



Ελληνική Μικροβιολογική

Εταιρεία

«Εθνική Επιτροπή Αντιβιογράμματος και Ορίων Ευαισθησίας στα Αντιβιοτικά»

Ο Επαναπροσδιορισμός των Ορίων Ευαισθησίας των Στελεχών *Staphylococcus aureus* στη Βανκομυκίνη

Πρόταση – Απόφαση: Με βάση το σκεπτικό που παρατίθεται παρακάτω η Επιτροπή προτείνει:

Ο έλεγχος ευαισθησίας στη βανκομυκίνη των κλινικών στελεχών *S aureus* που απομονώνονται από σοβαρές λοιμώξεις (μικροβιαμία, ενδοκαρδίτιδα, πνευμονία) σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία να ελέγχεται σε άγαρ με την μέθοδο των ταινιών διαβαθμισμένης συγκέντρωσης (Etest και αντίστοιχα). Σε ασθενείς των οποίων τα στελέχη *S. aureus* ως αίτια σοβαρής λοίμωξης παρουσιάζουν MIC στη βανκομυκίνη μεγαλύτερη από 1 mg/L δεν πρέπει να χορηγείται θεραπευτικά η βανκομυκίνη.

Σκεπτικό Ανάλυση

Σύμφωνα με τις τελευταίες καταγραφές του EARS-Net 2010, η Ιβηρική χερσόνησος, η Ιταλία, η Κύπρος, η Ελλάδα, η Ρουμανία, η Ουγγαρία και η Σλοβενία ανήκουν στις χώρες της Ευρώπης με επιπολασμό MRSA μεταξύ 25% και 50%. Η λεπτομερής επίπτωση της αντοχής των στελεχών *Staphylococcus aureus* σε διάφορα αντιβιοτικά στη χώρα μας, σύμφωνα με το δίκτυο WHONET της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας, περιγράφεται στον πίνακα 1. Παρόλο ότι στον πίνακα 1 η αντοχή στη βανκομυκίνη εμφανίζεται ως 0%, εντούτοις η πρόσφατη βιβλιογραφία χαρακτηρίζει την βανκομυκίνη ως «το αντιβιοτικό που οδηγείται στην αφάνεια». Γιατί?

Τα αίτια της διεθνούς «απογοήτευσης» με τη βανκομυκίνη περιγράφονται στον πίνακα 2, με σημαντικότερα μειονεκτήματα την αύξηση των MIC (MIC creeping). Σύμφωνα τόσο με την CLSI όσο και την EUCAST ως όρια ευαισθησίας (breakpoints) για την βανκομυκίνη έχουν καθορισθεί τα 2 µg/ml, ενώ μεταξύ 4-8 µg/ml κατατάσσονται τα στελέχη VISA με ενδιαμέση αντοχή στη βανκομυκίνη, ενώ MIC ≥16 µg/ml καθορίζει τη γνήσια αντοχή στη βανκομυκίνη (στελέχη VRSA). Παραδόξως στο διεθνή χώρο μόνον 11 στελέχη VRSA έχουν απομονωθεί, ενώ τα στελέχη hVISA με ετερότυπο αντοχή και πεπαχυσμένο τοίχωμα των στελεχών *S. aureus* ώστε να παγιδευτεί η βανκομυκίνη και να μειώνεται η δραστηριότητά της, φαίνεται ότι κυμαίνονται μεταξύ 8-15%. Είναι ενδιαφέρον ότι τα στελέχη hVISA περιλαμβάνονται μέσα στον πληθυσμό των ευαίσθητων στελεχών (MIC ≤2 µg/ml) με αποτέλεσμα να μην απομονώνονται στην καθ' ημέρα εργαστηριακή πράξη (η απομόνωσή τους απαιτεί ανάλυση πληθυσμού: population analysis) ενώ ο κλινικός χορηγεί θεραπευτικά βανκομυκίνη η οποία θα αποτύχει. Στην ερώτηση εάν οι hVISA λοιμώξεις αποτελούν μια κλινική πραγματικότητα, η απάντηση αφορά τουλάχιστο επί hVISA μικροβιαϊμίας, ότι (i) η αποτυχία με βανκομυκίνη είναι πιθανότερη, (ii) η βακτηριαμία διαρκεί >7 ημέρες, (iii) η θνητότητα είναι υψηλότερη (63% έναντι 12%). Επομένως επί στελεχών VISA και hVISA η θεραπεία με βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη αντενδείκνυται!

Ακόμα και προ 10ετίας στην βιβλιογραφία ήταν εμφανές ότι επί μικροβιαϊμίας από *S. aureus* τύπου MSSA η αποτυχία της θεραπείας όπως και η θνητότητα με βανκομυκίνη έφταναν 20% και 37% αντιστοίχως, ενώ με τις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες τα ποσοστά ήταν 4% και 11%, ώστε η χορήγηση της βανκομυκίνης να αποτελεί θεραπευτικό πρόβλημα σε MRSA λοιμώξεις με ποσοστά αποτυχίας 40-58% στη βακτηριαμία και 35.5% στη νοσοκομειακή σταφυλοκοκκική πνευμονία. Τα ανωτέρω δεδομένα οδήγησαν τόσο την CLSI όσο και την

EUCAST στη μείωση του ορίου των ευαισθησιών στη βανκομυκίνη από 4 στο 2 $\mu\text{g/ml}$. Φαίνεται όμως από την πρόσφατη βιβλιογραφία ότι η μείωση αυτή δεν ήταν επαρκής και ότι τα όρια ευαισθησίας στη βανκομυκίνη πρέπει να μειωθούν σε $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ αν όχι σε $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$. Σε διάφορες αξιόπιστες κλινικές μελέτες έχει αποδειχθεί η συσχέτιση της κλινικής αποτυχίας όταν είχε χορηγηθεί η βανκομυκίνη και οι MIC ήταν $\geq 1.5 \mu\text{g/ml}$.

Σε πρόσφατη μελέτη επί ασθενών με MRSA βακτηριαμία τα ποσοστά αποτυχίας ήταν 2.4 φορές υψηλότερα (36.4% έναντι 15.4% αντιστοίχως, $p = 0.049$), ενώ σε 5 άλλες μελέτες ήταν εμφανής η διαφορά στο επιτυχές αποτέλεσμα όταν η MIC στη βανκομυκίνη ήταν $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ ή $> 1 \mu\text{g/ml}$ με ποσοστά διαφοράς στην θεραπευτική επιτυχία κυμαινόμενα από 23% έως 45%. Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται συνοπτικά αποτελέσματα από 4 μελέτες τα οποία αποδεικνύεται ότι η MIC της βανκομυκίνης αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα θεραπευτικής αποτυχίας σε λοιμώξεις από MRSA. Επιπλέον το ύψος της MIC στη βανκομυκίνη ($> 1 \mu\text{g/ml}$) καθορίστηκε με στατιστική σημαντικότητα ως προγνωστικός παράγοντας θνητότητας σε ασθενείς με MRSA βακτηριαμία.

Στις Οδηγίες Ομόφωνιας της IDSA, ASHP και της SIDP έγινε προσπάθεια να εξηγηθούν οι θεραπευτικές αποτυχίες με τη βανκομυκίνη και τελικά μερικώς αποδόθηκαν σε προβλήματα φαρμακοκινητικής με την εφαρμοζόμενη γενική και μη εξατομικευμένη δοσολογία του 1 g ανά 12ωρο. Η πρόταση των ανωτέρω εταιρειών, με στόχο ελάχιστα επίπεδα βανκομυκίνης στο αίμα 15-20 $\mu\text{g/ml}$, αφορά σε δόση εφόδου 25-30 mg/kg (1-2 h έγχυση) και δόση συντήρησης 15-20 mg/kg ανά 8-12ωρο. Όμως και στην περίπτωση αυτή ο φαρμακευτικός στόχος είναι $\text{AUC/MIC} > 400$, γεγονός που είναι εφικτό μόνον όταν η MIC στη βανκομυκίνη είναι $\leq 1 \mu\text{g/ml}$, ώστε φαρμακοκινητικές και κλινικές παρατηρήσεις να βρίσκονται σε ομοφωνία για την ανάγκη μείωσης των ορίων ευαισθησίας στη βανκομυκίνη σε $\leq 1 \mu\text{g/ml}$. Επιπλέον η αποτυχία της θεραπείας με βανκομυκίνη έχει αποδοθεί και στην βραδεία κλινική ανταπόκριση αφού επί βακτηριαμίας από MRSA η αρνητικοποίηση των αιμοκαλλιιεργειών καθυστερεί ≥ 3 ημέρες συγκριτικά με τα MSSA στελέχη εφόσον χορηγούνται αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες (56.3% έναντι 37.0%, $p=0.03$), ενώ είναι ενδεικτικό *in vitro* ότι η θανάτωση των MRSA καθυστερεί όταν η MIC είναι $\geq 0.5 \mu\text{g/ml}$ ($p=0.01$).

Ακόμα και η συντηρητική Βρετανική Εταιρεία Χημειοθεραπείας στις πρόσφατες οδηγίες που εξέδωσε το 2011 προτείνει νέα θεραπευτική προσέγγιση στις λοιμώξεις από *Staphylococcus aureus* μετά τον ακριβή προσδιορισμό των MIC στη βανκομικίνη (πίνακας 4).

Όσον αφορά την εφαρμοζόμενη μεθοδολογία ώστε να προσδιοριστεί με την μεγαλύτερη ακρίβεια η MIC στη βανκομικίνη, φαίνεται ότι η μέθοδος E-test συγκριτικά με το MScan, το Vitek και την μικρομέθοδο υποδιπλασιασμού αραιώσεων με ζυμό (BMD), είναι περισσότερο αξιόπιστη στο να προδικάζει το αποτέλεσμα της θεραπείας με τη βανκομικίνη και στο να αναγνωρίζει υψηλότερες MIC στα στελέχη με φαινότυπο hVISA.

Η κατανομή των MIC στη βανκομικίνη των σταφυλοκόκκων στη χώρα μας δεν φαίνεται ότι έχει ακόμα προσδιοριστεί με ακρίβεια. Εντούτοις υπάρχουν ενδείξεις ότι πληθυσμοί με MIC >1 μg/ml υφίστανται, όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στο 5^ο Εθνικό Συνέδριο Κλινικής Μικροβιολογίας και Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, σύμφωνα με τα οποία επί 1698 στελέχη *S. aureus* οι MIC₉₀ στη βανκομικίνη βρέθηκαν 1.5 μg/ml.

Με βάση όλα τα ανωτέρω εκτεθέντα κατά τη Συνάντηση Ομοφωνίας για το όρια ευαισθησίας στα αντιβιοτικά που οργάνωσε η ΕΣΔΥ στις 22 Φεβρουαρίου του 2012, συζητήθηκε ότι και στη χώρα μας ο έλεγχος ευαισθησίας στη βανκομικίνης των κλινικών στελεχών *S. aureus* που απομονώνονται από σοβαρές λοιμώξεις (σηψαιμίες) α) πρέπει να ελέγχεται σε άγαρ με την μέθοδο των ταινιών διαβαθμισμένης συγκέντρωσης (etest και αντίστοιχα). Β) ασθενείς των οποίων τα στελέχη *S. aureus* αίτια λοίμωξης παρουσιάζουν MIC της βανκομικίνης μεγαλύτερο από 1 mg/L δεν πρέπει να θεραπεύονται με βανκομικίνη

Το γεγονός αυτό προδικάζει την ανάγκη να αποστέλλουν συχνότερα οι κλινικοί ιατροί καλλιέργειες, ώστε να μειωθούν τα ποσοστά της εμπειρικής αντισταφυλοκοκκικής θεραπείας, ενώ συγχρόνως τα Μικροβιολογικά Εργαστήρια της χώρας μας πρέπει να προσδιορίζουν με ακρίβεια και αξιόπιστη μεθοδολογία την MIC στη βανκομικίνη.

Η υλοποίηση της ανωτέρω πρότασης απαιτείται να κοινοποιηθεί από επίσημους φορείς σε όλα τα Μικροβιολογικά Εργαστήρια της χώρας, τα οποία θα πρέπει με υποσημείωση να επισημαίνουν την νέα κλινική ερμηνεία των ευαισθησιών των στελεχών *S. aureus* στη βανκομικίνη.

Πίνακας 1

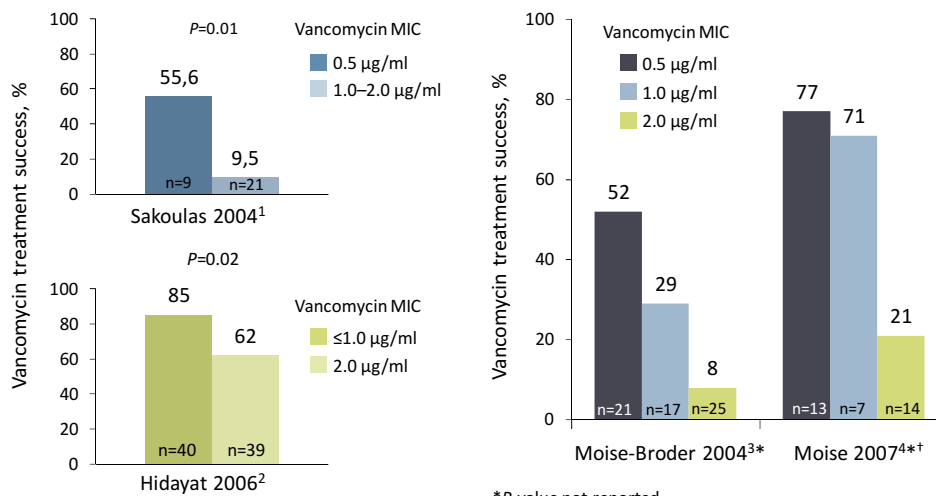
Αιμοκαλλιέργειες: Ποσοστά Αντοχής Στελεχών <i>Staphylococcus aureus</i> σε Διάφορα Αντιβιοτικά Ιούλιος – Δεκέμβριος 2010	
Πενικιλίνη G	88-91%
Μεθικιλίνη	33-44%
Τετρακυκλίνη	27-38%
Τριμεθοπρίμη/Σουλφαμεθαζόλη	4.9-6.3%
Γενταμικίνη	11-22%
Σιπροφλοξασίνη	20-48%
Βανκομικίνη	0%
Λινεζολίδη	0%

Πίνακας 2

Τα Μειονεκτήματα της Βανκομικίνης
1. Ο αυξανόμενος αριθμός των κλινικών αποτυχιών στη βιβλιογραφία
2. Η καθυστέρηση στη θανάτωση των μικροβίων (Ανοχή : Tolerance MBC/MIC ≥ 32)
3. Η αύξηση των hVISA στελεχών (σταφυλόκοκκοι με παχύ τοίχωμα)
4. Η μειονεκτική φαρμακοκινητική συμπεριφορά στα οστά
5. Η πτωχή διείσδυση από τη βιομεμβράνη (biofilm)
6. Η εξατομίκευση της φαρμακοκινητικής στο αίμα, ώστε να απαιτείται τακτική μέτρηση των επιπέδων της στον ορό
7. Η νεφροτοξικότητα (5-10% αλλά 30-50% επί συγχορηγήσεως αμινογλυκοσίδης)
8. Η έρπουσα αύξηση των Ελαχίστων Ανασταλτικών Πυκνοτήτων (MIC creeping)

Πίνακας 3

Μελέτες από τις οποίες αποδεικνύεται ότι η MIC της βανκομυκίνης αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα θεραπευτικής αποτυχίας σε λοιμώξεις από MRSA



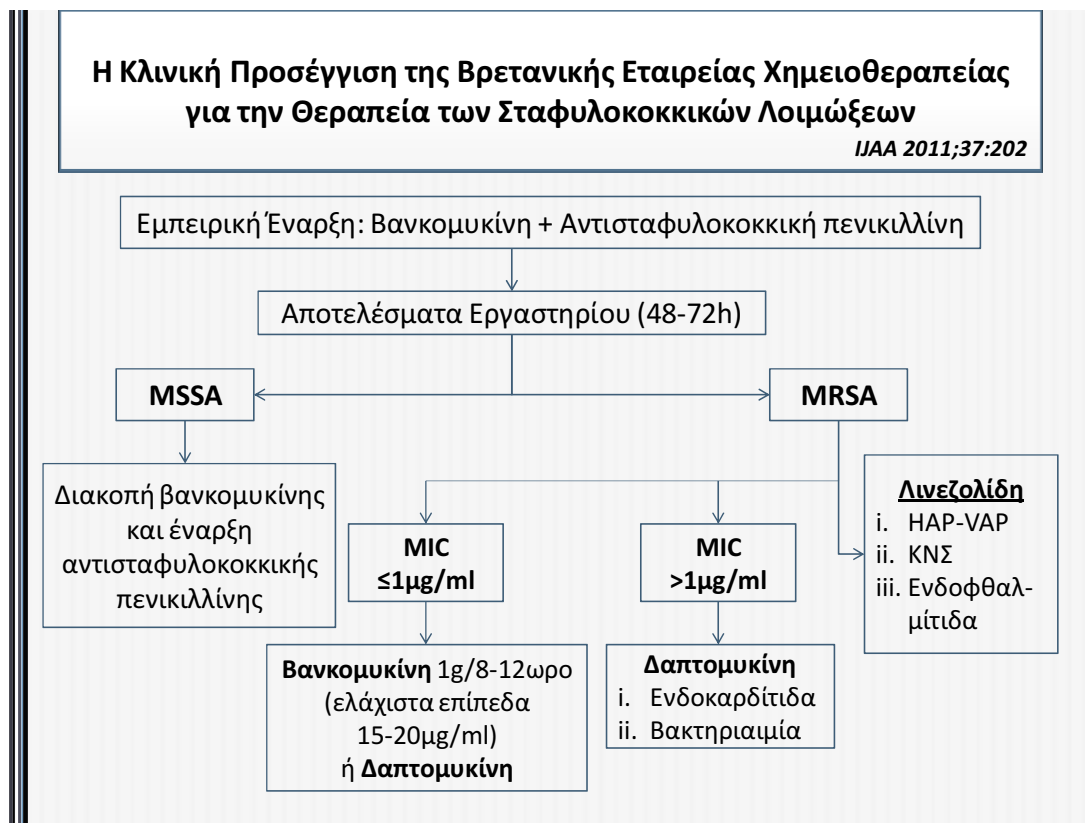
*P-value not reported

†Success measured as eradication at end of treatment

1. Sakoulas G et al. *J Clin Microbiol* 2004;42:2398–2402
2. Hidayat L et al. *Arch Intern Med* 2006;166:2138–2144

3. Moise-Broder P et al. *Clin Infect Dis* 2004;38:1700–1705
4. Moise P et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2582–2586

Πίνακας 4



Σχετική Βιβλιογραφία

- Chang FY, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):333-9.
- Gould IM, et al. Management of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: what are the limits? *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37:202-9.
- Hidayat LK, et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006;166:2138-44.
- Hsu DI, et al. Comparison of method-specific vancomycin minimum inhibitory concentration values and their predictability for treatment outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:378-85.
- Kim SH, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:192-7.
- Moise PA, et al. Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:2582-6.
- Moise-Broder PA, et al. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1700-5.
- Moore CL, et al. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2012;54:51-8.
- Lodise TP, et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:3315-20.
- Plipat N, et al. Unstable vancomycin heteroresistance is common among clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2005;43:2494-6.

- Sakoulas G, et al. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Clin Microbiol. 2004;42:2398-402.
- Sakoulas G, et al. Adaptation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the face of vancomycin therapy. Clin Infect Dis. 2006;42 Suppl 1:S40-50.
- Soriano A, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis. 2008;46:193-200.
- Tenover FC, et al. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 2007;44:1208-15.