

Evaluatie van de doseerrichtlijn voor vancomycine bij kinderen met kanker

S.J.W.J. Sanders *, Y.A. Bijleveld, E.M. Kemper, L. Lie-A-Huen en R.A.A. Mathôt

Ziekenhuisapotheek, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

* Thans: Apotheek Catharina Ziekenhuis, Eindhoven. Correspondentie: stefan.sanders@cze.nl.

KERNPUNTEN

- Bij start van vancomycinetherapie met 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹ in vier doses bij pediatrie oncologiepatiënten heeft 58% een subtherapeutische serumdalconcentratie.
- Deze dosering is te laag voor oncologiepatiënten < 12 jaar, maar lijkt adequaat voor patiënten > 12 jaar.
- 90 mg·kg⁻¹·d⁻¹ in vier doses als mogelijke startdosering voor oncologiepatiënten < 12 jaar verdient nader onderzoek in een prospectieve klinische studie.

Inleiding

In het Academisch Medisch Centrum (AMC) worden pediatrie oncologiepatiënten met vancomycine behandeld als onderdeel van therapie bij febrile neutropenie: de startdosis is 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹ in vier doses. In de NVZA-monografie voor *therapeutic drug monitoring* (TDM) van vancomycine worden als onder- en bovengrens voor de serumdalconcentratie 8 en 15 mg/L aangehouden [1]. Het primaire doel van dit onderzoek was vast te stellen welk percentage pediatrie oncologiepatiënten subtherapeutische (< 8 mg/L) serumdalconcentraties heeft bij een behandeling met vancomycine 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹ in vier doses. Het secundaire doel was te onderzoeken in hoeverre de hoogte van de serumdalconcentratie samenhangt met specifieke patiëntkarakteristieken.

Methoden

Dit was een retrospectieve cohortstudie met pediatrie oncologiepatiënten die in de periode januari 2005 t/m december 2009 in het AMC behandeld werden met vancomycine. De inclusiecriteria waren: leeftijd < 18 jaar, maligniteit, startdosering vancomycine 60 ± 6 mg·kg⁻¹·d⁻¹ in vier doses en een eerste serumdalconcentratie minimaal 36 uur na starten van vancomycine.

Het onderzoek viel niet onder de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen maar is wel aangemeld bij de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het AMC.

De primaire uitkomstmaat van dit onderzoek was het percentage patiënten bij wie de eerste serumdalconcentratie subtherapeutisch (< 8 mg/L) was. Relaties tussen serumdalconcentraties en de volgende patiëntkarakteristieken zijn geëvalueerd: leeftijd, geslacht, gewicht, nierfunctie (serumcreatinine en creatinineklaring),

ABSTRACT

Evaluation of the vancomycin dosage guideline in paediatric oncology patients

OBJECTIVE

In our hospital vancomycin 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹ in four doses is used for the treatment of febrile neutropenia in paediatric oncology patients. The objective of this study was to determine the percentage subtherapeutic serum trough concentrations (< 8 mg/L) in paediatric oncology patients during the first days of therapy and to identify patient characteristics that are associated with subtherapeutic serum trough concentrations.

DESIGN

Retrospective cohort study.

METHODS

Medical records were screened for vancomycin trough concentrations and patient characteristics age, sex, weight, serum creatinine, C-reactive protein, malignancy, duration of treatment, nephrotoxic co-medication, leukocytes and positive blood cultures.

RESULTS

124 patients were included with ages ranging from 0.3 to 17.3 years. First serum trough concentrations were subtherapeutic in 58% of the patients. Significant correlations with serum trough concentrations were found for age, weight (both $P < 0.05$) and serum creatinine ($P < 0.01$). Patients < 6 years exhibited more subtherapeutic trough concentrations than patients > 6 years ($P = 0.026$) with respective median values of 6.6 and 8.7 mg/L. The trough concentrations for patients < 6 years ($P = 0.003$) and 6-12 years ($P = 0.013$) were significantly lower than for patients > 12 years (median values 6.6, 7.3 and 9.8 mg/L). Simulations with vancomycin 90 mg·kg⁻¹·d⁻¹ in four doses for patients < 6 years and 6-12 years indicated a potential decrease of subtherapeutic serum trough concentrations to 27% and 19% respectively.

CONCLUSIONS

The current guideline for vancomycin dosing is inadequate for paediatric oncology patients < 12 years. A new dosage guideline for paediatric oncology patients < 12 years might be 90 mg·kg⁻¹·d⁻¹ in four doses, but this has to be evaluated in a prospective clinical trial.

Sanders SJWJ, Bijleveld YA, Kemper EM, Lie-A-Huen L, Mathôt RAA. Evaluatie van de doseerrichtlijn voor vancomycine bij kinderen met kanker. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1216.

C-reactief proteïne, maligniteit, duur van behandeling met vancomycine, nefrotoxische comedicaatie, absoluut aantal leukocyten en

TABEL 1

Patiëntkarakteristieken

Variabele	Waarden (n = 124)
Leeftijd (jaren; mediaan en spreiding)	5,3 (0,3-17,3)
• leeftijdscategorie < 6 jaar (n = 71)	3,4 (0,3-5,8)
• leeftijdscategorie 6-12 jaar (n = 36)	8,7 (6,2-11,9)
• leeftijdscategorie > 12 jaar (n = 17)	14,1 (12,1-17,3)
Geslacht (man/vrouw)	68/56
Gewicht (kg; mediaan en spreiding)	19,7 (4,9-67,9)
Serumcreatinine (μmol/L; mediaan en spreiding) [□]	28 (7-65)
C-reactief proteïne (mg/L; mediaan en spreiding)	57,8 (1,7-373,8)
Behandelduur (dagen; mediaan en spreiding)	6 (2-52)
Serumdalconcentratie (mg/L; mediaan en kwartielen)	7,1 (5,5-11,2)
Leukocyten (10 ⁹ /L; mediaan en spreiding)	0,9 (0,1-24,6)
Type maligniteit (aantal patiënten)	
• hematologisch	50
• solide	69
• overig (ganglioneuroom, kiemceltumor, Langerhanscel-histiocytose)	5
Indicatie (aantal patiënten)	
• koorts in aplasie	102
• koorts niet in aplasie	17
• overig	5
Nefrotoxische comedicaatie: aantal patiënten met gentamicine	114
Aantal patiënten met positieve bloedkweken [□]	21

[□] Weergegeven waarden van 123 patiënten.

het aantal positieve bloedkweken. De creatinineklaring is berekend met de formule van Schwartz op basis van de serumcreatinineconcentratie en de normaalwaardes voor de lengte uit de Nederlandse groeicurves.

Het effect van een hogere dosering vancomycine op serumdalconcentraties is onderzocht door simulaties. Hierbij is uitgegaan van het feit dat de farmacokinetiek van vancomycine lineair is: verhoging van de dosering geeft een proportionele verhoging van de serumdalconcentratie.

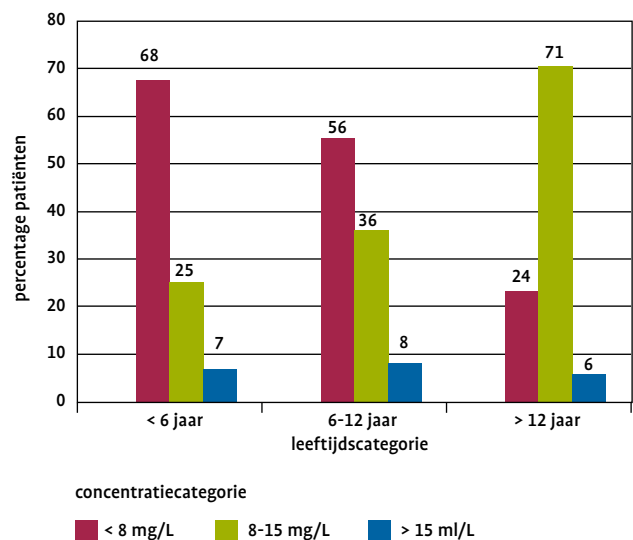
Statistische verschillen tussen groepen werden getest met de non-parametrische toetsen volgens Kruskal-Wallis en Mann-Whitney (U-toets). Correlaties zijn onderzocht met behulp van Spearman's rho. Alle gegevens zijn verwerkt met MS Excel 2003 en geanalyseerd met SPSS versie 18.0.

Resultaten

In totaal werden 124 patiënten geïnccludeerd (tabel 1). Het percentage patiënten met een subtherapeutische serumdalconcentratie was 58 ± 9 [95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95)]. De mediane serumdalconcentratie was 7,1 mg/L (kwartielen 5,5 en 11,2 mg/L). Serumdalconcentraties waren significant gecorreleerd met leeftijd

FIGUUR 1

Percentage patiënten per leeftijdscategorie en per concentratiecategorie op basis van concentratiemetingen



($P < 0,05$), gewicht ($P < 0,05$) en serumcreatinineconcentratie ($P < 0,01$). Leeftijd was significant gecorreleerd met gewicht ($P < 0,01$). Wanneer de serumdalconcentratie uitgezet werd tegen de leeftijd en het gewicht was deze met toenemende leeftijd en gewicht vrijwel constant en subtherapeutisch tot 6 jaar respectievelijk 25 kg. Boven deze waarden nam de serumdalconcentratie toe met de leeftijd en met het gewicht tot therapeutische waarden (gegevens niet getoond).

De serumdalconcentraties van patiënten < 6 jaar waren significant lager dan die van patiënten > 6 jaar ($P = 0,026$); de respectieve mediane waarden waren 6,6 en 8,7 mg/L. Bij vergelijking van de drie leeftijdscategorieën < 6 jaar, 6-12 jaar en > 12 jaar (mediane waarden 6,6, 7,3 en 9,8 mg/L) werd een significant verschil gevonden tussen patiënten < 6 jaar en > 12 jaar ($P = 0,003$) en tussen patiënten 6-12 jaar en > 12 jaar ($P = 0,013$).

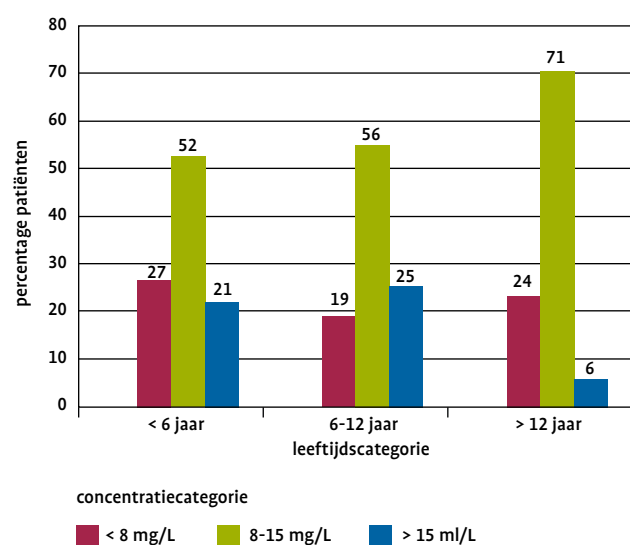
In figuur 1 zijn de resultaten weergegeven voor de eerste serumdalconcentratie per concentratiecategorie voor de leeftijdsgroepen < 6 jaar, 6-12 jaar en > 12 jaar. Figuur 1 laat zien dat bij toenemende leeftijd het percentage subtherapeutische (< 8 mg/L) serumdalconcentraties afnam en het percentage therapeutische (8-15 mg/L) serumdalconcentraties toenam, terwijl het percentage suprathérapeutische (> 15 mg/L) serumdalconcentraties gelijk bleef.

De creatinineklaring (mL/min) nam toe met de leeftijd ($P < 0,01$) en het gewicht ($P < 0,01$). Wanneer de genormaliseerde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) uitgezet werd tegen de leeftijd, was deze met toenemende leeftijd vrijwel constant tot 6 jaar (265 mL/min per 70 kg) om vervolgens te dalen tot circa 190 mL/min per 70 kg bij een leeftijd van 17,3 jaar (gegevens niet getoond).

Er werd geen correlatie gevonden tussen serumdalconcentratie en duur van de behandeling met vancomycine, hoeveelheid C-reactief proteïne of absolute aantallen leukocyten en neutrofielen. Er werd

FIGUUR 2

Percentage patiënten per leeftijdscategorie en per concentratiecategorie op basis van simulatie



geen relatie gevonden tussen serumdalconcentratie en geslacht, aantal positieve bloedkweken, maligniteit en nefrotoxische comedicatie.

Bij 7 van de 124 patiënten werd een creatinestijging van meer dan 50% gezien. Van deze 7 patiënten hadden slechts 2 patiënten een serumdalconcentratie > 15 mg/L en 5 patiënten ontvingen ook gentamicine.

In de simulatie werd voor iedere individuele patiënt < 12 jaar de theoretische dosering berekend die nodig is om een serumdalconcentratie van 11,5 mg/L te bereiken. De theoretisch benodigde mediane dosering was 98 mg/kg (kwartielen 73 en 131 mg/kg, $n = 107$). Op basis van $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ zijn nieuwe percentages serumdalconcentraties berekend voor patiënten < 12 jaar (figuur 2). Bij patiënten < 6 jaar en 6-12 jaar daalden de percentages subtherapeutische serumdalconcentraties naar respectievelijk 27 en 19. De percentages therapeutische serumdalconcentraties stegen naar 52 en 56 en de percentages suprathérapeutische serumdalconcentraties naar 21 en 25. De berekende suprathérapeutische serumdalconcentraties in onze studie op basis van $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ waren 17,0-36,3 mg/L voor patiënten < 6 jaar en 16,7-42,2 mg/L voor patiënten 6-12 jaar.

Beschouwing en conclusie

Uit onze studie blijkt dat een dosering vancomycine van $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ in vier doses bij 58% van de pediatrie oncologiepatiënten resulteert in een subtherapeutische serumdalconcentratie (< 8 mg/L). De gevonden mediane waarde voor de serumdalconcentratie (7,1 mg/L) in deze patiëntengroep is in overeenstemming met recente literatuur [2]. In eerdere studies bij deze patiënten werd een nieuwe dosering van $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ gesuggereerd om een serumdalconcentratie te bereiken van 5-15 mg/L [3, 4]. Deze dosering wordt geadviseerd in lokale en landelijke richtlijnen [1, 5].

Eiland e.a. suggereerden echter dat voor alle pediatrie patiënten een dosering van > $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ benodigd is om een serumdalconcentratie 10-20 mg/L te bereiken [6].

Voor zover ons bekend is niet eerder beschreven dat subtherapeutische serumdalconcentraties vaker voorkomen bij patiënten < 6 jaar dan bij patiënten > 6 jaar. Chang vond bij pediatrie oncologiepatiënten geen verband tussen de benodigde dosering ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) en de leeftijd. Wellicht wordt dit veroorzaakt door een relatief kleine ($n = 33$) en jonge ($5,7 \pm 4,1$ jaar) populatie [4]. Verder rapporteerden Piro e.a. een *odds ratio* van 6,6 (BI95 0,99-77,8) bij patiënten < 6 jaar als maat voor een hogere waarschijnlijkheid van subtherapeutische serumdalconcentraties (< 5 mg/L) [2].

Chang toonde eerder aan dat de vancomycineklaring correleert met de creatinineklaring [3]. Bij de huidige dosering van vancomycine op basis van lichaamsgewicht wordt aangenomen dat de creatinineklaring proportioneel toeneemt met het gewicht: er wordt aangenomen dat de genormaliseerde eGFR constant blijft bij toenemende leeftijd. Uit onze berekeningen blijkt echter dat de genormaliseerde eGFR niet constant is bij toenemende leeftijd, maar juist afneemt. Kearns e.a. lieten al eerder zien dat de genormaliseerde eGFR enigszins verhoogd is in de leeftijdscategorie 2-12 jaar ten opzichte van volwassenen [7].

Het afnemen van de genormaliseerde eGFR met de leeftijd kan een verklaring zijn voor het door ons gevonden verschil in mediane serumdalconcentratie tussen patiënten in verschillende leeftijdscategorieën. Het lijkt daardoor noodzakelijk de vancomycinedosering voor pediatrie oncologiepatiënten te differentiëren naar leeftijd.

Op basis van onze resultaten zou de startdosering voor patiënten < 12 jaar $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ in vier doses kunnen zijn. Voor patiënten > 12 jaar lijkt de huidige dosering van $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ in vier doses adequaat. Een leeftijdsafhankelijke dosering leidt tot een hoger percentage therapeutische serumdalconcentraties, maar ook tot een hoger percentage suprathérapeutische serumdalconcentraties bij patiënten < 6 jaar en 6-12 jaar. In de simulatie werden de hoogste serumdalconcentraties berekend voor een patiënt van 4 jaar (36,3 mg/L) en een van 8,6 jaar (42,2 mg/L). Voor deze patiënten was de oorspronkelijke dosering echter niet aangepast aan de nierfunctie (creatinestijging 49% respectievelijk 42% ten opzichte van de aanvangswaarde). Een hoger percentage suprathérapeutische serumdalconcentraties leidt niet per definitie tot meer toxiciteit. Hoewel de relatie tussen serumconcentraties en nefrotoxiciteit veelvuldig onderzocht is, is een eenduidige relatie niet aangetoond [1, 8-10].

De resultaten van deze studie kunnen beïnvloed zijn door een aantal aannames. Het exacte afnamemoment van de monsters was vaak niet in de status genoteerd. Aangenomen is dat de variatie hierin (circa 1,5-2 uur) gelijk verdeeld is over de populatie. Daarnaast is ervan uitgegaan dat na 36 uur *steady state*-serumconcentraties zijn bereikt. Dit lijkt gerechtvaardigd aangezien voor de halfwaardetijd van vancomycine bij pediatrie oncologiepatiënten een waarde van $3,1 \pm 0,6$ uur (gemiddelde $\pm$ SD) wordt gerapporteerd [4].

Deze aannames maken het noodzakelijk de voorgestelde leeftijdsafhankelijke startdosering in een prospectieve klinische studie te onderzoeken, alvorens de huidige doseerrichtlijnen aan te passen.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van S.J.W.J. Sanders.

LITERATUUR

- 1 van Kan HJM. TDM-monografie vancomycine. Den Haag: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers; 2007.
- 2 Piro CC, Crossno CL, Collier A, et al. Initial vancomycin dosing in pediatric oncology and stem cell transplant patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(1):3-7.
- 3 Chang D, Liem L, Malogolowkin M. A prospective study of vancomycin pharmacokinetics and dosage requirements in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13(11):969-74.
- 4 Chang D. Influence of malignancy on the pharmacokinetics of vancomycin in infants and children. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14(8):667-73.
- 5 Kinderformularium. Rotterdam: Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen; 2010. www.kinderformularium.nl. Geraadpleegd 2010 augustus 20.
- 6 Eiland LS, English TM, Eiland EH 3rd. Assessment of vancomycin dosing and subsequent serum concentrations in pediatric patients. *Ann Pharmacother.* 2011;45(5):582-9.
- 7 Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003;349(12):1157-67.
- 8 Nahata MC. Lack of nephrotoxicity in pediatric patients receiving concurrent vancomycin and aminoglycoside therapy. *Chemotherapy.* 1987;33(4):302-4.
- 9 Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, 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(1):82-98.
- 10 McKamy S, Hernandez E, Jahng M, et al. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr.* 2011;158(3):422-6.

Kosteneffectiviteit van medicatiereconciliatie bij ontslag

Bart van den Bemt

Bij naar schatting 41-73% van de patiënten die worden ontslagen uit het ziekenhuis, treden medicatiefouten op. Om deze medicatiefouten te verminderen zijn er verschillende richtlijnen ontwikkeld die medicatiereconciliatie, een intakegesprek met de patiënt en overdracht van geneesmiddelgegevens in de ketens aanbevelen. Medicatiereconciliatie omvat allereerst het opstellen van het meest actuele medicatieoverzicht van alle geneesmiddelen die een patiënt gebruikt, waarin tevens de wijzigingen in therapie worden vastgelegd.

Omdat medicatiereconciliatie enerzijds personele investering vergt, maar aan de andere kant geld kan besparen door doelmatiger en doeltreffender therapie, hebben Karapinar e.a. gekeken naar het effect van medicatiereconciliatie bij ziekenhuisontslag op geneesmiddelenkosten enerzijds en op de kosten voor het voeren van de gesprekken anderzijds. In deze studie werden 262 patiënten geïncludeerd die werden ontslagen uit de afdeling pulmonologie. De financiële consequenties van twee typen interventies zijn berekend: resubstitutie dan wel verbetering van de farmacotherapie (bijvoorbeeld stoppen van geneesmiddelen die niet meer nodig zijn). Geneesmiddelenkosten werden een maand en zes maanden na ontslag gemeten via descriptieve analyse en scenarioanalyses.

Voor de berekening van de geneesmiddelenkosten na zes maanden werd alleen gekeken naar middelen die chronisch gebruikt moeten worden.

Resubstitutie zorgde per patiënt voor een besparing van € 1,63 na een maand en € 9,79 na zes maanden; verbetering van farmacotherapie leverde per patiënt een besparing aan geneesmiddelenkosten van € 20,13 na een maand en € 86,86 na zes maanden. De kosten van het ontslaggesprek waren € 41,04 per patiënt. Wanneer de kosten worden afgetrokken van de totale besparingen na zes maanden (€ 96,65 per patiënt), is de besparing € 55,62 per patiënt (sensitiviteitsanalyse: € 37,25-71,10). Het uitvoeren van medicatiereconciliatie na ontslag is dus kosteneffectief wanneer de geneesmiddelenkosten worden afgezet tegen de arbeidskosten.

Karapinar Çarkit F, Borgsteede SD, Zoer J, Egberts TC, van den Bemt PM, van Tulder M. Effect of medication reconciliation on medication costs after hospital discharge in relation to hospital pharmacy labor costs. *Ann Pharmacother.* 2012 mrt;46(3):329-38.

van den Bemt B. Kosteneffectiviteit van medicatiereconciliatie bij ontslag. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2012;6:e1216.