

Proč neumíme optimálně dávkovat vankomycin ani po 50 letech jeho používání?

Z. Paluch¹, Š. Alušík²

¹Farmakologický ústav I. LF UK, Praha

Oddělení klinické farmakologie VFN, Praha

²Interní katedra, IPVZ, Praha

Historie vankomycinu

- **1952 - E. C. Kornfeld** (24.2.1919-22.6.2012)
fy Eli Lilly - vzorek půdy z Bornea (Kalimantan)
- **Streptomyces (Amycolatopsis) orientalis**
(dříve Nocardia orientalis) izolovaný produkt,
- **generický název vancomycin**
(odvozený od „vanquish“)
- **1958 - FDA povolí pro léčbu**

Co je příčinou neustálého hledání optimálních dávek vankomycinu?

- **Nové poznatky a klinické zkušenosti**

v oblasti mikrobiologie, genetiky, nové technologie, MIC, PCR
účinnost léčby, nežádoucí účinky, TDM, dávkování u specifických indikací

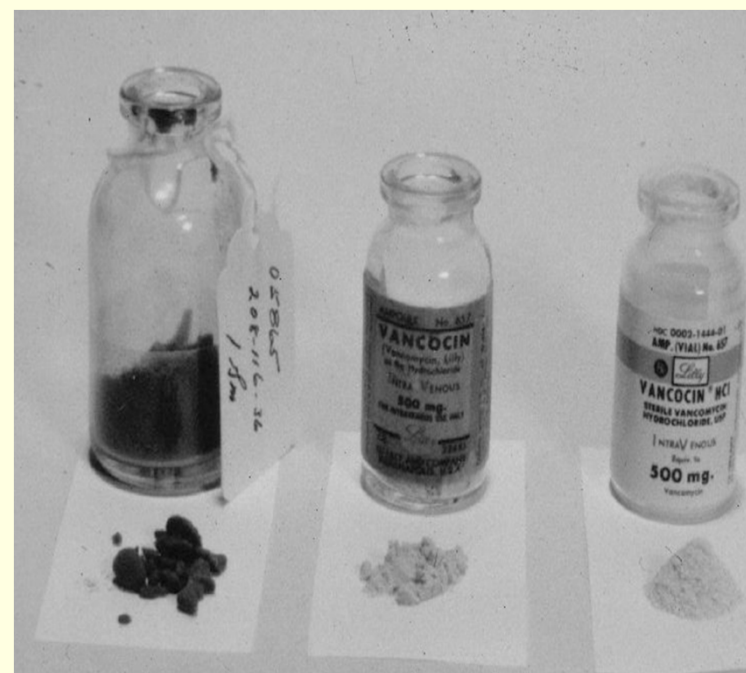
- **Snížená citlivost mikrobů na vankomycin**
rozšíření MRSA a VRE

- **Nové indikace pro vankomycin**
C. difficile

- **Optimalizace léčby a minimalizace nežádoucích účinků**

Důvody, proč vankomycin nebyl lékem první volby pro léčbu stafylokokových infekcí

- **nutnost i.v. aplikace**
- **1958/59 zaveden**
meticilin, nafcilin, cloxacilin
účinnější v léčbě non-MRSA stafylokoků
- vzhledem k nečistotám byl **toxický**
(„Mississipské bláto“)



Indikace pro použití vankomycinu

- **Meticilin rezistentní S. aureus (MRSA) a Multirezistentní S. epidermidis (MRSE)**
- **pseudomembranózní kolitida**
relaps nebo neefektivní metronidazol
- **G+ infekce**
při alergii na beta-laktamová ATB
- **profylaxe endokarditidy**
při hypersenzitivitě na penicilin
- **profylaxe u implantací chlopní**
v zařízeních s vysokým výskytem MRSA a MRSE

Co je MRSA

Meticillin – rezistentní Stafylokokus aureus

- **1961** - první referovaný případ MRSA
- **1986** - VRE
- **1990** - nálezy MRSA u zdravých jedinců
- **1997** - Japonsko - snížená citlivost na vankomycin
- **2005** - 95 000 případů MRSA infekcí v USA
- **2005 - ze všech izolatů S. aureus:**

v ČR	12,1 % MRSA kmenů
jižní Evropa	25 %
Švédsko	< 5 %

Důvody, proč se vankomycin používá stále častěji

- **od 80. let stoupá výskyt MRSA**
- **zvyšuje se prevalence „device associated“ infekcí**
 - narůstá počet cévních katetrů, implantovaných chlopní, stentů, shuntů, cévních protéz, portů, kardiostimulátorů atd.

Nový „nemocniční mor“- C. difficile

- Nejčastější příčina průjmů v nemocnici
- Kolonizace až 35% pacientů
- Od r.1982 se incidence infekcí Clostridium difficile zvýšila více než 10x !

Příčiny poklesu citlivosti na vankomycin

- přesná příčina je nejasná
- zvýšené užívání vankomycinu v nemocnicích
v USA od r. 2002 do 2006 stoupla jeho spotřeba o 43%!!!
- sub-optimální dávkování
méně citlivé kmeny přežívají

Selekce rezistentních kmenů širokým používáním antibiotik

- Humánní medicína
- Veterinární medicína
- Zemědělství (avoparcin a jiné ATB)
 - zamoření životního prostředí a selekce rezistentních kmenů
 - epidemie v USA - ve výkalech zvířat rezistentní Enterokoky vyvolávaly střevní infekce u lidí

Perorální aplikace vankomycinu

- **Léčba enterokolitidy - *C. difficile***
- **Tablety vankomycinu v USA - 125mg**
- **Denní dávka: 0,5- 2g/d. p.o. ve 3-4 dávkách**
- **Cena perorální formy: 20x dražší než i.v**
- **„Perorální vankomycin je dražší než zlato“**
 - 10 denní léčba p.o. = 800-1000 USD,
 - i.v. = 45 USD

Co nás zajímá při dávkování vankomycinu

- **Typ infekce**
- **Hmotnost pacienta**
- **Funkce ledvin**
- **MIC**

Snížení MIC kategorií pro St.aureus v r. 2006

- **citlivý: do 2 mg/l** (dříve do 4mg/l)
- **intermediální: 4-8mg/l** (dříve 8-16mg/l)
- **Rezistentní: nad 16mg/l** (-“- nad 32mg/l)

Cíl změny:

lepší detekce hVISA

klinická léčba byla neúspěšná, při MIC pro vankomycin byla 4mg/L

Dávkování vankomycinu u dospělých

- **Tradiční dávka:**

1g po 12 hod.

- **Doporučená denní dávka dnes:**

15-20mg/kg po 8-12 hod.

(dopor. postupy z r. 2009)

- **Úvodní dávka u závažných infekcí:**

25-30mg/kg/

- **Úvodní dávka u pacientů na JIP:**

2g v infuzi po dobu 4 hod.

(Internal Medicine Journal 2012;42:23-29)

Specifické dávkování vankomycinu

- **U dětí**
- **U dialyzovaných pacientů - poddávkování**
- **U pacientů s popáleninami**
dávka 2x1g i.v / d nedostatečná
úvodní dávka 1,25 g
pokračování 3,5 g/ 24hod v kontinuální infuzi
- **U oběžných pacientů**

Dávkování vankomycinu u dialyzovaných

■ **Doposud:**

1g – úvodní dávka +0,5g

poslední hodinu dialýzy jako udržovací dávka

■ **Nové dávkování:**

1g / 0,5g pro pacienty do 70kg

1g / 0,75g pro pacienty 70-100kg

1g / 1g po pacienty nad 100kg

Koncentrace vankomycinu mezi 10-20mg /l - 86% pacientů,
15-20mg /l - 32,6%

Dávkování vankomycinu u dětí

Věk	Empirická dávka	Při podezření na infekci CNS, MRSA, osteomyelitidu, v onkologii
≥1 měsíc - 6 let	40 mg/kg /d po 6 hod	60 mg/kg /den po 6 hod
> 6 let – 18 let	40 mg/kg /den po 8 hod	60 mg/kg /den po 6 hod
>18 let	15 mg/kg po 12 hod	15 mg/kg po 8 hod

Strayer J., Conway J. : Vancomycin dosing and monitoring for pediatric patients 2011

http://www.uwhealth.org/files/uwhealth/docs/antimicrobial/Vancomycin_Pediatric_Dosing_and_Monitoring.pdf

Dávkování při renálním selhání v pediatrii

CrCl (ml/min.)	Dávkovací interval po
>90	6 hodinách
70-89	8 hodinách
46-69	12 hodinách
30-45	18 hodinách
15-29	24 hodinách
<15 nebo při dialýze	TDM

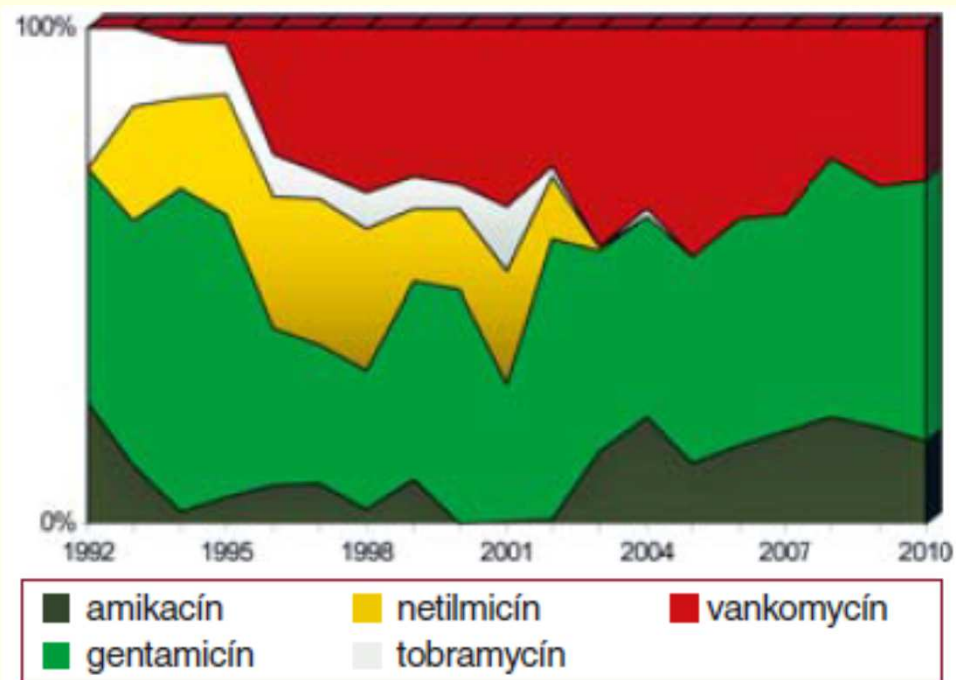
Monitorování léčby u vankomycinu

- Ideální parametr - $AUC/MIC \geq 400$
- Vyšetření **minimální sérové koncentrace před aplikací** vankomycinu (po 4. dávce)
- V roce 2009 - doporučené vyšší hodnoty:
15-20 mg/l

Význam TDM vankomycinu

- úprava dávky i dávkovacího intervalu
- zamezení vzniku rezistence (nad 10mg/l)
- prevence toxicity vankomycinu

Nejčastěji monitorovaná ATB



Terapeutické monitorování antibiotik

Údolní koncentrace (trough)

Jednotlivá ATB	Mezinárodní doporučení		Metodický listy	FN Ostrava	1.LF UK Praha	FN Motol	FN Plzeň	TN Praha
	mg/l	μmol/l		mg/l	mg/l	mg/l	mg/l	umol/l
Amikacin	1-8	2-14	1-8	<10	2-5	5-10	<5	2-14
Gentamicin [1,2,3,4]	0,5-2	1-4	<2	<2	<2	0,5-2	<2	1-4
Vankomycin [2,4,5,6,7,]	10-20	7-14	5-10	10-15	5-10	5-10	5-10	7-14

1. Drug Facts and Comparisons. 10-th edition, Wolters Kluwer Health, St. Louis, 2006

2. Therapeutic Drug Monitoring Clinical Guide, Second edition, ABBOTT Diagnostics division, 1994

3. Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoltdt A.: Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1000 drugs and other xenobiotics. Crit Care. 2012; 16(4): 136.

4. Mayo Clinic, Mayo Medical Laboratories [online]. [cit. 2013-09-09]. Dostupné z: <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/index.html>

Terapeutické monitorování ATB

Vrcholová koncentrace

(peak)

Jednotlivá ATB	Mezinárodní doporučení		Příbalový leták	Metodický listy	FN Ostrava	1.LF UK Praha	FN Motol	FN Plzeň	TN Praha
	mg/l	μmol/l			mg/l	mg/l	mg/l	mg/l	mg/l
Amikacin	20-30	34-51		25-35	30-35	20-25	20-25	20-30	34-51
Gentamicin [1,2,3,4]	6-10	13-21	5-10	5-12	8-14	5-12	6-10	8-15	10-21
Vankomycin [2,4,5,6,7,]	20-40	14-28	20-40	20-40	20-40	20-40	25-40	20-40	14-28

5. Martin JH, Norris R, Barras M, Roberts J, Morris R, Doogue M, Jones GR.: 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. Clin Biochem Rev. 2010 Feb; 31(1): 21-4.

6. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45(9): 2460-2467.

7. James JK, Palmer SM, Levine DP and Rybak MJ. Comparison of conventional dosing versus continuous-infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented Gram-positive infections. Antimicrob Agents Chemother. 1996;40(3): 696-700.

Nežádoucí účinky vankomycinu

flebitída

hypotenze

teplota

flash syndrom (syndrom červeného muže)

nefrotoxicita

ototoxicita

alergické reakce

Nefrotoxicita vankomycinu

- **V minulosti:** nečistoty

- **V současnosti:**

- vyšší dávky (vyšší sérové koncentrace)
- prolongovaná léčba (doba podávání)
- současně užívané léky
(amfotericin B, aminoglykosidy, diuretika, vasopresorické I.)
- komorbidity

Ototoxicita vankomycinu

- **ztráta nebo poškození sluchu pro vysokofrekvenční tóny**
- **Současné názory na ototoxicitu jsou kontroverzní**
- **Vyskytuje u 1- 12% léčených** Forouzes et al.(2009)
- **Sérové koncentrace vankomycinu nekorelují s ototoxicitou**
monitorování jenom v případě aplikace dalších ototoxických látek

Metaanalýza randomizovaných klinických studií s vankomycinem- 2012

- **Porovnání vankomycinu a nových antibiotik**
meta-analýza 53 studií
- **v léčbě G+ infekcí je vankomycin je stejně účinný jako porovnávaná antibiotika**
kromě linezolidu, který byl účinnější v léčbě kožních infekcí a infekcí měkkých částí)
- **Mortalita u léčených vankomycinem a ostatními antibiotiky se nelišila**

Vardakas KZ et.al.: Mayo Clin Proc 2012;87:349-363

Závěr

- **vankomycin nadále je důležitým léčivem-**
chybí důkaz, že ostatní antibiotika jsou účinnější
- **vyšší dávkování vankomycinu vyžaduje pečlivější
monitorování pacienta**
- **rychlé diagnostické metody umožňují promptní přerušeni
léčby, pokud není indikována**