

Colistine

Bloedspiegelbepaling (TDM) in de klinische praktijk, Zuyderland (versie 3)

Doel

Het beschrijven van het beleid met betrekking tot het doseren op basis van bloedspiegelbepalingen (TDM) van colistine in de klinische praktijk in het Zuyderland Medisch Centrum.

Toepassingsgebied

Bij patiënten met ernstige infecties veroorzaakt door multiresistente Gram-negatieve bacteriën, zoals *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* en *Acinetobacter baumannii* bestaat de mogelijkheid om met het reserveantibioticum colistine (polymyxine E) intraveneus te behandelen.

Vóór de komst van intraveneuze β -lactam antibiotica met een Gram-negatief spectrum (3e generatie cefalosporines, piperacilline, carbapenems) werd colistine tot de zeventiger jaren intraveneus toegepast. Sindsdien is dit vanwege nefrotoxiciteit in onbruik geraakt en wordt colistine vooral nog voor lokale toepassingen (SDD, inhalatie) gebruikt.

Vanwege opkomende multiresistentie tegen β -lactam antibiotica en een gebrek aan nieuwe antibiotica wordt colistine de laatste jaren weer steeds vaker intraveneus toegepast.

De 'International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins (2019)' adviseert therapeutische drug monitoring (TDM) bij gebruik van colistine. [10]

Uit de resultaten van de COLIGO studie blijkt dat er een grote variabiliteit van colistine concentraties bestaat bij gelijkwaardige doseringen. Dit pleit voor het toepassen van therapeutische drug monitoring. [6] Door experts van het Gelre ziekenhuis is een TDM monografie voor colistine opgesteld o.b.v. de resultaten van de COLIGO studie.[11]

Gezien de grote interindividuele variatie wordt de dosering van intraveneus colistine bij voorkeur altijd geoptimaliseerd op geleide van bloedspiegels, maar in elk geval in de volgende gevallen:

- Bij cystic fibrosis (CF) patiënten*
- bij ernstige zieke patiënten
- bij patiënten met een verminderde nierfunctie

* Patiënten met CF laten een snellere eliminatiesnelheid zien. De indicatie CF wordt hier buiten beschouwing gelaten, omdat CF-patiënten doorgaans in een CF-centrum behandeld worden. Voor richtlijnen m.b.t. CF-patiënten wordt verwezen naar de [TDM monografie-colistine van de Gelre ziekenhuizen](#).

De ziekenhuisapothek zal hierin begeleiden.

Hieronder volgt een samenvatting van de TDM-monografie van het [expertiselab van Gelre ziekenhuizen](#) (versie februari 2021), voorzien van een aantal aanbevelingen vanuit de praktijk. [11]

Begrippen

TDM: therapeutische drug monitoring / bloedspiegelbepalingen

MIC: minimaal inhiberende concentratie

Externe eisen

n.v.t.

Indicaties

Behandeling van bacteriële infecties met intraveneus colistine.

Voor inhalatietherapie of SDD is TDM niet zinvol vanwege de geringe absorptie van colistine.

Contra-indicaties

n.v.t.

Complicaties

n.v.t.

Werkwijze

Er zijn slechts beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar over colistine. Uit verschillende studies blijkt dat therapeutische drug monitoring kan bijdragen aan een effectievere en veiligere behandeling met colistine bij kritisch zieke patiënten. [1-5]

Om intraveneuze behandeling van colistine zo effectief en zo veilig mogelijk in te zetten is therapeutische drug monitoring aangewezen.

1.1 Afname spiegels

Vanwege de complexe logistiek dient de bloedafname nauw te worden afgestemd tussen arts en ziekenhuisapotheker. Onderstaande informatie is afkomstig van de TDM monografie van het Gelre ziekenhuis.[11]

Afnametijdstip:	Dalspiegel; spiegel afnemen vlak voor volgende gift, de eerste keer tenminste 48 uur na de start van de behandeling of aanpassing van de dosering (op steady state dosering). Bij nierfunctievervangende therapie: dalspiegel, bij intermitterende hemodialyse vóór aanvang dialyse. Topspiegel (uitsluitend nodig bij patiënten met cystische fibrose) op t=2 uur na een gift toegediend over 30-60 minuten).
Frequentie:	Voor intensive care patiënten wordt aanbevolen om TDM 2x per week uit te voeren, bij minder kritisch zieke patiënten is 1x per week voldoende.
Monstermateriaal:	EDTA buis 10 mL (minimaal 5 mL), direct na afname afdraaien.
Bewaarcondities:	Plasma voor bepaling bewaren bij -20 °C (binnen 4 uur na afname), ook tijdens transport (!).
Verzending:	Het KFT laboratorium van het Zuyderland MC verzorgt de verzending van de bevroren monsters (bij voorkeur op droogijs) naar het Klinisch Farmacologisch & Toxicologisch Laboratorium (KFTL) van het Gelre Ziekenhuis te Apeldoorn. De dienstdoende ziekenhuisapotheker informeert het KFT laboratorium tijdig wanneer de bloedafname zal plaatsvinden.
Bepaling:	De bepaling van routine aanvragen colistine wordt uitgevoerd in het KFTL van het Gelre Ziekenhuis (Apeldoorn) op dinsdag en vrijdag, dus bij voorkeur bloedafname op maandag en donderdag. In sommige gevallen wordt na telefonisch overleg een uitzondering gemaakt. De uitslag en dosisadvisering

wordt op de dag van bepaling telefonisch doorgebeld aan de dienstdoende ziekenhuisapotheker.

Achtergrond: De ongebonden fractie van colistine moet zo laat mogelijk in het doserings-interval (dalconcentratie) worden bepaald om te voorkomen dat een gedeelte van het nog in het plasma aanwezige colistimethaat na bloedafname hydrolyseert tot colistine, waardoor onjuist te hoge concentraties worden gemeten. Dit is tevens de reden voor de bewaring en transport van plasmamonsters bij hooguit -18 graden Celsius. [11]

Voor meer achtergrondinformatie over de bepaling wordt verwezen naar de [TDM monografie colistine van Gelre ziekenhuizen](#).

1.2 Streefwaarden spiegels

Volwassenen en kinderen $fAUC_{24}/MIC$ 25-35 uur of een dalspiegel ≥ 2 mg/l bij een $MIC^* \leq 0,5$ mg/l.

Cystische fibrose Zie TDM monografie colistine Gelre ziekenhuizen.

Voor het vaststellen van de optimale individuele dosering, is de MIC waarde nodig (zie Streefwaarden spiegels). Deze waarde varieert per micro-organisme en dient eenmalig bepaald te worden met behulp van MicroNaut resp. een E-test®. Deze test wordt uitgevoerd door het microbiologisch laboratorium van het Zuyderland MC. Bij onbekende MIC of indien deze niet bepaald kan worden, wordt uitgegaan van een $MIC \leq 0,5$ mg/l (S: gevoelig).

2. Doseringsrichtlijnen

Dosering colistinmethaatsnatrium i.v. geschiedt conform SWAB richtlijn Zuyderland MC, zie <http://zuyderland.swabid.nl>, colistine.

Volwassenen

Een *oplaaddosis* van 9 miljoen IE (MIE) in de vorm van colistimethaatsnatrium (over 2 uur toe te dienen) is nodig bij het starten van de behandeling om zo spoedig mogelijk een voldoende werkzame concentratie colistine te bereiken.

De aanvankelijke *onderhoudsdosering* (bij normale nierfunctie) is 3 dd 3 MIE colistimethaatsnatrium (toediening in 1 uur).

Door hydrolyse van de prodrug ontstaat in de eerste dagen een steady state, waarbij een nagenoeg constante concentratie van het werkzame colistine wordt bereikt [3].

Vooralsnog wordt een maximale dosering van 12 MIE/dag aangehouden om een balans te handhaven tussen effectiviteit en toxiciteit.

Nierfunctiestoornis

Bij een gestoorde nierfunctie kunnen de volgende richtlijnen worden aangehouden voor het kiezen van een aanvankelijke onderhoudsdosering of voor aanpassing van de dosering indien TDM niet haalbaar is:

eGFR (CKD-EPI)	Dosering [11]
30 – 50 ml/min	oplaaddosis 9.000.000 IE, vervolgens 3 dd 2 MIE colistimethaatsnatrium
10 – 30 ml/min	oplaaddosis 9.000.000 IE, vervolgens 2 dd 2 MIE colistimethaatsnatrium
< 10 ml/min	oplaaddosis 9.000.000 IE, vervolgens 2 dd 1 MIE colistimethaatsnatrium

Tijdens CVVH(D) 2 dd 2 MIE colistimethaatnatrium (vanwege extracorporale klaring)
Intermitterende hemodialyse als bij < 10 ml/min, op dialysedagen dosis na dialyse toedienen

Dosering verder optimaliseren op geleide van bloedspiegel.

Belangrijk is te beseffen dat nierfunctiestoornis als gevolg van behandeling met intraveneus colistine kan ontstaan, waardoor continue monitoring van de balans tussen effectiviteit en veiligheid nodig is.

Cystische fibrose

Zie TDM monografie colistine Gelre ziekenhuizen [11]

Kinderen

Zie TDM monografie colistine Gelre ziekenhuizen [11]

3. Toedieningswijze

Colistine is beschikbaar als colistinemethaansulfonaatnatrium (= colistimethaatnatrium) poeder voor injectie. Deze weinig actieve pro-drug wordt in het lichaam omgezet in colistine. [7]

Voor praktische informatie rondom het klaarmaken en toedienen van colistine wordt verwezen naar de toedieningsinstructie van het Handboek Parenteralia (te raadplegen via het Kwaliteitsportaal).

4. Farmacokinetiek

Na orale inname wordt colistine niet geabsorbeerd. Na verneveling wordt maximaal 18% van de dosis geabsorbeerd en opgenomen in de algehele circulatie, waardoor het meten van colistine niet nodig wordt geacht. [7]

Het weinig actieve colistinemethaansulfonaatnatrium wordt voor ong. 30% gehydrolyseerd tot het actieve colistine. Binnen 24 uur wordt 60-70% van het colistinepentaanatriummeseilaat in onveranderde vorm uitgescheiden met de urine. Er is een grote variabiliteit in de mate van hydrolyse en renale excretie wat leidt tot een grote interindividuele spreiding van colistine concentraties.

Colistine bindt gemiddeld voor 50% aan eiwit. Hierin is echter erg veel interindividuele spreiding. Geadviseerd wordt om bij een laag albuminegehalte de vrije fractie te bepalen. [7]

Colistine wordt verwijderd door hemodialyse, maar niet door peritoneale dialyse. [7,8]

Voor meer achtergrondinformatie wordt verwezen naar de TDM-monografie colistine van het expertisecentrum Gelre ziekenhuizen.

5. Toxiciteit

Het optreden van nefrotoxiciteit is dosisafhankelijk. Bij een dosering > 5 mg/kg/dag is er een verhoogd risico op nefrotoxiciteit. Dit komt overeen met > 62.500IE/kg/dag. [9]

In veel gevallen is de door colistine veroorzaakte nierfunctiestoornis reversibel en treedt volledig herstel op binnen enkele weken na staken van de behandeling. [11]

Tevens wordt neurotoxiciteit gemeld (perifere en/of orofaciale paresthesie, visusstoornis, duizeligheid, verwardheid, ataxie, convulsies) vooral na (te) snelle toediening van colistimethaat. Andere aan colistine toegeschreven toxiciteitsverschijnselen zijn relatief zeldzaam. [11]

Verantwoordelijkheden

De behandelend arts is verantwoordelijk voor de indicatiestelling en bevoegd tot voorschrijven van antibiotica.

Arts-microbioloog is verantwoordelijk voor het bepalen van de microbiologische gevoeligheid voor antibiotica en advies op maat op basis van het antibiogram.

Ziekenhuisapotheker is verantwoordelijk voor de medicatieveiligheid en individueel dosisadvies op geleide van de bloedspiegel.

Verantwoordelijke en bevoegde functionarissen dienen bij voorkeur te handelen volgens deze leidraad.

Bronnen

1. Garonzink et al. Population Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate and Formed Colistin in Critically Ill Patients from a Multicenter Study Provide Dosing Suggestions for Various Categories of Patients, *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*, July 2011, p. 3284–3294.
2. Luque et al. Differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of colistimethate sodium (CMS) and colistin between three different CMS dosage regimens in a critically ill patient infected by a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *International Journal of Antimicrobial Agents* Volume 42, Issue 2, August 2013, Pages 178–181
3. Bode-Böger et al. Intravenous colistin in a patient with serious burns and borderline syndrome: The benefits of therapeutic drug monitoring, *International Journal of Antimicrobial Agents* Volume 42, Issue 4, October 2013, Pages 357–360.
4. David M, Gill M, Potential for underdosing and emergence of resistance in *Acinetobacter baumannii* during treatment with colistin, *J Antimicrob Chemother* (2008) 61 (4): 962-964.
5. Yamada et al. Successful Colistin Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infection Using a Rapid Method for Determination of Colistin in Plasma: Usefulness of Therapeutic Drug Monitoring, *Biol. Pharm. Bull.* 38, 1430–1433 (2015).
6. www.coligo.nl, richtlijn voor ziekenhuisapothekers en behandelars.
7. KNMP Kennisbank, monografie colistine, dd 20-03-2017.
8. SPC Colistine Xelia, poeder voor injectie of infusie, versie 29-10-2015.
9. Rattanaumpawan et al. Risk factors for *colistin*-associated nephrotoxicity. *J Infect.* 2011 Feb;62(2):187-90.
10. Tsuji et al, International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP) Pharmacotherapy. 2019 Jan;39(1):10-39.
11. Monografie Expertiselab Gelre Ziekenhuizen: <https://www.gelre-ilab.nl/professional/analyse-pakket/colistine-monografie/> (versie 24 februari 2021) .

Auteurs

Geupdate door: Astrid Poukens, apotheker
Onder supervisie van: Dennis Wong, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog

Beoordelaars

Goedgekeurd door : Lieven van de Velden, arts-microbioloog, voorzitter
Namens Commissie Antimicrobiële Middelen, Zuyderland Medisch Centrum

Versie 3, Maart 2024

Belangrijkste wijzigingen t.o.v. vorige versie

Versie 3 (maart 2024)

- geupdate aan de hand van TDM monografie colistine van het expertiselab van Gelre ziekenhuizen (informatie mbt benodigde materiaal)
- dosering bij nierfunctiestoornissen gewijzigd (oplaaddosis toegevoegd).
- bij nierfunctiestoornissen tevens toegevoegd: Dosering verder optimaliseren op geleide van bloedspiegel.

Versie 2 (juni 2022)

- nieuwe lay-out conform alle TDM samenvattingskaarten
- geupdate aan de hand van concept richtlijn TDM colistine van de NVZA
- TDM geïndiceerd bij alle patiënten die i.v. colistine krijgen
- dosering bij nierfunctiestoornissen gewijzigd

Lokale kopie

Antibiotica-formularium SWAB (TDM): [Colistine | Zuyderland Medisch Centrum \(antibiotica.app\)](#)