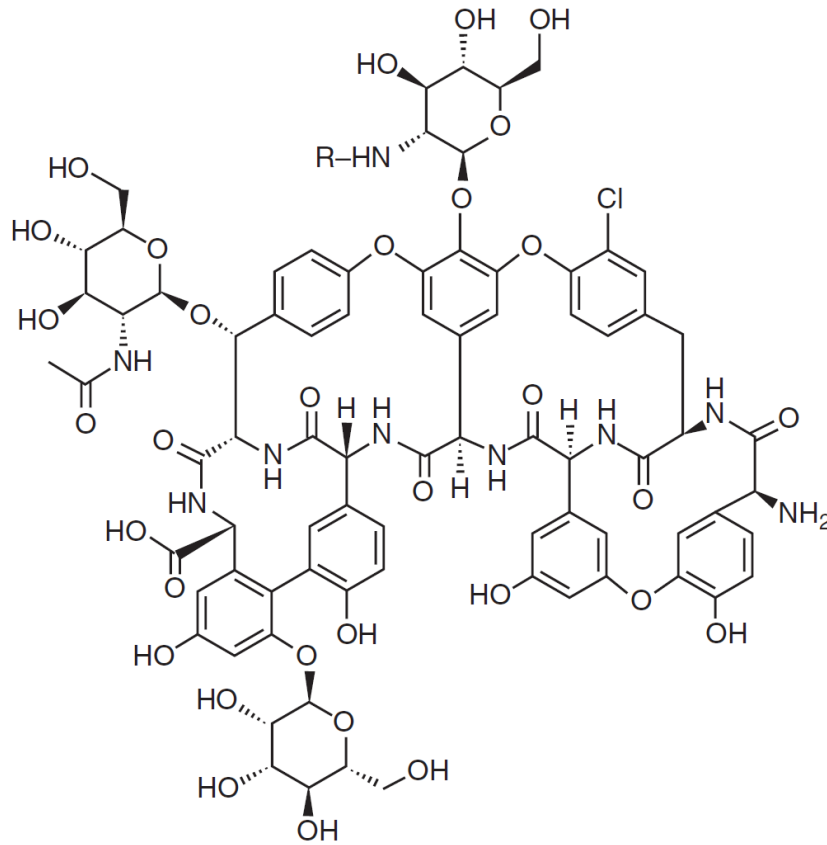
ΑΛΛΑ ΓΛΥΚΟΠΕΠΤΙΔΙΑ

Τειϊκοπλανίνη

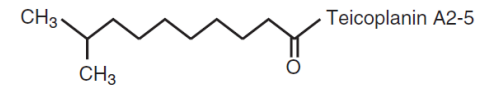
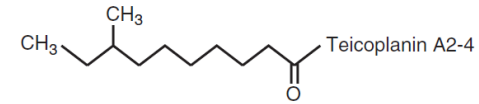
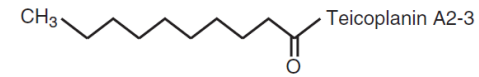
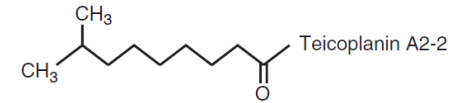
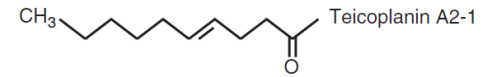


- Teicoplanin (teichomycin A2): προέρχεται από τον ακτινομύκητα *Actinoplanes teichomyceticus*. Απομονώθηκε από το έδαφος στην Ινδία το 1978.
- **Δεν είναι εμπορικά διαθέσιμη στις ΗΠΑ** – Δεν έλαβε έγκριση από τον FDA πιθανώς λόγω χαμηλής αποτελεσματικότητας και απουσίας πλεονεκτημάτων έναντι της βανκομυκίνης
- Αποτελεί μίγμα γλυκοπεπτιδίων με μια βασική δομή που χαρακτηρίζεται από ένα γραμμικό επταπεπτίδιο, τους χαρακτηριστικούς υδατάνθρακες d-mannose και-glycosamine, και μια ακυλ-ομάδα που φέρει διάφορα λιπαρά οξέα.
- Έχει εκτιμώμενο μοριακό βάρος 1900 Da. (Βανκομυκίνη ~1500 Da)
- Μηχανισμός δράσης: σύνδεση με το τελικό D-Ala-D-Ala διπεπτίδιο (όμοιος με τη βανκομυκίνη)

Δομή τεϊκοπλανίνης



R = Fatty acyl side chains



Φαρμακοκινητική - Φαρμακοδυναμική



- Φαρμακοκινητική:
 - Πολύ μεγάλος χρόνος ημιζωής (90-160 ώρες) → καθυστερημένη επίτευξη **steady-state**
 - Αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά από τους νεφρούς (κάθαρση 11 ml/h/kg)
 - Δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ούτε διεισδύει στο υαλοειδές σώμα
 - Επίπεδα στα οστά 7 mg/L στις 12 ώρες μετά τη χορήγηση μια δόσης 6 mg/kg, αλλά μόνο 3.5 mg/L στον χόνδρο
 - Υψηλότερη δοσολογία σε ασθενείς με εγκαύματα ή χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών
- Φαρμακοδυναμική:
 - Δείκτης αποτελεσματικότητας $AUC/MIC > 610$ (MRSA MIC=0,5 mcg/ml)
 - Δείκτης αποφυγής ανάδυσης αντοχής $AUC/MIC \sim 1500$

Αντιμικροβιακό φάσμα



- Παρόμοιο αλλά όχι ταυτόσημο με της βανκομυκίνης
- Η τεϊκοπλανίνη μπορεί να έχει χαμηλότερες MIC από τη βανκομυκίνη έναντι *Enterococcus* spp., *S. pneumoniae*, *S. gallolyticus* (πρώην *S. bovis*), *viridans* και άλλων στρεπτοκόκκων
- Η τεϊκοπλανίνη είναι ελαφρά λιγότερο δραστική έναντι ορισμένων στελεχών *Staph. haemolyticus* (MIC 16–64 mg/L σε σύγκριση με ≤ 4 mg/L για τη βανκομυκίνη).
- Έχει συγκρίσιμες MIC με τη βανκομυκίνη για τα παρακάτω Gram(+) βακτήρια
 - *L. monocytogenes*, *Corynebacterium* spp. (συμπεριλαμβανομένου του *C. jeikeium*), *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Propionibacterium* spp.
- Οι VanA-type VRE και τα στελέχη VISA είναι ανθεκτικά και στην τεϊκοπλανίνη
- **VanB, VanE, VanG, & VanN-type VRE: χαρακτηρίζονται από ευαισθησία στην τεϊκοπλανίνη**

Δοσολογία



- Λοιμώξεις μαλακών μορίων, πνευμονία - Φόρτιση: 6 mg/kg q12h x3 δόσεις, Συντήρηση: 6 mg/kg q24h.
 - Στόχος ελαχίστων επιπέδων: >15 mcg/ml
- Λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων - Φόρτιση: 12 mg/kg q12h x3-5 δόσεις, Συντήρηση: 12 mg/kg q24h
 - Στόχος ελαχίστων επιπέδων: >20 mcg/ml
- Ενδοκαρδίτιδα - Φόρτιση: 12 mg/kg q12h x3-5 δόσεις, Συντήρηση: 12 mg/kg q24h
 - Στόχος ελαχίστων επιπέδων: >30 mcg/ml

Σε παλιότερες κλινικές μελέτες η τεϊκοπλανίνη είχε μεγάλα ποσοστά κλινικής αποτυχίας σε ενδοκαρδίτιδα και λοιμώξεις κεντρικών καθετήρων από *Staph aureus*, κυρίως όταν τα επίπεδα του φαρμάκου ήταν <20 mcg/ml.

Ανεπιθύμητες ενέργειες



- Θεωρείται ασφαλές φάρμακο
 - Σε δύο συστηματικές ανασκοπήσεις εμφανίζει λιγότερο συχνά νεφροτοξικότητα και δερματικό εξάνθημα χωρίς να υστερεί στην αποτελεσματικότητα έναντι της βανκομυκίνης
- Red man syndrome: εμφανίζεται λιγότερο συχνά με την τεϊκοπλανίνη
- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας: πυρετός (μέχρι στο 8% για δόσεις 24 mg/kg)
- Σημαντική θρομβοπενία σε δόσεις <15 mg/kg/d
- Αναιμία, ουδετεροπενία

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON *[Explanation]*

Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection

Patient or population: patients with proven or suspected infection

Settings:

Intervention: Teicoplanin versus vancomycin

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Teicoplanin versus vancomycin				
Nephrotoxicity	Medium risk population		RR 0.66 (0.48 to 0.9)	2596 (23 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
	92 per 1000	61 per 1000 (44 to 83)				
Clinical cure or improvement	Medium risk population		RR 1.03 (0.98 to 1.08)	1703 (20 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
	730 per 1000	752 per 1000 (715 to 788)				
Microbiological cure	Medium risk population		RR 0.98 (0.93 to 1.03)	914 (16 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
	850 per 1000	833 per 1000 (790 to 875)				
Renal failure needing dialysis ²	See comment	See comment	Not estimable ²	606 (3)	See comment	
Mortality	Medium risk population		RR 1.02 (0.79 to 1.3)	1565 (16 studies)	⊕⊕○○ low ³	



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ