

Vancomycine hoger doseren bij hemato-oncologische patiënten?

Increased dosages vancomycin in hemato-oncological patients?

drs. ing. J.L.W. Pot¹, dr. S.K. Klein² en dr. M.M. Malingré³

Samenvatting

Vancomycine is een antibioticum dat vaak wordt toegepast bij hemato-oncologische patiënten. Doseren van vancomycine geschiedt op basis van bloedspiegels. Twee 'case reports' laten zien dat standaarddoseringen leidden tot subtherapeutische spiegels. Ruime verhoging van de dosering leidde vervolgens wel tot therapeutische spiegels. Retrospectief database-onderzoek (september 2010-augustus 2013) naar vancomycine-gebruik in het Meander Medisch Centrum (433 patiënten) toonde aan dat bij 17% (11 van de 63) van de hemato-oncologische patiënten een hoge dosering vancomycine van >3.000 mg benodigd was voor het behalen van therapeutische spiegels. Voor de niet-hemato-oncologische groep was dit 4% (8 van de 209). De hieruit berekende oddsratio is 5,31. Van het tweetal 'case reports' is de kinetiek geanalyseerd met kinetieksoftware en vergeleken met populatiegegevens. Hieruit bleek dat in de 2 'case reports' de totale klaring van vancomycine was toegenomen (populatie: 4,70 l/u; casus 1: 6,35 l/u; casus 2: 10,77 l/u), de renale fractie van de klaring was toegenomen (populatie: 0,75; casus 1: 1,03; casus 2: 1,02) en de halfwaardetijd afgenomen (populatie: 8,61 uur; casus 1: 6,80 uur; casus 2: 4,22 uur). Een verklaring hiervoor ligt mogelijk in hyperfiltratie. Dit fenomeen blijkt relevant voor vancomycine en is reeds aangetoond voor de aminoglycosiden amikacine, gentamicine en tobramycine, en zal waarschijnlijk ook voor andere, voornamelijk renaal geklaarde, geneesmiddelen gelden. Het meten van bloedspiegels, indien mogelijk, kan goede ondersteuning bieden.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:363-7)

Summary

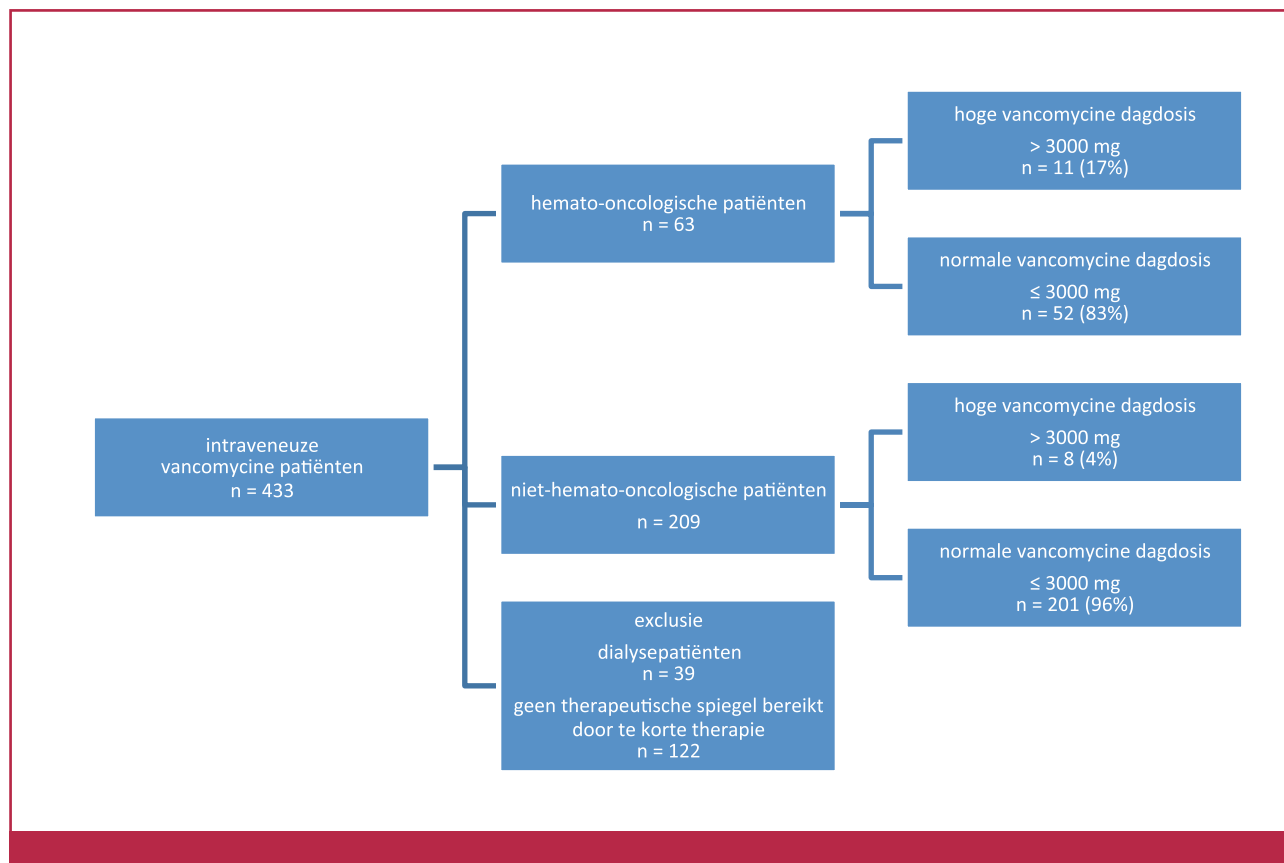
Vancomycin is an antibiotic agent which is often used in hemato-oncology patients. It is being dosed using therapeutic drug monitoring. Two case reports showed subtherapeutic blood levels while using standard daily dosages of 2 grams. Significant increase in dosage resulted in therapeutic levels. Retrospective database research (September 2010-August 2013) of vancomycin usage in 433 patients in the Meander Medical Centre showed the need for high daily dosages (>3,000 mg) in 17% of the hemato-oncology patients (11 out of 63). This phenomenon was less present in the non-hemato-oncology group (4%; 8 out of 209). The calculated odds ratio was 5,31. The 2 case reports have been examined on pharmacokinetics and compared with population data. This showed an increase in total clearance of vancomycin (population: 4.70 L/h, case report 1: 6.35 L/h, case report 2: 10.77 L/h), an increase in the renal fraction of clearance (population: 0.75; case report 1: 1.03; case report 2: 1.02) and a decrease in half-life (population: 8.61 h; case report 1: 6.80 h; case report 2: 4.22 h). Hyperfiltration as a cause might be plausible. This phenomenon is relevant for vancomycin and has already been proved for the aminoglycosides amikacin, gentamicin and tobramycin. It will probably also be of importance for other, mainly renally excreted, drugs. When available, therapeutic drug monitoring can offer support.

¹apotheker, aios ziekenhuisfarmacie, afdeling Ziekenhuisapotheek, ²internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, ³ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, afdeling Ziekenhuisapotheek, Meander Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan dhr. drs. ing. J.L.W. Pot, apotheker, afdeling Ziekenhuisapotheek, Meander Medisch Centrum, Postbus 1502, 3800 BM Amersfoort, tel.: 033 850 23 63, e-mailadres: jlw.pot@meandermc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: farmacokinetiek, hematologie, hemato-oncologie, therapeutic drug monitoring, vancomycine

Keywords: hematology, hemato-oncology, pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring, vancomycin



Figuur 1. Benodigde dagdoses vancomycine voor therapeutische dalspiegels bij hemato-oncologische patiënten en niet-hemato-oncologische patiënten.

Inleiding

Vancomycine is sinds 1955 in de handel als antibioticum tegen grampositieve bacteriën, aerob en anaerob, waarbij penicillines en cefalosporines niet werkzaam of gecontra-indiceerd zijn. Oraal wordt vancomycine niet geresorbeerd. Voor systemische behandeling is daarom intraveneuze toediening nodig. Het middel is hydrofiel en heeft daarmee een relatief klein verdelingsvolume (0,4-0,9 l/kg). Metabolisering vindt slechts in geringe mate plaats en de excretie verloopt voornamelijk renaal (75-90%). In tegenstelling tot de aminoglycosiden amikacine, gentamicine en tobramycine, waarbij onderdrukking van de groei ook na het dalen van de spiegel onder de minimaal remmende concentratie van het micro-organisme (MIC) optreedt, heeft vancomycine geen post-antibiotisch effect.¹ Bij toediening van vancomycine kan ernstige huidtoxiciteit optreden ('red man syndrome'); het optreden hiervan hangt samen met de infuusconcentratie en inloopsnelheid.¹⁻³ Nefrotoxiciteit treedt met name op bij langdurig hoge spiegels. Een dalspiegel boven 20 mg/l is een directe risicofactor voor nefrotoxiciteit.² Het optreden van ototoxiciteit bij vancomycine is zeldzaam en is bij proefdierexperimenten niet aangetoond.^{1,3}

Vancomycine voldoet aan de criteria voor 'therapeutic drug monitoring' (TDM). Het kent een grote interindividuele variatie in farmacokinetiek, er is een relatie tussen spiegels en effect, en er zijn analysemethoden beschikbaar.⁴ De huidige consensus beschrijft dat de werking van vancomycine berust op de tijd dat het antibioticum een effectieve concentratie heeft.¹ Hierbij wordt uitgegaan van een spiegel die ten minste 4 x de MIC van het micro-organisme bedraagt. Zodra de concentratie onder deze waarde komt, treedt hergroei van het micro-organisme op. Vancomycine wordt dan ook gedoseerd op basis van gemeten dalspiegels. De literatuur is niet eenduidig over de referentiewaarde van de vancomycine-dalspiegel. Ten tijde van het onderzoek werd in het Meander Medisch Centrum (MMC) als referentiewaarde voor de vancomycine-dalspiegel een waarde van 8-15 mg/l gehanteerd. Dit volgens de vancomycine TDM-monografie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA).⁴ Recentelijk is een nieuwe versie van de monografie verschenen, waarbij streefwaarden worden aangehouden van $AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ (gebaseerd op een aantal studies met betrekking tot *S. aureus*) corresponderend met dalspiegels van 15-20 mg/l bij een MIC van ≤ 1 mg/l.⁵

De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) geeft in haar doseeradviezen aan vancomycine bij volwassenen met een normale nierfunctie (MDRD >60 ml/min/1,73 m²) te doseren als 15 mg/kg tweemaal daags. Vervolgdoseringen worden daarna bepaald op basis van de gemeten dalspiegels.⁶ In het MMC is de aanbevolen vancomycine-startdosis 2 dd 15 mg/kg zoals beschreven in de SWAB-doseeradviezen. In de praktijk wordt vaak pragmatisch afgerond naar 2 dd 1 gram en wordt kort na de start (in het algemeen op de tweede dag) de eerste dalspiegel bepaald. Hieronder beschrijven we een tweetal 'case reports' uit het MMC waarbij hoge vancomycine-doseringen nodig waren voor het behalen van therapeutische dalspiegels.

Casus 1

In verband met malaise, dyspneu en vermoeidheid werd een 68-jarige man (88 kg, 178 cm) opgenomen op de afdeling Interne Geneeskunde. Lichamelijk onderzoek toonde een vermoeide, bleke man, cardiovasculair bekend met hypertensie, CVA, trombosebeen, decompensatio cordis NYHA-klasse II/IV bij atriumfibrilleren en mitralisklepinsufficiëntie, waarvoor reconstructie. Bij het laboratoriumonderzoek was sprake van anemie, trombocytopenie en leukocytose. De beenmergpunctie die volgde toonde acute myeloïde leukemie (AML), waarvoor behandeling met chemotherapie werd gestart. Gedurende de neutropene fase ontwikkelde de patiënt koorts met verdenking op een lijninfect. Antibiotische behandeling met vancomycine i.v. 2 dd 1.000 mg werd gestart. De dalspiegel (gemeten vóór de derde gift) die volgde was subtherapeutisch: 5,1 mg/l. De dosering werd verhoogd naar 2 dd 2.000 mg en leverde na 2 giften een therapeutische dalspiegel op van 12,4 mg/l. Therapie werd gestaakt op dag 5.

Casus 2

Een 34-jarige man (104 kg, 184 cm) bekend met latente tuberculose en chronische sinusitis, werd opgenomen met buikklachten die gepaard gingen met braken en diarree. Diagnostiek volgde, waarna een biops uit een abdominaal proces AML met extramedullaire lokalisatie aantoonde. Behandeling volgde met chemotherapie, waarna de patiënt koorts ontwikkelde. Kweken toonden een staphylococcus epidermidis, waarvoor werd behandeld met vancomycine i.v. Er werd gestart met 2 dd 1.650 mg. Op dag 3 werd een dalspiegel van 2,6 mg/l gemeten. De dosering werd verhoogd naar 2 dd 2.000 mg waarmee opnieuw een lage, subtherapeutische dalspiegel werd bereikt van 4,2 mg/l. De dosering werd verder

verhoogd naar 3 dd 2.000 mg. De dalspiegel werd de volgende dag bepaald en was therapeutisch: 10 mg/l. Therapie werd 3 dagen later gestaakt.

Opvallend bij bovenstaande 'case reports' was dat het beide hemato-oncologische patiënten betrof. Naar aanleiding hiervan hebben wij een database-onderzoek gestart naar vancomycine-doseringen bij hemato-oncologische patiënten en tevens een farmacokinetisch onderzoek met behulp van de gegevens uit de 'case reports'.

Database-onderzoek

Van de periode september 2010-augustus 2013 zijn alle medicatieopdrachten voor intraveneus vancomycine geëxtraheerd uit het ziekenhuisapothekensysteem (Zamicom versie 2009 SP15D). De medicatieopdrachten zijn vervolgens op patiëntniveau gekoppeld aan gegevens uit de cytostaticamodule van het ziekenhuisapothekensysteem (Zamicyt) voor identificatie van hemato-oncologische patiënten en het bepalen van het gewicht van deze patiënten. Vervolgens is op patiëntniveau gekoppeld met het ziekenhuislaboratoriumsysteem (Labosys versie 2012.2.2) voor het bepalen van de nierfunctie. Alle dialysepatiënten zijn geëxcludeerd. De benodigde dosering vancomycine voor een therapeutische dalspiegel is bij elke patiënt bepaald. Patiënten bij wie vancomycine reeds voor het bereiken van een therapeutische spiegel werd gestaakt, zijn geëxcludeerd. Alle patiënten zijn vervolgens uitgesplitst op basis van een, al dan niet, hemato-oncologische aandoening en een hoge, dan wel normale, dagdosering vancomycine (hoog >3.000 mg, normaal ≤3.000 mg). In bovenstaande driejarige periode zijn 433 patiënten intraveneus behandeld met vancomycine. Van deze groep zijn 161 patiënten geëxcludeerd wegens dialyse (n=39) of het niet behalen van een therapeutische dalspiegel door te korte therapie (n=122). Van de resterende 272 patiënten hadden er 63 een hemato-oncologische aandoening. Ruim 17% (11 van de 63) van de hemato-oncologische patiënten is behandeld met een hoge dagdosering vancomycine van meer dan 3.000 mg, tegenover 4% (8 van de 209) van de niet-hemato-oncologische patiënten (zie *Figuur 1*). De berekende oddsratio is 5,31 (betrouwbaarheidsinterval 2,03-13,89).

Farmacokinetisch onderzoek

Met behulp van de gegevens van de twee eerder genoemde 'case reports' is een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd. De gegevens zijn geanalyseerd met het softwarepakket MWPharm (versie 3.6).⁷ Alle vancomycine-toedieningen van deze 2 patiënten zijn ingevoerd. Op basis

Tabel 1. Farmacokinetische parameters van vancomycine, populatiegegevens en de 2 'case reports'

	CL _m	f _r	CL	V	T _{1/2}
Populatie ⁴	0,21	0,75	4,70	58,45	8,61
Casus 1	0,21	1,03	6,35	62,29	6,80
Casus 2	0,21	1,02	10,77	65,59	4,22

CL_m=metabole klaring (l/h/1,85 m²), f_r=renale fractie (geneesmiddelklaring:creatinineklaring-ratio), CL=totale klaring (l/h), V=verdelingsvolume (l), T_{1/2}=halfwaardetijd (uren).

van farmacokinetische populatiegegevens voor vancomycine en de toedieningen berekent MWPharm het theoretisch spiegelverloop in de tijd. Vervolgens worden de populatiegegevens herberekend naar een individueel model dat zo goed mogelijk past op de gevonden spiegels. Hieruit volgen individuele farmacokinetische parameters. Tabel 1 toont de parameters van zowel populatiegegevens als het tweetal 'case reports'. Wat opvalt, is de toename van de totale klaring bij de 2 gemeten hemato-oncologische patiënten en daarmee een afname van de halfwaardetijd. De metabole klaring blijft gelijk, terwijl de renaal geklaarde fractie een toename laat zien.

Beschouwing

In de literatuur is een aantal studies te vinden met betrekking tot doseringen en farmacokinetiek van vancomycine bij hemato-oncologische patiënten. Door Hochart et al. is in 2011 een retrospectieve studie gepubliceerd bij 54 patiënten met leukemie en neutropenie. In deze patiëntenpopulatie werd bij slechts 12%, met een op-laaddosering van 15 mg/kg en een vervolgdosering van 35 mg/kg/24 uur (continue infusie), de streefwaarde bereikt. Na een dosisverhoging (gemiddeld 42,1 mg/kg/24 uur) werd een therapeutische spiegel bereikt bij 32% van de patiënten.⁸ Een studie uit 2000 van Pea et al. bij neutropene hematologische patiënten beschrijft bij 75% (12 van de 16 patiënten) subtherapeutische vancomycine-spiegels na behandeling met 2 dd 15 mg/kg. Na verhoging van de doseerfrequentie, zonder de dagdosis te verhogen, werd bij allen een therapeutische spiegel bereikt.⁹

De farmacokinetiek van vancomycine is in 2010 door Al-Kafide et al. onderzocht bij oncologiepatiënten en een niet-oncologische controlegroep. Hierbij werd een significant verschil gevonden voor het verdelingsvolume (70,0 vs. 31,1 l) en de klaring (110,1 vs. 71,2 ml/min).¹⁰ Een andere studie uit 1994 van Normand et al. heeft de farmacokinetiek van vancomycine vergeleken tussen een

hemato-oncologische patiëntenpopulatie en een 'normale' patiëntenpopulatie. Uit deze studie bleek dat in de hemato-oncologische groep het verdelingsvolume en de halfwaardetijd respectievelijk 3 x verhoogd en 3 x verlaagd waren.¹¹ Eenzelfde effect is in 1990 aangetoond door Zeitany et al. bij de aminoglycosiden amikacine en gentamicine. Hierbij werden 27 hemato-oncologische patiënten vergeleken met 18 controlepatiënten. Zowel bij het verdelingsvolume (0,4 vs. 0,27 l/kg), als de totale klaring (116,6 vs. 68,6 ml/min) en de halfwaardetijd (2,27 vs. 3,5 uur) werden significante verschillen gevonden.¹² Naast vergelijkende studies zijn er ook specifieke hemato-oncologische populatiekinetiekstudies uitgevoerd voor vancomycine en amikacine.^{13,14} Met dergelijke studies kunnen modellen worden opgesteld waarmee het spiegelverloop beter kan worden voorspeld en gerichtere doseeradviezen kunnen worden gegeven.

Zoals uit bovenstaande artikelen blijkt, is er van vancomycine bekend dat er farmacokinetische verschillen bestaan tussen hemato-oncologische patiënten en niet-hemato-oncologische patiënten. Veelal blijkt er een toename van verdelingsvolume en/of klaring voor de hemato-oncologische patiënt aanwezig. Een toegenomen verdelingsvolume wordt eveneens gezien bij patiënten met sepsis of ernstige brandwonden. Hierbij treedt capillaire lekkage en oedeemvorming op, met een stijging van verdelingsvolume en lagere bloedspiegels als resultaat. Toegenomen klaring (hyperklaring) wordt vaak gezien bij patiënten die TPV of infuusvloeistof krijgen toegediend. De theorie hiervoor is de stijging van het circulerend volume, met als gevolg toename van de cardiale output. De bloeddruk neemt toe en daarmee de renale bloedflow, met een toename in renale klaring als gevolg. Daarnaast wordt er een toename van renale filtratie gezien bij hoge eiwitgehalten in het bloed. Bij gebruik van chemotherapeutica, en daarop volgend lysis van cellen en het vrijkomen van proteïnen, is dit eveneens gezien en zou dus mogelijk kunnen zorgen voor een verhoogde renale klaring.¹⁵

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Hoge doseringen vancomycine, benodigd voor het bereiken van therapeutische spiegels, lijken vaker voor te komen bij hemato-oncologische patiënten ten opzichte van niet-hemato-oncologische patiënten.**
- 2. Vancomycine wordt voornamelijk renaal uitgescheiden. Dit type uitscheiding lijkt toegenomen te zijn bij hemato-oncologische patiënten.**
- 3. Het doseren van vancomycine vindt plaats op basis van dalspiegels en wordt door dit onderzoek nogmaals bekrachtigd.**
- 4. Een toegenomen renale klaring is relevant voor het doseren van medicatie. Dit geldt voor vancomycine en aminoglycosiden en in theorie eveneens voor andere medicamenten die voornamelijk renaal worden geklaard. Onderzoek hiernaar is van belang bij hemato-oncologische patiënten.**

Conclusie

De 2 'case reports' en het database-onderzoek laten zien dat hemato-oncologische patiënten een verhoogde kans hebben om bij standaarddoseringen vancomycine subtherapeutische spiegels te ontwikkelen. Op basis hiervan hoeft er niet a priori standaard te worden gestart met een hogere dosering voor hemato-oncologiepatiënten, aangezien het merendeel van deze patiënten met normale doseringen therapeutische spiegels bereikte. Bovendien wordt vancomycine standaard op basis van bloedspiegels gedoseerd en kan reeds rond de tweede of derde gift een spiegel worden afgenomen. Te lage spiegels kunnen hiermee snel worden gecorrigeerd. Ook voor de aminoglycosiden amikacine, gentamicine en tobramycine is aangetoond dat bij hemato-oncologische patiënten met standaarddoseringen subtherapeutische spiegels kunnen ontstaan. Het is aan te raden hierop alert te zijn en zich tevens te realiseren dat dit ook voor meer, met name renaal geklaarde, geneesmiddelen kan gelden. Het meten van spiegels kan, indien dit mogelijk is, hierbij een goede ondersteuning bieden.

Referenties

1. Rybak 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.
2. Wong-Beringer A, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:95-101.

3. Baillie G, et al. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988;376-86.
4. Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers. Therapeutic drug monitoring monografie Vancomycine. Versie september 2007.
5. Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers. Therapeutic drug monitoring monografie Vancomycine. Versie mei 2014.
6. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid. SWAB guidelines for antibacterial therapy of adult patients with Sepsis. 2010.
7. Fuchs A, et al. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:9-22.
8. Hochart C, et al. Vancomycin serum concentration during febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia. *Médec Maladies Infect* 2011;41:652-6.
9. Pea F, et al. Optimisation of vancomycin regimen in neutropenic haematological patients with normal renal function. Multiple daily doses may be preferable. *Clin Drug Investig* 2000;19:213-8.
10. Al-Kofide H, et al. Pharmacokinetics of vancomycin in adult cancer patients. *J Oncol Pharm Pract* 2010;16:245-50.
11. Normand Y, et al. Pharmacokinetic parameters of vancomycin for therapeutic regimens in neutropenic adult patients. *Int J Biomed Comput* 1994;36:121-5.
12. Zeitany RG, et al. Increased aminoglycoside dosage requirements in hematologic malignancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:702-8.
13. Buelga DS, et al. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4934-41.
14. Romano S, et al. Population pharmacokinetics of amikacin in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:235-42.
15. Fuster-Lluch O, et al. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2008;36:674-80.

Ontvangen 3 juni 2014, geaccepteerd 27 oktober 2014.