

Vancomycine bij intensivacare-patiënten met continue dialyse

T.J.L. Smeets ^{a*}, A. Rietveld ^a, H.R.H. de Geus ^b,
B.C.P. Koch ^a, H. Endeman ^b en N.G.M. Hunfeld ^{ab}

^a Afdeling Ziekenhuisapotheek, Erasmus MC, Rotterdam.

^b Afdeling Intensive Care volwassenen, Erasmus MC, Rotterdam.

* Correspondentie: t.smeets@erasmusmc.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Smeets TJL, Rietveld A, de Geus HRH, Koch BCP, Endeman H, Hunfeld NGM. Vancomycine bij intensivacare-patiënten met continue dialyse. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2022;7:a1750.

KERNPUNTEN

- 24 uur na start van continue infusie van vancomycine werd in slechts 50% van de intensive care (IC)-patiënten met continue nierfunctie vervangende therapie (CRRT) een adequate concentratie in bloed behaald.
- Restmateriaal van bloedgasmonsters is geschikt voor *therapeutic drug monitoring* (TDM) van vancomycine.
- Wees bewust van residuale urineproductie: deze geeft additionele vancomycineklaring.
- Het verhogen van de dialysaatflow leidt tot verhoogde vancomycineklaring.

INLEIDING

De morbiditeit en mortaliteit bij ernstig zieke patiënten op de intensive care (IC) met infecties blijft een wereldwijd gezondheidsprobleem [1-3]. Snelle identificatie en een optimale behandeling van bacteriële infecties in deze patiëntengroep is essentieel [2,4]. Vancomycine is een veel gebruikt antibioticum op de IC voor de behandeling van ernstige infecties veroorzaakt door grampositieve bacteriën zoals enterokokken [5,6]. Eerdere onderzoeken laten zien dat bij ernstige infecties de vancomycine concentratie-effectrelatie, de ratio van de blootstelling (AUC) tot de minimaal inhiberende concentratie (MIC) (AUC_{0-24}/MIC), van $> 400-600$ uur*mg/L effectief is [5,6]. Deze farmacodynamische parameter wordt bij een $MIC \leq 1$ mg/L goed bereikt met vancomycineconcentraties

20-25 mg/L bij continue infusie. Eerdere studies hebben aangetoond dat suboptimale spiegels van vancomycine bij IC-patiënten niet ongewoon zijn [7-9]. Dit is met name te verklaren door pathofysiologische veranderingen die een kritisch zieke patiënt doormaakt, waarmee ook de farmacokinetiek verandert [10].

Naast infecties, is een acute nierinsufficiëntie een veel voorkomende complicatie op de IC [11]. Een deel van deze patiënten heeft daarvoor continue nierfunctie vervangende therapie (CRRT) nodig [11]. Samen met de pathofysiologische veranderingen en farmacokinetische variabiliteit die samenhangen met een ernstig zieke patiënt, kan het gebruik van CRRT het bereiken van een adequate vancomycineconcentratie belemmeren [12-14]. Wij hebben onderzocht of volwassen IC-patiënten die vancomycine krijgen tijdens CRRT-behandeling na 24 uur een adequate vancomycineconcentratie van ≥ 20 mg/L bereiken. Secundaire doelen zijn het berekenen van de vancomycineklaring (CL) door de CRRT en eventuele residuale urineproductie. Verder is ook bestudeerd of de dialysedosering en eventuele residuale urineproductie van invloed zijn op het bereiken van de gewenste vancomycineconcentratie op dag 2 en 3.

METHODEN

Dit onderzoek betreft een prospectief, observationeel, farmacokinetiek onderzoek op de IC volwassenen van het Erasmus MC te Rotterdam. Het onderzoek is goedgekeurd als niet-WMO-plichtig onderzoek door de Medisch Ethische Toetsings Commissie van het Erasmus MC in verband met het gebruik van restmateriaal.

Alle patiënten op de IC in de periode mei 2020 t/m februari 2021 kwamen in aanmerking voor inclusie. De inclusiecriteria waren: leeftijd ≥ 18 jaar, behandeling met continue infusie vancomycine, CRRT en *informed consent*. De patiënt werd uitgesloten voor inclusie wanneer vancomycine gestopt werd voor er monsters verzameld konden worden. Demografische en klinische patiëntgegevens zijn verzameld uit het elektronisch patiëntdossier

ABSTRACT

Vancomycin during continuous renal replacement therapy in ICU patients

Background

Vancomycin is used in intensive care unit (ICU) patients for the treatment of infections caused by Gram-positive bacteria. For severe infections, the vancomycin pharmacodynamic target of 24-hour area under the curve to minimum inhibitory concentration ratio (AUC_{24h}/MIC) > 400-600 h*mg/L can generally be achieved by a plasma concentration 20 to 25 mg/L. Together with the pathophysiological alterations and pharmacokinetic variability associated with critical illness, the use of continuous renal replacement therapy (CRRT) may complicate the attainment of adequate vancomycin concentrations.

Objective

In this study we investigated the attainment of adequate vancomycin concentrations after 24 hours in adult ICU patients receiving CRRT. Secondary objectives were to evaluate vancomycin clearance (CL) by CRRT and the influence of residual urine and CRRT intensity on the attainment of adequate vancomycin concentrations at day 2 and 3. After a method comparison, samples were collected in residual blood.

Design

A prospective observational pharmacokinetic study was performed at the ICU of Erasmus MC University Medical Center. Vancomycin was administered according to protocol: a loading dosing of 20 mg/kg followed by 1000 mg/24h continuous infusion.

Methods

Between May 2020 and February 2021 daily vancomycin residual blood gas and dialysate samples were collected every 6 hours and if possible vancomycin urine samples. Vancomycin was analyzed with a particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay (PETINIA) method. The extracorporeal clearance by CRRT was calculated.

Results

A total of 20 patients were analyzed. The proportion of patients achieving vancomycin concentrations ≥ 20 mg/L was 50% (n = 10). Patients with adequate vancomycin exposure after 24 hour had significantly lower dialysate flow rates (38.3 mL/min [33.3-44.2]), than patients with insufficient exposure (45 mL/min [43.3-56.7]), P = 0.029).

Conclusion

Fifty percent of the ICU patients on CRRT showed adequate vancomycin concentrations 24 hours after start of the infusion. The present study reveals that optimization of the vancomycin dosage during CRRT therapy is needed.

HiX (ChipSoft). Het starten van CRRT en/of vancomycine was ter beoordeling van de behandelend arts. Standaard start CRRT modaliteit was continue venoveneuze hemodialyse (CVVHD, Fresenius MultifiltratePro) met citraat antistolling en een dosis van 25-30 mL/kg/uur. Wanneer een patiënt > 110 kg was, werd gestart met continue venoveneuze hemodiafiltratie (CVVHDF, Fresenius MultifiltratePro) met citraat antistolling. Het lokale medicatieprotocol adviseert bij CRRT een oplaaddosering vancomycine van 20 mg/kg gevolgd door 1000 mg/dag middels continue toediening. Na 24 uur toediening dient een vancomycinemonster te worden geanalyseerd voor TDM.

MONSTERNAME EN ANALYSE

Tijdens CRRT is het standaardzorg om tenminste om de 6 uur een bloedgas af te nemen. Tijdens dit onderzoek is bekeken of vancomycine uit restmateriaal van bloedgasmonsters kan worden bepaald. Gezien alleen het materiaal van de afnamebuis in de analyse verandert, is een methodevergelijking uitgevoerd met 24 monsters door middel van een Bland-Altmananalyse. Het gemiddelde verschil in vancomycineconcentratie was -2% en alle monsters vielen binnen de overeengekomen limiet van $\pm 15\%$. Naast de bloedgasanalyses is elke 6 uur een dialysaatmonster afgenomen. Tot slot is waar mogelijk eenmaal daags een urinemonster afgenomen. Alle vancomycineconcentraties zijn bepaald met een *particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay* (PETINIA)-methode (Architect Abbott).

DATA-ANALYSE

Vancomycine CL werd als volgt berekend [13,14]:

$$CL_{CVVHD} = Q_d * S_d$$

Q_d : dialysaatflow, S_d : $[C_{dialysaat}] / [C_{pre}]$, $C_{dialysaat}$: vancomycineconcentratie dialysaat, C_{pre} : prefilter vancomycineconcentratie

$$CL_{CVVHDF} = (Q_{sub} + Q_d) * S_d$$

Q_{sub} : substitutievloeistofflow

Voor de statistische toets is IBM Statistics SPSS (versie 25) gebruikt. Beschrijvende statistiek is berekend voor de patiëntkarakteristieken en klinische parameters. Continue variabelen zijn weergegeven als mediaan met

TABEL 1 BESCHRIJVING DEMOGRAFISCHE EN KLINISCHE PATIËNTGEGEVENS EN VERDEELD OVER VANCOMYCINECONCENTRATIE < 20 MG/L EN ≥ 20 MG/L OP T = 24 UUR

| | alle patiënten (n = 20) | vancomycine- concentratie < 20 mg/L (n = 10) | vancomycine- concentratie ≥ 20 mg/L (n = 10) | P-waarde* |
|--|----------------------------|--|--|-----------|
| demografische kenmerken | | | | |
| leeftijd, (jaar) | 55 [45,5-64,8] | 55 [54,3-65,5] | 51,5 [38,5-64,8] | 0,39 |
| mannen | 12 (60) | 7 (70) | 5 (50) | 0,65 |
| lichaamsgewicht (kg) | 85,4 [70,8-91,2] | 87,7 [75,4-94,3] | 82,2 [66,2-94,4] | 0,48 |
| body mass index (kg/m ²) | 27,0 [23,8-32,4] | 27,7 [24,2-30] | 25,3 [22,7-34,7] | 0,63 |
| therapie | | | | |
| vancomycine | | | | |
| vancomycinedosering (mg/dag) | 1008 [1008-1008] | 1008 [984,3-1008] | 1008 [1008-1632] | 0,28 |
| vancomycine oplaaddosering (mg/kg) | 20 [0-20] | 20 [11,3-20] | 7,5 [0-20] | 0,28 |
| duur behandeling (dagen) | 9 [7-20] | 7,5 [6,5-10,8] | 14,5 [8,3-34,3] | 0,11 |
| CRRT modaliteit | | | | |
| CVVHD, citraat | 13 (65) | 5 (38,5) | 7 (61,5) | n.v.t. |
| CVVHD, anders† | 5 (25) | 3 (60) | 2 (40) | n.v.t. |
| CVVHDF heparine | 2 (10) | 1 (50) | 1 (50) | n.v.t. |
| bloedflow (mL/min) | 130 [102,5-137,5] | 130 [117,5-145] | 115 [97,5-132,5] | 0,17 |
| dialysaatflow (mL/min) | 43,3 [36,7-46,7] | 45 [43,3-56,7] | 38,3 [33,3-44,2] | 0,029 |
| CRRT-dosering (mL/kg/uur) | 29,8 [28,6-31,4] | 30,2 [28,9-38,1] | 29,7 [28,2-31,3] | 0,48 |
| CRRT-duur (dagen) | 13,4 [6,8-18,3] | 8 [5,7-14,6] | 16,4 [9,3-28] | 0,043 |
| filter leeftijd (uren) | 20 [7,1-34,7] | 26,1 [18,1-52] | 11,5 [2-21] | 0,051 |
| klinische gegevens | | | | |
| pathogeen | | | | |
| CNS | 14 (53,8) | 5 (35,7) | 9 (64,3) | n.v.t. |
| Enterococcus | 8 (30,8) | 5 (62,5) | 3 (37,5) | n.v.t. |
| onbekend | 4 (15,4) | 1 (25) | 3 (75) | n.v.t. |
| MIC (mg/L) | 1 [0,5-2] | 2 [0,75-2] | 0,75 [0,5-2] | 0,37 |
| APACHE IV-score | 84,5 [70,8-97,3] | 73,5 [62,5-90,8] | 91,5 [81,8-109,3] | 0,11 |
| lengte IC-verblijf (dagen) | 18 [11,3-26,8] | 17 [10,88-24,5] | 19,5 [12-32] | 0,53 |
| SOFA-score | 13,5 [11-16] | 13 [8,8-16] | 13,5 [11,8-16,5] | 0,58 |
| IC-mortaliteit | 12 (60) | 5 (50) | 7 (70) | 0,65 |
| CRP bij start vancomycine (mg/L) | 141,5 [48,5-283,8] | 177 [54,8-271,3] | 104 [43,3-344,8] | 0,91 |
| absolute verandering in CRP (mg/L) | 12 [-52-55,8] | 9,5 [-88,5-51,8] | 16,5 [-36-61] | 0,8 |
| leukocyten bij start vancomycine (*10 ⁹ /L) | 16,4 [11,8-20,8] | 13,9 [9,4-19,4] | 17,7 [14,5-23,3] | 0,28 |
| absolute verandering in leukocyten (*10 ⁹ /L) | -0,1 [-3-6,5] | -2,8 [-5,5- -0,1] | 3,8 [-2,1-8,6] | 0,043 |
| urineproductie | 51 [20-309] | 124 [10-825] | 45 [23,5-191,5] | 0,45 |

De gegevens worden weergegeven als mediaan [interkwartielafstand] of aantal (percentage). Statistische analyse van verschillen tussen groepen werd gedaan met Mann-Whitneytoets voor continue variabelen en met Fisher-exacttoets voor categorische variabelen.

* P-waarde van < 0,05 wordt als significant beschouwd.

† Antistolling anders dan citraat, bijvoorbeeld heparine of epoprostenol.

CRRT: continue nierfunctie vervangende therapie, CVVHD: continue venoveneuze hemodialyse, CVVHDF: continue venoveneuze hemodiafiltratie, CNS: coagulase-negatieve stafylokokken, MIC: minimale inhiberende concentratie, APACHE IV-score: acute physiology and chronic health evaluation IV score, IC: intensive care, SOFA-score: sequential organ failure assessment score, CRP: C-reactief proteïne.

TABEL 2 GEGEVENS VANCOMYCINECONCENTRATIES EN KLARING

| | waarde |
|---|------------------|
| vancomycineconcentratie (mg/L) | |
| dag 1 (n = 20) | 19 [16,2-23] |
| dag 2 (n = 18) | 19,6 [16,2-23,4] |
| dag 3 (n = 14) | 20 [17,4-23,1] |
| berekende CRRT vancomycineklaring (mL/min) | |
| $CL_{CVVHD} = S_d * Q_d$ (n = 179) | 25,3 [20,9-33,4] |
| $CL_{CVVHDF} = S_d * (Q_d + Q_{Sub})$ (n = 29) | 37,2 [26,4-37,7] |
| berekende renale vancomycineklaring (mL/min) | 1,7 [0,38-10] |
| % van totale klaring (n = 38) | 7,4 [1,7-27,4] |

De gegevens worden weergegeven als mediaan [interkwartielafstand].

CRRT: continue nierfunctie vervangende therapie, CL: klaring, CVVHD: continue venoveneuze hemodialyse, CVVHDF: continue venoveneuze hemodiafiltratie, S_d : saturatiecoëfficiënt, Q_d : dialysaatflow, Q_{Sub} : substitutievloeistofflow.

een interkwartielafstand (IQR) en categorische variabelen als telling met een percentage. Voor de vergelijking tussen de groepen patiënten die wel of niet een vancomycineconcentratie ≥ 20 mg/L hadden, zijn categorische variabelen getoetst met een Fisher-exacttoets en continue variabelen met een Mann-Whitneytoets. Een P-waarde $< 0,05$ werd als significant beschouwd.

RESULTATEN

ONDERZOEKSPOPULATIE EN PRIMAIRE UITKOMST

In dit onderzoek zijn 22 patiënten geïncludeerd, waarvan 20 patiënten (leeftijd 55 jaar [45,5-64,8]; gewicht 85,4 kg [70,8-91,2]; *acute physiology and chronic health evaluation* [APACHE] IV-score 84,4 [71-97,3]; *sequential organ failure assessment* [SOFA]-score 13,5 [11-16]) zijn geanalyseerd. Bij de 2 uitgevallen patiënten was de vancomycine gestopt voordat er monsters konden worden verzameld. De mediane oplaaddosering en dagdosering was respectievelijk 20 mg/kg en 1008 mg/dag. Van de 20 patiënten zijn 18 patiënten behandeld met CVVHD en 2 patiënten met CVVHDF. De klinische en demografische patiëntgegevens worden getoond in tabel 1.

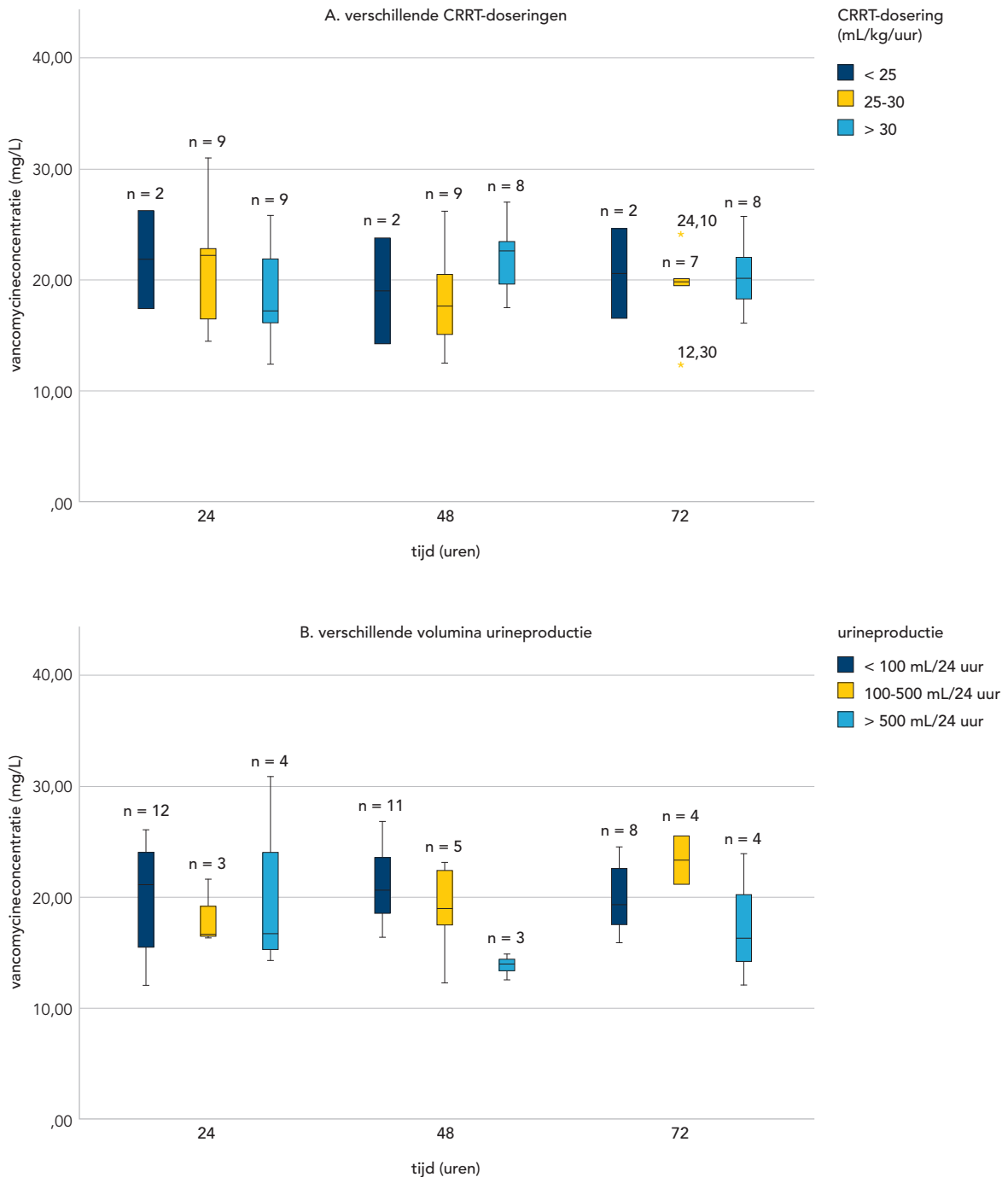
In 50% van de patiënten werd 24 uur na start het doel van een vancomycineconcentratie ≥ 20 mg/L behaald. De patiëntkarakteristieken tussen de groepen die wel en niet het doel van 20 mg/L haalden 24 uur na start van vancomycine zijn vergelijkbaar, met uitzondering van de dialysaatflow (Q_d) ($P = 0,029$), de CRRT-duur ($P = 0,043$) en het verschil in leukocyten ($P = 0,043$).

SECUNDAIRE UITKOMSTEN

Met CVVHD wordt een mediane CL van 25,3 mL/min (20,9-33,4) behaald. De mediane CL_{CVVHDF} is 37,2 mL/min (26,4-37,7). De mediane volume urineproductie was 97,5 mL/dag (17,8-531,8). Deze restnierfunctie levert een CL op van 1,7 mL/min (0,38-10) en 7,4% bijdrage (1,7-27,4) op de totale CL (tabel 2).

In figuur 1 is de vancomycineconcentratie op dag 1, 2 en 3 te zien tegenover verschillende CRRT-doseringen (figuur 1A) en verschillende volumina urineproductie (figuur 1B). Net als het gevonden significante verschil in Q_d , lijkt een hogere CRRT-dosering van invloed te zijn op dag 1. Kijkend naar de hoeveelheid urineproductie is bij > 500 mL/24 uur op alle dagen de mediane vancomycineconcentratie lager dan de groepen met < 100 mL/24 uur en 100-500 mL/24 uur volume urineproductie.

FIGUUR 1 VANCOMYCINECONCENTRATIES OP DAG 1, 2 EN 3 BIJ VERSCHILLENDE CRRT-DOSERINGEN (A) EN VERSCHILLENDE VOLUMINA URINEPRODUCTIE (B)



CRRT: continue nierfunctie vervangende therapie.

BESCHOUWING

In dit onderzoek is het behalen van een vancomycineconcentratie ≥ 20 mg/L tijdens behandeling met CRRT onderzocht in IC-patiënten 24 uur na start van continue toediening van vancomycine. Van de 20 patiënten behaalden slechts 10 patiënten (50%) een vancomycineconcentratie van ≥ 20 mg/L. Deze resultaten komen overeen met uitkomsten uit eerdere onderzoeken [15,16].

We zien dat een hogere dialysaatflow resulteert in een lagere vancomycineconcentratie. Covajes et al. laten ook lagere vancomycinespiegels (en daardoor hogere doseringsbehoefte van vancomycine) zien bij hogere CRRT-doseringen [16]. Dat een kortere CRRT-therapie-duur een lagere vancomycineconcentratie oplevert, kan mogelijk worden verklaard door eventuele restnierfunctie waardoor korter wordt gedialyseerd en een hogere totale vancomycine CL wordt gehaald.

Verder zien we een lichte leukocytenstijging op dag 1 bij vancomycineconcentratie ≥ 20 mg/L. Mogelijk is deze stijging in het begin het gevolg van het klaren van de gelokaliseerde infectie.

In ons onderzoek vonden we een mediane CL_{CVVHD} van 25,3 mL/min (20,9-33,4). Dit resultaat komt overeen met de gerapporteerde CL_{CVVHD} van 27 mL/min (21,4-32,6) bij een dialysaatflow van 33 mL/min uit het onderzoek van Joy et al. [17]. Daarentegen laten van de Vijsel et al. een CL_{CVVHD} zien van 40 mL/min (32,8-48,7) [18]. Deze hogere CL kan het gevolg zijn van een schatting van de totale lichaamsklaring en onbekende hogere dialysaatflow. Uit eerder onderzoek is geconcludeerd dat de vancomycine CL vergelijkbaar is in CVVHD of CVVHDF [18]. Wij zagen dat niet in de 2 patiënten die CVVHDF kregen. We bemerkten een duidelijk hogere CL_{CVVHDF} van 37,2 mL/min (26,4-37,7) versus een CL_{CVVHD} van 25,3 mL/min (20,9-33,4). Deze verhoogde CL_{CVVHDF} kan een te lage vancomycineconcentratie veroorzaken bij eenzelfde startdosering van 1000 mg/dag.

De residuale urineproductie lijkt geassocieerd te zijn met de vancomycineconcentratie en kan afhankelijk van de hoeveelheid restfunctie een duidelijke bijdrage hebben op de totale CL. Bij een lager volume urineproductie wordt een hogere vancomycineconcentratie bereikt. Zowel op herstel van de urineproductie als op de eerdergenoemde aanpassing in dialysaatflow wordt in de praktijk niet altijd geacteerd. Het is van belang om hierbij laagdrempelig een extra vancomycinespiegel af te nemen.

Sterktes van dit onderzoek zijn het prospectieve ontwerp en het bepalen van vancomycine in restmateriaal. Dit voorkomt dat extra bloed moet worden afgenomen en zorgt ervoor dat de verpleging minder handelingen hoeft uit te voeren. Het draagt bij aan een duurzamer TDM-proces.

De beperking van dit onderzoek is de kleine onderzoekspopulatie, waardoor de groepen niet goed met elkaar konden worden vergeleken. Ondanks deze beperking zien we vancomycineconcentraties < 20 mg/L en hypothesen voor het verder onderzoeken van de CRRT-dosering en residuale renale CL. Een andere beperking is de uitkomstmaat vancomycineconcentratie in plaats van de farmacodynamische parameter AUC/MIC. Dit is een vereenvoudigde weergave die mogelijk de werkelijke effectieve blootstelling onderschat.

CONCLUSIE

De startdosering van vancomycine tijdens CRRT-behandeling bij IC-patiënten resulteert bij 50% van de onderzochte patiënten tot een te lage vancomycineconcentratie 24 uur na start van de toediening. Dit onderzoek laat zien dat optimalisatie van de startdosering van vancomycine nodig is tijdens CRRT-behandeling. Vancomycine kan duurzaam bepaald worden in restmateriaal. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.