

Nya riktlinjer för vankomycin vid stafylokockinfektioner



CHRISTIAN G GISKE, med dr, biträdande överläkare, klinisk mikrobiologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna
christian.giske@karolinska.se



INGA ODENHOLT, professor, överläkare, infektionskliniken Universitetssjukhuset MAS, Malmö



GUNNAR KAHLMETER, professor, Uppsala universitet; överläkare, verksamhetschef, kliniskt mikrobiologiska laboratoriet, Central-lasarettet, Växjö; samtliga representerar Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF)

Vankomycin är fortfarande ett viktigt preparat för behandling av infektioner orsakade av meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) eller koagulasnegativa stafylokocker (KNS). Preparatets effektivitet och toxicitet har dock debatterats mycket, och uppdaterade konsensusriktlinjer för hur vankomycin bör användas har saknats. Nyligen publicerades en amerikansk konsensusrapport om vankomycindosering [1]. I början av december 2009 publicerade även Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF) sina rekommendationer, vilka i huvudsak överensstämmer med den amerikanska rapporten [2] (i samma dokument behandlas även mekanismer för hög- och låggradig vankomycinresistens hos stafylokocker).

Gränserna för känslighet (S) och resistens (R) för stafylokocker och vankomycin har sedan lång tid varit $S \leq 4$ och $R > 8$ mg/l. Nyligen har den europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) tillsammans med RAF och övriga nationella antibiotikakommittéer i Europa ändrat gränserna till $S \leq 2$ och $R > 2$ mg/l, vilket innebär att man för stafylokockisolat med MIC-värden (minimum inhibitory concentration) > 2 mg/l bör välja annan behandling [2]. Även den amerikanska kommittén för resistensbestämning (CLSI) har ändrat gränsen för S från 4 till 2 mg/l, varför det nu råder transatlantisk konsensus om definitionen av vankomycinkänslig stafylokock.

Stafylokocker som saknar resistensmekanismer mot glykopeptider uppvä-

sar MIC-värden 0,5–2 mg/l. Isolat med lätt förhöjda MIC-värden mot vankomycin ska inte förväxlas med det mycket sällsynta fenomenet VRSA (vankomycinresistenta *S aureus*), som innebär höggradig vankomycinresistens och som orsakas av överförbara gener, som hos vankomycinresistenta enterokocker. Mekanismen hos låggradigt resistent isolat är i stället förtjockning av cellväggen, som försvårar inbindningen av vankomycin [3].

RAF rekommenderar att man vid vankomycinbehandling av en odlingsverifierad stafylokockinfektion alltid bör utgå från laboratoriets MIC-bestämning. Resistensbestämning med lappdiffusion kan inte användas. Om MIC-värdet är ≤ 1 mg/l kan man välja standarddoseringen 15 mg/kg $\times 2$ (1 g $\times 2$ hos vuxna). Redan vid behandling av känsliga isolat med MIC-värden 2 mg/l ser man dock sämre behandlingsresultat om man väljer standarddoseringen, något som underbyggs av två kliniska studier [4, 5]. Trots att kliniska data kommer från studier av *S aureus*-infektioner, förmodas detta gälla även för infektioner orsakade av koagulasnegativa stafylokocker. Troligen bör doseringen 15 mg/kg $\times 3$ eller kontinuerlig infusion med serumkoncentration på 15–20 mg/l (30 mg/kg/dygn) väljas mot bakterieisolat med MIC-värden på 2 mg/l, medan man bör välja annan behandling om MIC-värdet är > 2 mg/l [2]. En laddningsdos på 25–30 mg/kg kan vara aktuell att ge till kritiskt sjuka patienter för att snabbt komma upp i adekvata serumkoncentrationer.

Toxiciteten av vankomycin har debatterats mycket genom åren. Slutsatsen i den amerikanska rapporten och i RAF:s oberoende litteraturgenomgång är att toxicitet ses framför allt vid kombinationsbehandling med aminoglykosider och när dygndoserna överskrider 4 g (> 20 mg/l vid kontinuerlig infusion). Vid doseringen 15 mg/kg $\times 3$ eller kontinuerlig infusion med serumkoncentration 15–20 mg/kg är toxiciteten låg om man ger vankomycin utan tillägg av aminoglykosider. En studie har dock visat ökad ototoxicitet hos äldre patienter som behandlas med högdos vankomycin [6]. Vägledande vid intermittent do-

sering bör vara att serumkoncentrationen ska vara 15–20 mg/l innan nästa dos administreras.

Slutligen bör poängteras att inte alla stafylokockinfektioner kan behandlas framgångsrikt med vankomycin; både lunginfektioner och osteomyeliter kan vara mycket svårbehandlade. Medlet ska reserveras till allvarliga infektioner orsakade av meticillinresistenta *S aureus* och KNS; innan behandling av KNS inleds bör den framodlade bakteriens relevans nogga övervägas. Isoxazolylpenicilliner är att föredra om det aktuella stafylokockisolatet uppvisar känslighet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al. 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. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(1):82–98.
- Referensgruppen för antibiotikafrågor. 2009. RAFs rationaldokument: vankomycindosering. http://www.srga.org/ABSPEC/Rationale_Vankomycin.pdf
- Avison MB, Bennett PM, Howe RA, Walsh TR. Preliminary analysis of the genetic basis for vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* strain Mu50. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49(2):255–60.
- Soriano A, Marco F, Martinez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2008;46(2):193–200.
- Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(2):483–6.

■ sammanfattat

Vankomycin används i behandling av multiresistenta stafylokocker. Gränserna för känslighet och resistens mot vankomycin har nyligen ändrats; en del stafylokocker som tidigare rapporterades känsliga anses nu resistenta. En andel av de känsliga isolaten behöver behandlas med högre dosering. Toxiciteten av vankomycin är relativt låg, men ototoxicitet förekommer hos äldre liksom nefrototoxicitet när vankomycin givits med aminoglykosider.