

Novosti pri terapevtskem spremljanju koncentracij vankomicina

Advances in the therapeutic monitoring of vancomycin concentrations

Kristina Nadrah

Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

dr. Kristina Nadrah,
mag. farm., dr. med.
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana
e-mail: kristina.nadrah@guest.arnes.si

Ključne besede:

vankomicin,
farmakokinetika,
ototoksičnost,
nefrotoksičnost, hVISA

Key words:

vancomycin,
pharmacokinetics,
ototoxicity, nephrotoxicity,
hVISA

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011;
80: 571–7

Prispelo: 11. mar. 2010,
Sprejeto: 16. feb. 2011

Izvleček

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb z bakterijo *Staphylococcus aureus* odporno na meticilin (MRSA). V zadnjih letih se pojavljajo poročila o sevih bakterije *Staphylococcus aureus*, ki so odporni na glikopeptide. V nekaterih primerih gre za heterogene populacije občutljivih in odpornih sevov, ki jih z običajnimi metodami kliničnega mikrobiološkega laboratorija ne moremo zaznati, klinično pa povzročajo neuspeh zdravljenja in pojav odpornosti na druge antibiotike za zdravljenje okužb z bakterijo MRSA. Za izboljšanje uspešnosti zdravljenja in preprečevanje pojava odpornih sevov priporočajo minimalne plazemske koncentracije vankomicina 15–20 mg/L. Ob tako visokih minimalnih plazemskih koncentracijah pa se postavlja vprašanje o škodljivem delovanju glikopeptidov na slušni živec in ledvice. Pregledni članek obravnava nove smernice za odmerjanje in terapevtsko spremljanje koncentracij vankomicina ter ozadje spremenjenih priporočil. Opredelili bomo farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti vankomicina, možne toksične učinke ter problem odpornosti na vankomicin.

Abstract

Vancomycin is a glycopeptide antibiotic used for treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). During the last decade there have been reports of glycopeptide-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. In some cases there are heterogenous populations of glycopeptide-susceptible and resistant strains which cannot be differentiated by standard clinical microbiology methods, but cause treatment failure and cross-resistance to other antibiotics. In order to improve clinical success and diminish the occurrence of resistance, vancomycin trough concentrations of 15–20 mg/L have been recommended. With such high trough concentrations there have been warnings and doubts about the nephro- and ototoxicity of vancomycin. The review article describes new guidelines for therapeutic monitoring of vancomycin concentrations and the scientific background of the amendments. We discuss the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of vancomycin, its toxicity and the problem of resistance.

Uvod

Okužbe z bakterijo *Staphylococcus aureus*, odporno na meticilin (MRSA), povzročajo precejšnjo smrtnost,¹ ki pa je delno

posledica omejenih možnosti uspešnega zdravljenja. Za zdravljenje tovrstnih okužb najpogosteje uporabljamo vankomicin. V zadnjih letih številni avtorji poročajo o klinično neuspešni uporabi vankomicina pri

zdravljenju okužb z MRSA. V skladu z ugotovitvami retrospektivnih kliničnih študij se je referenčno območje terapevtsko sprejemljivih minimalnih plazemskih koncentracij vankomicina spremenilo.² V članku predstavljamo izhodišča, ki so vodila k nastanku novih priporočil, razlagamo pomen farmakokinetičnih parametrov pri načrtovanju optimalnega zdravljenja in osvetljujemo nerešena vprašanja.

Farmakokinetika in farmakodinamika vankomicina

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik s približno molsko maso 1500 Da.³ Kljub temu, da je v uporabi že od 50-ih let 20. stoletja, so se prva poročila o intermediarno občutljivih ali odpornih sevih bakterije *Staphylococcus aureus* (VISA ali VRSA) pojavila šele v zadnjem desetletju.^{4,5} Vankomicin deluje kot inhibitor sinteze celične stene preko vezave na končni D-alanil-D-alanin fragment prekursorske molekule peptidoglikana.^{3,5,6} Na po Gramu pozitivne bakterije deluje baktericidno,³ vendar precej slabše kot beta-laktami.⁷ Kako učinkovito deluje, je odvisno od gostote bakterij, saj je pri visokem bakterijskem bremenu njegovo baktericidno delovanje bistveno slabše.^{8,9} Tako je pri zdravljenju sepse zaradi MRSA in infekcijskega endokarditisa z vankomicinom precej več zapletov, ponovitev bolezni, neuspešnih primerov zdravljenja in tudi višja smrtnost.^{1,7} Poleg tega je za doseganje baktericidnega učinka pomembna zadostna koncentracija učinkovine v serumu, saj pri prenizkih koncentracijah vankomicina baktericidnega učinka ni.¹⁰

Vankomicin se ob peroralnem dajanju zelo slabo absorbira, zato se za sistemsko zdravljenje uporablja v obliki kratkotrajnih intravenskih infuzij.³ Po tkivih se porazdeljuje v začetni fazi alfa, ki traja od 30 minut do ene ure. Izloča se predvsem skozi ledvice v fazi beta, ki traja od 6 do 12 ur. Porazdelitveni volumen je 0,4–1 L/kg telesne mase, stopnja vezave na plazemske proteine pa približno 50%.⁶ Po približno štirih razpolovnih časih se serumska koncentracija zelo približa ravnotežnemu stanju, zato lahko takrat določimo približek minimalne pla-

zemske koncentracije v ravnotežnem stanju (po treh do petih razpolovnih časih, kar je 95–99 % ravnotežnega stanja).

Farmakokinetični profil vankomicina je zapleten; pri njegovem opisovanju uporabljajo eno-, dvo- ali triprostorni model. Koncentracija vankomicina v serumu je odvisna od odmerka, porazdelitvenega volumna in očistka. Na serumsko koncentracijo vankomicina tako vplivajo vsa stanja, pri katerih prihaja do sprememb porazdelitvenega volumna in očistka.⁶

Porazdelitveni volumen se lahko poveča pri edemih, intenzivnem zdravljenju s tekočinami, pri hipoalbuminemiji in izgubah skozi tretji prostor (oepkline, dreni, ascites, plevralni izliv, povečanje kapilarne prepustnosti).¹¹

Ledvični očistek pa se poveča pri hiperdinamični cirkulaciji (zgodnja faza sepse, travma), pri uporabi inotropov in diuretikov, pri oepklinah, hipoalbuminemiji (manjša vezava na plazemske beljakovine), intravenskih uživalcih drog in hematoloških vrstah raka.¹¹

Najpogosteje za oceno ledvičnega očistka vankomicina uporabljamo kar očistek kreatinina, saj se vankomicin izloča pretežno skozi ledvice. Očistek kreatinina najpogosteje ocenimo z različnimi približki, ki pa lahko zmotno ocenijo ledvično funkcijo in predstavljajo vir napake pri odmerjanju vankomicina. Na serumske vrednosti kreatinina vplivata tudi mišična masa bolnika in njegova dejavnost. Bolniki z zmanjšano mišično maso in dolgotrajno nedejavni bolniki zaradi napačne ocene ledvičnega očistka pogosto prejemajo previsoke odmerke zdravila.¹¹

Odmerek vankomicina izračunamo glede na bolnikovo telesno maso. Pri tem moramo upoštevati dejansko maso,² saj pretežki bolniki prejemajo prenizke odmerke, če upoštevamo le njihovo idealno telesno maso. Najpogosteje uporabljani režim odmerjanja, ki je 1 g vankomicina na 12 ur, je pri pretežkih bolnikih prenizek.¹²

Terapevtski učinek antibiotik dosega na mestu okužbe. Vankomicin različno prodira v tkiva, prepustnost nekaterih fizioloških ovir pa se spreminja z bolezenskim stanjem. V prisotnosti vnetja možganskih ovojnic je

koncentracija vankomicina v likvorju večja. Prodiranje v kožo je manjše pri diabetikih.² Kinetika prodiranja v pljuča je zelo variabilna. Po nekaterih podatkih je v epitelni tekočini na površini pljučnih mehurčkov (*angl.* epithelial lining fluid) približno ena petina serumske koncentracije vankomicina.¹³

Ker se vankomicin izloča predvsem preko ledvic, se pri dializnih bolnikih brez rezidualne ledvične funkcije izloča z dializo. Serumski očistek vankomicina je tako vsota očistka z dializo in nerenalnega očistka.¹⁴ Nerenalni očistek je pri dializnih bolnikih manjši približno za osemkrat, kar pripisujejo zavori metabolizma z dušičnimi presnovki.¹⁵ Delež z dializo odstranjenega vankomicina je odvisen od tipa membrane – pri membranah za nizko prepustno hemodializo (npr. celulozne) se ga odstrani le zelo malo, medtem ko je pri membranah za visoko prepustno hemodializo delež precejšen, tudi do 30 %¹⁵⁻¹⁷, pri čemer je ocenjen meddializni razpolovni čas 5–6 ur.^{16,17} Po visoko prepustni hemodializi pride do ponovnega dviga koncentracije v plazmi v 3–6 urah po koncu dialize (t. i. fenomen rebound), zato jemljemo vzorce krvi za določanje minimalne plazemske koncentracije vankomicina šele pred naslednjo dializo in ne takoj po dializi.^{15,17} Pri bolnikih na kontinuirani dializi se vankomicin stalno izloča z dializatom, zato je potrebno odmerke zdravila stalno nadomeščati. Ocenili so, da se v 12 urah izloči približno polovica danega odmerka.¹⁸

Pri bolnikih na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi lahko vankomicin dajemo intravensko ali intraperitonealno. Ocenjujejo, da je razpolovni čas pri bolnikih s peritonitisom približno 8,5 dni (intravenski odmerek).¹⁹ Po intraperitonealnem dajanju vankomicin postopno prehaja v plazmo, da dosežemo ravnotežno stanje pa je potrebnih 13 ur, vendar dosežemo ustrezne plazemske koncentracije že z menjavo dializata po 6 urah ob upoštevanju začetnega višjega odmerka.²⁰ Razlike v razpolovnem času oz. doseženih koncentracijah v plazmi in peritonealni tekočini med intravenskim ali intraperitonealnim odmerjanjem ni.²¹ Avtoji ocenjene očistke vankomicina s peritonealno dializo ocenjujejo različno (1,35¹⁴ ml/min in 300–500²⁰ ml/min).

Farmakokinetični parametri

Vankomicin uvrščamo med časovno odvisne antibiotike, za katere je značilno, da je njihovo optimalno delovanje odvisno od časa, ko je serumska koncentracija antibiotika nad minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK). Najvišja serumska koncentracija v ravnotežnem stanju ne vpliva na klinično učinkovitost.² V študiji, v kateri so primerjali klinično učinkovitost vankomicina in farmakokinetične parametre, so kot najboljši napovedni dejavnik določili razmerje 24-urne površine pod krivuljo in MIK (24h-PPK/MIK), ki mora dosegati vsaj vrednost 400.²² Optimalni praktični parameter za spremljanje je minimalna plazemska koncentracija vankomicina v ravnotežnem stanju, ki jo lahko izmerimo in ki jo ob normalni ledvični funkciji in standardnem odmerjanju dosežemo po približno četrtem odmerku. Najnižjo serumsko koncentracijo vankomicina merimo tik pred naslednjim odmerkom (do največ 30 minut pred naslednjim odmerkom).²

Farmakokinetika vankomicina je precej zapletena in je v veliki meri odvisna od bolnikovega stanja. Doseganje zadostnih koncentracij v krvi in tkivih je nujni predpogoj za uspešnost zdravljenja okužbe z bakterijo MRSA. Serumska koncentracija mora vseh skozi presehati MIK,³ to pa je težko teoretično napovedati le z nekaj režimi odmerjanja, zato moramo zdravilo odmerjati individualno in ga prilagoditi bolnikovemu stanju. Na porazdelitev in izločanje vankomicina vpliva veliko dejavnikov. Zvečanje porazdelitvenega volumna, zvečanje ledvičnega očistka in izgube skozi tretji prostor lahko serumsko koncentracijo vankomicina zelo zmanjšajo. Ocena ledvičnega očistka samo na podlagi serumske vrednosti kreatinina je nezanesljiva in nas lahko zavede, zato je nujno, da koncentracijo vankomicina med zdravljenjem redno spremljamo in prilagajamo odmerke. Pri bolnikih, ki so v kritičnem stanju, lahko uporabimo večji začetni odmerek 25–30 mg/kg dejanske telesne mase, da hitreje dosežemo ravnotežno stanje. Kontinuirana infuzija je po učinkovitosti primerljiva z intermitentnim odmerjanjem.²

Prepogosto merjenje najnižjih serumskih koncentracij vankomicina (več kot ena vrednost pred četrtim odmerkom) pri bolnikih, ki prejemajo vankomicin kratkotrajno ali v nižjih odmerkih (s tarčno vrednostjo 15 mg/L), ni priporočljivo. Vsem bolnikom, ki se z vankomicinom zdravijo dolgotrajno (dlje od 3–5 dni) ali tistim, ki prejemajo visoke odmerke zdravila, moramo določiti vsaj eno minimalno plazemsko koncentracijo vankomicina v ravnotežnem stanju (pred četrtim ali petim odmerkom; preteči morajo vsaj trije do pet razpolovnih časov), meritve pa ponavljamo po klinični presoji.² Podatki iz študij o varnosti vzdrževanja minimalnih plazemskih koncentracij v območju med 15–20 mg/L so skopi. Opiramo se predvsem na klinično presojo, velja pa, da pri hemodinamsko stabilnih bolnikih merimo raven vankomicina v serumu enkrat tedensko, pri hemodinamsko nestabilnih pa pogosteje, tudi vsak dan, če je potrebno.²

Nefrotoksičnost

Podatki o nefrotoksičnosti vankomicina so nasprotujoči, kar je posledica zelo različnih opredelitev in protokolov študij, ki večinoma retrospektivno ugotavljajo povezanost vankomicina z dvigom vrednosti kreatinina v krvi. Nefrotoksičnost vankomicina lahko opredelimo kot dvig kreatinina za 40 µmol/L ali 50 % nad osnovno vrednostjo ali zmanjšanje očistka kreatinina na polovico prvotne vrednosti, ki jih beležimo večkrat (v vsaj dveh zaporednih dneh) med dolgotrajnim zdravljenjem, v odsotnosti alternativne razlage.² Nekateri ocenjujejo, da so pogosti opisi nefrotoksičnosti v preteklosti posledica ne dovolj čistih pripravkov, ki so vsebovali različne za ledvice strupene snovi, teh pa v sodobnih čistejših pripravkih ni. Po nekaterih študijah se nefrotoksičnost pri priporočenih odmerkih pojavlja v največ 5–7%.^{2,6} Nefrotoksičnost se sicer pojavlja šele pri zelo visokih koncentracijah in dolgotrajnem zdravljenju,²³ izrazi pa se do 12. dne zdravljenja.²⁴ Nefrotoksično delovanje naj bi bilo posledica oksidativne poškodbe ledvičnih tubulov.²³

V retrospektivni študiji, ki je zajela 1737 bolnikov v sedemletnem obdobju, so be-

ležili nefrotoksičnost med zdravljenjem z vankomicinom pri manj kot 1 % primerov, pri čemer najnižje izmerjene koncentracije vankomicina nikoli niso presegle 40 mg/L.²⁵ Podobno so ugotavljali v prospektivni študiji, ki je zajela 86 bolnikov z okužbo z bakterijo MRSA in ki so prejemali vankomicin. Nefrotoksičnost se je pojavila predvsem v skupini z višjimi vrednostmi minimalnih plazemskih koncentracij (12 %, 15–20 mg/L), pri čemer je bil edini neodvisni napovednik nefrotoksičnosti souporaba nefrotoksičnih učinkovin, saj se je nefrotoksičnost v skupini, ki dodatnega nefrotoksičnega zdravljenja ni prejela, pojavljala le v 2%.²⁶

Pomemben vpliv imajo učinkovine, ki jih bolnik prejema ob vankomicinu, saj vankomicin potencira nefrotoksičnost drugih učinkovin z znanim škodljivim delovanjem na ledvice (npr. aminoglikozidov in diuretikov Henleyeve zanke).^{2,27} V retrospektivni študiji, v kateri so zajeli 102 bolnika, ki sta vankomicin prejela v kontinuirani infuziji, je bila nefrotoksičnost povezana s serumsko koncentracijo vankomicina nad 28 mg/L ob sočasni uporabi diuretikov Henleyeve zanke in aminoglikozidov ter arterijski hipertenziji.²⁷ V študiji pa niso upoštevali resnosti bolezni, ki prav tako lahko vpliva na ledvično funkcijo.

Najvišjih serumskih koncentracij vankomicina za preprečevanje nefrotoksičnosti ne merimo. Pri bolnikih, ki prejemajo velike odmerke vankomicina, in pri bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj nefrotoksičnosti, merimo minimalno plazemsko koncentracijo vankomicina. Spremljanje koncentracij vankomicina je priporočljivo tudi pri bolnikih z nestabilno ledvično funkcijo in pri bolnikih, ki se z vankomicinom zdravijo daljše obdobje.²

Ototoksičnost

Vankomicin naj bi po nekaterih raziskavah škodljivo vplival na slušni živec.³ Učinek naj bi se izrazil predvsem pri zelo visokih odmerkih, pri starejših bolnikih in ob dolgotrajnem zdravljenju.²⁸ Kljub temu pa učinek pripisujejo hkratni uporabi ototoksičnih učinkovin in nečistotam v zgodnjih pripravkih,⁶ prav tako pa so nekatere raziskave

sporne tudi metodološko.²⁹ Glede na podatke iz literature je ototoksičnost vankomicina popravljiva in blaga, pojavi pa se le redko. Prav tako vzročna povezanost med visokimi koncentracijami vankomicina in pojavom ototoksičnosti ni dokazana.^{2,6} Merjenje ravnih vankomicina v serumu za preprečevanje ototoksičnosti ni priporočljivo.²

Vpliv minimalne inhibitorne koncentracije (MIK)

Na uspešnost zdravljenja z vankomicinom vpliva tudi vrednost MIK.

V zadnjem desetletju se razpon vrednosti MIK za vankomicin bakterije *S. aureus* pomika za vankomicin pomika k višjim vrednostim.^{31,32} To pripisujejo večji in pogosto neustrezni rabi vankomicina v klinični praksi.^{8,9,33} Dodatno težavo pa predstavljajo različne metode merjenja MIK, pri čemer se vrednosti lahko znatno razlikujejo tako med laboratoriji, ki uporabljajo enako metodo, kot med uporabljenimi metodami. Standardna metoda merjenja MIK za vankomicin je mikrodilucija, pogosto pa uporabljamo tudi metodo Etest.³⁴ Nekateri poročajo, da so vrednosti MIK, izmerjene z metodo Etest, lahko celo dvakrat višje kot vrednosti, izmerjene z mikrodilucijo.³⁵

Vrednosti MIK 1–2 mg/L so povezane z nedoseganjem tarčnih vrednosti 24h-PPK/MIK in posledično s slabšim kliničnim izidom.^{30,31} Dnevni odmerki 15–20 mg/kg dejanske telesne mase na 8–12 ur pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo dosegajo tarčne serumske koncentracije, če je MIK ≤ 1 mg/L. Najnižje serumske koncentracije vankomicina morajo vedno znašati več kot 10 mg/L, da se izognemo pojavu odpornosti. Za okužbe z bakterijo MRSA in MIK za vankomicin 1 mg/L (mikrodilucija) ter pri zapletenih okužbah (endokarditis, osteomielitis, meningitis in bolnišnična pljučnica) morajo znašati najnižje serumske vrednosti vankomicina 15–20 mg/L, da dosežemo tarčni 24h-PPK/MIK 400 ali več.² Če je vrednost MIK večja ali enaka 2 mg/L, pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo in s priporočenimi odmerki ne moremo doseči optimalne vrednosti PPK/MIK 400 ali več.² V populaciji bakterije *S. aureus* z višji-

mi vrednostmi MIK za vankomicin pa se v večji meri pojavljajo majhne subpopulacije na vankomicin odpornih bakterij (t. i. pojav heterorezistence).³¹

Heterorezistenca in vankomicin

Pri dolgotrajnem ali ponavljajočem se zdravljenju z vankomicinom se lahko pojavi heterorezistenca, kar se kaže kot neuspeh zdravljenja.³⁶ Pojav še ni povsem razjasnjen. Heterorezistenca opredelimo kot prisotnost majhnega števila odpornih bakterij VRSA ali VISA v populaciji bakterij, ki so občutljive na testirani antibiotik (na vankomicin občutljiva bakterija *Staphylococcus aureus*, VSSA).^{31,33,36} Med zdravljenjem z vankomicinom tako pride do pozitivne selekcije odpornih sevov, kar povzroči neuspeh zdravljenja.^{31,37,38}

Odpornost na glikopeptidne antibiotike je mehanizem prilagajanja bakterij, ki so izpostavljene subletalnim koncentracijam vankomicina,^{39,40} kaže pa se z zadebelitvijo stene,^{5,40} s spremenjeno sintezo peptidoglikana,⁵ z zmanjšano avtolizo stene⁴¹ in s povečano koncentracijo D-alanil-D-alanin preostankov,⁵ ki delujejo kot lažne tarče ter s tem zmanjšujejo količino aktivnega vankomicina.⁴²

S standardnimi metodami za določanje občutljivosti bakterij na antibiotike ne moremo zaznati prisotnosti morebitnih subpopulacij odpornih sevov, ker so premalo občutljive. Izmerjeni MIK takšne heterogene populacije je v območju občutljivosti (MIK ≤ 2 mg/L). Prvi primer hVISA so odkrili leta 1996 na Japonskem,⁴ trenutna prevalenca pa je neznana, saj ni primernih metod za detekcionirano odkrivanje. Okužbe z odpornim sevom hVISA imajo težji potek s kasnejšo eradikacijo patogena ali z vztrajanjem patogena v krvi, z večjo smrtnostjo, daljšim obdobjem bolnišničnega zdravljenja, zahtevajo pa tudi dolgotrajno zdravljenje v intenzivni enoti in zato so tudi stroški zdravljenja pomembno višji. Trenutno je v uporabi več metod za določanje odpornosti patogena na antibiotik z določanjem MIK ali z zaznavanjem odpornih subpopulacij, ki so: disk difuzija, mikrodilucija, Etest (standardna in modificirana izvedba),^{31,43} gradientne plo-

šče, presejalni diski za odpornost na vancomycin,⁴³ profil populacijske analize, pri katerem pogosto določamo tudi površino pod krivuljo,^{31,43} in Hiramatsujeva presejalna metoda.⁴ Metoda, s katero je heterorezistenca moč potrditi in velja za zlati standard, je metoda določanja profila populacijske analize,⁴³ katere izvedba pa je zamudna, naporna, zahteva osebe s specializiranimi znanji in je primerna le za raziskovalne namene.⁴⁴ Ostale metode niso zanesljive, saj dajejo preveč lažno pozitivnih rezultatov ali pa ne zaznajo vseh heterorezistentnih sevov.^{34,43,45-47}

Zaključki

Vankomicin je še vedno najpogosteje uporabljeni antibiotik za zdravljenje okužb z bakterijo MRSA.⁷ Kljub temu pa je v zadnjih letih veliko poročil o neuspešnih zdravljenjih in pojavljanju odpornosti, ki jo le težko zaznamo z mikrobiološkimi metodami. Premik referenčnega območja minimalnih plazemskih koncentracij vankomicina k občutno višjim vrednostim odpira številna vprašanja o varnosti in učinkovitosti takšnega zdravljenja. Predstavlja pa tudi praktičen problem za klinika, saj so standardni odmerki prilagojeni referenčnim nižjim minimalnim plazemskim koncentracijam. Hkrati pa metode določanja MIK niso poenotene, zato je ocena ustreznosti izbire vankomicina za zdravljenje okužb z MRSA otežena.

Reference

- Cauda R, Garau J. New insights concerning methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 109–11.
- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66: 82–98.
- Chambers FC. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1173–202
- Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997; 350: 1670–3.
- Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 147–55.
- Rybak MJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42: S35–9
- Garau J, Bouza E, Chastre J, Gudiol F, Harbarth S. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 125–36.
- Rose WE, Leonard SN, Rossi KL, Kaatz GW, Rybak MJ. Impact of Inoculum Size and Heterogeneous Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA) on Vancomycin Activity and Emergence of VISA in an In Vitro Pharmacodynamic Model. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 805–7
- Rose WE, Leonard SN, KL, Kaatz GW, Rybak MJ. Relationships between vancomycin pharmacodynamics and the emergence of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) from heterogeneous VISA in an in vitro pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 1099–102
- Kohanski MA, Dwyer DJ, Hayete B, Lawrence CA, Collins JJ. A Common Mechanism of Cellular Death Induced by Bactericidal Antibiotics. *Cell* 2007; 130: 797–810.
- Pea F, Viale P, Furlan M. Antimicrobial Therapy in Critically Ill Patients A Review of Pathophysiological Conditions Responsible for Altered Disposition and Pharmacokinetic Variability. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(10): 1009–34.
- Hall RG II, Payne KD, Bain AM, Rahman AP, Nguyen ST, Eaton SA et al. Multicenter Evaluation of Vancomycin Dosing – Emphasis on Obesity. *Am J Med* 2008; 121: 515–8.
- Pea F, Viale P. The Antimicrobial Therapy Puzzle: could Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships Be Helpful in Addressing the Issue of Appropriate Pneumonia Treatment in Critically Ill Patients? *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1764–71
- Blevins RD, Halstenson CE, Salem NG, Matzke GR. Pharmacokinetics of Vancomycin in Patients Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984; 25: 603–6.
- Launay-Vacher V, Izzedine H, Mercadal L, Deray G. Clinical review: use of vancomycin in haemodialysis patients. *Crit Care*. 2002; 6: 313–6.
- Quale JM, O'Halloran JJ, DeVincenzo N, Barth RH. Removal of Vancomycin by High-Flux Hemodialysis Membranes. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992; 36: 1424–6
- Pallotta KE, Manley HJ. Vancomycin use in patients requiring hemodialysis: a literature review. *Semin Dial*. 2007; 21: 63–70.
- DelDot ME, Lipman J, Tett SE. Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58: 259–68.
- Magera B, Arroyo J, Rosansky S, Postic B. Vancomycin Pharmacokinetics in Patients with Peritonitis on Peritoneal Dialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1983; 23: 710–4.
- Rogge MC, Johnson CA, Zimmerman SW, Welling PG. Vancomycin Disposition During Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis: a Pharmacokinetic Analysis of Peritoneal Drug Transport. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985; 27: 578–82.

21. Morse GD, Farolino DF, Apicella MA, Walshe JJ. Comparative Study of Intraperitoneal and Intravenous Vancomycin Pharmacokinetics during Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987; 31: 173–7.
22. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with staphylococcus aureus lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokin* 2004; 43: 925–42.
23. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between Initial Vancomycin Concentration-Time Profile and Nephrotoxicity among Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 507–14
24. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger Vancomycin Doses (at Least Four Grams per Day) Are Associated with an Increased Incidence of Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 1330–6.
25. Kitzis MD, Goldstein FW. Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2005; 12: 92–5.
26. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-Dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections Efficacy and Toxicity. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2138–44.
27. Ingram PR, Lye DC, Tambyah PA, Goh WP, Tam VH, Fisher DA. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy. *Int J Infect Dis* 2008; 12 Supp 1: e401.
28. Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin Ototoxicity: a Reevaluation in an Era of Increasing Doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 483–6.
29. Shields RK, Martello JL, Potoski BA. Is Vancomycin Ototoxicity a Significant Risk? *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4572–3.
30. Soriano A, Marco F, Martinez JA, Pisos E, Almeida M, Dimova VP et al. Influence of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration on the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 193–200.
31. Gould IM. Clinical relevance of increasing glycopeptide MICs against Staphylococcus aureus. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 1–9.
32. Mason EO, Lamberth LB, Hammerman WA, Hulten KG, Versalovic J, Kaplan SL. Vancomycin MICs for Staphylococcus aureus Vary by Detection Method and Have Subtly Increased in a Pediatric Population Since 2005. *J Clin Microbiol*, 2009; 47: 1628–30.
33. Falagas ME, Makris GC, Dimopoulos G, Matthaiou DK. Heteroresistance: a concern of increasing clinical significance? *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 101–4.
34. Walsh TR, Bolmstrom A, Quarnstrom A, Phion H, Wootton M, Howe RA, et al. Evaluation of Current Methods for Detection of Staphylococci with Reduced Susceptibility to Glycopeptides. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2439–44.
35. Prakash V, Lewis JS, Jorgensen JH. Vancomycin MICs for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Isolates Differ Based upon the Susceptibility Test Method Used. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 4528.
36. Appelbaum PC. Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 398–408.
37. Tenover CF, Sinnerb SW, Segal ER, Huangc V, Alexandre SS, McGowan JE Jr, et al. Characterisation of a Staphylococcus aureus strain with progressive loss of susceptibility to vancomycin and daptomycin during therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 564–8.
38. Bennett JW, Murray CK, Holmes RL, Patterson JE, Jorgensen JH. Diminished vancomycin and daptomycin susceptibility during prolonged bacteremia with methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60: 437–40.
39. Sakoulas G. The accessory gene regulator (agr) in methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Role in virulence and reduced susceptibility to glycopeptide antibiotics. *Drug Disc Today. Disease Mechanisms* 2006; 3: 287–94.
40. Hanaki H, Kuwahara-Arai K, Boyle-Vavra S, Daum RS, Labischinski H, Hiramoto K. Activated cell-wall synthesis is associated with vancomycin resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strains Mu3 and Mu50. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 199–209.
41. Sakoulas G, Eliopoulos GM, Fowler VG, Jr., Moellering RC, Jr., Novick RP, Lucindo N, et al. Reduced Susceptibility of Staphylococcus aureus to Vancomycin and Platelet Microbicidal Protein Correlates with Defective Autolysis and Loss of Accessory Gene Regulator (agr) Function. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2687–92.
42. Jensen SO, Lyon BR. Genetics of Antimicrobial Resistance in Staphylococcus aureus. *Future Microbiol* 2009; 4: 565–82.
43. Wootton M, Howe RA, Hillman R, Walsh TR, Bennett PM, MacGowan AP. A modified population analysis profile (PAP) method to detect hetero-resistance to vancomycin in Staphylococcus aureus in a UK hospital. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 399–403.
44. Iyer RN, Hittinalli V. Modified PAP Method to Detect Heteroresistance to Vancomycin among Methicillin resistant Staphylococcus aureus Isolates at a Tertiary Care Hospital. *Ind J Med Microbiol* 2008; 26: 176–9.
45. Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Daptomycin Bactericidal Activity and Correlation between Disk and Broth Microdilution Method Results in Testing of Staphylococcus aureus Strains with Decreased Susceptibility to Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2330–6.
46. Yusof A, Engelhardt A, Karlsson Å, Bylund L, Vidh P, Mills K, et al. Evaluation of a New Etest Vancomycin-Teicoplanin Strip for Detection of Glycopeptide-Intermediate Staphylococcus aureus (GISA), in Particular, Heterogeneous GISA. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3042–7.
47. Leonard SN, Rossi KL, Newton KL, Rybak MJ. Evaluation of the Etest GRD for the detection of Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to glycopeptides. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 489–92.