

RAFs RATIONALDOKUMENT: VANKOMYCINDOSERING

Produktnamn (företag)	Vancocin (NordMedica)
Deklaration	Antibakteriell glykopeptid
ATC-kod	J01XA01 (parenteral form)
Godkända indikationer	Allvarliga infektioner orsakade av multiresistenta grampositiva bakterier (speciellt meticillinresistenta <i>Staphylococcus aureus</i> , koagulasnegativa stafylokocker eller enterokocker) eller vid överkänslighet mot andra antibakteriella medel

Bakgrund för RAFs utredning: Dosering av vankomycin har diskuterats mycket i internationell litteratur och det har i flera artiklar föreslagits att detta preparat bör ges i högre dos än den konventionella 1 g x 2. Detta måste dock balanseras mot risken för toxicitet vid höga doser. Låggradig vankomycinresistens har dessutom tillkommit som ett kliniskt problem vid behandling av stafylokockinfektioner. Denna typ av resistens kan vara svår att upptäcka med laboratoriernas rutinmetoder, men RAFs metodgrupp har nyligen utarbetat testrekommendationer för svenska laboratorier. I dokumentet redovisas även den kliniska betydelsen av låggradig vankomycinresistens. Den orala formen av vankomycin har inte berörts i denna utredning.

RAFs värdering: Den rekommenderade standarddoseringen för vuxna (<70 år) med normal njurfunktion 1 g x 2 är i många situationer för låg för att nå farmakologisk målkoncentration. Dygndoser på ≥ 4 g har å andra sidan i en studie visat sig vara förknippad med ökad risk för nefrotoxicitet, men betydande bias föreligger i denna studie. Doseringarna 1 g x 3 samt kontinuerlig infusion av vankomycin behöver studeras närmare, men ger nästan optimala farmakologiska målkoncentrationer, utan att dygnsdosen överskrider 4 g. Huvudpoängen med att ge kontinuerlig infusion trots att vankomycin tillhör koncentrationsberoende preparat är att minimera risken för toxicitet, samtidigt som man bibehåller en adekvat AUC.

Behandling av stafylokockinfektioner bör alltid föregås av MIC-bestämning och sannolikt bör doseringen 1 g x 3 (15 mg/kg x 3) väljas oberoende av MIC-värde även om systematiska studier som stöder detta saknas. Kontinuerlig infusion där man snabbt uppnår steady-state koncentration på 20 mg/L är sannolikt det bästa doseringsalternativet. Detta kan åstadkommas genom att ge en bolusdos på 15 mg/kg följt av kontinuerlig infusion 30 mg/kg. Låggradig vankomycinresistens har betydelse för terapieresultat vid stafylokockinfektioner och alla laboratorier bör etablera metoder för att påvisa denna typ av resistens, ffa hos meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Slutligen bör det preciseras att inte alla stafylokockinfektioner kan behandlas framgångsrikt med vankomycin; både lunginfektioner och osteomyeliter kan vara mycket svårbehandlade trots optimerad dosering.

Farmakodynamiska och farmakokinetiska aspekter: För detaljer angående verkningsmekanism och farmakokinetik hänvisas till separat RAF-dokument om vankomycin (<http://www.srga.org/ABSPEC/Rafvan.htm>). Vankomycin har en koncentrationsberoende avdödning av bakterier som bäst beskrivs med parametern fritt (icke-proteinbundet) AUC/MIC, där AUC är area under serumkoncentrationskurvan och MIC är minste koncentration av vankomycin som krävs för att hämma tillväxten av den aktuella bakterien (1). Studier som anger fritt AUC/MIC som viktigaste effektparameter har rapporterat att värdet bör vara > 180 för optimal bakterieavdödning av *S. aureus* stafylokocker, medan motsvarande data saknas för övriga grampositiva bakterier (1-2). Fritt AUC är ungefär 160-220 (beroende på proteinbindningen) när man doserar 1 g x 2, medan man kan förvänta sig ett värde runt 240-300 vid dosering 1 g x 3 (3). I det första fallet kan man teoretiskt behandla bakterier med MIC-värden upp till 1 mg/L, medan doseringen 1 g x 3 i många av fallen (beroende på proteinbindning) tillåter behandling av bakterier med MIC-värden upp till 2 mg/L. En nyligen publicerad studie som använde sig av matematisk modellering konkluderade att man med doseringen 1 g x 3 kom upp i fritt AUC/MIC >180 för 90 % av isolaten med MIC 2 mg/L (3). Vid dosering efter vikt motsvarar detta sannolikt 15 mg/kg x 3 (4). Doseringen vid kontinuerlig infusion bör sannolikt vara en bolusdos vankomycin 15 mg/kg administrerad över 60 min, följt av kontinuerlig infusion 30 mg/kg (5).

Mikrobiologisk aktivitet: Vankomycin har god in vitro aktivitet mot grampositiva kocker, inklusive meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*, koagulasnegativa stafylokocker och enterokocker som saknar vankomycinresistensgener (*vanA*, *vanB*). Stafylokocker utan resistensmekanismer mot vankomycin har MIC-värden mellan 0,5 och 2 mg/L, medan enterokocker utan resistensmekanismer har MIC-värden mellan 0,5 och 4 mg/L (http://www.escmid.org/research_projects/eucast/mic_distribution_of_wild_type_bacteria/). För stafylokocker är det därmed så att man vid behandling av bakterier utan resistensmekanismer med MIC-värden på 2 mg/L uppnår fritt AUC/MIC-kvoter under det optimala värdet på 180, åtminstone med doseringen 1 g x 2.

Vankomycin intermediärt känsliga *S. aureus* (VISA)

Efter justeringen av känslighetsbrytpunkt som den amerikanska brytpunktskommittéen CLSI nyligen genomförde är VISA definitionsmässigt isolat med MIC-värden > 2 och ≤ 8 mg/L. Enligt den europeiska brytpunktskommittéen (EUCAST) finns inte längre någon kategori för intermediär känslighet, utan stammar med MIC ≤ 2 mg/L räknas som känsliga och stammar med MIC > 2 mg/L som resistenta. Referensmetodiken på MIC-bestämning är buljongspädning och diffusionsbaserade metoder kan ge för höga MIC-värden (0,5-1,5 spädningssteg), vilket kan leda till överrapportering av resistens (6). Intermediär känslighet för vankomycin (eller låggradig resistens med europeisk terminologi) definieras som MIC 4-8 mg/L. Denna typ av resistens orsakas av förtjockad cellvägg som försvårar inbindningen av vankomycin och har inte något enkelt genetisk korrelat som överförbar vankomycinresistens (*van*-generna) (7). I en del fall ses så kallad heteroresistens, vilket innebär att en viss andel av bakterierna i infektionshärden har förtjockad cellvägg (hVISA). Även denna form för resistens har visat sig ha klinisk betydelse i form av risk för terapivikt (8) och RAF-M rekommenderar därför att *S. aureus* alltid undersöks för förekomst av heteroresistens mot vankomycin vid behandling med detta preparat ifall MIC-värdet är ≥ 2 mg/L. Metoder för påvisning av hVISA redovisas i RAF-Ms metodbok (<http://www.srga.org/RAFMETOD/BASMET.HTM>). Begreppet "VISA" kan komma att ändras till följd av att dessa isolat nu i själva verket är resistenta enligt europeiska brytpunkter.

Betydelsen av stafylokokker MIC-värde för behandlingsresultat:

Några kliniska studier, varav majoriteten ganska små och/eller retrospektiva, har visat att *S. aureus* med MIC-värden > 1 mg/L (vilket fortfarande räknas som känslighet enligt gällande brytpunkt) svarar sämre på behandling med vankomycin. En sammanfattning av de viktigaste studierna redovisas i tabellen nedan.

Tabell 1. MIC i relation till behandlingsresultat

Studietyyp	Antal patienter	Viktigaste fynd	Referens
Fall-kontroll	MIC \geq 4: n=21 MIC \leq 2: n=42	Mortalitet 63 vs 12 % (OR 12,7)	(9)
Retrospektiv kohort (BSI)	MIC \leq 0,5: n=9 MIC 1-2 : n=21	Succé 56 vs 9,5 % (p=0,01)	(10)
Retrospektiv kohort	MIC=4: n=10 MIC=2: n=15	Mortalitet 40 vs 43 % (NS)	(11)
Retrospektiv kohort (BSI)	MIC>2: n=5 MIC \leq 2: n=48	Mortalitet NS Längre BSI och feber	(12)
Prospektiv kohort (MRSA)	MIC \geq 2: n=51 MIC<2: n=44	Mortalitet 10 vs 24 % (NS)	(13)
Fall-kontroll (MRSA sepsis)	MIC<2: n=322 MIC 2: n=92	MIC \geq 2 mg/L: OR mortalitet 6,4 (1,7-24,3)	(14)
Fall-kontroll	MIC \geq 1,5: n=66 MIC<1,5: n=26	Terapisvikt 36,4 vs 15,4 % (p=0,049)	(15)

Serumkoncentrationsmätningar:

Det har varit vanligt i Sverige att rekommendera att serumkoncentrationen strax innan nästa dos (dalkoncentrationen eller C_{min}) skall vara < 15 mg/L (total serumkoncentration). Med befintliga doseringsscheman hamnar en del patienter på dalkoncentrationer < 10 mg/L. Det är värt att notera att så låga dalkoncentrationer är förknippade med selektion av lågradig vankomycinresistens (2). Baserat på nyare studier förefaller det rimligt att rekommendera att dalkoncentration bör ligga runt 15 mg/L. Samtidigt ökar risken för nefrotoxicitet, troligen vid värden över 20 mg/L. En rimlig kompromiss skulle kunna vara att dalkoncentrationen bör ligga mellan 15 och 20 mg/L (2). Dalkoncentrationen bör mätas strax innan nästa dos i steady-state fasen (i praktiken efter fjärde dos) (2). Det enklaste sättet att åstadkomma korrekt serumkoncentration är genom kontinuerlig infusion.

Nefrotoxicitet och ototoxicitet av vankomycin:

Vid doseringen 1 g x 2 av vankomycin är toxiciteten låg, vilket underbyggs av en rad studier (2). En kontroversiell fråga har däremot varit huruvida nefrotoxicitet blir ett större kliniskt problem vid högre doser. I en kohortstudie undersöktes nefrotoxicitet hos patienter med dygnsdoser på \geq 4 g (n=26) eller < 4 g (n=220) (16). Risken för nefrotoxicitet var 35 % i gruppen med hög dos av vankomycin och 11 % i gruppen med låg vankomycin. Grupperna skilde sig dock åt även i andra avseenden. I gruppen som fick hög dos vankomycin var det högre andel av patienterna som var inlagda på IVA vid behandlingsstart och det var dessutom signifikant flera patienter i denna grupp som även fick aminoglykosider. Gruppen som fick vankomycin i hög dos hade en genomsnittlig dalkoncentration på 18,9 mg/L, medan gruppen med låg dos hade en dalkoncentration på 12,4 mg/L. Den initiala dalkoncentrationen var 18,4 mg/L respektive 9,1 mg/L i de två grupperna. Trots att studien visade tendens till

ökad toxicitet i gruppen som fick hög dos av vankomycin kan allvarlighet av sjukdom och samtidig administration av aminoglykosider vara en alternativ förklaring. En annan studie visade att patienter med höga dalkoncentrationer (15-20 mg/L) hade ökad risk för nefrotoxicitet (13). Grupperna var jämförbara vad gäller APACHE II score, IVA-vård och behandlingens längd, men det är värt att notera att 10/11 patienter som fick nefrotoxicitet i gruppen med höga dalkoncentrationer samtidigt hade fått aminoglykosider. Slutligen, angående kontinuerlig versus intermitterande infusion och nefrotoxicitet har en studie visat att kontinuerlig infusion är förknippad med lägre toxicitet (17), medan en annan inte har visat ett sådant samband (5). Ototoxicitet av vankomycin har i begränsad grad undersökts tidigare, men en fall-kontroll studie av Forouzesi och medarbetare visade att detta kan vara ett problem hos patienter över 53 år. Bland patienter under 53 år observerades ingen ototoxicitet (n=32), medan ototoxicitet observerades hos 11/57 patienter i gruppen \geq 53 år. Långtidsuppföljning utfördes inte i denna studie och det var ingen skillnad i serumkoncentration av vankomycin bland patienter med och utan ototoxicitet – i båda fallen var medelvärdet 19 mg/L.

Konklusion/sammanfattning:

Trots att det finns sparsam klinisk evidens som stöder ändring av doseringsregimen 1 g x 2, finns evidens på att man får terapivikt med vankomycin även med MIC-värden inom det känsliga intervallet. Studier som klart visar att kontinuerlig infusion eller dosering 1 g x 3 (15 mg/kg x 3) skulle kunna förbättra terapieresultat saknas, men ur en farmakologisk synpunkt är det troligt att en förbättrad AUC/MIC-kvot skulle förbättra behandlingsresultat av stammar med måttligt förhöjda MIC-värden, men som fortfarande befinner sig inom känslighetskategorin (i praktiken MIC 2 mg/L). Terapeutisk monitorering bör ffa inrikta sig på att dalkoncentrationen inte bör understiga 15 mg/L, vilket lättast uppnås genom kontinuerlig infusion. Dygnsdosar på \geq 4 g kan möjligen vara förknippade med ökad risk för toxicitet och kan undvikas genom att administrera vankomycin i kontinuerlig infusion (15 mg/kg bolus eller 25-30 mg/kg hos kritiskt sjuka, sedan 30 mg/kg kontinuerlig infusion), eller genom att ge 1 g x 3 (15 mg/kg x 3) (18).

Referenser:

1. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2006 Jan 1;42 Suppl 1:S35-9.
2. 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 Jan 1;66(1):82-98.
3. Kuti JL, Kiffer CR, Mendes CM, Nicolau DP. Pharmacodynamic comparison of linezolid, teicoplanin and vancomycin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci collected from hospitals in Brazil. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Feb;14(2):116-23.
4. Mohammedi I, Descloux E, Argaud L, Le Scanff J, Robert D. Loading dose of vancomycin in critically ill patients: 15 mg/kg is a better choice than 500 mg. *Int J Antimicrob Agents.* 2006 Mar;27(3):259-62.
5. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Sep;45(9):2460-7.
6. Sader HS, Rhomberg PR, Jones RN. Nine-hospital study comparing broth microdilution and Etest method results for vancomycin and daptomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Jul;53(7):3162-5.
7. 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 Feb;49(2):255-60.
8. Howden BP, Johnson PD, Ward PB, Stinear TP, Davies JK. Isolates with low-level vancomycin resistance associated with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Sep;50(9):3039-47.

9. Fridkin SK, Hageman J, McDougal LK, Mohammed J, Jarvis WR, Perl TM, et al. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001. *Clin Infect Dis*. 2003 Feb 15;36(4):429-39.
10. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, Jr., Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2004 Jun;42(6):2398-402.
11. Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, Fuller A, du Cros P, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis*. 2004 Feb 15;38(4):521-8.
12. Charles PG, Ward PB, Johnson PD, Howden BP, Grayson ML. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2004 Feb 1;38(3):448-51.
13. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006 Oct 23;166(19):2138-44.
14. 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 Jan 15;46(2):193-200.
15. Lodise TP, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro BM, et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Sep;52(9):3315-20.
16. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Apr;52(4):1330-6.
17. Boffi El Amari E, Vuagnat A, Stern R, Assal M, Denormandie P, Hoffmeyer P, et al. High versus standard dose vancomycin for osteomyelitis. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(10):712-7.
18. Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Feb;53(2):483-6.