

Vancomycine

Indicatiegebied:	(verdenking op) infecties veroorzaakt door grampositieve bacteriën zoals nosocomiale <i>S. epidermidis</i> bacteriëmie, osteomyelitis, endocarditis, pneumonie en infecties van weke delen	
Monstermateriaal:	Stolbloed, plasma	
Afnametijdstip:	Dalspiegel voor de vierde gift of op de tweede dag van de behandeling, en zo ook na een aanpassing van de dosis (steady state). Een topspiegel (afgenomen op tenminste 1 uur nadat het infuus geheel is ingelopen) of elke tweede spiegel naast de dalspiegel kan behulpzaam zijn bij het doseeradvies. Er kan ook eerder (al vóór steady state) worden gemeten, bijv een topspiegel en tweede spiegel na de eerste dosis(aanpassing) icm een MAP Bayesiaanse benadering. Een spiegel halverwege het doseerinterval is een alternatief voor de dalspiegel bij de MAP Bayesiaanse benadering. Continu infuus: spiegel op elk tijdstip, tenminste 24 uur na start van het infuus (steady state), of op elk moment na start bij gebruik van MAP Bayesiaanse benadering. Bij nierfunctievervangende therapie: dalspiegel voor hemodialyse, CAVHD, CVVHD.	
Bewaarcondities:	Koelkast: 2-8OC. Bewaring enige uren buiten de koelkast heeft verwaarloosbare invloed op de concentratie.	
Interpretatie:	Volwassenen (<i>S. aureus</i> , MRSA, VISA)	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 400 , of dalspiegel 15-20 mg/L bij MIC ≤ 1 mg/L. NB Praktijk- en onderzoeksgegevens suggereren dat een AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 400 bij veel patiënten correspondeert met een dalspiegel < 15 mg/L. In sommige centra wordt een gemeten MIC gebruikt bij het vaststellen van de dosering, in de meeste wordt MIC ≤ 1 mg/L (dus AUC ₀₋₂₄ = 400 h*mg/L) aangehouden.
	Volwassenen (CNS)	Geen gegevens; advies dalspiegel > 10 mg/L
	Volw. continu infuus	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 400 , of dalspiegel 15-25 mg/L bij MIC ≤ 1 mg/L
	Peritonitis bij CAPD	Dalspiegel > 12 mg/L
	Neonaten	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 400 of (ivm afwijkende farmacokinetiek) dalspiegel > 10 mg/L bij MIC ≤ 1 mg/L
	Kinderen ≥ 3 maanden	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 400 of dalspiegel > 10 mg/L bij MIC ≤ 1 mg/L

Inleiding

Vancomycine is een glycopeptide-antibioticum dat voor het eerst in 1958 werd toegepast. Het heeft een bactericide werking die berust op remming van de bacteriële celwandsynthese [1,2]; verder wordt de permeabiliteit van de bacteriële celmembraan aangetast [2] en de RNA-synthese geblokkeerd [3]. Het werkingsspectrum omvat vele gram-positieve micro-organismen, met name stafylokokken (waaronder ook meticilline-resistente stafylokokken, MRSA) en streptokokken.

Deze monografie heeft betrekking op intraveneuze toepassing van vancomycine. Intraveneus vancomycine wordt ingezet bij (verdenking op) infecties veroorzaakt door grampositieve bacteriën zoals nosocomiale bacteriëmie, osteomyelitis, endocarditis, pneumonie en infecties van weke delen. Oraal wordt het slecht absorbeerbare vancomycine ook ingezet bij pseudomembraneuze colitis veroorzaakt door *Clostridium difficile* en bij stafylokokken-enteritis.

De intraveneuze toepassing van vancomycine wordt al decennia begeleid met bloedspiegels. TDM van vancomycine heeft altijd veel discussie opgeroepen [4-7], omdat onvoldoende duidelijk was of dit bijdroeg aan betere effectiviteit of verminderde toxiciteit van het middel. Verder bestond er discussie over de farmacodynamiek van vancomycine en over de waarde van topspiegels.

Meer recent heeft veel onderzoek naar de farmacokinetiek en -dynamiek van vancomycine plaatsgevonden en dit heeft in de VS geleid tot een consensus-review over TDM van vancomycine, gepubliceerd in 2009 [8]. Het consensus-review stelde vast dat de AUC/MIC voor vancomycine de relevante farmacodynamische parameter (index) is. Als onderdeel van de consensus werden hogere doses vancomycine geadviseerd. Het consensus-review kende beperkingen: het was niet gebaseerd op prospectief gerandomiseerd onderzoek m.b.t. effectiviteit of verdraagbaarheid van hogere doses vancomycine, was sterk gebaseerd op studies onder patiënten met alleen *S. aureus* infecties, was in het bijzonder gericht op een Amerikaanse setting met behandeling van infecties met MRSA, en richtte zich op volwassenen.

Inmiddels zijn er verschillende onderzoeken verschenen waarin de toepassing van hogere dosis vancomycine werd geëvalueerd op effectiviteit en toxiciteit. Ook zijn er meer gegevens over toepassing van hogere doses vancomycine bij kinderen en over continue infusie van vancomycine. Al deze gegevens worden samengevat in deze monografie.

Doseringsrichtlijnen

Startdosis volwassenen

De conventionele startdosis vancomycine bij volwassenen is 2 dd 1g of 4 dd 500 mg i.v. (2 dd 15 mg/kg of 4 dd 7,5 mg/kg). Op basis van het consensus-review wordt geadviseerd een AUC₀₋₂₄/MIC van ≥ 400 na te streven (zie onder 'Interpretatie resultaten' [8]). Bij een volwassene met een adequate nierfunctie en een gewicht van 80 kg zou een dosis van 2 dd 1g leiden tot een AUC₀₋₂₄ van slechts 250 h*mg/L [8]. In geval van een MIC van 1 mg/L (de mediaan van de MIC-distributie voor vele vancomycine-gevoelige micro-organismen), zou pas bij een dosering van 3-4 g/dag er 90% kans zijn op een AUC₀₋₂₄/MIC van 400 [9]. Dit betekent dat een AUC₀₋₂₄/MIC van 400 bij een gevoelig micro-organisme correspondeert met een dosering van 15 mg/kg 3x/dag of 20 mg/kg 2x/dag bij volwassenen met een goede nierfunctie (veelal 1 g 3x/dag of 1,5 g 2x/dag). Het consensus-review spreekt van 15-20 mg/kg 2-3x/dag.

Om snel streefspiegels te bereiken kan een oplaaddosis van 25-30 mg/kg worden overwogen, met name relevant bij ernstige zieke patiënten op de ICU [8].

Opgemerkt dient te worden dat gegevens uit de Nederlandse praktijk en onderzoeksgegevens [10] nu suggereren dat een AUC₀₋₂₄/MIC van ≥ 400 bij veel volwassen patiënten correspondeert met een dalspiegel die *lager* is dan 15-20 mg/L. Andersom betekent dit dat dosering op een dalspiegel van 15-20 mg/L kan leiden tot onnodig hoge doses die kunnen bijdragen tot overmatige toxiciteit [10]. Daarbij komt dat de AUC₀₋₂₄/MIC van ≥ 400 is afgeleid voor *S. aureus*, terwijl in Nederland veelal andere gevoeliger micro-organismen met vancomycine worden bestreden (zie onder 'Interpretatie resultaten, spiegel-effect-relatie').

Voor het toedienen van hogere doses vancomycine zijn nomogrammen ontwikkeld [11,12], die afwijken van voorheen toegepaste nomogrammen. Deze nomogrammen geven aan welke startdosis vancomycine gegeven kan worden afhankelijk van het gewicht en de renale klaring van de patiënt, om een AUC₀₋₂₄/MIC van 400 of een dalspiegel van 15-20 mg/L te bereiken.

Voor doseringen bij continue infusie wordt verwezen naar de daaraan gewijde paragraaf verderop in deze monografie.

Er zijn beperkte gegevens over dosering van vancomycine bij obese patiënten: er wordt geadviseerd de startdosis te baseren op actual body weight (ABW) en de dosering vervolgens aan te passen op gemeten spiegels [8,13]. In Nederland werd op basis van een consensusdocument bij 'veel overgewicht' ook $0.85 \cdot$ het werkelijke gewicht aangehouden [14].

Vervolg dosis

De dosis wordt zo snel mogelijk aangepast met behulp van TDM. Het Amerikaanse consensus-review meldt dat de eerste spiegel wordt afgenomen op steady state, voor de vierde dosis [8]. Afhankelijk van de indicatie kan ook eerder dan op steady-state worden gemeten, bijv een topspiegel en tweede spiegel na de eerste dosis(aanpassing). Hiermee bestaat ruime ervaring in Nederland [15]; er wordt hierbij gebruik gemaakt van 'maximum a posteriori (MAP) Bayesian estimation' voor verdere dosisadviezen.

Er wordt geadviseerd 2x/week bloedpiegels te bepalen bij opgenomen patiënten, eventueel vaker bij veranderingen in nierfunctie, wisselende vullingstoestand en klinische verslechtering.

Aanpassing van de dosering vindt plaats op basis van meting van alleen een dalspiegel of m.b.v. 'MAP Bayesian estimation' waarbij de AUC_{0-24} wordt geschat aan de hand van gemeten plasmaconcentraties en populatie-farmacokinetische gegevens.

Gebruik van de MIC bij vaststellen van de dosering

In sommige centra wordt een gemeten MIC gebruikt bij het vaststellen van de dosering, in combinatie met een schatting van de AUC_{0-24} . Een punt van aandacht is dat de gemeten MIC afhankelijk is van de hiervoor gebruikte techniek. In sommige ziekenhuizen zal de MIC worden vastgesteld m.b.v. 'broth microdilutie' of een afgeleide techniek; hierop is de streef- AUC_{0-24}/MIC van 400 gebaseerd. Een andere veelgebruikte test is de zogenaamde Etest. De laatste test geeft significant andere uitslagen en vereist dus een omrekening [16].

Dosering bij kinderen [17]

< 1 week: startdosis 20 mg/kg/dag in 2 doses.
1-4 weken: startdosis 30 mg/kg/dag in 3 doses.
1mnd-18jr: startdosis 40-60 mg/kg/dag in 3 doses.

Dosering bij nierfunctiestoornissen / nierfunctievervangende therapie (volwassenen) [18]

50-100 ml/min: 15 mg/kg elke 12-24u, verder op geleide van spiegels

<50 ml/min: 15 mg/kg, meteen topspiegel meten alsook tweede spiegel binnen 24 u, verder op geleide van spiegels

CAPD: geen invloed, 15 mg/kg i.v. elke 4-7 dagen; intraperitoneaal diverse schema's bijv 2 g ip 1x/5-7 dagen of 1 dd 50 mg via CAPD zak voorafgegaan door een oplaaddosis.

Hemodialyse: Een recent ontwikkeld alternatief protocol gaf bij meer patiënten adequate dalspiegels vancomycine [19]:

<70 kg: 1000 mg oplaaddosis gevolgd door 500 mg onderhoudsdosis

70-100 kg: 1250 mg oplaaddosis gevolgd door 750 mg onderhoudsdosis

>100 kg: 1500 mg oplaaddosis gevolgd door 1000 mg onderhoudsdosis.

CAVHD, CVVHD: invloed op klaring kan aanzienlijk zijn, startdosering 15 mg/kg, verder op geleide van spiegels.

Bij HD, CAVHD en CVVHD wordt een dalspiegel voorafgaand aan de volgende behandeling afgenomen (pre-dialyse). Een spiegel voor en na behandeling met de kunstnier geeft inzicht in de klaring door de kunstnier.

Toedieningswijze

Na i.v. toediening van vancomycine kan het 'red man syndrome' optreden, een erytheem op hoofd, hals, borst en rug, soms gepaard gaande met jeuk, hijgend of piepend ademhalen, dyspnoe, pijn en spasmen in de nek, en trombopenie. Dit syndroom kan tot enige uren na staken van de toediening aanhouden. Het optreden van 'red man syndrome' hangt samen met de infuusconcentratie vancomycine en de inloopsnelheid [20,21].

De maximale concentratie vancomycine is 5 mg/ml en bij vochtbeperking 10 mg/ml; de infusiesnelheid is maximaal 10 mg/minuut [22]. Doses vancomycine van 0,5-1,0 g worden in de praktijk in tenminste 1 uur toegediend; bij toediening van hogere doses (1,5-2,0 g) wordt de toedientijd verlengd tot 1,5-2 uur [8].

Spiegelafname

In het algemeen worden dalspiegels afgenomen op steady-state, voor de vierde gift of op de tweede dag van de behandeling of na aanpassing van de dosis. Er kan ook eerder dan op steady-state worden gemeten, bijv een topspiegel en tweede spiegel na de eerste dosis(aanpassing) [15], waarbij dan gebruik wordt gemaakt van 'MAP Bayesian estimation' voor verdere dosisadviezen.

De dalspiegel wordt niet afgenomen omdat sprake is van tijdsafhankelijke remming van micro-organismen ($T > MIC$), maar als een surrogaatmarker voor de totale blootstelling (AUC_{0-24}).

Het afnemen van topspiegels is niet nodig in relatie tot toxiciteit, maar een combinatie van een dalspiegel en een topspiegel (of een andere tweede spiegel) kan wel behulpzaam zijn bij het formuleren van een doseeradvies. Er kan hierbij gebruik worden gemaakt van standaard eerste-orde farmacokinetische formules, van eenvoudige programma's die rekenen met de 'top-dal' methode volgens Sawchuk en Zaske, of van MAP Bayesiaanse technieken [14,23].

Een topspiegel wordt afgenomen na de verdeling van vancomycine, op tenminste 1 uur na afloop van inlopen van het infuus.

Als alternatief voor een dalspiegel kan ook een spiegel halverwege het doseerinterval worden afgenomen (op $T=6$ of $T=12$ u na de dosis bij respectievelijk 2 dd of 1 dd doseren). Bij het formuleren van een doseeradvies wordt dan een AUC_{0-24} berekend, waarbij gebruik wordt gemaakt van populatie-farmacokinetische gegevens (MAP Bayesian estimation).

Bij een continu infuus kan op elk moment een spiegel worden afgenomen, maar tenminste 24 uur na start infusie als een steady-state spiegel moet worden gemeten.

Interpretatie resultaten

Criteria voor TDM

Vancomycine voldoet aan de criteria voor TDM. Het kent een grote inter-individuele variatie in farmacokinetiek, er is een relatie tussen spiegels en effect, het therapeutisch gebied is gedefinieerd althans voor infecties met *S. aureus*, er zijn geen andere parameters aan de hand waarvan de effectiviteit eenvoudiger kan worden afgelezen, en er zijn analysemethoden voor het middel beschikbaar.

Een recente meta-analyse toont dat toepassing van TDM voor vancomycine op basis van deze criteria terecht is en toegevoegde waarde heeft. In vergelijking tot geen TDM leidde TDM tot significant hogere klinische effectiviteit en minder nefrotoxiciteit [24].

Spiegel-effect-relatie

In een review van alle literatuur tot 1994 werd gesteld dat er weinig gegevens zijn die wijzen op een spiegel-effect-relatie voor vancomycine; acceptabele effectiviteit werd waargenomen bij zowel gefixeerde dosering als bij geïndividualiseerde dosering op basis van bloedspiegels [5]. Als er een relatie tussen spiegels en effect werd aangenomen, werd de effectiviteit van vancomycine door velen beschouwd als tijdsafhankelijk, hetgeen betekent dat er gedurende het gehele doseerinterval een zekere minimale spiegel moet worden gehandhaafd ($T > MIC$).

Op basis van recenter *in vitro*-studies, onderzoek in de muis en studies in de mens wordt nu aangenomen dat de AUC_{0-24}/MIC de relevante farmacodynamische parameter (index) is voor vancomycine [8,25,26].

Een AUC_{0-24}/MIC ratio van ≥ 400 wordt als streefwaarde voor effectiviteit van vancomycine aangehouden [8], gebaseerd op een aantal studies m.b.t. *S. aureus* [27,28]. Volgens het consensus-review correspondeert een AUC_{0-24}/MIC van ≥ 400 in de meeste patiënten met dalspiegels van 15-20 mg/L bij een MIC van ≤ 1 mg/L [8,9,29]. Deze blootstelling kan veelal worden bereikt met een initiële dosis van 15-20 mg/kg 2-3x/dag bij volwassenen met een goede nierfunctie; bij een vastgestelde hogere MIC moet hoger worden gedoseerd.

Verder zijn er aanwijzingen dat dalspiegels < 10 mg/L resistentie-ontwikkeling bij *S. aureus* in de hand werken [30,31]; daarom dient de dalspiegel tenminste 10 mg/L te zijn [8].

Recenter gegevens onderbouwen de dalspiegels van 15-20 mg/L voor infecties met *S. aureus*. Een single-center retrospectieve analyse onder 320 patiënten met MRSA-bacteriëmie toonde dat meer dan de helft van hen faalde op vancomycine [32]. Dalspiegels van 15-20 mg/L waren geassocieerd met significant lagere percentages van falen op vancomycine (39.5%) in vergelijking tot dalspiegels < 10 mg/L (65.7%) en dalspiegels van 10-14.9 mg/L (57.8). Patiënten met een AUC_{0-24}/MIC ratio van < 421 hadden een significant hoger kans op falen in vergelijking tot patiënten met een $AUC_{0-24}/MIC > 421$ (61.2 versus 48.6%) [32]. Deze studie wordt als 'validatie' van het concept van hogere blootstellingen vancomycine voor MRSA beschouwd; inmiddels zijn er meer vergelijkbare studies.

Opgemerkt dient te worden dat gegevens uit de Nederlandse praktijk en ook onderzoeksgegevens [10] nu suggereren dat een AUC_{0-24}/MIC van ≥ 400 bij veel patiënten correspondeert met een dalspiegel die lager is dan 15-20 mg/L. Andersom betekent dit dat dosering op een dalspiegel van 15-20 mg/L kan leiden tot onnodig hoge doses die kunnen bijdragen tot overmatige toxiciteit. Daarnaast is het van belang te realiseren dat de streefwaarde voor een AUC_{0-24}/MIC van ≥ 400 , de bijbehorende dalspiegels van 15-20 mg/L en de hoge doses zijn afgeleid van onderzoek bij infecties met *S. aureus*. Daarbij is een Amerikaanse setting in acht genomen met toenemende resistentie tegen *S. aureus*. Het consensus-review verantwoordt de streefdalspiegels ook door onder andere te verwijzen naar gecompliceerde infecties zoals bacteriëmie, endocarditis, osteomyelitis, meningitis, en 'hospital-acquired' pneumonie veroorzaakt door *S. aureus* [8]. Deze infecties en ook MRSA komen ook in Nederland voor, maar veel vaker wordt vancomycine ingezet bij een bacteriëmie met *coagulase-negatieve stafylokokken (CNS)*. Het gaat hier meestal om nosocomiale *S. epidermidis* bacteriëmie met vaak een duidelijke bron (intravasculaire katheter, (chirurgische) wonden, vaatprothese, gewrichtsprothese, hartklepgebrek of hartklepprothese). De CNS hebben eenzelfde MIC-distributie als *S. aureus* (www.eucast.org) en de dosering van vancomycine zal dus tot eenzelfde AUC_{0-24}/MIC ratio leiden. Het is echter onbekend of bij deze bacteriën even agressief moet worden gedoseerd als aangegeven in het Amerikaanse consensus-review.

Als een conservatieve benadering wordt aangehouden, kunnen net zoals bij infecties met *S. aureus* streef-dalspiegels van 15-20 mg/L worden gehanteerd. Anderzijds kunnen bij afwezigheid van gegevens m.b.t. CNS-infecties ook lagere streefwaarden worden aangehouden: > 10 mg/L.

Bij patiënten op CAPD kan een peritonitis ontstaan veelal vanwege infectie van de catheterpoort door gram-positieve huidflora, veelal *S. epidermidis*. De behandeling kan bestaan uit i.v. of intraperitoneaal toegediend vancomycine. Hierbij zijn er aanwijzingen dat een minimale dalspiegel van 12 mg/L moet worden aangehouden [33].

Spiegel-toxiciteit-relatie

De meest gebruikelijke bijwerkingen op vancomycine (koorts, koude rillingen, flebitis) zijn niet gerelateerd aan de bloedspiegel.

Vancomycine wordt wel omschreven als een nefrotoxisch geneesmiddel, maar nefrotoxiciteit op vancomycine kwam bij conventionele doses (tot het consensus-review) voor in een incidentie die weinig hoger is dan die van niet-nefrotoxische middelen; de nefrotoxiciteit bleek meestal ook reversibel te zijn [5,8,34-38].

Klinische trials toonden een hogere kans op nefrotoxiciteit bij vancomycine-dalspiegels > 10 mg/L [8], wat om die reden lange tijd als bovengrens van het therapeutisch gebied is aangehouden.

Ouder onderzoek toonde geen correlatie tussen de hoogte van *top*spiegels en het optreden van nefrotoxiciteit [39].

Het verhogen van de dosering van vancomycine om hogere blootstellingen te verkrijgen heeft geleid tot zorgen mbt het optreden van nefrotoxiciteit.

Een review van 12 merendeels retrospectieve onderzoeken naar de relatie tussen hogere dosis vancomycine en nefrotoxiciteit gaf aan dat het moeilijk is om onderscheid te maken tussen oorzaak en gevolg als het gaat om vancomycine-spiegels en nefrotoxiciteit [40]. Uit dit review kan worden geconcludeerd dat hoge dosis vancomycine met dalspiegels van 15-20 mg/L veilig is bij patiënten zonder risicofactoren voor nefrotoxiciteit (nefrotoxische geneesmiddelen, gebruik van vasopressoren, hoge APACHE-score, verblijf op de ICU, onderliggende nierfunctiestoornissen) en als vancomycine niet langer dan 2 weken wordt gegeven. Een dalspiegel van >20 mg/L bij intermitterend doseren is een risicofactor voor nefrotoxiciteit en moet met TDM worden voorkomen [40].

Anderzijds toonde een recenter meta-analyse dat hogere dalspiegels (≥ 15 mg/liter) geassocieerd waren met een hogere kans op nefrotoxiciteit (odds ratio [OR], 2.67) in vergelijking tot dalspiegels van <15 mg/L [41]. Uit deze meta-analyse bleek ook dat nefrotoxiciteit samenhangt met de duur van de toepassing van vancomycine.

Het is de vraag in hoeverre vancomycine ototoxiciteit veroorzaakt. In proefdiermodellen is vancomycine niet ototoxisch gebleken [8]. Het optreden van ototoxiciteit bij gebruik van vancomycine in conventionele doses was in ieder geval zeldzaam [5,8]. Reversibele ototoxiciteit is wel in verband gebracht met (top)spiegels van >40 mg/L [7] en irreversibele ototoxiciteit met topspiegels >80 mg/L [42].

Met de toepassing van vancomycine in hogere doses om zo een dalspiegel van 15-20 mg/L te verkrijgen is ook het optreden van ototoxiciteit opnieuw bestudeerd [43]. Uit een retrospectieve analyse bleek een relatie tussen het optreden van hoge tonen gehoorsverlies en leeftijd, waarbij onder patiënten jonger dan 53 jaar dergelijk gehoorsverlies niet optrad, maar de incidentie van hoge tonen gehoorsverlies was 19% onder patiënten van >53 jaar. De gemiddelde hoogste dalspiegels onder patiënten met en zonder verslechterend audiogram waren hetzelfde (19 mg/L).

TDM bij continue toediening van vancomycine

Vancomycine heeft een relatief lange halfwaardetijd en kent geen tijdsafhankelijke remming ($T > MIC$), waardoor er in eerste instantie geen reden lijkt te zijn voor continue infusie van dit antibioticum. Continue toediening biedt echter het voordeel dat de benodigde tijd voor het klaarmaken van infusen en hiermee samenhangende kosten geringer zijn. Daarnaast wordt mogelijk de duur van verblijf in het ziekenhuis bekort. Voor behandeling in de thuissituatie biedt continue infusie ook praktische voordelen. Monitoring van bloedspiegels binnen en buiten het ziekenhuis is ook makkelijker omdat (na het bereiken van steady-state) op een willekeurig tijdstip een spiegel kan worden afgenomen [44].

Bij continue dosering van vancomycine kan al dan niet een oplaaddosis worden gegeven. De oplaaddosis is veelal 15-20 mg/kg (Gipmans et al, submitted). De totale dagdosis in mg/kg is vergelijkbaar met de dosering die intermitterend wordt toegediend (dus 40-45 mg/kg per dag bij volwassenen volgens het consensus-review), maar wordt aangepast op basis van TDM en varieert dus sterk (Gipmans et, submitted). In sommige centra worden patiënten eerst ingesteld op intermitterend toedienen en dan omgezet op een zelfde dagdosis per continu infuus.

Er zijn verschillende studies uitgevoerd die intermitterende en continue infusie van vancomycine vergelijken op klinische uitkomsten, maar bij geen van de studies werden beide groepen op dezelfde AUC/MIC gedoseerd [44,45]. Op grond van beschikbare gegevens is continue infusie hoogst waarschijnlijk even effectief als intermitterend doseren [44,45]. De inter-individuele variabiliteit in blootstelling is bij continue infusie geringer dan bij intermitterend doseren (Gipmans et al, submitted). Verder worden streefwaarden bij méér patiënten en sneller bereikt (Gipmans et al, submitted). Als het gaat om toxiciteit bleek continue infusie van vancomycine in een meta-analyse minder nefrotoxisch dan intermitterend doseren [45].

In de meeste studies werd bij continue infusie een streefdalspiegel van 20-25 mg/L gehanteerd, dus meer dan 15-20 mg/L [44]. Een dergelijke hogere dalspiegel lijkt logisch omdat bij continue

toediening een AUC-bijdrage van de piekspiegel ontbreekt. Anderzijds komt een AUC/MIC van ≥ 400 h*mg/L overeen met $400/24 = \geq 16.7$ mg/L als continue spiegel bij een MIC van ≤ 1 mg/L; op grond hiervan kan een streefspiegel van 20-25 mg/L ook als onnodig hoog worden benoemd. Spiegel >28-30 mg/L bij continue infusie zijn in ieder geval geassocieerd met nefrotoxiciteit zowel in ernstig zieke patiënten als patiënten behandeld in de thuissituatie [46,47]. Op basis van alle gegevens wordt vooralsnog bij een continue infuus een breed therapeutisch gebied van 15-25 mg/L aangehouden in geval van een gevoelig micro-organisme.

Continue infusie is ook bij neonaten bestudeerd. Verschillende doseerregimes zijn voorgesteld voor oplaaddosis en onderhoudsdosis, vastgesteld op basis van geboortegewicht, actueel gewicht, kreatinine, post natal age (PNA) en postconceptionele leeftijd [48-51].

Farmacokinetiek

Farmacokinetiek algemeen [22]

Absorptie. Vancomycine wordt oraal nauwelijks geabsorbeerd.

Distributie: De verdeling van vancomycine is relatief traag. Topspiegels worden afgenomen na de distributiefase, op circa 1 uur na inlopen van het infuus. De eiwitbinding van vancomycine is 30-55%.

Metabolisme: vindt slechts in zeer geringe mate plaats.

Eliminatie: De eliminatie van vancomycine vindt grotendeels (80-90%) plaats door de nieren via glomerulaire filtratie en is dus sterk afhankelijk van de nierfunctie. De halfwaardetijd is 5-11 uur en is verlengd bij nierfunctiestoornissen. Bij behandeling met vancomycine dient de nierfunctie geregeld te worden gecontroleerd.

Interacties

Bij gelijktijdig gebruik van nefro- en ototoxische geneesmiddelen (bijv. aminoglycosiden, amfotericine B) is er (meer) kans op nefro- en ototoxische verschijnselen.

Bij combinatie met anesthetica zijn erytheem, voorbijgaande roodheid van het gezicht en anafylactische reacties gemeld: vancomycine dient tenminste 60 min voor het anestheticum te worden toegediend.

Invloed van voedsel

Deze TDM-monografie heeft betrekking op intraveneuze toepassing van vancomycine: de invloed van voedsel is niet van toepassing.

Effect van nierfunctie

Vancomycine wordt grotendeels renaal geklaard en de dosering moet op geleide van de nierfunctie worden aangepast (zie 'Doseringsrichtlijnen' hierboven).

Dosering bij nierfunctiestoornissen / nierfunctievervangende therapie: zie onder de desbetreffende paragraaf onder Doseringsrichtlijnen.

Invloed van de leverfunctie

De leverfunctie zal weinig effect hebben op de farmacokinetiek van vancomycine.

Farmacogenetica

Niet van toepassing.

Pediatrische populatie

Vancomycine wordt op de neonatale intensive care unit veel toegepast ter behandeling van late-onset neonatale septicaemie, die steeds vaker wordt veroorzaakt door coagulase-negatieve staphylococci (CNS) [52]. Neonaten hebben een relatief verminderde klaring en een groter verdelingsvolume voor vancomycine in vergelijking tot oudere kinderen en volwassenen [14,52]. Dezelfde veranderingen in farmacokinetiek zijn waargenomen bij neonaten met een 'patent ductus arteriosus' (PDA), behandeling met indometacine hiervoor, en bij neonaten op extracorporele membraan oxygenatie (ECMO) [52]. De belangrijkste voorspellende factoren van farmacokinetisch gedrag van vancomycine in neonaten zijn postconceptionele leeftijd en nierfunctie [52].

Een AUC_{0-24}/MIC van tenminste 400 bij een MIC van 1 mg/L weerspiegelt zich bij neonaten waarschijnlijk *niet* in dalspiegels van 15-20 mg/L zoals bij volwassenen. Een onderzoek onder 8 neonaten toonde dat onder gebruikmaking van 'MAP Bayesian estimation' een AUC/MIC van ≥ 400 kon worden bereikt, terwijl de bijbehorende dalspiegels slechts 5-10 mg/L waren [53]. In verband met de afwijkende farmacokinetiek tov volwassenen, het ontbreken van enige gegevens over spiegel-effect relaties voor coagulase negatieve staphylococci, en ter voorkoming van resistentie (streefdalspiegel > 10 mg/L) worden bij neonaten streefdalspiegels van 10-15 mg/L geadviseerd.

Voor continue infusie van vancomycine bij neonaten wordt verwezen naar de paragraaf 'TDM bij continue toediening van vancomycine' (zie hierboven).

In een onderzoek onder oudere kinderen werden neonaten geëxcludeerd en kinderen ≥ 3 maanden bestudeerd [54]. Op basis van simulaties in dit onderzoek werd geconcludeerd dat doses van 70 mg/kg/dag bij kinderen < 12 jaar en 60 mg/kg/dag bij kinderen ≥ 12 jaar zouden resulteren in een AUC_{0-24}/MIC van ≥ 400 bij 75% van de kinderen; dalspiegels ≥ 15 mg/L werden dan bij slechts 45% van de kinderen bereikt. Een AUC_{0-24}/MIC van circa 400 correspondeerde met een dalspiegel van 8-9 mg/L.

Ander onderzoek toonde eveneens dat dalspiegels van 7-10 mg/L bij een dosering van 4 dd 15 mg/kg correleerden met een $AUC_{0-24}/MIC > 400$ bij een $MIC \leq 1$ mg/L [55].

In afwachting van meer onderzoek worden ook bij oudere kinderen (niet neonaten) vooralsnog dalspiegels van 10-15 mg/L geadviseerd.

In een retrospectief onderzoek onder 113 kinderen bleek er overigens geen toename in nefrotoxiciteit te zijn onder kinderen met een dalspiegel vancomycine van 15-20 mg/L in vergelijking tot kinderen met een dalspiegel < 15 mg/L; gebruik van vasopressoren en duur van de therapie waren wel met nefrotoxiciteit geassocieerd [56].

Populatiemodellen

Modellen die de volledige farmacokinetiek van vancomycine beschrijven zijn gebaseerd op twee of drie compartimenten. Voor het concentratiebeloop na de distributiefase kan ook een één-compartimentsmodel worden gebruikt.

Gegevens m.b.t. populatiekinetiek in Nederlandse kinderen zijn in voorbereiding.

	Vd (l/kg)	Kelm (uur-1)	Kelr (uur-1/ ml/min)	K12 (uur-1)	K21 (uur-1)	Literatuur
Volwassenen	0,21 \pm 0,04	0,0143 \pm 0,0029	0,00327 \pm 0,00109	1,12 \pm 0,28	0,48 \pm 0,12	AHZ
Kinderen
Neonaten < 15 dagen PNA	0,72 \pm 0,40	0,0931 \pm 0,0431	0			[57]
Neonaten > 15 dagen PNA	0,41 \pm 0,21	0,053 \pm 0,025	0,003 \pm 0,0015	1,88 \pm 1,2	3,6 \pm 2,0	AHZ

PNA = post natal age

Referenties

1. Watanakunakorn C. The antibacterial action of vancomycin. *Rev Infect Dis.* 1981 Nov-Dec;3 suppl:S210-5.
2. Reynolds PE. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1989;8(11):943-50.
3. Jordan DC, Inniss WE. Selective inhibition of ribonucleic acid synthesis in *Staphylococcus aureus* by vancomycin. *Nature.* 1959;184(Suppl 24):1894-5.
4. Edwards DJ, Pancorbo S. Routine monitoring of serum vancomycin concentrations: waiting for proof of its value. *Clin Pharm.* 1987;6(8):652-4.
5. Cantu TG, Yamanaka-Yuen NA, Leitman PS. Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. *Clin Infect Dis.* 1994; 18:533-43.
6. Moellering RC Jr. Monitoring serum vancomycin levels: climbing the mountain because it is there? *Clin Infect Dis.* 1994; 18:544-6.
7. Saunders NJ. Why monitor peak vancomycin concentrations? *Lancet.* 1994; 344:1748-50.
8. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering Jr R, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. 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.
9. Del Mar Fernández de Gatta Garcia M, Revilla N, Calvo MV et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2006; 33:279-85.
10. Neely MN, Youn G, Jones B, Jelliffe RW, Drusano GL, Rodvold KA, Lodise TP. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):309-16.
11. Michalets EL, Pounders CL, Hollis SJ, Sutherland S. Outcomes associated with AUC₂₄/MIC nomogram dosing of vancomycin. *Ann Pharmacother.* 2011;45(5):687-9.
12. Kullar R, Leonard SN, Davis SL, Delgado G Jr, Pogue JM, Wahby KA, Falcione B, Rybak MJ. Validation of the effectiveness of a vancomycin nomogram in achieving target trough concentrations of 15-20 mg/L suggested by the vancomycin consensus guidelines. *Pharmacotherapy.* 2011;31(5):441-8.
13. Blouin RA, Bauer LA, Miller DD et al. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982; 21:575-80.
14. Vinks A, Ruijs G, van Dijk A, Rozenberg-Arska M, van der Kleij B, Beuman G. *Vancocin CP. Dosing en Monitoring.* 1992; Eli Lilly Nederland BV, Nieuwegein.
15. Touw D et al. *Toegepaste farmacokinetiek. Naar een betere manier van doseren.* KKGZ/AZVU ziekenhuis, 1997
16. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV, Anderson TL, Roberts SA, Warren SJ, Gao W, Howden BP, Johnson PD. Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(4):1654-63.
17. www.kinderformularium.nl, monografie vancomycine, gedownload mei 2014
18. Aronoff et al. *Drug prescribing in renal failure. Dosing guidelines for adults.* 4th Edition.
19. Zelenitsky SA, Ariano RE, McCrae ML, Vercaigne LM. Initial vancomycin dosing protocol to achieve therapeutic serum concentrations in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis.* 2012;55(4):527-33.
20. Polk RE, Healy DP, Schwartz LB, Rock DT, Garson ML, Roller K. Vancomycin and the red-man syndrome: pharmacodynamics of histamine release. *J Infect Dis.* 1988;157(3):502-7.
21. Healy DP, Sahai JV, Fuller SH, Polk RE. Vancomycin-induced histamine release and "red man syndrome": comparison of 1- and 2-hour infusions. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34(4):550-4.
22. KNMP-kennisbank, informatie over vancomycine
23. Sawchuk RJ, Zaske DE. Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: gentamicin in burn patients. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1976 Apr;4(2):183-95.

24. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(10):e77169.
25. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am*. 2003; 17:479-501.
26. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(suppl 1):S35-9.
27. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM et al. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:1700-5.
28. Craig WA, Andes DR. In vivo pharmacodynamics of vancomycin against VISA, heteroresistant VISA (hVISA) and VSSA in the neutropenic murine thigh-infection model. Paper presented at 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA: 2006 Sep.
29. Mohr JF, Murray BE. Point: vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:1536-42.
30. Howden BP, Ward PB, Charles PG et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis*. 2004; 38:521-8.
31. Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA et al. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57:699-704.
32. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis*. 2011;52(8):975-81.
33. Mulhern JG, Braden GL, O'Shea MH, Madden RL, Lipkowitz GS, Germain MJ. Trough serum vancomycin levels predict the relapse of gram-positive peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1995;25(4):611-5.
34. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL et al. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43:1549-55.
35. Sorrell TC, Collignon PJ. A prospective study of adverse reactions associated with vancomycin therapy. *J Antimicrob Chemother*. 1985; 16:235-41.
36. Hailemeskel B, Namanny M, Wutoh A. Frequency of nephrotoxicity with vancomycin and aminoglycoside therapy. *Hosp Pharm*. 1999; 12:1417-20.
37. Salama SE, Rotstein C. Prospective assessment of nephrotoxicity with concomitant aminoglycoside and vancomycin therapy. *Can J Hosp Pharm*. 1993;46:53-9.
38. Malacarne P, Bergamasco S, Donadio C. Nephrotoxicity due to combination antibiotic therapy with vancomycin and aminoglycosides in septic critically ill patients. *Chemotherapy*. 2006; 52:178-84.
39. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC et al. Nephrotoxicity of vancomycin alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother*. 1990; 25:679-87.
40. Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37(2):95-101.
41. 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. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(2):734-44.
42. Geraci JE, Heilman FR, Nichols DR et al. Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. VII. Vancomycin for acute micrococcal endocarditis; preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1958;33:172-81.
43. Forouzes A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(2):483-6.
44. van Maarseveen EM, Man WH, Touw DJ, Bouma AW, van Zanten AR. Continue en intermitterende infusie van vancomycine even effectief. *Literatuuroverzicht. Ned Tijdschr Geneeskd*. 2011;155(42):A2667.
45. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(1):17-24.

46. Ingram PR, et al. Nephrotoxicity of continuous versus intermittent infusion of vancomycin in outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34:570-4.
47. Spapen HD, Janssen van Doorn K, Diltoer M, Verbrugghe W, Jacobs R, Dobbeleir N, Honoré PM, Jorens PG. Retrospective evaluation of possible renal toxicity associated with continuous infusion of vancomycin in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):26.
48. Pawlotsky F, Thomas A, Kergueris MF, et al. Constant rate infusion of vancomycin in premature neonates: a new dosage schedule. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:163-7.
49. Plan O, Cambonie G, Barbotte E, et al. Continuous-infusion vancomycin therapy for preterm neonates with suspected or documented Gram-positive infections: a new dosage schedule. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:418-21.
50. Oudin C, Vialet R, Boulamery A, et al. Vancomycin prescription in neonates and young infants: toward a simplified dosage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:365-70.
51. Zhao W, Lopez E, Biran V, Durrmeyer X, Fakhoury M, Jacqz-Aigrain E. Vancomycin continuous infusion in neonates: dosing optimisation and therapeutic drug monitoring. *Arch Dis Child*. 2013;98(6):449-53.
52. de Hoog M, Mouton JW, van den Anker JN. Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(7):417-40.
53. Croes S, Stolk M. Vancomycin therapeutic guidelines: closer examination of neonatal pharmacokinetics. *Clin Infect Dis* 2011;53: 966-7.
54. Le J, Bradley JS, Murray W, Romanowski GL, Tran TT, Nguyen N, Cho S, Natale S, Bui I, Tran TM, Capparelli EV. Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(4):e155-63.
55. Frymoyer A, Guglielmo BJ, Hersh AL. Desired vancomycin trough serum concentration for treating invasive methicillin-resistant Staphylococcal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(10):1077-9.
56. Cies JJ, Shankar V. Nephrotoxicity in patients with vancomycin trough concentrations of 15-20 µg/ml in a pediatric intensive care unit. *Pharmacotherapy*. 2013;33(4):392-400.
57. Van Essenberg M, Touw DJ, Wilhelm AJ. Vancomycine bij neonaten. *Pharm Weekbl* 2004;139(4):90-94.

Colofon

Deze richtlijn is opgesteld door: dr Rob Aarnoutse (ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog), drs Erik van Maarseveen (ziekenhuisapotheker) en prof dr Johan Mouton (arts-microbioloog), onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, mei 2014.

Synoniem vancocin