

# **ΓΛΥΚΟΠΕΠΤΙΔΙΑ**

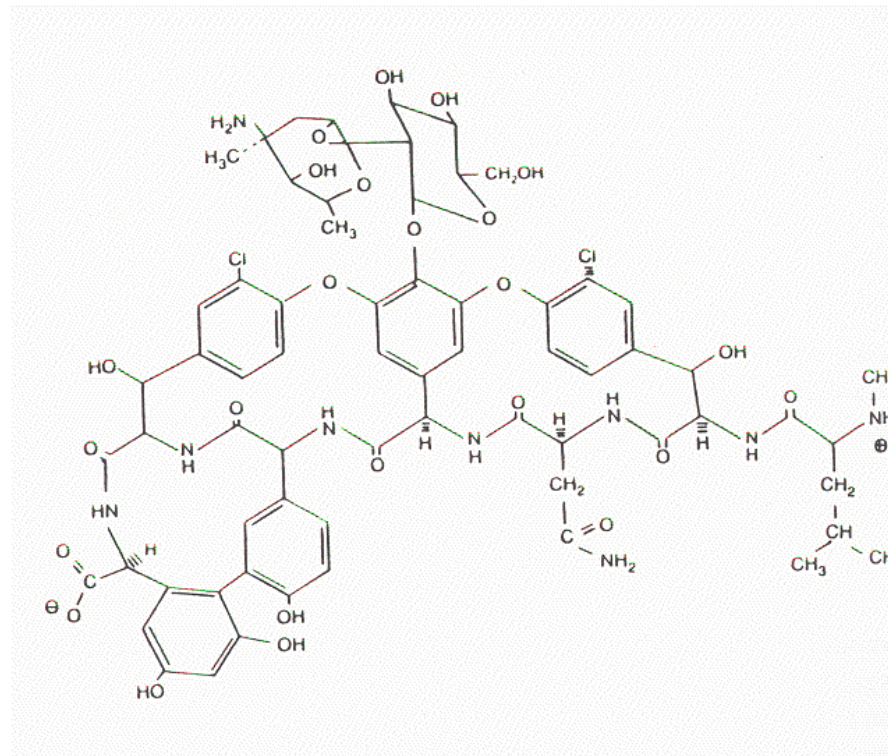
**ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ (VONCON)**

**ΤΕΪΚΟΠΛΑΝΙΝΗ (TARGOCID)**

# ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ-ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ

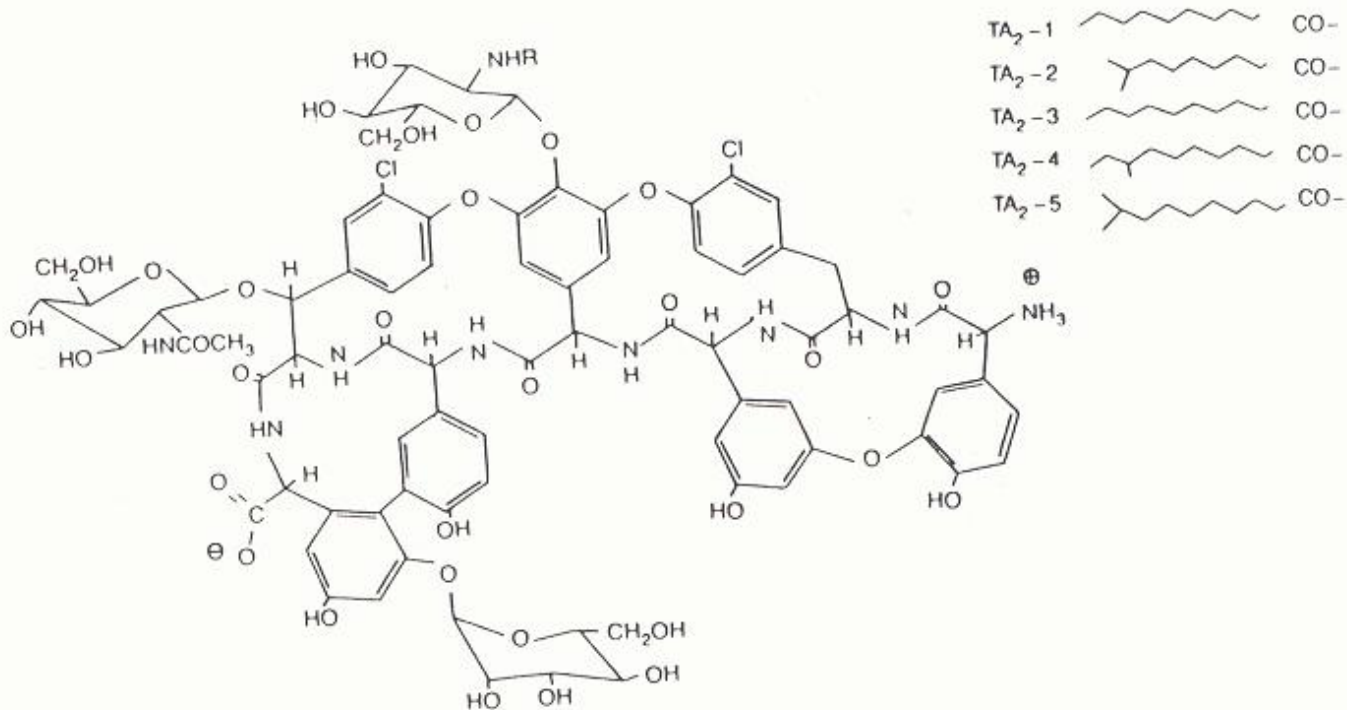
Βανκομυκίνη: *Amycolatopsis orientalis*

Γλυκοπεπτίδιο (επταπεπτίδιο +  
δισακχαρίτης) μεγάλου μοριακού βάρους



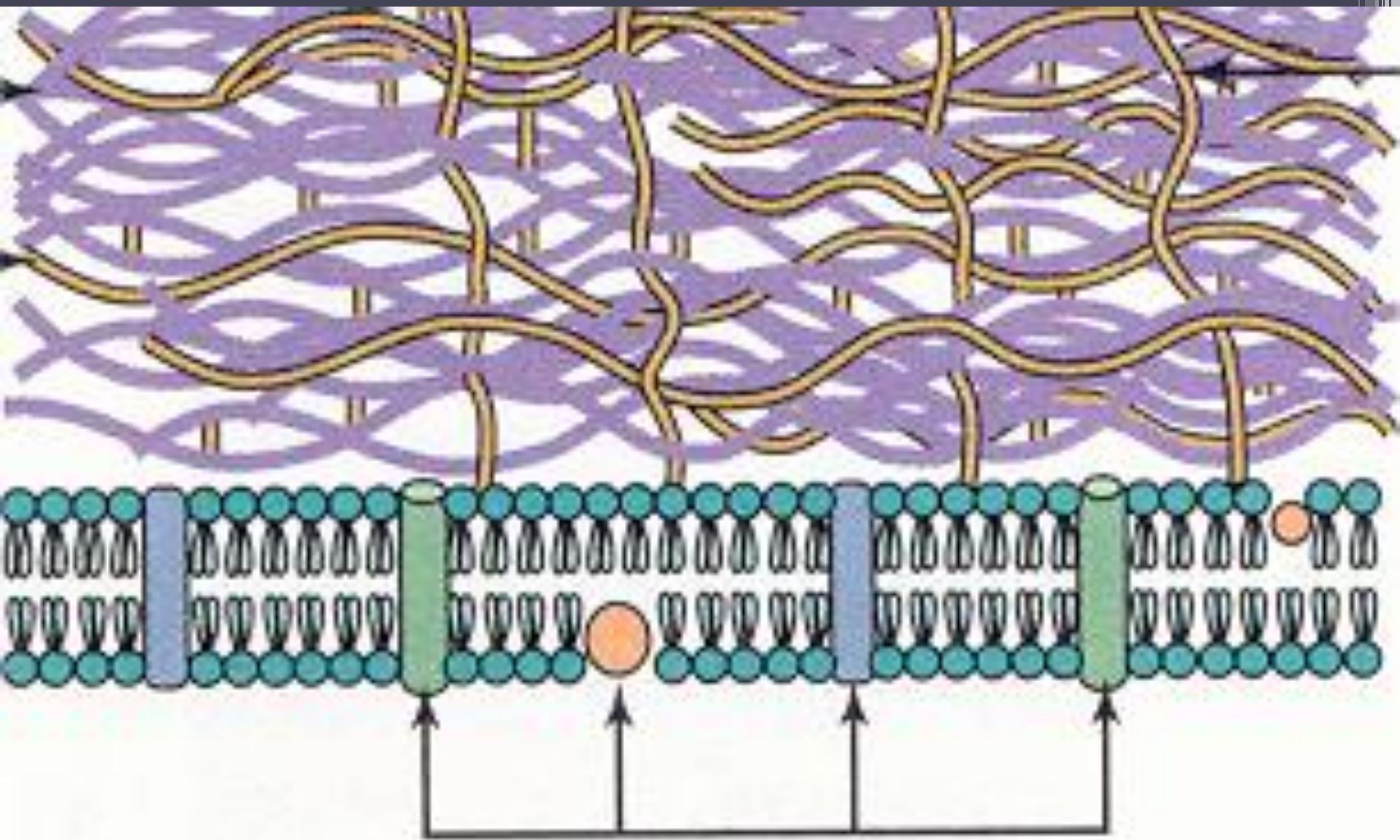
# Τεικοπλανίνη: *Actinoplanes teichomyceticus*

Γλυκοπεπτίδιο + πέντε μόρια λιπαρών οξέων → λιπόφιλο μόριο με μακρό χρόνο ημίσειας ζωής και καλή ιστική διείσδυση

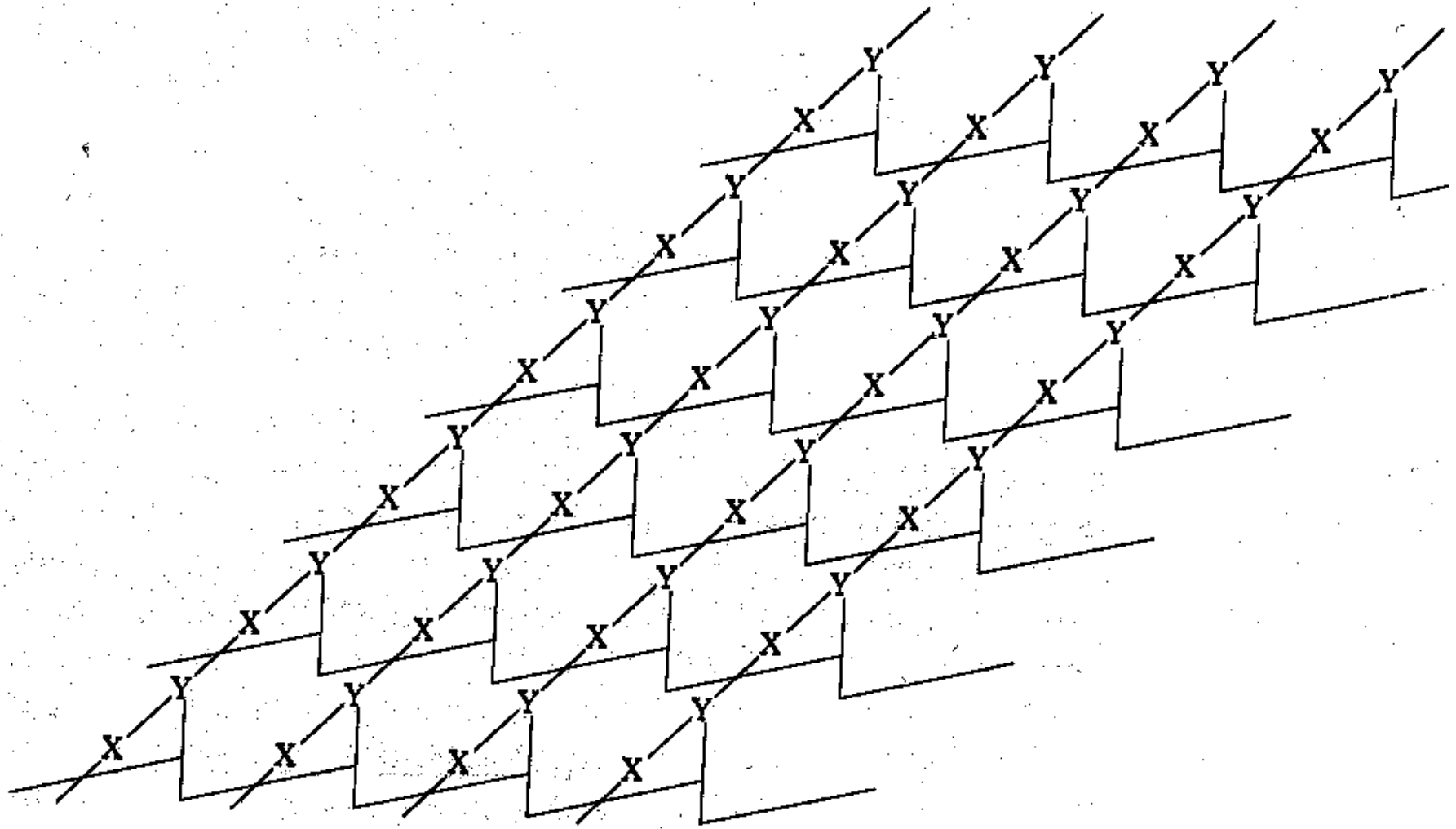


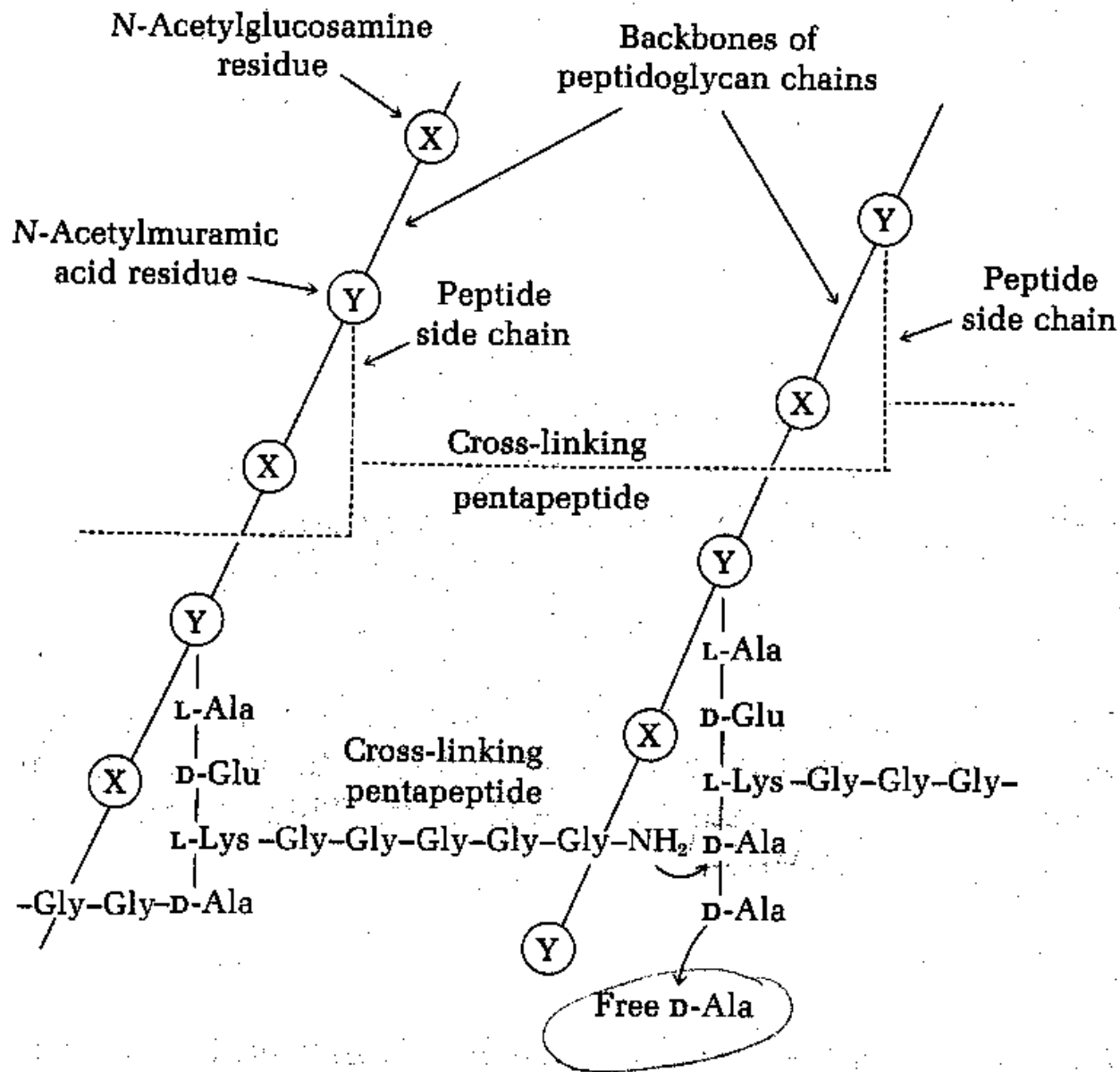
## **ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ**

Αναστολή σύνθεσης της  
πεπτιδογλυκάνης του κυτταρικού  
τοιχώματος των Gram(+) κόκκων



Structural and enzymatic proteins





Συνδέονται με υψηλή συγγένεια με το άκρο D-ala-D-ala του πενταπεπτιδίου του N-ακετυλομουραμικού οξέος → αναστολή γεφύρωσης με το πενταμερές γλυκίνης → αδυναμία βιοσύνθεσης πεπτιδογλυκάνης

Λύση του κυττάρου λόγω δράσης αυτολυσινών

Μεταβολή της διαβατότητας της κυτταροπλασματικής μεμβράνης και αναστολή της συνθέσεως του RNA

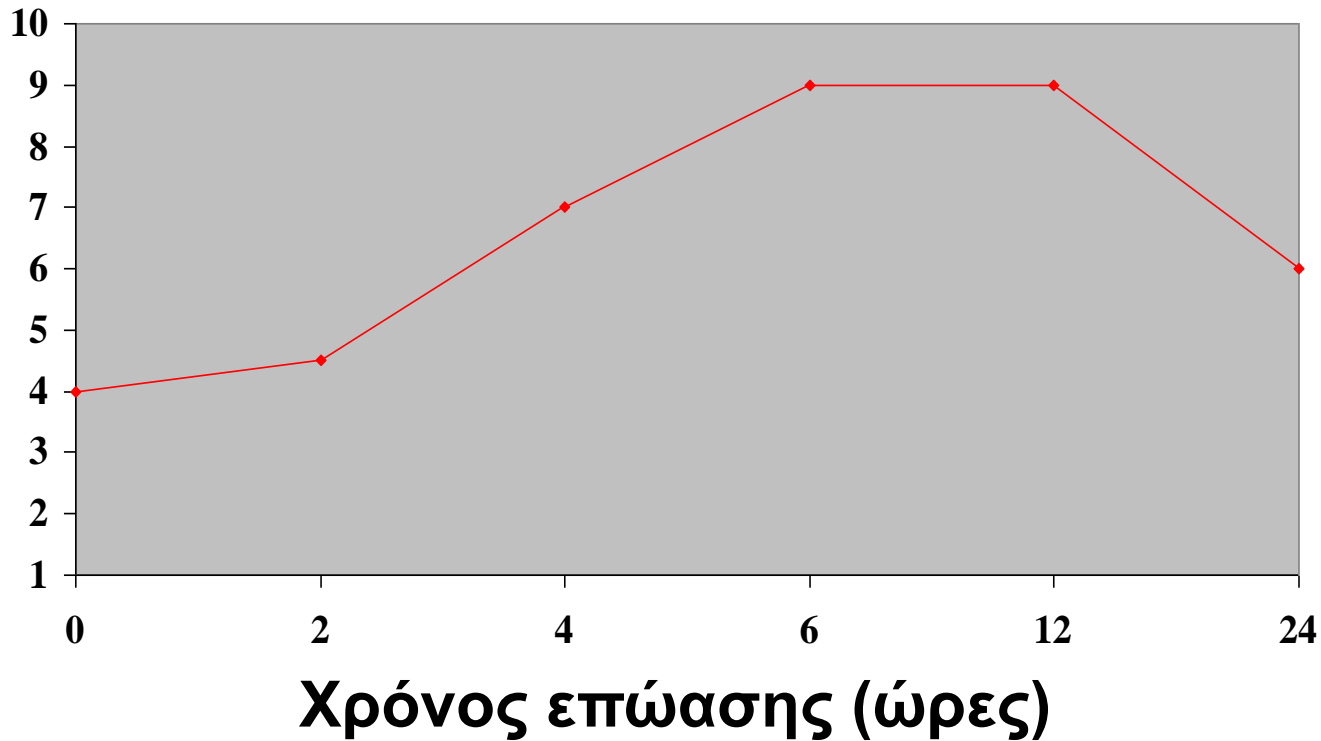
Βακτηριοκτόνα για τα περισσότερα Gram(+) μικρόβια εκτός εντεροκόκκων

**ΟΧΙ ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗ ΑΝΤΟΧΗ ΜΕ Β-ΛΑΚΤΑΜΕΣ**



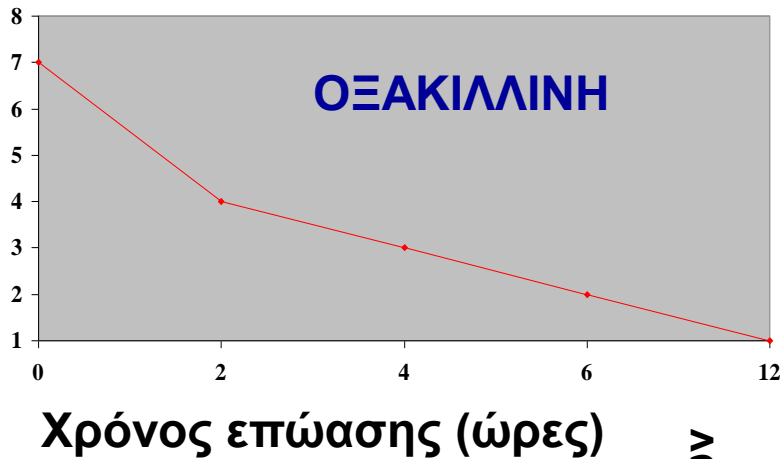
# ΠΩΣ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΖΕΤΑΙ ΕΝΑ ΣΤΕΛΕΧΟΣ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*;

λογ<sub>10</sub> (Αριθμ. ζώντων  
βακτηρίων)



# ΠΩΣ ΕΠΗΡΕΑΖΕΤΑΙ Ο ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ ΕΝΟΣ ΣΤΕΛΕΧΟΥΣ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*;

λογ<sub>10</sub> (Αριθμ. ζώντων βακτηρίων)



λογ<sub>10</sub> (Αριθμ. ζώντων βακτηρίων)



Ενδοκαρδίτιδα δεξιών κοιλοτήτων από MSSA:

ποσοστό αποτυχίας **βανκομυκίνη 38% vs ναφκιλλίνη 1.4%**

*Small and Chambers AAC 1990; 34:1227*

Ενδοκαρδίτιδα αρ. κοιλοτήτων από MSSA

ποσοστό αποτυχίας **βανκομυκίνη 50% vs ναφκιλλίνη 26%**

*Pharmacotherapy 1997*

διάρκεια θετικών αιμοκ/ων **βανκομυκίνη 9 ημ. vs ναφκιλλίνη 3 ημ.**

*An Intern Med 1982; 97:496*

Πνευμονία από MSSA

Θνητότητα **βανκομυκίνη 41% vs κλοξακιλλίνη 0%**

*Clin Infect Dis 1999; 29:1171*

**ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΣΤΕΛΕΧΗ  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS*  
ΕΥΑΙΣΘΗΤΑ ΣΤΗ ΜΕΘΙΚΙΛΛΙΝΗ (MSSA)  
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΚΛΟΓΗΣ ΕΙΝΑΙ ΟΙ  
ΑΝΤΙΣΤΑΦΥΛΟΚΚΟΚΙΚΕΣ  
ΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ**

# ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ

	Βανκομυκίνη	Τεϊκοπλανίνη
	MIC <sub>90</sub> (μg/ml)	
MSSA	0.78	0.3
MRSA	0.5	0.2
MSSE	1.56	1.56
<b>MRSE</b>	<b>4.0</b>	<b>12.5</b>

# ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ

Βανκομυκίνη Τεϊκοπλανίνη  
MIC<sub>90</sub> (μg/ml)

<b><i>S. haemolyticus</i></b>	<b>4</b>	<b>32</b>
<i>S. pneumoniae</i>	0.8	0.8
<i>S. viridans</i>	1.0	0.4
<i>L. monocytogenes</i>	1.56	0.2

# ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ

Βανκομυκίνη  
MIC<sub>90</sub> (μg/ml)

Τεϊκοπλανίνη

<i>E.faecalis</i>	<b>2.47</b>	<b>≤0.03</b>
<i>E.faecium</i>	<b>2.59</b>	<b>1.0</b>
<i>Corynebacterium JK</i>	1.6	1.6
<i>Peptostreptococcus spp</i>	4.0	4.0
<i>C.difficile</i>	1.0	1.0

## ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ

*S.aureus* (MSSA,MRSA)

CoNS (MS, MR)

BANKO > ΤΕΪΚΟ, συχνά  
αντοχή ο *S.haemolyticus*

*Streptococcus* group A,B,C,D

*Streptococcus viridans*

*Streptococcus pneumoniae* (Pen, M-R)

*Enterococcus faecium* (Amp-, Genta-R)

*Enterococcus faecalis* (Amp-, Genta-R) → ΤΕΪΚΟ > BANKO



## ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ

*Corynebacterium JK*

*Listeria monocytogenes*

*Clostridium* spp. (*Cl.difficile*, *Cl. perfringens*, *Cl.botulinum*,  
*Cl.septicum*, *Cl.ramosum*)

*Peptostreptococcus* spp.

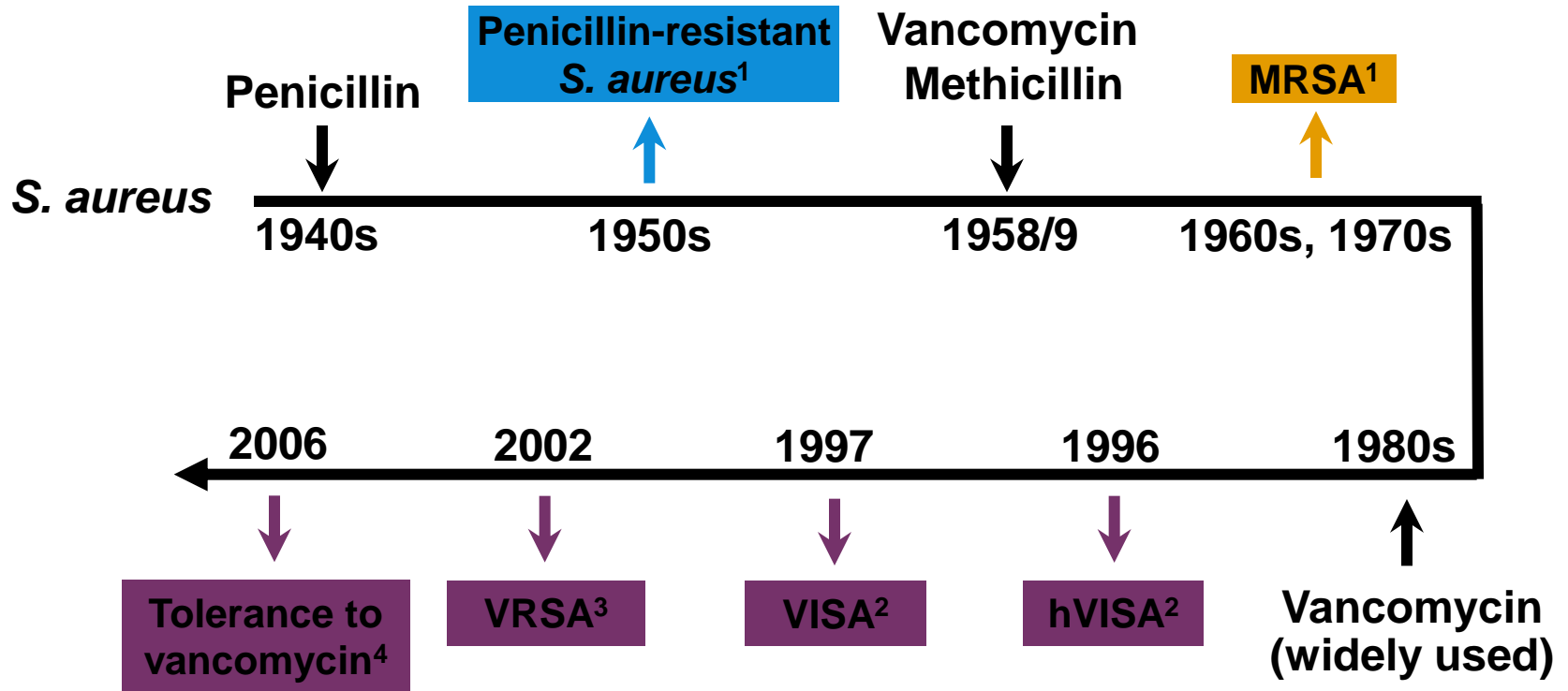
*Propionibacterium acnes*

*Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*

*Actinomyces* spp.

ΟΧΙ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΕΝΑΝΤΙ GRAM(-) ΒΑΚΤΗΡΙΩΝ

# Evolution of drug resistance in *S. aureus*



1. Liñares J. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(suppl 4):8–15

2. Liu C, Chambers HF. *Antimicrobiol Agents Chemother* 2003;47:3040–3045

3. CDC. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:565–567

4. Jones R. *Clin Infect Dis* 2006;42:S13–S24

## Ορολογία

**VRE:** Εντερόκοκκοι ανθεκτικοί στα γλυκοπεπτίδια

$B > 4 \mu\text{g/ml}$

**VISA ή GISA:** *S.aureus* με ενδιάμεση αντοχή στα γλυκοπεπτίδια

$B = 4 - 8 \mu\text{g/ml}$

**hVISA:** *S.aureus* ευαίσθητος στα γλυκοπεπτίδια ( $\text{MIC} \leq 2 \mu\text{g/ml}$ ) ΑΛΛΑ περιέχει υποπληθυσμούς με υψηλότερη MIC ( $> 2 \mu\text{g/ml}$ )

**VRSA:** *S.aureus* με αντοχή στα γλυκοπεπτίδια

$B \geq 16 \mu\text{g/ml}$

# VRE

Πρώτη περιγραφή : 1986

Επιδημίες σε νοσοκομεία λόγω μεγάλης διασποράς στο άψυχο περιβάλλον και μεταφοράς άμεσα ή έμμεσα στους ασθενείς. Μακρά παραμονή (επί έτη) στο γαστρεντερικό σωλήνα των αποικισμένων ασθενών

**ΣΥΝΙΣΤΑΤΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΜΕΤΡΩΝ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗΣ ΤΩΝ ΦΟΡΕΩΝ**

Προδιαθεσικοί παράγοντες: παρατεταμένος χρόνος νοσηλείας, υπερκατανάλωση αντιβιοτικών, συνυπάρχοντα άλλα νοσήματα

**ΣΥΝΙΣΤΑΤΑΙ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΣΤΗΝ ΑΛΟΓΙΣΤΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

## Μηχανισμοί αντοχής στους VRE

Γονοτυπικά και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των ανθεκτικών στα γλυκοπεπτίδια εντεροκόκκων [Clin Infect Dis 2001; 33:210-219]

Γονότυπος	Βανκομυκίνη MIC (µg/ml)	Τεϊκοπλανίνη MIC (µg/ml)	Εκφραση	Εντόπιση
vanA	64-1024	16-512	επαγώγιμη	πλασμίδιο
vanB	4-1024	≤1 <sup>α</sup>	επαγώγιμη	χρωμόσωμα
vanC	2-32	≤1	συνεχής	χρωμόσωμα
vanD	64-256	4-32	συνεχής ή επαγώγιμη	χρωμόσωμα
vanE	16	0.5	επαγώγιμη	χρωμόσωμα;

<sup>α</sup> Έχουν περιγραφεί μεταλλαγμένα στελέχη με αντοχή στην τεϊκοπλανίνη (MIC ≥16 µg/ml)

Εντερόκοκκοι με γονότυπο *vanA*, *vanB*, *vanD*  
παράγουν πεπτιδογλυκάνη που περιέχει πλάγιες  
πεπτιδικές αλυσίδες που καταλήγουν σε D-  
αλανίνη-D-γαλακτικό

Εντερόκοκκοι με γονότυπο *vanC*, *vanE*, *vanG*  
παράγουν πεπτιδογλυκάνη με D-αλανίνη-D-σερίνη

Τα διπεπτίδια αυτά έχουν χαμηλή συγγένεια με τα  
γλυκοπεπτίδια

# Emergence of VISA and hVISA

- VISA
  - First case reported in 1997 in Japan
  - >100 cases reported (Europe, South America, Asia,US)
- hVISA
  - Hypothesised to be a precursor to VISA
  - First case reported in 1996 in Japan
  - MIC in susceptible range but subpopulations produced upon selection with vancomycin with MIC $\geq$ 4  $\mu$ g/ml
  - Reported prevalence amongst *S. aureus* strains varies<sup>1</sup>
    - Meta-analysis of 14 studies calculated a prevalence of 1.67%
    - individual studies within this meta-analysis reported prevalences ranging from 0% to 74%

## Μηχανισμοί αντοχής στους VISA

- Δεν είναι γνωστό κάποιος/α γονίδιο/α υπεύθυνο/α για την αντοχή → Δεν είναι δυνατός ο έλεγχος με μοριακές τεχνικές
- Τα ανθεκτικά στελέχη έχουν πεπτιδογλυκάνη μεγάλου πάχους (30-40 στρώματα έναντι 20 στα ευαίσθητα στελέχη), με δομικά συστατικά που παρουσιάζουν μεγαλύτερη συγγένεια με τη βανκομυκίνη

ΠΑΓΙΔΕΥΣΗ ΤΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΤΟΥ  
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟΥ ΠΡΙΝ ΦΘΑΣΕΙ ΣΤΟ ΣΤΟΧΟ  
ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥ ΚΟΝΤΑ ΣΤΗΝ  
ΚΥΤΤΑΤΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ



Ιούνιος 2002

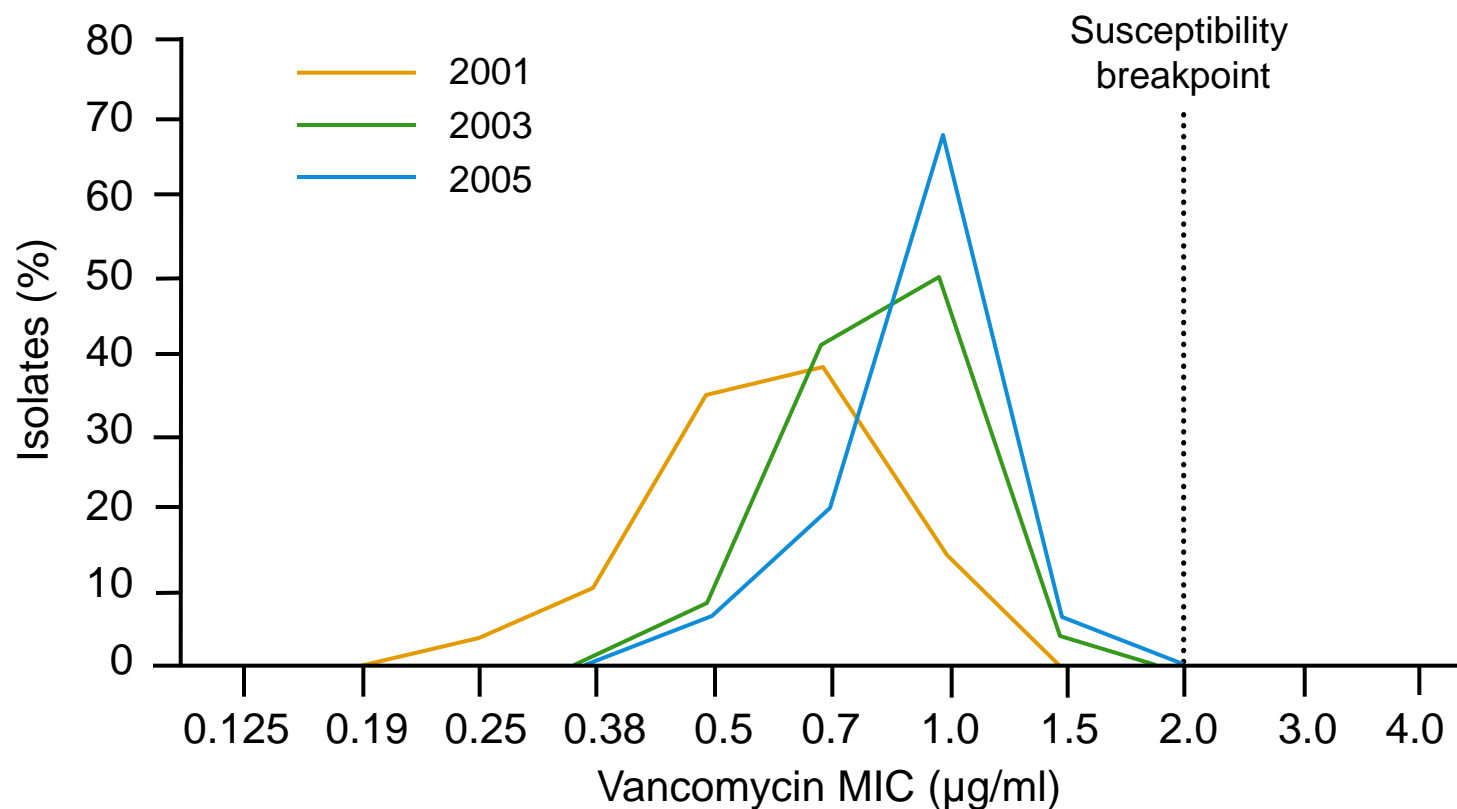
πρώτη απομόνωση κλινικού στελέχους *S.aureus* με  
αντοχή στα γλυκοπεπτίδια (**MIC: 1024 µg/ml**)  
που φέρει το γονίδιο VanA

# Emergence of VRSA

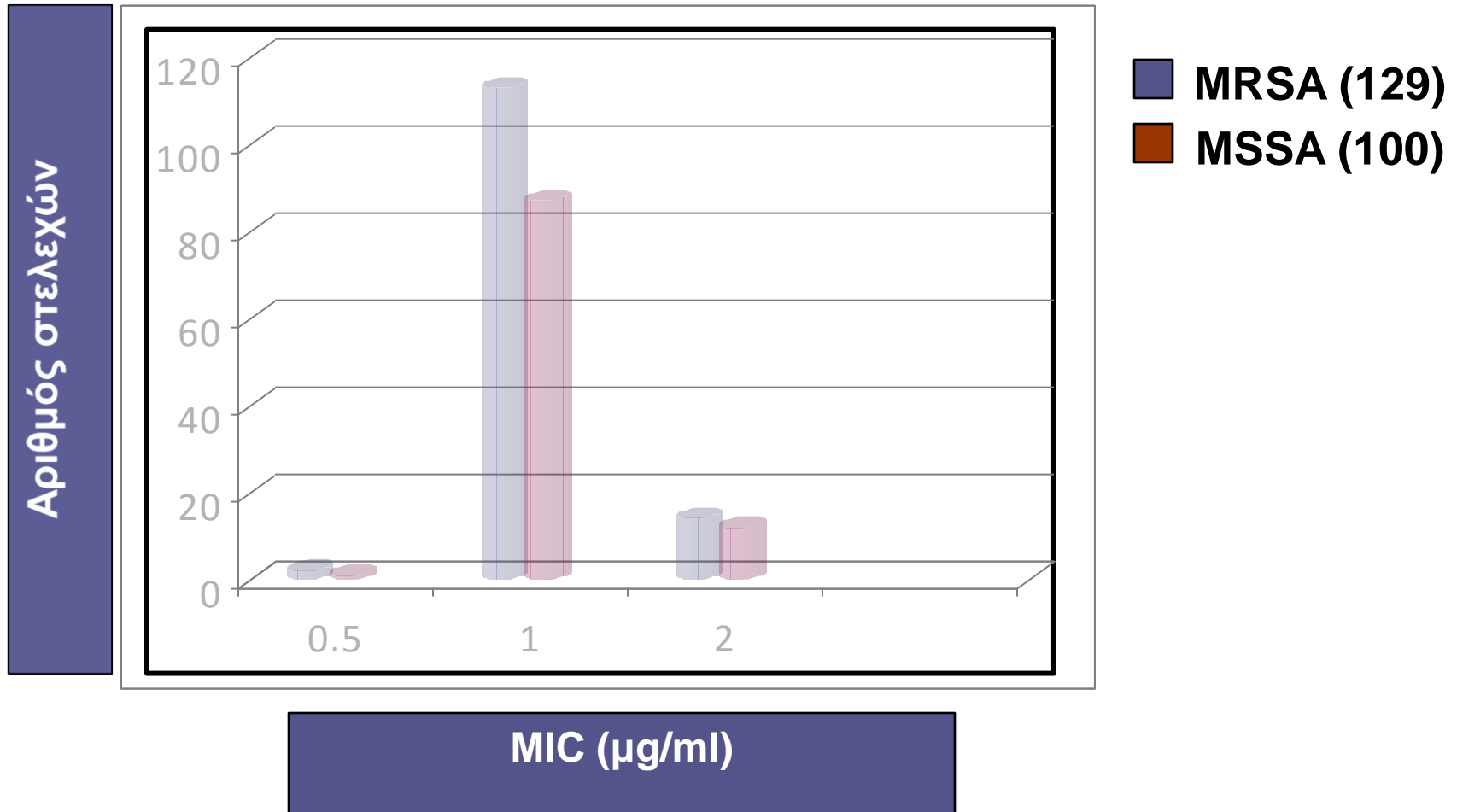
<b>Date/ location</b>	<b>Strain</b>	<b>MIC (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>Source</b>	<b>Previous exposure to vancomycin</b>
Jun 2002; MI	USA100	1024	Catheter site and foot ulcer	6.5 weeks in previous 3 months
Sep 2002; PA	USA100	32	Foot ulcer	Sep 1997
Mar 2004; NY	USA800	64	Nephrostomy tube	Nov 2003
Feb 2005; MI	USA100	256	Foot ulcer	9 weeks in previous 3 months
Oct 2005; MI	USA100	512	Surgical site wound	8 weeks in previous 3 months
Dec 2005; MI	Not defined	1024	Foot ulcer	~10 years
Oct 2006; MI	USA100	512	Triceps wound	5 weeks in previous 3 months

# Vancomycin MIC distribution - creeping towards susceptibility breakpoint over time

MRSA isolates (n=662) measured in a single US tertiary care institution



# Vancomycin MIC creep και στην Ελλάδα !!



# Why are MICs increasing?

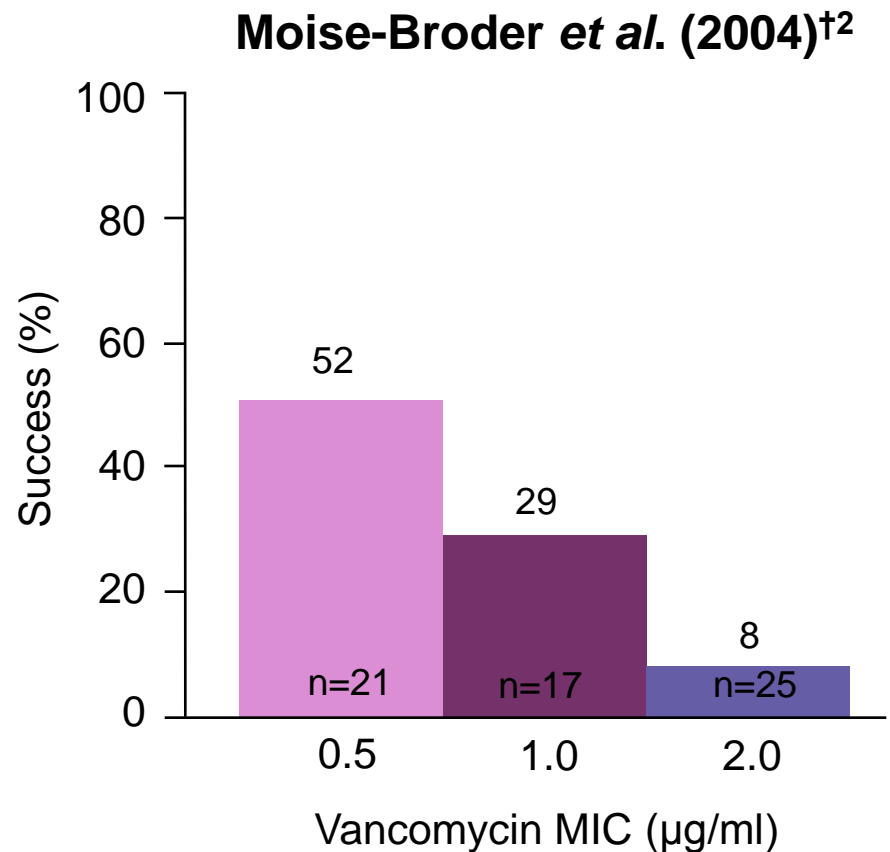
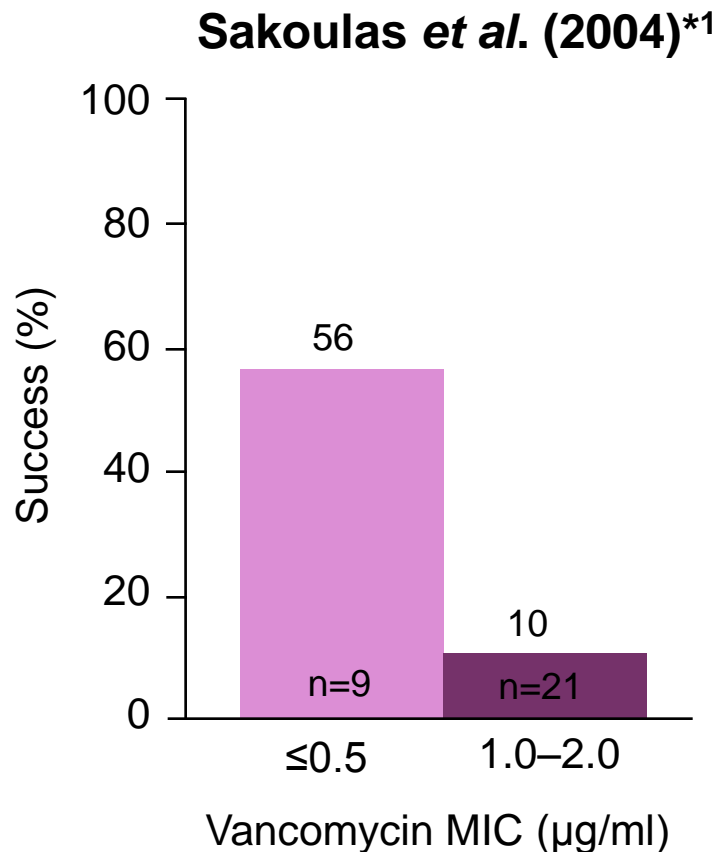
- Exposure of strains to subinhibitory concentrations of vancomycin over time has allowed resistance to develop
- Prior vancomycin exposure in an individual correlates with higher MICs
- Empiric therapy may expose strains to inappropriate treatment, increasing the risk of resistance development

1. Gould IM. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:1–3

2. Hsiao CH *et al.* 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2007. Abstract K-722

3. Helmecke M *et al.* 45th Annual meeting of the Infectious Disease Society of America, 2007. Abstract 246

# Reduced vancomycin efficacy with higher MIC



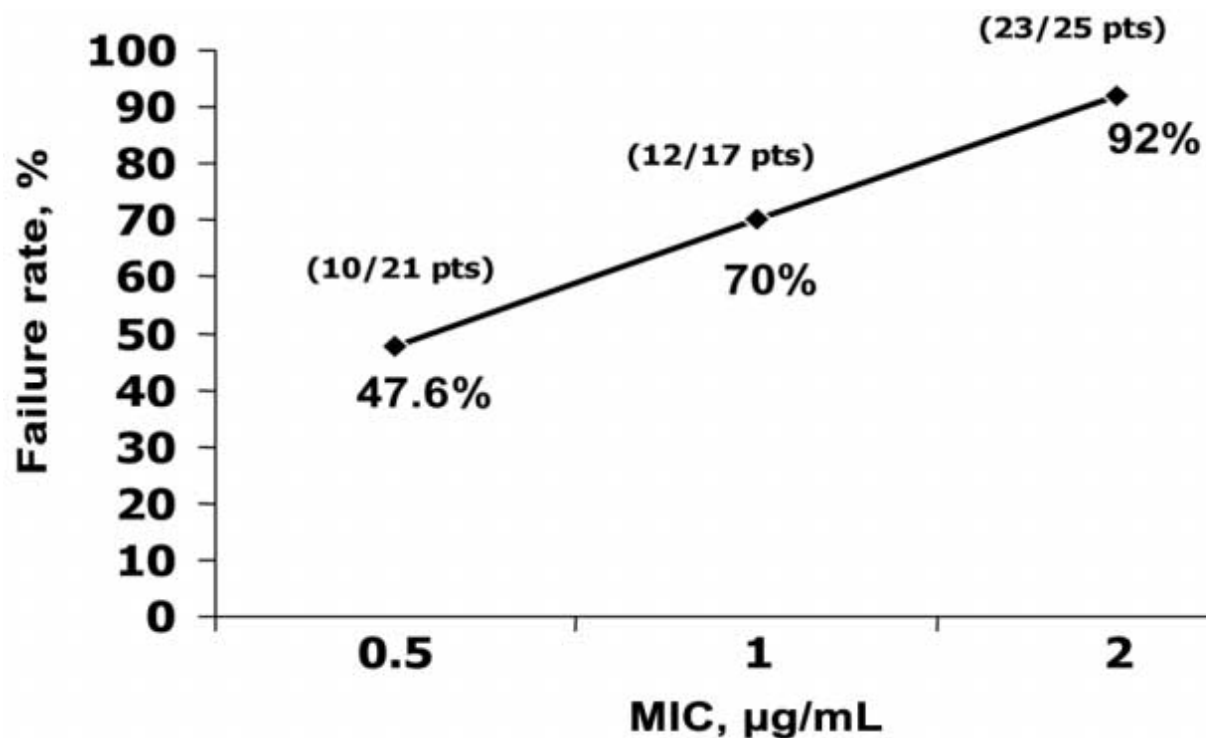
\*30 MRSA isolates from US hospitals: 23 isolates were vancomycin treatment failures, 7 were treatment successes

†63 MRSA isolates from US hospitals

1. Sakoulas G *et al.* *J Clin Microbiol.* 2004;42:2398-2402

2. Moise-Broder PA *et al.* *Clin Infect Dis* 2004;38:1700-1705

# Πόσο αποτελεσματικά είναι τα γλυκοπεπίδια?



*Clin Infect Dis* 2004; 38:1700

**Μείωση των ορίων ευαισθησίας  
του *S.aureus*  
στη βανκομυκίνη  
σε  $\leq 2$  αντί  $\leq 4$   $\mu\text{g/ml}$**

*CLSI 2007*

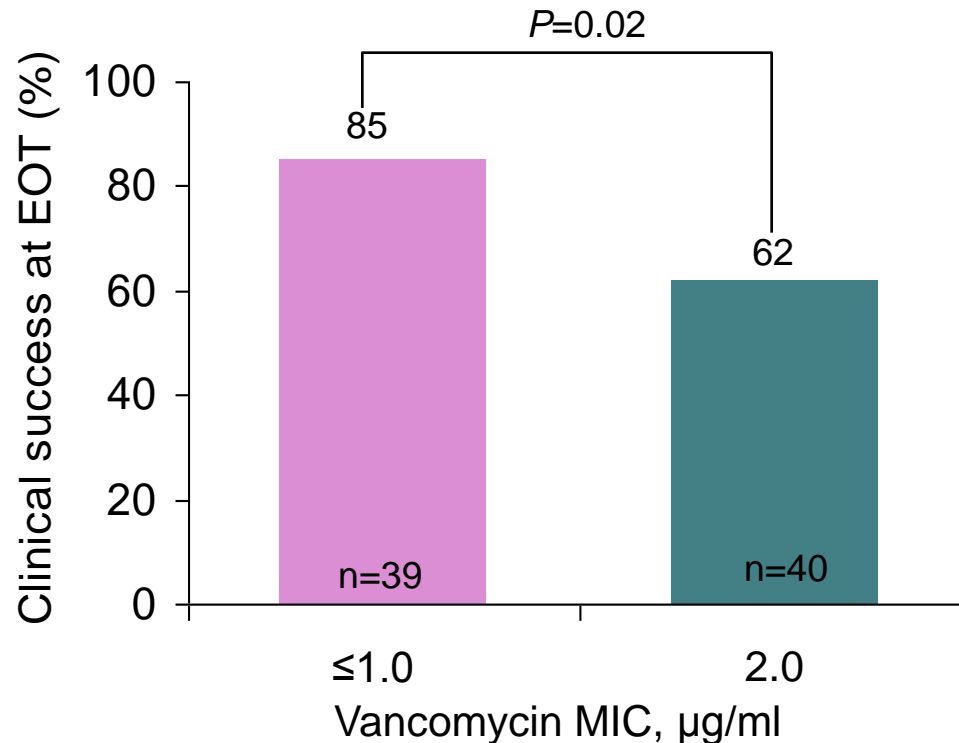


# MIC affects pharmacokinetic/ pharmacodynamic parameters

- Achievement of serum unbound vancomycin trough concentrations of 4–5 x MIC or  $AUC_{24}/MIC=400$  is considered optimal for bacterial eradication and clinical success
- As MIC increases, vancomycin dose has to be increased to maintain serum trough levels at appropriate level

# Reduced vancomycin efficacy in strains with MIC = 2 vs MIC $\leq 1$ despite increased dose

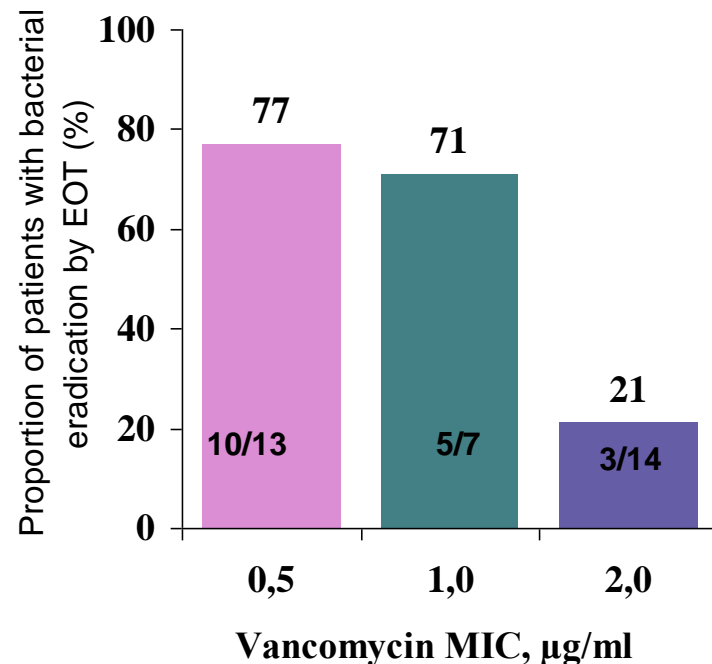
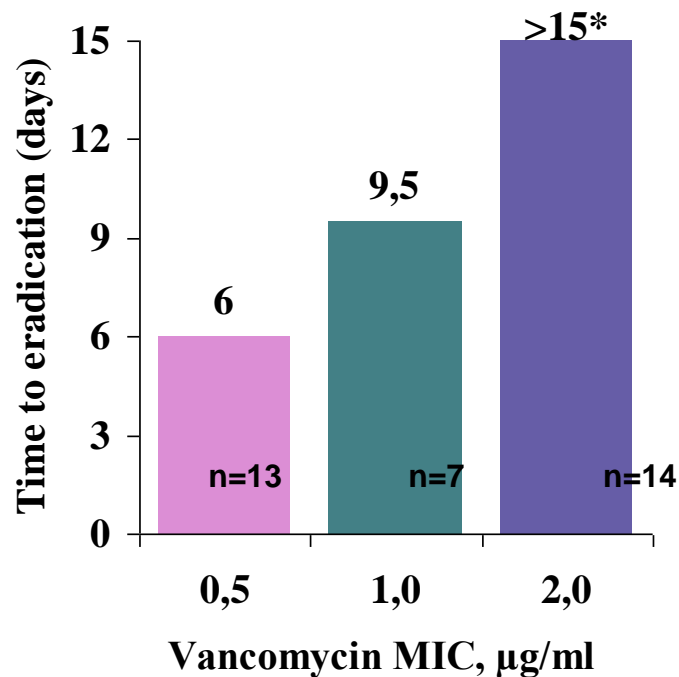
Vancomycin dose adjusted to attain target trough of 4–5 x MIC strain



EOT, end of therapy

# Time to MRSA eradication with vancomycin treatment, stratified by MIC

**Vancomycin dose-adjusted to attain target trough of 8–12 µg/ml, n=34**



\*Only 3/14 patients showed clearance by EOT

# Vancomycin MIC as a predictor for mortality in MRSA

Treatment group	Risk of mortality (OR [95% CI])	P-value
Vancomycin MIC=1 $\mu\text{g/ml}^*$	1	
Vancomycin MIC=1.5 $\mu\text{g/ml}^*$	2.86 (0.87, 9.35)	0.08
Vancomycin MIC=2 $\mu\text{g/ml}^*$	6.39 (1.68, 24.3)	<0.001
Inappropriate therapy <sup>†</sup>	3.62 (1.20, 10.9)	<0.001

\*MIC of vancomycin for first MRSA isolate determined by E-test

<sup>†</sup>Inappropriate therapy defined as empirical therapy to which the MRSA strain was resistant

# ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ - ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

## BANKOMYKINH

1g ανά 12ωρο I.V., διαλυμένη σε 100-200ml γλυκόζης,  
έγχυση 1,5-2 ώρες

Επιθυμητά μέγιστα επίπεδα (1 ώρα μετά το τέλος) :  
25-40  $\mu\text{g/ml}$

Επιθυμητά ελάχιστα επίπεδα (αμέσως πρό της δόσης):  
5-10  $\mu\text{g/ml}$

# ΟΔΗΓΙΕΣ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ IDSA, ASHP, SIDP

## Δοσολογία Βανκομυκίνης για σοβαρές λοιμώξεις

- ❖ Δόση εφόδου: 25-30 mg/Kg (1-2h έγχυση)
- ❖ Δόση συντήρησης: 15-20 mg/Kg/8-12h

Ώστε ελάχιστα επίπεδα 15-20 µg/ml

**Στόχος:  $AUC/MIC > 400$**   
**Εφικτό μόνο όταν  $MIC \leq 1 \mu g/ml$**

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

# Πόσο αποτελεσματικά είναι τα γλυκοπεπτίδια?

Παρακολούθηση επιπέδων στο αίμα ώστε  
το ελεύθερο κλάσμα να είναι 4-5 X MIC ή  $AUC/MIC > 400$   
ελάχιστα επίπεδα 15-20  $\mu\text{g/ml}$

Παρόλα αυτά στελέχη με  $MIC=2 \mu\text{g/ml}$  παρουσίασαν μικρότερο ποσοστό ίασης έναντι στελεχών με  $MIC \leq 1 \mu\text{g/ml}$  (62% vs 85%) ακόμα και όταν επέτυχαν αυτά τα επίπεδα

Νεφροτοξικότητα !!

*Hidayat et al. Arch Intern Med 2006; 166:2138*

Συχνή παρακολούθηση των ελαχίστων επιπέδων του ορού συνιστάται

- 1) για ασθενείς με παθολογική ή ασταθή (βελτιούμενη ή επιδεινούμενη) νεφρική λειτουργία
- 2) όταν συγχορηγούνται και άλλα νεφροτοξικά φάρμακα
- 3) όταν η διάρκεια της θεραπείας είναι μεγαλύτερη από 5 ημέρες

Μέτρηση των ελαχίστων επιπέδων και τακτική παρακολούθηση της κρεατινίνης του ορού τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα ή συχνότερα



Για στελέχη με MIC > 1 μg/ml η  
χρήση της βανκομυκίνης είναι  
απαγορευτική και πρέπει να  
αναζητούνται άλλες  
θεραπευτικές επιλογές

# Πόσο αποτελεσματικά είναι τα γλυκοπεπίδια?

Ανεπαρκής φαρμακοκινητική του μορίου σε ορισμένους ιστούς (στάθμη ELF/serum 5-40% , 1/6 σε βαρέως πάσχοντες!!)

Πρωτεϊνοδέσμευση ως 50% (ελάχιστα επίπεδα <10μg/ml δεν αρκούν για στελέχη με MIC ≥1)

Στελέχη με ανοχή στη βανκομυκίνη (MBC/MIC≥32)

Βραδεία βακτηριοκτόνος δράση

Δυσμενής επίδραση του υψηλού βακτηριακού φορτίου στη βακτηριοκτόνο δράση τους (inoculum effect)

Συνεχής άνοδος των MIC (MIC creep)

Μεταλλάξεις στο ρυθμιστικό operon agr group II

Στελέχη VISA, hVISA (13% hVISA αν MIC=1, 40% hVISA αν MIC=2)

# ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

## BANKOMYKINH

Αποβάλλεται με σπειραματική διήθηση – απαιτείται τροποποίηση δόσης σε νεφρική ανεπάρκεια

Απομακρύνεται κατά 40-50% με την αιμοκάθαρση. Σε αιμοκαθαιρόμενους χορηγείται δόση 25 mg/Kg και μετρώνται στάθμες μετά την 4η ημέρα

Διέρχεται στο πλευριτικό, περικαρδιακό, ασκитικό και αρθρικό υγρό, στο νεφρικό παρέγχυμα, τους πνεύμονες, το ήπαρ, το μυοκάρδιο. Στα οστά δημιουργεί στάθμες ως 30% επί φλεγμονής

# ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

## BANKOMYKINH

Διέρχεται στο ΕΝΥ σε μικρό ποσοστό (ως 7-20% επί φλεγμονής) ενώ διέρχεται επαρκώς στα εγκεφαλικά αποστήματα

ΕΠΙ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΣ: η μέγιστη δυνατή δόση

Δεν διέρχεται επαρκώς στο υαλοειδές

ΕΠΙ ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΤΙΔΟΣ: χορηγείται ενδοϋαλοειδικώς

Χορηγείται από του στόματος (125mg/6ωρο) για τη θεραπεία ψευδομεμβρανώδους κολίτιδος

Χορηγείται ενδοπεριτοναϊκώς για τη θεραπεία περιτονίτιδος σε ασθενείς υπό συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση

# ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ-ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

## ΤΕΪΚΟΠΛΑΝΙΝΗ

Χορηγείται ενδομυϊκώς και ενδοφλεβίως σε δόση 10-12mg/Kg αρχικά σε δόση εφόδου ανά 12ωρο και στη συνέχεια ανά 24ωρο. Η I.V. χορήγηση γίνεται ταχέως

Επιθυμητά μέγιστα επίπεδα 25-50μg/ml

Επιθυμητά ελάχιστα επίπεδα 20 μg/ml

Μακρύς χρόνος ημίσειας ζωής (30-180 h), πολύπλοκη φαρμακοκινητική λόγω λιπόφιλου μορίου που επιτρέπει ταχεία ενδοκυττάρια είσοδο

# ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

## ΤΕΪΚΟΠΛΑΝΙΝΗ

Διεισδύει στις καρδιακές βαλβίδες, το μυοκάρδιο, το περικάρδιο και το λίπος του θωρακικού τοιχώματος

Απεκκρίνεται στα ούρα σε 50% μόνο, μειώνεται σε νεφρική ανεπάρκεια

Διέρχεται στο ΕΝΥ σε 10% της στάθμης του πλάσματος

# ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΛΥΚΟΠΕΠΤΙΔΙΩΝ

**Εναλλακτική επιλογή για λοιμώξεις από σταφυλοκόκκους ευαίσθητους στη μεθικιλίνη σε ασθενείς με ιστορικό αναφυλακτικής αντίδρασης σε β-λακτάμες**

**Σοβαρές λοιμώξεις από MRSA (μικροβιαμία, ενδοκαρδίτις...) σε συνδυασμό με γενταμικίνη ή ριφαμπικίνη**

# Ενδοκαρδίτις και γλυκοπεπτίδια

MRSA επί φυσικής βαλβίδας

βανκομυκίνη για 6 εβδομάδες

MRSA επί προσθετικής βαλβίδας

βανκομυκίνη και ριφαμπικίνη για 6 εβδομάδες

και γενταμικίνη για 2 εβδομάδες

Εντερόκοκκος ανθεκτικός στις β-λακτάμες

βανκομυκίνη και γενταμικίνη για 6 εβδομάδες

Σταφυλόκοκκος, στρεπτόκοκκος, εντερόκοκκος σε ασθενείς με  
δυσανεξία στις β-λακτάμες



# Λοιμώξεις ΚΝΣ και γλυκοπεπτίδια

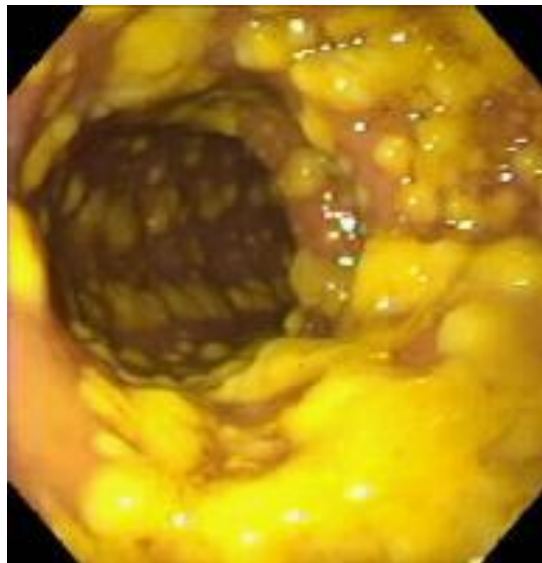
- **Εμπειρική θεραπεία βακτηριακής μηνιγγίτιδας:**  
βανκομυκίνη και κεφτριαζόνη ή κεφοταξίμη (εν αναμονή κ/ων)
- **Εμπειρική θεραπεία μετεγχειρητικής μηνιγγίτιδας ή επί παρουσίας shunt**  
βανκομυκίνη και κεφεπίμη ή κεφταζιντίμη ή μεροπενέμη
- **Μηνιγγίτιδα από σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στη μεθικιλίνη**  
βανκομυκίνη και ριφαμπικίνη
- **Μηνιγγίτιδα από εντερόκοκκο ανθεκτικό στις β-λακτάμες**  
βανκομυκίνη και γενταμικίνη

*Infectious Disease Society of America Guidelines CID 2004;39:1267*

# Κολίτιδα από *C.difficile* και γλυκοπεπτίδια

Βανκομυκίνη από το στόμα (125 mg ανά 6ωρο) είναι  
θεραπεία επιλογής για σοβαρές περιπτώσεις  
ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας

Στις ελαφρές περιπτώσεις προτιμάται η μετρονιδαζόλη από  
το στόμα



*Clin Infect Dis* 2007;45:S122

# Λοιμώξεις ξένων σωμάτων και γλυκοπεπτίδια

Ανεπαρκής διέλευση των γλυκοπεπτιδίων μέσω του slime των σταφυλοκόκκων σε in vitro μελέτες



**slime**

μείωση της δραστηριότητας κατά 50-60%

αύξηση της MIC<sub>90</sub> από 2 σε 32 µg/ml

*AAC 1998;42:939*

*Jap J Infect Dis 2005; 58:353*

Συνδυασμοί με άλλα αντιβιοτικά με πλεονεκτική φαρμακοκινητική στο slime (ριφαμπικίνη)??

# Εμπειρική χορήγηση γλυκοπεπτιδίων

Δεν συνιστάται γιατί οδηγεί σε κατάχρηση, άσκοπη χρήση και ανάπτυξη αντοχής

## ΕΞΑΙΡΕΣΗ

Ασθενής σε σηπτική καταπληξία μετά από 72 ώρες από την εισαγωγή του (νοσοκομειακός ασθενής) σε συνδυασμό με κατάλληλο αντιβιοτικό για Gram-αρνητικά παθογόνα, εν αναμονή των αιμοκ/ων

# Χημειοπροφύλαξη και γλυκοπεπτίδια

Καρδιοχειρουργική, αγγειοχειρουργική, νευροχειρουργική, ορθοπαιδική αν τοποθετηθεί ξένο σώμα

Περιεγχειρητική χημειοπροφύλαξη με βανκομυκίνη (1 δόση με την είσοδο στην αναισθησία) αν ο επιπολασμός MRSA στο νοσοκομείο >20% ή αν ο ασθενής είναι αποικισμένος με MRSA

Πρόληψη μικροβιακής ενδοκαρδίτιδος (επί ενδείξεων) σε ασθενείς αλλεργικούς στις β-λακτάμες (βανκομυκίνη I.V. ή τεϊκοπλανίνη I.M.)

# Βανκομυκίνη ή Τεϊκοπλανίνη

**T:** Μακρύς χρόνος ημίσειας ζωής

**T:** Δυνατότητα ενδομυϊκής χορήγησης για κατ'οίκον θεραπεία

**T, B:** Ομοιότητα αντιμικροβιακού φάσματος

**T, B:** Παρόμοια αποτελεσματικότητα σε κλινικές μελέτες  
(Προσοχή στη σωστή δόση !!)

**T:** μικρότερα ποσοστά νεφροτοξικότητας-Δεν έχουν διασταυρούμενες αλλεργικές αντιδράσεις

**T:** Δεν πλεονεκτεί για στελέχη VRE με γονότυπο vanB, γιατί αναπτύσσουν αντοχή in vivo

**T:** Υστερεί για λοιμώξεις από *S.epidermidis* *S.haemolyticus* γιατί αναπτύσσουν αντοχή in vivo (λοιμώξεις από ξένα σώματα)

## ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- Red man ή Red neck syndrome
- Νεφροτοξικότητα (<5%)
- Ωτοτοξικότητα
- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας  
(μη διασταυρούμενες μεταξύ των δύο ουσιών)
- Ουδετεροπενία
- Θρομβοπενία (συχνότερα η τεικοπλανίνη)

## Συστάσεις για προσεκτική χρήση των γλυκοπεπτιδίων

- ΟΧΙ εμπειρική χρήση των γλυκοπεπτιδίων
- Καλή μικροβιολογική τεκμηρίωση - έγκαιρη διακοπή επί αναιτιολόγητης χορήγησης
- Παρακολούθηση της στάθμης - η υποθεραπεία είναι τόσο επικίνδυνη όσο και η τοξικότητα
- Αφαίρεση ξένων σωμάτων
- Παροχέτευση συλλογών