

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ» 2019-2021**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:**

Καθηγητής Ε. Ι. Παπαρέλλης - Μπουρμπούλης

**ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:**

Καθηγητής Σ. Τσιόδρας

**ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**

Καθηγητής Γ. Δημόσιουλος  
Αναπλ. Καθηγητής Μ. Σαμάρκος  
Επικ. Καθηγήτρια Γ. Πουλάκου  
Επικ. Καθηγήτρια Ε. Σαμπατάκου

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Α' ΕΞΑΜΗΝΟΥ  
ΑΘΗΝΑ 2019

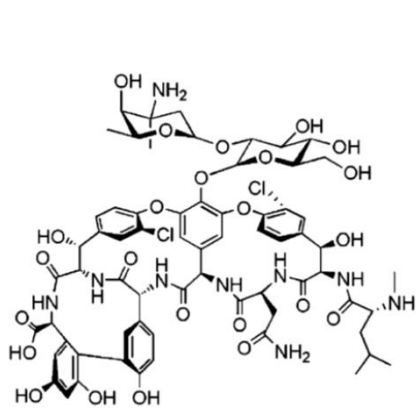
# ΓΛΥΚΟΠΕΠΤΙΔΙΑ

ΠΜΣ «Λοιμώξεις»  
19 Οκτωβρίου 2020

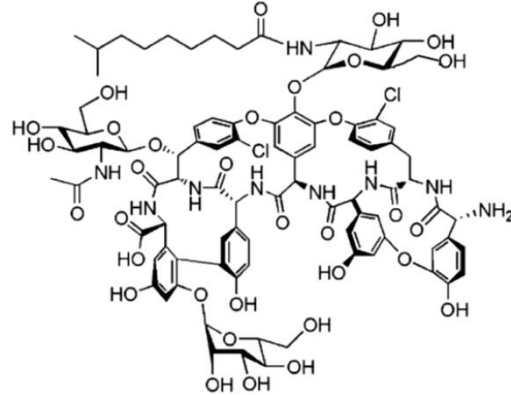
**Μ. Σαμάρκος**

**Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας – Λοιμωξιολογίας  
Α' Παθολογική Κλινική**

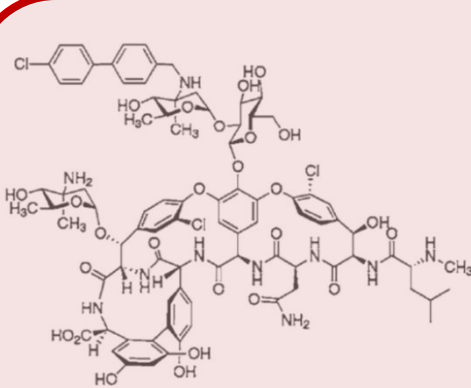
# Γλυκοπεπίδια



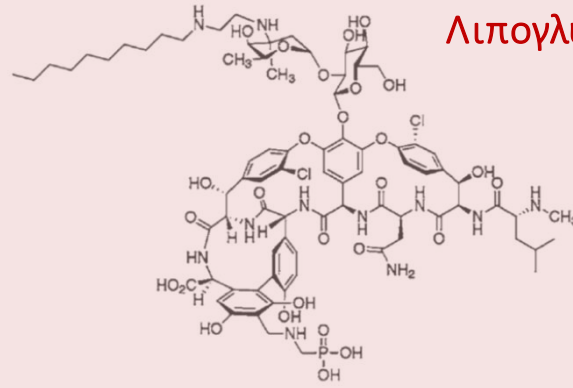
**Vancomycin**



**Teicoplanin (T-A2-2)**

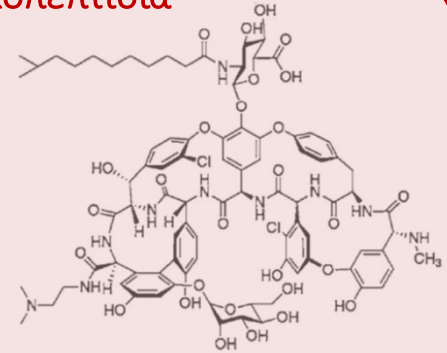


**Oritavancin**



**Telavancin**

## Λιπογλυκοπεπίδια



**Dalbavancin**



ΜΕΡΟΣ Ι

# BANKOMYKINH

# Ιστορία

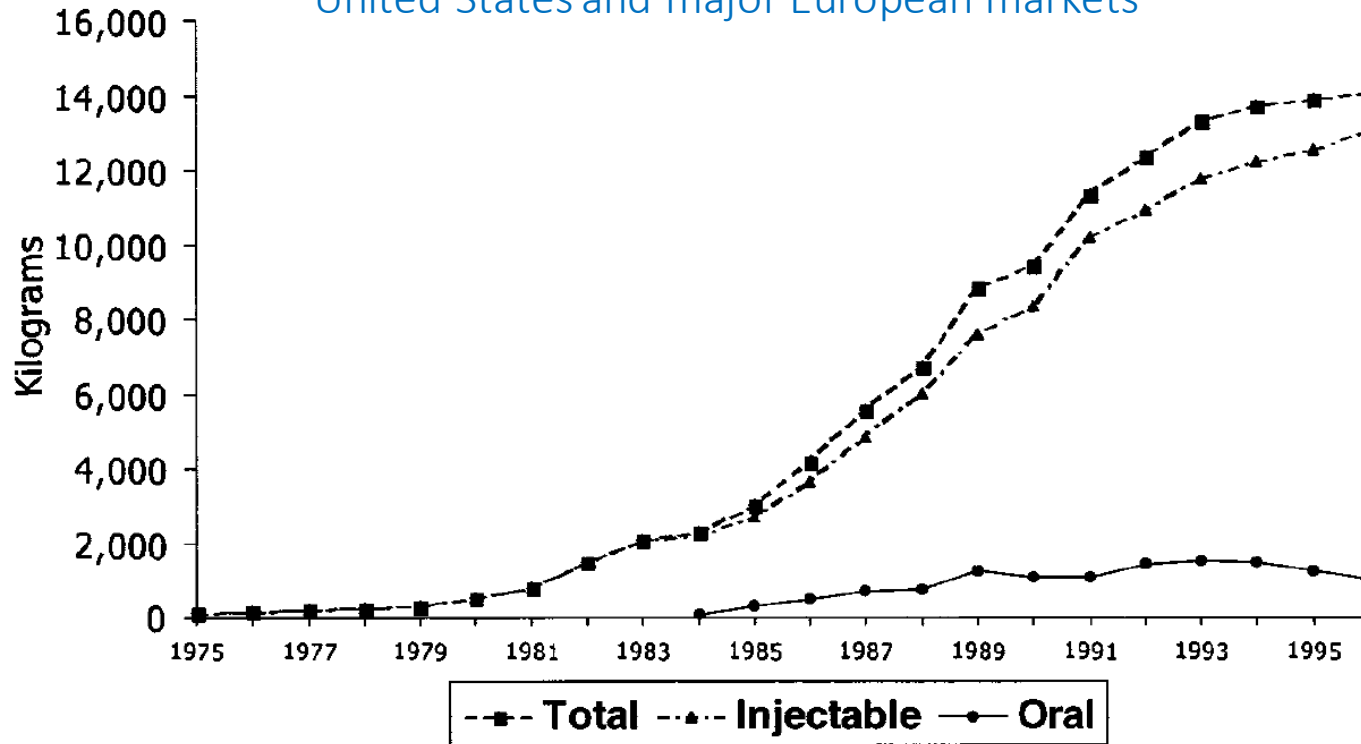


- Απομονώθηκε στα Lilly Research Laboratories, στη δεκαετία του 1950 από το μύκητα *Amycolatopsis orientalis* στη Βόρνεο.
- Εισαγωγή στην κλινική πράξη το 1958 για τη θεραπεία λοιμώξεων από ανθεκτικό στην πενικιλίνη *Staph aureus*
- Τα πρώτα σκευάσματα (865) ήταν ιδιαίτερα τοξικά εξαιτίας μεγάλου ποσοστού προσμίξεων (“Mississippi mud”).
- Με την εισαγωγή των ανθεκτικών στις πενικιλινάσες β-λακταμικών αντιβιοτικών (μεθικιλίνη και κεφαλοθίνη) χρήση της περιορίστηκε σε ασθενείς με αλλεργία στα β-λακταμικά.
- Μετά τη δεκαετία του 1980 η κατανάλωσή της αυξάνεται σταθερά
- Το 40% - 70% της κατανάλωσης βανκομυκίνης θεωρείται ότι δεν έπρεπε να χορηγηθεί!

# Historical Yearly Usage of Vancomycin



Yearly vancomycin usage (all suppliers, all forms) in the United States and major European markets





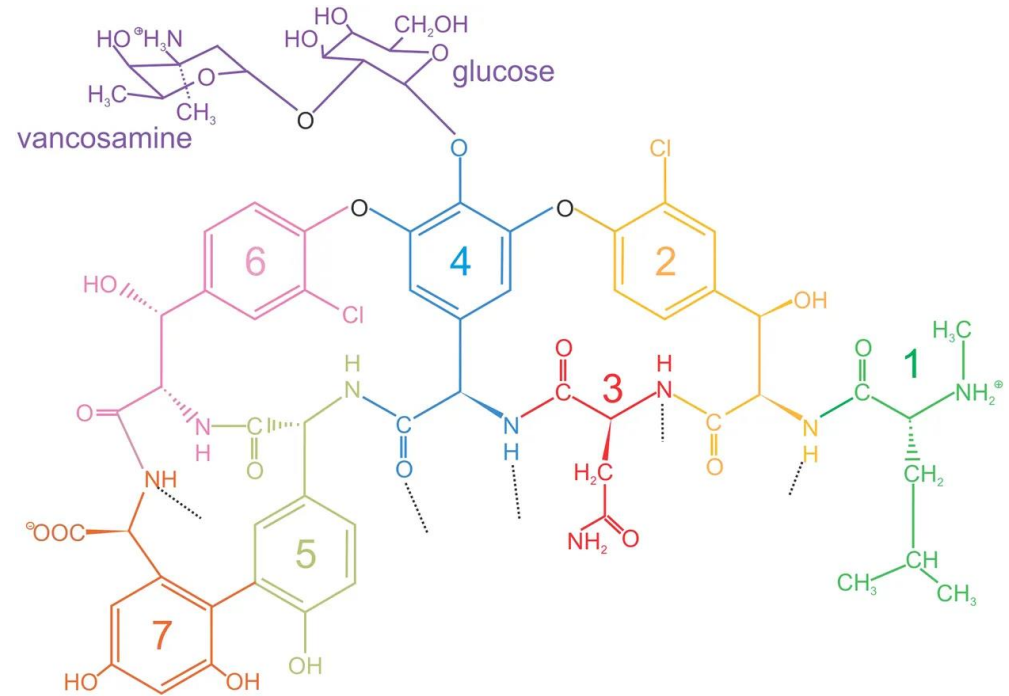
# Δομή

## Μηχανισμός δράσης

# Δομή







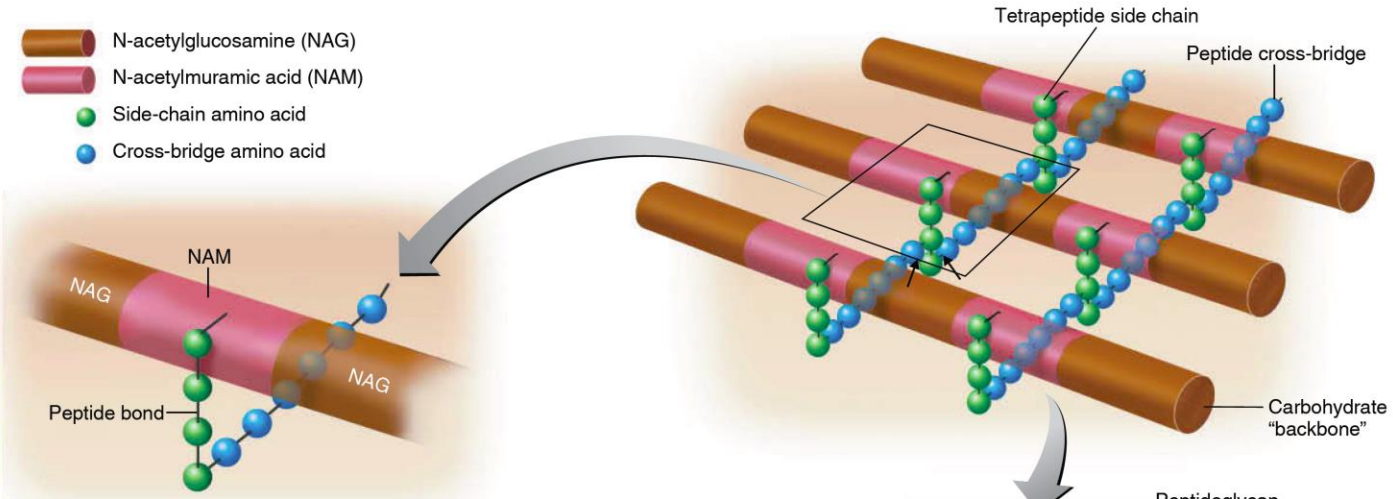
- Σύμπλοκο τρικυκλικό γλυκοπεπτίδιο
  - 7μελής πεπτιδική αλυσίδα που σχηματίζει την τρικυκλική δομή
  - Δισακχαρίτης (βανκοζαμίνη + γλυκόζη)
- Μοριακό βάρος 1485.73 Da
  - Το μεγαλύτερο από κάθε αντιμικροβιακό φάρμακο με την εξαίρεση της τεικοπλανίνης, της δαπτομυκίνης και της τελαβανσίνης.
  - Μεγάλο μόριο: δεν διέρχεται από τις πορίνες → ΔΕΝ δρα έναντι των Gram(-) μικροοργανισμών



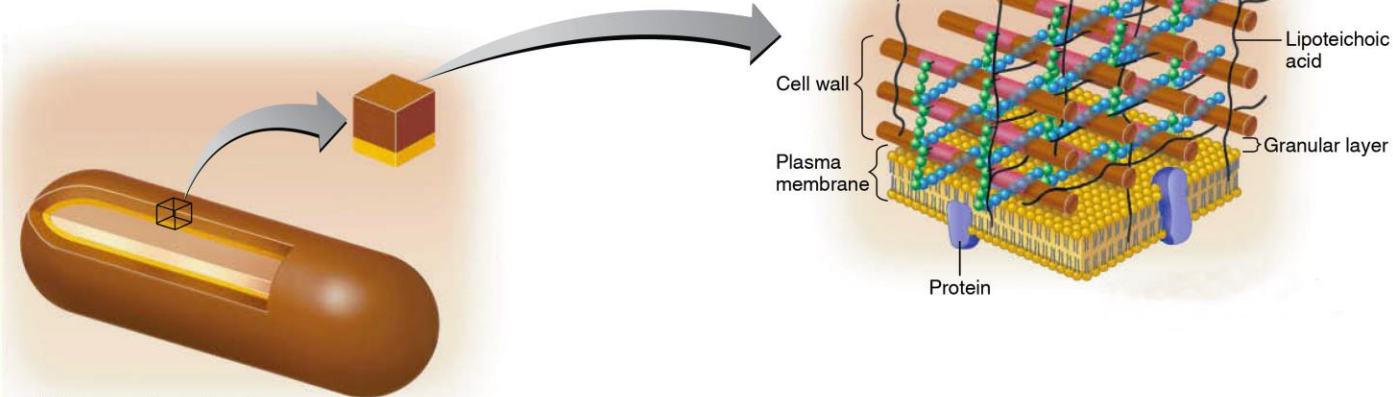
# Το κυτταρικό τοίχωμα των Gram(+)



-  N-acetylglucosamine (NAG)
-  N-acetylmuramic acid (NAM)
-  Side-chain amino acid
-  Cross-bridge amino acid



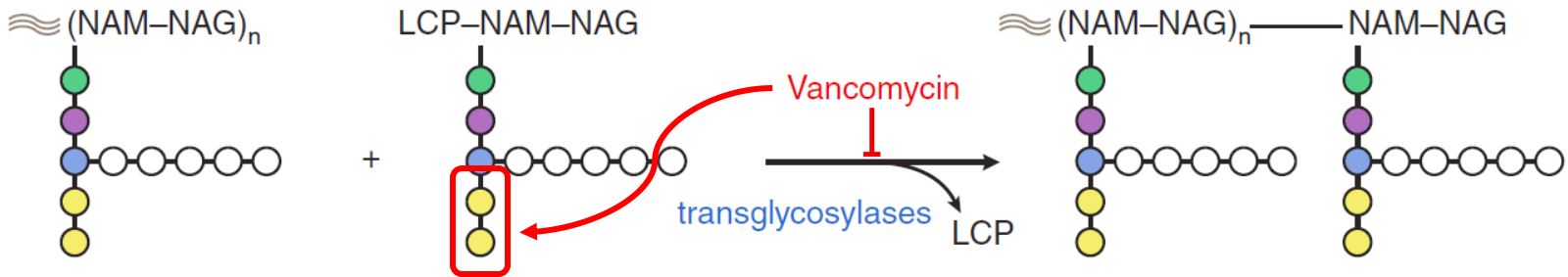
(a) Structure of peptidoglycan in gram-positive bacteria



(b) Gram-positive cell wall



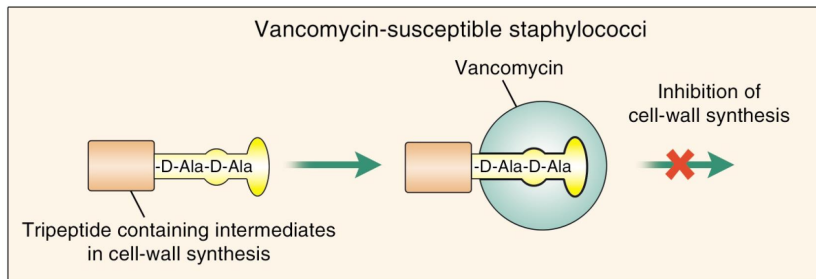
# Μηχανισμός δράσης βανκομυκίνης



## KEY

- L-Alanine
  - D-Glutamate
  - L-Lysine
  - D-Alanine
  - Glycine
- NAM = N-Acetylmuramic acid  
 NAG = N-Acetylglucosamine  
 LCP = Lipid carrier bactoprenol  
 $\approx$  cell wall

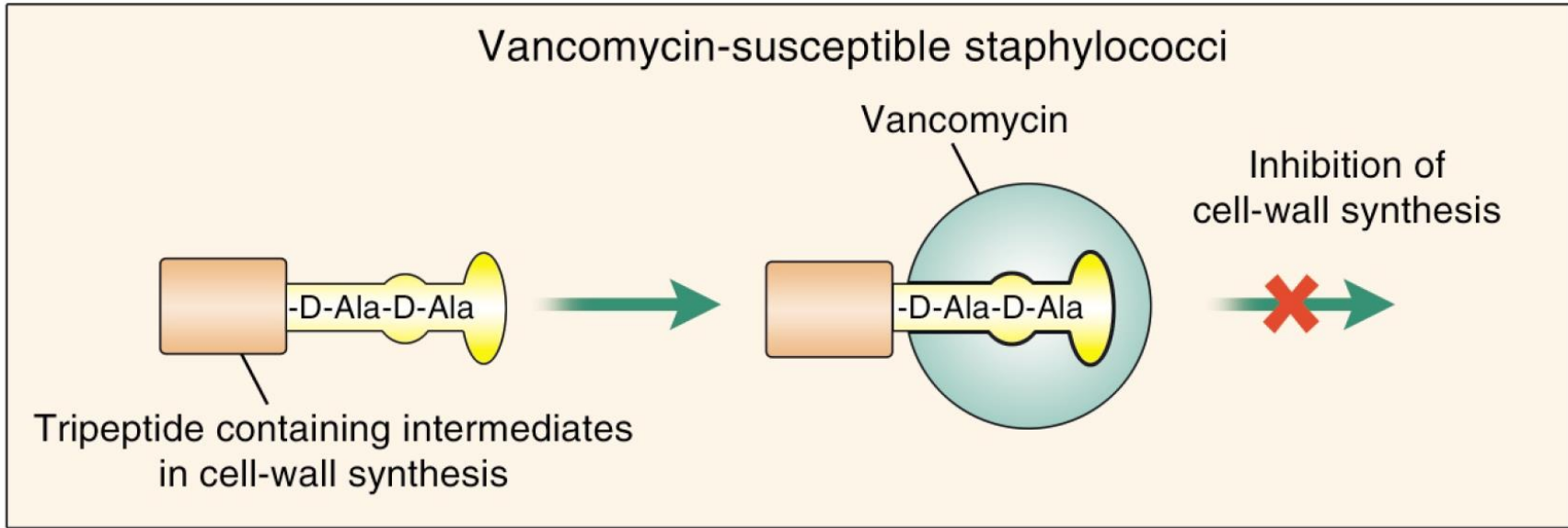
Η Vancomycin συνδέεται με το τελικό D-Ala-D-Ala τμήμα του προδρόμου μορίου του κυτταρικού τοιχώματος (LCP-NAM-NAG) και εμποδίζει την σύνδεσή του με το πολυμερές της πεπτιδογλυκάνης (NAM-NAG)<sub>n</sub>



# Μηχανισμός δράσης βανκομικίνης

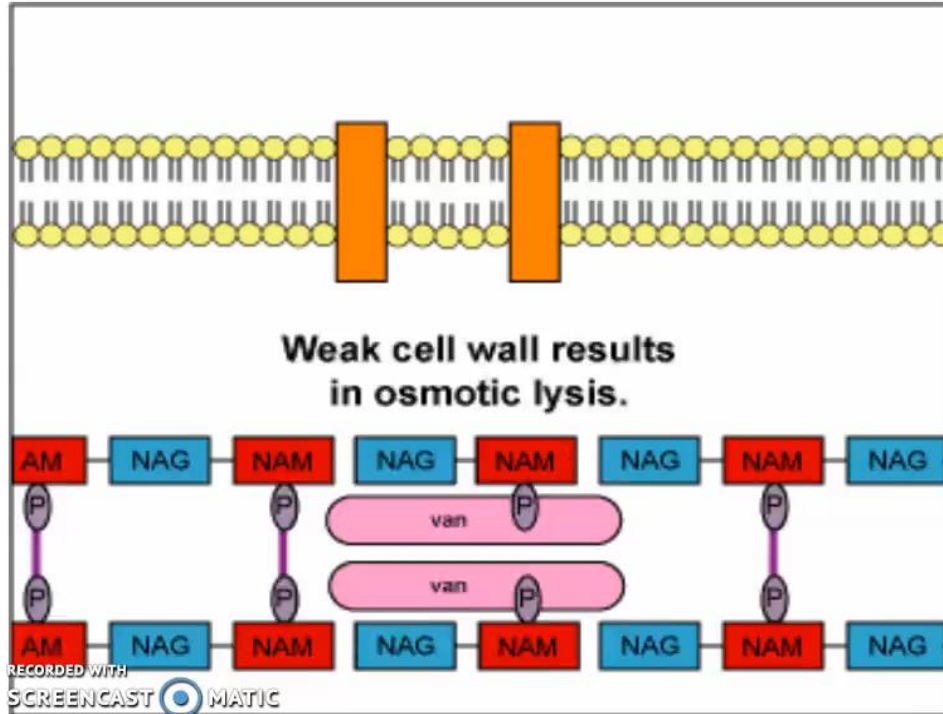


- Συνδέεται με τα καρβοξυτελικά αμινοξέα D-alanine-D-alanine του προδρόμου μορίου της πεπτιδογλυκάνης (UDP-N-acetylmuramyl pentapeptide) στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταροπλασματικής μεμβράνης
- Το πρόδρομο μόριο της πεπτιδογλυκάνης προστίθεται στην υπάρχουσα αλυσο πεπτιδογλυκάνης με τη βοήθεια του ενζύμου τρανσγλυκοζυλάση
- **Η βανκομικίνη αναστέλλει αυτή την αντίδραση, πιθανώς μέσω στερεοχημικής παρεμπόδισης (steric hindrance)**
- Η βανκομικίνη επίσης αναστέλλει τις τρανσπεπτιδάσες και τις καρβοξυπεπτιδάσες που φυσιολογικά συνδέουν γειτονικές αλυσούς πεπτιδογλυκάνης με τις πλευρικές αλυσείς πενταγλυκίνης
- Το τελικό αποτέλεσμα είναι να συντίθεται ένα κυτταρικό τοίχωμα το οποίο στερείται ακαμψίας και το οποίο λύεται από αυτολυσίνες



Η Vancomycin συνδέεται με το τελικό D-Ala-D-Ala τμήμα του προδρόμου μορίου του κυτταρικού τοιχώματος (LCP-NAM-NAG) και εμποδίζει την σύνδεσή του με το πολυμερές της πεπτιδογλυκάνης (NAM-NAG)<sub>n</sub>

# Μηχανισμός δράσης βανκομικίνης





Φαρμακοκινητική  
Φαρμακοδυναμική

# Οδοί χορήγησης



- Συνήθως χορηγείται ενδοφλέβια χορήγηση για τη θεραπεία συστηματικών λοιμώξεων από ευαίσθητους μικροοργανισμούς
- Χορηγείται επίσης από του στόματος και ενδοπεριτοναϊκά.
  - Σε ασθενείς με κολίτιδα από *C. difficile* και εικόνα ειλεού μπορεί να χορηγηθεί με υποκλυσμό.
- Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί επίσης να χορηγηθεί ενδοκοιλιακά (στον εγκέφαλο), ενδορραχιαία και ενδοϋαλοειδικά.

# Βανκομυκίνη από του στόματος



- Από του στόματος χορήγηση: υψηλές συγκεντρώσεις στα κόπρανα ( $1406 \pm 1164$   $\mu\text{g/g}$  κοπράνων)
  - Απορροφάται ελάχιστα προς τη συστηματική κυκλοφορία
  - Βιοδιαθεσιμότητα  $<10\%$
- Σε ασθενείς με λοίμωξη από *C. difficile* και χρόνια νεφρική νόσο, μπορεί να επιτευχθούν ανιχνεύσιμα επίπεδα στο αίμα μετά από χορήγηση από του στόματος
  - Συνήθως συμβαίνει όταν χορηγείται σε υψηλές δόσεις (500 mg q6h)
  - Σε σειρά 57 ασθενών με λοίμωξη από *C. difficile* που ελάμβαναν βανκομυκίνη 125 mg q6h, μόνο ένας είχε ανιχνεύσιμα επίπεδα (6,7  $\mu\text{g/ml}$ )
  - Red-man syndrome σε ασθενή που ελάμβανε βανκομυκίνη από του στόματος

# Άλλες οδοί χορήγηση βανκομυκίνης



- Ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση βανκομυκίνης: Ενδείκνυται σε ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση με περιτονίτιδα.
- Η βανκομυκίνη απορροφάται σχετικά καλά διαμέσου του περιτόναιου που φλεγμαίνει.
  - Η συστηματική απορρόφηση 54-65% της δόσης εντός 6 ωρών
  - Μπορεί να επιτευχθούν θεραπευτικές συγκεντρώσεις στον ορό
- Η ενδοκοιλιακή, ενδορραχιαία ή η ενδοϋαλοειδική χορήγηση βανκομυκίνης γίνεται σε μικρές δόσεις και δεν μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά επίπεδα στον ορό.



# Κατανομή I



- Μετά από παρεντερική χορήγηση κατανέμεται ευρέως στους ιστούς και τα σωματικά υγρά
  - Σε υγιείς εθελοντές η συγκέντρωση βανκομυκίνης στον ορό 2 ώρες μετά τη χορήγηση 0,5 και 1 g ήταν 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  και 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  αντίστοιχα
  - Ικανοποιητικά επίπεδα επιτυγχάνονται στο περικαρδιακό, πλευριτικό, ασκитικό και αρθρικό υγρό
- Φαρμακοκινητική 2-3 διαμερισμάτων
  - Βραχεία φάση κατανομής (7 min)
  - Ενδιάμεση φάση μείωσης επιπέδων ορού (30-90 min)
  - Φάση απομάκρυνσης (3-11 ώρες, μέσος όρος 6 ώρες) σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία
- Κατανομή στο ΚΝΣ
  - Αν δεν υπάρχει φλεγμονή στις μήνιγγες δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.
  - Με φλεγμαίνουσες μήνιγγες, μετά από υψηλές δόσεις φαρμάκου (15 mg/kg q8h), επιτυγχάνονται στο ΕΝΥ συγκεντρώσεις 7-15% του ορού.

# Κατανομή II



- Κατανομή στον πνεύμονα
  - Επίπεδα στο ELF: 16% του ορού
  - Επίπεδα στον πνευμονικό ιστό 20-30% του ορού
  - Ασθενείς με πνευμονία από MRSA: ελάχιστη συγκέντρωση ορού >20 µg/ml ήταν απαραίτητη για να είναι ανιχνεύσιμα τα επίπεδα βανκομυκίνης στον πνεύμονα.
- Εισέρχεται ελάχιστα στο υαλοειδές υγρό του οφθαλμού
- Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, τα επίπεδα βανκομυκίνης στο στέρνο ήταν 10,4 µg/g, μία ώρα μετά τη χορήγηση 15 mg/kg
- Ικανοποιητικά επίπεδα στο σπογγώδες αλλά όχι στο φλοιώδες οστό
  - Τα επίπεδα ήταν υψηλότερα όταν υπήρχε τοπική φλεγμονή
- Σε διαβητικούς ασθενείς τα επίπεδα στους μαλακούς ιστούς είναι σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με μη διαβητικούς ασθενείς

TABLE  
145-2

## Vancomycin Penetration into Various Human Body Fluids and Tissues Following Intravenous Administration

Body Fluid Or Tissue	Patient Description	N	Tissue Or Fluid Concentration Range (Mean), mg/L	Concomitant Serum Concentration Range (Mean), mg/L	% Tissue Or Fluid Penetration
Cerebrospinal fluid <sup>7</sup>	Adults receiving ventriculoperitoneal shunts for hydrocephalus	25	0.1–1.5 (0.9)	9.1–38.7 (22.3)	4.6
Cerebrospinal fluid <sup>8</sup>	Hemodialysis adults with proved or suspected central nervous system infection	3*	<0.5–1.54 (0.92)	8.8–24.0 (15.8)	5.9
Cerebrospinal fluid <sup>9</sup>	Premature infants	3	2.2–5.6	–	26–68
Heart valve <sup>10</sup>	Adults undergoing open heart surgery	33	0–2h post-dose: 4.2 5–6h post-dose: 2.3	28.9 4.4	14.5 52.3
Pleural fluid <sup>11</sup>	Critically ill, ventilated patients	14	0.4–8.1 (4.5)	9–37.4 (24)	~18.8
Lung tissue <sup>12</sup>	Adults with normal kidney and liver function undergoing thoracotomy	26	6.9–40.6	2.4–9.6	24–41
Mammary tissue <sup>13</sup> Capsular tissue Pericapsular tissue	Adult women undergoing reconstructive surgery	24	2.0–7.7 (4.6) 2.3–18.1 (6.4)	3.1–38.8 (14.0)	58 74
Peritoneal dialysis fluid <sup>14</sup>	Adults with peritonitis and on chronic intermittent peritoneal dialysis	6	Undetectable to 22.5	–	0–96 (mean, 27)

% Penetration = fluid or tissue vancomycin concentration/serum vancomycin concentration × 100.

\*Two cerebrospinal fluid (CSF) and two serum samples obtained during each episode of meningitis.

# Μεταβολισμός και απέκκριση



- 70-90% της βανκομυκίνης αποβάλλεται ακέραια στα ούρα με σπειραματική διήθηση
- Η κάθαρση της βανκομυκίνης αυξάνεται ανάλογα με την κάθαρση της κρεατινίνης (ClCr)
- Βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ασθενείς με εγκαύματα, αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς και ηλικιωμένοι έχουν διαταραγμένη κάθαρση βανκομυκίνης
- Απεκκρίνεται στη χολή αλλά δεν επιτυγχάνει υψηλές συγκεντρώσεις

# Ασθενείς υπό θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης



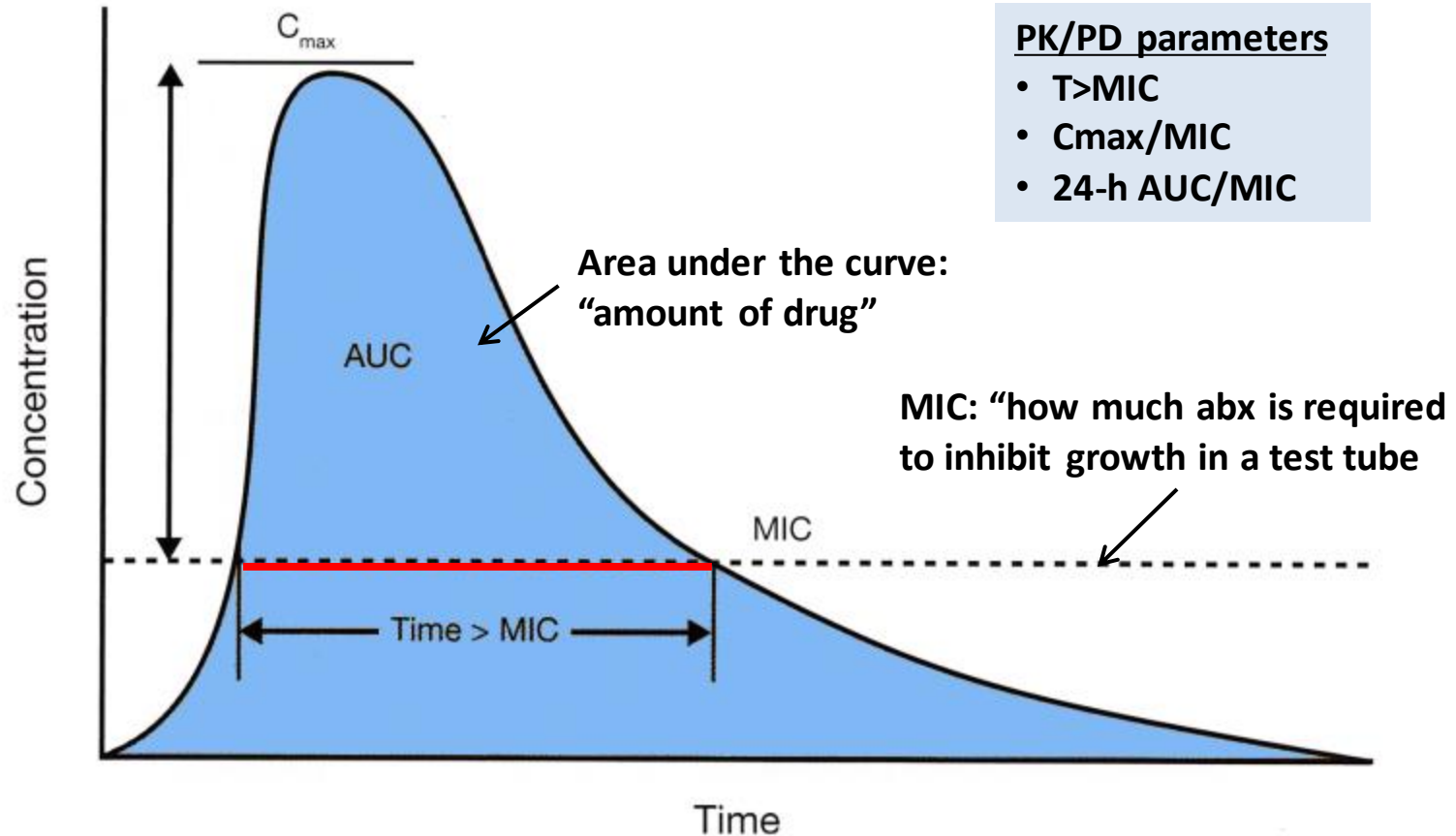
- Η κάθαρση της βανκομυκίνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση διαφέρει ανάλογα με το είδος της μεμβράνης και τον τύπο της αιμοκάθαρσης (διαλείπουσα ή συνεχής)
- Για να προσδιοριστεί η κατάλληλη δόση βανκομυκίνης σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση πρέπει να γνωρίζουμε τον τύπο της μεμβράνης που χρησιμοποιείται:
  - Όταν χρησιμοποιούνται οι σύγχρονες μεμβράνες υψηλής ροής ή αποτελεσματικότητας (όπως polysulfone, polyacrylonitrile & polymethylmethacrylate), υπολογίζεται ότι καθαίρεται το 40-50% της βανκομυκίνης.
  - Η βανκομυκίνη δεν καθαίρεται με τις μεμβράνες χαμηλής ροής (Low-flux), οι οποίες όμως δεν χρησιμοποιούνται ευρέως
- Η κάθαρση της βανκομυκίνης είναι αυξημένη σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη που υποβάλλονται σε συνεχή θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (CRRT) όπως η συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιήθηση (CVVH) ή συνεχή φλεβο-φλεβική αιμοκάθαρση (CVVHD). Ο βαθμός αύξησης εξαρτάται από λειτουργικούς παράγοντες (τύπος φίλτρου, ταχύτητα ροής)
- Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή περιτοναϊκή κάθαρση, η μικρή αλλά συνεχής απώλεια φαρμάκου οδηγεί σε μείωση του χρόνου ημιζωής της βανκομυκίνης.

# Φαρμακοκινητικές παράμετροι



- Όγκος κατανομής ( $V_d$ ): 400-900 ml/kg
- Πρωτεϊνοσύνδεση: 30-55%
- Χρόνος ημιζωής: 4-6 ώρες
  - Σημαντικά μεγαλύτερος σε άτομα >65 ετών: ~12 ώρες
- $C_{max}$ : 20-50  $\mu\text{g/ml}$  (μετά τη χορήγηση μιας δόσης 1 gr IV)
- $C_{min}$ : 10  $\mu\text{g/ml}$  (μετά τη χορήγηση μιας δόσης 1 gr IV)

# PK/PD predictors of efficacy



# Φαρμακοδυναμική



- Η βανκομυκίνη έχει βακτηριοκτόνο δράση σε συγκεντρώσεις 4-5X MIC.
  - Μεγαλύτερες συγκεντρώσεις δεν αυξάνουν τη βακτηριοκτόνο δράση του φαρμάκου
- Φαρμακοδυναμική παράμετρος αποτελεσματικότητας:
  - 24-h AUC/MIC>400
  - Πνευμονία από MRSA: 24-h AUC/MIC>400 σχετιζόταν με καλύτερη κλινική έκβαση και ταχύτερη μικροβιολογική ίαση
  - Ασθενείς με βακτηριαμία από MRSA που έλαβαν βανκομυκίνη και δεν πέτυχαν AUC/MIC>421 είχαν σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα θεραπευτικής αποτυχίας (61% vs. 49%, P=.038)
  - Σε ενδοκαρδίτιδα από MRSA ορισμένοι συνιστούν στόχο AUC/MIC>600



# Πρέπει να χρησιμοποιούμε τα δεδομένα PK/PD;



- Προσδιορισμός MIC: Broth microdilution (BMD) vs Etest
  - Το Etest υπερεκτιμά την MIC ενώ τα αυτόματα συστήματα την υποεκτιμούν
- Η MIC στην καθημερινή πράξη γίνεται συνήθως με Etest, ενώ τα δεδομένα για τη σημασία του AUC/MIC προέρχονται από μελέτες με broth microdilution
- Ο προσδιορισμός της AUC είναι δύσκολο να γίνει στην κλινική πράξη
  - Υπάρχει λογισμικό και νομογράμματα υπολογισμού της AUC αλλά δεν είναι επικυρωμένα
- Χρησιμοποιούνται τα ελάχιστα επίπεδα (trough levels) σαν ένας έμμεσος δείκτης της AUC –
- Δεν έχουμε πολλά δεδομένα που να τεκμηριώνουν ισχυρά το κλινικό όφελος από τη χρήση των δεδομένων PK/PD.

Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline 2020



**ΣΥΝΙΣΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ  
ΤΟΥ AUC/MIC**

29th **ECCMID** EUROPEAN CONGRESS OF  
CLINICAL MICROBIOLOGY  
AND INFECTIOUS DISEASES



**Amsterdam, Netherlands**  
13 – 16 April 2019

**PRO**

**Optimised dosing according to  
PK/PD principles in patients -  
does it improve the efficacy of  
antibiotics?**

Jason A Roberts B Pharm (Hons), PhD, FSHP  
*Professor of Medicine and Pharmacy*  
UQ Centre for Clinical Research & Centre for Translational Anti-infective  
Pharmacodynamics, The University of Queensland, Australia  
Royal Brisbane and Women's Hospital, Australia  
j.roberts2@uq.edu.au  
@jasonroberts\_pk



UMC Utrecht

**CON**

**Optimised dosing according to PK/PD principles in  
patients - does it improve the efficacy of antibiotics?**

Marc Bonten  
University Medical Center Utrecht/RIVM

@MarcBonten  
<https://reflectionsipc.com>

 University Medical Center Utrecht



Αντοχή στη βανκομυκίνη

# Αντοχή στη βανκομυκίνη



- Η αντοχή στη βανκομυκίνη περιγράφηκε πρώτη φορά το 1983 σε στελέχη *Staph epidermidis*.
  - Περίπου 25 έτη μετά την εισαγωγή της στην κλινική πράξη.
- Τα πρώτα στελέχη *Enterococcus spp* με αντοχή στη βανκομυκίνη αναφέρθηκαν το 1988
- Το πρώτο στέλεχος *Staph aureus* με μειωμένη ευαισθησία στη βανκομυκίνη (Intermediate – VISA) περιγράφηκε το 1997.
  - Όμως υπάρχει το φαινόμενο της ετεροαντοχής και της αύξησης της MIC (MIC creep)
- Παρά τη μακροχρόνια και εκτεταμένη χρήση της το φαινόμενο της αντοχής στη βανκομυκίνη είναι σπάνιο σε στελέχη *Staph aureus*, ωστόσο είναι συχνό σε *Enterococcus spp*.
  - Vancomycin-resistant enterococci: WHO critical priority pathogen !

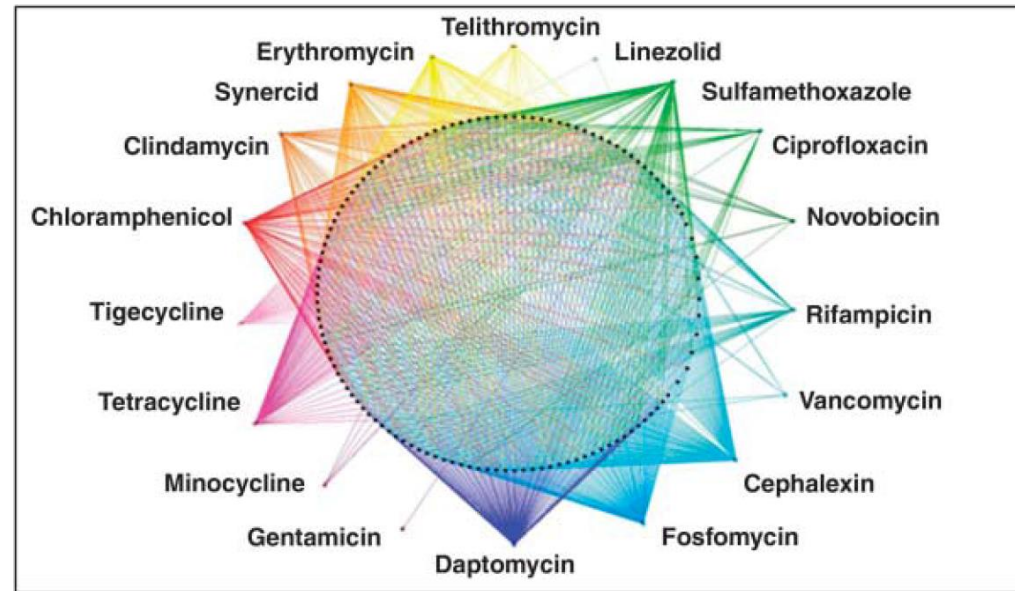


Antibiotic	Percentage of Isolates Resistant (%)
Cephalexin	92.1
Chloramphenicol	41.3
<b>Ciprofloxacin</b>	<b>10.8</b>
Clindamycin	22.3
<b>Daptomycin</b>	<b>100.0</b>
Erythromycin	26.7
Fosfomicin	99.8
Gentamicin	0.2
Linezolid	0.4
Minocycline	1.7
Neomycin	0.0
Novobiocin	2.5
Rifampicin	10.2
Streptomycin	0.0
<b>Sulfamethoxazole</b>	<b>78.5</b>
Synercid	61.3
Telithromycin	17.3
Tetracycline	59.6
Tigecycline	29.0
Trimethoprim	99.6
Vancomycin	1.3

# Sampling the Antibiotic Resistome

Vanessa M. D'Costa,<sup>1</sup> Katherine M. McGrann,<sup>1</sup> Donald W. Hughes,<sup>2</sup> Gerard D. Wright<sup>1\*</sup>

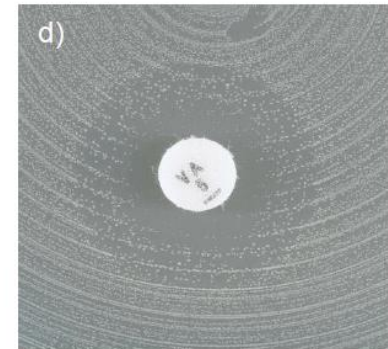
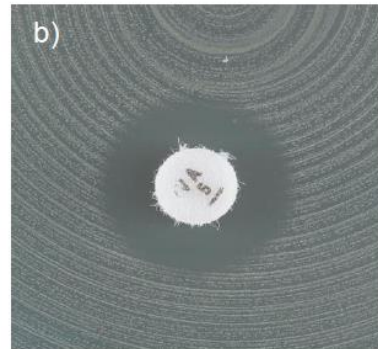
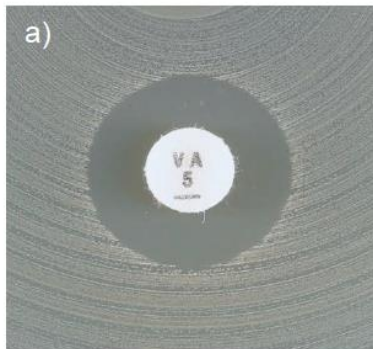
## Φαινοτυπική πυκνότητα των profile αντοχής



# Αντοχή στη βανκομυκίνη - Εντερόκοκκοι



	Susceptible	Intermediate	Resistant
EUCAST V9.0, 2019	$\leq 4$ mcg/mL	N/A	$> 4$ mcg/mL
CLSI M100-ED29, 2019	$\leq 4$ mcg/mL	8 - 16 mcg/mL	$\geq 32$ mcg/mL



Examples of inhibition zones for *Enterococcus* spp. with vancomycin.

a) Sharp zone edge and zone diameter  $\geq 12$  mm. Report susceptible.

b-d) Fuzzy zone edge or colonies within zone. Perform confirmatory testing with PCR or report resistant even if the zone diameter  $\geq 12$  mm.

# Vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*



## Surveillance Atlas of Infectious Diseases

Antimicrobial resistance

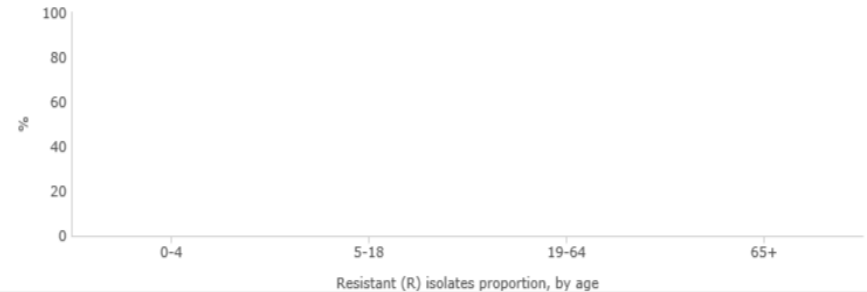
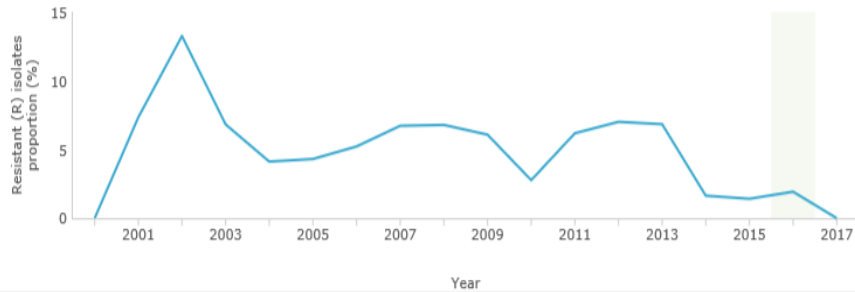
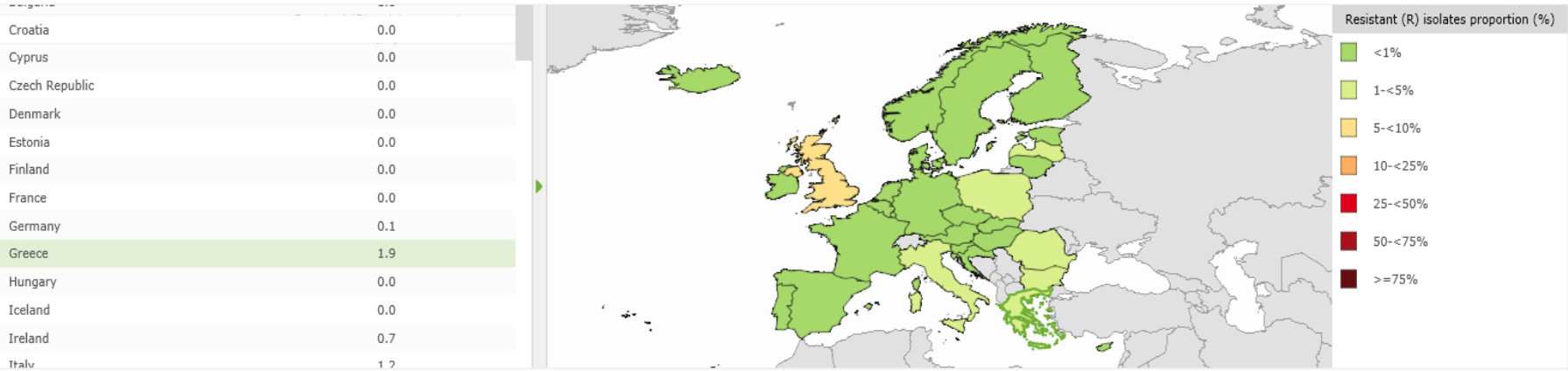
Enterococcus faecalis

Vancomycin

Resistant (R) isolates proportion



2016



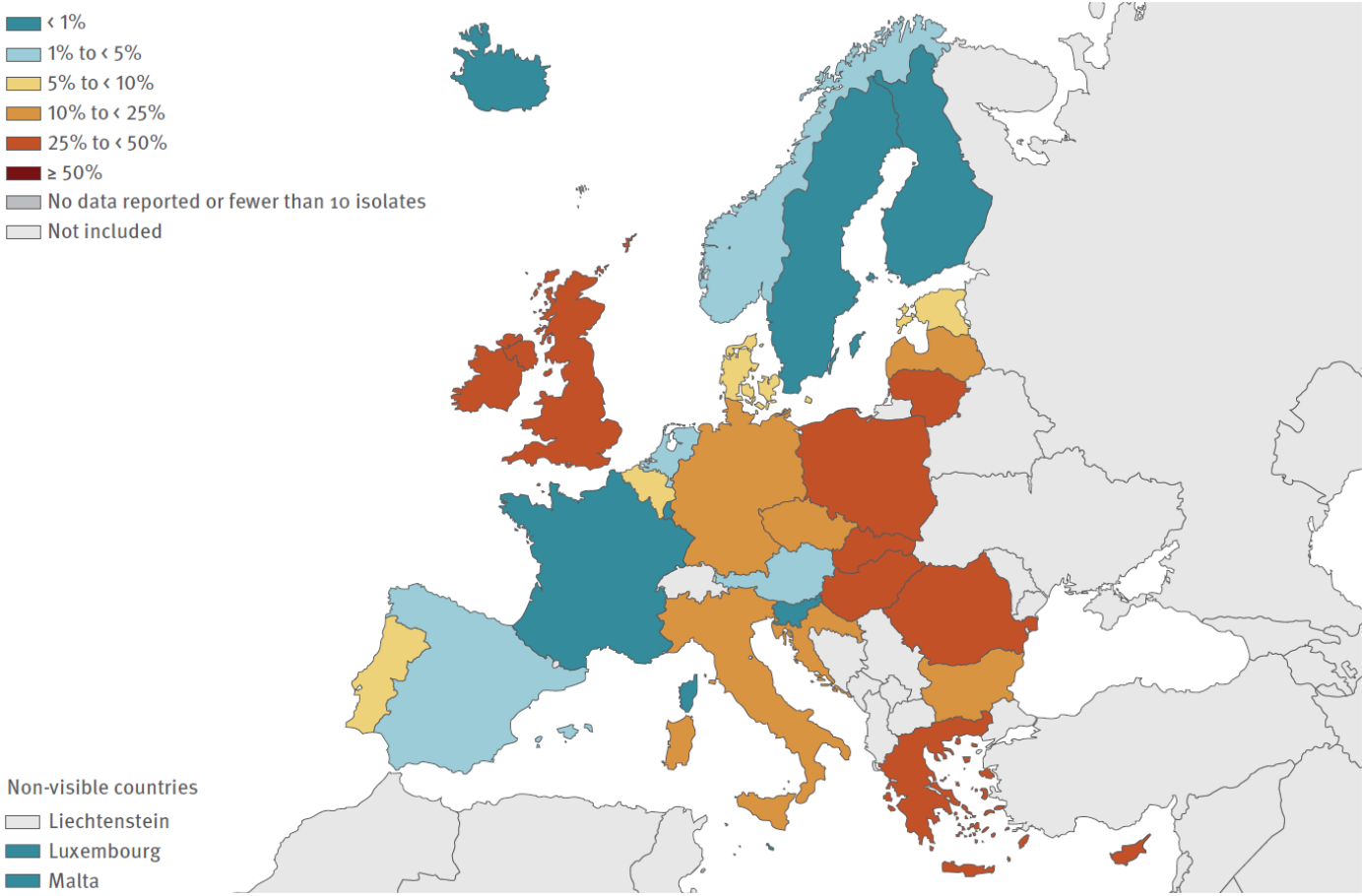
Greece



# Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*



**Figure 3.27.** *Enterococcus faecium*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to vancomycin, by country, EU/EEA countries, 2017





# Μηχανισμοί αντοχής εντεροκόκκων στη βανκομυκίνη



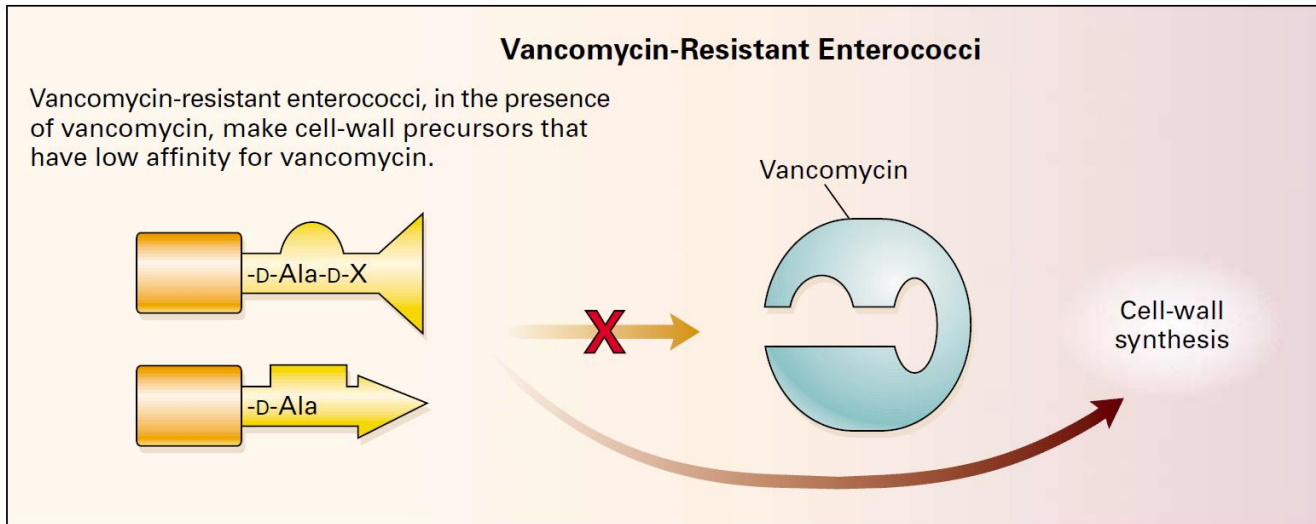
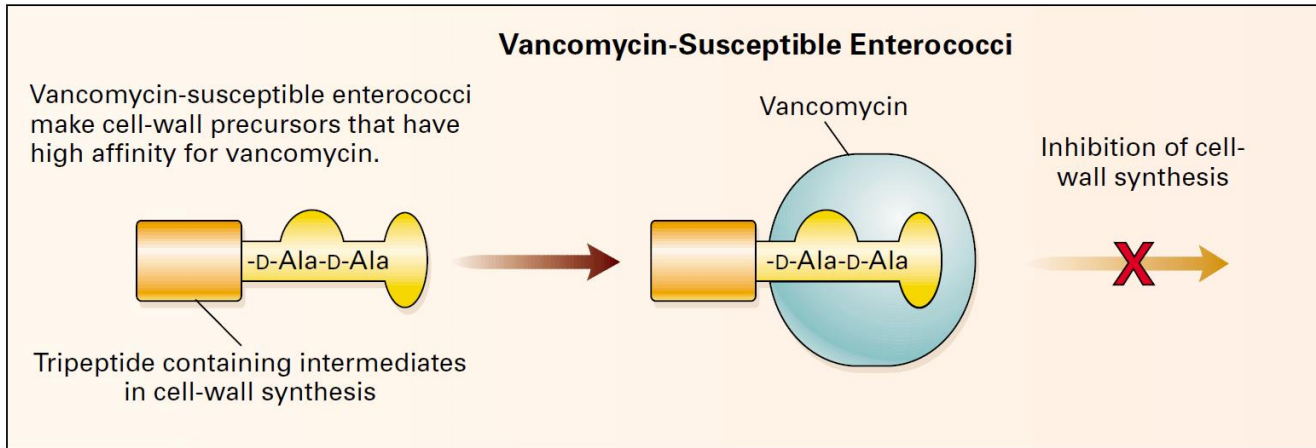
- Φαινοτυπική και γονοτυπική ετερογένεια μεταξύ των στελεχών VRE
- Χαμηλού βαθμού (low-level) αντοχή: *E. gallinarum* and *E. casseliflavus*
  - MIC=8-16 mcg/mL (CLSI: Intermediate, EUCAST: Resistant)
  - Συστοιχία χρωσωμιακών γονιδίων που κωδικοποιούν μια D-alanyl:D-serine ligase με αποτέλεσμα σύνθεση πρόδρομης πεπτιδογλυκάνης με τελικό αμινοξύ τη σερίνη
  - Η αντοχή είναι χαμηλού βαθμού γιατί η βανκομυκίνη διατηρεί ένα βαθμό συνάφειας (affinity) με το τελικό διπεπτίδιο D-Ala:D-Ser

# Μηχανισμοί αντοχής εντεροκόκκων στη βανκομυκίνη

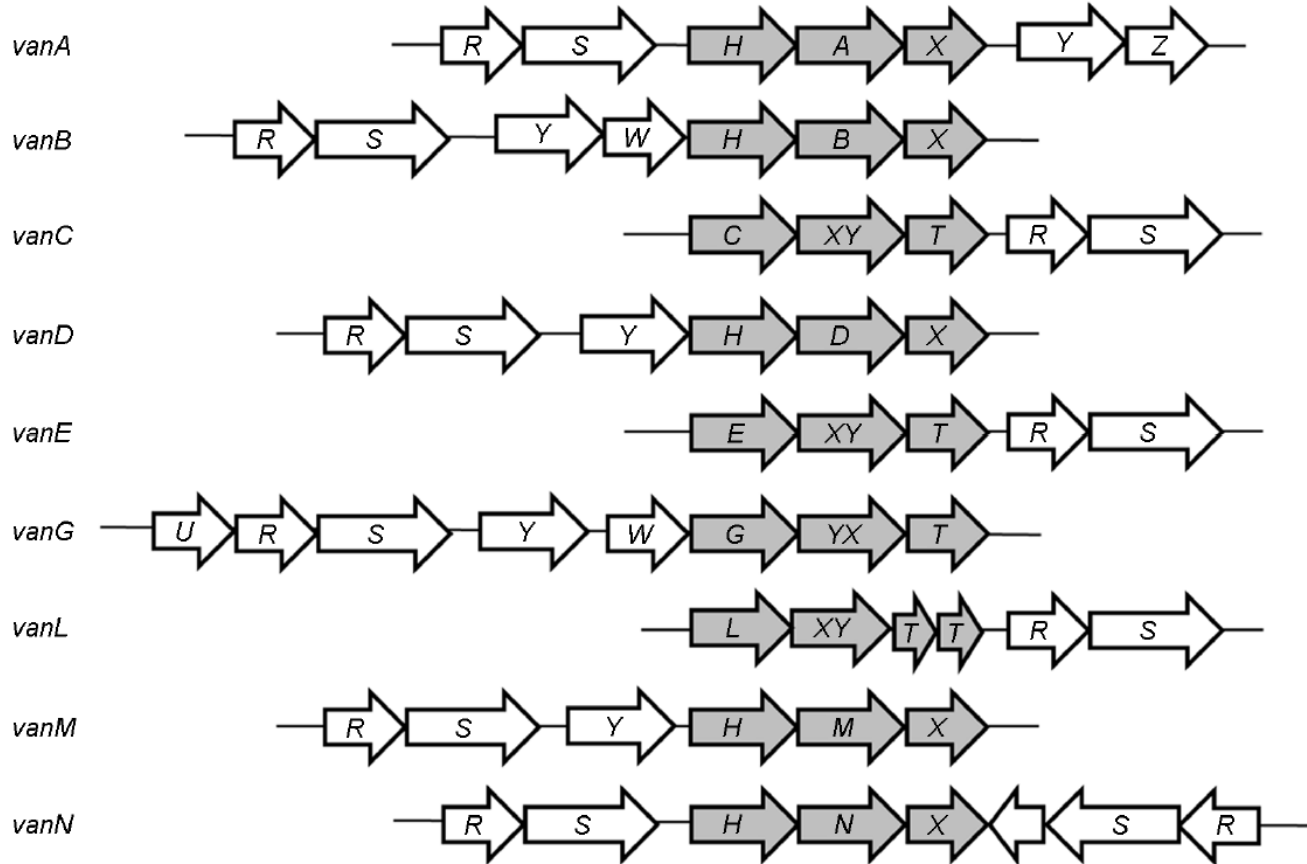


- Υψηλού βαθμού (high-level) αντοχή: *E. faecalis*, *E. faecium*, MIC>64 mcg/mL.
- Οφείλεται σε συστοιχίες γονιδίων (χρωμοσωμιακά και πλασμιδιακά) → αύξηση MIC μέχρι 1000x
  - Αλλαγή του τελικού διπεπτιδίου σε D-Ala:D-Lac με το οποίο η βανκομυκίνη έχει πολύ χαμηλή συνάφεια
  - «Διάσπαση» του διπεπτιδίου D-Ala:D-Ala
- Φαινότυπος VanA (γονίδια *van R, S, H, A, X, Y, Z*): συχνότερος φαινότυπος, αντοχή σε βανκομυκίνη και τεικοπλανίνη
- Φαινότυπος VanB: ευαίσθησία στην τεϊκοπλανίνη

# Μηχανισμοί αντοχής εντεροκόκκων στη βανκομυκίνη



# Οργάνωση των γονιδιακών συστοιχιών αντοχής στη βανκομικίνη



# Phenotypes of vancomycin-resistant enterococci (VRE)



Phenotype	Ending of PG	MIC vancomycin	MIC teicoplanin	Transferability	Species
VanA	D-Ala-D-Lac	64 to 1000	16 to 512	YES	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. durans</i> , <i>E. hirae</i> , <i>E. gallinarum</i> , <i>E. casseliflavus</i> , <i>E. raffinosus</i> , <i>E. avium</i> , <i>E. mundtii</i>
VanB	D-Ala-D-Lac	4 to 32	0.5 to 1	YES	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. durans</i> , <i>E. gallinarum</i>
<b>VanC</b>	<b>D-Ala-D-Ser</b>	<b>8 to 32</b>	<b>0.5 to 1</b>	<b>NO</b>	<b><i>E. gallinarum</i>, <i>E. casseliflavus</i></b>
VanD	D-Ala-D-Lac	64 to 128	4 to 64	NO	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. raffinosus</i>
<b>VanE</b>	<b>D-Ala-D-Ser</b>	<b>8 to 32</b>	<b>0.5 to 1</b>	<b>NO</b>	<b><i>E. faecalis</i></b>
<b>VanG</b>	<b>D-Ala-D-Ser</b>	<b>8 to 16</b>	<b>0.5 to 1</b>	<b>YES</b>	<b><i>E. faecalis</i></b>
<b>VanL</b>	<b>D-Ala-D-Ser<sup>¶</sup></b>	<b>8</b>	<b>0.5</b>	<b>NO</b>	<b><i>E. faecalis</i></b>
VanM	D-Ala-D-Lac <sup>¶</sup>	>256	64 to >256	YES	<i>E. faecium</i>
<b>VanN</b>	<b>D-Ala-D-Ser<sup>¶</sup></b>	<b>8</b>	<b>0.5</b>	<b>YES</b>	<b><i>E. faecium</i></b>

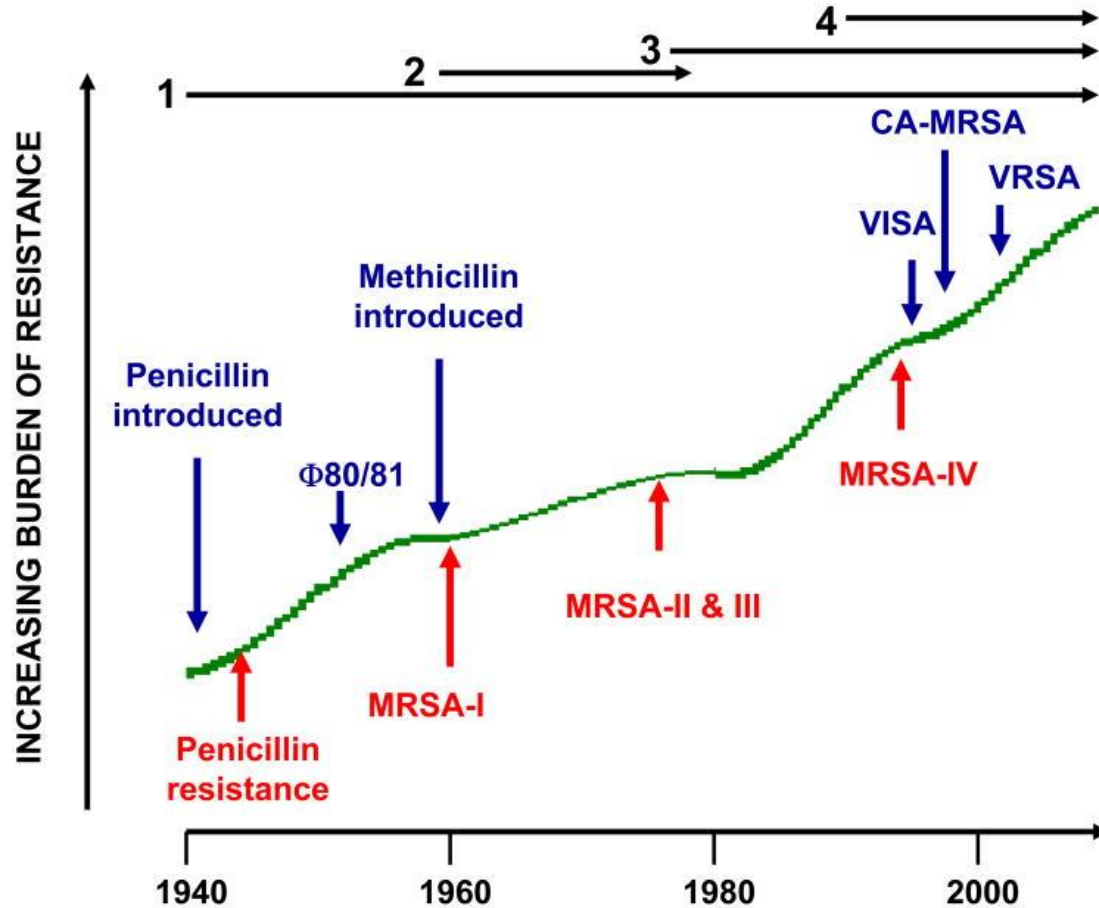
<sup>¶</sup>Predicted but not actually confirmed.

# Features of GPA resistance in enterococci



Microorganisms	GPA Resistance Phenotype	Level of Resistance	MIC (mg/L) of GPAs	Location of <i>van</i> Genes	Transcription of <i>van</i> Genes
<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	VanA	High	Vancomycin 64–100 Teicoplanin 16–512	Plasmid Chromosome	Inducible
<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	VanB	Variable	Vancomycin 4–1000 Teicoplanin 0.5–1	Plasmid Chromosome	Inducible
<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. flavescens</i>	VanC	Intrinsic resistance, low level	Vancomycin 2–32 Teicoplanin 0.5–1	Chromosome	Constitutive
<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	VanD	Moderate	Vancomycin 64–128 Teicoplanin 4–64	Chromosome	Constitutive
<i>E. faecalis</i>	VanE	Low	Vancomycin 8–32 Teicoplanin 0.5	Chromosome	Inducible
<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	VanG	Low	Vancomycin 16 Teicoplanin 0.5	Chromosome	Inducible
<i>E. faecalis</i>	VanL	Low	Vancomycin 8 Teicoplanin susceptible	Chromosome	Inducible
<i>E. faecium</i>	VanM	Variable	Vancomycin > 256 Teicoplanin 0.75	Plasmid Chromosome	Inducible
<i>E. faecium</i>	VanN	Low	Vancomycin 16 Teicoplanin 0.5	Plasmid	Constitutive

# Staph aureus: waves of resistance



# Staph aureus με αντοχή στη βανκομυκίνη

## Ορολογία



- Reduced susceptibility to vancomycin / glycopeptide Staph aureus
- MIC creep
- “Low level resistance” to vancomycin / glycopeptide Staph aureus
- Heteroresistance vancomycin / glycopeptide – intermediate Staph aureus (hGISA / hVISA)
- Vancomycin / glycopeptide – intermediate Staph aureus (GISA / VISA)
- Vancomycin / glycopeptide – resistant Staph aureus (GRSA / VRSA)



# Staph aureus – Vancomycin Breakpoints

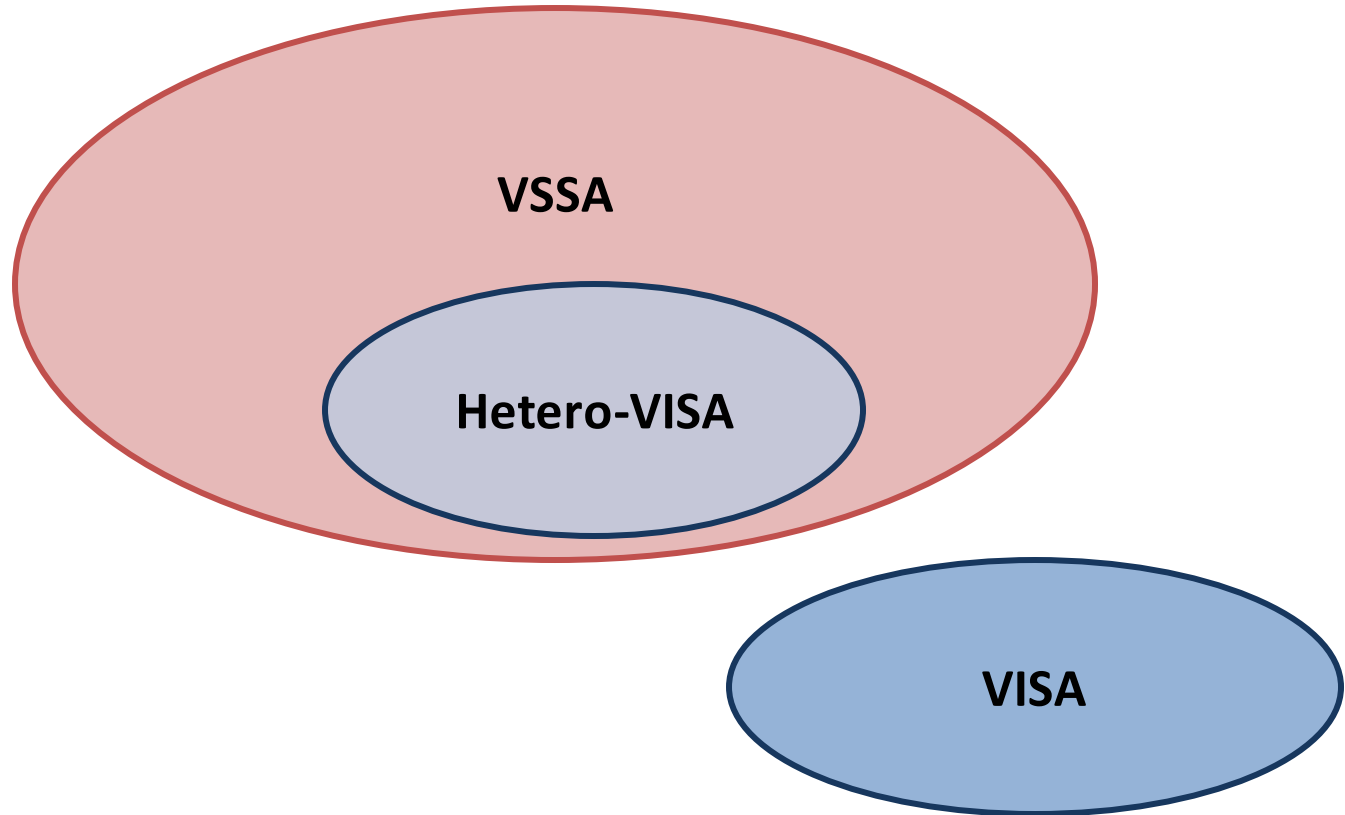


	Susceptible VSSA	Intermediate VISA	Resistant VRSA
<b>EUCAST V9.0, 2019</b>	≤2 mcg/mL	N/A	>2 mcg/mL
<b>CLSI M100-ED29, 2019</b>	≤2 mcg/mL	4 - 8 mcg/mL	≥16 mcg/mL

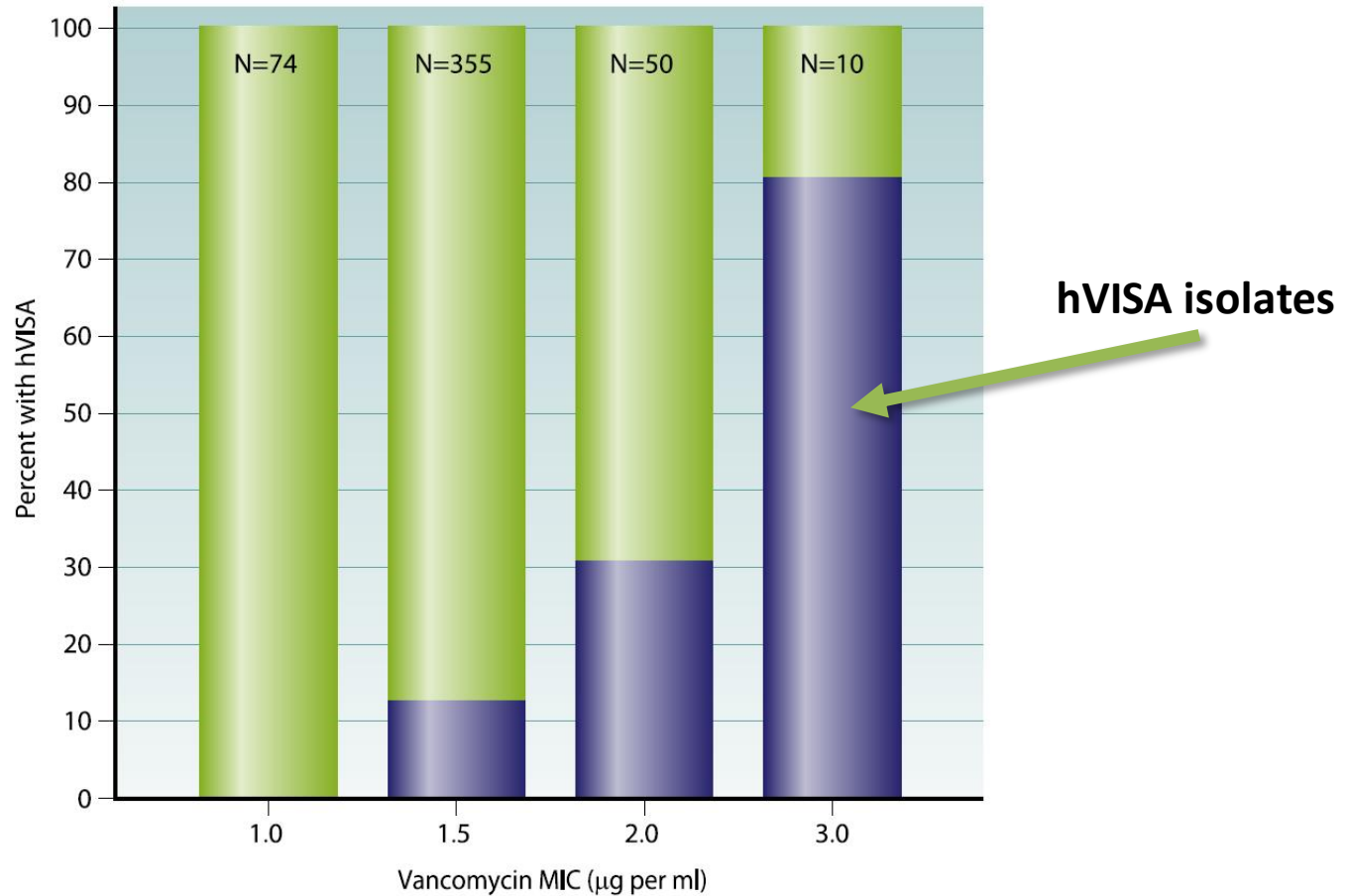
## Γκρίζες ζώνες

- VSSA με MIC για τη βανκομυκίνη 1-2 mcg/mL
  - Παρουσία μεταλλάξεων που σχετίζονται με εμφάνιση αντοχής
  - Πιθανώς υπάρχει ετεροαντοχή: φαινότυπος hVISA σε σημαντικό ποσοστό στελεχών MRSA με MIC για τη βανκομυκίνη >2 mcg/ml
- Hetero-VISA (ετεροαντοχή): Μικτός πληθυσμός που περιλαμβάνει και στελέχη Staph aureus με MIC στο φάσμα του VISA
  - Με τις συνήθεις μεθόδους προσδιορισμού της MIC κατατάσσεται ως VSSA

# Reduced susceptibility to vancomycin Staph aureus



# Correlation between vancomycin Etest MIC and heteroresistance

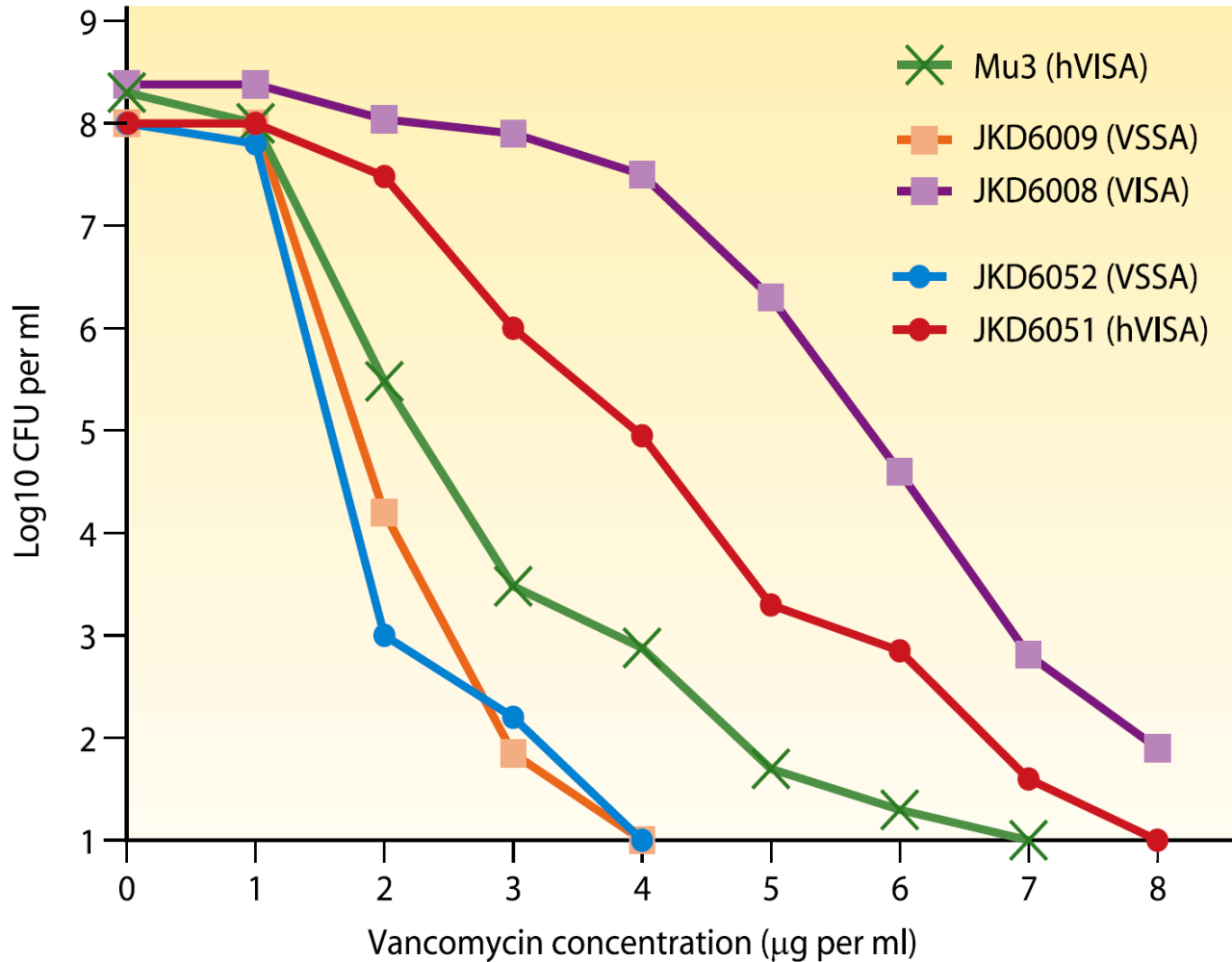


# Ανίχνευση του hetero-VISA



- Ο προσδιορισμός της MIC – ανεξάρτητα από τη μέθοδο - δεν μπορεί να διακρίνει με βεβαιότητα τα στελέχη hVISA από τα στελέχη VSSA
- Στελέχη hVISA μπορεί να υπάρχουν ακόμα και σε καλλιεργήματα *Staph aureus* με vancomycin MIC ≤ 1 μg/ml.
- Η ανίχνευση hVISA απαιτεί ειδική μεθοδολογία. Η καλύτερη μέθοδος είναι η Population Analysis Profile (PAP)
  - Καλλιέργεια του μικροοργανισμού και ενός στελέχους αναφοράς hVISA (Mu3), παρουσία διαφορετικών συγκεντρώσεων βανκομικίνης
  - Καταγραφή των βιώσιμων CFU vs Vancomycin concentration
  - Αξιολόγηση AUC του μικροοργανισμού/AUC του Mu3

# Population Analysis Profile



## PAP-AUC ratio criteria

VSSA < 0.9

hVISA 0.9 - 1.29

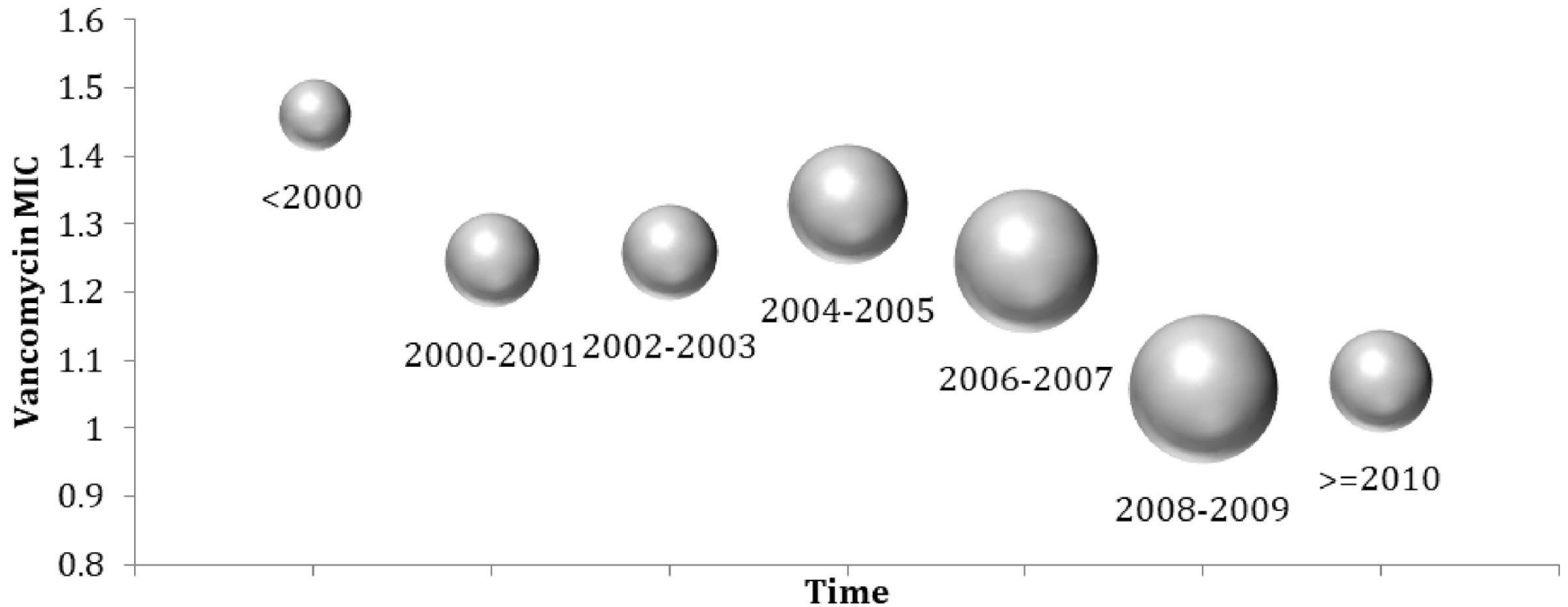
VISA ≥ 1.3

# MIC creep βανκομυκίνης



- “MIC creep”: το φαινόμενο της προοδευτικής αύξησης της MIC του *Staph aureus* έναντι της βανκομυκίνης (και των υπολοίπων γλυκοπεπτιδίων), χωρίς να αλλάζει η ταξινόμησή του ως προς την ευαισθησία (παραμένει VSSA)
- **Πρώτο βήμα προς την εμφάνιση VRSA ή “artefact”;**
- Πιθανώς επηρεάζεται από το είδος της δοκιμασίας ευαισθησίας που χρησιμοποιείται (Etest, broth microdilution [BMD] ή αυτοματοποιημένο σύστημα). Η δοκιμασία αναφοράς παραμένει η BMD.
- Μετα-ανάλυση 29.234 στελεχών *S. aureus* από 55 μελέτες έδειξε ότι **δεν υπήρχε διαχρονική αύξηση της MIC της βανκομυκίνης** (BMD & Etest).

# Pooled mean of vancomycin MIC determined by the broth microdilution method over time.



The bubble size represents the meta-analysis sub-group weight.

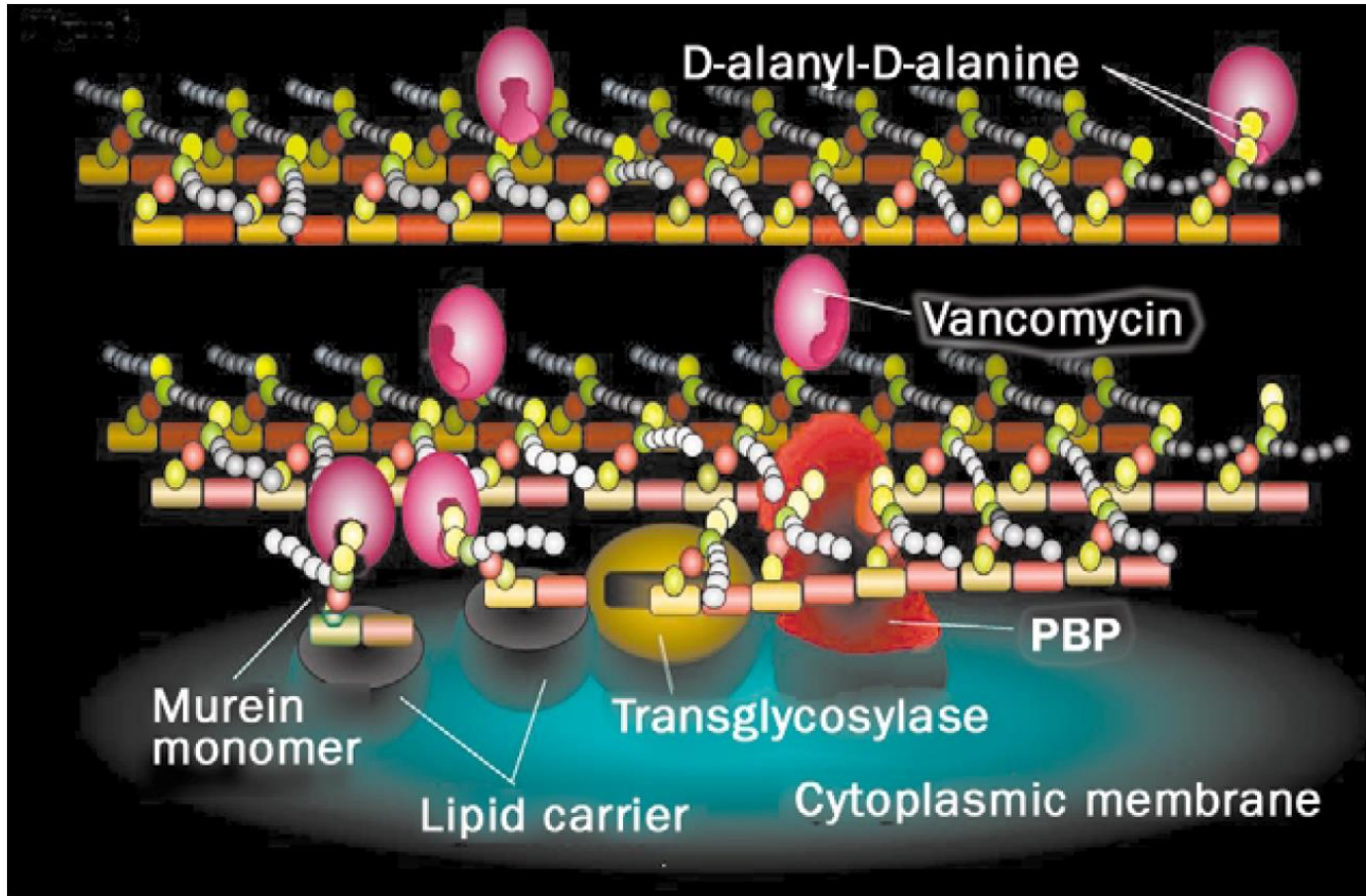
# Μηχανισμοί αντοχής *Staph aureus* στη βανκομυκίνη



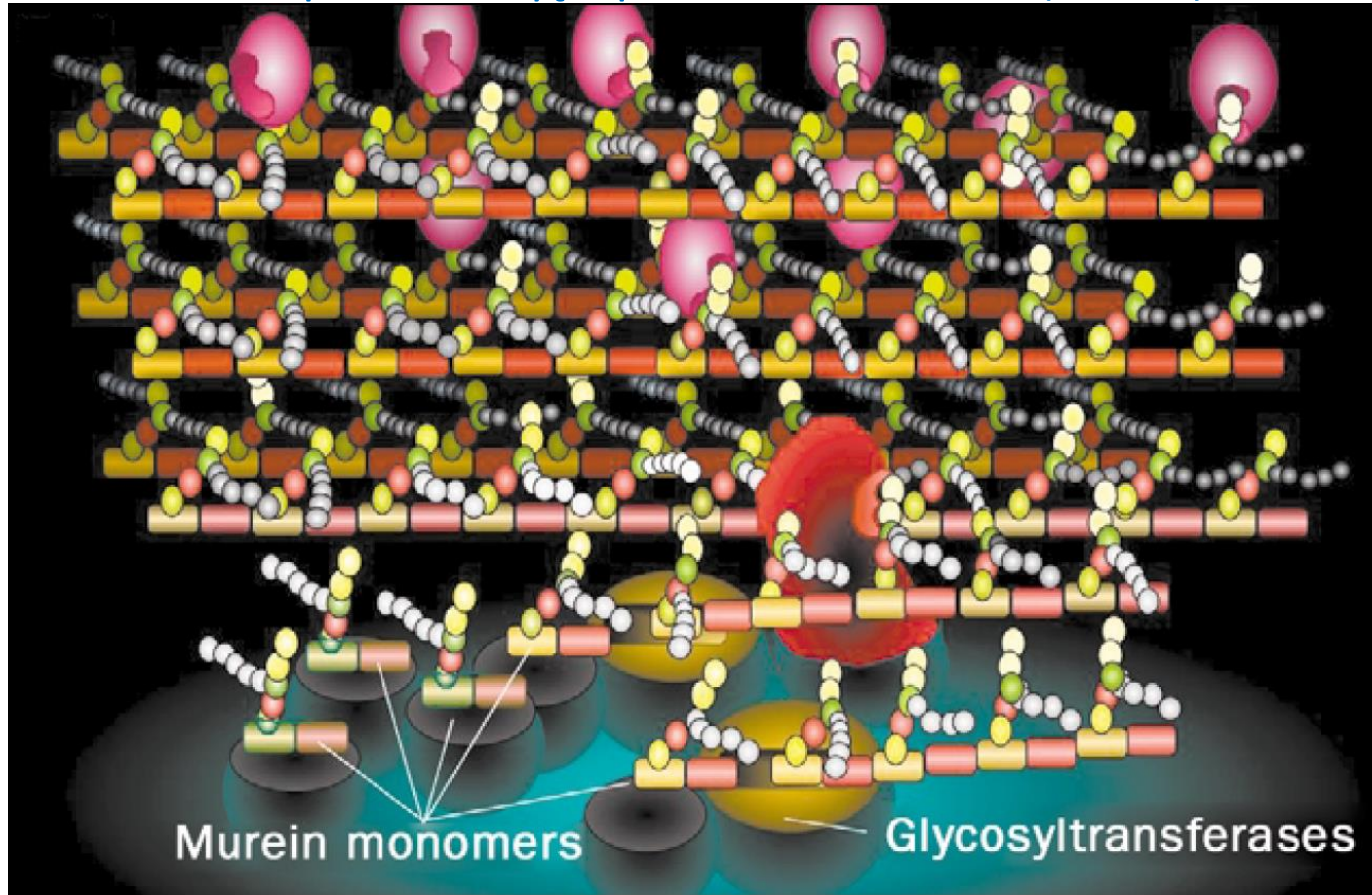
- Αλλαγές στο κυτταρικό τοίχωμα
  - Πάχυνση κυτταρικού τοιχώματος
  - Επιταχυνόμενη σύνθεση πεπτιδογλυκάνης
  - Μειωμένη γεφύρωση (cross-linking) αλύσεων πεπτιδογλυκάνης
  - Αυξημένα επίπεδα παθολογικών μουροπεπτιδίων (NAM & NAG)
  - Αλλαγές στο τειχοϊκό οξύ
- Μειωμένη αυτολυτική δραστηριότητα: Για την ενσωμάτωση νέων μουροπεπτιδίων στην αλυσίδα της πεπτιδογλυκάνης, πρέπει να γίνει αυτόλυση της υπάρχουσας αλυσίδας
- Μεταβολικές αλλαγές



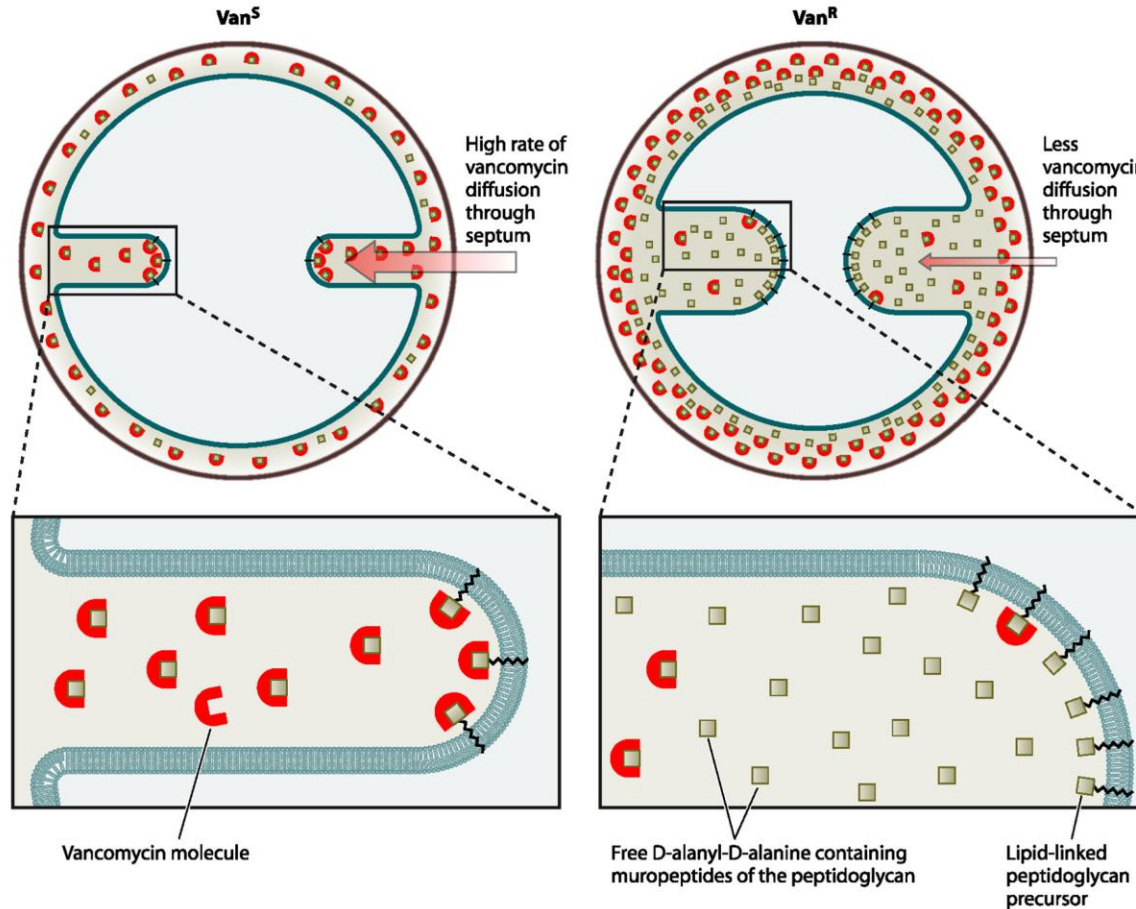
# Δράση βανκομυκίνης



# Παγίδευση βανκομυκίνης στο πεπαχυσμένο κυτταρικό τοίχωμα του Μu50 (VISA)



# Καθυστερημένη πρόσβαση της βανκομυκίνης στο ενεργό κέντρο του διαφράγματος κυτταρικής διαίρεσης



# Μοριακοί μηχανισμοί αντοχής *Staph aureus* στη βανκομυκίνη



- **VISA & hVISA: απουσιάζουν τα γονίδια αντοχής *vanA*, *vanB*, *VanC1-3***
- Μεταγραφικές αλλαγές – αύξηση ή καταστολή της μεταγραφής των γονιδίων που εμπλέκονται στη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος
  - “*Cell wall stimulon*”
- Μεταλλάξεις – ταυτοποίηση των γονιδίων που σχετίζονται με αντοχή στα γλυκοπεπτίδια με συγκριτική ανάλυση του γονιδιώματος ισογονιδιακών ζευγών VSSA/VISA
  - Έχουν ανιχνευθεί τουλάχιστον 20 διαφορετικές μεταλλάξεις, κυρίως ρυθμιστικών γονιδίων





Αντιμικροβιακό φάσμα  
Ενδείξεις  
Κλινική χρήση

# Αντιμικροβιακό φάσμα



- *Staphylococcus aureus*
  - Methicillin susceptible (MSSA)
  - Methicillin resistant (MRSA)
- Coagulase-negative staphylococci (CoNS)
  - Staph epidermidis
- *Enterococcus sp*
  - *Enterococcus faecalis*
  - *Enterococcus faecium*: συνήθως ανθεκτικός στη Vancomycin
- *Bacillus sp*
  - *Bacillus cereus*,
  - *Bacillus anthracis*
- *Streptococcus sp* (A, B, C, G)
  - Viridans streptococci
  - *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*
- *Listeria sp*: αμφίβολη δραστικότητα in vivo
- *Corynebacterium sp*
- *Clostridium sp*
  - *Clostridium difficile*
  - *Clostridium septicum*
- *Rodococcus equi*
- *Actinomyces sp*

**ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕ ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΗ ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ**  
**Lactobacillus spp (εκτός του L. acidophilus), Leuconostoc spp., Pediococcus spp., & Erysipelothrix rhusiopathiae.**

# Αντιμικροβιακό φάσμα βανκομυκίνης



- Σταφυλόκοκκοι: Βακτηριοκτόνος δράση -  $MBC < 2x MIC$
- Εντερόκοκκοι: Βακτηριοστατική δράση -  $MBC \sim 32x MIC$ 
  - Συγχορήγηση αμινογλυκοσίδης (αν δεν υπάρχει υψηλού βαθμού αντοχή) βελτιώνει τη βακτηριοκτόνο δράση
- Στρεπτόκοκκοι: δραστική έναντι των περισσότερων ειδών
  - Σπάνια στελέχη (*Streptococcus gallolyticus/bovis*) μπορεί να εμφανίζουν αντοχή μέσω του γονιδίου *vanB*
  - Δραστική έναντι *Granulicatella* spp. και *Abiotrophia defectiva*
- *Listeria* spp: συνήθως ευαίσθητη στη βανκομυκίνη.
  - Υπάρχουν στελέχη με υψηλή MBC
  - Εναλλακτική θεραπεία - Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη μηνιγγίτιδα
- *Corynebacterium* spp: η βανκομυκίνη είναι φάρμακο εκλογής για σοβαρές λοιμώξεις εν αναμονή της δοκιμασίας ευαισθησίας

# Κλινικές ενδείξεις βανκομυκίνης (Labelled – EMA/FDA)



- Επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων (cSSTI)
- Λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων
- Πνευμονία από την κοινότητα (CAP)
- Νοσοκομειακή πνευμονία (HAP) συμπεριλαμβανομένης και της πνευμονίας του αναπνευστήρα (VAP)
- Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα
- Περιεγχειρητική αντιβακτηριακή προφύλαξη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα μετά από μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις
- Θεραπεία της λοίμωξης από *Clostridioides difficile* infection (CDI)



# Κλινικές ενδείξεις II

## (Off label)



- Βακτηριακή μηνιγγίτιδα
- Περιτονίτιδα σε ασθενείς υπό συνεχή περιτοναϊκή κάθαρση (CAPD)
- Λοιμώξεις από κεντρικούς αγγειακούς καθετήρες
  - Συστηματική χορήγηση ± Lock therapy
- Ενδοφθαλμίτιδα
- Χορήγηση από το ορθό (υποκλυσμοί) σε λοίμωξη από *Clostridioides difficile*
- Λοιμώξεις παροχετευτικών παρακάμψεων (shunt) ENY
- Προφυλακτική χρήση σε μητέρες για την πρόληψη των νεογνικών λοιμώξεων από Group B streptococcus
- Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
- Λοιμώξεις χειρουργικού πεδίου
- Οξείες πνευμονικές εξάρσεις κυστικής ίνωσης

# Δοσολογία βανκομυκίνης – Γενικές αρχές



- Η κατάλληλη δοσολογία καθορίζεται από το είδος και τη βαρύτητα της λοίμωξης, το βάρος του ασθενούς και τη νεφρική λειτουργία.
- Εξαιτίας της διακύμανσης στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της βανκομυκίνης μεταξύ των ατόμων αλλά και διαχρονικά στον ίδιο ασθενή **είναι απαραίτητη η συχνή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και η εξατομίκευση του δοσολογικού σχήματος με μέτρηση επιπέδων φαρμάκου**
- **Εν τω βάθει λοιμώξεις:** βακτηραιμία, ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα, λοιμώξεις προσθετικών αρθρώσεων, πνευμονία, λοίμωξη ΚΝΣ ή οποιαδήποτε βαριά λοίμωξη
  - Δόση φόρτισης (25-30 mg/kg)
  - Δόση συντήρησης τέτοια ώστε τα ελάχιστα επίπεδα (trough) βανκομυκίνης να είναι 15-20 mcg/ml
- **Μικρότερης βαρύτητας λοιμώξεις** (πχ λοιμώξεις μαλακών μορίων):
  - Δεν είναι απαραίτητη η δόση φόρτισης
  - Δόση συντήρησης τέτοια ώστε τα ελάχιστα επίπεδα (trough) βανκομυκίνης να είναι 10-15 mcg/ml



## 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



An audio interview that supplements the information in this article is available on AJHP's website at [www.ajhpvoices.org](http://www.ajhpvoices.org).

Am J Health-Syst Pharm. 2020;77:835-864

**Michael J. Rybak, PharmD, MPH, PhD, FCCP, FIDP, FIDSA**, Anti-Infective Research Laboratory, Department of Pharmacy Practice, Eugene Applebaum College of Pharmacy & Health Sciences, Wayne State University, Detroit, MI, School of Medicine, Wayne State University, Detroit, MI, and Detroit Receiving Hospital, Detroit, MI

**Jennifer Lo, PharmD, MAS, FIDSA, FCCP, FCHRP, BCPS-AG ID**, Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of California San Diego, La Jolla, CA

**Thomas P. Lodise, PharmD, PhD**, Albany College of Pharmacy and Health Sciences, Albany, NY, and Stratton VA Medical Center, Albany, NY

**Donald R. Levine, MD, FACP, FIDSA**, School of Medicine, Wayne State University, Detroit, MI, and Detroit Receiving Hospital, Detroit, MI

**John S. Bradley, MD, JSD, FIDSA, FAAP, FPIDS**, Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, University of California at San Diego, La Jolla, CA, and Rady Children's Hospital San Diego, San Diego, CA

**Catherine Liu, MD, FIDSA**, Division of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington, Seattle, WA, and Vaccine and Infectious Disease Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA

**Bruce A. Mueller, PharmD, FCCP, FASN, FPKP**, University of Michigan College of Pharmacy, Ann Arbor, MI

**Manjunath R. Pai, PharmD, FCCP**, University of Michigan College of Pharmacy, Ann Arbor, MI

**Annie Wong-Beringer, PharmD, FCCP, FIDSA**, University of Southern California School of Pharmacy, Los Angeles, CA

**John C. Rotschaefer, PharmD, FCCP**, University of Minnesota College of Pharmacy, Minneapolis, MN

**Keith A. Rodvold, PharmD, FCCP, FIDSA**, University of Illinois College of Pharmacy, Chicago, IL

**Holly D. Magiles, PharmD**, University of Arkansas for Medical Sciences College of Pharmacy & Arkansas Children's Hospital, Little Rock, AR

**Benjamin M. Lomaestro, PharmD**, Albany Medical Center Hospital, Albany, NY

Address correspondence to Dr. Rybak ([m.rybak@wayne.edu](mailto:m.rybak@wayne.edu)).

**Keywords:** nephrotoxicity, pharmacokinetics and pharmacodynamics, target attainment, vancomycin, vancomycin consensus guideline

© American Society of Health-System Pharmacists 2020. All rights reserved. For permissions, please e-mail: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com).

DOI 10.1093/ajhp/zxaa036

The first consensus guideline for therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients was published in 2009. A committee representing 3 organizations (the American Society for Health-System Pharmacists [ASHP], Infectious Diseases Society of America [IDSA], and Society for Infectious Diseases Pharmacists [SIDIP]) searched and reviewed all relevant peer-reviewed data on vancomycin as it related to in vitro and in vivo pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) characteristics, including information on clinical efficacy, toxicity, and vancomycin resistance in relation to serum drug concentration and monitoring. The data were summarized, and specific dosing and monitoring recommendations were made. The primary recommendations consisted of eliminating routine monitoring of serum peak concentrations, emphasizing a ratio of area under the curve over 24 hours to minimum inhibitory concentration (AUC/MIC) of  $\geq 400$  as the primary PK/PD predictor of vancomycin activity, and promoting serum trough concentrations of 15 to 20 mg/L as a surrogate marker for the optimal vancomycin AUC/MIC if the MIC was  $\leq 1$  mg/L in patients with normal renal function. The guideline also recommended, albeit with limited data support, that actual body weight be used to determine the vancomycin dosage and loading doses for severe infections in patients who were seriously ill.

Since those recommendations were generated, a number of publications have evaluated the impact of the 2009 guidelines on clinical efficacy and toxicity in patients receiving vancomycin for the treatment of methicillin-resistant

*Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. It should be noted, however, that when the recommendations were originally published, there were important issues not addressed and gaps in knowledge that could not be covered adequately because of insufficient data. In fact, adequate data were not available to make recommendations in the original guideline for specific dosing and monitoring for pediatric patients outside of the neonatal age group; specific recommendations for vancomycin dosage adjustment and monitoring in the morbidly obese patient population and patients with renal failure, including specific dialysis dosage adjustments; recommendations for the use of prolonged or continuous infusion (CI) vancomycin therapy; and safety data on the use of dosages that exceed 3 g per day. In addition, there were minimal to no data on the safety and efficacy of targeted trough concentrations of 15 to 20 mg/L.

This consensus revision evaluates the current scientific data and controversies associated with vancomycin dosing and serum concentration monitoring for serious MRSA infections (including but not limited to bacteremia, sepsis, infective endocarditis, pneumonia, osteomyelitis, and meningitis) and provides new recommendations based on recent available evidence. Due to a lack of data to guide appropriate targets, the development of this guideline excluded evaluation of vancomycin for methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) strains, coagulase-negative staphylococci, and other pathogens; thus, the extrapolation of

# Έναρξη Θεραπείας



- Ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία
  - Δόση: 15-20 mg/kg/ δόση (με βάση το πραγματικό ΒΣ - ABW) ανά 12 ώρες.
  - Η κάθε δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2 gr, εκτός αν οι ελάχιστες συγκεντρώσεις στον ορό είναι κάτω από το στόχο.
- Σε ασθενείς με ταχεία κάθαρση (πχ εγκαυματίες) μπορεί να χρειαστεί χορήγηση ανά 8 ώρες για να επιτευχθούν τα επιθυμητά επίπεδα.
- Σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία χρειάζεται μείωση της δόσης ή/και του μεσοδιαστήματος των δόσεων.
- Τα πρωτόκολλα για τον καθορισμό της δόσης και του μεσοδιαστήματος ποικίλουν – Δεν υπάρχει γενικά αποδεκτό σχήμα ή αλγόριθμος.



## Approach to initial empiric dosing of parenteral vancomycin in adults who are not receiving hemodialysis

1. Loading dose for critically ill patient or severe infection:<sup>\*</sup> 25 mg/kg (rounded to nearest 250 mg)
2. Initial maintenance dose and interval: Based on target trough, patient weight, and estimated creatinine clearance<sup>†</sup> as follows:

Creatinine clearance in mL/minute (Cockcroft Gault equation) <sup>†</sup>	Weight (actual) <sup>Δ</sup>					
	50 to 59 kg	60 to 69 kg	70 to 79 kg	80 to 89 kg	90 to 99 kg	100 kg <sup>Δ</sup>
<b>Severe or deep-seated infection:<sup>◇</sup> Target trough 15 to 20 mcg/mL</b>						
<10 (not receiving hemodialysis) <sup>§</sup>	Repeat dose when spot (random) serum concentration ≤20 mcg/mL					
10 to 19 (not receiving hemodialysis) <sup>§</sup>	750 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1500 mg every 48 hours
20 to 29	500 mg every 24 hours	750 mg every 24 hours	1000 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours
30 to 39	750 mg every 24 hours	750 mg every 24 hours	1000 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours
40 to 49	750 mg every 18 hours	750 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours
50 to 59	750 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours
60 to 69	750 mg every 12 hours	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours
70 to 79	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
80 to 89	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
90 to 99	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
≥100 and <60 years old <sup>¶</sup>	750 mg every 8 hours	750 mg every 8 hours	1000 mg every 8 hours	1250 mg every 8 hours	1250 mg every 8 hours	1250 mg every 8 hours

Adapted from: Duke University Hospital Adult Pharmacokinetics Policy, Department of Pharmacy (June 2014).  
 Courtesy of Richard H Drew, PharmD.



## Approach to initial empiric dosing of parenteral vancomycin in adults who are not receiving hemodialysis

1. Loading dose for critically ill patient or severe infection:\* 25 mg/kg (rounded to nearest 250 mg)

2. Initial maintenance dose and interval: Based on target trough, patient weight, and estimated creatinine clearance<sup>¶</sup> as follows:

Creatinine clearance in mL/minute (Cockcroft Gault equation) <sup>¶</sup>	Weight (actual) <sup>Δ</sup>					
	50 to 59 kg	60 to 69 kg	70 to 79 kg	80 to 89 kg	90 to 99 kg	100 kg <sup>Δ</sup>
<b>Nonsevere and superficial infection:<sup>◇</sup> Target trough 10 to 15 mcg/mL</b>						
<10 (not receiving hemodialysis) <sup>§</sup>	Repeat dose when spot (random) serum concentration ≤15 mcg/mL					
10 to 19 (not receiving hemodialysis) <sup>§</sup>	1000 mg every 72 hours	1250 mg every 72 hours	1250 mg every 72 hours	1500 mg every 72 hours	1500 mg every 72 hours	1750 mg every 72 hours
20 to 29	1000 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1500 mg every 48 hours	1500 mg every 48 hours	1750 mg every 48 hours
30 to 39	1000 mg every 36 hours	1000 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1500 mg every 36 hours	1500 mg every 36 hours	1750 mg every 36 hours
40 to 49	1000 mg every 24 hours	1000 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours
50 to 59	1000 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours	1750 mg every 24 hours
60 to 69	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1750 mg every 18 hours
70 to 79	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1750 mg every 18 hours
80 to 89	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
90 to 99	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
≥100 and <60 years old <sup>¶</sup>	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours

Adapted from: Duke University Hospital Adult Pharmacokinetics Policy, Department of Pharmacy (June 2014).

Courtesy of Richard H Drew, PharmD.



Renal Adjustment Dose

- [Body weight and Creatinine Clearance calculations](#)
- In renal failure, use the EMIT assay to measure levels. Vancomycin levels are overestimated by RIA or fluorescent immunoassay.
- New hemodialysis membranes increase clearance of Vancomycin. Check levels.

Half-life (Normal/ESRD)/hr	6/200-250
	Package Insert Dosing; Achieves trough levels of 5-10 µg/mL
Reference Dose Normal Renal Function	1 gm q12h
CrCl > 50-90	15-30 mg/kg q12h
CrCl 10-50	15 mg/kg q24-96h
CrCl < 10	7.5 mg/kg q2-3 days
Hemodialysis** (See below)	7.5 mg/kg q2-3 days; at end of hemodialysis on dialysis days**
CAPD	7.5 mg/kg q2-3 days
CRRT	500 mg q24-48h

- **\*\* Hemodialysis dosing** (based on [Clin Infect Dis 53:124, 2011](#)). Suggested dosing to achieve trough levels of 15-20 µg/mL in hemodialysis patients. End of hemodialysis dose depends on number of days to next hemodialysis.
  - If next HEMO in one day: give dose of 15 mg/kg
  - If next HEMO is in 2 days, give dose of 25 mg/kg
  - If next HEMO is in 3 days, give dose of 35 mg/kg
  - Doses given at a rate of 15 mg/min over the last 120 minutes of HEMO to coincide with end of dialysis.
- CrCl = Creatinine clearance level (mL/min)
- HEMO = hemodialysis
- CAPD = Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
- CRRT = Continuous Renal Replacement Therapy
- AD = after hemodialysis

Hepatic Adjustment Dose

- None

Other Adjustment

- Obesity Dosing:
  - Obesity frequently results in underdosing of Vancomycin, [Am J Med 121:515, 2008](#).
  - Use **Actual BW**. Example: in critically ill patient give 25-30 mg/kg of Actual BW IV

Top



Vancomycin

ADULT RENAL DOSING

GENERAL

- The recommendations provided are based on starting doses of 15 mg/kg IV q12h. Adjust accordingly for patients started on 20 mg/kg and/or q8h interval dosing.

DOSING FOR GLOMERULAR FILTRATION OF 50-80

- GFR >60 ml/min: Give 20 - 25 mg/kg loading dose if indicated, followed by 15 mg/kg IV q12h. Monitor serum trough concentrations; target Cmin > 10 mcg/ml.

DOSING FOR GLOMERULAR FILTRATION OF 10-50

- GFR 30-59 ml/min: Give 20 - 25 mg/kg loading dose if indicated, followed by 15 mg/kg IV q24h. Monitor serum trough concentrations; target Cmin > 10 mcg/ml.
- GFR 15-29 ml/min: Give 20 - 25 mg/kg loading dose if indicated, followed by 15 mg/kg IV q48h. Monitor serum trough concentrations; target Cmin > 10 mcg/ml.

DOSING FOR GLOMERULAR FILTRATION OF < 10 ML/MIN

- 15 - 20 mg/kg IV, then redose based on serum concentrations.

DOSING IN HEMODIALYSIS

- 15 - 20 mg/kg, then redose based on serum concentrations.
- Most individuals will require 5 - 10 mg/kg IV post-dialysis to maintain serum concentrations within goal range.
- Higher doses may be required in patients with residual renal function.

DOSING IN PERITONEAL DIALYSIS

- 15 - 20 mg/kg IV x1 dose, the redose based on serum concentrations.
- Most patients will require a dose every 72 - 96 hours. Patients with residual renal function may require more frequent dosing.
- Alternatively, vancomycin 1 g can be given intraperitoneally followed by 30 mg/L dialysate.

DOSING IN HEMOFILTRATION

- CVVHD: Consider 20 - 25 mg/kg loading dose, followed by 15 - 20 mg/kg IV q24h (assuming no interruptions to the circuit and/or line clotting).
- Patients with dialysate flow rates > 2.5 L/hr may need more frequent dosing.

PEDIATRIC DOSING

USUAL PEDIATRIC DOSING

# Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline



- Vancomycin monitoring is recommended for patients receiving vancomycin for serious MRSA infections to achieve sustained targeted AUC (assuming a  $MIC_{BMD}$  of 1 mg/L, unless it is known to be greater or less than 1 mg/L by BMD).
- Independent of MRSA infection, vancomycin monitoring is also recommended for all patients at high risk of nephrotoxicity (eg, critically ill patients receiving concurrent nephrotoxins), patients with unstable (ie, deteriorating or significantly improving) renal function, and those receiving prolonged courses of therapy (more than 3–5 days).
- We suggest the frequency of monitoring be based on clinical judgement; frequent or daily monitoring may be prudent for hemodynamically unstable patients (eg, end-stage renal disease) and once weekly monitoring for hemodynamically stable patients (B-II).



# Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline



- In patients with suspected or definitive serious MRSA infections, **an individualized target of the  $AUC/MIC_{BMD}$  ratio of 400 to 600 (assuming a vancomycin  $MIC_{BMD}$  of 1 mg/L) should be advocated** to achieve clinical efficacy while improving patient safety (A-II).
- **Trough-only monitoring, with target between 15 and 20 mg/L, is no longer recommended** based on efficacy and nephrotoxicity data in patients with serious infections due to MRSA (A-II).
  - There is insufficient evidence to provide recommendations on whether trough-only or AUC-guided vancomycin monitoring should be used among patients with noninvasive MRSA or other infections.

# Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline



- Given the narrow vancomycin AUC range for therapeutic effect and minimal AKI, the most accurate and optimal way to manage vancomycin dosing should be through AUC-guided dosing and monitoring (A-II). We recommend to accomplish this in 1 of 2 ways.
  - One approach relies on **the collection of 2 concentrations (obtained near steady-state, postdistributional peak concentration at 1–2 hours after infusion and trough at end of dosing interval)**
  - The preferred approach to monitor AUC involves the use of Bayesian software programs, embedded with a PK model based on richly sampled vancomycin data as the Bayesian prior, to optimize the delivery of vancomycin **based on the collection of 1 or 2 vancomycin concentrations, with at least 1 trough**
  - A trough concentration alone may be sufficient to estimate the AUC with the Bayesian approach in some patients, but more data are needed across different patient populations to confirm viability of using trough only data (B-II).



# Vancomycin Calculator

## Advanced vancomycin pharmacokinetics tool

[ClinCalc.com](#) » [Infectious Disease](#) » Vancomycin Calculator

Try out a new [beta version of this vancomycin calculator](#) - now with support for Bayesian modeling.

### Patient Parameters

Body weight:

kg  lbs

Volume of distribution (Vd):

L/kg

Therapeutic goal: [?](#)

AUC:MIC ratio > 400

Recommend loading dose: [?](#)

No  Yes

### Elimination Constant (Kel)

**Empiric Estimation**

Based on One Level

Based on Two Levels

Height:

in  cm

Age:

years

Creatinine:

mg/dL

Gender:

Male  Female

[Manually enter  
creatinine clearance »](#)



## Antibiotic Kinetics

### Enter patient data

Age  Years

Height   cm  in

Weight   kg  lb

SrCr   mg%  IU

Gender  Male  Female

Drug model


CrCl  ml/min

Clear

Calc

View model

Calculated data

  
CrCl Method= C<sub>SG</sub>LBW  
CrCl= 84 ml/min  
BSA= 1,97 m<sup>2</sup>  
BMI= 25,1  
LBW= 70,5 kg

## Antibiotic Kinetics

### Vancomycin normal model parameters

Vd  L/kg

Dosing wt  kg

CL renal

CL nonrenal

Target peak  mcg/ml

Peak time  minutes

Target trough  mcg/ml

Infusion time  minutes

Return

Prospective

Retrospective

# Antibiotic Kinetics

## Vancomycin normal dose selection

Method  Trad  Model

### Ideal dose

1944 mg load then  
1136 mg Q 9 hours

### Enter a practical dose

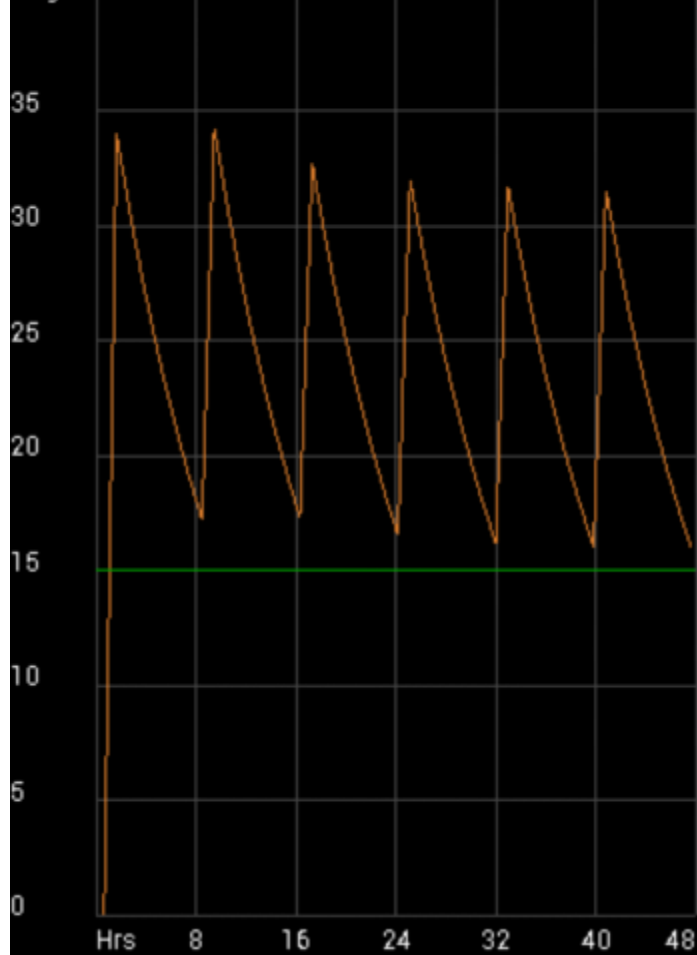
mg load then  
 mg every  hours

### Estimated steady-state levels

60 min Peak 28.5 mcg/ml  
Trough 15.9 mcg/ml

# Antibiotic Kinetics

## Vancomycin 1000mg Q 8hrs





Antibiotic Kinetics

Vancomycin normal PKPD parameters

CP max: 31.4

CP min: 15.9

AUC: 549

Enter MIC

Calc PK/PD

24 hr AUC/MIC: 275

Peak/MIC ratio: 15.7

Time above MIC: 100%

Return

Copied to clipboard

Saving screenshot  
Screenshot is being saved

Με δόση βανκομικίνης 2 gr x 2  
AUC=733  
AUC/MIC=366



## «Εθνική Επιτροπή Αντιβιογράμματος και Ορίων Ευαισθησίας στα Αντιβιοτικά»

Ο Επαναπροσδιορισμός των Ορίων Ευαισθησίας των Στελεχών *Staphylococcus aureus* στη Βανκομυκίνη

---

**Πρόταση – Απόφαση:** Με βάση το σκεπτικό που παρατίθεται παρακάτω η Επιτροπή προτείνει:

Ο έλεγχος ευαισθησίας στη βανκομικίνη των κλινικών στελεχών *S aureus* που απομονώνονται από σοβαρές λοιμώξεις (μικροβαιμία, ενδοκαρδίτιδα, πνευμονία) σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία να ελέγχεται σε άγαρ με την μέθοδο των ταινιών διαβαθμισμένης συγκέντρωσης (Etest και αντίστοιχα). Σε ασθενείς των οποίων τα στελέχη *S. aureus* ως αίτια σοβαρής λοίμωξης παρουσιάζουν MIC στη βανκομικίνη μεγαλύτερη από 1 mg/L δεν πρέπει να χορηγείται θεραπευτικά η βανκομικίνη.

# Παρακολούθηση θεραπευτικών επιπέδων φαρμάκου (TDM)



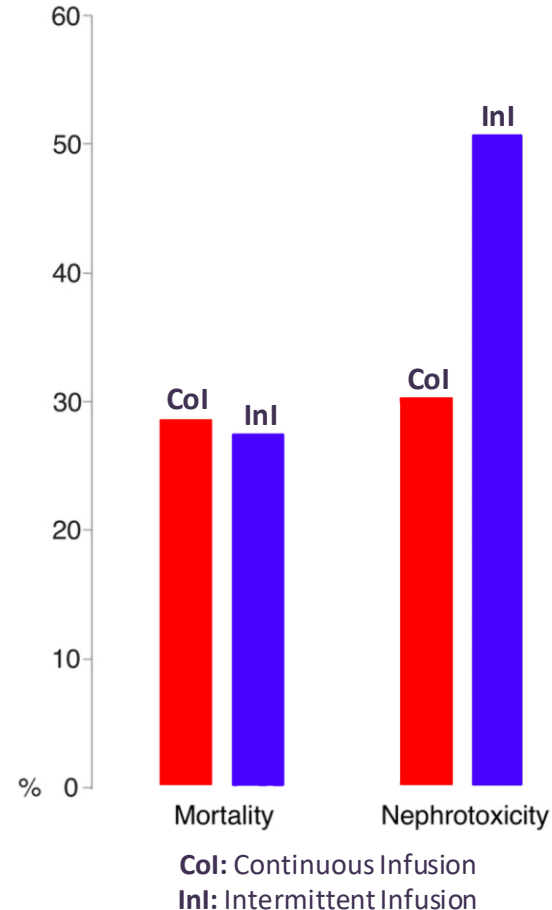
- Αν η νεφρική λειτουργία είναι ασταθής, η δοσολογία καθορίζεται από μετρήσεις επιπέδων βανκομικίνης "spot" (non-steady-state) (Dosing by levels)
  - Ο χρόνος προσδιορισμού των επιπέδων επιλέγεται με βάση την κατεύθυνση (επιδείνωση vs βελτίωση) και την ταχύτητα της αλλαγής στη νεφρική λειτουργία.
  - Το μεσοδιάστημα δεν θα πρέπει να υπερβαίνει το χρόνο ημιζωής της προηγούμενης δόσης
  - Ο προσδιορισμός επαναλαμβάνεται μέχρι να σταθεροποιηθεί η νεφρική λειτουργία
- Όταν επιτευχθεί ο στόχος των θεραπευτικών επιπέδων, η κρεατινίνη ορού και τα επίπεδα βανκομικίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα σε
  - Ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις που λαμβάνουν παρατεταμένες θεραπείες με θεραπευτικό στόχο επίπεδα 15-20 mcg/ml
  - Ασθενείς με ασταθή νεφρική λειτουργία, διαταραχή ισοζυγίου υγρών, αιμοδυναμική αστάθεια, βαρέως πάσχοντες, παχύσαρκους και υπό θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης
  - Ασθενείς που λαμβάνουν και άλλα νεφροτοξικά φάρμακα
- Δεν χρειάζεται επανάληψη επιπέδων βανκομικίνης σε ασθενείς με σταθερή νεφρική λειτουργία που έχουν επιτύχει το θεραπευτικό στόχο
  - Απαραίτητη η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας



# Συνεχής vs Διαλείπουσα έγχυση



- Δεν έχει τεκμηριωθεί θεραπευτική υπεροχή της συνεχούς έγχυσης με βάση τα δεδομένα που υπάρχουν.
- Η συνεχής έγχυση φαίνεται να είναι λιγότερο νεφροτοξική
- Η συνεχής έγχυση χρειάζεται λιγότερο συχνά προσδιορισμό των επιπέδων του φαρμάκου ειδικά σε ασθενείς με ασταθή επίπεδα (εγκαυματίες, CRRT)
- Το διάλυμα ενδοφλέβια χορήγησης βανκομυκίνης παραμένει σταθερό για 72 ώρες
- Η συνεχής έγχυση έχει μικρότερο κόστος



# Προσαρμογή δόσης



- Επίπεδα φάρμακου < επιθυμητό στόχο
  - Αύξηση της ολικής ημερήσιας δόσης (χωρίς αλλαγή στο μεσοδιάστημα)
  - Αυξάνουμε τη δόση όσο θέλουμε να αυξηθούν τα επίπεδα (πχ κατά 30%)
- Επίπεδα φαρμάκου > επιθυμητό στόχο
  - Αν τα επίπεδα είναι >5 mcg/mL πάνω από το στόχο → αναστολή χορήγησης βανκομυκίνης και μέτρηση επιπέδων μέχρι τα επίπεδα να είναι εντός των στόχων. Ακολουθως έναρξη νέου δοσολογικού σχήματος.
  - Αν τα επίπεδα είναι <5 mcg/mL πάνω από το στόχο → έναρξη νέου δοσολογικού σχήματος με την επόμενη δόση.
  - Η περαιτέρω προσαρμογή θα πρέπει να γίνεται με βάση τα τρέχοντα δεδομένα της νεφρικής λειτουργίας και με τη βοήθεια πρωτοκόλλου.

- Επίπεδα < Στόχος → αύξηση της δόσης χωρίς αλλαγή στο μεσοδιάστημα
- Επίπεδα > Στόχος → αύξηση του μεσοδιαστήματος ή/και μείωση της δόσης

# Vancomycin adjustment chart



Trough	Recommended Adjustment
< 5	Decrease the dosage interval to the next frequency <b>AND</b> Consider increasing the dose by 250-500 mg
5-10	Decrease the dosage interval to the next frequency <b>OR</b> Increase dose by 250-500 mg
10-15	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If goal is 10-15 mcg/mL → No change</li> <li>• If goal is 15-20 mcg/mL → Increase dose by 250-500 mg</li> </ul>
15-20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If goal is 10-15 mcg/mL → Decrease dose by 250-500 mg                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• If goal is 15-20 mcg/mL → No change</li> </ul> </li> </ul>
20-25	Decrease dose by 250-500 mg <b>OR</b> Increase the dosage interval to the next frequency
25-30	Increase the dosage interval to the next frequency <b>AND/OR</b> Decrease the dosage by 500 mg
> 30	<b>HOLD VANCOMYCIN UNTIL LEVEL IS &lt; 20 mcg/mL,                      then restart a modified regimen</b>

# Παχύσαρκοι ασθενείς



- Δόση φόρτισης: 15-20 mg/kg με βάση το πραγματικό ΒΣ (ABW) και μέγιστη δόση τα 3 g.
- Δόση συντήρησης (πρέπει να υπολογιστεί το ιδανικό ΒΣ – IBW)
  - Αν  $ABW < 125\% IBW$  → δοσολογία συντήρησης με βάση το ABW
  - Αν  $ABW > 125\% IBW$  →
    - $ABW < 100$  Kg - χρειάζεται ειδικό νομόγραμμα (Adjusted Body Weight)
    - $ABW > 100$  Kg – 30-45 mg/kg ABW **ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ** με μέγιστη δόση τα 2 gr.  
Απαραίτητη η στενή παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου
- Ορισμένοι (πχ Sanford Guide to Antimicrobial Therapy) προσδιορίζουν τη δόση με βάση το ABW σε όλες τις περιπτώσεις παχυσαρκίας (με μέγιστη δόση τα 2 g)

# Ασθενείς υπό θεραπεία υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας



- Αιμοκάθαρση
  - Κανονική χορήγηση δόσης φόρτισης. Ορισμένοι καθορίζουν τη δόση ανάλογα με το χρόνο της επομένης αιμοκάθαρσης
  - Προσδιορισμός θεραπευτικών επιπέδων: αρχικά πριν από κάθε συνεδρία
  - Χορήγηση συμπληρωματικής δόσης (7,5 mg/kg ή 500-750 mg) μετά από τη συνεδρία, ανάλογα με τα επίπεδα φαρμάκου προ της συνεδρίας. Συνήθως χρειάζεται ανά 2-3 ημέρες.
  - Όταν τα επίπεδα σταθεροποιηθούν → προσδιορισμός επιπέδων εβδομαδιαία.
- Αιμοδιήθηση (CRRT): Δόση φόρτισης 25 mg/kg και στη συνέχεια 500 mg q24-48 hrs με παρακολούθηση θεραπευτικών επιπέδων
- Περιτοναϊκή κάθαρση: 15-20 mg/kg q72-96 hrs με παρακολούθηση θεραπευτικών επιπέδων



Ανεπιθύμητες ενέργειες  
Τοξικότητα

# Ανεπιθύμητες ενέργειες



- >10%: Υπόταση με υπεραιμία (flushing)
- 1% to 10%:
  - Τοπική φλεβίτιδα
  - Ρίγος, φαρμακευτικός πυρετός
  - Δερματικά εξανθήματα
  - Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες: λευκοκυττάρωση, ηωσινοφιλία, ουδετεροπενία, ανοσολογικής αρχής θρομβοπενία
- Άγνωστης συχνότητας: Red man syndrome
- <1%, postmarketing, ή case reports:
  - Σύνδρομο DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
  - Ωτοτοξικότητα: αυξημένος κίνδυνος αν χρησιμοποιούνται και άλλοι ωτοτοξικοί παράγοντες, μεγάλη ηλικία, προϋπάρχουσα βαρηκοΐα
  - Νεφροτοξικότητα.

# Red man syndrome (RMS)



- Συνηθισμένη αντίδραση στη βανκομυκίνη
- Ερυθρότητα και υπεραιμία (flushing), κνησμός συνήθως στο ανώτερο μέρος του θώρακα
  - Σπανιότερα θωρακικό άλγος και υπόταση
- Οφείλεται σε άμεση ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων από τη βανκομυκίνη και απελευθέρωση ισταμίνης
- Σχετίζεται με γρήγορη έγχυση του φαρμάκου
- Μπορεί να πυροδοτηθεί από συγχορήγηση παραγόντων που ενεργοποιούν τα σιτευτικά κύτταρα όπως τα οπιούχα, τα μυοχαλαρωτικά και τα σκιαγραφικά φάρμακα.
- Αντιμετωπίζεται με διακοπή της έγχυσης του φαρμάκου και χορήγηση αντιισταμινικών (H1 ± H2 αναστολείς ανάλογα με τη βαρύτητα της αντίδρασης)
- Σε ασθενείς με ιστορικό RMS ή αν πρέπει να χορηγηθούν μεγάλες δόσεις βανκομυκίνης μπορεί να προηγείται χορήγηση αντιισταμινικών (H1 ± H2 αναστολείς) μία ώρα πριν την έγχυση
- Για να αποφευχθεί το RMS, συνιστάται η χορήγηση βανκομυκίνης να γίνεται με ρυθμό μέχρι 10 mg/min.



# Red man syndrome



# Red man syndrome



# Αναφυλακτικές Αντιδράσεις



- Οι αληθείς αναφυλακτικές αντιδράσεις στη βανκομυκίνη είναι σπάνιες
  - Συμβαίνουν συχνότερα σε ασθενείς που έχουν λάβει πολλαπλά σχήματα βανκομυκίνης στο παρελθόν
- Η κλινική εικόνα του RMS μπορεί να επικαλύπτεται με αυτή της αναφυλαξίας
  - **Σημαντική δύσπνοια, συριγμός και αγγειοοίδημα είναι υπέρ αναφυλαξίας**
  - Δεν υπάρχει εργαστηριακή δοκιμασία για την αξιόπιστη διάκριση της αναφυλαξίας από το RMS (ισταμίνη, τρυπτάση, δερματικές δοκιμασίες)
- Αν υπάρχει υποψία αναφυλαξίας σε βανκομυκίνη θα πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως κάθε αναφυλακτική αντίδραση
  - Άμεση διακοπή έγχυσης και χορήγηση επινεφρίνης

# Άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας



- DRESS ( Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms),
- Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα,
- Vancomycin-related linear IgA bullous dermatosis (LABD): σπάνιο φυσαλιδώδες εξάνθημα μέσω αυτοαντισωμάτων. ΔΔ από πεμφιγοειδές, πολυμορφο ερύθημα κλπ. Εμφανίζεται 1 ημέρα – 1 μήνα μετά την έναρξη της βανκομυκίνης. Δεν σχετίζεται με τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό.

# Skin lesions due to vancomycin hypersensitivity



# Νεφροτοξικότητα



- Όχι καλά κατανοητός μηχανισμός – οξειδωτική δράση στα κύτταρα του εγγύς νεφρικού σωληναρίου που οδηγεί σε ισχαιμία
- Συνήθως μέτριας βαρύτητας και αναστρέψιμη.
- Μετα-ανάλυση (7 RCT, n-4033): **Relative risk= 2,45 (1,69-3,55)**
- Παράγοντες κινδύνου
  - Ελάχιστα επίπεδα >15 mcg/mL – **ΑΙΤΙΑ ή ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ;**
  - 24-h AUC > 700 mg·h/L
  - Συνολική ημερήσια δόση >4 g
  - Συγχορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων (πχ αμινογλυκοσίδες).
  - **Συγχορήγηση βανκομικίνης και πιπερακιλλίνης-ταζομπακτάμης (vs μονοθεραπεία με βανκομικίνη ή συνδυασμό βανκομικίνης και άλλων β-λακταμικών πχ κεφεπίμη): Odds ratio για AKI~3,5**

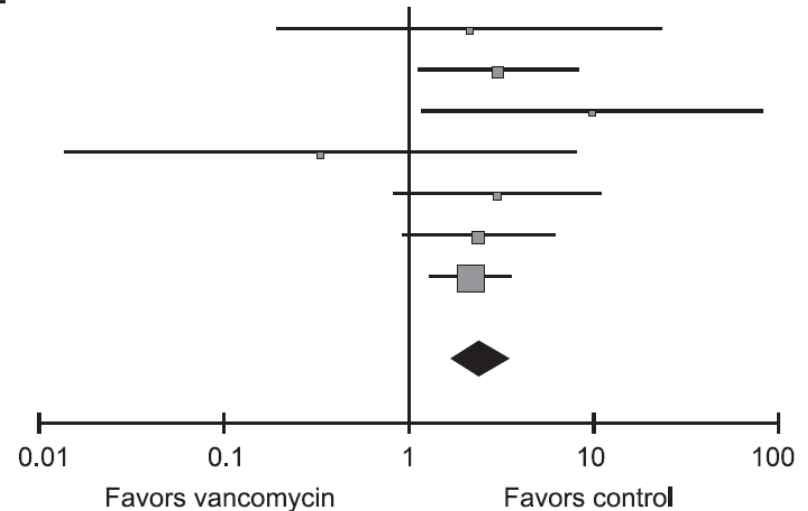


# Vancomycin and the Risk of AKI

## Forest plot of included RCT



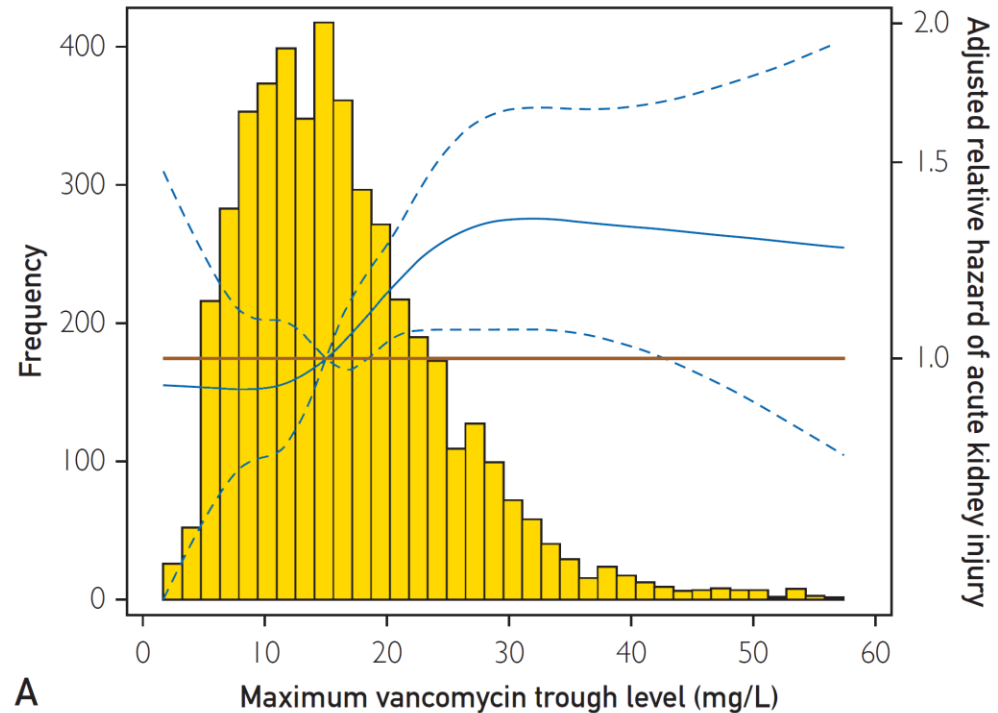
Study, year	Events/Total		RR (95% CI)
	Vancomycin	Control	
Wunderink 2003	2/302	1/321	2.13 (0.19 - 23.32)
Jaksic 2006	15/300	5/303	3.03 (1.12 - 8.23)
Kohno 2007	5/51	1/100	9.80 (1.18 - 81.71)
Lin 2008	0/71	1/71	0.33 (0.01 - 8.05)
Wilcox 2009	9/363	3/363	3.00 (0.82 - 10.99)
Corrado 2010	14/664	6/676	2.38 (0.92 - 6.14)
Wunderink 2012	41/224	19/224	2.16 (1.29 - 3.60)
<b>Fixed effects model</b>			<b>2.45 (1.69 - 3.55)</b>



# Elevated Vancomycin Trough Levels in a Tertiary Health System: Frequency, Risk Factors, and Prognosis



- 755/7422 ασθενείς είχαν ελάχιστα επίπεδα βανκομικίνης >30 mcg/ml
- Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα σε σύγκριση με αυτούς που είχαν θεραπευτικά επίπεδα (propensity-matched analysis), εμφάνιζαν:
  - Υψηλότερο κίνδυνο οξείας νεφρικής βλάβης (hazard ratio 1.55; 95% CI, 1.09-2.20;  $p=0,02$ ),
  - Μεγαλύτερη υπόλοιπη διάρκεια νοσηλείας (relative risk, 1.14; 95% CI, 1.02-1.28  $p=0,03$ )
  - Δεν υπήρχε διαφορά στη νοσοκομειακή θνητότητα







Ειδικά θέματα

# Βανκομυκίνη για λοιμώξεις από MSSA



- Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (πχ για την ενδοκαρδίτιδα), η βανκομυκίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία λοιμώξεων από MSSA σε ασθενείς με ιστορικό αναφυλακτικής αντίδρασης έναντι των β-λακταμικών αντιβιοτικών.
- Ποια είναι η θέση της βανκομυκίνης στη θεραπεία λοιμώξεων από MSSA σε ασθενείς που δεν έχουν ιστορικό αναφυλακτικής αντίδρασης;
  - Σαν εμπειρική θεραπεία: τα δεδομένα δεν τεκμηριώνουν ότι η εμπειρική έναρξη βανκομυκίνης με αποκλιμάκωση σε β-λακταμικό επηρεάζει αρνητικά τις εκβάσεις σε ασθενείς με λοιμώξεις από MSSA.
  - Σαν οριστική θεραπεία: η χορήγηση βανκομυκίνης σε ασθενείς με βακτηραιμία από MSSA σχετίζεται με χειρότερες εκβάσεις.

# Γιατί να μην θεραπεύσουμε την MSSA SAB με βανκομυκίνη;



- *“Compared with the antistaphylococcal  $\beta$ -lactam oxacillin and its derivatives for treatment of MSSA infections, vancomycin demonstrates slower bacterial killing, poorer tissue penetration, and slower clearance of bacteremia and is associated with higher mortality”.*
- Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση βανκομυκίνης σαν οριστική (definitive) θεραπεία σε ασθενείς με βακτηριαμία από MSSA σχετίζεται με χειρότερες εκβάσεις (θνητότητα, βακτηριολογική αποτυχία κλπ)
  - Αναδρομική μελέτη MSSA SAB (n=5784) B-lactam vs Vancomycin : 35% μικρότερη θνητότητα
  - Θνητότητα σε βακτηριαμική πνευμονία από MSSA: Vancomycin >> Cloxacillin (41% vs 0%,  $p < 0,01$ , OR=14)
  - Βακτηριολογική αποτυχία (βακτηριαμία >7 ημέρες ή υποτροπή) MSSA SAB: Vancomycin >> Nafcillin (19% vs 0%,  $p = 0,058$ )

# Vancomycin vs $\beta$ -Lactam for MSSA



**Table 1. Summary of Published Studies Evaluating Empirical Therapy for Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia**

Study	Year	Design	Study Size, No.	Outcome	Vancomycin vs $\beta$ -Lactam	Result <sup>a</sup>
<b>Vancomycin therapy vs <math>\beta</math>-lactam therapy<sup>b</sup></b>						
Chang et al [19]	2003	Prospective cohort	505	Bacteriologic failure <sup>c</sup>	19% vs 0%	OR, 6.5 (1.0–53)
Khatib et al [20]	2006	Prospective cohort	120	Overall mortality	27% vs 12%	HR, 2.3 (1.1–4.9)
Stryjewski et al [21] <sup>d</sup>	2007	Prospective cohort	123	Treatment failure	31% vs 13%	OR, 3.5 (1.2–13)
Lodise et al [6] <sup>e</sup>	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	39% vs 11%	OR, 6.5 (1.4–29)
Kim et al [22]	2008	Retrospective case-control	27	Infection-related mortality	37% vs 11%	OR, 3.3 (1.2–9.5)
Schweizer et al [23]	2011	Retrospective	267	30-day in-hospital mortality	20% vs 3%	HR, 4.8 (2.1–11) <sup>f</sup>
Chan et al [24]	2012	Retrospective cohort	293 094	Hospitalization rate	12.5 vs 7.2 <sup>g</sup>	HR, 1.6 (1.2–2.2) <sup>f</sup>
<b>Vancomycin therapy vs vancomycin therapy de-escalated to <math>\beta</math>-lactam</b>						
Lodise et al [6] <sup>e</sup>	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	33% vs 41%	NS
Schweizer et al [23]	2011	Retrospective cohort	267	30-day in-hospital mortality	20% vs 7%	HR, 3.2 (1–10)
<b>Vancomycin therapy de-escalated to <math>\beta</math>-lactam therapy vs <math>\beta</math>-lactam therapy</b>						
Khatib et al [25]	2006	Prospective cohort	168	Persistent bacteremia	56% vs 37%	$P = .03$
Lodise et al [6] <sup>e</sup>	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	41% vs 11%	Not reported

# ESCMID & ISC Expert panel meeting 6–7 March 2010, Rome, Italy



- Empirical therapy in very sick patients with severe suspected MRSA infection needs to cover MSSA as well as MRSA. The panel believes that *vancomycin does not provide sufficient MSSA cover in this setting and hence it should be combined with a semisynthetic penicillin when used for empirical therapy.* However, further studies on the optimal therapy are required.
- The combination of vancomycin plus a semisynthetic penicillin may be preferred when endocarditis is suspected, but more research needs to be done on the interaction between these two classes.



# The Empirical Combination of Vancomycin and a $\beta$ -Lactam for Staphylococcal Bacteremia

Kevin W. McConeghy,<sup>1</sup> Susan C. Bleasdale,<sup>2</sup> and Keith A. Rodvold<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy Practice, College of Pharmacy, and <sup>2</sup>Department of Medicine, University of Illinois at Chicago

*“Although there is no clinical trial supporting combination therapy, a scientific rationale for benefit exists and should be weighed against the risks (adverse events, antibiotic resistance, and cost) of additional pharmacotherapy. **The empirical combination of vancomycin and a  $\beta$ -lactam (either nafcillin, oxacillin, or cefazolin) for staphylococcal bacteremia may improve infection-related clinical outcomes**”*

# Γενόσημα σκευάσματα



## Efficacy and Quality of Antibacterial Generic Products Approved for Human Use: A Systematic Review

Pierre Tattevin,<sup>1,2</sup> Anne-Claude Crémieux,<sup>3,4</sup> Christian Rabaud,<sup>5</sup> and Rémy Gauzit<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Pontchaillou University Hospital, and <sup>2</sup>INSERM U835, Université Rennes 1, IFR140, Rennes; <sup>3</sup>EA 3647, Versailles Saint-Quentin University, Versailles; <sup>4</sup>Raymond Poincaré University Hospital, Garches; <sup>5</sup>Brabois University Hospital, Nancy; and <sup>6</sup>Hôtel-Dieu University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

- Of the 10 studies on glycopeptide generic products, 3 suggested that some approved generic products may be inferior to the innovator.
  - Vesga et al found that, despite similar MICs and MBCs, 3 generic products of vancomycin imported from France, Argentina, and the United States had lower  $E_{\max}$  than the innovator in the neutropenic mouse thigh *S. aureus* infection model.
  - The same team subsequently found, using the same model, that serial exposure to generic vancomycin enriches resistant subpopulations, whereas exposure to the innovator reduces resistant subpopulations.



ΜΕΡΟΣ II

# ΑΛΛΑ ΓΛΥΚΟΠΕΠΤΙΔΙΑ

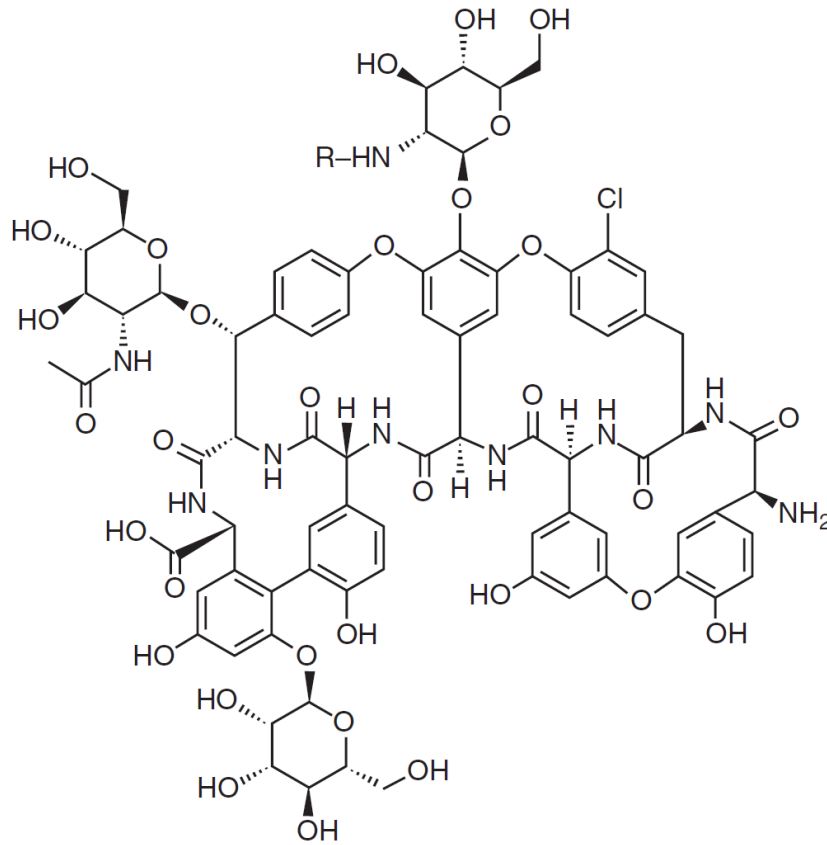


# Τειϊκοπλανίνη

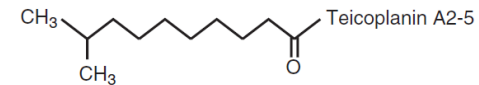
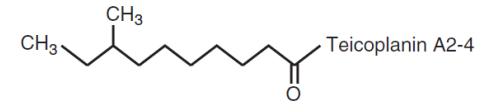
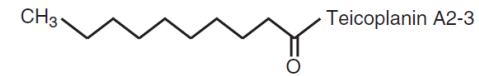
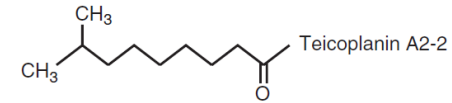
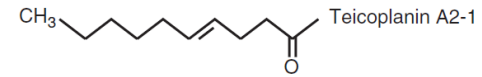


- Teicoplanin (teichomycin A2): προέρχεται από τον ακτινομύκητα *Actinoplanes teichomyceticus*. Απομονώθηκε από το έδαφος στην Ινδία το 1978.
- Δεν είναι εμπορικά διαθέσιμη στις ΗΠΑ – Δεν έλαβε έγκριση από τον FDA πιθανώς λόγω χαμηλής αποτελεσματικότητας και απουσίας πλεονεκτημάτων έναντι της βανκομυκίνης
- Αποτελεί μίγμα γλυκοπεπτιδίων με μια βασική δομή που χαρακτηρίζεται από ένα γραμμικό επταπεπτίδιο, τους χαρακτηριστικούς υδατάνθρακες d-mannose και-glycosamine, και μια ακυλ-ομάδα που φέρει διάφορα λιπαρά οξέα.
- Έχει εκτιμώμενο μοριακό βάρος 1900 Da. (Βανκομυκίνη ~1500 Da)
- Μηχανισμός δράσης: σύνδεση με το τελικό D-Ala-D-Ala διπεπτίδιο (όμοιος με τη βανκομυκίνη)

# Δομή τεϊκοπλανίνης



R = Fatty acyl side chains



# Φαρμακοκινητική - Φαρμακοδυναμική



- Φαρμακοκινητική:
  - Πολύ μεγάλος χρόνος ημιζωής (90-160 ώρες) → καθυστερημένη επίτευξη steady-state
  - Όγκος κατανομής (Vd): 900-1600 ml/kg (διπλάσιος της βανκομυκίνης)
  - Πρωτεΐνοσύνδεση: 90-95%
  - Αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά από τους νεφρούς (κάθαρση 11 ml/h/kg)
  - Δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ούτε διεισδύει στο υαλοειδές σώμα
  - Επίπεδα στα οστά 7 mg/L στις 12 ώρες μετά τη χορήγηση μια δόσης 6 mg/kg, αλλά μόνο 3.5 mg/L στον χόνδρο
  - Υψηλότερη δοσολογία σε ασθενείς με εγκαύματα ή χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών
- Φαρμακοδυναμική:
  - Δείκτης αποτελεσματικότητας AUC/MIC > 610 (MRSA MIC = 0,5 mcg/ml)
  - Δείκτης αποφυγής ανάδυσης αντοχής AUC/MIC ~ 1500

# Αντιμικροβιακό φάσμα



- Παρόμοιο αλλά όχι ταυτόσημο με της βανκομυκίνης
- Η τεϊκοπλανίνη μπορεί να έχει χαμηλότερες MIC από τη βανκομυκίνη έναντι *Enterococcus* spp., *S. pneumoniae*, *S. gallolyticus* (πρώην *S. bovis*), *viridans* και άλλων στρεπτοκόκκων
- Η τεϊκοπλανίνη είναι ελαφρά λιγότερο δραστική έναντι ορισμένων στελεχών *Staph. haemolyticus* (MIC 16–64 mg/L σε σύγκριση με  $\leq 4$  mg/L για τη βανκομυκίνη).
- Έχει συγκρίσιμες MIC με τη βανκομυκίνη για τα παρακάτω Gram(+) βακτήρια
  - *L. monocytogenes*, *Corynebacterium* spp. (συμπεριλαμβανομένου του *C. jeikeium*), *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Propionibacterium* spp.
- Οι VanA-type VRE και τα στελέχη VISA είναι ανθεκτικά και στην τεϊκοπλανίνη
- **VanB, VanE, VanG, & VanN-type VRE: χαρακτηρίζονται από ευαισθησία στην τεϊκοπλανίνη**

# Δοσολογία



- Λοιμώξεις μαλακών μορίων, πνευμονία - Φόρτιση: 6 mg/kg q12h x3 δόσεις, Συντήρηση: 6 mg/kg q24h.
  - Στόχος ελαχίστων επιπέδων: >15 mcg/ml
- Λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων - Φόρτιση: 12 mg/kg q12h x3-5 δόσεις, Συντήρηση: 12 mg/kg q24h
  - Στόχος ελαχίστων επιπέδων: >20 mcg/ml
- Ενδοκαρδίτιδα - Φόρτιση: 12 mg/kg q12h x3-5 δόσεις, Συντήρηση: 12 mg/kg q24h
  - Στόχος ελαχίστων επιπέδων: >30 mcg/ml

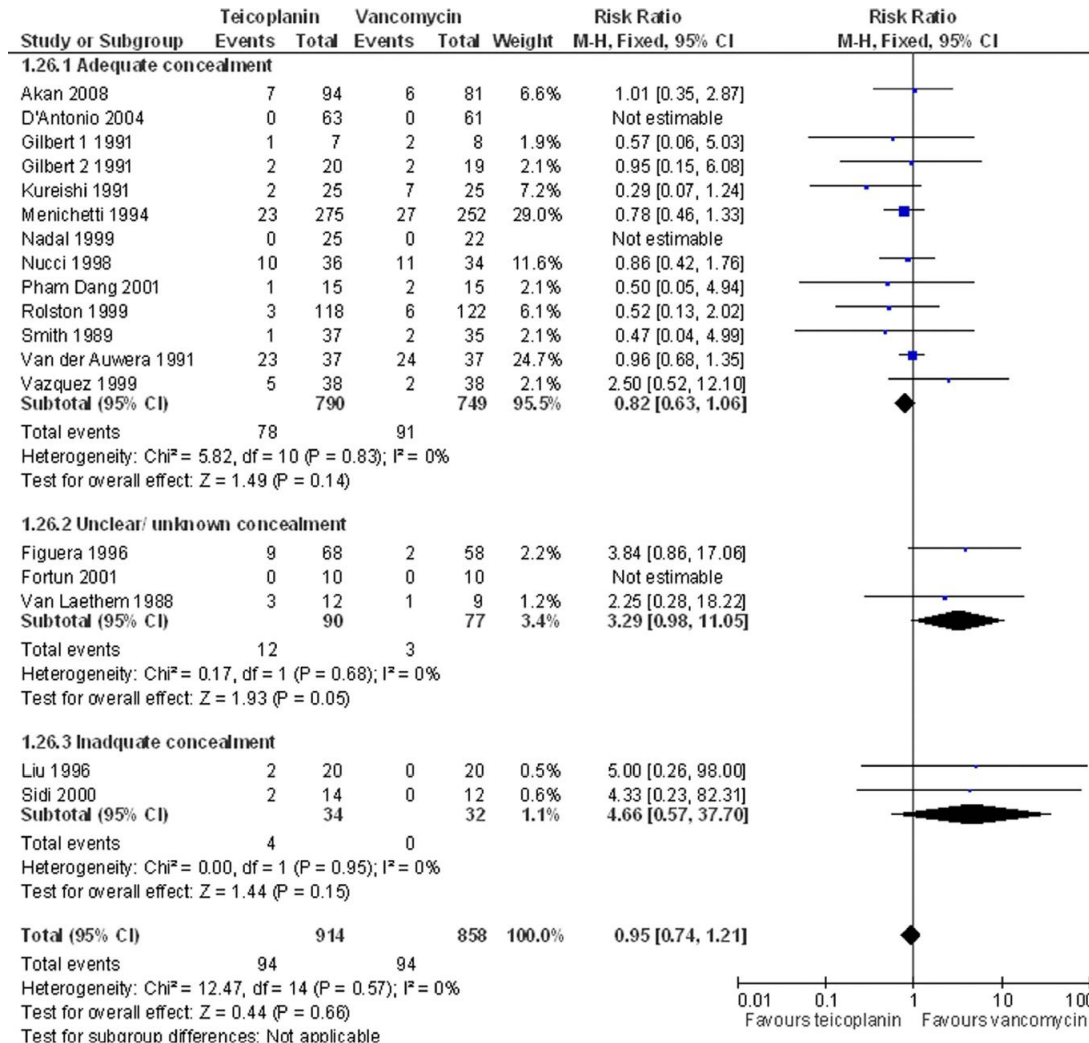
Σε παλιότερες κλινικές μελέτες η τείκοπλανίνη είχε μεγάλα ποσοστά κλινικής αποτυχίας σε ενδοκαρδίτιδα και λοιμώξεις κεντρικών καθετήρων από *Staph aureus*, κυρίως όταν τα επίπεδα του φαρμάκου ήταν <20 mcg/ml.

# Ανεπιθύμητες ενέργειες

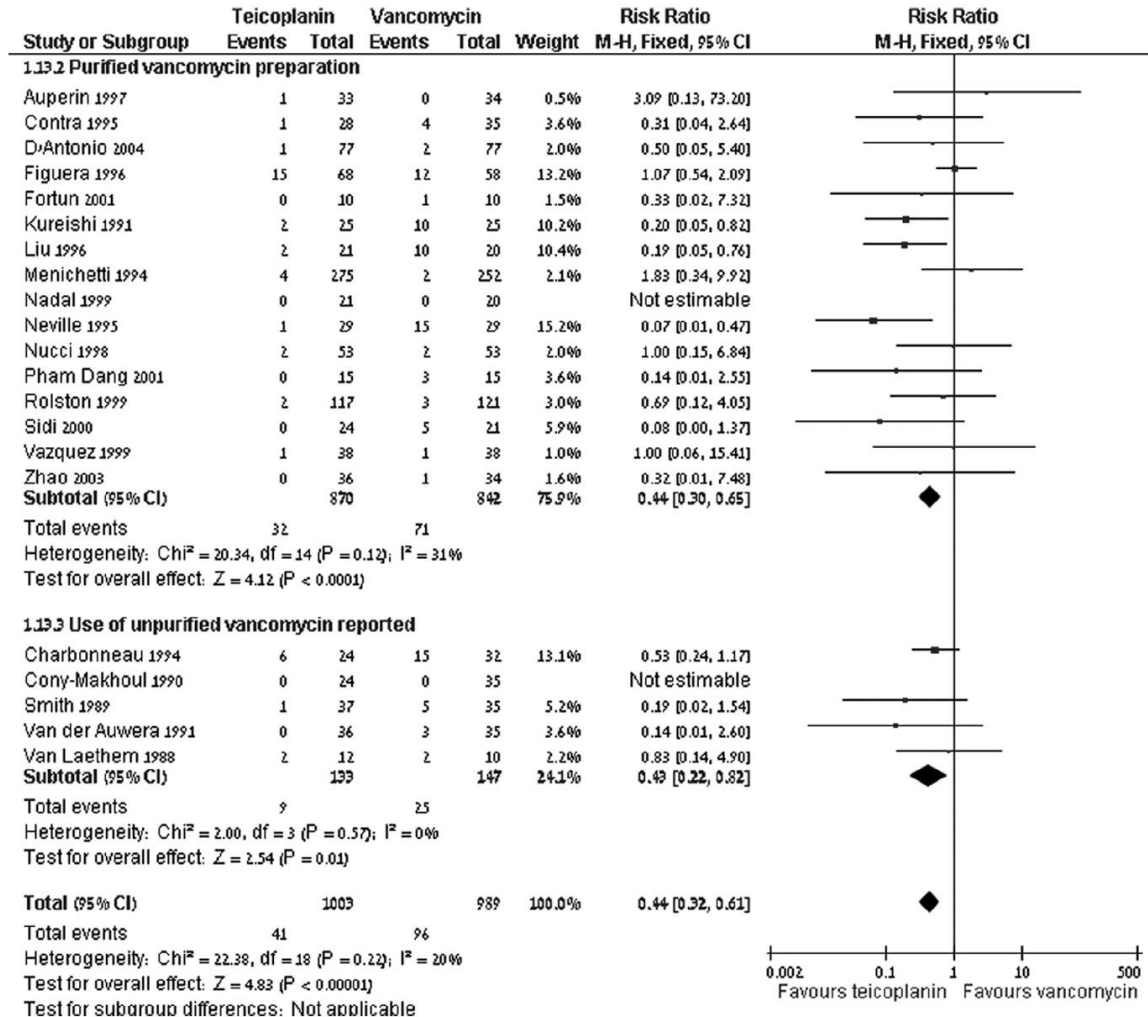


- Θεωρείται ασφαλές φάρμακο
  - Σε δύο συστηματικές ανασκοπήσεις εμφανίζει λιγότερο συχνά νεφροτοξικότητα και δερματικό εξάνθημα χωρίς να υστερεί στην αποτελεσματικότητα έναντι της βανκομυκίνης
- Red man syndrome: εμφανίζεται λιγότερο συχνά με την τεϊκοπλανίνη
- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας: πυρετός (μέχρι στο 8% για δόσεις 24 mg/kg)
- Σημαντική θρομβοπενία σε δόσεις <15 mg/kg/d
- Αναιμία, ουδετεροπενία

# Βανκομυκίνη vs Τεϊκοπλανίνη: Συνολική Θνητότητα



# Βανκομυκίνη vs Τεικοπλανίνη: Νεφροτοξικότητα





SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON [Explanation]



Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection

Patient or population: patients with proven or suspected infection

Settings:

Intervention: Teicoplanin versus vancomycin

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Teicoplanin versus vancomycin				
Nephrotoxicity	Medium risk population		RR 0.66 (0.48 to 0.9)	2596 (23 studies)	⊕⊕⊕○ moderate <sup>1</sup>	
	92 per 1000	61 per 1000 (44 to 83)				
Clinical cure or improvement	Medium risk population		RR 1.03 (0.98 to 1.08)	1703 (20 studies)	⊕⊕⊕○ moderate <sup>1</sup>	
	730 per 1000	752 per 1000 (715 to 788)				
Microbiological cure	Medium risk population		RR 0.98 (0.93 to 1.03)	914 (16 studies)	⊕⊕⊕○ moderate <sup>1</sup>	
	850 per 1000	833 per 1000 (790 to 875)				
Renal failure needing dialysis <sup>2</sup>	See comment	See comment	Not estimable <sup>2</sup>	606 (3)	See comment	
Mortality	Medium risk population		RR 1.02 (0.79 to 1.3)	1565 (16 studies)	⊕⊕○○ low <sup>3</sup>	



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ