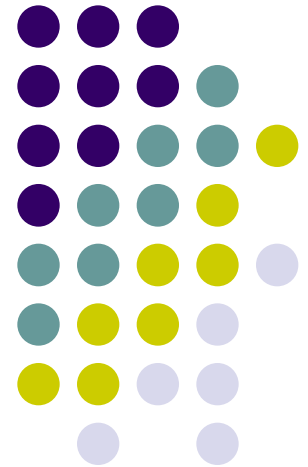


Monitorización pk / pd del tratamiento con vancomicina



Jordi Nicolás Picó

6 Març 2008

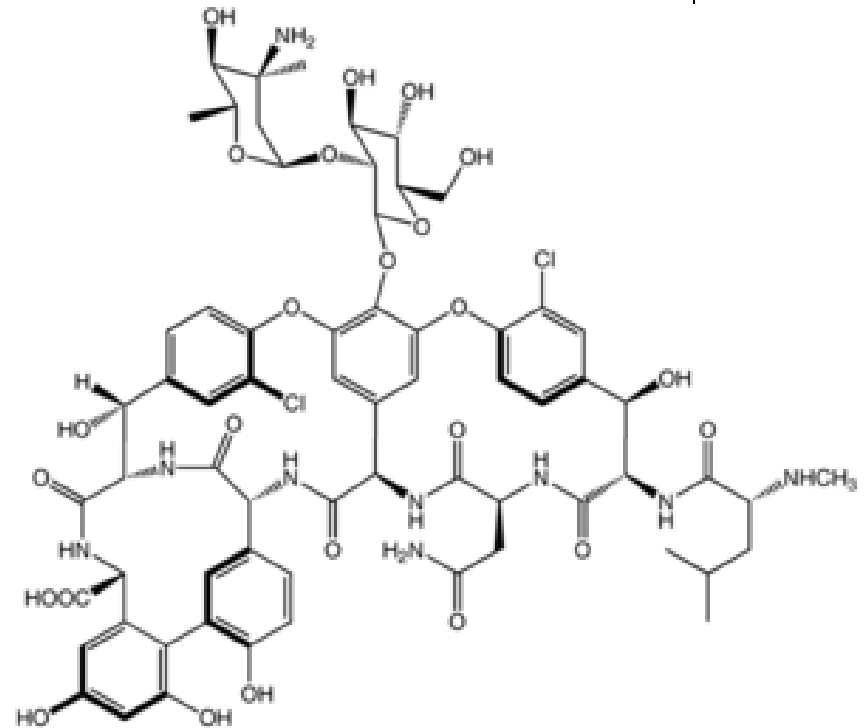
Son Llàtzer

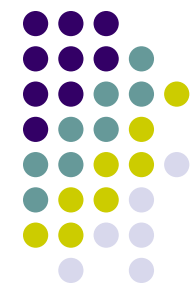
H O S P I T A L

Vancomicina

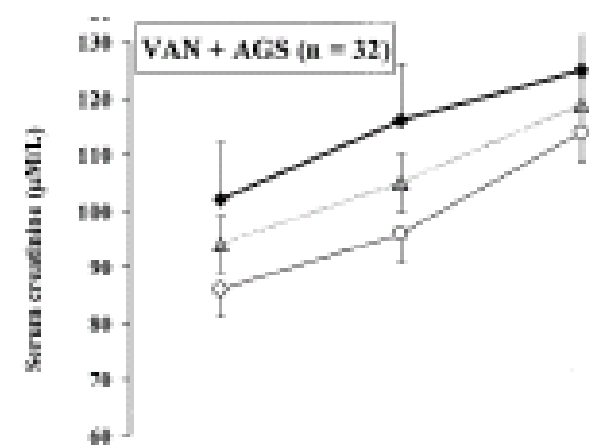
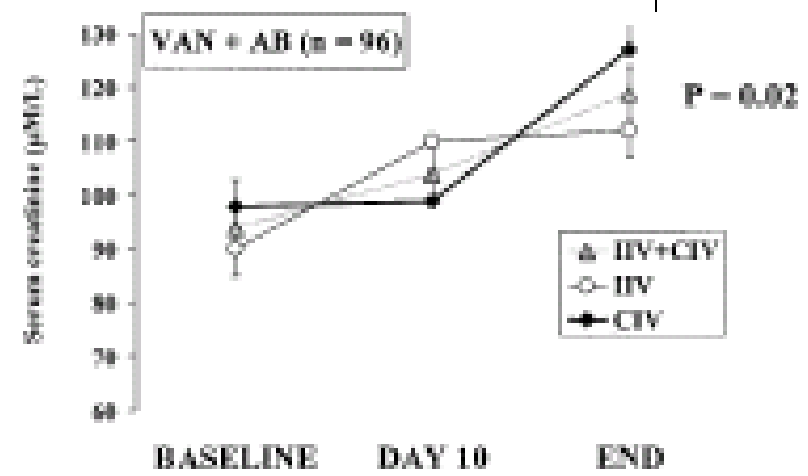
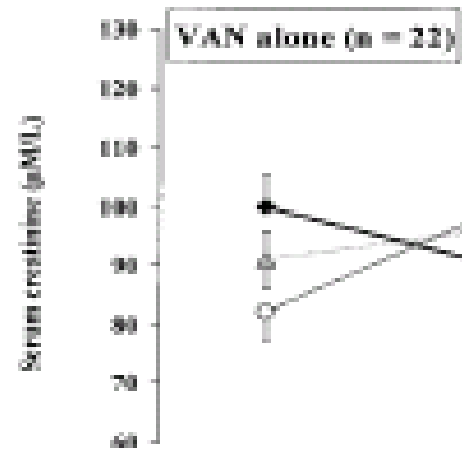


- Di 1g c/8-12h
- Cmin 5-10mcg/ml
- Cmax 20-40mcg/ml
- Limitaciones, baja penetración, nefrotoxicidad.





Nefrotoxicidad



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**: 2460–67.

Nefrotoxicidad



- n=1750
- Incidencia de nefrotoxicidad 1,4%
- En combinación con AMG puede aumentar toxicidad 3-4 veces

Pestotnik SL. Adverse effects of intravenous vancomycin in hospitalized patients: attributable costs and excess length of stay [abstract 376]. In: Program and abstracts of the 35th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (San Francisco). Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, 1997:424

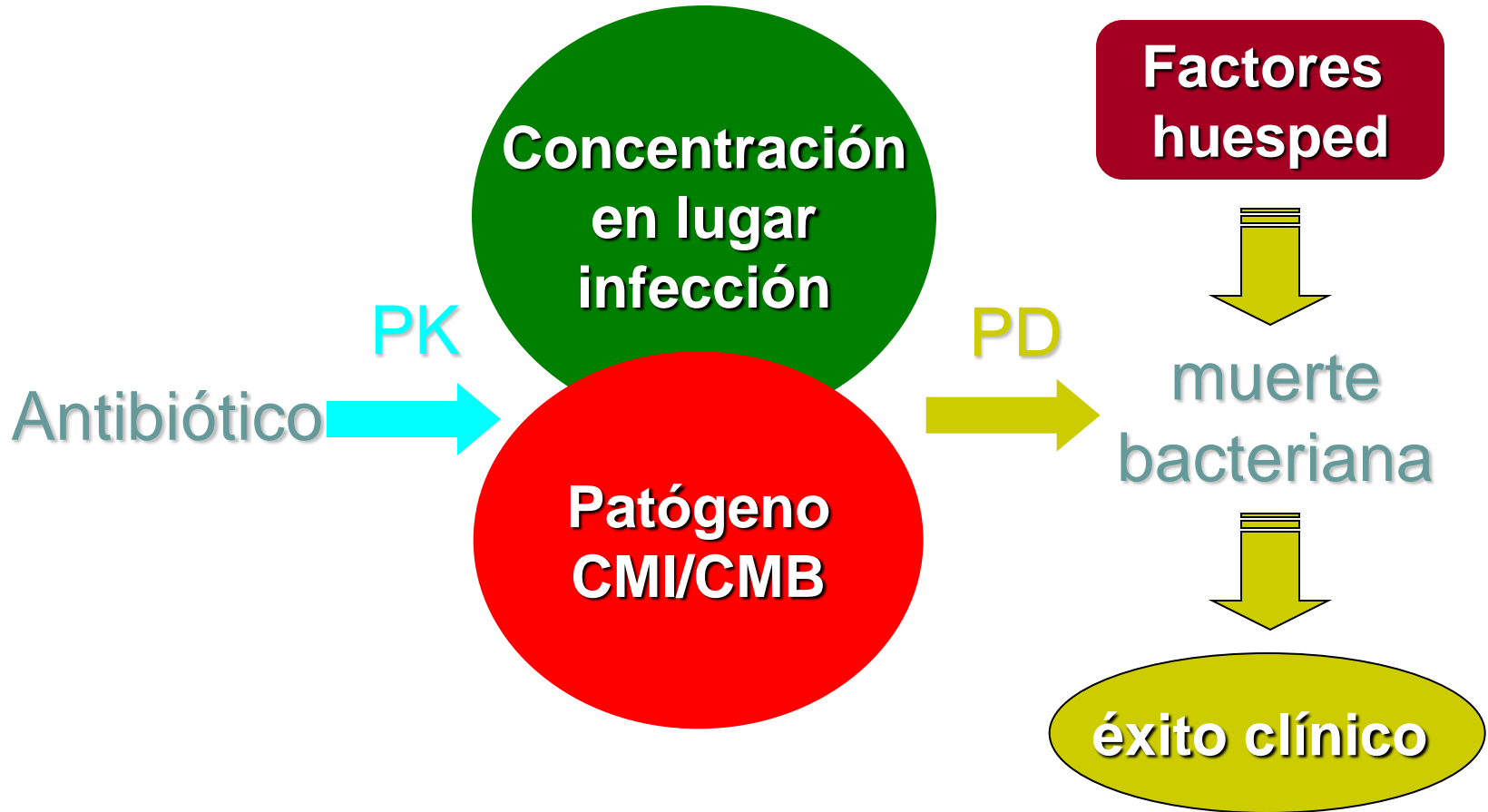


Nefrotoxicidad

	nefrotoxicidad >0,5mg/dl ó > 50%
VCN < 4g/día n= 220	10,9%
VCN ≥ 4g/día n=26	34,6%
LNZ 600mg c/12h n=45	6,7%



Consideraciones PK/PD



Consideraciones PK/PD



- El objetivo de la terapia antimicrobiana es alcanzar la erradicación bacteriana completa y minimizar el riesgo de resistencia de selección.
- La dosificación de un antibiótico está condicionada por el perfil farmacocinético y por la sensibilidad del agente patógeno.
- Los modelos PK/PD pueden ser utilizados para predecir la eficacia clínica y bacteriológica y ayudar a identificar la posología más idónea.

Consideraciones PK/PD



- La actividad bactericida de un antibiótico puede ser tiempo o concentración dependiente.
- La eficacia bacteriológica también depende del efecto persistente del fármaco después de que los niveles séricos se situen por debajo de la CMI del agente patógeno (PAE)
- Exposiciones prolongadas a concentraciones de antibióticos subóptimas pueden conducir a una erradicación bacteriana incompleta o a una selección de resistencias.
- Concentraciones eficaces en los tejidos diana son muy importantes.

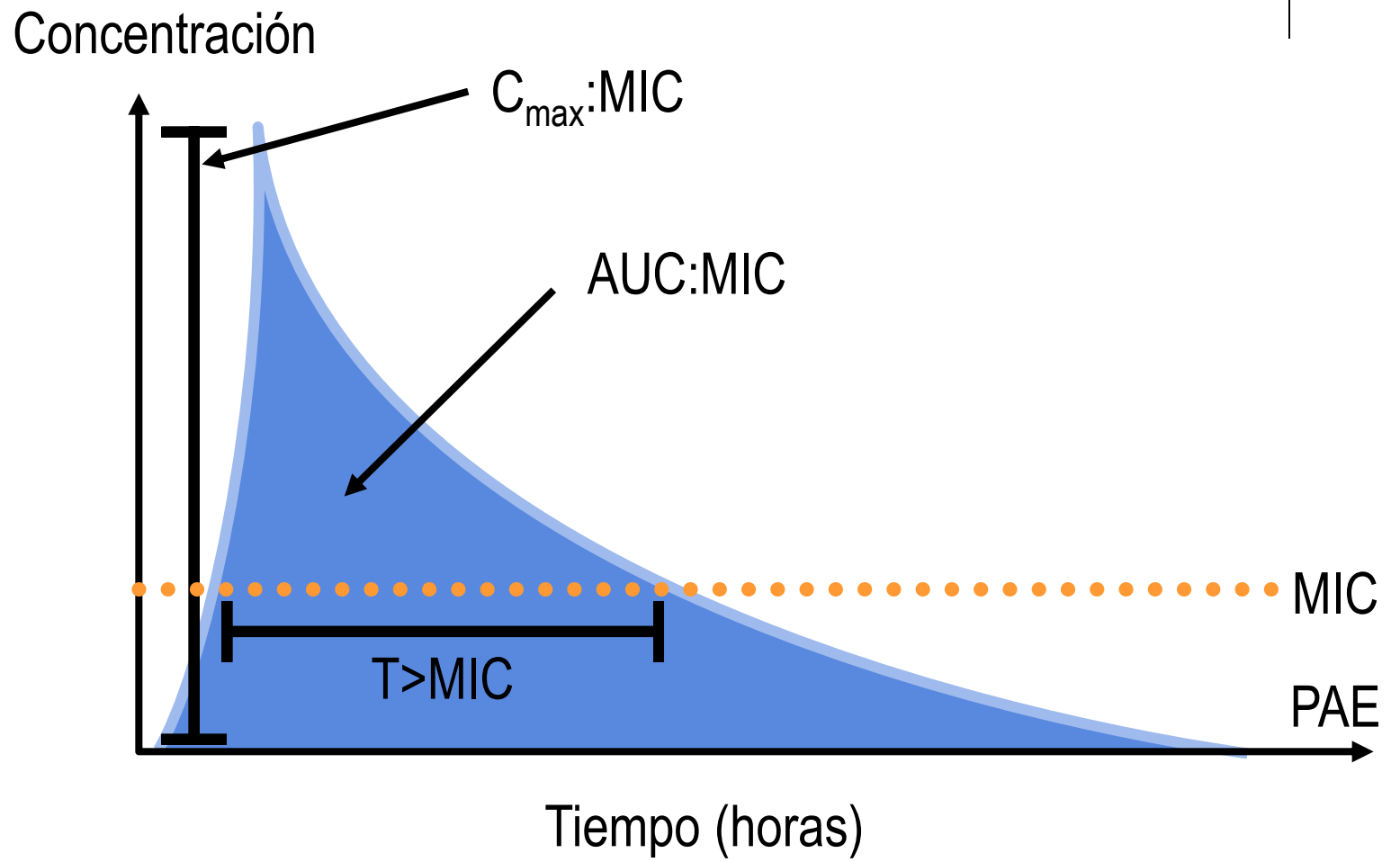
Perfiles PD de los ATB

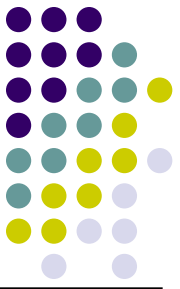


- Tiempo dependientes
 - tiempo por encima MIC ($T > MIC$)
- Concentración dependiente
 - área bajo la curva tiempo (AUC):MIC ratio
 - concentración sérica (C_{max}):MIC ratio
- PAE



Parámetros PK/PD eficacia ATB in vivo

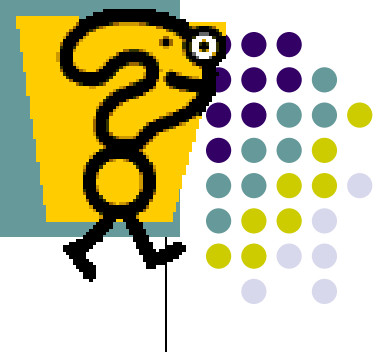




Parámetros PD predictivos

Parameter correlating with efficacy	T>MIC	AUC:MIC	C _{max} :MIC
Examples	Penicillins Cephalosporins Carbapenems Macrolides	Azithromycin Fluoroquinolones Ketolides	Fluoroquinolones Aminoglycosides
Organism kill	Time-dependent	Concentration-dependent	Concentration-dependent
Therapeutic goal	Optimise duration of exposure	Maximise exposure	Maximise exposure

Vancomicina AUC/CMI vs T>CMI



Referencia	Estudio	FC/FD	Gérmén
Moise et al. <i>Am J Health Syst Pharm</i> 2000; 57 (Suppl 2):S4-S9.	<i>In vivo</i>	ABC/CIM	MRSA vías respiratorias bajas
Larsson et al. <i>JAC</i> 1996; 38(4):589-97.	<i>In vitro</i>	T _{>CMI}	<i>S. aureus</i>
Duffull et al. <i>AAC</i> 1994; 38:2480-2.	<i>In vitro</i>	T _{>CMI} ABC/CIM	<i>S. aureus</i>
Knudsen et al. <i>AAC</i> 2000; 33:1247-54.	<i>In vivo</i> (mouse)	ABC/CIM	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i>
Wysocki et al. <i>AAC</i> 2001; 45(9):2460-7.	<i>In vivo</i>	T _{>CMI} ABC/CIM	Sospecha o infección MRSA
Fernández de Gatta et al. <i>Intensive Care Med</i> 2007;33:279-285	<i>In vivo</i>	ABC/CIM	Pacientes UCI Gérmenes Gram(+)

Vancomicina en ITRI MRSA Parámetros PK/PD eficacia ATB in vivo

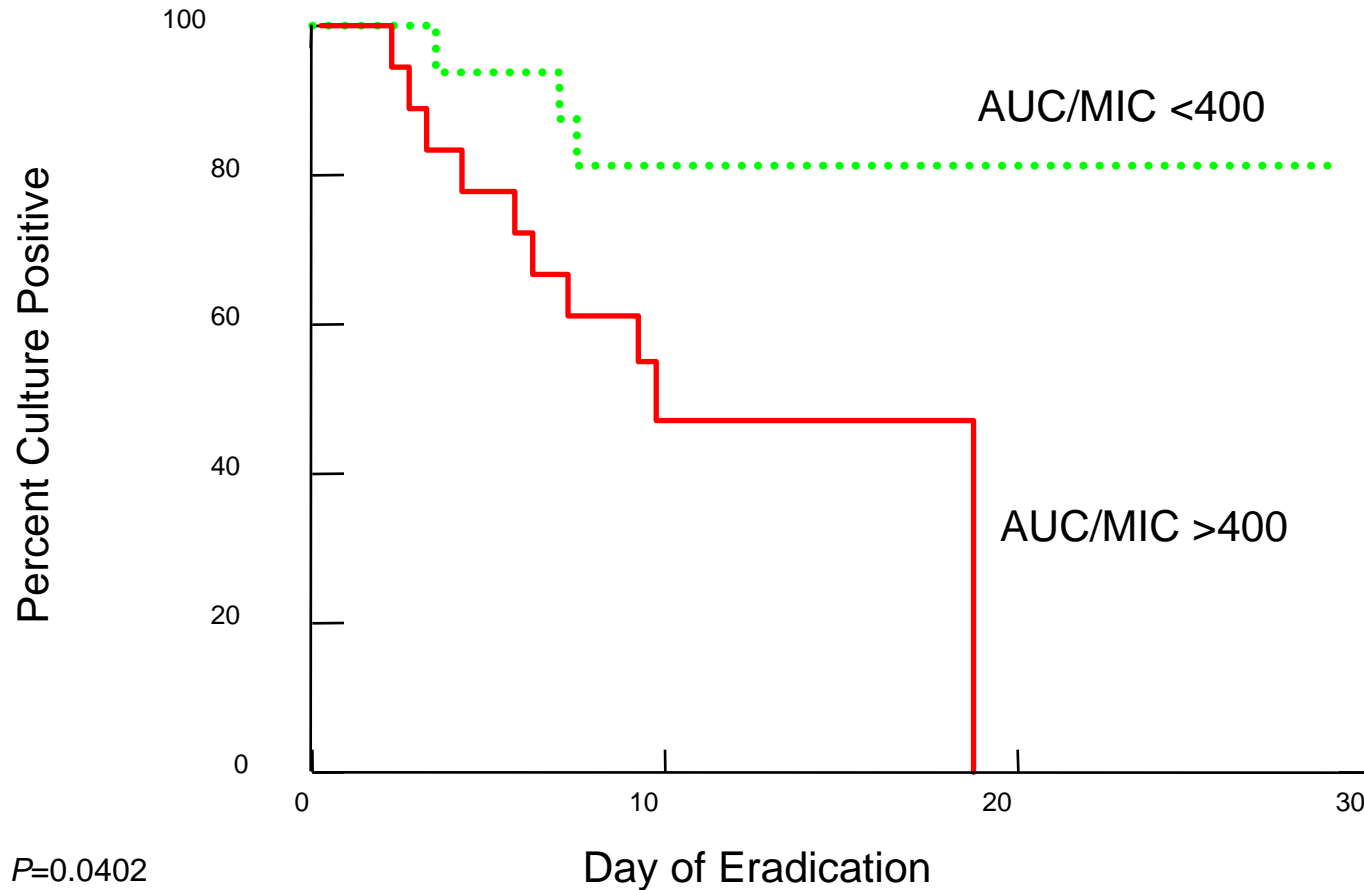


Vancomicina en infección del tracto respiratorio inferior por *Staphylococcus aureus* Meticilin Resistente (MRSA)

ABC/CIM	Eficacia clínica
≤ 345	23%
> 345	78%

ABC/CIM ~ 350-400

Vancomicina en ITRI MRSA Parámetros PK/PD eficacia ATB in vivo



Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:925-42.

Características según tipo de paciente



- La correcta aplicación de los parámetros PK/PD puede optimizar el uso de antimicrobianos.
- Esta condición puede ser insuficiente si solamente se garantizan concentraciones plasmáticas óptimas, pero no en el lugar de la infección



Características según tipo de ATB

Hydrophilic antibiotics

- **Beta-lactams**
 - Penicillins
 - Cephalosporins
 - Carbapenems
 - Monobactams
- **Glycopeptides**
- **Aminoglycosides**

- Limited volume of distribution
- Inability of passively diffusing through plasmatic membrane of eukaryotic cells
- Inactivity against intracellular pathogens
- Renal elimination as unchanged drug

Lipophilic antibiotics

- **Macrolides**
- **Fluoroquinolones**
- **Tetracyclines**
- **Chloramphenicol**
- **Rifampin**
- **Linezolid**

- Large volume of distribution
- Freely diffuse through plasmatic membrane of eukaryotic cells
- Active against intracellular pathogens
- Eliminated often by hepatic metabolism

Pea et al. Clin Infect Dis 2006; 42:1764-71



Misma VCN diferente *S. aureus*

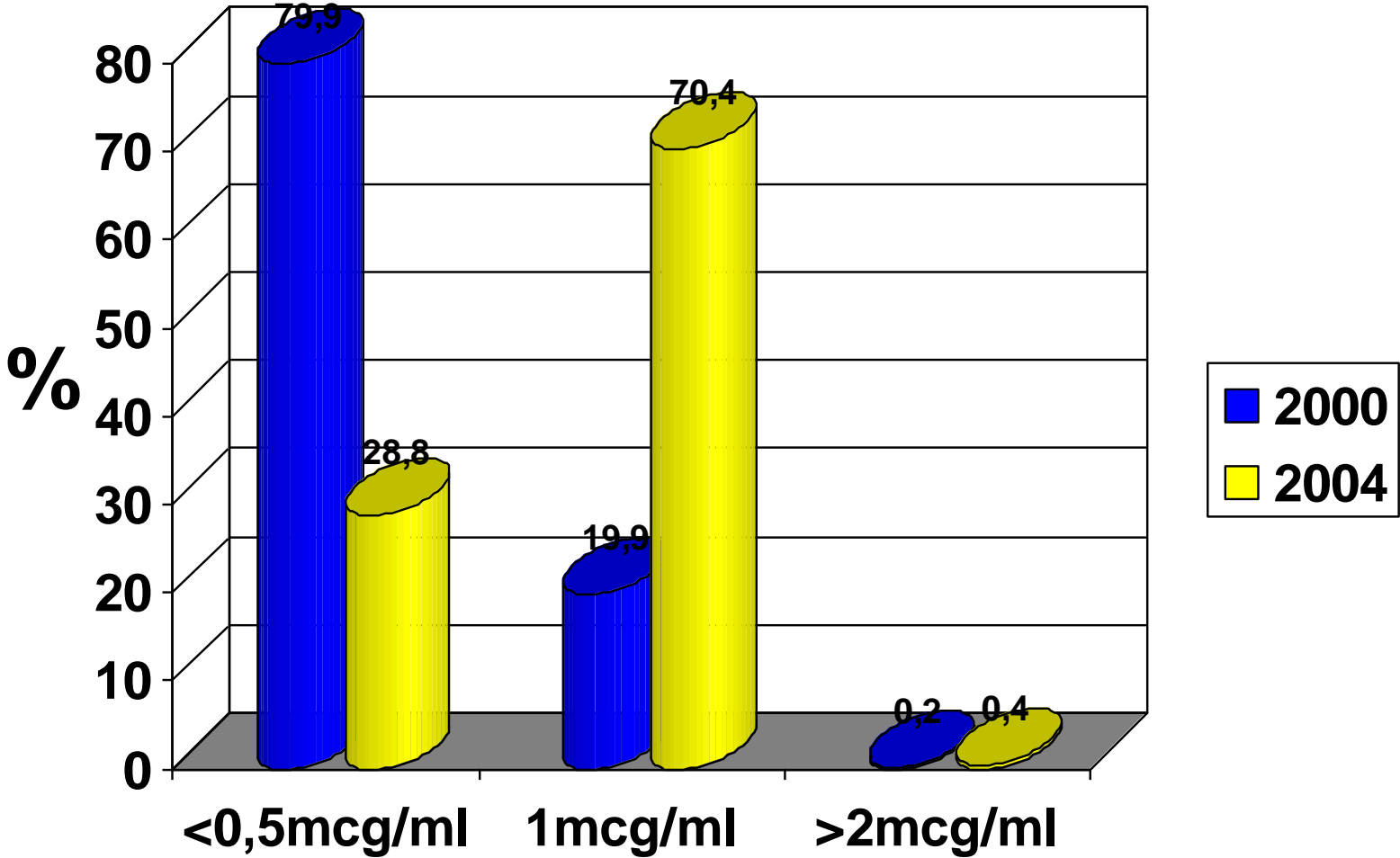
- 6003 aislamientos de *S. aureus* en EUA (Enero2000-Diciembre2004)
 - Ninguna cepa resistente
 - 1 cepa con resistencia intermedia (CMI 8mcg/ml)
VISA

- **Grafica wang**

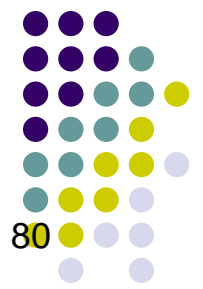
Wang G, et al J Clin Microbiol 2006; 44:3883-6



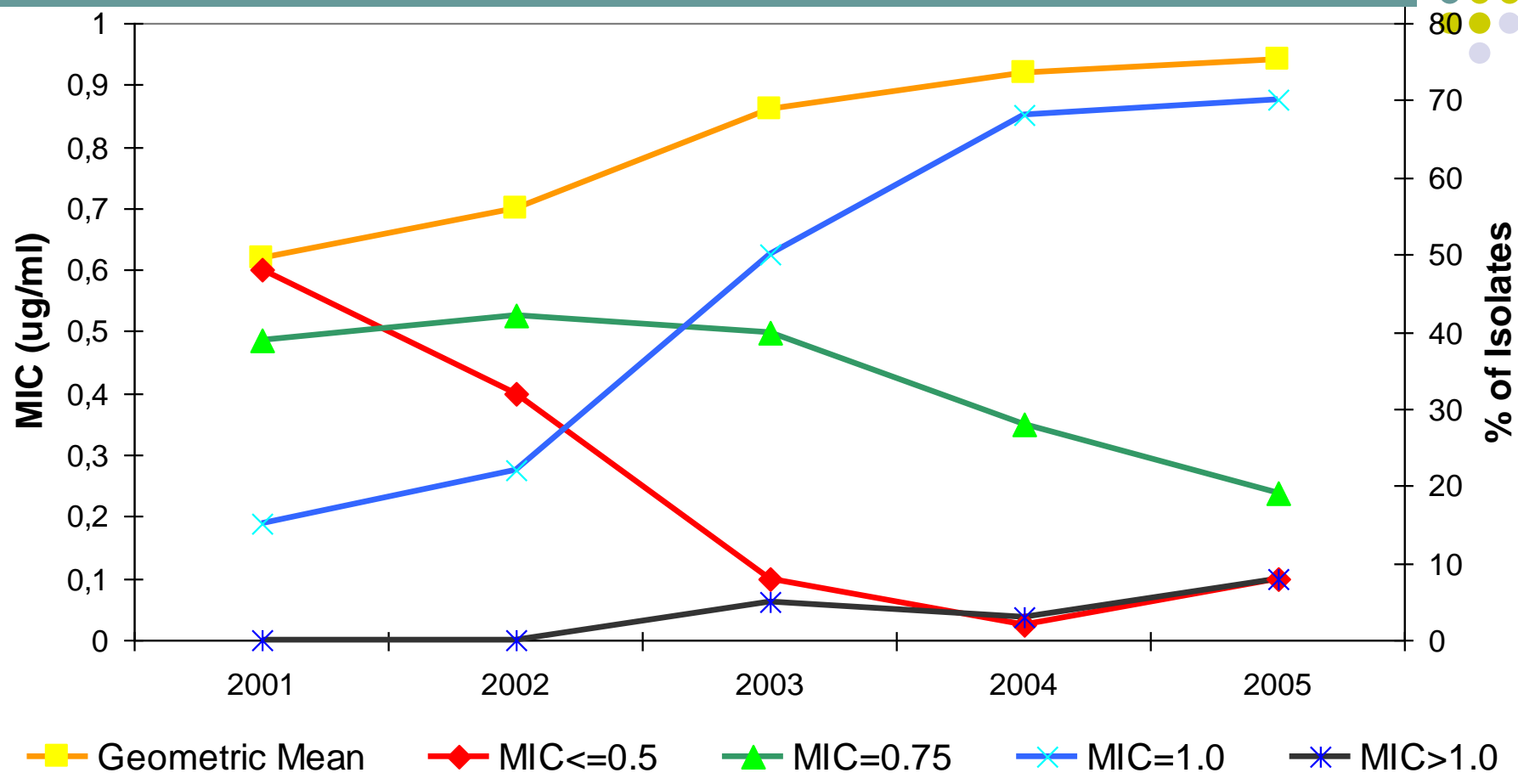
Misma VCN diferente *S. aureus*



Wang G, et al J Clin Microbiol 2006; 44:3883-6



Misma VCN diferente *S. aureus*



Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in nonVISA, vancomycin susceptible clinical MRSA blood isolates from 2001–2005 [abstract A-084]. In: Program and abstracts of the 106th Annual Meeting of the American Society for Microbiology (Orlando, FL). Washington, DC: American Society for Microbiology, **2006**.





CASA BATLLÓ
ANTONI GAUDÍ

100 - 2007
Casa Batlló



Influence of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration on the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Soriano A, et al. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:193–200

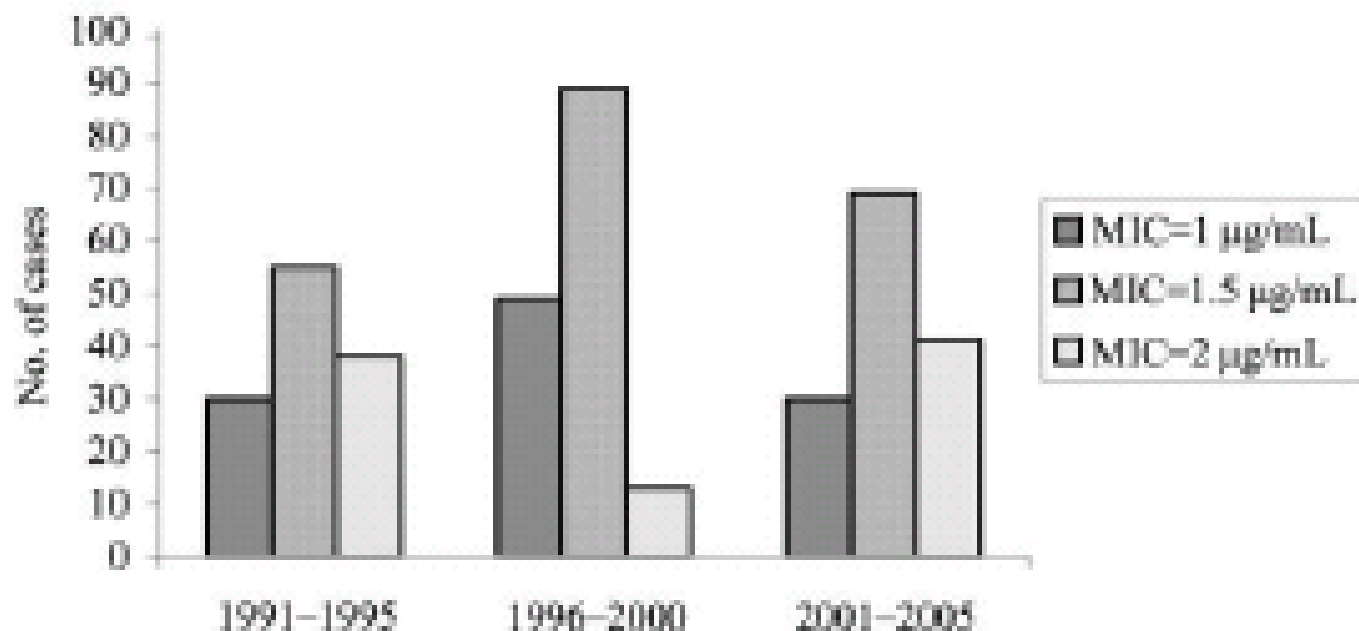
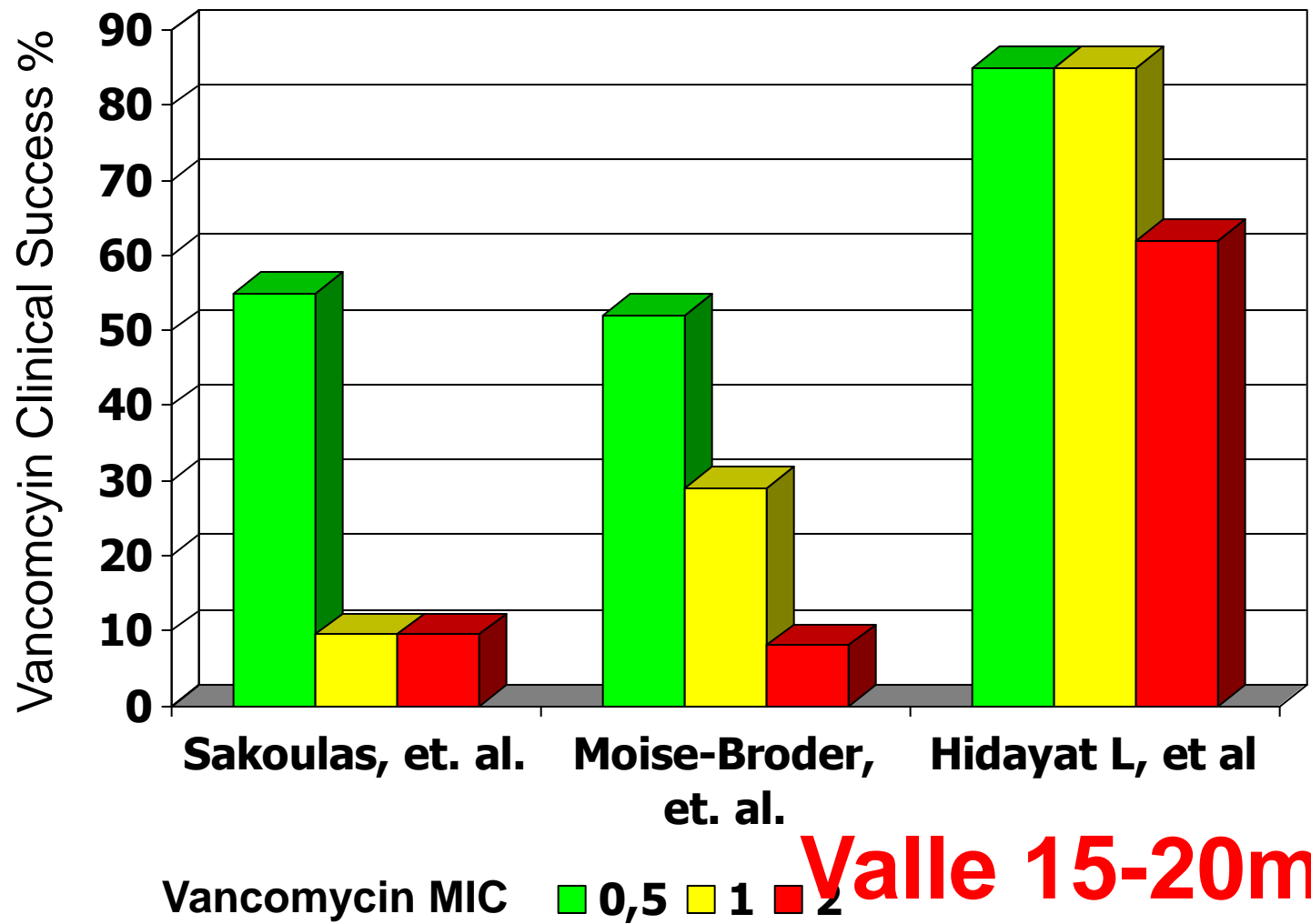


Figure 1. Number of cases of bacteremia stratified by the vancomycin MIC of the infecting strain and the study period.



Éxitos vancomicina por CMI



Valle 15-20mcg/ml

Sakoulas, et al., JCM, June 2004;
Moise-Broder, PA et al. Clin Infect Dis 2004; 38: 1700-5.;
Hidayat L, Arch Intern Med. 2006;166:2138-2144



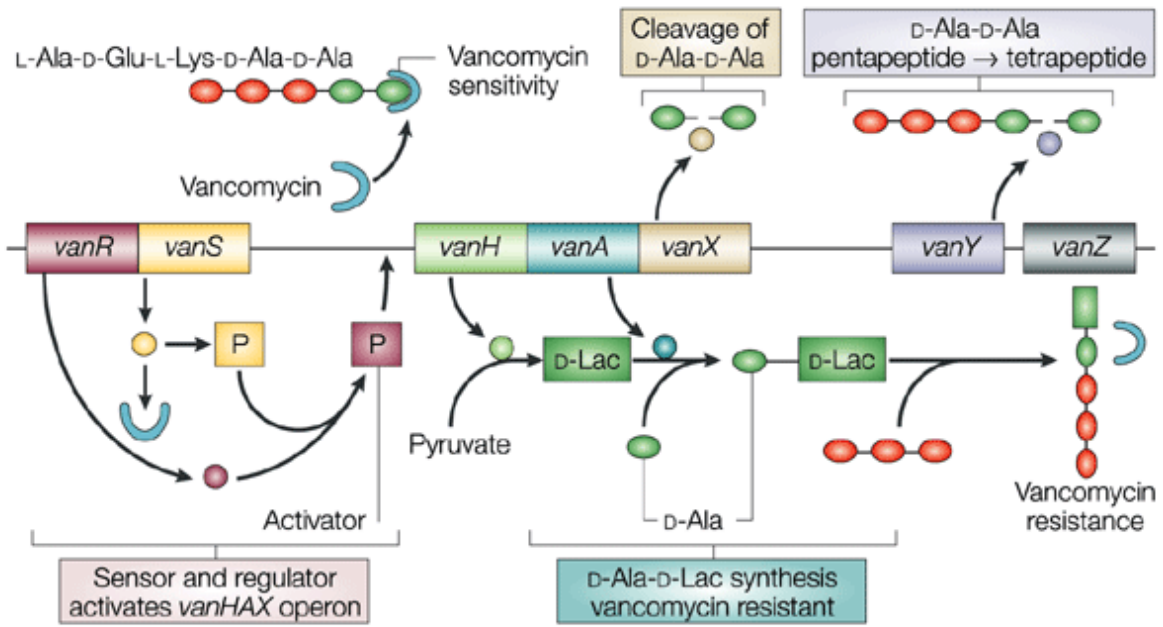
Misma VCN diferente *S. aureus*

- VRSA

- VISA

- microdilución 8-16mcg/ml
- Etest VCN MIC 6mcg/ml
- AICC 6mcg/ml

- hVISA



Nature Reviews | Genetics

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Oct. 2003, p. 3040–3045

Emergence in Asian Countries of *Staphylococcus aureus* with Reduced Susceptibility to Vancomycin Antimicrobial Agents and Chemotherapy, December 2004, p. 4926-4928, Vol. 48, No. 12
Clinical Features Associated with Bacteremia Due to Heterogeneous Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus*. Clinical Infectious Diseases 2004;38:448–451

CMI VANCOMICINA



- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).
- Estableció los puntos de corte para vancomicina hace más de 20 años (difusión en disco)

Tenover FC, et al. Clin Infec Dis 2007; 44:1208-15

CMI VANCOMICINA



- En 2006
 - S. aureus sensibles
 - Desde ≤ 4 mcg/ml a ≤ 2 mcg/ml
 - S. aureus sensibilidad intermedia
 - Desde $\leq 8-16$ mcg/ml a $\leq 4-8$ mcg/ml
 - S. aureus resistente
 - Desde ≥ 32 mcg/ml a ≥ 16 mcg/ml

Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth informational supplement. Standard M100-S17. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007

CMI VANCOMICINA



- Datos clínicos y microbiológicos indican que la Vancomicina tiene más posibilidades de fracasar en infecciones con presencia de *S. aureus* con CMI $\geq 4\text{mcg/ml}$

Tenover FC, et al. Clin Infec Dis 2007; 44:1208-15

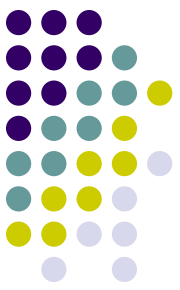
¿La sensibilidad predice el éxito del tratamiento con VCN?



- Discordancia entre tradicionalmente vancomicina sensible, y el éxito clínico en las infecciones graves tratadas con vancomicina, como neumonía y bacteriemias.
- Dado que la percepción de baja utilidad de VCN, no se debe a resistencias (criterios CLSI), se asume que el punto de corte de resistencia se sitúa entre el éxito y el fracaso clínico.

Mohr JF, et al. Clin Infect Dis 2007;44 (15 June)

Optimización uso de VCN (MRSA)



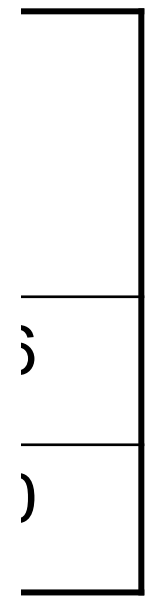
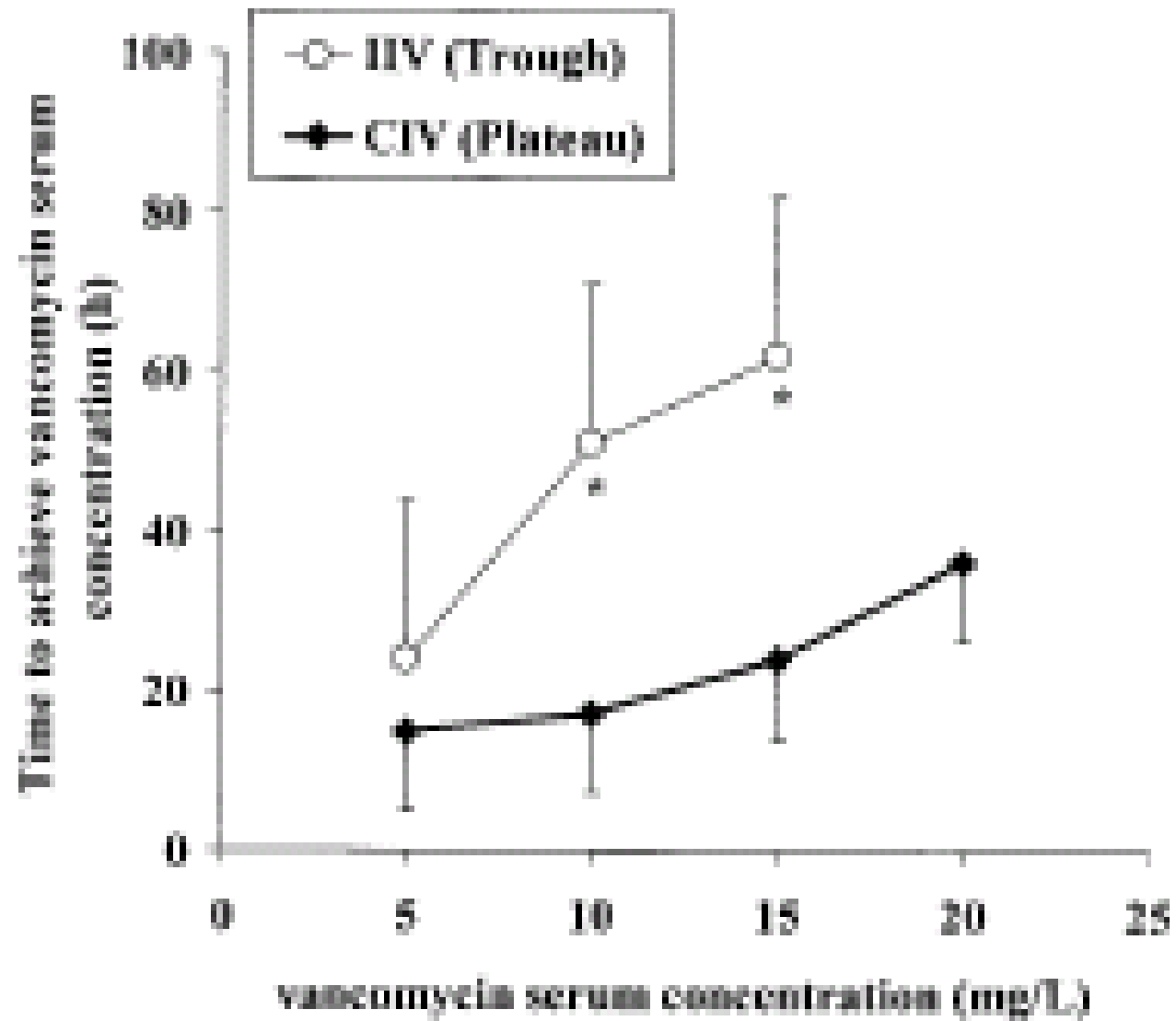
- Identificar cepas que no responden a dosis habituales. CMI
- Dosis VCN
 - dosis de carga?
 - Pacientes que alcanzaron $C_{min} \geq 15 \text{ mmcg/ml}$ durante las primeras 24h de tratamiento tuvieron mejor respuesta clínica (76% vs 56%, $p=.05$)

Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. Highdose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. Arch Intern Med **2006**; 166:2138–44.





Perf continua vs intermitente



Perf continua vs intermitente



- En pacientes con neumonía, demuestra una mayor supervivencia de los tratados con perfusión continua

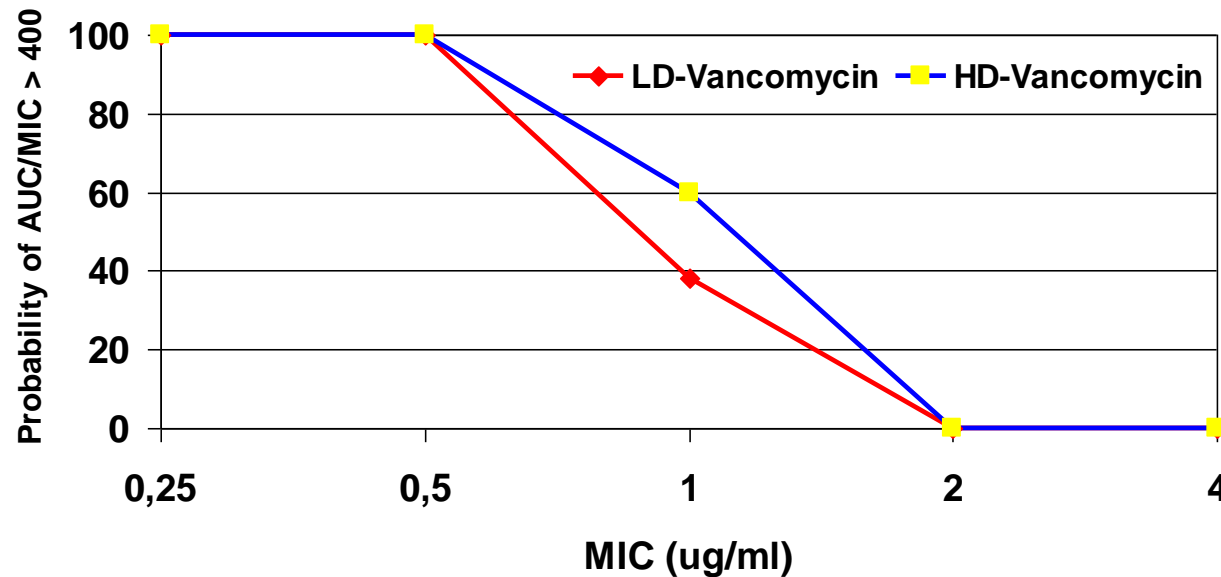
Rello J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Garnacho-Montero J, Munoz E, Sirgo G, et al. Pneumonia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptides. Crit Care Med. 2005;33:1983-7.

Probabilidad de alcanzar AUC/MIC > 400 para HD y LD



	Mean Trough	Mean AUC
Troughs <15 ug/ml (LD)	9.4 ± 3.2*	318 ± 111**
Troughs ≥ 15 ug/ml (HD)	20.4 ± 3.2*	418 ± 152**

* p<0.001, **p<0.001





Dosificación inicial VCN

- Dosis de carga inicial
 - 40 – 60 kg = 1,000 mg IV x 1
 - 61 – 90 kg = 1,500 mg IV x 1
 - >90 kg = 2,000 mg IV x 1
- Dosis de mantenimiento

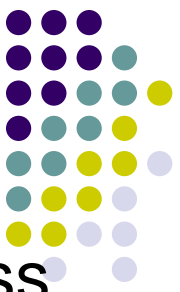
Dosis	CrCl (mL/min)	> 50	30 – 49	15 – 29	< 15
15 mg/kg		Q 8 – 12h	Q 24h	Q 48h	Dosificar por niveles

*Max 2,000 mg/dosis

Obejtivos monitorización VCN



- VALLE objetivo para la mayoría de indicaciones :
15 – 20 ug/mL
 - Niveles PICO, no se deben de medir de manera habitual.
- Si, niveles terapéuticos, reevaluar:
 - Cada 5 – 7 días mientras tratamiento VCN
 - SI Crs modifica ≥ 0.5 mg/dL
 - Pacientes que no responden a la terapia.
- Si paciente responde no modificar niveles
 - Si no responde, maximizar niveles o sugerir combinación o alternativas (5-7 días).
 - Reevaluar MIC



Dosis según infección

- Infecciones del SNC por CGP, para mantener C_{ss} 25-30mcg/ml, concentraciones en LCR 6-9mcg/ml.
 - di 15mg/kg
 - dm 50-60mg/kg/día
 - CMI MRSA 1-4 + RIFAMPICINA
- NN y NAV 15-20mcg/ml
- Bacteriemias primaria y asociada a catéter por CGP
 - C_{ss} 15-20mcg/ml
 - CMI S. aureus 1-4 C_{ss} 20-30mcg/ml CIV

Dosis en situaciones especiales



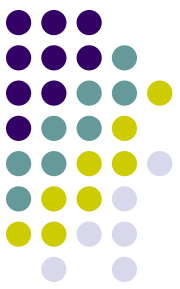
Adequacy of a Vancomycin Dosing Regimen in Patients Receiving High-Flux Hemodialysis

- Di 1g durante últimos 60 min HD
- Dm 500mg, en siguientes durante últimos 60 minHD

Robert E. Ariano, PharmD, Adrian Fine, MD, Daniel S. Sitar, PhD, Stacey Rexrode, PharmD, and Sheryl A. Zelenitsky, PharmD

American Journal of Kidney Diseases, Vol 46, No 4 (October), 2005: pp 681-687

Conclusiones



- En infecciones por MRSA con CMI
1-2mcg/ml y/0 del SNC concentraciones
mayores → 20mcg/ml
- Alcanzar concentraciones elevadas primeras
24h.
- Valorar CIV
- Monitorización Cmin 30 min antes de iniciar
perf.



CULTIVO FROTIS HERIDA QUIRURGICA de 26/7 (de desbridament)

Tinción de gram:

Descripción células: Se observan hematies.

Descripción flora: Ocasionales CGP

Cultivo exudados: POSITIVO

Cultivo de anaerobios: NEGATIVO

Aislamiento nº 1: Staphylococcus intermedius

Aislamiento nº 2: Staphylococcus epidermidis

Aislamiento 1		Aislamiento 2		Aislamiento 3	
Int.	C.M.I.	Int.	C.M.I.	Int.	C.M.I.

Ampicilina	Sensible		Resistente		
Penicilina	Sensible	$\leq 0,03$	Resistente	$\geq 0,5$	
Oxacilina	Sensible	$\leq 0,25$	Resistente	≥ 4	
Amoxi/clav.	Sensible		Resistente		
Imipenem	Sensible		Resistente		
Clindamicina	Sensible	$\leq 0,25$	Resistente	≥ 8	
Eritromicina	Sensible	$\leq 0,25$	Resistente	≥ 8	
Rifampicina	Sensible	$\leq 0,5$	Resistente	≥ 32	
Teicoplanina	Sensible	$\leq 0,5$	Sensible	$= 4$	
Tetraciclina	Sensible	≤ 1	Sensible	$= 2$	
Trimet/Sulf	Resistente	≥ 320	Sensible	≤ 10	
Vancomicina	Sensible	≤ 1	Sensible	$= 2$	
Ciprofloxacina	Sensible	$\leq 0,5$	Resistente	≥ 8	
Levofloxacina	Sensible	$\leq 0,12$	Resistente	≥ 8	
Gentamicina	Sensible	$\leq 0,5$	Sensible	$\leq 0,5$	
Tobramicina	Sensible	≤ 1	Sensible	≤ 1	



PK5.EXE



Vancomycin Adult (18-65)

Intravenous dose History :

IV Form	Date dy/mo/yr	Time hr mn	Duration minutes	Rate mg/hr	Amount mg	Interval hr	Doses
Vancomycin	12/07/07	12:00	1440	41.66667	1000.0	24.0	2
Vancomycin	14/07/07	12:00	1440	25.0	600.0	24.0	11
Vancomycin	25/07/07	12:00	1440	25.0	600.0	24.0	10
Vancomycin							

Last dose: 04/08/07 12:00

Alt-F1=Demographics	Alt-F6=Intramuscular
Alt-F2=Disp.Factors	Alt-F7=SDC's
Alt-F3=Outpatient	Alt-F8=[Creatinine]
Alt-F4=Oral	Alt-F9=[Albumin]
Alt-F5=Intravenous	Alt-F10=[AAG]

F4=Duplicate
F1=Help Esc=Exit



G:\ PK5.EXE



Vancomycin

Adult (18-65)

[Creatinine] :

Creatinine clearance formula : Cockroft-Gault LBW

Date dy/mo/yr	Time hr mn	[Cr] mg/dL	CrCl mL/mn/kg	CrCl mL/mn/1.73 sq m
13/07/07	07:00	1.8	0.492	27.77
13/07/07	07:00	1.2	0.738	41.74
30/07/07	07:00	1.36	0.651	36.75
03/08/07	07:00	1.4	0.632	35.76

F3=Calculate CrCl
F4=Change formula
F1=Help Esc=Exit

Alt-F1=Demographics
Alt-F2=Disp.Factors
Alt-F3=Outpatient
Alt-F4=Oral
Alt-F5=Intravenous

Alt-F6=Intramuscular
Alt-F7=SDC's
Alt-F8=[Creatinine]
Alt-F9=[Albumin]
Alt-F10=[AAG]



PKS.EXE

Vancomycin

Adult (18-65)

Drug Concentrations :

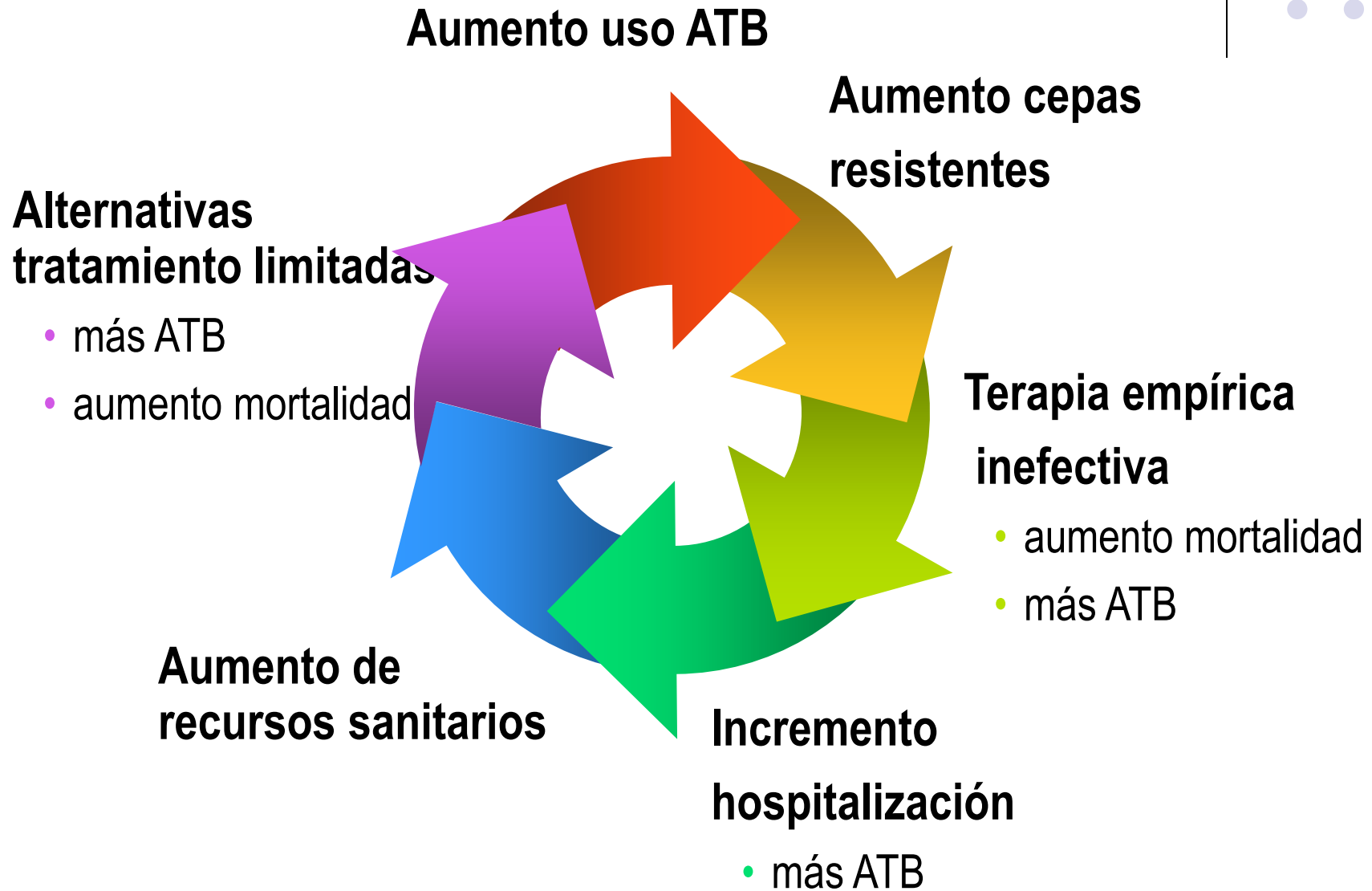
Date dy/mo/yr	Time hr mn	SDC mcg/mL
13/07/07	11:00	11.09
16/07/07	11:00	17.47
24/07/07	11:00	14.65
30/07/07	11:00	15.67

Alt-F1=Demographics
Alt-F2=Disp.Factors
Alt-F3=Outpatient
Alt-F4=Oral
Alt-F5=Intravenous

Alt-F6=Intramuscular
Alt-F7=SDC's
Alt-F8=[Creatinine]
Alt-F9=[Albumin]
Alt-F10=[AAG]

F1=Help Esc=Exit

Relación entre incremento utilización ATB, resistencias, fracasos terapéuticos, y presión en el sistema sanitario





- **Linezolid versus Vancomycin in Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections**

John Weigelt,^{1*} Kamal Itani,² Dennis Stevens,³ William Lau,⁴ Matthew Dryden,⁵ Charles Knirsch,^{6*} the Linezolid CSSTI Study Group Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin,¹ Boston VA Health Care System and Boston University, Boston, Massachusetts,² Veterans Affairs Medical Center, Boise, Idaho,³ St. Francis Medical Center West, Honolulu, Hawaii,⁴ Royal Hampshire County Hospital, Winchester, Hampshire, United Kingdom,⁵ Pfizer World Wide Medical, New York, New York⁶

Received 15 June 2004/ Returned for modification 8 November 2004/ Accepted 4 February 2005

- Skin and soft tissue infections (SSTIs) are a common cause of morbidity in both the community and the hospital. An SSTI is classified as complicated if the infection has spread to the deeper soft tissues, if surgical intervention is necessary, or if the patient has a comorbid condition hindering treatment response (e.g., diabetes mellitus or human immunodeficiency virus). The purpose of this study was to compare linezolid to vancomycin in the treatment of suspected or proven methicillin-resistant gram-positive complicated SSTIs (CSSTIs) requiring hospitalization. This was a randomized, open-label, comparator-controlled, multicenter, multinational study that included patients with suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections that involved substantial areas of skin or deeper soft tissues, such as cellulitis, abscesses, infected ulcers, or burns (<10% of total body surface area). Patients were randomized (1:1) to receive linezolid (600 mg) every 12 h either intravenously (i.v.) or orally or vancomycin (1 g) every 12 h i.v. In the intent-to-treat population, 92.2% and 88.5% of patients treated with linezolid and vancomycin, respectively, were clinically cured at the test-of-cure (TOC) visit ($P = 0.057$). Linezolid outcomes (124/140 patients or 88.6%) were superior to vancomycin outcomes (97/145 patients or 66.9%) at the TOC visit for patients with MRSA infections ($P < 0.001$). Drug-related adverse events were reported in similar numbers in both the linezolid and the vancomycin arms of the trial. The results of this study demonstrate that linezolid therapy is well tolerated, equivalent to vancomycin in treating CSSTIs, and superior to vancomycin in the treatment of CSSTIs due to MRSA.

Qué dosis utilizamos?



- 1: Clin Pharmacokinet. 2008;47(3):147-52.
 - **Should the Currently Recommended Twice-Daily Dosing Still be Considered the Most Appropriate Regimen for Treating MRSA Ventilator-Associated Pneumonia with Vancomycin?**
 - [Pea F, Viale P.](#)
 - Department of Experimental and Clinical Pathology and Medicine, Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Medical School, University of Udine, Udine, Italy.
 - Methicillin-resistant (methicillin-resistant) *Staphylococcus aureus* causes unacceptably high mortality from ventilator-associated pneumonia, even when appropriate early therapy with vancomycin is administered at a dosage of 15 mg/kg every 12 hours. However, because of the poor penetration of vancomycin in epithelial lining fluid, it is unlikely that this dosing schedule always achieves optimal vancomycin exposure in the lung. Conversely, there is probably enough evidence to suggest that continuous infusion enhances vancomycin efficacy with the standard 30 mg/kg daily dosage, thus avoiding the need to use higher daily dosages that could increase the risk of nephrotoxicity. It is worth noting that in the case of fully susceptible pathogens with a minimum inhibitory concentration (MIC) of ≤ 1 mg/L, the strategy of targeting a steady-state vancomycin concentration of 15 mg/L during continuous infusion may simultaneously enable an area under the plasma concentration-time curve (AUC)/MIC ratio of ≥ 360 , so that both pharmacodynamic efficacy targets may be optimized.
 - PMID: 18307369 [PubMed - in process]

Criterios de monitorización



- **Criterios de monitorización de las concentraciones plasmáticas(4,11)**
- 1. Pacientes con función renal cambiante.
- 2. Pacientes con CMI para el microorganismo aislado altas (> 1 mg/L).
- 3. Pacientes en tratamiento con aminoglucósidos y otros fármacos y situaciones clínicas susceptibles de producir nefrotoxicidad.
- 4. Pacientes sometidos a técnicas de depuración extrarrenal.
- 5. Pacientes geriátricos (> 60 años).
- 6. Pacientes con modificaciones del volumen del fluido extracelular y/o aclaramiento de vancomicina: quemados, adictos a drogas por vía parenteral, pacientes críticos, obesos, neoplasia hematológica.
- 7. Pacientes con infecciones del sistema nervioso central (reciben dosis mayores a las habituales).
- 8. Pacientes neonatos y pediátricos.
- 9. Pacientes con más de 10 días de tratamiento.
- 10. Pacientes con insuficiencia hepática.