

Evaluatie van een nieuwe Nederlandse vancomycine-doseerrichtlijn en populatiefarmacokinetiek van vancomycine bij preterme en a terme neonaten

L. Koedood ^{ab*}, T.R. de Haan ^c, C.J. Hodiament ^d,
I.M.M. van Haelst ^a en R.A.A. Mathôt ^b

^a Ziekenhuisapotheek, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar.

^b Ziekenhuisapotheek, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

^c Neonatologie Intensive Care Unit, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

^d Medische Microbiologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

* correspondentie: l.koedood@antoniusziekenhuis.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van L. Koedood.

Citeer als: Koedood L, de Haan TR, Hodiament CJ, van Haelst IMM, Mathôt RAA. Evaluatie van een nieuwe Nederlandse vancomycinedoseerrichtlijn en populatiefarmacokinetiek van vancomycine bij preterme en a terme neonaten. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2019;4:a1695.

Kernpunten

- Van de 27 prematuren van 1 tot 4 weken oud die werden behandeld met vancomycine volgens de nieuwe richtlijn in het Kinderformularium, had 56% een subtherapeutische dalspiegel.
- Van de negen neonaten met een leeftijd van 4 tot 8 weken die werden behandeld volgens de nieuwe richtlijn had 78% een suprathérapeutische dalspiegel.
- Postmenstruele leeftijd en nierfunctie verklaren de variatie in vancomycineklaring tussen neonaten.

Inleiding

Late-onset sepsis is een complicatie die bij langdurige opnames regelmatig wordt gezien op de afdeling neonatologie. Volgens de definitie doet *late-onset sepsis* zich drie dagen tot 28 dagen na de geboorte voor en wordt hoofdzakelijk veroorzaakt door grampositieve bacteriën. De aanwezigheid van een centrale lijn is hierbij een belangrijke risicofactor. Vancomycine is effectief tegen grampositieve bacteriën en wordt als eerstekeusantibioticum ingezet bij een lijnsepsis veroorzaakt door coagulase-negatieve stafylokokken (CNS) [1].

De effectiviteit van vancomycine is afhankelijk van de concentratie in het bloed. Voor de behandeling van een

ABSTRACT

Evaluation of a new Dutch guideline for vancomycin dosing and population pharmacokinetics of vancomycin for preterm and term neonates

OBJECTIVE

In May 2015 the Dutch pediatric formulary (Kinderformularium) introduced a new guideline for dosing of vancomycin in neonates. The primary aim of this study was to validate this guideline by assessing the percentage of therapeutic initial trough serum concentrations in a cohort of (pre)term neonates. The secondary aim of this study was to describe the population pharmacokinetics (PPK) of vancomycin in (pre)term neonates.

METHODS

In this prospective study, (pre)term neonates were included when admitted to the Neonatology department of the Academic Medical Center, Amsterdam from May 2015 to June 2017. Vancomycin dosing was performed according to the new guideline. Serum concentrations were measured prior to the administration of the fifth dose. Trough levels in the range of 10 to 15 mg/L were considered therapeutic. PPK parameters were estimated by nonlinear mixed-effects modeling.

RESULTS

Forty patients were included for the primary aim and 42 patients for the secondary aim of this study. The main category of patients were premature neonates with a postnatal age of 1 to 4 weeks ($n = 27$, 68%). In this group 15 patients (56%) had a subtherapeutic vancomycin serum level, while therapeutic and suprathérapeutic levels were found in 7 (26%) and 5 (19%) of the patients, respectively. The PPK were best described by an allometric, one-compartment model. Inter-patient variability in clearance could be explained by variation in renal function and postmenstrual age.

CONCLUSION

The new dosing guideline does not produce therapeutic vancomycin concentrations in the majority of premature neonates from 1 to 4 weeks old. Further research is needed to optimize dosing of vancomycin in neonates.

Staphylococcus aureus (*S. aureus*)-infectie wordt als streefwaarde de *area under the curve* per 24 uur / minimale inhiberende concentratie (AUC24/MIC) ≥ 400 aange-

Tabel 1 Vancomycinedoseerregime

Groep	GA (prematuur of a term)	PNA	GG	Dagdosis (mg/kg/dag)	Doseerfrequentie
1	prematuur	< 1 week	< 2,5 kg	20	2
2	prematuur	1 tot 4 weken	< 2,5 kg	30	3
3	a term	< 1 week	≥ 2,5 kg	32	4
4	a term	1 tot 4 weken	≥ 2,5 kg	48	4
5	prematuur en a term	> 4 weken	≥ 2,5 kg	60	4

GA: zwangerschapsduur, PNA: postnatale leeftijd, GG: geboortegewicht.

Tabel 2 Resultaten primaire onderzoeksvraag

Groep	GA (prematuur of a term)	PNA	GG	Subtherapeutisch (< 10 mg/L) n (%)	Therapeutisch (10-15 mg/L) n (%)	Supratherapeutisch (> 15 mg/L) n (%)
1 (n = 3)	prematuur	< 1 week	< 2,5 kg	2 (67)	0 (0%)	1 (33)
2 (n = 27)	prematuur	1 tot 4 weken	< 2,5 kg	15 (56)	7 (26)	5 (19)
3 (n = 0)	a term	< 1 week	≥ 2,5 kg	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4 (n = 1)	a term	1 tot 4 weken	≥ 2,5 kg	0 (0)	0 (0)	1 (100)
5 (n = 9)	prematuur en a term	> 4 weken	≥ 2,5 kg	0 (0)	2 (22)	7 (78)
Totaal (n = 40)				17 (43)	9 (23)	14 (35)

GA: zwangerschapsduur, PNA: postnatale leeftijd, GG: geboortegewicht.

houden, waarbij wordt uitgegaan van een MIC-meting met behulp van microdilutie [2]. Indien gebruik wordt gemaakt van de Epsilometertest (E-test; Biomérieux, Marcy l'Etoile, France) geldt een gecorrigeerde streefwaarde van AUC₂₄/MIC ≥ 226, gezien de E-test hogere MIC's meet dan microdilutie [3]. Richtwaarden voor een CNS-infectie zijn onbekend. In de TDM-monografie Vancomycine en in het Kinderformularium wordt geadviseerd om bij neonaten dalspiegels van 10-15 mg/L na te streven [4,5].

In neonaten vertoont de populatiefarmacokinetiek (PPK) van vancomycine grote variabiliteit. Het Kinderformularium geeft startdoseringen gebaseerd op geboortegewicht (GG), postnatale leeftijd (PNA) en zwangerschapsduur (GA). In mei 2015 heeft het Kinderformularium een nieuwe doseerrichtlijn voor vancomycine bij neonaten geïntroduceerd. Het primaire doel van deze studie was om de adequaatheid van deze richtlijn vast te stellen, door na te gaan bij welk percentage van de neonaten deze doseringen leiden tot therapeutische spiegels. Het secundaire doel was het beschrijven van de PPK.

Methoden

De studie betrof een prospectieve, observationele studie uitgevoerd op de Neonatologie Intensive Care Unit van

het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam in de periode van medio mei 2015 tot medio juni 2017. Voor het uitvoeren van de studie werd toestemming gegeven door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het AMC. Premature en a terme neonaten van maximaal acht weken oud, waarbij minimaal een bloedspiegel werd afgenomen werden geïnccludeerd. Patiënten werden geëxcludeerd indien er sprake was van onvolledige verslaglegging, en in het geval van de primaire onderzoeksvraag ook indien er niet werd gedoseerd volgens de doseerrichtlijn, er geen spiegel was afgenomen bij *steady state*-concentratie of wanneer een patiënt een verminderde nierfunctie had. Voor de secundaire onderzoeksvraag werden patiënten ook geëxcludeerd indien de ouders van de patiënt geen toestemming hadden gegeven voor het gebruik van restmateriaal – plasma en serum.

Vancomycine werd toegediend volgens het doseerregime weergegeven in tabel 1. Dit doseerregime is conform de richtlijn van het AMC, welke is overgenomen uit het Nederlandse Kinderformularium [5].

Dalspiegels werden routinematig voor de vijfde gift vancomycine afgenomen. Daarnaast werd plasma en serum als restmateriaal verzameld. Vancomycine plasma- en serumconcentraties werden bepaald met zowel *fluorescence*

Tabel 3 Patiëntkarakteristieken (n = 42)

Karakteristiek	Secundaire onderzoeksvraag mediaan (spreiding)*
Mannen, n (%)	28 (67)
GA, weken	27,6 (23,6-39,1)
PNA bij start behandeling, dagen	15 (3-63)
PMA bij start behandeling, dagen	213 (180-300)
GG, gram	1018 (590-3560)
Lichaamsgewicht bij start behandeling, gram	1270 (620-3850)
Verminderde nierfunctie, n (%)	5 (12)
Gebruik furosemide, n (%)	4 (10)
Gebruik ibuprofen, n (%)	4 (10)
C-reactief proteïne (CRP)	49,1 (0,5-279,5)
Overleden, n (%)	6 (14)

* Tenzij anders weergegeven.

GA: zwangerschapsduur, PNA: postnatale leeftijd, PMA: postmenstruele leeftijd, GG: geboortegewicht.

Tabel 4 Parameterschattingen van het structurele en finale model

	Structurele model		Finale model		Bootstrap (N = 1000**)	
	schatting	RSE (%)	schatting	RSE (%)	schatting	95%-BI
OFV	-87,865	-	-136,863	-	-	-
Cl (L/uur/2 kg)	0,132	7	0,147	5	0,148	0,134-0,163
Vd (L/ 2 kg)	1,53	7	1,45	8	1,44	1,23-1,70
Proportionele fout (%)	39,7	7	37,2	9	36,9	29,9-42,9
IIV Cl (CV%)	37,6	12	21,2	17	19,2	10,5-27,7
PMA op Cl	-	-	2,18	14	2,21	1,58-2,90
Invloed nierfunctie op Cl	-	-	0,684	19	0,696	0,417-1,02

RSE: relatieve standaardfout, 95%-BI: 95%-betrouwbaarheidsinterval, OFV: *objective function value*, Cl: klaring, Vd: verdelingsvolume, IIV: interindividuele variabiliteit, CV: variatiecoëfficiënt, PMA: postmenstruele leeftijd, -: niet van toepassing.

polarization immunoassay (FPIA) als LC-MS/MS. Als therapeutische range werden dalspiegels tussen 10-15 mg/L gehanteerd.

De volgende patiëntkarakteristieken werden verzameld: geslacht, GA, PNA, postmenstruele leeftijd (PMA), GG, lichaamsgewicht tijdens behandeling, gelijktijdig gebruik van furosemide of ibuprofen, C-reactief proteïne (CRP), nierfunctie en overlijden tijdens behandeling.

De PPK-analyse werd uitgevoerd met *nonlinear mixed-effects modeling* (NONMEM v7.1.2.). Tijdens de analyse werd eerst een structureel model ontwikkeld. vervolgens werd onderzocht of variabiliteit tussen patiënten (IIV) in PK kon worden verklaard door specifieke patiëntkarakteristieken. De robuustheid van het model werd getest met een *bootstrap*-analyse en de validiteit werd geëvalueerd

met behulp van een visueel voorspellende controle.

AUC's werden berekend met de individuele PK-parameters. Van alle patiënten werden routinematig bloedkweken afgenomen en de MIC's voor vancomycine van bloedkweekisolaten werden bepaald met de E-test.

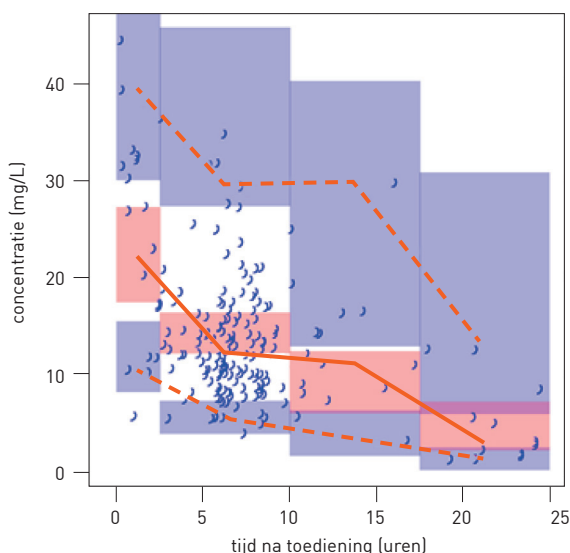
Resultaten

In totaal werden er 48 patiënten geïncludeerd. Tien patiënten werden geëxcludeerd voor de primaire onderzoeksvraag. Twee patiënten werden een tweede keer geïncludeerd bij herstart op latere leeftijd in een andere onderzoeksgroep. Tabel 2 geeft een overzicht van de 40 geïncludeerde patiënten. Van de prematuren van 1 tot 4 weken oud (groep 2) had 56% een subtherapeutische vancomycinespiegel. In neonaten met een leeftijd van 4 tot 8 weken oud (groep 5)

Tabel 5 Area under the curve voor verschillende tijdsperiodes per groep

Groep	Mediaan AUC _{0-24uur}	Spreiding	N	Mediaan AUC _{24-48uur}	Spreiding	N	Mediaan AUC _{48-72uur}	Spreiding	N
1	230,14	190,69-269,58	2	314,68	226,09-403,26	2	251,94	-	1
2	308,91	182,51-414,51	29	405,03	237,61-609,57	27	392,64	103,56-577,82	20
3	167,38	-	1	-	-	0	-	-	0
4	312,86	-	1	349,31	-	1	275,58	-	1
5	530,49	427,65-648,49	7	605,93	559,37-716,51	7	499,14	322,10-641,80	5

AUC: area under the curve; weergegeven in uur*mg/L, -: niet van toepassing.

Figuur 1 Visueel voorspellende controle van het finale populatiefarmacokinetisch model van vancomycine bij neonaten

De doorgetrokken oranje lijn toont per interval de mediaan van de gemeten data. De oranje stippellijn toont per interval het vijfde en vijfennegentigste percentiel van de gemeten data. De roze en paarse blokken laten respectievelijk het 95%-betrouwbaarheidsinterval van het vijftigste, en vijfde en vijfennegentigste percentiel van de gesimuleerde data zien.

had 78% een suprathérapeutische vancomycinespiegel.

De karakteristieken van de patiënten die geïncludeerd werden in de PPK-analyse staan weergegeven in tabel 3. Zes van de 48 patiënten werden hiervoor geëxcludeerd.

De PPK van vancomycine werd het beste beschreven met een één-compartimentmodel, waarbij klaring (Cl) en verdelingsvolume (Vd) allometrisch werden genormaliseerd voor een lichaamsgewicht van 2000 gram. De exponenten voor Cl en Vd waren respectievelijk 0,75 en 1 [6]. Tabel 4 laat zien dat de IIV in Cl 38% was in het structurele model

en 21% was wanneer de associaties met PMA en nierfunctie in het model werden geïncludeerd. De parameterschattingen van de *bootstrap*-analyse waren vergelijkbaar met die van het finale model.

De gemeten data van het vijftigste, vijfde en vijfen-negentigste percentiel in figuur 1 vallen binnen het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de gesimuleerde data in deze percentielen. Hiermee kan het model als valide worden beschouwd.

De MIC's varieerden van 0,75-3,0 mg/L met een mediaan van 2,0 mg/L gebaseerd op drie enterokokken, een *S. aureus* en 48 keer een CNS. In Tabel 5 worden de mediane AUC's weergegeven uitgesplitst per doseergroep. Uitgaande van een MIC van 2,0 mg/L lagen de mediane AUC's van groep 1 tot en met 4 onder de streefwaarde van $AUC_{24}/MIC \geq 226$ en die van groep 5 lagen boven deze streefwaarde.

Beschouwing

In deze studie is de geschiktheid van het nieuwe vancomycinedoseerregime zoals voorgesteld door het Kinderformularium geëvalueerd. Opvallend is dat bij het doseren volgens het nieuwe doseerregime bij meer dan de helft van de premature neonaten van 1 tot 4 weken oud een subtherapeutische dalspiegel wordt gevonden. Dit betekent dat deze patiëntengroep wordt ondergedoseerd en – totdat de dosering op basis van *therapeutic drug monitoring* is aangepast – niet adequaat wordt behandeld. In de groep van neonaten meer dan vier weken oud wordt bij 78% van de patiënten een suprathérapeutische spiegel gezien. Deze patiënten lijken – tot na dosisaanpassing – te worden overgedoseerd. Dit kan mogelijk tot toxiciteit leiden. Er zijn echter onvoldoende gegevens beschikbaar om na te gaan of deze hoge spiegels hebben geleid tot toxiciteit. Er kunnen geen uitspraken worden gedaan over de overige drie patiëntengroepen in verband met de beperkte beschikbare data.

Er zijn in de literatuur verschillende doseerregimes voorgesteld [7]. Het Kinderformularium geeft bij het nieuwe doseerregime aan dat er momenteel nog geen consensus is over de dosering vancomycine bij premature

en a terme neonaten [5]. Op basis van de resultaten in deze studie dient de startdosering bij neonaten van 1 tot 4 weken oud opgehoogd te worden en de startdosering bij neonaten ouder dan vier weken te worden verlaagd. Om tot een advies voor een startdosering te komen, dienen eerst Monte-Carlosimulaties uitgevoerd te worden.

Voor het beschrijven van de PPK zijn voornamelijk premature neonaten 1 tot 4 weken oud (69%) en neonaten > 4 weken oud (16,7%) geïncubeerd. Deze categorieën neonaten worden in het AMC het meest gezien bij de behandeling met vancomycine. Het finale PPK-model beschrijft de data goed. In de literatuur varieert de beschreven Cl van vancomycine bij neonaten van 0,63 tot 1,5 mL/min/kg. De geschatte Cl in het uiteindelijke model van 0,147 L/uur/2 kg (= 1,23 mL/min/kg) valt binnen deze spreiding. Het Vd gerapporteerd in de literatuur varieert van 0,38 tot 0,97 L/kg en het geschatte Vd van 1,45 L/2 kg (= 0,725 L/kg) valt hierbinnen [7]. Onze populatie is qua PK dus niet afwijkend van wat anderen vonden. Niettemin vinden we in onze studie wel afwijkende spiegels.

Zowel PMA als nierfunctie hadden een grote invloed op de IIV van de Cl en zijn opgenomen als covariant in het model. Eerdere studies lieten ook zien dat $Cl_{\text{creatinine}}$ creatinine en postconceptionele leeftijd (= PMA minus circa twee weken) belangrijke parameters zijn voor IIV van de Cl [8,9,10].

Het huidige doseerregime is gebaseerd op een combinatie van GA, PNA en GG. Alhoewel GA en PNA samenhangen met PMA, ligt bij het doseren op een combinatie van GA en PNA het percentage adequate spiegels laag. Verder onderzoek moet uitwijzen of doseren aan de hand van PMA betere resultaten geeft. Voor patiënten met een verminderde nierfunctie wordt een klaring gevonden die 32% lager ligt dan de klaring bij de rest van de populatie. Deze patiënten-categorie wordt momenteel al gedoseerd volgens een aangepast doseerregime [5]. In de literatuur worden doseringen gebaseerd op PNA, postconceptionele leeftijd, lichaamsgegewicht en/of serumcreatinine beschreven [7], maar er is nog geen consensus over de beste parameter(s).

Er is momenteel geen streefwaarde bekend voor de AUC24/MIC bij de behandeling van CNS. De mediane MIC gebaseerd op 92% CNS-infecties was in deze studie 2,0 mg/L. Indien er wordt uitgegaan van een AUC24/MIC ≥ 226 bij een MIC 2,0 mg/L, dan laat alleen groep 5 adequate mediane AUC's zien van ≥ 452 uur*mg/L. Er is aanvullend farmacokinetisch/farmacodynamisch onderzoek nodig om na te gaan of voor CNS een AUC24/MIC van ≥ 226 een juiste streefwaarde is indien gebruik wordt gemaakt van de E-test voor het meten van MIC's. ■

Zie voor literatuurreferenties: npfo.nl.