

CAT
Critically Appraised Topic

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

Author: Melissa Depypere
Supervisor: Prof. Jan Verhaegen
Co-promotor: Prof. V. Saegeman
Date: 18/04/2012

CLINICAL BOTTOM LINE

Het falen van vancomycine therapie in de behandeling van vancomycine gevoelige MRSA stammen wordt steeds meer gerapporteerd bij stammen met een MIC ≥ 2 mg/L. Deze vaststelling heeft geleid tot het aanpassen van de breekpunten van 4 mg/L naar 2 mg/L voor *S. aureus* door CLSI, alsook aanbevelingen om hogere dalspiegels na te streven bij een bacteriëmie, endocarditis, osteomyelitis, meningitis, pneumonie en ernstige SSTI. Ook voor EUCAST is 2 mg/L de breekpuntconcentratie voor gevoeligheid.

Met deze CAT trachten we op te sporen of deze fenomenen geëxtrapoleerd kunnen worden naar coagulase negatieve stafylokokken.

Uit onze bevindingen blijkt dat er geen verband is tussen therapiefalen en hogere MIC en dat een dosisaanpassing voorlopig niet zinvol lijkt om hogere serumspiegels na te streven. Onze studie heeft echter wel een aantal beperkingen waaronder het retrospectief karakter, waardoor we niet steeds beschikken over de juiste gegevens, bijvoorbeeld het al dan niet verwijderen van de katheter. Dit kan een belangrijke rol spelen in het voorkomen van recidiverende en persisterende infecties. Ook het feit dat er sterk verzwakte, potentieel neutropene patiënten in de studie geïnccludeerd worden, heeft een invloed op het voorkomen van recidief en persisterende infecties. Onze studie is bovendien nog te kleinschalig, vandaar dat verdere opvolging van de MIC waarde bij coagulase negatieve stafylokokken cruciaal blijft om tijdig een MIC creep en/of therapiefalen te kunnen detecteren

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Katheterinfecties

De laatste 25 jaar is er een verschuiving in het microbiologisch spectrum van gram negatieve naar gram positieve organismen in vele kankercentra. De mogelijke reden voor deze verschuiving is wellicht de betere controle van gram negatieve infecties met behulp van breed spectrum antibiotica en fluoroquinolone profylaxe [13].

Volgens de 'Infectious Disease Society of America' (IDSA) guidelines zal 10-25% van de patiënten, die een verlengde (>7 dagen) of diepe neutropenie (ANC < 100 neutrofielen/mm³) doormaken een bacteriëmie ontwikkelen [1,4]. Hoewel de neutropenie zelf de meest belangrijke risicofactor van infectie is, verhoogt het risico met de ernst en de duur van de

neutropenie. Als de neutropenie meer dan 5 weken duurt, is de frequentie van infectie volgens Butt et al 100% [15].

Wat betreft de aanpak van katheter gerelateerde infecties met coagulase negatieve stafylokokken (CNS) maken we logischerwijze onderscheid tussen getunnelde (Hickmann, Broviac) en implanteerbare katheters (PAC) enerzijds en niet-getunnelde en arteriële katheters anderzijds. Getunnelde en implanteerbare katheters moeten steeds onder lokale verdoving geplaatst worden en dienen voor lange termijn gebruik. Een implanteerbare katheter is een volledig onderhuids implanteerbaar toedieningssysteem met veneuze toegangsweg, voor overwegend anti-tumorale behandeling. De getunnelde externe katheters worden eveneens gebruikt voor chemotherapie, alsook voor hemodialyse en TPN. Het voordeel van deze katheters is dat ze minder frequent infectie geven dan niet-getunnelde katheters [1,43,44]. In tegenstelling tot de lange termijn katheters, worden de niet-getunnelde katheters geplaatst bij patiënten die voor een korte periode een katheter nodig hebben. Deze korte periode wordt door IDSA gedefinieerd als een periode van minder dan 14 dagen [1].

Omwille van de complexiteit van het verwijderen en herplaatsen van getunnelde en implanteerbare katheters, is het uitermate belangrijk dat bij symptomen van katheterinfectie de clinicus overtuigd is dat er een katheterinfectie aanwezig is, eerder dan huidcontaminatie, katheterkolonisatie of een andere bron van bacteriëmie.

Microbiologische data suggestief voor een katheterinfectie zijn de volgende: meerdere positieve hemoculturen en kweek van hetzelfde micro-organisme zowel uit de hemoculturen afgenomen perifeer als via het katheterlumen en uit kweek van de katheter zelf ($> 10^2$ cfu met behulp van sonicatie). Als de centrale lijn de bron is van de bacteriëmie, wordt de bloedkweek via de katheter afgenomen meestal minstens twee uur eerder positief dan de bloedkweek afgenomen via perifere veneuze punctie. We kunnen enkel rekening houden met deze 'differential time to positivity' als de flessen eenzelfde volume bloed bevatten en wanneer er nog geen antibioticumtherapie werd gestart. Indien een patiënt nog geen antibioticum krijgt gericht tegen CNS moet er vanzelfsprekend voor de start van vancomycine gelijktijdig een bloedkweek worden afgenomen via een veneuze punctie (minstens 1) en uit de centrale lijn.

Een enkele bloedkweek positief voor CNS moet over het algemeen toegeschreven worden aan contaminatie, ervan uitgaande dat de tweede reeks van hemoculturen steriel blijven [1].

Tot op heden is het nog steeds onduidelijk of we hemoculturen langs alle katheterlumina moeten nemen om een kathetersepsis te diagnosticeren. Guembe et al vond dat wanneer men via 1 lumen geen hemoculturen afneemt bij een dubbel- of triple-lumen katheter, er respectievelijk 27.2% en 15.8% van de katheter gerelateerde bacteriëmieën zouden gemist worden. Elimineren we 2 lumina bij een triple-lumen katheter, dan zou dit leiden tot een percentage van 37.3%. Hieruit kunnen we concluderen dat er best hemoculturen via alle katheter lumina worden afgenomen. Deze beslissing komt in werkelijkheid nog niet volledig tot zijn recht en blijft voor IDSA een onopgelost probleem, omwille van het creëren van anemie en tijdsrovende en dure bloedafnamen. Wanneer er perifeer geen bloedafname kan gebeuren, raadt IDSA wel aan om via meerdere lumina bloed af te nemen [1,35,38].

Indien er aanwezigheid is van een niet-gecompliceerde katheterinfectie met CNS bij een lange termijn katheter, mag deze behouden worden, indien er geen evidentie is voor persisterende of recidiverende infecties. Dit geassocieerd met een antibioticabehandeling van 10-14 dagen in combinatie met antibiotica lock therapie in alle lumina van de katheter, ook voor 10-14 dagen. [Bijlage 1](#) geeft een overzicht.

Men spreekt van een gecompliceerde infectie bij aanwezigheid van een ernstige sepsis, suppuratieve tromboflebitis, endocarditis en persisterende bacteriëmie ondanks > 72 uur therapie met een geschikt antibioticum. Dan moet de katheter verwijderd worden en wordt er behandeld met systemische antibiotica voor 4-6 weken [1].

Het behandelingsschema van de lange termijn katheters geldt eveneens voor korte termijn katheters, indien er geen evidentie is van persisterende bacteriëmie en de katheter behouden blijft. Omwille van het feit dat deze katheters op een eenvoudige manier kunnen herplaatst worden, is het aangeraden deze steeds te verwijderen en de patiënt nog te behandelen met 5-7 dagen systemische antibiotica. De praktijk leert dat katheters vaak verwijderd worden en de patiënt slechts 1 dosis vancomycine toegediend krijgt. Sommige experts zeggen zelfs dat er geen antibioticatherapie vereist is, indien de patiënt niet over vreemd materiaal beschikt. In [bijlage 2](#) volgt een overzicht van de aanpak van katheterinfecties bij niet-getunnelde katheters [1].

IDSA heeft ook aanbevelingen voor de aanpak van katheter gerelateerde infecties bij neutropene patiënten. Zij zeggen dat voor een gedocumenteerde 'katheter geassocieerde bacteriëmie' veroorzaakt door CNS, de katheter ter plaatse mag blijven indien men systemische antibiotica toedient al dan niet in combinatie met lock therapie. Hun advies is om een bacteriëmie bij neutropene patiënten te behandelen zolang ze neutropeen zijn en eventueel langer, wanneer dit klinisch noodzakelijk is. Een consensus over antibioticaduur bij neutropene patiënten bestaat echter niet [1].

Vancomycine MIC creep bij MRSA bacteriëmie.

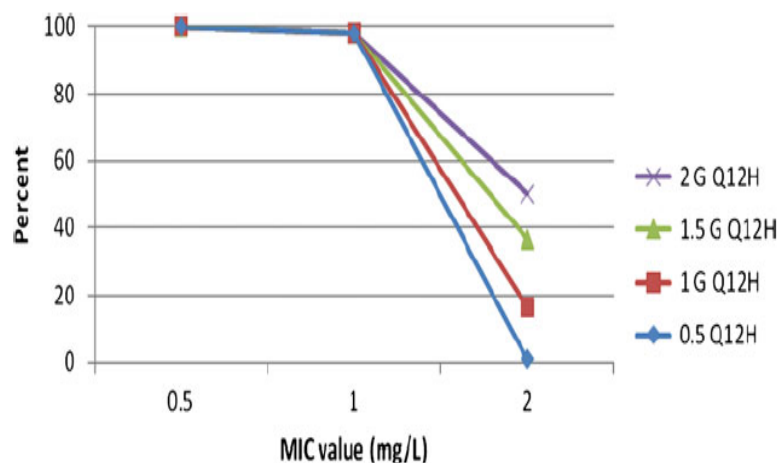
S. aureus is een belangrijke oorzaak van bacteriëmie wereldwijd en is geassocieerd aan een hoge morbiditeit en mortaliteit. MRSA stammen worden steeds meer geïsoleerd, zowel bij patiënten, die reeds langere tijd gehospitaliseerd zijn als bij patiënten die recent zijn opgenomen. Het voorkomen van methicilline resistente stammen is in de periode van 1999 tot 2006 zelfs verdubbeld [12]. Glycopeptiden zijn bij deze patiënten vaak nog de enige optie, hoewel er nieuwe antistafylokokken antibiotica op de markt zijn gekomen, waaronder linezolid. Hun kostprijs is echter tamelijk hoog, waardoor deze hier niet besproken worden als alternatief voor vancomycine.

Clinici baseren hun beleid niet zelden op basis van de vancomycine MIC. Deze waarde is voor velen tevens een parameter om falen van therapie te voorspellen, hoofdzakelijk voor MRSA bacteriëmie, pneumonie en endocarditis, niettegenstaande het stammen betreft, die gevoelig zijn voor vancomycine [12,19]. In de literatuur zijn er immers berichten verschenen over therapiefalen ondanks een in vitro gevoeligheid, vooral bij stammen die een MIC van 2 mg/L hebben. Vandaar dat CLSI in 2006 heeft beslist om zijn breekpunten te verlagen van 4 naar 2 mg/L voor *S. aureus* [3].

Studies met neutropene muizen hebben aangetoond dat de AUC/MIC ratio de beste farmacodynamische parameter is, die de effectiviteit van vancomycine in de behandeling van MSSA, MRSA en VISA stammen weergeeft. Een studie waarbij patiënten met een *S. aureus* geassocieerde luchtweginfectie geïncubeerd werden, associeerde een AUC/MIC ≥ 400 met een betere klinische outcome en microbiologische eradicatie [3]. Bijkomende studies zijn echter nodig om deze ratio te bevestigen. Op basis van de huidige gegevens kunnen we besluiten dat een vancomycine dal concentratie van 15-20 mg/L nodig is om deze ratio te bereiken bij een MIC ≤ 1 mg/L. De kans dat je een AUC/MIC ≥ 400 bereikt bij een MIC van 0.5 mg/L en 2 mg/L is resp. 100% en 0% [3,11,12,21,23].

Ook Patel et al heeft dit mooi geïllustreerd in zijn onderzoek naar het farmacodynamisch profiel van vancomycine. [Figuur 1](#) is een weergave van de kans dat je een ratio van 400 bekomt, wanneer je een vancomycine dal van 15-20 mg/L hanteert.

Figuur 1: AUC/MIC ≥ 400 , Cmin 15-20 mg/L [23]



Uit [Figuur 1](#) kunnen we besluiten dat de ratio voor een MIC van 0.5 mg/L in 100% van de gevallen bereikt wordt, zelfs met de laagste dosis. Voor een MIC van 2 mg/L is dit resultaat variabel en afhankelijk van de toegediende dosis. Voor de laagste dosis (1 gram /dag) is dit 0% zoals ook wordt gezegd in de IDSA guidelines. Wanneer er echter een dosis van 4 gram per dag gehanteerd wordt bereiken we toch nog een AUC/MIC ≥ 400 in 50% van de gevallen [23].

Vancomycine, is een antibioticum dat niet gemetaboliseerd en onveranderd wordt uitgescheiden door de nieren. Bijgevolg moeten er dosisaanpassingen gebeuren bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Nefrotoxiciteit wordt gedefinieerd als een 0.5 mg/dl verhoging van creatinine en een daling van de creatinine klaring met 50% of meer [9].

De incidentie van nefrotoxiciteit lijkt laag wanneer vancomycine wordt gebruikt in monotherapie. Hidayat et al deden onderzoek naar het optreden van nefrotoxiciteit en constateerden dat van de 63 patiënten die een vancomycine dal hadden van 15 tot 20 mg/L, er 11 waren die nefrotoxiciteit ontwikkelden. In de groep van patiënten, die een vancomycine dal hadden < 15 mg/L werd er geen nefrotoxiciteit gerapporteerd. Van de 11 patiënten die een nefrotoxiciteit ontwikkeld hadden, waren er echter 10 die potentieel andere nefrotoxische medicatie namen [5,9].

In [Bijlage 3](#) vinden we een overzicht van studies die de nefrotoxiciteit evalueren bij hogere vancomycine dosissen. Het risico op ontwikkelen van nefrotoxiciteit verhoogt met hogere

vancomycine spiegels, langere therapieduur, associatie van andere mogelijks nefrotoxische medicatie en indien de patiënt kritisch ziek is en/of reeds een bestaande verminderde nierfunctie heeft.

Het verband tussen vancomycine en nefrotoxiciteit kan het best voorspeld worden aan de hand van de dalspiegel en niet de AUC/MIC [9].

Besluit IDSA

- Het meten van een dalspiegel blijft de meest praktische manier om vancomycine te monitoren [3]. Vermits een AUC afhankelijk is van de klaring van het geneesmiddel, die op haar beurt afhankelijk is van de bloedcirculatie in het eliminerend orgaan en de hoeveelheid geneesmiddel die het orgaan kan extraheren [46].
- Een dalspiegel van 15 tot 20 mg/L wordt aanbevolen door IDSA voor MRSA, om op deze manier een optimale antibioticapenetratie te waarborgen en resistentie te minimaliseren voor gecompliceerde infecties zoals endocarditis, osteomyelitis, meningitis, pneumonie en ernstige huid- en weke delen infecties [3,5,21,24].
- Voor stammen met een vancomycine MIC ≤ 2 mg/L zou de klinische respons het voortzetten van vancomycinetherapie moeten bepalen, onafhankelijk van de MIC waarde(A-III) [3,18].

Tevens is er groeiende evidentie dat de MIC waarde van vancomycine voor *S. aureus* toeneemt. Dit fenomeen wordt in de literatuur omschreven als MIC creep [11,12,18,19,21,23,25].

De resultaten van verscheidene studies zijn echter contradictorisch. Er zijn instellingen die beweren dat ze een duidelijke MIC creep observeren, hoewel grote multicenter surveillance studies dit weerleggen. Verschillende factoren kunnen verantwoordelijk zijn voor deze discordantie, zoals een andere statistische methode om de data te verwerken en een verschillende methode voor MIC bepaling. De performantie van automaten die de gevoeligheid bepalen van glycopeptiden wordt immers in vraag gesteld. In een studie die de MIC waarde van *S. aureus* vergeleek met broth microdilutie, bleek dat slechts 44% van de stammen met een MIC van 2 mg/L ook gedetecteerd werden door Vitek. Een soortgelijke studie is datzelfde jaar verschenen. Deze studie vergeleek Vitek en E-test, waarvan 3 van de 130 stammen een intermediaire gevoeligheid hadden met E-test en gevoelig bevonden werden door Vitek. Met E-test liggen de resultaten meestal hoger dan met de referentiemethode 'broth microdilutie'. Voor Vitek geldt het omgekeerde en kunnen de waarden lager liggen [18,19,20,22].

Een oplossing voor deze discordantie zou kunnen zijn dat men breekpunten vastlegt in functie van de gebruikte methode [17]. In realiteit zal dit een moeilijke opdracht zijn om te verwezenlijken.

Er zijn in de loop der jaren heel wat artikels verschenen over deze problematiek bij *S. aureus*. Hoewel dit alles nog niet volledig opgehelderd is, proberen we met deze CAT op te sporen of deze fenomenen ook van toepassing zijn voor katheter gerelateerde infecties met coagulase negatieve stafylokokken. We stellen ons de vraag of we rekening moeten houden met de MIC waarde om een dosisaanpassing uit te voeren om hogere serumspiegels te bekomen in geval

van een verhoogde MIC waarde en anderzijds de vraag of er meer therapiefalen voorkomt bij patiënten met een hogere MIC.

QUESTION(S)

1) **Vraag 1:**

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

2) **Vraag 2:**

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?

SEARCH TERMS

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: “ ”
- 2) PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters (diagnosis + specific, diagnosis + sensitive, prognosis + specific)
- 3) Pubmed (Medline; from 1966), SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>), National Guideline Clearinghouse (<http://www.ngc.org/>), Institute for Clinical Systems Improvement (<http://www.icsi.org/>), The National Institute for Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk/>), Cochrane (<http://www.update-software.com/cochrane>, Health Technology Assessment Database (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/htahp.htm>)
- 4) National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS; <http://www.nccls.org/>), International Federation of Clinical Chemistry (IFCC; <http://www.ifcc.org/ifcc.asp>), American Diabetes Association (ADA; <http://www.diabetes.org/home.jsp>), National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC; <http://diabetes.niddk.nih.gov/>), Westgard QC (<http://www.westgard.com>), Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA; <http://www.cms.hhs.gov/clia/>)
- 5) UpToDate Online version 12.2 (2004)

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

Guidelines and Recommendations

1. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, Craven DE. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *J Intraven Nurs* 2011; 24:180-205
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JJ, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Inf Disease*.2011;52: e56-93

3. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus Infections in adults and children: Executive Summary. *Clin Infect Dis* 2011;52:e18-55
4. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, Craven DE. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *J Intraven Nurs* 2001;24:180-205

Reviews

5. Schilling A, Neuner E, J.Rehm. Vancomycin: A 50-something-year-old antibiotic we still don't understand. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine* 2011; 78: 465-471
6. Srinivasan A, Dick James D, Perl TM. Vancomycin resistance in staphylococci. *Clinical Microbiology Reviews* 2002;15: 430-438
7. Hiramatsu Keiichi. Vancomycin-resistant staphylococcus aureus: a new model of antibiotic resistance. *Lancet infectious diseases* 2001;1: 147-155
8. Nunes AP, Teixeira LM, Ioro NI, Bastos CC, De Sousa Fonseca L, Souto-Padron T, dos-Santos KR. Heterogeneous resistance to vancomycin in *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus warneri* clinical strains: characterization of glycopeptide susceptibility profiles and cell wall thickening. *Int J Antimicrobial agents*; 2006 Apr;27(4):306-15
9. Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int.* 2010;77:760-764

Original Articles

10. Biavasco F., Vignaroli C., Varaldo P.E. Glycopeptide resistance in coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 403-417
11. Soriano A, Marco F, Martinez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, Alamo D, Ortega M, Lopez J, Mensa J. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus bacteriemia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 193-200.
12. Kullar R, Davis SL, Levine SP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcome in patients with methicillin-resistant staphylococcus aureus bacteremia: Support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis.* 2011;52: 975-981
13. Zahid KF, Hafeez H, Afzal A. Bacterial spectrum and susceptibility patterns of pathogens in adult febrile neutropenic patients: A comparison between two time periods. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009; 21:146-149
14. Butt T, Afzal RK, Ahmad RN, Salman M, Mahmood A, Anwar M. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients: Bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2004;16:18-22
15. Cervera C, Almela M, Martínez-Martínez JA, Moreno A, Miró JM. Risk factors and management of gram-positive bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:S26-30
16. 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

17. Gould IM. Is vancomycin redundant for serious staphylococcal infection? *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:S55-57
18. Edwards B, Milne K, Lawes T, Cook I, Robb A, Gould IM. Is vancomycin MIC "creep" method dependent? Analysis of methicillin-resistant staphylococcus aureus susceptibility Trends in blood isolates from north east Scotland from 2006 to 2010. *J Clin Microbiol* 2012;50:318-325
19. Gould IM. Clinical relevance of increasing glycopeptides MICs against staphylococcus aureus. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31: Suppl 2:1-9
20. Sader HS, Fey PD, Limaye AP, Madinger N, Pankey G, Rahal J, Rybak MJ, Snyderman DR, Steed LL, Waites K, Jones RN. Evaluation of vancomycin and daptomycin potency trends (MIC creep) against methicillin-resistant staphylococcus aureus isolates collected in Nine U.S. medical centers from 2002 to 2006. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4127-4132
21. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC Jr, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of America, and the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacotherapy* 2009;29:1275-1279
22. Jones RN. Microbiological features of vancomycin in the 21st century: Minimum inhibitory concentration creep, bactericidal/static activity, and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains. *Clin Infect Dis* 2006;42:S13-24
23. 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
24. Clemens EC, Chan JD, Lynch JB, Dellit TH. Relationships between vancomycin minimum inhibitory concentration dosing strategies, and outcomes in methicillin-resistant staphylococcus aureus bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;71:408-414
25. Ahlstrand E, Svensson K, Persson L, Tidefelt U, Söderquist B. Glycopeptide resistance in coagulase-negative staphylococci isolated in blood cultures from patients with hematological malignancies during three decades. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:1349-1354
26. de Allori MC, Jure MA, Romero C, de Castillo ME. Antimicrobial resistance and production of biofilms in clinical isolate of coagulase-negative staphylococcus strains. *Biol Pharm Bull* 2006;29:1592-1596
27. Worthington T, Lambert PA, Elliott TS. Is hospital-acquired intravascular catheter-related sepsis associated with outbreak strains of coagulase-negative staphylococci? *J Hosp Infect* 2000;46:130-134
28. Ahlstrand E, Svensson K, Persson L, Tidefelt U, Söderquist B. Glycopeptide resistance in coagulase-negative staphylococci isolated in blood cultures from patients with hematological malignancies during three decades. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:1349-1354
29. Hochart C, Berthon C, Corm S, Gay J, Cliquennois M, Tricot S, Alfandari S. Vancomycin serum concentration during febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia. *Med Mal Infect* 2011;41:652-656
30. Natoli S, Fontana C, Favaro M, Bergamini A, Testore GP, Minelli S, Bossa MC, Casapulla M, Broglio G, Beltrame A, Cudillo L, Cerretti R, Leonardi F. Characterization of coagulase-negative staphylococcal isolates from blood with reduced susceptibility to glycopeptides and therapeutic options. *BMC Infect Dis* 2009;9:83
31. Buelga DS, del Mar Fernandez de Gatta M, Herrera EV, Dominguez-Gil A, García MJ. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4934-4941

32. Sharma V, Jindal N. *In Vitro* activity of vancomycin and teicoplanin against coagulase negative staphylococci. *Oman Med J* 2011;26:186-188
33. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, Elipoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004;42:2398-2402
34. Menezes GA, Harish BN, Sujatha S, Vinothini K, Parija SC. Emergence of vancomycin-intermediate *Staphylococcus* species in Southern India. *J Med Microbiol* 2008;57:911-912
35. Guembe M, Rodríguez-Créixems M, Sánchez-Carrillo C, Pérez-Parra A, Martín-Rabadán P, Bouza E. How many lumens should be cultured in the conservative diagnosis of catheter-related bloodstream infections? *Clin Infect Dis.* 2010;50:1575-1579
36. Tiwari HK, Sen MR. Emergence of vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) from a tertiary care hospital from northern part of India. *BMC Infect Dis.* 2006;6:156
37. Raad I, Davis S, Khan A, Tarrand J, Elting L, Bodey GP. Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase negative staphylococcal bacteremia. *Infect control Hosp Epidemiol.* 1992;13:215-212

Reference Works, Handbooks and Databases

38. Nascholingscursus Infectieziekten 2011. Boerhaave
39. Seminarie medische biostatistiek. Professor E. Lesaffre
40. CLSI. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically; approved standard-eight edition*
41. Richtlijnen CLSI
42. Richtlijnen EUCAST

Posters, “grey literature”, presentations

43. PPT G. Ponnet. Intravasculaire catheters: een overzicht
44. PPT Dr. L Goossens. Vernieuwingen binnen intraveneuze katheterzorg kinderoncologie en hematologie
45. Handleiding Graph Pad Prism 4
46. Ppt Tulkens, farmacokinetiek/farmacodynamiek

Inleiding

CNS zijn een belangrijke oorzaak van bacteriëmie wereldwijd en meestal het gevolg van een intravasculaire katheterinfectie. De behandeling van deze infecties is gecompliceerd omwille van de mogelijkheid van het organisme om een biofilm te produceren op het vreemd lichaam en om resistentie te ontwikkelen tegen verschillende antibiotica. Voornamelijk resistentie tegen methicilline is veel voorkomend bij isolaten geïsoleerd bij gehospitaliseerde patiënten [32].

Vancomycine, een glycopeptide antibioticum dat werd geïsoleerd in het midden van de jaren 50, vormt de hoeksteen van de behandeling voor deze methicilline resistente CNS. Dit antibioticum heeft echter enkele limitaties, zoals een beperkte penetratie in sommige weefsels, een tragere bactericide werking in vergelijking met β -lactam antibiotica en een potentiële MIC creep [11,12,18,19,33].

De primaire reden om vancomycine oordeelkundig te gebruiken, is het epidemiologisch verband tussen zijn overmatig gebruik en de ontwikkeling van resistentie in *Enterokokken* en *S. aureus* [1].

Op dit moment zijn er nauwelijks studies te vinden over deze problematiek bij CNS. Met deze CAT trachten we een antwoord te vinden op enerzijds de vraag of we rekening moeten houden met de MIC waarde om een dosisaanpassing uit te voeren om hogere serumspiegels te bekomen in geval van een verhoogde MIC waarde en anderzijds de vraag of er meer therapiefalen voorkomt bij patiënten met kathetergerelateerde infecties waarbij de CNS een hogere MIC waarde heeft.

Methode

Selectie van patiënten

We voerden een retrospectieve studie uit en includeerden 67 patiënten van eenheden 467 en 630, die de laatste drie jaar een bacteriëmie doormaakten met CNS resistent tegen oxacilline. Dit zijn hematologie afdelingen, waar routinematig vancomycine intermitterend wordt toegediend. Met andere woorden zijn we niet geïnteresseerd in patiënten die vancomycine in continu infuus zouden krijgen. Indien de patiënt eerst behandeld werd met intermitterend infuus en er na minstens 7 dagen overgeschakeld werd op continu infuus, houden we enkel rekening met de periode dat de patiënt intermitterend behandeld werd. Slechts 2 patiënten zijn overgeschakeld op continu infuus.

We trachtten enkel patiënten te includeren met een bewezen intravasculaire katheterinfectie. Bij slechts 22 patiënten kon de diagnose van een katheterinfectie bacteriologisch gedocumenteerd worden, omdat dezelfde CNS ook geïsoleerd werd uit de kwantitatieve katheterkweek. Bij de overige 45 patiënten ontbrak dit resultaat, omdat de katheter niet verwijderd en/of voor cultuur aangeboden werd, ofwel omdat de patiënt reeds behandeld werd op ogenblik van de verwijdering van de katheter. Omwille van dit lage cijfer worden ook de overige 45 patiënten geïnccludeerd.

Wel kunnen we stellen dat dergelijke patiënten gewoonlijk een katheter hebben voor de toediening van chemotherapie en bijhorende supportieve therapie.

Bij vermoeden van een andere infectiebron zoals endocarditis, osteomyelitis of een andere lokalisatie van een CNS bacteriëmie worden de patiënten niet in de studie geïnccludeerd.

Patiënten, die een menginfectie hebben met andere vancomycine gevoelige pathogenen en/of gram negatieve kiemen worden eveneens niet in de studie geïnccludeerd, vermits dit een invloed kan hebben op de behandelingsduur en de outcome. Patiënten, die omwille van allergische reactie op vancomycine reeds na 5 dagen of minder zijn overgeschakeld naar linezolid komen ook niet in aanmerking voor de studie.

Om een duidelijk overzicht te creëren hebben we de patiënten in drie groepen ingedeeld, **recidief**, **persisterend** en **genezen**. Een **recidief** infectie definiëren we als een nieuwe infectie-episode met een CNS van hetzelfde species en identiek antibiogram, optredend binnen de twee maanden na de eerste infectie. De patiënten met **persisterende** infectie zijn patiënten met blijvende positieve hemoculturen met een CNS, minstens zeven dagen na starten van de behandeling met vancomycine. De laatste groep zijn degene die **genezen** zijn van een infectie met CNS binnen de week na start van vancomycine. Wanneer patiënten infecties doormaken, die in verschillende groepen gecategoriseerd kunnen worden, worden deze patiënten in de verschillende groepen opgenomen. Er is 1 patiënt die zowel een genezen infectie als een recidief infectie heeft doorgemaakt en 1 patiënt waarbij de recidiverende infectie een persisterende is.

Er werd voor deze drie groepen ook opgezocht of de patiënt in de periode van infectie neutropeen was. In de groep van de **genezen** infecties (n=46) zijn er 5 patiënten die op dat moment niet neutropeen waren. In de groep van de **recidiverende** infecties (n=8) zijn ze allemaal neutropeen met uitzondering van een recidief infectie bij drie patiënten. In de **persisterende** groep zijn er 2 van de 13 patiënten niet neutropeen.

De patiënten die overleden tijdens hun behandeling voor katheterinfectie met CNS zijn in [tabel 5](#), [6](#) en [7](#) in het groen weergegeven. In de **genezen en recidiverende** groep gaat dit slechts om 1 patiënt en in de **persisterende** groep gaat dit om 4 patiënten, waarvan 1 patiënt dezelfde is als die uit de **recidief** groep.

We hebben niet altijd een sluitend bewijs voor katheterinfectie in de verschillende groepen. Maar wanneer we kijken bij hoeveel patiënten we gegevens vinden over het al dan niet verwijderen van de katheter, zien we in de groep van de **persisterende** infecties dat bij 9 van de 13 patiënten de katheter werd verwijderd. In de groep van de **recidiverende** infecties werd bij 6 van de 8 patiënten de katheter verwijderd bij de recidief infectie. In de groep van de **genezen** infecties werd bij 18 van de 46 patiënten de katheter verwijderd.

Voor de drie groepen werden de patiënten geselecteerd met behulp van een query, waaruit we enkel patiënten met hemoculturen positief voor CNS selecteerden. Wanneer en hoeveel flessen er positief zijn, werd opgezocht in het LWS, het computerprogramma waar enkel laboresultaten en geen medische gegevens in terug te vinden zijn en zodoende beschikbaar is voor laboratoriummedewerkers. Voor het bekomen van de MIC waarden van vancomycine baseerden we ons enkel op resultaten van VITEK 2 system (Biomerieux).

In een laatste stap hebben we gebruik gemaakt van het elektronisch medisch dossier (KWS) om de dosage en duur van vancomycinetherapie op te zoeken. De overeenkomstige serumspiegels werden in het LWS getraceerd.

Resultaten

Tabel 1 geeft een overzicht van het species en groep infectie. We kunnen onmiddellijk besluiten dat infecties met *S. epidermidis* vijfmaal frequenter optreden dan infecties met *S. hominis* en *S. haemolyticus*. Bovendien hebben de patiënten die positieve hemoculturen hebben met *S. haemolyticus* en *S. hominis* in de recidief en persisterende groep een bijkomende infectie met *S. epidermidis*. Bijgevolg is het niet zinvol om met behulp van statistiek te achterhalen of er meer kans is op falen van therapie met *S. epidermidis*, omdat we eenvoudigweg onvoldoende gegevens hebben over andere species. Daarom richten we ons voor de verdere interpretatie van behandelingsduur, dosage en serumspiegels op *S. epidermidis*.

Tabel 1: Overzicht species en groep infectie

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

Voor de interpretatie van de MIC waarde baseren we ons op CLSI, wat routinematig in UZLeuven gebruikt wordt. Helaas bestaat er verwarring over de definitie van vancomycine resistentie. De bron van deze verwarring is het verschil in breekpunten voor vancomycine gevoeligheid, die door de verschillende landen gebruikt wordt. Wanneer we een MIC vinden van 4 mg/L zal dit volgens de Amerikaanse richtlijnen nog gevoelig zijn, terwijl dit volgens EUCAST reeds resistent is. Tabel 2 geeft een overzicht van de verschillende breekpunten. Hieruit blijkt dat de breekpunten van CLSI veel minder streng zijn dan de Europese breekpunten [41,42].

Tabel 2: Breekpunten voor coagulase negatieve stafylokokken.

	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

Wanneer we de gemiddelde MIC waarden bekijken (tabel 3) kunnen we afleiden dat deze voor *S. epidermidis* hoger liggen. Bij de genezen infecties vinden we tweemaal een MIC waarde van 4 mg/L voor *S. epidermidis*. Belangrijker zijn echter de recidiverende infecties met een MIC van 4 mg/L, vermits we zoeken naar een eventueel verband tussen hogere MIC waarde en recidief infectie. Indien we de twee patiënten uit de recidiverende groep met een MIC waarde van 4 mg/L onder de loep nemen, maten we bij de eerst volgende meting bij de ene een MIC van 2 mg/L en bij de andere een MIC van 1mg/L. Bij de 2 patiënten uit de persisterende groep met een MIC van 4 mg/L, is de eerstvolgende meting een MIC van 2 mg/L. Kortom, kunnen we de MIC van 4 mg/L beschouwen als niet relevant, aangezien deze minder dan 2 diluties verschilt met de voorafgaande meting. [40] We mogen ons niet blind staren op deze toevallige bevindingen. Voor *S. hominis* vinden we tweemaal een MIC waarde van 4 mg/L bij de genezen infecties.

Tabel 3: Gemiddelde MIC waarde

Species CNS	Recidief	Persisterend	Genezen
<i>S. epidermidis</i> (n=57)	2.03 (1-4) mg/L	1.86 (1-4) mg/L	1.83 (1-4) mg/L
<i>S. haemolyticus</i> (n=12)	1.25 (1-2) mg/L	1 mg/L	1.45 (≤ 0.5 -2) mg/L
<i>S. hominis</i> (n=6)	/	0.5 mg/L	2(≤ 1 -4) mg/L

MIC 90 is de minimale inhibitorische concentratie die nodig is om 90% van de bacteriepopulatie te doden. Het is een parameter die we gebruiken om een idee te krijgen of vancomycine nog steeds aangewezen is om empirisch te behandelen. Uit [tabel 4](#) kunnen we afleiden dat zowel de MIC 50 als de MIC 90 gelijk is aan 2 mg/L voor de drie groepen. Dit resultaat wordt bevestigd in [tabel 3](#), waar de gemiddelde MIC waarde voor *S. epidermidis* de 2 nadert. Zodoende is vancomycine nog steeds de geschikte keuze om empirisch te behandelen.

Tabel 4: MIC 50/ MIC 90

Species CNS	Recidief (mg/L)		Persisterend (mg/L)		Genezen (mg/L)	
	MIC 50	MIC 90	MIC 50	MIC 90	MIC 50	MIC 90
<i>S. epidermidis</i> (n=57)	2	2	2	2	2	2
<i>S. haemolyticus</i> (n=12)	1	2	1	1	1	2
<i>S. hominis</i> (n=6)	/	/	0.5	0.5	1	4

In UZ Leuven hanteren we een dagelijkse dosis vancomycine van 2x1 gram bij patiënten met een normale nierfunctie en bij personen met een GFR boven de 50 ml/min. Uit [tabel 5,6 en 7](#) leiden we af dat de gemiddelde dagdosis in de drie groepen rond de 2000 gram per dag ligt en dus rond de gemiddelde aanbevolen dagdosis. De resultaten kunnen geen verklaring bieden in het al dan niet voorkomen van recidief of persisterende infecties.

Ook de gemiddelde serumspiegels liggen zeer nauw bij elkaar in de drie groepen. ([cfr tabel 5,6 en 7](#)) Als we het aantal dagen dat de serumspiegel kleiner is dan 5 mg/L bekijken, dan zijn de resultaten vrij geruststellend, vermits we zelden te lage spiegels terugvinden. In de groep van de genezen infecties ligt 4.5% van de gemeten waarden onder de 5 mg/L. Voor de persisterende infecties is dit 3.8% en voor de recidiverende 3.5%. Wederom zijn de resultaten vergelijkbaar in de drie groepen.

Tabel 5: Genezen infecties

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		

Tabel 6: Persisterende infecties

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	539-11.8	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		

Tabel 7: Recidiverende infecties

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		

We trachten te achterhalen of er een significant verband bestaat tussen de behandelingsduur in de drie groepen. Vermits we hier niet te maken hebben met een Gaussiaanse verdeling, zijn we genooddaakt te werken met niet-parametrische testen. Deze testen houden minder rekening met de verdeling van data. Dit heeft als groot nadeel dat ze minder krachtig zijn dan testen die wel gebaseerd zijn op een Gaussiaanse verdeling en dat de P-waarde hoger kan

liggen, wat het moeilijk maakt om verschillen te detecteren. Wanneer we werken met zeer grote groepen zal dit verschil kleiner worden.

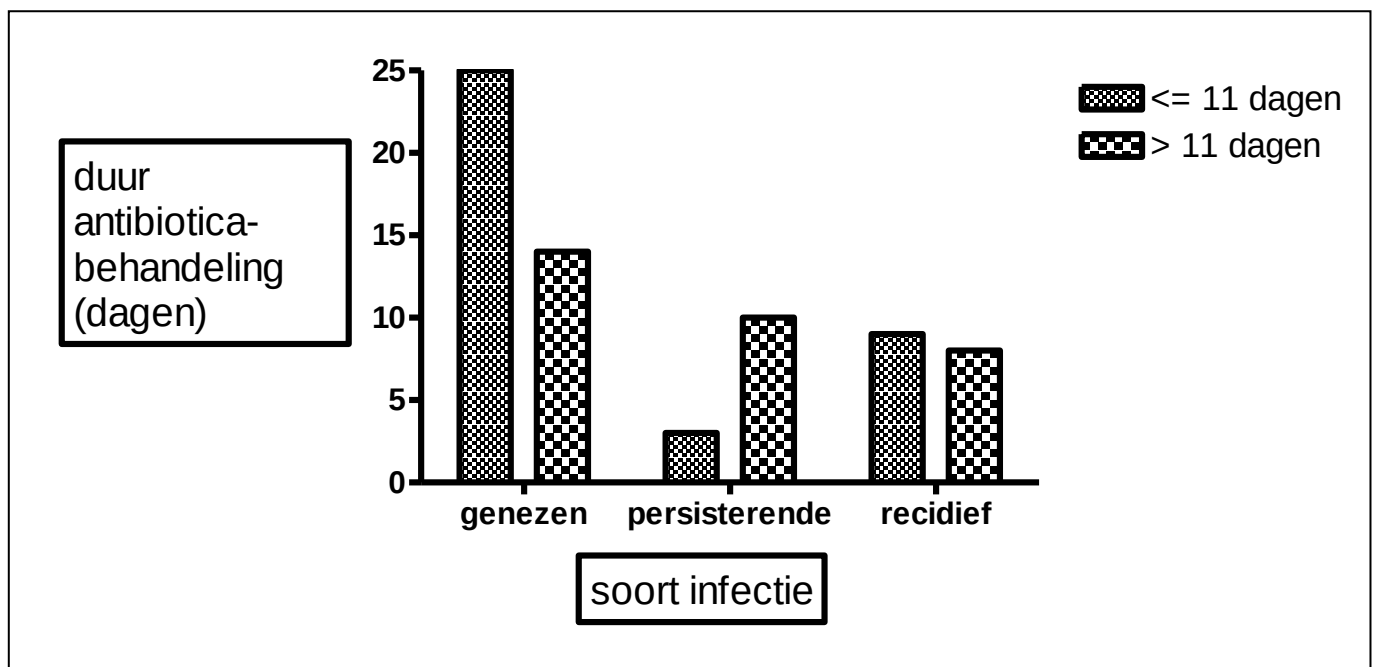
We maken gebruik van Graph pad prism 4 om onze gegevens te verwerken. Omdat we met meer dan twee populaties werken kiezen we voor de uitbereiding van de ongepaarde Wilcoxon test, namelijk de Kruskal-wallis test. De gegevens worden door het computerprogramma gerangschikt van klein naar groot en krijgen een rangorde. We bekommen een P-waarde van 0.0565 en dus een niet-significante waarde.

We kunnen de gegevens ook op een andere manier verwerken. We berekenen de mediaan van de drie groepen samen. Voor deze bepaling kunnen we immers niet met symmetrische gegevens werken. Vervolgens bekijken we hoeveel patiënten er per groep een behandelingsduur hebben, die kleiner of gelijk is aan de mediaan en hoeveel er zijn die langer behandeld werden dan de mediaan. Deze gegevens worden weergegeven in [tabel 7](#) en [grafiek 1](#). Als we op deze gegevens chi square toepassen bekomen we een significant verschil met een p-waarde van 0.0368 [39,45].

Tabel 7: Mediaan behandelingsduur

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

Grafiek 1: Duur antibioticabehandeling



Hoewel er meer dan 20 CNS species bestaan, zijn er slechts drie die voorkomen in onze studie, waarvan *S. epidermidis* duidelijk overheeft. Verscheidene studies komen tot dezelfde conclusie [31]. Worthington et al identificeerden van de 56 CNS stammen geïsoleerd uit katheters, 54 keer *S. epidermidis* [26]. De resultaten van De Allori et al zijn vergelijkbaar met onze resultaten, waarbij de meest geïsoleerde stam *S. epidermidis* was, gevolgd door *S. haemolyticus* en *S. hominis*. Het omgekeerde geldt voor de gevoeligheid aan glycopeptide. Resistentie wordt meer gerapporteerd bij *S. haemolyticus* dan bij *S. epidermidis* [28].

S. haemolyticus is bovendien het species dat de hoogste biofilm productie heeft (cfr infra) [26].

Hoewel een groot aantal studies een uniforme gevoeligheid van CNS aan vancomycine rapporteren, komen er toch verontrustende berichten over verminderde gevoeligheid en resistentie tegen vancomycine uit Japan, Rusland, Verenigd Koninkrijk, Verenigde Staten, Brazilië, Frankrijk en India. Tiwari et al hebben resistentie en intermediaire gevoeligheid gemeld bij respectievelijk 1 en 2 *S. epidermidis* stammen [36]. Recent zijn er vijf vancomycine intermediaire CNS (MIC $\geq$ 5 mg/L) stammen geïsoleerd in Zuid-India [32]. Tabel 8 is een weergave van deze vancomycine intermediaire isolaten, gedetecteerd door Menezes et al. Vancomycine resistentie van *S. haemolyticus* werd reeds in 1987 gerapporteerd door Schwalbe et al [32,34].

Tabel 8: Details van vancomycin intermediaire staphylokokken isolaten (Menezes GA 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

Het resistentiemechanisme in CNS wordt verondersteld multifactorieel te zijn. Tot op heden zijn de mechanismen echter nog onvolledig begrepen. Studies over vancomycine resistentie bij CNS tonen dat er celwandverdikking zou plaatsvinden, gelijkaardig aan het resistentiemechanisme bij vancomycine resistente *S. aureus* [6,25].

Raad et al heeft bewezen dat recidiverende bacteriëmie met CNS voorkomt bij 20% van de patiënten wiens katheter niet verwijderd werd, in vergelijking met 3% van de patiënten, waarbij de katheter wel verwijderd werd. Met andere woorden werd 80% van de patiënten succesvol behandeld met IV antibiotica zonder dat de katheter werd verwijderd. Het merendeel van de recidief infecties traden op binnen de eerste zes weken na de initiële bacteriëmie. Bijlage 4 geeft een overzicht van deze studie. In de groep patiënten waarbij de katheter behouden werd, kwam er bij 6 patiënten een recidief infectie voor. Deze infecties werden succesvol behandeld door de katheter te verwijderen en IV antibiotica toe te dienen [4,37].

Het falen van antibioticatherapie kan toegeschreven worden aan de virulentie van coagulase negatieve stafylokokken.

Eén van de belangrijkste virulentiefactoren van CNS is hun mogelijkheid om biofilms te ontwikkelen. Ze kunnen zich vasthechten op het oppervlak van vreemd materiaal via een specifieke proteïne-proteïne binding of via een niet-specifieke binding aan een polymeer oppervlak. Na aanhechting ontstaat een proces van maturatie wat leidt tot de vorming van een biofilm. Deze biofilm kan tot een persisterende infectie leiden op verschillende manieren:

1. Via de ontwikkeling van resistentie omwille van beperkte diffusie van antibiotica in de extracellulaire matrix, elektrostatische repulsie binnenin de oppervlakte polymeren,

sequestratie in oppervlakte polymeren en de aanwezigheid van bacteriën in de rustfase.

2. Via een verminderde werkzaamheid van de defensiemechanismen [15].

Recente studies hebben aangetoond dat antibioticaconcentraties 100 tot 1000 keer groter moeten zijn om sessiele bacteriën te doden in vergelijking met planktonische bacteriën.

Een mogelijke oplossing voor dit probleem ligt in het feit dat de meerderheid van de lange termijn katheterinfecties intraluminaal zijn [1]. Deze bevindingen hebben geleid tot het gebruik van vancomycine lock therapie (cfr supra). Vancomycine oplossingen die de gewenste antimicrobiële agentia in een concentratie van 1-5 mg/ml bevatten worden gewoonlijk gemengd met 50-100 U van heparine in voldoende hoeveelheid om het katheterlumen (meestal 2-5 ml) te vullen tijdens momenten wanneer de katheter niet wordt gebruikt. De concentratie moet minstens 1000 keer groter zijn dan de MIC waarde van vancomycine. Hoewel de duur van antibiotica lock therapie varieert in verschillende studies, is het meest voorkomende een behandelingsduur van twee weken. Katheters die minder dan twee weken ter plaatse blijven, zijn meestal extraluminaal geïnfecteerd. Tenzij de katheter gemanipuleerd werd, dan kan het zijn dat er toch nog een intraluminale infectie optreedt. Kortom heeft lock therapie geen zin wanneer het een extraluminale infectie betreft [1]. Op eenheid 630 en 467, waar de meeste patiënten een lange termijn katheter hebben, geven ze slechts zelden vancomycine lock om de eenvoudige reden dat er een constante toediening is via de katheters.

Indien vancomycine lock therapie niet mogelijk is, moet de systemische antibiotica uiteraard toegediend worden via de gekoloniseerde katheter [1].

Tot op heden zijn er nog geen gerandomiseerde trials uitgevoerd die de behandelstrategieën van katheter gerelateerde infecties met CNS onderzoeken. Hoewel deze infecties kunnen opklaren enkel door het verwijderen van de katheter, zijn veel clinici van mening dat deze infecties toch antibioticatherapie vereisen.

Wanneer de clinicus beslist om vancomycine te geven aan een neutropene patiënt, moet hij er rekening mee houden dat er een aanzienlijk verschil is in farmacokinetiek bij deze patiënten.

Fernandez de Gatta et al hebben aangetoond dat patiënten met neutropenie een verhoogde klaring en distributievolume van vancomycine hebben. Deze resultaten werden eveneens bevestigd door Le Normand et al. Tevens heeft hij aangetoond dat het halfleven van vancomycine bij patiënten met neutropenie twee keer zo kort is als bij gezonde mensen [16,29,31]. [Bijlage 5](#) geeft een overzicht van farmacokinetiek van glycopeptiden bij neutropene patiënten versus gezonde vrijwilligers.

Besluit aan de hand van vraagstelling CAT

Vraag 1:

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

Uit onze resultaten blijkt, dat er geen verband is tussen therapiefalen en hogere MIC. Onze studiegroep is echter nog te beperkt om uitsluitsel te kunnen geven. Verdere follow-up van de vancomycine MIC waarden lijkt dan ook aangewezen om tijdig een eventuele MIC creep te kunnen detecteren. Zeker omwille van literatuurbevindingen, die wijzen op een toenemende MIC van vancomycine bij CNS.

Deze toename van MIC kan worden beperkt door het verstandig gebruik van vancomycine te promoten en overmatig gebruik en misbruik van vancomycine te ontmoedigen.

Vraag 2:

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?

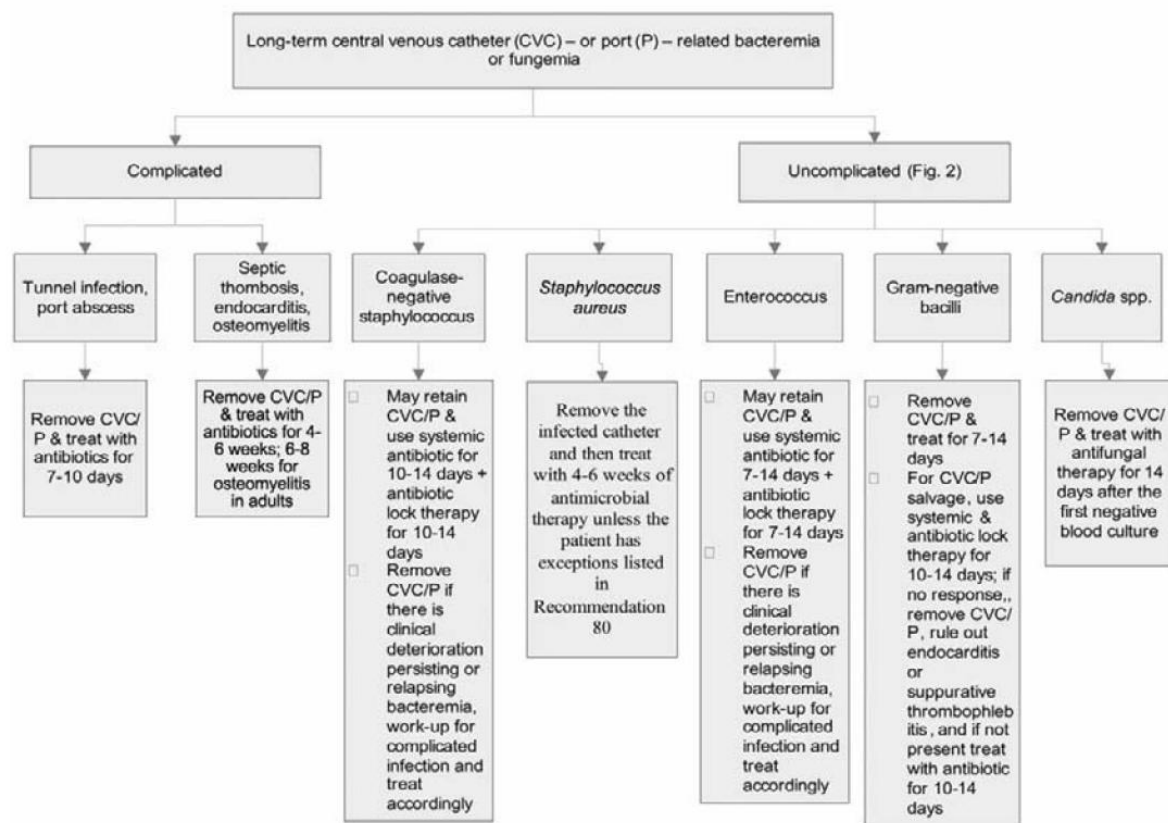
Vermits de MIC 50 (2mg/L) en MIC 90 (2 mg/L) hetzelfde zijn, kunnen we besluiten dat vancomycine nog steeds een goede empirische keuze is. Dit in combinatie met het niet voorkomen van hogere MIC waarden bij therapiefalen, doet ons besluiten dat het voorlopig geen zin heeft om een dosisaanpassing uit te voeren om hogere serumspiegels te bekomen. Het fenomeen zoals bij *S. aureus*, waarbij men meer therapiefalen ziet bij stammen die een MIC waarde van 2 mg/L hebben en daardoor een dalspiegel nastreeft van 15-20 mg/L bij ernstige infecties, moet niet geëxtrapoleerd worden naar CNS.

To do/ACTIONS

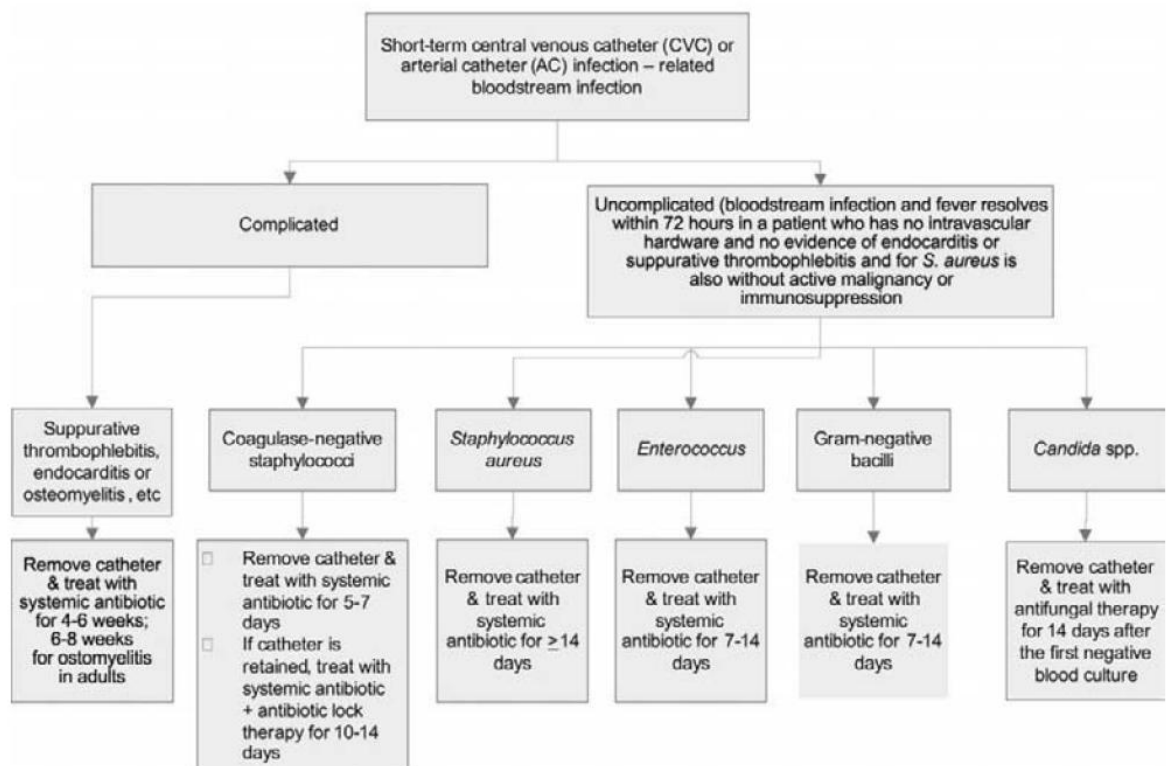
1. Continue registratie blijft noodzakelijk om een evolutie in de vancomycine MIC waarden tijdig te kunnen detecteren.
2. Opzoeken of er een verband bestaat tussen mortaliteit en de katheterinfectie met CNS.
3. Tijdige meldingen vanuit de kliniek, wanneer er therapiefalen zou optreden bij katheterinfecties met CNS.

ATTACHMENTS

Bijlage 1: Lange termijn katheters [1]



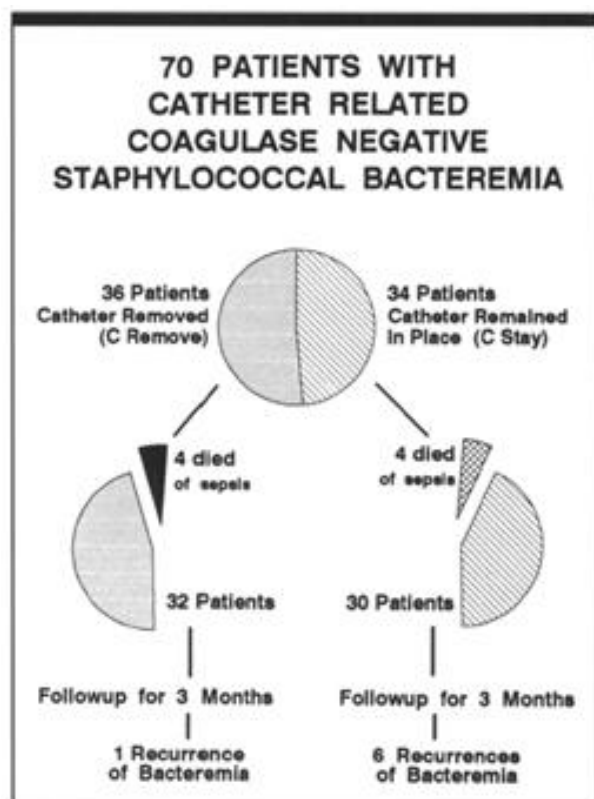
Bijlage 2: korte termijn katheters [1]



Bijlage 3: Overzicht studies nefrotoxiciteit [9]

	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

Bijlage 4: Impact van verwijdering van de katheter op recidief infectie met CNS[37]



Bijlage 5: farmacokinetiek van vancomycine [16]

	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 ^{86,92}	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 ^{82,93}	..	..	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 ^{84,94}	0.61 (0.21)	0.58 (0.10)	..	..	5.6 (1.8)	4.95 (0.93)
Teicoplanin 6 mg/kg intravenous ^{84,95}	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 ²¹	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						