

Vancomicina, o impacto da dose inicial nos níveis séricos

FERNANDES L, PEREIRA C, COTRINA LUQUE J, CAPOULAS M, SANTOS C

Serviços Farmacêuticos, Hospital da Luz Lisboa, Portugal

Fecha de recepción: 10/10/2023 - Fecha de aceptación: 09/01/2024

FIRST ONLINE

RESUMO

Introdução: Em 2020 foram atualizadas as *guidelines* de monitorização da vancomicina, que mantêm a recomendação de uma dose de carga (DC) de 15-20 mg/kg nas perfusões contínuas (PC). Nas intermitentes (PI) recomendam-se doses iniciais de 15-20 mg/kg cada 8-12 horas, precedidas de DC de 20-35 mg/kg na doença grave. Assim, pretendemos neste estudo analisar o impacto da dose inicial de vancomicina no nível sérico alcançado até ao primeiro doseamento após 24 horas de terapêutica, e a sua *compliance* com as recomendações.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo entre Janeiro e Junho de 2021. Incluíram-se doentes adultos críticos e não críticos com monitorizações farmacocinéticas de vancomicina. Registaram-se variáveis demográficas, doses iniciais/DC de vancomicina e níveis séricos alcançados até ao primeiro doseamento após 24 horas de terapêutica.

Resultados: Dos 71 episódios de prescrição analisados, 33 corresponderam a PC e 38 a PI. Em 39% (13/33) das PC a DC foi < 15 mg/kg. Nas PI, 26% (10/38) das doses iniciais foram < 15 mg/kg; 55% (21/38) foram 15-20 mg/kg e 18% (7/38) foram > 20 mg/kg. Em 45 dos episódios o nível sérico terapêutico foi obtido dentro do intervalo de tempo definido. Dos 21 episódios em que tal não aconteceu, 90% (19/21) eram PI.

Conclusões: A dose inicial de vancomicina tem elevado impacto nos níveis séricos. Verificou-se uma elevada percentagem de episódios com doses iniciais/DC inferiores às recomendadas resultando, particularmente nas PI, na obtenção de níveis séricos subterapêuticos. Surge a necessidade de sensibilização para aumentar a *compliance* com as recomendações atuais.

Palavras-chave: **Vancomicina, farmacocinética, adesão às Guidelines**

Vancomycin, the impact of the initial dose on serum levels

ABSTRACT

Introduction: In 2020, the vancomycin monitoring guidelines were updated, maintaining the suggestion of a loading dose (LD) of 15-20 mg/kg for continuous infusions (CI). For intermittent infusions (II) initial doses of 15-20 mg/kg every 8-12 hours are recommended, and in severe disease these should be preceded by a LD of 20-35 mg/kg. In this study we aim to analyze the impact of the initial dose of vancomycin in the serum level reached until the first monitoring after 24 hours of therapy, and its *compliance* with the recommendations.

Methods: Retrospective observational study between January and June 2021. Critical and non critical adult patients with vancomycin pharmacokinetic monitoring were included and demographic variables, initial/loading doses of vancomycin, and serum levels achieved until the first monitoring after 24 hours of therapy were recorded.

Results: Of the 71 episodes of vancomycin prescription analysed, 33 were CI and 38 II. In 39% (13/33) of the episodes of CI, the LD was < 15 mg/kg. In II, 26% (10/38) of the initial doses were < 15 mg/kg; 55% (21/38) were 15-20 mg/kg and 18% (7/38) were > 20 mg/kg. In 45 of the episodes, a therapeutic serum level was obtained within the defined time interval. Of the 21 episodes in which this did not happen, 90% (19/21) were II.

Conclusions: The initial dose of vancomycin has a high impact on serum levels. There was a high percentage of episodes with lower than recommended loading/starting doses resulting, particularly in II, in the achievement of subtherapeutic serum levels. There is a need for awareness to increase *compliance* with current guidelines.

Keywords: **Vancomycin, pharmacokinetics, Guideline Adherence**

INTRODUÇÃO

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídeo administrado por via intravenosa para o tratamento de infecções suspeitas ou documentadas a Gram positivos, incluindo *Staphylococcus aureus* metilino-resistente (SAMR), nomeadamente infecções da pele e tecidos moles, endocardite, pneumonia, infecção óssea e articular e infecções do sistema nervoso central. Recentemente, tem-se verificado um aumento na utilização da vancomicina devido ao aumento das taxas de infecção por SAMR. Para além disto, também os efeitos adversos associados à utilização deste fármaco suportam a necessidade de uma utilização eficaz da vancomicina, já que, por exemplo, a incidência de lesão renal aguda (LRA) associada ao uso de vancomicina varia de 5 a 43%¹, e doentes com maior exposição ao fármaco têm maior probabilidade de apresentar LRA.

A abordagem ideal para a posologia e monitorização de vancomicina é alvo de controvérsia e estudo frequentes. Os desafios incluem a otimização da efetividade clínica enquanto se minimiza a toxicidade (principalmente a nefrotoxicidade). As primeiras recomendações de consenso para a monitorização terapêutica da vancomicina em doentes adultos foram publicadas em 2009². As principais sugestões prendiam-se com a eliminação da monitorização rotineira das concentrações séricas em pico, enfatizando uma relação entre a área sob a curva de 24 horas e a concentração inibitória mínima (AUC_{0-24h}/CIM) ≥ 400 como o principal preditor PK/PD da atividade da vancomicina, e sugerindo as concentrações séricas em vale de 15 a 20 mg/L como um marcador substituto para a AUC_{0-24h}/CIM ideal da vancomicina, se a CIM for ≤ 1 mg/L em doentes com função renal normal. As recomendações também sugeriam, embora com suporte de dados limitado, que o peso corporal real fosse usado para determinar a dosagem de vancomicina, e a utilização de doses de carga para o tratamento de infecções em doentes graves.

Desde que estas recomendações foram publicadas, diversas outras avaliaram o seu impacto na eficácia clínica e toxicidade em doentes sujeitos a tratamento com vancomicina para o tratamento de infecções por SAMR.

Já em 2020 foram publicadas novas recomendações para a utilização e monitorização terapêutica da vancomicina³ que avaliaram os dados científicos atuais e as controvérsias associadas à dosagem da mesma e monitorização da concentração sérica para infecções graves por SAMR (incluindo, mas não se limitando a bacteremia, sépsis, endocardite infecciosa, pneumonia, osteomielite e meningite) e fornece novas recomendações baseadas nas evidências recentes disponíveis. Esta diretriz sugere uma AUC_{0-24h}/CIM alvo de 400 a 600 (assumindo uma CIM de 1 mg/L) para infecções graves por SAMR. Sugere ainda, idealmente, a colheita de duas concentrações (mínima – vale; e máxima - pico) próximas do estado estacionário. No entanto, a eficácia terapêutica e a segurança da nova monitorização terapêutica baseada na AUC_{0-24h}/CIM ainda não foram exploradas em detalhe, e o seu efeito na incidência de LRA ainda não foi investigado completamente. A segurança e a eficácia das doses de carga de vancomicina na prática clínica também ainda não foram totalmente avaliadas.

Para além disto, as recomendações publicadas em 2020 mantêm a indicação de uma dose de carga de 15-20 mg/kg nas perfusões contínuas (PC), e nos regimes intermitentes (PI) recomendam doses iniciais de 15-20 mg/kg a

cada 8-12 horas, sendo que nos doentes graves, de forma a atingir rapidamente uma concentração terapêutica eficaz de vancomicina e otimizar a AUC_{0-24h}/CIM , uma dose de carga de vancomicina de 20 a 35 mg/kg (com base no peso corporal real) pode ser considerada.

Tendo em conta que muitos doentes apresentam concentrações séricas subterapêuticas de vancomicina após a dose inicial e ainda o aparecimento de estirpes de *Enterococcus* e *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina, é urgente reconsiderar a posologia de vancomicina na aplicação clínica e utilizá-la de forma mais eficaz. Assim, o objetivo deste trabalho foi analisar o impacto da dose inicial/DC de vancomicina, administrada em regimes de PC e PI, no nível sérico alcançado até ao primeiro doseamento após 24h de terapêutica; e avaliar a *compliance* com as recomendações atuais.

MÉTODOS

Estudo observacional retrospectivo realizado num hospital privado polivalente com 400 camas, em que a partir do registo das intervenções farmacêuticas (IF) de janeiro a junho de 2021 se selecionaram as monitorizações farmacocinéticas de vancomicina em doentes adultos críticos e não críticos. Destas, foram extraídos os números de processo dos doentes e consultados os respetivos processos clínicos eletrónicos Soarian® de forma a recolher a seguinte informação: variáveis demográficas (idade, género, peso), dias de terapêutica com vancomicina, dose de carga/dose inicial, regime de PC ou PI, data do primeiro doseamento sérico ≥ 15 mg/L (para PI) e ≥ 20 mg/L (para PC).. Calculámos posteriormente a *compliance* das doses de carga/doses iniciais prescritas com as recomendações atuais. O tratamento estatístico dos dados foi realizado em Excel®.

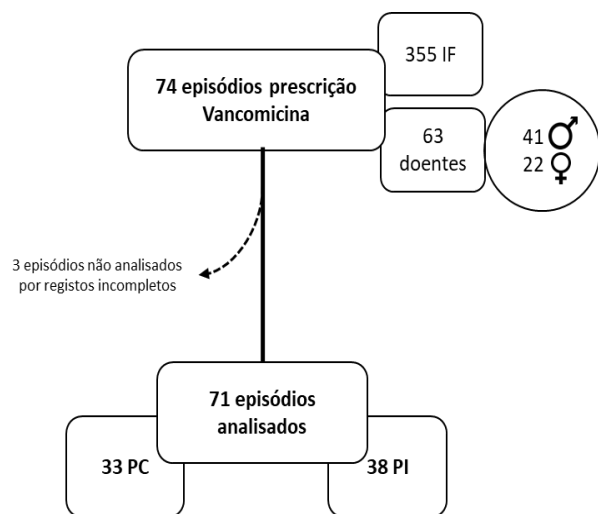
RESULTADOS

Foi registado um total de 355 IF, das quais 74 corresponderam a episódios de prescrição de vancomicina, numa amostra de 63 doentes. Destes, 41 eram homens, sendo que 60% tinham idade > 65 anos. Dos 74 episódios, 3 não foram avaliados por registos incompletos, e dos 71 episódios de prescrição de vancomicina analisados, 33 corresponderam a PC e 38 a PI; e 27 (38%) resultaram no óbito do doente (resultados resumidos na Figura 1).

A análise dos doseamentos séricos de vancomicina teve em conta a obtenção de um nível sérico terapêutico no máximo até ao primeiro doseamento realizado após 24h de terapêutica. Assim, em 45 dos 71 episódios (63%) o nível terapêutico foi obtido dentro deste intervalo de tempo. Em 5 dos episódios (7%) a terapêutica com vancomicina teve uma duração inferior a 24 horas, pelo que não se incluíram na análise. Em 21 episódios (30%) o nível terapêutico não foi atingido no tempo previsto, sendo que destes 90% (19/21) eram PI. Destas, 79% (15/19) correspondem a doses iniciais < 20 mg/kg. No caso das PC, a totalidade (2/21) correspondeu a doses de carga < 15 mg/kg. Cinco episódios não foram considerados por terapêutica com vancomicina inferior a 24h (Tabela I).

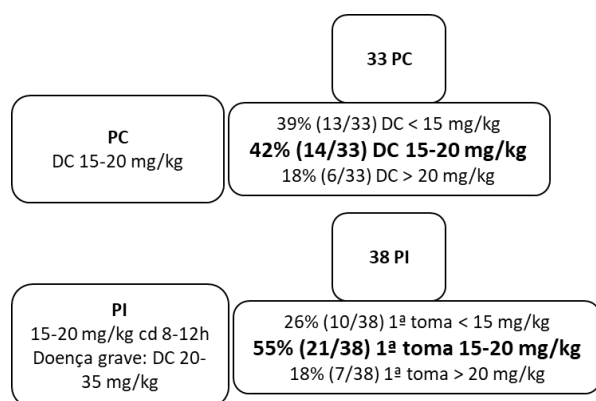
No que diz respeito à *compliance* com as recomendações atuais relativamente à dose inicial ou de carga de vancomicina, analisando as PC, em 42% dos episódios (14/33) a dose de carga foi entre 15 e 20 mg/kg, tal como recomendado; em 39% dos episódios (13/33) a dose de carga foi inferior a 15 mg/kg; e em 18% (6/33) foi superior a 20 mg/kg.

Figura I. Caracterização da amostra



IF – intervenções farmacêuticas; PC – perfusão contínua;
PI – perfusão intermitente

Figura II. Compliance da dose inicial/de carga de vancomicina com as recomendações



PC – perfusão contínua; PI – perfusão intermitente; DC – dose de carga

No que diz respeito às PI, 55% (21/38) das doses iniciais prescritas encontravam-se no intervalo de 15 a 20 mg/kg, tal como recomendado nas *guidelines* para doença não grave e apenas 18% (7/38) foram superiores a 20 mg/kg (dose sugerida para doença grave). Em 26% dos casos (10/38) a dose inicial de vancomicina foi inferior a 15 mg/kg (Figura II).

DISCUSSÃO

Apesar de largamente estudada, referenciada e inclusivamente recomendada nas *guidelines* mais recentes, a utilização da dose de carga de vancomicina permanece bastante irregular na prática clínica. Num inquérito recente junto de farmacêuticos clínicos relativamente à dosagem de vancomicina em doentes críticos, relativo à conformidade com as diretrizes de consenso atuais, o uso da dose de carga de vancomicina numa variedade de cenários clínicos foi altamente variável, com os entrevistados a referirem a falta de evidência como fundamento para a decisão clínica de renunciar a uma dose de carga, e também precauções relativamente à nefrotoxicidade⁴. Isto reflete a

necessidade de incrementar o número de estudos concretos nesta área com posterior educação e sensibilização dos profissionais de saúde que atuam nestes cenários, de forma a fomentar uma utilização mais uniforme e adequada da vancomicina.

Com base nos resultados do nosso estudo podemos concluir que a percentagem de doses de carga inferiores ao recomendado para as PC é consideravelmente elevada (39%), e que relativamente às PI a maioria das doses iniciais se encontra dentro do recomendado para doença não grave (55%).

Tendo em conta que a maioria dos episódios em que se verificou maior dificuldade na obtenção de níveis terapêuticos correspondeu a PI (19 de um total de 21 episódios), estas poderão ser um alvo de IF para melhoria da prática de prescrição, apesar de 10 desses 19 episódios corresponderem a doses iniciais de vancomicina dentro do intervalo recomendado (15-20 mg/kg).

É de salientar ainda a elevada percentagem de episódios com primeiras tomas < 20 mg/kg nas PI que resultaram em níveis séricos considerados subterapêuticos, que poderá sugerir necessidade de adequação às novas recomendações para doença grave, que apontam para uma DC de 20-35 mg/kg. Isto vai ao encontro do que é descrito em vários estudos que correlacionam a DC com os níveis séricos de vancomicina obtidos. Um ensaio clínico randomizado que avaliou as doses de carga de vancomicina administradas no serviço de urgência⁵, demonstrou que uma dose de carga de 30 mg/kg *versus* 15 mg/kg resultou em doseamentos séricos em vale mais elevados ao final de 12 e 24h. Noutro estudo, a administração de uma dose de carga demonstrou desempenhar um papel crucial na rápida obtenção de alvos PK/PD de vancomicina em adultos tratados com esquemas intermitentes deste fármaco, apesar de não ser frequentemente utilizada na prática clínica⁶.

No que diz respeito à administração em PC também se verifica esta correlação da DC com os valores séricos obtidos, como é descrito num estudo retrospectivo em doentes críticos que concluiu que a administração de uma dose de carga baseada no peso, seguida de perfusão contínua de vancomicina, resultou em concentrações adequadas na maioria dos doentes e foi superior em comparação com uma dose de carga não padronizada⁷.

De forma semelhante, outros estudos observacionais têm demonstrado uma associação entre a administração de uma dose de carga de vancomicina e a obtenção de níveis séricos alvo mais elevados em vale⁸⁻¹².

De acordo com as recomendações atuais para a utilização de vancomicina nas infeções por SAMR, a dose de carga é recomendada para doentes graves, que necessitam de diálise ou terapêutica de substituição renal, que têm infeções graves por SAMR ou que estão sob terapêutica com perfusão contínua de vancomicina. No entanto, existe pouca evidência clínica robusta que suporte esta prática, nomeadamente no que diz respeito ao contributo da dose de carga para os *outcomes* clínicos obtidos, incluindo no que diz respeito à morbilidade e mortalidade destes doentes. De acordo com os resultados de *Alexander H. Flannery et al.* em doentes críticos com infeção por SAMR (bacteriemia ou infeção respiratória), a administração de dose de carga de vancomicina (≥ 20 mg/kg de peso corporal real) não foi associada a quaisquer diferenças na

falência terapêutica, mortalidade, tempo de internamento na Unidade de Cuidados Intensivos, lesão renal aguda, ou outros resultados quando comparados com doentes que não receberam dose de carga¹³. Também *Rosini JM et al* demonstraram não haver uma diferença significativa na incidência de lesão renal aguda ou nos *outcomes* clínicos nos dois grupos que avaliaram (dose de carga de 30 mg/kg versus 15 mg/kg)⁵. No entanto, também são vários os estudos que relacionam a DC de vancomicina com uma resposta clínica mais precoce dos doentes e até a referem como um importante determinante da mortalidade¹⁴⁻¹⁷.

Como pontos fortes do nosso estudo podemos salientar o facto de termos incluído doentes sujeitos a regimes de administração de vancomicina variados – perfusão contínua e intermitente – o que nos permite uma avaliação mais completa, enquanto a maioria dos estudos atualmente disponíveis apenas se focam na utilização da vancomicina em regime intermitente. Para além disto, também o facto de termos incluído doente críticos e não críticos permite-nos uma avaliação mais aproximada à prática clínica da utilização de vancomicina.

Uma das limitações que podemos apontar ao nosso estudo é a utilização de níveis séricos de vancomicina em vale para avaliar o impacto da dose inicial e não a relação AUC_{0-24h}/CIM que é o principal preditor PK/PD da atividade da vancomicina, tal como referido nas mais recentes guidelines. Para além disto, a amostra reduzida de doentes e o facto de ser um estudo retrospectivo, não aleatorizado e que decorreu em apenas um centro, podem ter induzido viés de seleção dos doentes.

CONCLUSÕES

O impacto da dose inicial de vancomicina nos níveis séricos obtidos verificou-se na elevada percentagem de episódios com doses iniciais < 20 mg/kg nas PI que resultaram em níveis séricos considerados subterapêuticos, o que poderá sugerir necessidade de adequação às recomendações atuais para doença grave, que apontam para uma DC de 20-35 mg/kg.

A percentagem de DC inferiores ao recomendado nas PC foi consideravelmente elevada. Relativamente às PI, a maioria das doses iniciais encontrava-se dentro do recomendado para doença não grave.

Sendo que a maioria dos episódios com maior dificuldade na obtenção de níveis terapêuticos correspondeu a PI, estas poderão ser um futuro alvo de IF para melhoria da prática de prescrição.

No futuro, era relevante analisarmos o impacto da dose inicial de vancomicina nos *outcomes* clínicos dos doentes (nomeadamente morbidade e mortalidade), na incidência de efeitos adversos (lesão renal aguda e outros) e também focarmo-nos na análise da relação entre a área sob a curva de 24 horas e a concentração inibitória mínima (AUC_{0-24h}/CIM), à luz do atualmente recomendado.

REFERÊNCIAS

- van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic Review and Meta-Analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules That Maintain Troughs between 15 and 20 Milligrams per Liter. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012 Nov 19;57(2):734–44.
- Rybak Michael J, Lomaestro Ben M, Rotschafer John C, Moellering Robert C, Craig Willam A, Billeter M, et al. Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Aug;49(3):325–7.
- Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2020 Mar 19;77(11).
- Flannery AH, Hammond DA, Oyler DR, Li C, Wong A, Smith AP, et al. Vancomycin Dosing Practices among Critical Care Pharmacists: A Survey of Society of Critical Care Medicine Pharmacists. *Infectious Diseases: Research and Treatment*. 2020 Jan;13:117863372095207.
- Rosini JM, Laughner J, Levine BJ, Papas MA, Reinhardt JF, Jasani NB. A randomized trial of loading vancomycin in the emergency department. *The Annals of Pharmacotherapy* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Oct 26];49(1):6–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25358330/>.
- Šima M, Hartinger J, Cikánková T, Slanar O. Importance of vancomycin

Tabela I. Análise dos doseamentos séricos de vancomicina

1º doseamento sérico após 24h terapêutica ≥ 15 mg/L (PI) ou ≥ 20 mg/L (PC)? N = 71	Sim N = 45	16 PI	5 (<15 mg/kg) 9 (15-20 mg/kg) 2 (> 20 mg/kg)
		29 PC	10 (<15 mg/kg) 13 (15-20 mg/kg) 6 (> 20 mg/kg)
	N/A (terapêutica inferior a 24h) N = 5		
	Não N = 21	19 PI	5 (<15 mg/kg) 10 (15-20 mg/kg) 4 (> 20 mg/kg)
2 PC		2 (<15 mg/kg)	

loading doses in intermittent infusion regimens. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2018 Apr;24(4):247–50.

7. De Waele JJ, Danneels I, Depuydt P, Decruyenaere J, Bourgeois M, Hoste E. Factors associated with inadequate early vancomycin levels in critically ill patients treated with continuous infusion. *International Journal of Antimicrobial Agents* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2023 Oct 26];41(5):434–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23410793/>.

8. Truong J, Levkovich BJ, Padiglione AA. Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels. *Internal Medicine Journal*. 2012 Jan;42(1):23–9.

9. Álvarez O, Plaza-Plaza JC, Ramirez M, Peralta A, Amador CA, Amador R. Pharmacokinetic Assessment of Vancomycin Loading Dose in Critically Ill Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017 Jun 12;61(8).

10. Denetclaw TH, Dowling TC, Steinke D. Performance of a Divided-Load Intravenous Vancomycin Dosing Strategy for Critically Ill Patients. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013 Oct 25;47(12):1611–7.

11. Vu DH, Nguyen DA, Delattre IK, Ho TT, Do HG, Pham HN, et al. Determination of optimal loading and maintenance doses for continuous infusion of vancomycin in critically ill patients: Population pharmacokinetic modelling and simulations for improved dosing schemes. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2019 Dec;54(6):702–8.

12. Mei H, Wang J, Che H, Wang R, Cai Y. The clinical efficacy and safety of vancomycin loading dose. *Medicine*. 2019 Oct;98(43):e17639.

13. Flannery AH, Wallace KL, Rhudy CN, Olmsted AS, Minrath RC, Pope SM, et al. Efficacy and safety of vancomycin loading doses in critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Therapeutic Advances in Infectious Disease* [Internet]. 2021 [cited 2023 Oct 26];8:20499361211005965. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33854772/>

14. Jessica Lynn Wesolek, McNorton K, Delgado GE, Giuliano C. Effect of vancomycin initial dosing on time to systemic inflammatory response syndrome resolution in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. 2017 Oct 25;30(2):101–6.

15. Ortwine JK, Zasowski EJ, Pogue JM, Hanni C, Giuliano C, Casapao AM, et al. Relationship Status between Vancomycin Loading Dose and Treatment Failure in Patients with MRSA Bacteremia: It's Complicated. *Infectious Diseases and Therapy*. 2019 Oct 21;8(4):627–40.

16. Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishikawa K, Takai Y, et al. Vancomycin loading dose is associated with increased early clinical response without attainment of initial target trough concentration at a steady state in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2020 Apr 17;45(4):682–90.

17. Asai Y, Konishi T, Yamamoto T, Chikazawa K, Nakano M, Kinoshita E, et al. Impact of antimicrobial stewardship program-driven educational intervention for vancomycin loading dose on mortality. *Journal of Infection and Chemotherapy* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2023 Nov 6];29(11):1023–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1341321X23001654>

