

Vancomycine

Bloedspiegelbepaling (TDM) in de klinische praktijk, Zuyderland Medisch Centrum (versie 4)

Doel

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

Toepassingsgebied

Vancomycine is een glycopeptide-antibioticum. Het heeft een bactericide werking die berust op remming van de bacteriële celwandsynthese; verder wordt de permeabiliteit van de bacteriële celmembraan aangetast en de RNA-synthese geblokkeerd. Het werkingsspectrum omvat vele gram-positieve micro-organismen, met name stafylokokken (waaronder ook meticilline-resistente stafylokokken, MRSA) en streptokokken.

De dosering van vancomycine wordt begeleid vanuit de ziekenhuisapothek, waarbij de dosering wordt geoptimaliseerd op geleide van bloedspiegels.

Hieronder volgt een samenvatting van de TDM-monografie van de NVZA, voorzien van een aantal aanbevelingen vanuit de praktijk.¹

Begrippen

TDM: therapeutic drug monitoring / bloedspiegelbepalingen

Externe eisen

n.v.t.

Indicaties

Behandeling van bacteriële infecties met intraveneus vancomycine.

Contra-indicaties

n.v.t.

Complicaties

n.v.t.

Werkwijze

1. Afname spiegels

In de regel is het bepalen van een dalspiegel voldoende voor het doseren van vancomycine. Ter preventie van resistentie dient de *dalspiegel* minstens 10 mg/L te zijn, maar voor de effectiviteit bij voorkeur > 15mg/L voor optimale effectiviteit. Daarnaast wordt er steeds vaker gedoseerd op geleide van de totale blootstelling in de vorm van de area under the curve (AUC), waarbij wordt gestreefd naar een AUC ≥ 400 mg/h/L.

Het afnemen van een *topspiegel* heeft in de meeste gevallen geen meerwaarde, maar kan inzicht geven in het verdelingsvolume en de klaring van vancomycine, en kan dan nodig voor het modelleren in MW Pharm bij complexere gevallen van patiënten met bijvoorbeeld nierinsufficiëntie en/of obesitas; dit gebeurt dan in nader overleg tussen arts en ziekenhuisapotheker.

Om praktische redenen de spiegels bij voorkeur afnemen rondom de ochtendgift.

Geadviseerd wordt om 2x per week bloedspiegels en nierfunctie te bepalen. Bij suboptimale spiegels, veranderingen in nierfunctie, wisselende vullingstoestand en klinische verslechtering worden vaker bloedspiegels geadviseerd.

1.1 Spiegelbepaling

Dalspiegel

Vóór de toediening, bij voorkeur vóór de 4e gift (of op 2e dag van behandeling) en zo ook na een aanpassing van de dosis (steady state).

Let op: het bereiken van steady-state is bij een goede nierfunctie na ca. 24-48 uur bereikt (na 4-5 x $t_{1/2}$), maar is verlengd bij een verminderde nierfunctie (eGFR < 50 ml/min).

Topspiegel

Tenminste 1 uur na geheel inlopen infuus

Continu infuus

Spiegel op elk tijdstip bij steady state, maar tenminste 24 uur na start van het infuus of dosisaanpassing.

Bij nierfunctievervangende therapie

Een spiegel vóór en ná behandeling met de kunstnier, geeft inzicht in de klaring door de kunstnier.

Hemodialyse

Bij een eerste gift vancomycine worden de volgende spiegels afgenomen:

- Top-spiegel : tenminste 1 uur na geheel inlopen infuus (indien praktisch mogelijk)
- Pre-dialyse spiegel : vlak vóór volgende hemodialyse
- Post-dialyse spiegel : direct na dialyse (of 1-1,5 uur voor het einde van de dialyse als dat praktisch wenselijk is in het geval van een poliklinische patiënt)

Vervolgspiegels

- Pre-dialyse spiegel : vlak vóór volgende hemodialyse

CVVH, CVVHD

Spiegelafname conform intermitterende toediening of continue toediening, gezien de continue extracorporale klaring.

CAPD, intermitterende toediening

Spiegelafname vóór toediening.

1.2 Streefwaarden bloedspiegels

Volwassenen (S. Aureus, MRSA, VISA) Dalsspiegel	: 10-20 mg/L (mits AUC 400-600, max. 700)
Volwassenen (CNS) Dalsspiegel	: >10 mg/L
Volwassenen continu infuus continue spiegel	: 20-25 mg/L
Peritonitis intermitterend bij CAPD Dalsspiegel	: >15 mg/L ^{2,3}
Neonaten Dalsspiegel	: 10-15mg/L
Kinderen ≥3 maanden Dalsspiegel	: >10 mg/L
Hemodialyse Post-dialyse spiegel	: > 15 mg/L
Pre-dialyse spiegel streven	: 17-25 mg/L, altijd tenminste > 10 mg/L i.v.m. gevaar op resistentie

1.3 Streefwaarde AUC₀₋₂₄/MIC

Uit onderzoek (bij MRSA-patiënten in US) blijkt dat de primaire parameter voor effectiviteit de AUC₀₋₂₄/MIC is met een referentiewaarde van 400-600 mg*h/L bij een MIC=1.³ Dit kan worden vertaald naar een waarde van 17-25 mg/L bij continue toediening. In de praktijk wordt daarom bij continue toediening gestreefd naar een serumconcentratie tussen 20-25 mg/L.

AUC₀₋₂₄ waarden vanaf 700 mg*h/L zijn geassocieerd met een verhoogde kans op nefrotoxiciteit.^{4,5}

Bij intermitterende toediening wordt er in het algemeen gestreefd naar dalsspiegels van 10-20 mg/l, mits de keerdosis niet hoger is dan 20 mg/kg. In sommige gevallen kan bij een te snelle klaring de 2x daagse dosisfrequentie worden veranderd in een 3x daagse dosering om daarmee tot de gewenste dalsspiegel (tenminste > 10 mg/L) en AUC te komen.

Bij intermitterende toediening is de (verwachte) AUC₀₋₂₄ waarden te berekenen met het farmacokinetiek rekenprogramma MwPharm++ en is met name raadzaam in geval van:

- eGFR<50
- dalsspiegels tussen 10-15 mg/L bij een 2x daagse dosering en een normale dagdosis
- vancomycine dalsspiegels die niet in steady-state zijn (gemiste giften, onstabiele nierfunctie, etc.)

Let op! Voor een betrouwbare berekening met MwPharm is zowel een **top- als een dalsspiegel** nodig.

In de volgende situaties is het raadzaam om laagdrempelig te kiezen voor continue toediening voorafgegaan door een adequate oplaaddosis (zie ook paragraaf 2.2):

- a. Behandeling op intensive care
- b. Toepassing bij CVVH (op ICU)
- c. Beoogde langdurige i.v. behandeling (thuis) langer dan 2 weken
- d. Nierfunctiestoornissen en/of risicofactoren voor nefrotoxiciteit (bijv. eGFR<50 of nefrotoxische comedicaatie)
- e. een hoge keerdosis (> 2000 mg bijvoorbeeld bij morbide obesitas)

NB: Het voordeel van continue toediening is dat er op elk moment een controle spiegel kan worden bepaald en dat de AUC₀₋₂₄ vervolgens gemakkelijk is te berekenen door de continue concentratie te vermenigvuldigen met 24.

2. Doseringsadviezen

2.1 Intermitterende toediening vancomycine

2.1.1 Startdosis volwassenen bij goede nierfunctie (eGFR > 80 ml/min)

Oplaaddosering: 25-30 mg/kg (max 3000 mg), daarna tenminste 8 uur wachten met vervolggift 15mg/kg 3x per dag of 20mg/kg 2x per dag, dosering bij voorkeur afronden op 250 mg

Om snel streefspiegels te bereiken wordt voor ernstig zieke patiënten een oplaaddosis geadviseerd. [1,5,6] Voor ICU patiënten heeft continue infusie de voorkeur.

2.1.2 Vervolgdosering volwassenen bij intermitterende toediening: algemeen

Dosering en/of doseerinterval aanpassen op geleide van spiegels op dag 2.

2.1.3 Intermitterende dosering bij nierfunctiestoornissen

Bij nierfunctiestoornissen verdient continue infusie de voorkeur; intermitterende toediening is mogelijk met dezelfde dagdosering in 1-2 giften, zie 2.2.2 en Tabel 1.

50-80 ml/min: oplaaddosering 20 mg/kg, oplaaddosis 20 mg/kg, daarna 30 mg/kg /24 uur in 2-3 giften, verder op geleide van spiegels rondom derde of vierde gift

<50 ml/min: oplaaddosering 15-20 mg/kg, meteen topspiegel alsmede tweede spiegel binnen 12u, verder op geleide van spiegels; zie dosisadvies 2.2.2 (Tabel 1).

2.2 Vancomycine via continue toediening

2.2.1 Dosering bij continu infuus

Oplaaddosering 20 mg/kg, met vervolgens direct een onderhoudsdosering 40-45 mg/kg continu. ^{1,6}

Bij IC-patiënten of Orthopedie patiënten met langdurige toediening van vancomycine, kan vancomycine via continu infuus worden gegeven. Voor behandeling in de thuissituatie biedt continue infusie ook praktische voordelen. Daarnaast wordt mogelijk de duur van verblijf in het ziekenhuis verkort.

Bij aanvang is de totale dagdosis in (mg/kg) vergelijkbaar met de dosering die intermitterend wordt gegeven. Wanneer patiënten worden omgezet van intermitterend vancomycine naar continue toediening, kan afhankelijk van de dalspiegel als vuistregel 75-90% van de oorspronkelijke dagdosis worden gehanteerd.

Bij een goede nierfunctie binnen 24 uur na start continue spiegel controleren bij steady-state en dosering zo nodig optimaliseren.

2.2.2 Continue dosering bij nierfunctiestoornissen

Bij nierfunctiestoornissen verdient continue infusie de voorkeur. Na de oplaaddosis meteen starten met de continue onderhoudsdosis.

Bij een verminderde nierfunctie bij voorkeur binnen 8-12 uur de continue spiegel controleren. De dosering wordt vervolgens aangepast op geleide van de continue spiegel.

Intermitterende dosering is mogelijk met dezelfde dagdosering verdeeld over 1-2 giften (zie Tabel 1).

Tabel 1. Dosering continu en intermitterend vancomycine bij nierfunctiestoornissen (SWAB)^{10,11}

eGFR (ml/min)	Oplaaddosis	Dosering	Opmerkingen
50 - 80	20 mg/kg	30 mg/kg/dag	Continu heeft de voorkeur. Intermitterend mogelijk met dezelfde dagdosering in 2-3 giften. Dosering verder op geleide van spiegels
30 - 50	15-20 mg/kg	20 mg/kg/dag	Continu heeft de voorkeur. Intermitterend mogelijk met dezelfde dagdosering in 2 giften. Dosering verder op geleide van spiegels,
10 - 30	15-20 mg/kg	15 mg/kg/dag	Continu heeft de voorkeur. Intermitterend mogelijk met dezelfde dagdosering in 1-2 giften. Dosering verder op geleide van spiegels
<10	15-20 mg/kg	10 mg/kg/dag	Continu heeft de voorkeur. Intermitterend mogelijk met dezelfde dagdosering in 1 gift. Dosering verder op geleide van spiegels

2.3 Dosering bij nierfunctie vervangende therapie

2.3.1 Hemodialyse intermitterend (IHD)

Oplaaddosering **20 mg/kg** (o.b.v. streefgewicht dialyse)

In het algemeen geldt na een oplaaddosis én een adequate pre-dialyse spiegel:

<70 kg: 500 mg onderhoudsdosis na dialyse

70-100 kg: 750 mg onderhoudsdosis na dialyse

>100 kg: 1000 mg onderhoudsdosis na dialyse

NB.

De vancomycine gift kan in het geval van een poliklinische patiënt in de laatste 1-1,5 uur van de dialyse worden toegediend.

Op basis van de pre-dialyse spiegel kan een aanpassing van de onderhoudsdosis individueel nodig zijn.

Wanneer de post-dialyse spiegel > 15 mg/L is, dan is er mede vanwege 'rebound'-distributie geen extra gift nodig, tenzij er sprake is van een significante restnierfunctie.

2.3.2 CVVH, CVVHD

invloed op klaring kan aanzienlijk zijn, startdosering 20 mg/kg, daarna 1000 – 1500 mg/24 uur, dosering vervolgens aanpassen op geleide van de continue spiegel. In de praktijk wordt bij CVVH/CVVHDF op de IC de voorkeur gegeven aan continue toediening.

Let op: bij het sneuvelen van de lijn continu infuus tijdelijk stoppen en hervatten indien dat weer mogelijk is.

2.3.3 CAPD, intermitterende toediening

geen invloed, 15 mg/kg i.v. elke 4-7 dagen

2.4. Dosering bij (morbide) obesitas

Obese patiënten hebben een hoger absoluut verdelingsvolume ten opzichte van non-obesen, maar dit correleert niet direct proportioneel met het total body weight.⁵

N.B. de eGFR kan minder betrouwbaar zijn bij patiënten met morbide obesitas, maar is in de praktijk vaak juist verlaagd door comorbiditeit en mogelijk overschat.

Recent advies van de KNMP bij morbide obesitas is:

Tot 200 KG:

- Bij voorkeur continu infuus: oplaaddosis van 1500 mg, gevolgd door continu infuus van 35 mg/kg lich.gewicht per dag, max. 5500 mg/dag.
- Intermitterend: oplaad max. 3000 mg [3], vervolgens 35 mg/kg lich.gewicht, max 5500 mg/dag, in 3 doses; tevens na de 1^e gift een topspiegel en een dalspiegel afnemen.⁷

> 200 KG:

- Een algemeen advies kan niet worden gegeven. Mogelijk is er geen hogere dosering nodig boven 200 kg.⁷

De dosering wordt vervolgens aangepast op geleide van spiegels.¹

Dit advies geldt alleen bij patiënten met een geschatte nierfunctie > 60 ml/min (gebaseerd op de Cockcroft-Gault-formule met Lean Body Weight als gewichtsmaat). Het is gebaseerd op studies met patiëntengewichten van 110 kg tot 235 kg.^{7,8,9}

Continue toediening van vancomycine heeft bij obese patiënten de voorkeur boven intermitterende toediening, aangezien continue toediening potentieel minder nefrotoxisch is en hoge/toxische topspiegels worden voorkomen.

2.5 Intraperitoneaal voor behandeling van peritonitis bij CAPD

De voorkeur gaat altijd uit naar continue toediening boven intermitterend, gezien de minimale kans op onderdosering en het feit dat er in principe geen spiegelbepalingen nodig zijn.

Een eventuele restnierfunctie bepaalt de onderhoudsdosering en frequentie.

Continu bij CAPD:

oplaaddosis 2 gram/zak in lange wissel (tenminste 6 uur), daarna 25 mg/L (continu) tijdens alle wissels.

NB: bij continue intraperitoneale toediening is spiegelcontrole niet geïndiceerd.

Bij tekenen van systemische infectie is TDM wel geïndiceerd en dient de streefspiegel in ieder geval > 10 mg/L te zijn om resistentie te voorkomen.^{2,3} #

Intermitterend bij (C)APD:

< 60kg: 1500 mg per zak

> 60kg: 2000 mg per zak

intermitterend elke 3-7 dagen in lange wissel (tenminste 6 uur), op geleide van serumspiegels (streefspiegel >15mg/L t.b.v. voldoende blootstelling in de peritoneale ruimte)²

Systemische behandeling peritonitis:

15-20 mg/kg oplaaddosis, en vervolgens 500mg elke 48-96 uur op geleide van spiegels.^{1,2}

2.6 Dosering bij kinderen

< 1 week: zie www.kinderformularium.nl-vancomycine

1-4 weken: zie www.kinderformularium.nl – vancomycine

1mnd-18jr: startdosis 60 mg/kg/dag in 4 doses.

3. Spiegel-toxiciteit-relatie

De meest gebruikelijke bijwerkingen koorts, koude rillingen en flebitis zijn niet gerelateerd aan de bloedspiegel.

Nefrotoxiciteit

- Intermitterend: dalspiegels > 20 mg/L en/of $AUC_{0-24}/MIC > 700$ mg.h/L)

- Continu infuus: spiegels > 28-30 mg/L, overeenkomend met een $AUC_{0-24}/MIC > 700$ mg.h/L

Ototoxiciteit

- Reversibele ototoxiciteit: (top)spiegels > 40 mg/L

- Irreversibele ototoxiciteit: topspiegels > 80 mg/L

Interacties

Vermijd indien mogelijk combinaties met nefrotoxische geneesmiddelen, zoals amfotericine B, aminoglycosiden (gentamicine, tobramycine) en cisplatine.

Voor meer achtergrondinformatie wordt verwezen naar <http://tdm-monografie.org/monografie/vancomycine>.¹

4. Toediening

Na i.v. toediening van vancomycine kan het 'red man syndrome' optreden dat tot enige uren na staken toediening van vancomycine kan aanhouden. Het optreden van dit syndroom hangt samen met de infuusconcentratie en de inloopsnelheid.

Symptomen: erytheem op hoofd, hals, borst en rug, soms gepaard gaande met jeuk, dyspnoe, bronchospasmen, pijn en spasmen in de nek, en trombopenie.

Om bijwerkingen, zoals het "red man syndrome" en lokale irritatie, te voorkomen, dient een maximale toedieningssnelheid van 10 mg/min te worden aangehouden, zie toedieningsinstructies van het Handboek Parenteralia in het Kwaliteitsportaal. In het geval van intermitterende toediening is het raadzaam om te switchen naar continue toediening.

Verantwoordelijkheden en bevoegdheden

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. www.TDM-monografie.org/vancomycine , Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA); 1 oktober 2021, geraadpleegd december 2023
2. NfN richtlijn PD gerelateerde infecties, 2020
3. Li et al. ISPD Peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment” Peritoneal Dialysis Int 2016; 36:481-508
4. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, 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. Am J Health Syst Pharm. 2020;77:835-64.
5. Drennan PG, Begg EJ, Gardiner SJ, et al. The dosing and monitoring of vancomycin: what is the best way forward? Int J Antimicrob Agents. 2019;53:401-407
6. <https://zuyderland.adult.swabid.nl/vancomycine>, geraadpleegd maart 2021
7. KNMP Kennisbank, Morbide obesitas, vancomycine, 14 oktober 2019
8. Risico-analyse Morbide obesitas Vancomycine KNMP 14 oktober 2019
9. Smit C et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in obesity: finding the optimal dose for (morbidly) obese individuals. British Journal of Clinical Pharmacology 2020;86:303-317
10. KNMP Kennisbank, advies vancomycine advies bij verminderde nierfunctie, geraadpleegd december 2023
11. SWAB, dosisadvies Nierfunctie, vancomycine, geraadpleegd december 2023

* Het beleid is bepaald in overleg met de Commissie Antimicrobiële middelen en het Antibiotica-team op basis van de TDM-monografie en praktische ervaring. Het beleid m.b.t. hemodialyse/CAPD is bepaald in overleg met de vakgroep Nefrologie.

Auteurs

Geupdate door: Dennis Wong, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog

Beoordelaars

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

Versie 4, december 2023

Belangrijkste wijzigingen t.o.v. vorige versie

versie 4 (11-12-2023)

- Advies bij nierfunctiestoornissen vancomycine dosering overgenomen van SWAB en KNMP (Tabel toegevoegd en layout logischer gemaakt); inhoudelijk niet veranderd t.o.v. vorige versie.
- Aangepast: dalspiegel 10-20 mg/L (mits AUC 400-600, max 700);
- Continue toediening: spiegelafname nader gespecificeerd: spiegel op elk tijdstip na steady-state, maar tenminste binnen 24 u na start of dosisaanpassing.

versie 3 (5-10-2021)

- nieuwe layout
- de waarde van de parameter AUC0-24:MIC en de relatie met referentiewaarden en doseerregimes
- aanbevelingen voor continue toediening in plaats van intermitterend en voorkomen van keerdosis >20 mg/kg
- bij intermitterende toediening oplaaddosis conform SWAB met uitleg over interval vervolgdosis
- Beleid bij (morbide) obesitas herzien o.b.v. KNMP-advies 2019 en Smith et al. Clin kinet. 2019
- vancomycine bij PD: geupdate (NfN 2020) en verduidelijkt t.b.v. praktijk i.o.m. dr. Stifft, internist-nefroloog
- dosering bij kinderen > verwijzing naar www.kinderformularium.nl
- versie 3: spiegelbepaling bij continue en intermitterende toediening bij PD genuanceerd (spiegels bij continue toediening niet nodig (Wong/Stifft)).

Lokale kopie

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