

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 31.10.2022 • Zaakceptowano/Accepted: 03.11.2022

© Akademia Medycyny

Zakażenia skóry, tkanek miękkich oraz kości u pacjenta hospitalizowanego w Oddziale Intensywnej Terapii – o czym należy pamiętać w praktyce. Rola lipoglikopeptydów w terapii

Infections of the skin, soft tissues and bones in a patient hospitalized in the Intensive Care Unit – which should be borne in mind in practice. The role of lipoglycopeptides in therapy



Jarosław Woron^{1,2}, Beata Kowalska-Krochmal³, Tomasz Drygalski^{1,4}, Joanna Zorska¹, Jerzy Wordliczek⁴

¹ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydział Lekarski UJ CM Kraków

³ Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii UM Wrocław

⁴ Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej UJ CM Kraków

Streszczenie

Zakażenia skóry i tkanki podskórnej stanowią istotne wyzwanie terapeutyczne u pacjenta hospitalizowanego w OIT. Zmiany w farmakokinetyce związane z procesem chorobowym jak i specyficzne cechy miejsca infekcji powodują, że w praktyce nie zawsze uzyskuje się optymalny efekt terapeutyczny. Postęp w leczeniu tych infekcji związany jest z wprowadzeniem do leczenia antybiotyków z grupy lipoglikopeptydów. W pracy omówiono praktyczne aspekty leczenia tych infekcji z wykorzystaniem dalbawancyny i oritawancyny. *Anestezjologia i Ratownictwo 2022; 16: 164-169. doi: 10.53139/AIR.20221619*

Słowa kluczowe: zakażenie skóry i tkanek miękkich, dalbawancyna, oritawancyna, OIT

Abstract

Infections of the skin and subcutaneous tissue constitute a significant therapeutic challenge in a patient hospitalized in the ICU. Due to the changes in pharmacokinetics related to the disease process as well as the specific features of the infection site, the optimal therapeutic effect is not always achieved in practice. The progress in the treatment of these infections is related to the introduction of lipoglycopeptide antibiotics to the treatment. The paper discusses the practical aspects of treating these infections with the use of dalbavancin and oritavancin. *Anestezjologia i Ratownictwo 2022; 16: 164-169. doi: 10.53139/AIR.20221619*

Keywords: skin and soft tissue infection, dalbavancin, oritavancin, ICU

Zakażenia w oddziale intensywnej terapii (OIT) stanowią istotny problem, gdyż często stają się przyczyną niewydolności narządowej, która niejednokrotnie prowadzi do pogorszenia stanu klinicznego lub zgonu chorego zgonu chorego. Tylko wczesna wysokospecjalistyczna terapia z uwzględnieniem racjonalnie dobranej antybiotykoterapii pozwala poprawić wyniki leczenia w grupie pacjentów przebywających w OIT. Ponadto właściwy dobór antybiotyku znacząco obniża koszty leczenia, skraca czas pobytu w szpitalu, a przede wszystkim przyspiesza proces powrotu do zdrowia. Gronkowiec złocisty jest jedną z najczęstszych przyczyn zakażeń skóry i tkanek miękkich (ang. skin and soft tissue infections – SSTIs) [1-4]. Z tego powodu zastosowanie antybiotyku obejmującego swoim działaniem ten drobnoustrój, a także cechującego się małą toksycznością i dobrą penetracją do tkanek, jest najlepszym rozwiązaniem. W przypadku izolacji metycylinoopornych szczepów *Staphylococcus aureus* (ang. *methicilin-resistant S. aureus* – MRSA) opcje terapeutyczne są ograniczone. Niestety coraz częściej stwierdzane są niepowodzenia w leczeniu ciężkich zakażeń o etiologii MRSA z zastosowaniem antybiotyków glikopeptydowych, które jeszcze do niedawna były uznawane za leki z wyboru w leczeniu ciężkich infekcji wywołanych wieloopornymi gronkowcami. Było to całkowicie błędne przekonanie, ponieważ parametry

farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK-PD) tych leków z góry skazują terapię na niepowodzenie. Dlatego istnieje konieczność poszukiwania nowych chemioterapeutyków, które – mając podobne spektrum działania – będą wykazywały odpowiednią penetrację do narządów i tkanek. Jedną z takich opcji są lipoglikopeptydy. Ich profil PK-PD czyni je coraz częściej lekami z wyboru w sytuacji, gdy charakterystyka pacjenta powoduje, że inne opcje terapeutyczne nie mogą być traktowane jako zamiennie. Niestety w praktyce nadal spotykamy się w farmakoterapię źle dobraną w leczeniu zakażeń skóry, tkanek miękkich oraz kości [1,4,6]. W tabeli I zebrano najistotniejsze elementy farmakoterapii źle dobranej.

Warto w tym miejscu po raz kolejny przypomnieć, że izolowana interpretacja mikrobiologiczna wyboru antybiotyku, w szczególności w infekcjach skóry, tkanek miękkich oraz kości i stawów może prowadzić do błędów z następujących powodów:

- badanie mikrobiologiczne lekowrażliwości jest oceniane w metodzie bezbarierowej, istotnie odmiennej od losów leków w ustroju,
- nie uwzględnia cech pacjenta, które są kluczowe dla wyboru leku przeciwbakteryjnego (pacjent, choroba, specyfika choroby, inne jednocześnie stosowane leki),
- nie uwzględnia specyfiki miejsca infekcji – zaburzenia dystrybucji, niestabilność związana ze spe-

Tabela I. Co oznacza termin farmakoterapia źle dobrana w praktyce

Table I. Which means the term pharmacotherapy poorly selected in practice

Rozbieżność cech pacjenta z profilem PK-PD leków przeciwbakteryjnych
 Brak uwzględnienia wpływu cech infekcji na farmakokinetykę antybiotyków
 Brak uwzględnienia w wyborze leku miejscowych cech infekcji
 Brak uwzględnienia wpływu chorób współistniejących na przebieg zakażenia
 Brak uwzględnienia indukowanych zakażeniem zmian farmakokinetyki leków
 Brak uwzględnienia interakcji leków stosowanych w polifarmakoterapii
 Wybór antybiotyku, który z uwagi na profil farmakokinetyczny nie osiąga w miejscu infekcji wymaganego stężenia

Tabela II. Czynniki, które w przypadku infekcji skóry, tkanki podskórnej i kości mogą wpływać na efektywność stosowanej terapii przeciwbakteryjnej

Table II. Factors which in the case of skin, subcutaneous tissue and bone infections may affect the effectiveness of the applied antibacterial therapy

Cechy rezydualne pacjenta – wiek, otyłość, obrzęki
 Zmiany dystrybucyjne w miejscu infekcji
 Wynikające z przebiegu choroby uszkodzenie funkcjonalne równowagi kapilarno-endotelialnej z powstaniem zjawiska trzeciej przestrzeni i wzrostem objętości dystrybucji (Vd)
 Augmentacja klirensu nerkowego – niestabilność farmakokinetyczna w fazie eliminacji
 Zaburzenia krążenia obwodowego – mikro i makro angiopatie
 Zmiany w miejscu infekcji związane z zapaleniem – w tym gromadzenie wysięku oraz obniżenie pH, co powoduje niestabilność chemiczną oraz farmakokinetyczną w miejscu infekcji
 Zmiany wpływające na penetrację antybiotyków, związane ze specyfiką urazu – zmiżdżenie, amputacja urazowa, zmiany w dystrybucji i eliminacji specyficzne dla urazu termicznego

- cyficznymi warunkami w miejscu infekcji,
- nie uwzględnia zmian w profilu farmakokinetycznym, które wynikają zarówno z cech pacjenta jak i dynamiki choroby,
 - nie wskazuje czy przy ocenianych parametrach lekowrażliwości, antybiotyk osiągnie w miejscu infekcji optymalne stężenie, które będzie utrzymywało się przez optymalny okres czasowy.

Wśród pacjentów hospitalizowanych w OIT u których występują zakażenia skóry i tkanek miękkich, a także kości, współistnieją liczne czynniki, które w przypadku braku ich uwzględnienia mogą prowadzić do nieskuteczności oraz występowania powikłań stosowanego leczenia. Te o szczególnym znaczeniu praktycznym zebrano w tabeli II [5-7].

W celu optymalnego stosowania antybiotyków z grupy lipoglikopeptydów należy znać najbardziej istotne cechy tej grupy antybiotyków. Zebrano je w tabeli III.

Jedną ze specyficznych cech dalbawancyny i oritawancyny jest trójkompartimentowy profil farmakokinetyczny, co w praktyce klinicznej oznacza możliwość ich zastosowania tam, gdzie inne antybiotyki z uwagi właśnie na profil farmakokinetyczny nie wykazują optymalnej skuteczności terapeutycznej.

Stosowanie wankomycyny w zakażeniach skóry i tkanek miękkich jest błędem

Wankomycyna przez lata uznawana była jako lek I rzutu w ciężkich zakażeniach wywołanych przez Gram-dodatnie ziarniaki, niezależnie od ich umiejscowienia. I nadal tak jest postrzegana, choć wiedza na jej temat się zmieniła. Obecnie wiadomo bowiem, że jej penetracja do wielu narządów i tkanek jest ograniczona a jej nadużywanie prowadzi do narastania oporności na ten antybiotyk zwłaszcza w grupie *Enterococcus spp.* Zgodnie z wieloma danymi wankomycyna słabo penetruje do tkanki płucnej, OUN, kości oraz skóry, tkanek miękkich i mięśni [8-12]. W tkankach miękkich glikopeptyd ten osiąga jedynie 10% stężenia stwierdzanego we krwi u pacjentów z cukrzycą i 30% u chorych bez cukrzycy [10,12]. Należy też pamiętać, że w przypadku zakażeń Gram(+) bakteriami zwłaszcza *S.aureus* w obrębie wielu układów, w tym skóry i tkanek miękkich dochodzi do tworzenia biofilmu bakteryjnego. Struktura ta jest nieprzepuszczalna dla większości antybiotyków a zwłaszcza dla charakteryzujących się tak dużą cząsteczką jak wankomycyna. Pojawiają się też prace wskazujące nie tylko na brak

Tabela III. Najistotniejsze, istotne klinicznie cechy antybiotyków z grupy lipoglikopeptydów

Table III. The most important, clinically significant features of antibiotics from the group of lipoglycopeptides

półsyntetyczne antybiotyki, pochodne glikopeptydów charakteryzują się sześćiopeptydowym rdzeniem naturalnych glikopeptydów i lipidowy łańcuch boczny
 wysoki stopień wiązania z białkami: dalbawancyna 93%, oritawancyna 85%
 wydłużony okres półtrwania - dalbawancyna 372 godziny, oritawancyna 245 godzin
 działają bakteriobójczo
 gdzie działają - C-terminalny koniec pentapeptydu D-Ala-D-Ala peptydoglikanu
 istotna szybkość dystrybucji do tkanek obwodowych
 zredukowana nefrotoksyczność, wynikająca z profilu PK-PD
 aktywność lipoglikopeptydów wobec ziarenkowców Gram dodatnich jest 4-8 krotnie większa niż wankomycyny
 stabilna farmakokinetyka
 wysoka objętość dystrybucji
 mniejsza presja selekcyjna

Tabela IV. Co oznacza farmakokinetyka trójkompartimentowa i jak ją przełożyć na praktykę

Table IV. What does three-compartment pharmacokinetics mean and how to translate it into practice

szybka dystrybucja z kompartmentu centralnego do tkanek obwodowych
 wysoka skuteczność kliniczna wynikająca z profilu farmakokinetycznego
 brak fluktuacji stężenia antybiotyków w stanie stacjonarnym (C_{ss}), co przekłada się na skuteczność oraz mniejsze ryzyko presji selekcyjnej
 mniejsze ryzyko indukowania oporności
 stabilność efektu terapeutycznego
 mniejsze ryzyko pomyłek w dawkowaniu
 wysoka objętość dystrybucji (V_d) zapewnia penetrację dystrybucyjną do tkanek obwodowych, często o zmodyfikowanych przez proces zapalny parametrach wpływających na dystrybucję leków w tym przeciwbakteryjnych – dotyczy to także miejsc zmiażdżonych, niedokrwiionych, zmienionych dystrybucyjnie przez uraz termicznych, a także z obecnością tkanki martwiczej

penetracji wankomycyny przez biofilm bakteryjny, ale również na indukcyjny wpływ tego antybiotyku na tworzenie biofilmu bakteryjnego, co jest niekorzystne dla procesu gojenia się ran (14). Mimo tych niekorzystnych dla skutecznej terapii cech wankomycyna nadal pozostaje w wielu rekomendacjach jako możliwa opcja terapeutyczna wobec metycylinoopornych szczepów *S.aureus* (MRSA). Jednak co jest ważne, a bywa przeoczone w trakcie czytania takich zaleceń, o możliwym powodzeniu terapii zakażeń MRSA będzie decydować wartość MIC wankomycyny. W jednych z nowszych rekomendacji pochodzących z 2018 r. pod redakcją Sartelli i wsp. wskazuje się na odstąpienie od wyboru wankomycyny do terapii zakażeń *S.aureus* jeśli MIC glikopeptydu wynosi powyżej 1mg/L [15]. Również uwagę na to zwraca Rybak i wsp. w publikacji z 2020 r. dotyczącej zasad monitorowania leczenia wankomycyną (16,17). Autorzy ci wskazują, że osiągnięcie

właściwego progu PK/PD dla wankomycyny, nawet przy dawce nasycającej jest możliwe, gdy MIC jest nie większe niż 1 mg/L, natomiast przy wartości MIC=2 mg/L osiągnięcie skuteczności przy normalnej pracy nerek wydaje się niemożliwe [15,16]. Zgodnie z wynikami badań mikrobiologicznych, większość szczepów *S.aureus* w Polsce prezentuje wartości MIC >1 mg/L, co w takich przypadkach powinno być wskazaniem do wyboru innego antybiotyku do terapii [15,16]. Konieczne jest zaznaczenie, iż wankomycyna w ogóle nie jest rekomendowana w zakażeniach szczepami metycylinowrażliwymi *S.aureus* (MSSA), jej stosowanie w takiej sytuacji wiąże się ze znacznie niższą skutecznością i wyższą śmiertelnością niż beta-laktamu (kloksacyliny) [16]. Nadużywanie wankomycyny, jakie ma miejsce w Polsce przyczyniło się też do selekcji wysokiego odsetka (blisko 39%) szczepów wankomycynoopornych *E.faecium*. Wyższy odsetek szczepów

Tabela V. Profil farmakokinetyczno – farmakodynamiczny antybiotyków lipoglikopeptydowych

Table V. Pharmacokinetic – pharmacodynamic profile of lipoglycopeptide antibiotics

Dalbawancyna	Oritawancyna
Mechanizm działania - bakteriobójcze zależne od stężenia przyłączenie do terminalnej D-ala-D-ala peptydu zaburzenie tworzenia wiązań krzyżowych uszkodzenie ściany komórkowej	Mechanizm działania - bakteriobójcze zależne od stężenia hamowanie biosyntezy ściany komórkowej na etapie polimeryzacji przerwanie ciągłości błony cytoplazmatycznej wykazuje aktywność wobec szczepów opornych na wankomycynę
Spektrum działania przeciwbakteryjnego Staphylococcus aureus MSSA, MRSA Staphylococcus CNS, w tym oporne na metycylinę Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus anginosus group (S.anginosus, S.intermedius, S.constellatus) Enterococcus faecalis, E.faecium VSE, Enterococcus VRE o fenotypie Van B, wykazuje aktywność wobec beztlenowych bakterii Gram dodatnich, w tym dla rodzaju Clostridoides spp., Peptostreptococcus spp. i Actinomyces spp.	Spektrum działania przeciwbakteryjnego S.aureus MSSA, MRSA, hVISA, VISA, VRSA Staphylococcus koagulazo-negatywne Streptococcus spp. Enterococcus VSE, VRE o fenotypie Van A i Van B Gram (+) beztlenowce L.monocytogenes Corynebacterium spp
Dawkowanie w praktyce 1500 mg w pojedynczej dawce, wskazany przedłużony wlew dożylny nie krótszy niż 1 godzina W razie potrzeby i charakterystyki klinicznej zakażenia dawka może być powtarzana	Dawkowanie w praktyce 1200 mg w pojedynczej dawce, wskazany przedłużony wlew dożylny, 3 godziny W razie potrzeby i charakterystyki klinicznej zakażenia dawka może być powtarzana
Parametry farmakokinetyczne nie jest metabolizowana przez enzymy CYP, nie indukuje niekorzystnych interakcji z innymi lekami stosowanymi u pacjentów w OIT stężenia w osoczu są równe wartościom MIC90 dla patogenów Gram dodatnich 12 dni po podaniu drugiej dawki przedłużona faza eliminacji antybiotyku - możliwość podania pojedynczej dawki, stabilne stężenie, mniejsze ryzyko nieskuteczności, mniejsze ryzyko presji selekcyjnej wiązanie z białkami 93% optymalna penetracja do skóry, tkanki podskórnej, w tym ropni oraz kości i stawów	Parametry farmakokinetyczne Nie indukuje niekorzystnych interakcji z innymi lekami stosowanymi u pacjentów w OIT Nie wymaga korekty dawkowania w przypadku upośledzenia funkcji wątroby i nerek Optymalna penetracja do skóry, tkanki podskórnej, kości, stawów, a także ropni i innych przestrzeni płynowych obecnych w miejscu zakażenia

Tabela VI. Wskazania do stosowania lipoglikopeptydów a specyficzne populacje pacjentów

Table VI. Lipoglycopeptide indications and specific patient populations

Pacjent po urazie z raną miazdżoną Pacjent po amputacji urazowej kończyny Zakażenia szczególnie w zakresie kończyn dolnych z towarzyszącą makro i mikroangopataią Pacjenci otyli z zakażeniami skóry, tkanek miękkich i kości Pacjent z rozpoznaną różą z współistniejącą otyłością i lub obrzękami – zmiana w zakresie dystrybucji antybiotyków Zakażenia miejsca operowanego Zakażenia w obrębie mostka Spondylodiscitis – z uwagi na parametry dystrybucyjne Mediastinitis

VRE stwierdzono jedynie w Bośni i Hercegowinie, Serbii i na Litwie [17].

Charakterystyka kliniczna antybiotyków z grupy lipoglikopeptydów – jak to przełożyć na praktykę kliniczną

W tabeli V przedstawiono najistotniejsze parametry lipoglikopeptydów niezbędne do racjonalnego wyboru tych leków w praktyce (18).

Z uwagi na specyfikę pacjentów leczonych w OIT należy zauważyć, że antybiotyki z grupy lipoglikopeptydów należy rozważyć jako pierwszą linię leczenia u pacjentów, u których istnieje wysokie ryzyko niepowodzenia terapii innymi antybiotykami, szczególnie w sytuacji, kiedy obawiamy się niewydolności dystrybucyjnej. W tabeli VI zebrano populacje pacjentów, u których antybiotyki grupy lipoglikopeptydów powinny być stosowane jako pierw-

sza linia leczenia w sytuacji wystąpienia zakażenia wywołanego przez szczepy wrażliwe na te antybiotyki.

W OIT powinna obowiązywać zasada stosowania antybiotykoterapii kontekstowej. Z uwagi na jej specyfikę kryteria wyboru leku przeciwbakteryjnego muszą uwzględniać nie tylko standardy postępowania i wynik badania mikrobiologicznego, ale również cechy pacjenta oraz specyfikę zakażenia, a także parametry farmakokinetyczne antybiotyków.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM

ul. Grzegorzewska 16, 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo/References

- Li G, Cook DJ, Thabane L, et al. Risk factors for mortality in patients admitted to intensive care units with pneumonia. *Respir. Res.* 2016;17:80.
- Kollef M.H, Torres A, Shorr AF, et al. Nosocomial Infection. *Crit. Care Med.* 2021;49:169-87.
- Markwart R, Saito H, Harder T, et al. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Intensiv. Care Med.* 2020;46:1536-51.
- Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk Factors Associated with Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern. Med.* 2020;180:1345-55.
- Haider MH, McHugh TD, Roulston K, et al. Detection of carbapenemases blaOXA48-blaKPCblaNDM-blaVIM and extended-spectrum-β-lactamase blaOXA1-blaSHV-blaTEM genes in Gram-negative bacterial isolates from ICU burns patients. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2022;21:18.
- Zha L, Pan L, Guo J, et al. Effectiveness and Safety of High Dose Tigecycline for the Treatment of Severe Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv. Ther.* 2020;37:1049-64.
- Chen Z, Shi X. Adverse events of high-dose tigecycline in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant pathogens. *Medicine* 2018;97:e12467.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect*

- Dis. 2011;52(3):e18-55. doi: 10.1093/cid/ciq146. Epub 2011. Erratum in: Clin Infect Dis. 2011;53(3):319. PMID: 21208910.
9. Stein GE, Wells EM. The importance of tissue penetration in achieving successful antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia and complicated skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and linezolid. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(3):571-88. doi: 10.1185/03007990903512057. PMID: 20055750.
 10. Sun HK, Duchin K, Nightingale CH, et al. Tissue penetration of telavancin after intravenous administration in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(2):788-90.
 11. Esposito S, Bassetti M, Concia E, et al. Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update. *J Chemother.* 2017;29(4):197-214. doi: 10.1080/1120009X.2017.1311398. Epub 2017. PMID: 28378613.
 12. He X, Yuan F, Lu F, et al. Vancomycin-induced biofilm formation by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is associated with the secretion of membrane vesicles. *Microb Pathog.* 2017;110:225-31. doi: 10.1016/j.micpath.2017.07.004. Epub 2017. PMID: 28687320.
 13. Sartelli M, Guirao X, Hardcastle, et al. 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. *World J Emerg Surg* **13**, 58 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0219-9>
 14. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(11):835-64. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036. PMID: 32191793.
 15. Kowalska-Krochmal B. Dlaczego wankomycyna nie jest właściwym wyborem w leczeniu zakażeń skóry i tkanek miękkich? *Forum Zakażeń* 2018;9(3):149-55.
 16. Wong D, Wong T, Romney M, Leung V. Comparative effectiveness of β -lactam versus vancomycin empiric therapy in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) bacteremia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016;15:27. doi: 10.1186/s12941-016-0143-3. PMID: 27112143; PMCID: PMC4845304.
 17. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.
 18. Van Bambeke F. Lipoglycopeptide Antibacterial Agents in Gram Positive Infection: A Comparative Review, *Drugs* 2015;75:2073-95.