

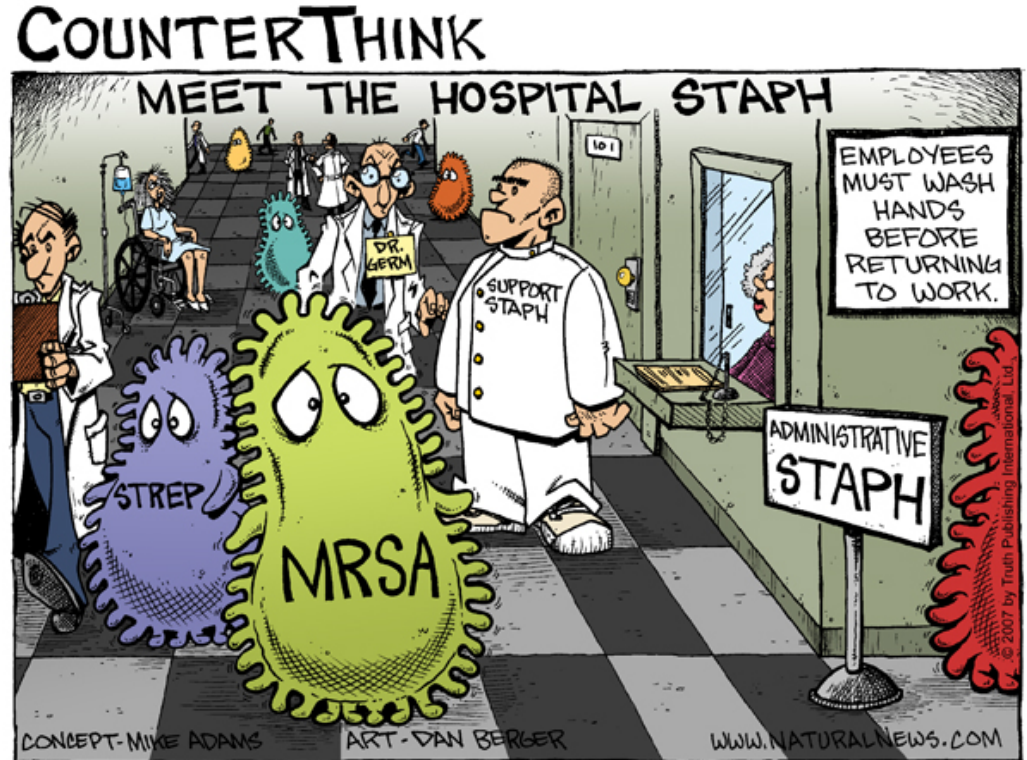
Retrospectieve studie naar het verband tussen MIC vancomycine en recidief infecties met coagulase negatieve stafylokokken bij hematologie patiënten

Melissa Depypere

18/04/2012

Opstelling ppt

- Inleiding
 - o Katheterinfecties
 - o MRSA bacteriëmie
 - o MIC creep *S. aureus*
- Vragen CAT
- Studie
 - o Methode
 - o Resultaten
- Discussie
- Besluit
- To do's



Inleiding



Katheterinfecties

Korte termijn katheters

- < 14 dagen
- extralumineel
- Frequenter infectie

- Niet-getunnelde katheters (DVC)
- Arteriële katheters

Lange termijn katheters

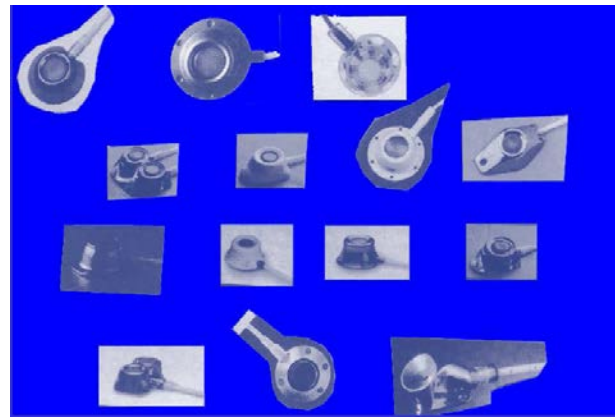
- intralumineel
- Minder frequent infectie

- Getunnelde katheters: Hickmann, Broviac
- Implanterbare katheters: PAC

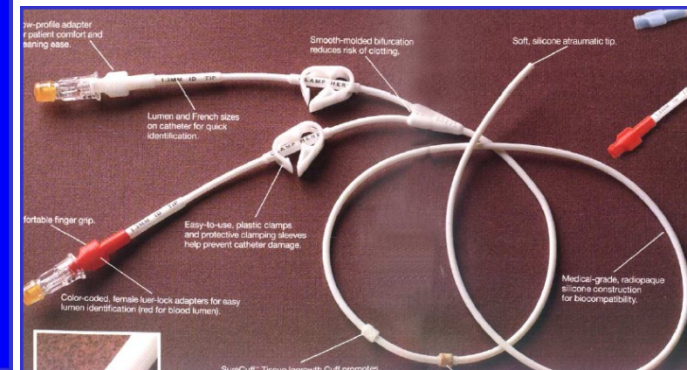
Katheterinfecties

Lange termijn katheters

	Poortkatheter	Getunnelde katheter
Lumen	1	1-3
Kans op infectie	+	++
Plaatsing	Lokale anesthesie	Lokale anesthesie
Verwijderen	Lokale anesthesie	Aan bed



Uit ppt Dr A. Janssen





Katheterinfecties

Microbiologische data suggestief voor katheterinfectie

- Micro-organisme = perifeer= katheterlumen= katheter ($> 10^2$ cfu)
- Bloedkweek via katheter ≥ 2 uur eerder positief dan bloedkweek perifeer.
 - o Zelfde hoeveelheid bloed
 - o Geen start van antibioticum

Afname

- o Via katheter EN perifeer voor start AB

Interpretatie

- o Één enkele bloedkweek + voor CNS: contaminatie
- o + afname via katheter en – perifeer:???



Katheterinfectie

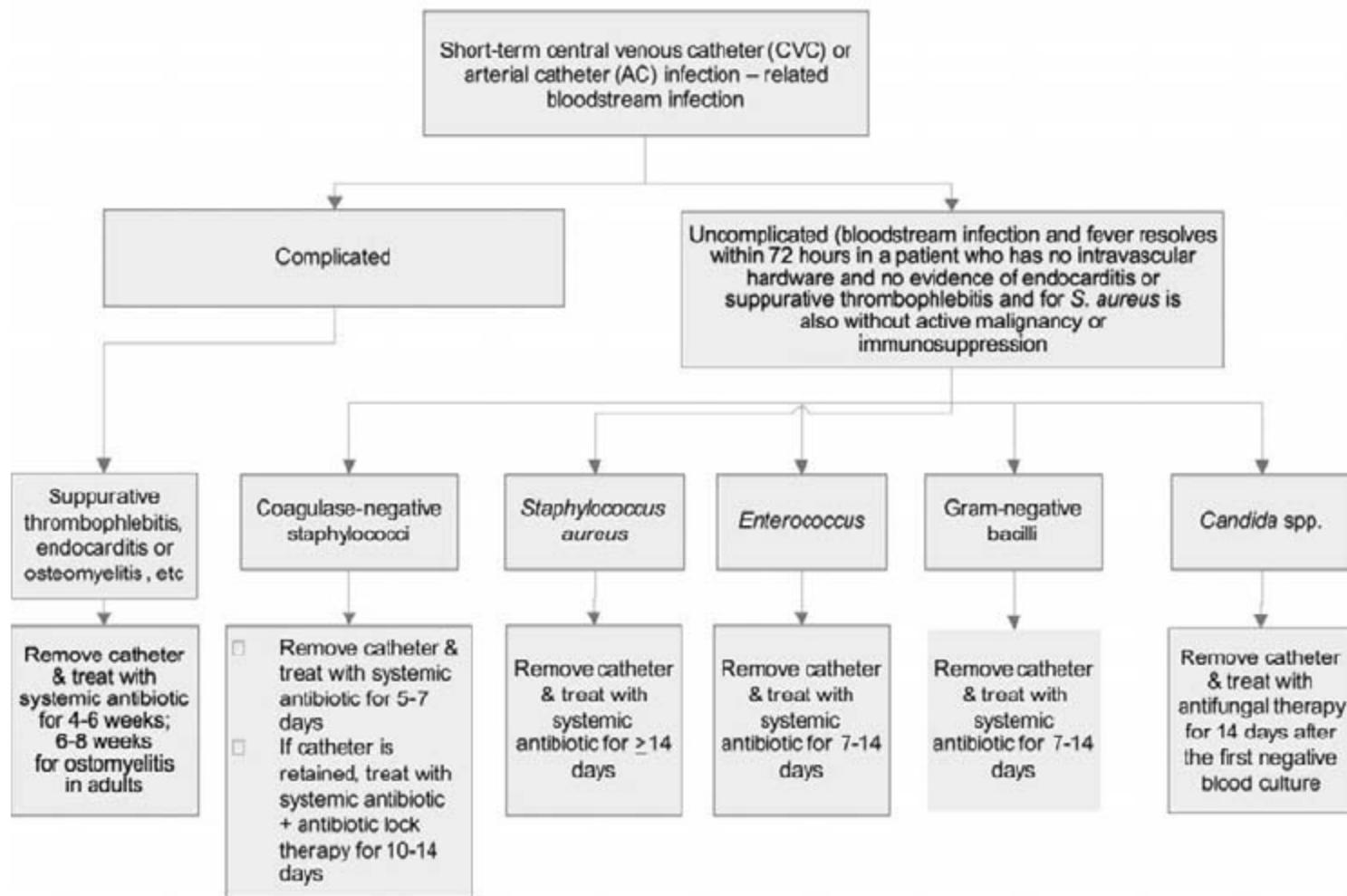
Afname bij meerder lumina

Guembe et al:

- Geen afname via 1 lumen:
 - o Dubbel-lumen → 27.2% gemiste kathetersepsis
 - o Triple-lumen → 15.8% gemiste kathetersepsis
- Geen afname via 2 lumina:
 - o Triple-lumen → 37.3% gemiste kathetersepsis

IDSA:

- Onopgelost probleem



Long-term central venous catheter (CVC) – or port (P) – related bacteremia or fungemia

Complicated

Tunnel infection,
port abscess

Remove CVC/
P & treat with
antibiotics for
7-10 days

Septic
thrombosis,
endocarditis,
osteomyelitis

Remove CVC/P
& treat with
antibiotics for 4-
6 weeks; 6-8
weeks for
osteomyelitis
in adults

Coagulase-
negative
staphylococcus

- ☐ May retain CVC/P & use systemic antibiotic for 10-14 days + antibiotic lock therapy for 10-14 days
- ☐ Remove CVC/P if there is clinical deterioration persisting or relapsing bacteremia, work-up for complicated infection and treat accordingly

Staphylococcus aureus

Remove the infected catheter and then treat with 4-6 weeks of antimicrobial therapy unless the patient has exceptions listed in Recommendation 80

Enterococcus

- ☐ May retain CVC/P & use systemic antibiotic for 7-14 days + antibiotic lock therapy for 7-14 days
- ☐ Remove CVC/P if there is clinical deterioration persisting or relapsing bacteremia, work-up for complicated infection and treat accordingly

Gram-negative bacilli

- ☐ Remove CVC/P & treat for 7-14 days
- ☐ For CVC/P salvage, use systemic & antibiotic lock therapy for 10-14 days; if no response,, remove CVC/P, rule out endocarditis or suppurative thrombophlebitis, and if not present treat with antibiotic for 10-14 days

Candida spp.

Remove CVC/
P & treat with
antifungal
therapy for 14
days after the
first negative
blood culture

Uncomplicated (Fig. 2)



Katheterinfectie

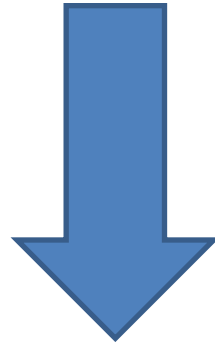
Vanco lock

- **Hoe?**
 - o 1-5 mg/ml + 50-100U heparine
 - o Concentratie minstens 1000 x groter dan de MIC waarde
 - o De katheter moet minstens 12 uur vrij zijn
- **Duur?**
 - o Geen consensus → meeste studies: 14 dagen
- **Waar?**
 - o In alle lumina van de katheter bij vermoeden intraluminele infectie



Katheterinfectie bij neutropenie

- Behandeling = minstens duur van de neutropenie!

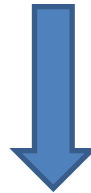


Geen consensus

MRSA bacteriëmie

Area under the curve

Minimale inhibitorische concentratie



Beste farmacodynamische parameter, die de effectiviteit van vancomycine weergeeft.

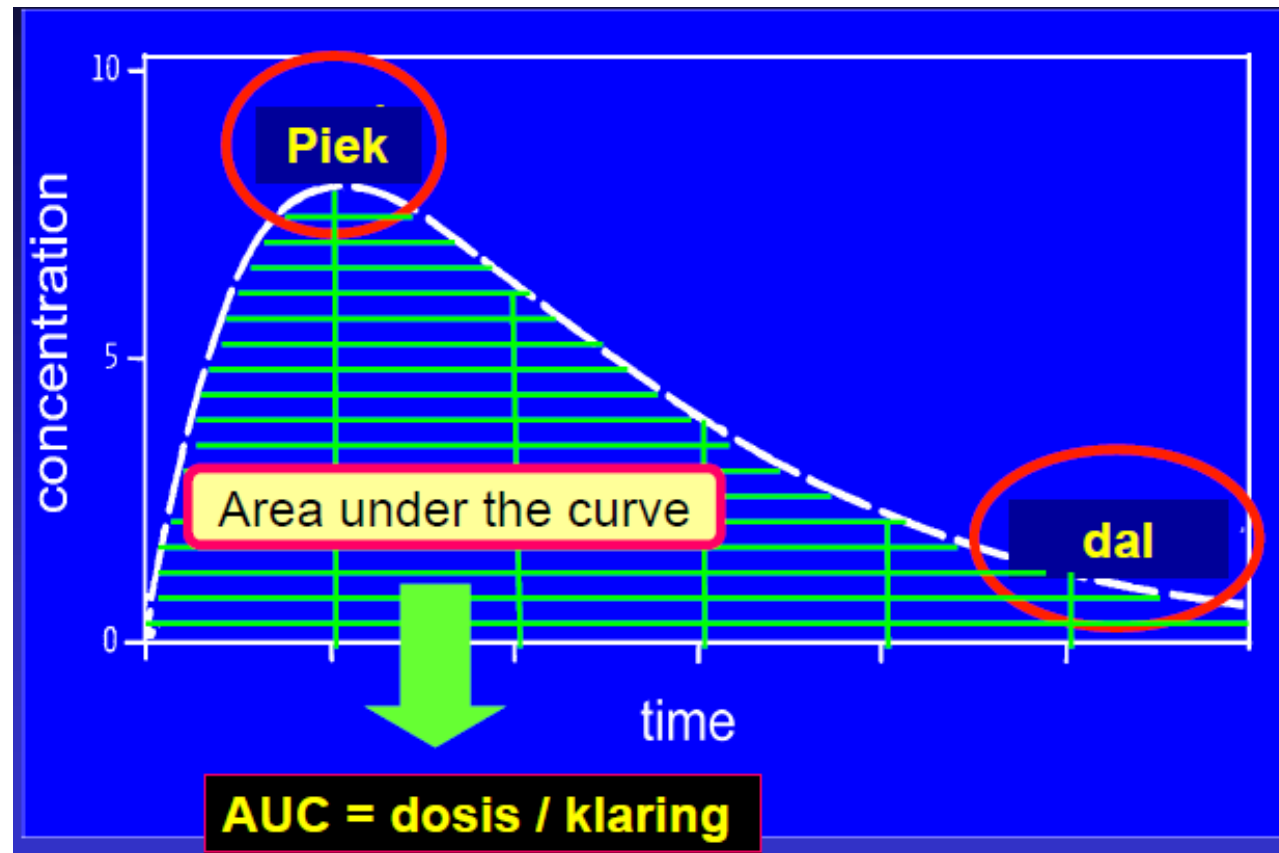


Methicillin-resistent

staphylococcus aureus

MRSA bacteriëmie

AUC



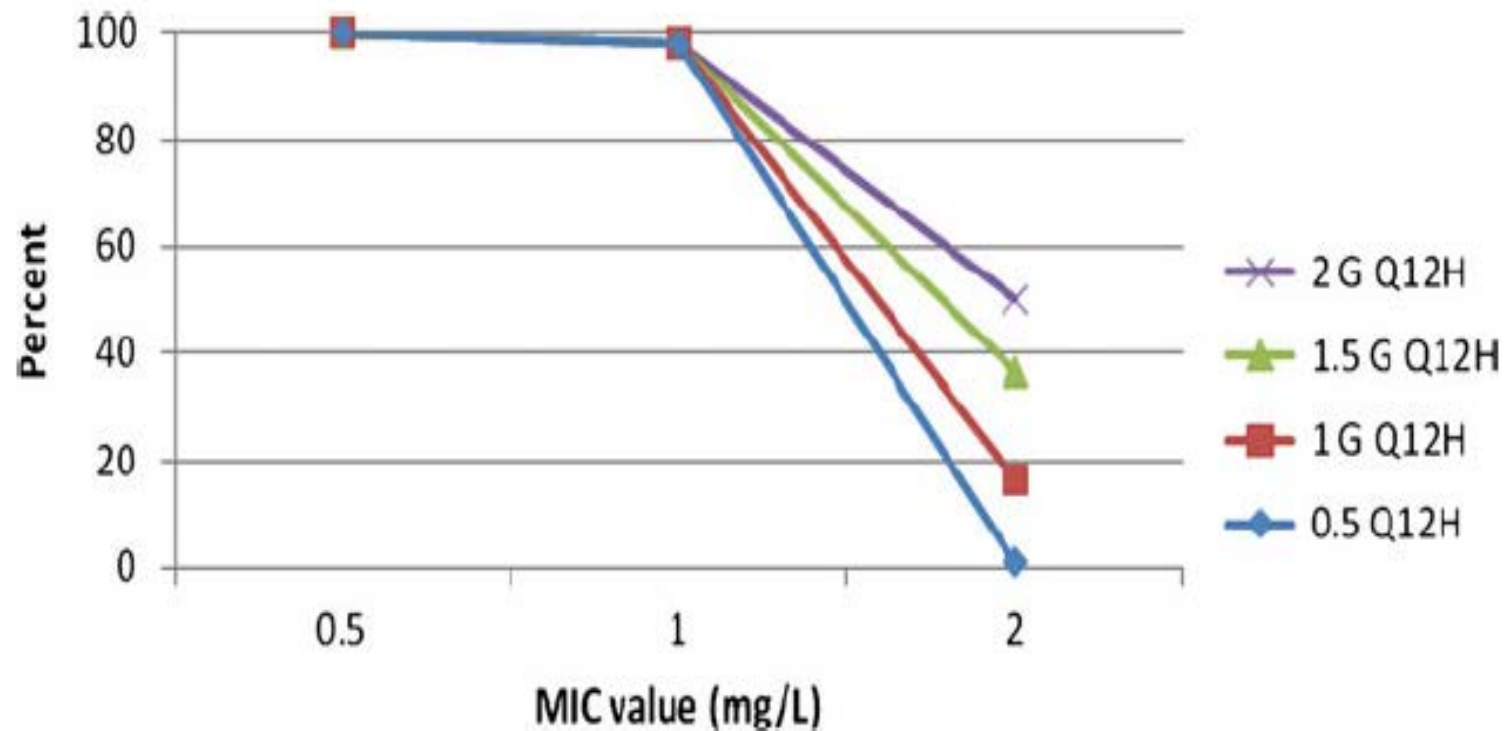


MRSA bacteriëmie

- $AUC/MIC \geq 400$
 - o Betere klinische outcome
 - o Betere eradicaatie
 - o vancomycine dal van 15-20 mg/L bij een $MIC \leq 1$ mg/L
 - o !! Bijkomende studies zijn nodig om de ratio te bevestigen

MRSA bacteriëmie

Verband AUC/MIC en dalspiegel



Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP. Vancomycin: We can't get there from here. *Clin Infect Dis* 2011;52:969-974

MRSA bacteriëmie

Nefrotoxiciteit

	No. of patients	Design	Definition nephrotoxicity	% With nephrotoxicity			Independent risk factor for nephrotoxicity
				Total	Trough < 15	Trough ≥ 15	
Hidayat <i>et al.</i> ¹²	95	Prospective cohort study Adult patients with MRSA infusions Vanco for > 72 h	↑ creat of 0.5 mg/dl or ≥ 50% of baseline	11.6	0	17.4	Concurrent nephrotoxic agents High trough levels Incremental with duration of therapy
Jeffres <i>et al.</i> ¹⁷	94	Retrospective hospital-based observational study Adult patients with MRSA health care-associated pneumonia	↑ creat of 0.5 mg/dl or 50% of baseline	42.6	28.9	55.1	High trough levels ≥ 14 days of therapy
Ingram <i>et al.</i> ¹⁸	102	Retrospective cohort, adult patients with MRSA osteoarticular infections Vanco continuous infusion	↑ creat ≥ 50% of baseline	15.7	NA	NA	Steady-state conc > 28 Concurrent aminoglycosides, loop diuretics Hypertension
Lodise <i>et al.</i> ^{13,19}	291	Cohort study, 220 patients vanco < 4 g per day; 26 patients ≥ 4 g per day; 45 patients linezolid	↑ creat of 0.5 mg/dl or ≥ 50% of baseline	34.6% in vanco ≥ 4 g per day 10.9% in vanco < 4 g per day 6.7% in linezolid group			Vanco dose ≥ 4 g per day CrCl ≤ 86.6 ml/min Body weight ≥ 101.4 kg ICU stay
Lodise <i>et al.</i> ³	166	Retrospective study, vanco > 48 h	↑ creat of 0.5 mg/dl or ≥ 50% of baseline	12.7	10.1	25.9	Empiric trough value ICU stay
Hutschala <i>et al.</i> ²¹	149	Retrospective cohort of ICU patients after open-heart surgery; continuous infusion (CI) versus intermittent administration (IA)	↑ creat of ≥ 0.3 mg/dl or ≥ 50% of baseline, or ↓ in urinary output to < 0.5 ml/kg per h for > 6 h	29.5 overall 27.7% in CI 36.7% in IA			NA

Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int.* 2010;77:760-76

MRSA bacteriëmie

Nefrotoxiciteit

Risicofactoren op ontwikkelen van nefrotoxiciteit:

- Vancomycine dalspiegel ≥ 15 mg/L
- Therapieduur ≥ 14 dagen
- Associatie van andere nefrotoxische producten
- Kritisch zieke patiënten
- Aanwezigheid van voorafbestaand nierlijden



MRSA bacteriëmie

Besluit IDSA

IDSA: dalspiegels van 15-20 mg/L na te streven:

- Optimale antibioticapenetratie
- Vermijden van resistente stammen
- Gecompliceerde infecties:
 - o Bacteriëmie
 - o Endocarditis
 - o Osteomyelitis
 - o Meningitis
 - o Pneumonie
 - o Ernstige huid en weke delen infecties
- Dalspiegel = de meest praktische manier om te monitoren

MIC creep S.aureus

- Literatuur: Stijging MIC waarde van vancomycine voor S.aureus

Contradictorisch



Andere statistische
methode



≠ sensitiviteit van
methode om gevoeligheid
te bepalen



Vitek: meet lagere MIC
E-test: meet hogere MIC



Doel CAT

Zijn deze fenomenen ook van toepassing voor
kathetergerelateerde infecties met coagulase
negatieve stafylokokken?

Vragen CAT

Vragen CAT

Moeten we rekening houden met de MIC waarde van vancomycine om een dosisaanpassing uit te voeren om hogere serumspiegels te bekomen in geval van een verhoogde MIC waarde?



Komt er meer therapiefalen voor bij patiënten met een CNS gerelateerde katheterinfectie met een hogere MIC waarde?



Studie



Studie Methode

- Retrospectieve studie (2009-2011)
- 67 patiënten van E 467 en 630
- Vancomycine intermittent
- Kathetersepsis met CNS (12 vs 55)
- Geen andere bron: endocarditis, osteomyelitis
- menginfectie: geen inclusie
- Overschakeling linezolid: geen inclusie



Studie Methode

Genezen

- 1 week na opstarten van vancomycine geen bacteriëmie
- 18/46 werd katheter verwijderd

Persisterend

- Positieve hemoculturen ≥ 7 dagen na start vancomycine
- 9/13 werd katheter verwijderd

Recidief

- Nieuwe infectie-episode met dezelfde CNS binnen de 2 maanden na de eerste infectie
- 6/8 werd katheter verwijderd bij de recidief infectie



Studie

Resultaten: species en groep infectie

Species CNS	Recidief (n=8)	Persisterend (n=13)	Genezen (n=46)
S. epidermidis	8	13	36
S. haemolyticus	1	1	10
S. hominis	0	1	5



Studie

Resultaten: breekpunten CNS

	Sensitief	Intermediair	Resistent
EUCAST	≤ 2 mg/L		> 2 mg/L
BSAC	≤ 2 mg/L		> 2 mg/L
CLSI	≤ 4 mg/L	8-16 mg/L	≥ 32 mg/L



Studie

Resultaten: gemiddelde MIC waarde

Species CNS	Recidief	Persisterend	Genezen
S. epidermidis	2.03 (1-4) mg/L	1.86 (1-4) mg/L	1.83 (1-4) mg/L
S. haemolyticus	1.25 (1-2) mg/L	1 mg/L	1.45 ($\leq$ 0.5-2) mg/L
S. hominis	/	0.5 mg/L	2 ($\leq$ 1-4) mg/L



Studie

Resultaten: MIC 50 en 90

Species CNS	Recidief (mg/L)		Persisterend (mg/L)		Genezen (mg/L)	
	MIC 50	MIC 90	MIC 50	MIC 90	MIC 50	MIC 90
S. epidermidis	2	2	2	2	2	2
S. haemolyticus	1	2	1	1	1	2
S. hominis	/	/	0.5	0.5	1	4

Eadnr	Species CNS	MIC waarde (mg/L)	duur (dagen)	Gemiddelde dagdosis (mg) (totale dosis/aantal dagen)	Gemiddelde serumspiegel vancomycine (mg/L)	Range serumspiegel	Aantal dagen serumspiegel < 5 mg/L
87568846	STEP	2	29	1190	10.6	6.4-15.6	0
61687034	STEP	3	7	2000	9.1	6.9-11	0
73436248	STEP	2	10	1591	7.4	4.8-11.3	1
60972890	STEP	2	6	1227	13	12.5-13.6	0
78980497	STEP	2	21	1609	7.7	4.7-16.2	1
82395120	STEP	2	10	1253	9.7	7.6-13.6	0
82936063	STEP	2	10	1386	7.7	6.5-8.5	0
62813811	STEP	2	17	2471	9.5	4-18.3	1
62554936	STEP	2	8	1107	9.5	7.6-12.2	0
62869367	STEP	2	10	2700	10.8	4.9-14.9	1
60516234	STEP	2	14	2106	8.2	3-12.7	2
73866071	STEP	2	11	1807	7.4	7-7.3	0
75166983	STEP	2	17	2456	8.4	5.1-12.3	0
89176754	STEP	1	12	1667	9.3	7.4-11.6	0
60478948	STEP	4	9	1278	14.7	10.5-21.3	0
73695470	STEP	1	11	1182	12.3	7.3-16	0
73197030	STHA	1	31	2535	10.8	3.4-14.7	1
	STEP	2					
63775720	STEP	1	8	1575	14	13.9-14.1	0
73071144	STEP	1	6	1500	8.5	8.5	0
	STEP	1	3	1667	24.7	24.7	0
64026883	STEP	2	18	2833	7.0	3.2-8.3	1
76291400	STEP	1	5	1734	6.8	6.8	0
89416895	STEP	2	10	1875	13.6	5.5-18.4	0
73346637	STEP	2	19	2342	12.8	6.2-15.9	0
	STHA	≤0.5					
86803137	STEP	2	8	2625	7.2	5.7-8.7	0
89193072	STEP	2	8	2600	11.3	8.3-14.3	0
83109249	STEP	1.5	3	1850	12.2	3.2-25.8	1
61921326	STEP	2	19	2308	8.5	2.5-12.3	1
	STEP	2	6	1917	7.4	4.2-15.1	2
88419627	STEP	2	6	1667	10.6	8.4-12.8	0
82469875	STEP	1	9	2111	7.1	2.4-10.5	1
63706279	STEP	1.3	6	1833	5.2	3.8-6	1
66789660	STEP	3	10	2700	17.7	4.7-49.8	1
	STEP	2	20	2739	12.5	7.8-19.3	0
75112524	STEP	1	5	2050	12.0	4.8-15.7	1
61693404	STEP	2	14	2057	8.5	4.3-12.7	1
65251712	STEP	2	5	2700	5.7	3.7-8	1
79970430	STEP	2	14	2643	8.4	3.2-11.7	2
	STHA	2					
61078648	STEP	2	14	1286	11.7	6.7-19.4	0
TOTAAL			11	1953	13.5		



Studie

Resultaten: persisterende infectie

Eadnr	Species CNS	MIC waarde (mg/L)	duur (dagen)	Gemiddelde dagdosis (mg)(totale dosis/aantal dagen)	Gemiddelde serumspiegel vancomycine (mg/L)	Range Serumspiegel	Aantal dagen serumspiegel < 5 mg/L
63317556	STEP	1.3	16	2766	10.0	4.7-14.1	1
72285182	STEP	1.6	22	1534	10.2	1.7-15.5	2
75120477	STEP	1.5	13	1981	9.0	5.39-11.8	0
64606023	STEP	1	19	2008	12.1	4.8-16.6	1
	STHA	1					
71024038	STEP	1.6	11	1727	10.9	9.7-12	0
85874675	STEP	1.5	18	1642	7.8	4.6-15.9	1
60607025	STEP	2	14	1982	14.9	5.7-26.1	0
88408489	STEP	2	8	1173	15.7	7.8-24.7	0
65098170	STEP	2	22	2545	7.8	3-12.1	2
66252958	STEP	3	14	3786	9.1	7.6-13.2	0
88111695	STEP	2.5	9	1694	8.5	7.5-9.7	0
75367698	STHO	0.5	17	2397	15.8	5.4-17.3	0
	STEP	2.6					
62865274	STEP	2.6	27	1889	10.7	3.5-28.2	1
TOTAAL			16	2086	11.0		



Studie:

Resultaten: recidiverende infectie

Eadnr	Species CNS	MIC waarde (mg/L)	duur (dagen)	Gemiddelde dagdosis (mg) (totale dosis/aantal dagen)	Gemiddelde serumspiegel vancomycine (mg/L)	Range serumspiegel	Aantal dagen serumspiegel < 5 mg/L
62571823	STEP	2	/	/	/		
	STEP	2	12	1938	6.8	4.9-8.5	1
63054399	STEP	2	9	1778	8.2	7.6-8.5	0
	STEP	2	5	1800	17.9	16.6-19.2	0
	STEP	2	7	2143	20.1	10.7-34	0
62865274	STEP	2	23	2609	8.5	3.8-14.3	2
	STEP	2,6	27	1889	10.7	3.5-28.2	0
73866071	STEP	2	16	2375	8.3	4.9-11.6	1
	STEP	2	4	1500	12.7	12.7	0
64568330	STEP	4	21	2381	8.2	2.9-20.9	3
	STEP	2	25	2264	11.1	4.7-13.9	1
	STHA	2					
	STEP	2	9	1889	8.6	8-9.1	0
	STHA	1					
64792443	STEP	1	9	1778	13.4	7.8-19.5	0
	STEP	1.7	8	1750	10.0	9.1-10.8	0
76327923	STEP	1	15	3950	12.0	6.2-17.3	0
	STEP	2	30	1685	13.0	9.4-15.4	0
68584119	STEP	2.5	3	1667	10.5	10.5	0
	STEP	1.5	7	2107	12.0	6.6-15.4	0
Totaal			13	2088	11.3		



Studie

Resultaten: samenvatting

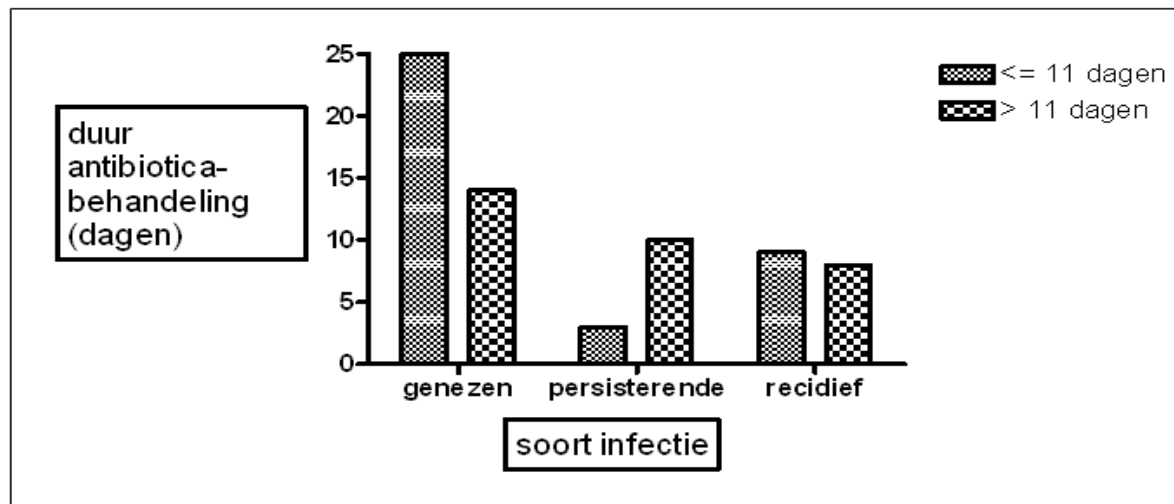
	Gemiddelde duur	Gemiddelde dagdosis vancomycine (totale dosis/aantal dagen) (mg)	Gemiddelde serumspiegel vancomcyine (mg/L)	Aantal dagen serumspiegel < 5 mg/L (%)
Genezen	11	1953	13.5	4.5%
Persisterend	16	2086	11.0	3.8%
Recidiverend	13	2088	11.3	3.5%



Studie

Resultaten: behandelingsduur

	≤ 11 dagen	> 11 dagen
Genezen	25	14
Persisterend	3	10
Recidief	9	8



Discussie

FOKKE & SUKKE
PROBEREN APPELS MET
PEREN TE VERGELIJKEN





Discussie

> 20 CNS species		
S. epidermidis	S. haemolyticus	S. hominis

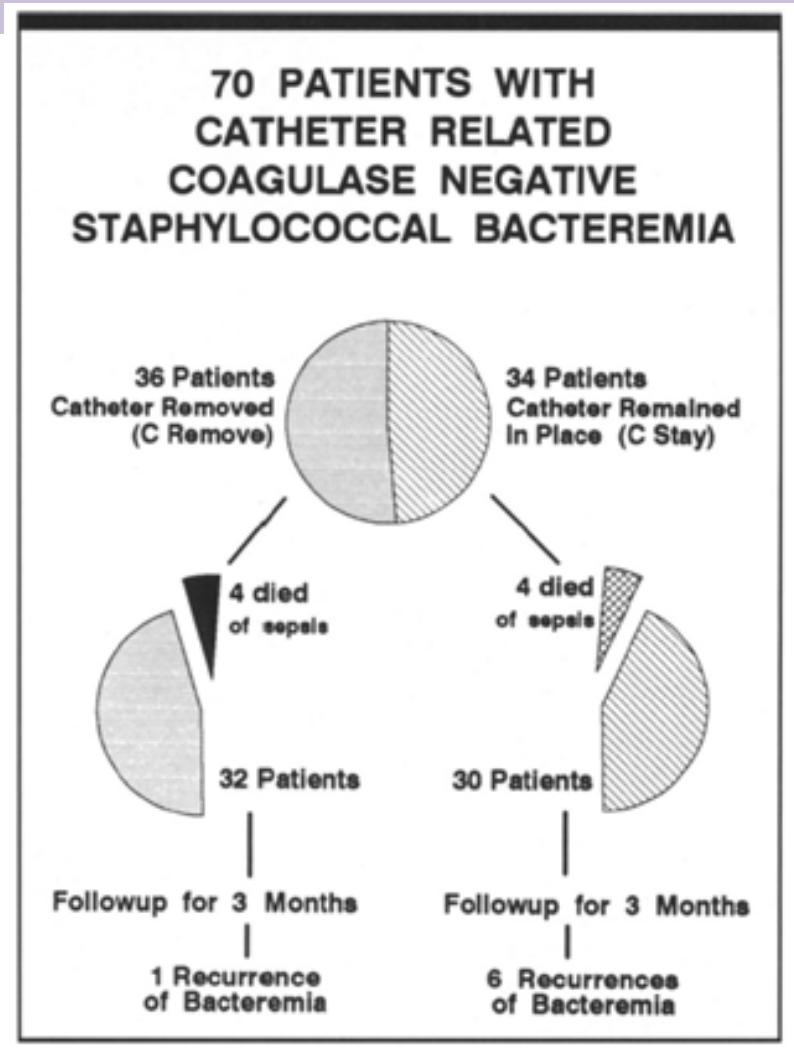
- Bevestigd door Worthington et al (54 van de 56 stammen zijn S. epidermidis)
- De allori et al (S. epidermidis meest voorkomende)

Discussie

- Verontrustende berichten over resistentie uit $\neq$ landen.
- Tiwari et al. $\rightarrow$ 1 *S. epidermidis* resistent
 $\rightarrow$ 2 *S. epidermidis* intermediair
- Menesez et al.

Isolate	No. of isolates	MIC of vancomycin ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	Specimen	Ward/OPD
<i>S. aureus</i>	1	5	Pus	Surgery ward
<i>S. haemolyticus</i>	1	5	Tracheal aspirate	Intensive care unit
<i>S. haemolyticus</i>	1	10	Catheter tip	Intensive care unit
<i>S. lugdunensis</i>	3	5	Pus	Post-operative ward

Discussie



*Uit Raad I et al: Impact of Central Venous Catheter Removal
On the recurrence of catheter-related coagulase negative staphylococcal bacteremia*

Discussie

	Volume of distribution at steady-state (L/kg)		Total elimination clearance		Elimination half-life (h)	
	Patients with neutropenia	Healthy volunteers	Patients with neutropenia	Healthy volunteers	Patients with neutropenia	Healthy volunteers
Vancomycin 1 g every 12 h intravenous ^{84,82}	1.00 (0.58)	0.72 (0.35)	107.2 (59.1) mL/h/kg	55.2 (21.6) mL/h/kg	8.7 (8.3)	9.1 (2.8)
Vancomycin 1 g every 12 h intravenous ^{82,83}	..	..	158 (51) mL/min	88.2 (41.3) mL/min	2.94 (0.84)	5.6 (1.8)
Vancomycin 15 mg/kg every 12 h intravenous ^{84,84}	0.61 (0.21)	0.58 (0.10)	..	..	5.6 (1.8)	4.95 (0.93)
Teicoplanin 6 mg/kg intravenous ^{84,85}	1.41 (0.82)	1.10 (0.03)	..	..	80.5 (21.5)	61
Teicoplanin 6 mg/kg every 12 h intravenous on day 1 followed by 6 mg/kg every 24 h ⁸⁴	55.9*	37.61*	0.86 L/h	0.73 L/h	52.7	39.6

..=not reported. Data are mean (SD) and are reported to the number of decimal places provided in each article. *Units for volume of distribution at steady-state in this study are L.

Table 3: Glycopeptide pharmacokinetic changes reported in neutropenic adults with haematological malignancies versus healthy volunteers

Lortholary O, Lefort A, Tod M, Chomat AM, Darras-Joly C, Cordonnier C. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia. *Lancet Infect Dis* 200;8:612-620

Discussie

Nadelen studie

- Retrospectieve studie
 - o Katheter verwijderd?
 - o Focus?
- Kleinschalig
- Sterk verzwakte patiënten
 - o rol in persisterende/recidiverende infecties



Besluit

Besluit

Komt er meer therapiefalen voor bij patiënten met een hogere MIC waarde?

- o Geen verband MAAR een te beperkte studiegroep!
- o Verdere opvolging van MIC waarden lijkt aangewezen

Moeten we rekening houden met de MIC waarde om dosisaanpassing uit te voeren om hogere serumspiegels te bekomen in geval van een verhoogde MIC waarde?

- o MIC 50 = MIC 90
- o Geen bewijs van therapiefalen door verhoogde MIC
- o Dosisaanpassing voorlopig niet zinvol

To do's

1. Verdere opvolging van de MIC waarde om tijdig een MIC creep te detecteren.
2. Opzoeken of er een verband bestaat tussen mortaliteit en katheterinfectie met CNS.
3. Tijdige melding vanuit de kliniek wanneer er therapiefalen zou optreden bij katheterinfecties met CNS

Vragen?



"The patient in the next bed is highly infectious. Thank God for these curtains."



Studie

Resultaten: behandelingsduur

Gegevens op 2 manieren verwerkt

1. Kruskal-wallis test

- o Niet-parametrisch (niet-Gaussiaans)
- o Uitbereiding van de ongepaarde Wilcoxon test
- o > 2 populaties
- o Houden minder rekening met de verdeling
- o Minder krachtig
- o P-waarde kan hoger liggen bij kleine groepen
- o **P-waarde = 0.0565: niet-significant**