

CAT
Critically Appraised Topic

Titel: Optimalisatie TDM in H. Heilig hartziekenhuis: To Do More?

Author: Julie Oosterbos

Supervisor: Ellen van Even en Wim Laffut

Search/methodology verified by: Ellen Van Even en Wim Laffut

Date: 28/07/2020

Clinical bottom line

In het Heilig Hartziekenhuis Lier wordt 'Therapeutic drug monitoring' (TDM) in huis uitgevoerd voor vancomycine, gentamycine en amikacine. Dit is uiterst belangrijk om het risico op toxiciteit bij te hoge spiegels en inadequate respons bij te lage spiegels te vermijden. Naast de bijhorende referentiewaarden wordt momenteel nog geen advies gerapporteerd bij de bekomen serumconcentraties. Evenmin bestaan ziekenhuisbrede richtlijnen voor de clinici. Aangezien het uitermate belangrijk is om de artsen juist te informeren, zouden we dit graag implementeren. In deze CAT zullen de meest recente richtlijnen en literatuur bestudeerd en kritisch geëvalueerd worden om zo tot een geoptimaliseerd systeem te komen dat haalbaar is voor ons ziekenhuis.

De belangrijkste bevinding voor TDM van vancomycine was de aanbeveling van de ASHSP, IDSA, PIDS en SIDP om over te schakelen van dal serumconcentratie monitoring naar AUC/MIC monitoring. Dit werd voornamelijk sterk geadviseerd voor ernstige MRSA infecties. We besloten echter deze guideline niet te volgen gezien het toepassen van deze methode momenteel niet haalbaar is in ons ziekenhuis. Het bepalen van piek serumconcentraties werd wel afgeschaft gezien dit in geen enkele bron aanbevolen wordt. Toediening van vancomycine via continu infuus heeft de voorkeur. In ons ziekenhuis gebeurt dit voorlopig slechts bij 41 procent van de patiënten. Mobilisering van de artsen en optimalisatie van de verdeling van infusiepompen moeten hierin verbetering brengen.

Gentamycine wordt in ons ziekenhuis enkel in associatie met een ander antibioticum voorgeschreven bij de behandeling van endocarditis. Enkel het bepalen van dal serumconcentraties wordt aanbevolen gezien de lage toegediende dosissen. De manier waarop deze geïnterpreteerd moeten worden is minder duidelijk. We bevelen aan om het interval te verlengen bij te hoge dal serumconcentraties, in samenspraak met de klinisch bioloog. Amikacine wordt voornamelijk toegediend in associatie met een ander antibioticum bij de empirische therapie van infecties. Enkel voor pasgeborenen is het nuttig om dal serumconcentraties te bepalen voor toediening van de tweede dosis. Wanneer te hoge dal spiegels bekomen worden, dient gewacht te worden met de toediening van de volgende dosis.

Er werden infofiches opgesteld met aanbevelingen over startdosissen, indicaties voor monitoring, timing van monitoring, target waarden en interpretatie adviezen die gepubliceerd zullen worden op intranet. Bovendien zal een automatische commentaar op het rapport verschijnen bij de bekomen serum concentraties om de artsen te sturen in hun beleid.

In Heilig Hartziekenhuis in Lier wordt “Therapeutic drug monitoring” (TDM) in huis uitgevoerd voor vancomycine, gentamicine en amikacine. De analyses worden uitgevoerd op de VITROS® 5600 waarbij de concentraties in serum bepaald worden met behulp van spectrofotometrie.

Vancomycine is een breedspectrum antibioticum met activiteit tegen grampositieve bacteriën: Stafylokokken, Streptokokken, Enterokokken, Listeria en grampositieve anaeroben [1]. Het antibioticum wordt voornamelijk gebruikt voor de behandeling van: MRSA (methicilline resistente *Staphylococcus aureus*) infecties, MRSE (multidrug resistente *Staphylococcus epidermidis*) infecties, infecties bij patiënten met grampositieve bacteriën die een ernstige penicilline allergie hebben, pseudomembraneuze colitis (per orale toediening), empirische therapie bij sepsis waarbij grampositieven verwacht worden, als profylaxe voor endocarditis en als chirurgische profylaxe bij implantatie van een prothese bij individuen met hoog risico voor een MRSA of MRSE infectie [2].

De antimicrobiële werking is gebaseerd op de binding aan de precursorunits van de peptidoglycaansynthese waardoor het transport naar de groeiende peptidoglycaanketen sferisch gehinderd wordt en dus onmogelijk is. Distributie vindt plaats in het hele lichaam maar de penetratie in vele weefsels is laag. Ongeveer 50 procent van vancomycine is gebonden aan plasma-eiwitten. De serumhalfwaardetijd bedraagt 6 uur. De eliminatie gebeurt voornamelijk via nieren en correleert bijna lineair met creatinineklaring. Het antibioticum wordt volledig en onveranderd uitgescheiden [3].

Vancomycine heeft een traag bactericide, tijdsafhankelijke, werking (cytolyse na 24u) bij concentraties die dicht bij de “*Minimum inhibitory concentration*” (MIC) waarde liggen. Voor tijdsafhankelijke antibiotica hangt de mate van activiteit af van de tijd dat de concentratie ter hoogte van de infectielocalisatie boven de MIC van het organisme blijft. Het is dus belangrijk om zo lang mogelijk een concentratie boven de MIC te behouden. Theoretisch streeft men naar een concentratie boven de MIC gedurende minstens 50 procent van de tijd. Wanneer er sprake is van een hoog inoculum en/of een biofilm, oefent vancomycine slechts een zwak bactericide effect uit [3].

Monitoring van de serumconcentraties is uiterst belangrijk gezien het risico op nefrotoxiciteit bij te hoge spiegels en inadequate therapeutische respons bij te lage spiegels. De belangrijkste nevenwerkingen van vancomycine zijn: warmtegevoel, jeuk, nausea op het ogenblik van toediening, allergische reacties (koorts, rash ...), nefrotoxiciteit, ototoxiciteit, tromboflebitis op de injectieplaats en neutropenie. Bij te snelle infusie kan het “*red man syndroom*” optreden (erytheem op hoofd en hals, jeuk en bloeddrukdaling, ten gevolge van het vrijzetten van histamine). Het is dus belangrijk om vancomycine traag toe te dienen [1].

Amikacine en gentamicine behoren tot de aminoglycosiden. Aminoglycosiden zijn actief tegen aerobe gramnegatieve micro-organismen, Stafylokokken, Streptokokken en tegen bepaalde Mycobacteriën. Ze zijn minder actief tegen de overige grampositieve bacteriën en inactief tegen anaeroben. Aminoglycosiden worden best in associatie gebruikt om hun spectrum te verbreden of om een synergetisch effect te bekomen met andere antibiotica. Zo worden ze geassocieerd met penicillines en cefalosporines bij ernstige infecties die te wijten zijn aan Enterobacterales of *Pseudomonas aeruginosa*, en bij endocarditis veroorzaakt door Streptokokken of Enterokokken [4].

Aminoglycosiden dringen passief door het buitenmembraan in de periplasmatische ruimte. Hierna penetreren ze in de eerste fase traag doorheen het cytoplasmamembraan en vindt er door inductie energie-afhankelijk transport plaats. Dit transport kan enkel plaatsvinden in de aanwezigheid van zuurstof, hetgeen de strikt aerobe werking van de antibiotica verklaart. De passieve diffusie wordt bevorderd door aanwezigheid van antibiotica die interfereren met de celwandsynthese zoals de β -lactamantibiotica. De aminoglycosiden hechten zich aan de 30 S-subunit van het ribosoom. Hierdoor ontstaat tijdens de eiwitsynthese een verkeerde aflezing van het boodschapper RNA en wordt de elongatie fase verstoord. Aminoglycosiden hebben bijgevolg een sterk bactericide werking op gevoelige en actief delende micro-organismen. Deze eigenschap wordt voornamelijk bepaald door de maximale serumconcentratie.

Aminoglycosiden zijn antibiotica met een concentratie afhankelijk werking. De mate van activiteit hangt af van de bereikte piekconcentratie en wordt niet bepaald door een langdurige aanwezigheid van lage concentraties zoals bij vancomycine. Het effect van een korte blootstelling (1 uur) aan een hoge concentratie blijft zeer lang nawerken (8 tot 12 uur). Dit wordt het postantibiotisch effect genoemd. Aminoglycosiden worden daarom vaak in een eenmaal daagse hoge dosis gegeven. Een bijkomend voordeel van deze benadering is het feit dat de nefrotoxiciteit veroorzaakt wordt door actieve reabsorptie in de proximale tubuli. Dit actief transport is verzadigbaar. Bij toediening van hoge concentraties wordt de verzadiging snel bereikt en wordt de meerderheid van het antibioticum geëlimineerd zonder verdere nefrotoxiciteit te veroorzaken. Ook ototoxiciteit wordt veroorzaakt door de permanente aanwezigheid van middelmatige concentraties, niet door kortstondige hoge piek concentraties [5].

Door drugmonitoring kan men hogere dosissen toedienen en dus een hogere werkzaamheid bekomen en het risico op toxiciteit zo laag mogelijk houden. Dal concentraties zijn gecorreleerd aan toxiciteit, piek concentraties aan een optimale werking van het aminoglycoside.

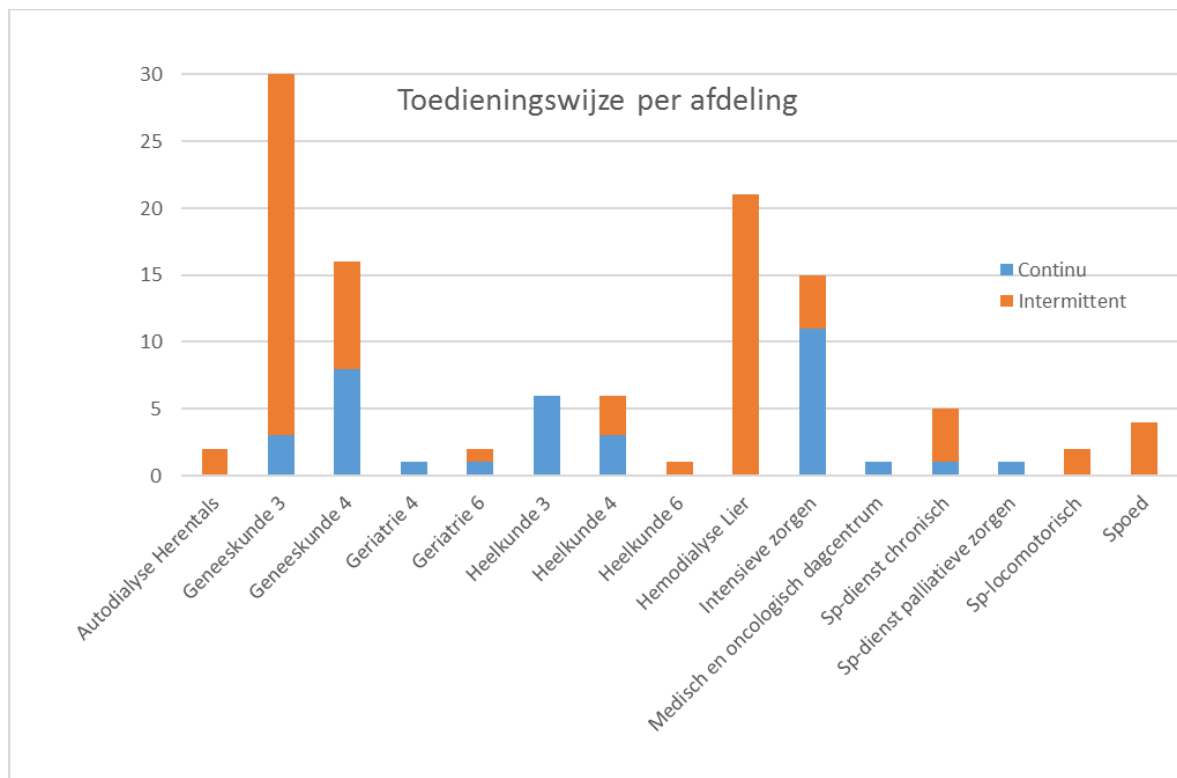
TDM voor **voriconazole** wordt uitbesteed aan UZ Leuven. Hier wordt de analyse uitgevoerd met behulp van vloeistofchromatografie met tandem massaspectroscopische detectie (LC-MS/MS). In het kader van deze CAT werd bekeken of het haalbaar zou zijn om ook deze analyse in huis uit te voeren. Zo bestudeerden we de ARK® Voriconazole II Assay van Specialty Diagnostix. Deze commerciële assay zou uitgevoerd kunnen worden op het open kanaal van de VITROS® 5600. In 2019 werden echter slechts acht TDM voriconazole bepalingen aangevraagd in Heilig Hartziekenhuis Lier. Gezien een kit bestaat uit reagentia voor de uitvoering van ongeveer 230 testen, en de houdbaarheid beperkt is, kwamen we niet aan voldoende stalen om deze test in huis te kunnen uitvoeren. Zelfs na navraag naar het aantal stalen van de ziekenhuizen binnen het netwerk, kwamen we aan onvoldoende stalen. Er werd besloten om TDM voriconazole te blijven uitbesteden aan UZ Leuven.

Naast de bijhorende referentiewaarden, wordt momenteel nog geen advies gerapporteerd bij de bekomen TDM waarden. Ook bestaan er geen ziekenhuisbrede richtlijnen voor de clinici. Gezien het belang van juiste dosisaanpassing bij te hoge of te lage spiegels, willen we dit implementeren. In deze CAT zal daarom de meest recente richtlijnen en literatuur bekeken worden om zo tot een geoptimaliseerd systeem te komen dat haalbaar is voor ons ziekenhuis. Gezien de analyse en interpretatie van voriconazole in UZ Leuven zelf gebeurt, zal er in deze CAT enkel gefocust worden op TDM van vancomycine, amikacine en gentamicine.

In 2019 werden in totaal 482 TDM bepalingen uitgevoerd, waarvan 39 amikacine bepalingen, 55 gentamicine bepalingen en 388 vancomycine bepalingen. Voor deze antibiotica kunnen zowel dal- als piek serum spiegels bepaald worden. Bij vancomycine wordt er bovendien ook een onderscheid gemaakt tussen toediening via intermitterend infuus (dal- en piek spiegel) en continu infuus. In 2019 werden 157 (41%) vancomycine continu infuus spiegels bepaald en 231 (59%) vancomycine intermitterende infuus spiegels. Deze laatste waren allemaal dal spiegels. Piek spiegels werden alleen bepaald in het kader van externe kwaliteitscontroles.

In onderstaande figuur wordt voorgesteld hoeveel patiënten op elke afdeling in Heilig Hartziekenhuis Lier vancomycine via continu infuus kregen toegediend in 2019, ten opzichte van het aantal patiënten die vancomycine kregen via intermitterend infuus (en waarbij TDM werd aangevraagd). Op bepaalde afdelingen is er een duidelijk overgewicht aan het gebruik van intermitterende infusen. Bij de grote populatie van hemodialyse patiënten is dit natuurlijk vanzelfsprekend.

Figuur 1: Toedieningswijze vancomycine per afdeling



Voor amikacine werden in 2019 enkel dal spiegels aangevraagd. Gentamicine dal spiegels werden 37 keer (67%) aangevraagd, piek spiegels 18 keer (33%). Wanneer we verder inzoomden op de patiënten waarbij spiegeling van aminoglycosiden aangevraagd werden, werd duidelijk dat dit voornamelijk eenmalige spiegelingen bij pediatrische patiënten en meerdere spiegelingen bij endocarditis patiënten waren. Bij pediatrische patiënten werden enkel dal spiegels aangevraagd, bij endocarditis patiënten vaak zowel dal – als piek spiegels

Deze cijfers werden in het achterhoofd gehouden voor het opstellen van de TDM richtlijnen voor het Heilig Hartziekenhuis Lier.

Question(s)

- 1) Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor de TDM (en interpretatie) van vancomycine, gentamicine en amikacine?
- 2) Hoe kunnen we TDM interpretatie en advies implementeren in het Heilig hartziekenhuis?

Search terms

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: "Therapeutic drug monitoring AND vancomycin", "Therapeutic drug monitoring AND gentamycin", "Therapeutic drug monitoring AND amikacin", "Therapeutic drug monitoring AND amikacin AND neonates", "Therapeutic drug monitoring AND aminoglycosides", "Drug dose calculations AND vancomycin", "Drug dose calculations AND gentamycin", "Drug dose calculations AND amikacin", "Drug dose calculations AND aminoglycosides".
- 2) UpToDate online version 12.2 (2020).
- 3) IGGI BVIKM (2020).
- 4) Guidelines and recommendations therapeutic drug monitoring vancomycin, gentamycin, amikacin, aminoglycosides 2019.
- 5) Labogids Heilig Hartziekenhuis Lier, UZ Leuven, AZ Sint-Lucas Gent, GZA Antwerpen, OLV Aalst, ZOL Genk, Imeldaziekenhuis Bonheiden, ZNA Middelheim Antwerpen, AZ Sint-Maarten Mechelen, AZ Jan Portaels Vilvoorde, Jessa ziekenhuis Hasselt.

1. Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor de TDM (en interpretatie) van vancomycine, gentamicine en amikacine?

Gezien enorm veel guidelines en literatuur rond TDM van vancomycine bestaan, werd ervoor gekozen om enkel de meest recente richtlijnen en literatuur van 2019 te bekijken en grondig te bestuderen. In de attachments wordt een samenvatting weergegeven van de belangrijkste bemerkingen van de richtlijnen en literatuur. Per onderdeel zullen hieronder de belangrijkste verschillen en accenten van de richtlijnen besproken worden, aangevuld met interessante bemerkingen uit de literatuur.

1.1 TDM vancomycine

In Attachment 1 staat een samenvattende tabel van de meest recente literatuur. In Attachment 2 wordt een overzichtstabel weergegeven van de verschillende guidelines van vancomycine.

1.1.1. Indicaties voor monitoring van vancomycine

1.1.1.1. IGGI

Indicaties voor therapeutische monitoring door de infectiologiegids (IGGI) van de Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie (BVIKM) IGGI als volgt opgelijst:

- Duur van de behandeling met vancomycine > 3 dagen.
- Nood aan hoge doses vancomycine (> 2 g/dag).
- Verminderde of instabiele nierfunctie (de toename van de serumspiegels, zelfs wanneer die onder een acceptabel niveau blijven, kan een indicatie zijn van een insidieus verslechterende nierfunctie).
- Toegenomen distributie volume (patiënten met ernstige brandwonden, levercirrose met ascites, sepsische shock met capillair leksyndroom ...).
- Verhoogd risico op toxiciteit (behandeling met vancomycine in combinatie met andere nefro- of ototoxische geneesmiddelen zoals ciclosporine, aminosiden, amfotericine B ...) [6].

1.1.1.2. UpToDate

Het monitoren van serumconcentraties is voornamelijk geïndiceerd voor geïndividualiseerde therapie in bepaalde omstandigheden. Deze worden als volgt opgelijst:

- Kritische ziekte
- Ernstige of invasieve infectie
- Gestoorde of fluctuerende nierfunctie
- Morbide obesitas
- Gevorderde leeftijd
- Gebrek aan adequate klinische respons na 3 tot 5 dagen therapie
- Gebruik van andere nefrotoxische medicatie

TDM dient enkel uitgevoerd te worden bij patiënten waarbij verwacht wordt dat de therapie meer dan twee dagen wordt gegeven. Dergelijke monitoring heeft echter geen definitief bewezen effect op verbetering van de klinische resultaten of het optreden van vancomycine gerelateerde toxiciteit [7].

1.1.1.3. Vancomycin dosing and monitoring in adults clinical guideline (government of South Australia, SA health)

Er wordt geadviseerd om te monitoren wanneer de duur van behandeling meer dan twee dagen is [8].

1.1.1.4. Therapeutic monitoring of vancomycin: A revised consensus guideline and review of 2 the American Society of Health-System Pharmacists (ASHSP), the Infectious Diseases Society of 3 America (IDSA), the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) and the Society of Infectious Diseases 4 Pharmacists (SIDP).

Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan over de indicaties van monitoring [9].

1.1.1.5. Conclusie indicaties voor monitoring van vancomycine

De IGGI en UpToDate spreken over monitoren vanaf meer dan drie dagen therapie, de SA health vanaf twee dagen. Gezien monitoring van dal spiegels pas mogelijk is bij steady state, op dag twee van de behandeling, kan worden afgeleid dat er minimaal twee dagen vancomycine moet toegediend worden vooraleer spiegeling zinvol is. Wanneer gemonitord wordt met behulp van AUC (*'Area Under the time-concentration Curve'*)/MIC (minimale inhiberende concentratie) bepalingen, dient er niet gewacht te worden tot steady state en kan vroeger monitoren wel. Dit wordt bovendien geadviseerd door de gereviseerde consensus guideline en review van ASHSP, IDSA, PIDS en SIDP (zie later). Verder komen de indicaties ongeveer overeen. Nood aan hoge dosissen kan gekoppeld worden aan obese patiënten en ernstige infecties, kritisch zieke patiënten kan gekoppeld worden aan toegenomen distributievolume. Enkel patiënten met gevorderde leeftijd wordt als extra indicatie vermeld in de richtlijnen van UpToDate. In Heilig Hartziekenhuis Lier werd besloten om de indicaties van de IGGI te volgen.

1.1.2. Methode TDM vancomycine

1.1.2.1. IGGI

De IGGI raadt TDM van vancomycine aan in de vorm van monitoring van dal spiegels. Het meten van piek spiegels wordt niet aanbevolen. Er zijn weinig gegevens die een direct causaal verband aantonen tussen de piek serumspiegels van vancomycine en de toxiciteit [6].

1.1.2.2. UpToDate

Het meten van dal concentraties wordt beschouwd als de meest praktische manier om vancomycine te monitoren. Dit is een surrogaatmarker voor de AUC. Recent voegde UpToDate bijkomend de aanbeveling toe om de AUC/MIC monitoring te verkiezen bij patiënten met een ernstige MRSA infectie en stabiele nierfunctie. Dit gezien de toenemende beschikbaarheid van AUC calculators (inclusief Bayesiaanse en niet-Bayesiaanse software programma's). Hierbij dient altijd een ziekenhuisapotheker betrokken te worden. Indien dit niet mogelijk is, is dal spiegeling nog steeds gerechtvaardigd. Uitzonderingen op het routinematige gebruik van AUC-geleide dosering omvatten de patiëntcategorieën waarvoor gegevens met betrekking tot een dergelijke dosering schaars zijn. Deze omvatten patiënten met een onstabiele nierfunctie, patiënten die nier-vervangende therapie nodig hebben, patiënten met niet-ernstige of niet- *Staphylococcus aureus* infecties en patiënten met MRSA infecties met een MIC van groter of gelijk aan 2 (gemeten aan de hand van bouillon microdilutie) [7].

1.1.2.3. Vancomycin dosing and monitoring in adults clinical guideline (government of South Australia, SA health)

Recente studies hebben aangetoond dat de AUC/MIC de beste determinant is voor de werkzaamheid van vancomycine. Een 24-uurs AUC/MIC (AUC_{24}/MIC) van 400 of meer is de target voor het bereiken van klinisch succes. Toch werd er in deze guideline besloten om de dal serumconcentratie monitoring methode te gebruiken als een surrogaatmarker voor de werkzaamheid van vancomycine [8].

1.1.2.4. Therapeutic monitoring of vancomycin: A revised consensus guideline and review of 2 the American Society of Health-System Pharmacists (ASHSP), the Infectious Diseases Society of 3 America (IDSA), the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) and the Society of Infectious Diseases 4 Pharmacists (SIDP)

In deze recent gepubliceerde nieuwe guideline zijn enkele interessante veranderingen op te merken. In tegenstelling tot vele andere guidelines wordt hier niet monitoring via het bepalen van dal spiegels naar voren geschoven, zoals dit al wijdverspreid gebruikt wordt in de klinische praktijk, maar wel monitoring via AUC_{24}/MIC .

Deze shift valt te verklaren door verschillende recente studies die aangetoond hebben dat er een significant risico op nefrotoxiciteit is wanneer er hogere vancomycine dal concentraties als target gebruikt worden. Uit dit onderzoek blijkt dat een werkzame AUC₂₄/MIC target van 400-600 mg x uur/L bereikt kan worden met significant lagere dal concentraties dan voorheen aanbevolen [10].

Volgende highlights komen terug in de nieuwe guidelines:

- AUC₂₄/MIC van 400-600 mg x u/L is de aanbevolen target om klinische werkzaamheid te bekomen, in combinatie met verbeterde patiënt veiligheid.
- Het bepalen van dal concentraties wordt niet meer aanbevolen voor patiënten met ernstige infecties door MRSA.
- AUC is de motor van de werkzaamheid van vancomycine, het risico op acute nierziekte is gerelateerd aan dal concentraties.
- 'Bayesiaanse dosering' is de aanbevolen methode voor de dosering van vancomycine. Hiervoor zijn slechts de helft van de metingen nodig t.o.v. andere methoden. De achterliggende software biedt veel voordelen t.o.v. traditionele eerste-orde software.
- Acute nierziekte komt voor bij 5-43% van de patiënten, met een toerekenbaar risico voor vancomycine van 59%. Zelfs milde acute nierziekte kan de lange termijn overlevingskans doen dalen, de morbiditeit verhogen, de hospitalisatieduur verlengen en de kosten voor de gezondheidszorg verhogen.
- Obese patiënten en patiënten op hemodialyse vertonen een significante farmacokinetische variabiliteit. Deze twee populaties vereisen extra aandacht bij de dosering van vancomycine [9].

De AUC, '*area under the curve*' is gedefinieerd als de totale hoeveelheid geneesmiddel dat in de bloedstroom is over een bepaalde tijdsperiode. De MIC, '*minimum inhibitory concentration*' is de minimale hoeveelheid van het antibioticum dat nodig is om de visuele groei van een bacterie te inhiberen. Typisch wordt de AUC gedeeld door de MIC, beter gekend als de AUC/MIC-ratio om zo rekening te houden met de hoeveelheid geneesmiddel dat nodig is over een bepaalde periode (AUC) om zo een bacterie 100 procent te inhiberen. De berekening van de AUC kan gebeuren aan de hand van verschillende formules. Dit is echter een lange, gecompliceerde berekening. Een recente publicatie van Meng et al. (2019) ontwikkelde een verkorte berekening, dewelke nog steeds uit 15 stappen bestond, en waarbij verschillende serum concentraties nodig waren [11].

Het grootste probleem bij het manueel berekenen van dosis aanpassingen aan de hand van dal concentraties is dat ervan uitgegaan wordt dat de patiënt reeds steady-state bereikt heeft. Hierdoor moet er gewacht worden tot ten vroegste dag 3 van de therapie. Deze meest recente guidelines adviseren echter om zo vroeg mogelijk aan monitoring te doen, bij voorkeur binnen de 24 tot 48 uur. Een van de grootste voordelen van de Bayesiaanse dosering, voorgesteld door de meest recente guidelines, is dat er geen steady-state vereist is om een vroege beoordeling te maken van de AUC-streefdoelen. Met deze bereken methode is er slechts één concentratie meting nodig, dewelke reeds kan gemeten worden nadat de eerste dosis werd toegediend. Zo kan de dosis veel sneller worden aangepast. De Bayesiaanse methode vereist wel specifieke software, maar is duidelijk sneller dan de hierboven vermelde 15-stap verkorte manuele methode. Hierbij dient wel als kanttekening te maken dat meten van verschillende concentratie levels (één kort na het einde van het infuus, en één aan het einde van het dosis interval) de voorkeur blijft hebben.

Het volgende 'probleem' dat zich stelt, is de wachttijd op de MIC bepaling. Dit duurt in de meeste centra ongeveer twee tot drie dagen. De AUC van vancomycine hangt uiteraard af van de bacterie die behandeld wordt. In de guidelines wordt uitdrukkelijk vermeld dat het belangrijk is om op de hoogte te zijn van de lokale en nationale vancomycine gevoeligheidspatronen voor MRSA. Wel wordt opgemerkt dat $\geq 90\%$ van *Staphylococcus aureus* isolaten een MIC hebben van minder dan 1 mg/L. Dit alles in beschouwing genomen, suggereert de richtlijn dat een geschikt level voor de AUC₂₄/MIC tussen de 400-600 mg x u/L moet zijn, én er aangenomen wordt dat de MIC 1 mg/L is wanneer de echte MIC nog niet gekend is [9].

De overschakeling van het meten van dal concentraties naar het meten van de AUC lijkt op het eerste zicht een uitdaging. Toch laten de guidelines wat ruimte voor flexibiliteit. Zo volstaat in plaats van twee concentratiebepalingen, zoals hierboven vermeld, een enkele concentratie voor de dosering berekening via de Bayesiaanse software. Zo wordt de workflow van het verplegend personeel ook niet door elkaar gehaald [12].

Een overzicht van de bestudeerde literatuur wordt weergegeven in Attachment 2. In de meest recente literatuur wordt duidelijk vancomycine monitoring op basis van AUC/MIC naar voren geschoven als de meest accurate methode om therapeutische doeltreffendheid te bekomen. Hier is echter nog niet zoveel ervaring mee en vereist meer gecompliceerde berekeningen en interpretatie. Deze aanpak vraagt een zorgvuldige multidisciplinaire aanpak en staat voorlopig nog in zijn kinderschoenen. Ook over de behandeling van ernstige MRSA infecties met vancomycine komen vragen aan bod. Mogelijks worden pathogenen met een hoge MIC waarden niet voldoende gedekt met gelimiteerde vancomycine dosages en zijn hiervoor andere antibiotica mogelijks meer geschikt.

In het artikel *'The dosing and monitoring of vancomycin: what is the best way forward? (Drennan et al.)* [13]' worden de verschillende modellen die gebruikt kunnen worden voor de schatting van de AUC in individuele patiënten beschreven. Er zijn verschillende methoden om de AUC te schatten. Verschillen in deze methoden compliceren de interpretatie van verschillende studies en de toepassing van TDM op individuele patiënten. Wanneer vancomycine voor de eerste keer wordt toegediend, komt de beste gok voor de AUC van een formule zoals die van Rodvold en Blum. Deze is gebaseerd op de creatineklaring, omdat de nierfunctie de belangrijkste determinant is van de klaring van vancomycine. Na de eerste dosis vancomycine zijn er verschillende methoden om de AUC in te schatten uit de gemeten vancomycine concentraties. Deze omvatten benaderingen op basis van dalconcentratie, tweepuntsmethoden, zoals die van Swchuk-Zakse-methode (oorspronkelijk beschreven voor gentamicine) en de Bayesiaanse methode met enkele of meerdere concentraties. De berekende AUC kan vergeleken worden met de beoogde AUC en de volgende dosis kan op die manier proportioneel worden ingeschat. De precisie van de geschatte AUC hangt af van de methode die gebruikt wordt. Over het algemeen gebruiken eenvoudigere doseringsmethoden minder of zelfs geen patiënt specifieke informatie (bijvoorbeeld een vaste dosis voor alle patiënten). Ze vereisen dan ook meer veronderstellingen dat een model dat meer patiënt specifieke informatie bevat, bijvoorbeeld dat de patiënt als 'gemiddeld' wordt beschouwd, en dat afwijkingen van de gemiddelde standaard klinisch onbelangrijk zijn. Een andere veronderstelling kan zijn dat de patiënt een stabiele nierfunctie heeft terwijl dit vaak niet gegarandeerd kan worden tijdens therapie. Wanneer patiënt specifieke factoren worden opgenomen in de AUC schattingen, zou dit een betere therapeutische werkzaamheid en verminderde toxiciteit tot gevolg moeten hebben. Het nadeel van het gebruik van meer complexe modellen is dat ze meer middelen nodig hebben op vlak van tijd, kosten, software en expertise.

De methode van dal spiegeling is aantrekkelijk door zijn eenvoud. Toch is het belangrijk in te zien dat dit enkel een schatting geeft van de AUC₂₄. Sommige personen met concentraties binnen het aanbevolen bereik van 15-20 mg/L hebben AUC's die veel hoger liggen dan 400 mg x u/L. Bovendien hebben velen met lagere dalconcentraties ook AUC's boven de 400 uur. Wanneer vancomycine gegeven wordt met intermitterende infusie, hebben patiënten met hoge vancomycine klaring een lagere dal concentratie voor een bepaalde AUC₂₄. Dit kan als gevolg hebben dat onnodige dosisverhogingen worden doorgevoerd om de target dal concentratie te bereiken. Verder zijn voor een gegeven dalconcentratie verschillende dosisintervallen geassocieerd met zeer uiteenlopende AUC's. Voor een persoon met een 'normale' halfwaardetijd van 6 uur, zal een 12-uursregime om een dalconcentratie van 15 mg/L te bereiken resulteren in een AUC₂₄ van 630 mg x u/L, vergeleken met 500 mg x u/L via een regime van 6 uur, en 370 mg x u/L via een continu infuus. Er is weinig bewijs dat de dal concentratie een nuttige voorspeller is van klinische resultaten, ondanks dat dit wel in de meeste richtlijnen als surrogaatmarker wordt voorgesteld. Het meest zorgwekkend is dat patiënten met dalconcentraties van 15-20 mg/L een verhoogde kans op nefrotoxiciteit hebben vergeleken met patiënten met lagere dalwaarden. De term dal concentratie houdt in dat het staal moet afgenomen worden vlak voor de toediening van de volgende dosis. In de praktijk gebeurt dit vaak met een grote variatie. Voor een geneesmiddel met een halfwaardetijd van ongeveer 6 uur, kan variabiliteit in de timing van bloedname bijdragen aan onnauwkeurigheid in de geschatte AUC als wordt aangenomen dat het staal een echte dal concentratie is.

In dit artikel wordt de methode van het Bayesiaanse model ook duidelijk naar voren geschoven. Deze softwareprogramma's maken gebruik van statistische modellen die 'eerdere' informatie over farmacokinetische parameters en hun verdeling in de populatie combineren met gemeten concentraties in een individu om zo aannemelijke waarden van parameters voor de patiënt, zoals de AUC₂₄, in te schatten. Op voorwaarde dat de gebruikte farmacokinetische populatiegegevens relevant zijn voor de patiënt, kunnen ze betrouwbare schattingen van AUC₂₄ maken met slechts één bloedmonster op een eenmalig tijdstip. De nadelen van deze methode zijn onder

meer de behoefte aan getrainde artsen en de kosten van de commerciële software. Populatie-farmacokinetische modellen voor vancomycine zijn extern gevalideerd voor gebruik in een verschillende patiënten populaties, waaronder algemene gehospitaliseerde patiënten, patiënten met kritieke ziekte en patiënten met obesitas. Een beperking van de Bayesiaanse software is dat het mogelijk niet geschikt is voor patiënten met een snel veranderende fysiologie en snel veranderende farmacokinetische parameters zoals klaring. Deze beperking geldt echter ook voor andere modellen. Vooruitgang in nieuwe modelstructuren, met de integratie van variabelen die voorspellend zijn voor veranderingen in fysiologie, alsook klaring van geneesmiddelen, zal waarschijnlijk de voorspellende prestaties verbeteren. Ondanks deze beperkingen bieden de huidige modellen een aanzienlijke verbetering ten opzichte van de dal concentratie gebaseerde monitoring en moeten ze worden aangemoedigd [13].

1.1.2.6. Conclusie

Twee guidelines, die van de IGGI en SA health, adviseren om voor TDM van vancomycine enkel dal spiegels te bepalen. UpToDate beveelt recent aan dat AUC/MIC monitoring voor ernstige MRSA infecties aangewezen is, maar nuanceert dit door te vermelden dat wanneer het onmogelijk is om de juiste gegevens hiervoor te verzamelen, en samenwerking met een ziekenhuisapotheker niet mogelijk is, er gekozen mag worden om te blijven werken met dal spiegeling. De recent verschenen review van de guidelines door ASHSP, IDSA, PIDS en SIDP bevelen AUC/MIC monitoring sterk aan, zeker voor ernstige MRSA infecties. Deze shift valt te verklaren door verschillende recente studies die aangetoond hebben dat er een significant risico op nefrotoxiciteit is wanneer er hogere vancomycine dal concentraties als target gebruikt worden. Uit dit onderzoek blijkt dat een werkzame AUC₂₄/MIC target van 400-600 mg x u/L bereikt kan worden met significant lagere dal concentraties dan voorheen aanbevolen. Om deze manier van monitoring te bewerkstelligen, dient er gebruik gemaakt te worden van Bayesiaanse software. In het kader van deze CAT werd de software van DoseMe® bestudeerd. Om deze methode toe te passen, zijn er verschillende patiëntengegevens nodig namelijk leeftijd, geslacht, gewicht, lengte, datum en tijdstip van dosage, dosis, infusie lengte, doseringsinterval, aantal dosissen, datum en tijdstip van staalname, serum concentratie en serum creatinine. In verschillende artikels werd aangehaald dat het voor veel ziekenhuizen nog niet mogelijk was om over te schakelen naar dit type monitoring gezien de complexiteit van benodigde gegevens en de grote kost van de software. Ook is er grondige opleiding van zowel de artsen als verpleegkundigen nodig om deze switch van TDM methode te bewerkstelligen. Na het afwegen van de voor- en nadelen, werd er in Heilig Hartziekenhuis Lier besloten om de richtlijnen van de IGGI en SA Health te volgen, en voorlopig te blijven bij het bepalen van dal concentraties. De evolutie naar AUC₂₄/MIC monitoring dient wel verder opgevolgd te worden in de toekomst.

1.1.3. Continu versus intermittent infuus vancomycine

1.1.3.1. IGGI

De IGGI guidelines doen aanbevelingen voor zowel intermittente toediening als toediening via continu infuus. Er wordt geen methode specifiek aanbevolen [6].

1.1.3.2. UpToDate

UpToDate beschrijft enkel intermittente toediening van vancomycine. Studies in verband met continue infusen hebben volgens UpToDate nog geen verbeterde outcome voor de patiënt aangetoond t.o.v. intermittente toediening. Wel kan een continu infuus geassocieerd zijn met een vermindering van het red man syndroom en een verminderde nefrotoxiciteit. Verdere studies moeten dit echter nog bewijzen [7].

1.1.3.3. Vancomycin dosing and monitoring in adults clinical guideline (government of South Australia, SA health)

De SA health guidelines verkiezen continu infuus voor de toediening van vancomycine bij patiënten die moeilijk aan de target range geraken via intermittente toediening. Het kan ook noodzakelijk zijn bij patiënten met verhoogde nierfunctie of bij obese patiënten om adequate bloedspiegels te bereiken. Het is momenteel nog onduidelijk of toediening van continue infusen ook geassocieerd is met een verminderde toxiciteit [8].

1.1.3.4. Therapeutic monitoring of vancomycin: A revised consensus guideline and review of 2 the American Society of Health-System Pharmacists (ASHSP), the Infectious Diseases Society of 3 America (IDSA), the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) and the Society of Infectious Diseases 4 Pharmacists (SIDP)

De gereviseerde consensus guideline en review van ASHSP, IDSA, PIDS en SIDP evalueerden toediening van vancomycine via continu infuus als een waardig alternatief voor toediening via intermitterend infuus met als voordeel gebruiksgemak, het feit dat de targetconcentratie sneller bereikt wordt, er minder variabiliteit is in serumconcentraties en het lager risico op nefrotoxiciteit. Meerdere vergelijkende studies werden uitgevoerd bij patiënten op intensieve zorgen. Gezien er bij toediening via continu infuus veel sneller efficiënte serum concentraties bekomen kunnen worden, kan er veel sneller correct behandeld worden in deze kritische populatie. Wel blijft het een uitdaging om incompatibiliteit met andere geneesmiddelen die toegediend worden via infusen te vermijden. Algemeen kan gesteld worden dat toediening via continu infuus een waardig alternatief is ten opzichte van de conventionele toediening, zeker wanneer op deze laatste manier de target niet bereikt kan worden [9].

1.1.3.5. Literatuur

Gezien er in de meest recente guidelines weinig te vinden valt over het gebruik van continu infuus werd de literatuur ook bestudeerd. In de IGGI wordt aanbevolen om ook voor neonaten toediening via continu infuus te bevoordelen. Ze adviseren hierbij een vast doseringsregime, onafhankelijk van de postmenstruele leeftijd (zie verder). In de literatuur is men echter nog niet volledig overtuigd van deze methode. Momenteel is er te weinig wetenschappelijke evidentie om deze toedieningsvorm in routine te gebruiken in deze populatie. In bepaalde klinische omstandigheden kan dit wel gerechtvaardigd zijn wanneer gedurende lange tijd hoge serum concentraties moeten bereikt worden of wanneer target concentraties niet gehaald kunnen worden. Er zijn meer studies nodig om veilig en efficiënte doseringsregimes vast te leggen voor neonaten [14].

1.1.3.6. Conclusie continu versus intermitterend infuus vancomycine

In Heilig Hartziekenhuis Lier gebeurt momenteel 41% van de vancomycine toedieningen via continu infuus. Het continu infuus wordt sterk aanbevolen gezien het gebruiksgemak. Hoewel niet alle guidelines zwart wit bewijs kunnen voorleggen dat toediening via continu infuus efficiënter én veiliger is, zijn er toch veel gestaafde argumenten om deze toedieningsvorm te verkiezen indien mogelijk. Voor pasgeborenen zal er, gezien het gebrek aan duidelijk bewijzende studies en vastgelegd doseerregimes, routinematig gekozen worden om vancomycine via intermitterend infuus toe te dienen.

1.1.4. Startdosissen vancomycine

1.1.4.1. IGGI

De IGGI beschrijft de standaard de startdosis voor intermitterende infusen en continue infusen per leeftijdscategorie.

A. Intermittent infuus

Voor zuigelingen, kinderen, adolescenten <15 jaar met normale nierfunctie (creatinine klaring > 130 ml/min).

- Oplaaddosis van 15 tot 20 mg/kg (traag infuus over 1 uur)
 - 20 mg/kg iv bij patiënten in een kritische toestand en/of met een ernstige infectie (infectieuze endocarditis, meningitis, septische arthritis, osteomyelitis, infecties in aanwezigheid van prothetisch materiaal of sepsis.)
 - 15 mg/kg IV bij andere patiënten
- Tweede dosis van 15 tot 20 mg/kg op dag 1, te starten 6 uur na de start van de eerste dosis
- Derde dosis van 15 tot 20 mg/kg op dag 1, onmiddellijk gevolgd door een eerste bloedname (dosereren met een interval van 6 uur)

Voor adolescenten van 15 jaar of ouder, en volwassenen met normale nierfunctie³(creatinine klaring > 130 ml/min).

- Oplaaddosis van 15 tot 20 mg/kg (traag infuus over 2 uur, cave red men syndroom)
- Tweede dosis van 15 mg/kg tot 20 mg/kg op dag 1, te starten 12 uur na de start van de eerste dosis
- Derde dosis op dag 2 van 15 mg/kg tot 20 mg/kg, onmiddellijk gevolgd door een eerste bloedname (doseran met een interval van 12uur)

Voor pasgeborenen (zie: Tabel 1):

Tabel 1: Standaard posologie van vancomycine voor pasgeborenen (bron: BVIKM)

POSTMENSTRUELE LEEFTIJD	POSTNATALE LEEFTIJD	HOEEVEELHEID PER DOSIS	INTERVAL TUSSEN DE DOSES
≤ 29 weken	0 tot 14 dagen	10 mg/kg iv	q18h
≤ 29 weken	> 14 dagen	10 mg/kg iv	q12h
30 tot 36 weken	0 tot 14 dagen	10 mg/kg iv	q12h
30 tot 36 weken	> 14 dagen	10 mg/kg iv	q8h
37 tot 44 weken	0 tot 7 dagen	10 mg/kg iv	q12h
37 tot 44 weken	> 7 dagen	10 mg/kg iv	q8h
≥ 45 weken	Alle leeftijden.	10 mg/kg iv	q6h

Voor dosering van vancomycine bij pasgeborenen worden bovendien volgende bijkomende aanbevelingen gegeven:

- Infusie over 60 minuten/dosis.
- Vancomycine mag niet intramusculair worden toegediend.
- In geval van meningitis moet de dosis worden verhoogd (15 mg/kg/dosis).
- Therapeutische monitoring van de serumconcentraties aangewezen.
- Om bij de pasgeborene permanent serumconcentraties te bekomen tussen 15 µg/mL en 20 µg/mL, wordt toediening via continu infuus meer en meer aanbevolen.
- Oplaaddosis van 15 mg/kg iv in 2 uur, gevolgd door 30 mg/kg/dag iv via continu infuus (onafhankelijk van de postmenstruele leeftijd).
- Om het risico voor afbraak van vancomycine te verhinderen (langdurig in oplossing gebracht), verdient het aanbeveling om de 8 uur de infusiespuit te vervangen.

In de IGGI fiche van de doseringen van vancomycine, wordt er geen aandacht besteed aan dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie. In de fiche over TDM van vancomycine wordt telkens wel vermeld dat de protocollen die opgesteld zijn enkel van toepassing zijn voor patiënten met een normale nierfunctie (creatinine klaring van meer dan 130 mL/min). Er worden geen bijkomende aanbevelingen gedaan welk protocol er moet gevolgd worden wanneer de patiënt niet aan deze voorwaarden voldoet. Ook voor hemodialyse patiënten worden er geen aanbevelingen gedaan [15].

B. Continu infuus

Voor zuigelingen, kinderen, adolescenten en volwassenen met een normale nierfunctie (creatinine klaring > 130 mL/min):

- Oplaaddosis van 25 tot 30 mg/kg IV.
 - 25 mg/kg IV bij patiënten in een kritische toestand en/of met een ernstige infectie (infectieuze endocarditis, meningitis, septische artritis, osteomyelitis, infecties in aanwezigheid van prothetisch materiaal of sepsis.)
 - 20 mg/kg IV bij andere patiënten.
- Onmiddellijk gevolgd (op dag 1) door een continu infuus met een dosis van 40 mg/kg/24u IV [15].

1.1.4.2. UpToDate

UpToDate beschrijft enkel gebruik van intermittente infusen. Hierbij wordt bij een normale nierfunctie een dosering van 15 tot 20 mg/kg voorgesteld elke 12 uur. Als ladingsdosis wordt aanbevolen een dosis van 20 tot 35

mg/kg te geven, waarbij 35 mg/kg verkozen wordt voor ernstig zieke patiënten. Voor patiënten met een gestoorde nierfunctie, wordt aanbevolen om de initiële dosering niet alleen te bepalen op basis van gewicht, maar ook op basis van de creatine klaring. Deze tabel wordt weergegeven in Attachment 3. Bij patiënten met een snelle klaring (bijvoorbeeld patiënten met brandwonden of jongere patiënten met normale nierfunctie) kan een toediening elke 8 uur nodig zijn om de target concentraties te bereiken. Voor patiënten met een gestoorde nierfunctie zijn dosis verminderingen en/of verlengde interval doseringen noodzakelijk. Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan over dosering bij kinderen of neonaten.

Voor intermittente hemodialyse patiënten wordt een opsplitsing gemaakt voor patiënten die vancomycine krijgen na dialyse en tijdens dialyse. Wanneer traditionele intermittente hemodialyse plaatsvindt wordt het volgende aanbevolen : voor patiënten die vancomycine toegediend krijgen na dialyse wordt een ladingsdosis van 25 mg/kg aanbevolen en een onderhoudsdosis van 10 mg/kg voor een dialysator met hoge permeabiliteit of 7,5 mg/kg voor een dialysator met lage permeabiliteit. Voor patiënten die vancomycine krijgen toegediend tijdens dialyse, hangt de aanpak eveneens af van de permeabiliteit. Bij een hoge permeabiliteit dient een oplaaddosis gegeven te worden van 35 mg/kg, gevolgd door een onderhoudsdosis van 10 tot 15 mg/kg. Bij een lage permeabiliteit een oplaaddosis van 30 mg/kg, gevolgd door een onderhoudsdosis van 7.5 tot 10 mg/kg. De onderhoudsdosis wordt vaak toegediend tijdens het laatste uur van de dialyse. In het typische driewekelijkse hemodialyse schema moeten dosissen van 25 procent meer gegeven worden om voldoende hoge concentraties te blijven hebben tot de volgende dialyse sessie. Intermitterende hemodialyse kan bovendien ook vaker (tot dagelijks) plaatsvinden. Gezien de verminderde tijd tot de volgende hemodialyse sessie (relatief t.o.v. traditionele intermittente dialyse en driewekelijkse hemodialyse), dient een lagere ladingsdosis van 20 mg/kg IV toegediend te worden. Onderhoudsdosissen kunnen tot 15 mg/kg gegeven worden binnen de laatste 60 tot 90 minuten van de dialyse sessie [7].

1.1.4.3. Vancomycin dosing and monitoring in adults clinical guideline (government of South Australia, SA health)

Ook de SA health guidelines adviseren een ladingsdosis op basis van gewicht van 25 mg/kg. Hogere dosissen kunnen gegeven worden bij kritisch zieke patiënten. De onderhoudsdosis dient 12 uur na de ladingsdosis gegeven te worden indien de creatinine klaring groter of gelijk is aan 40mL/min. Indien de creatinine klaring 20-39 mL/min is, dient er 24 uur gewacht te worden. Als de creatinine klaring lager is dan 20 mL/min is, moet de dal concentratie al 24 uur na toediening van de ladingsdosis bepaald worden. Er moet dan gewacht worden met de toediening van de volgende dosis tot een dal concentratie van minder dan 20 mg/L bereikt wordt. Voor de onderhoudsdosis stellen de SA-health guidelines bovendien ook aangepaste dosissen aan bij verminderde nierfunctie. De tabel wordt weergegeven in Attachment 4.

Obese patiënten hebben meer risico op subtherapeutische plasmaconcentraties en dus een slechtere klinische outcome. Deze patiënten hebben immers een groter distributievolume. Alsook kan proteïne binding anders zijn en zal de klaring van vancomycine groter zijn. De ladingsdosis is dezelfde als voor niet-obese patiënten. Meer frequent doseren, of doseren via een continu infuus wordt aanbevolen voor deze populatie. De aanbevolen onderhoudsdosis is variabel door de verschillende farmacokinetiek en vaak reeds bestaande slechte nierfunctie. TDM is dus uiterst belangrijk om de verdere dosering te bepalen.

Voor patiënten met een gewicht lager dan 50 kg wordt een onderhoudsdosis van 20 mg/kg om de 12 uur voorgesteld. Deze dosis dient volgens de SA guidelines ook aangepast worden bij afwijkende nierfunctie. Een ladingsdosis van minder dan 25 mg/kg en minder frequent doseren wordt ook aangeraden bij deze patiënten. Ook hier is TDM belangrijk voor de verdere dosering.

De dosering van vancomycine bij volwassenen die intermitterende hemodialyse ondergaan is uitdagend vanwege verschillende redenen: een verlengde distributiefase, een redistributiefase en reboundeffect na voltooiing van hemodialyse, het gewicht van de patiënt en de resterende nierfunctie en de niet-renale klaring. De dialysefrequentie beïnvloedt ook onderhoudsdosering. De ladingsdosis is onafhankelijk van de nierfunctie en moet gebaseerd zijn op werkelijke lichaamsgewicht [8].

1.1.4.4. Therapeutic monitoring of vancomycin: A revised consensus guideline and review of 2 the American Society of Health-System Pharmacists (ASHSP), the Infectious Diseases Society of 3 America (IDSA), the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) and the Society of Infectious Diseases 4 Pharmacists (SIDP)

Voor de meeste patiënten met normale nierfunctie wordt een dosis van 15 tot 20 mg/kg voorgesteld wanneer vancomycine via een intermitterend infuus wordt toegediend. Voor patiënten met ernstige MRSA infecties wordt een ladingsdosis van 20 tot 35 mg/kg aanbevolen wanneer vancomycine toegediend wordt via intermitterende infusen. Bij toediening via een continu infuus wordt voor kritisch zieke patiënten een ladingsdosis van 15 tot 20 mg/kg voorgesteld, gevolgd door een onderhoudsdosis van 30 tot 40 mg/kg (soms zelfs tot 60 mg/kg) om zo een target concentratie van 25 tot 30 mg/L te bekomen. Voor obese patiënten wordt een ladingsdosis van 20 tot 25 mg/kg voorgesteld, gebaseerd op het actuele gewicht van de patiënt. Deze ladingsdosis mag niet groter zijn dan 3 g. Onderhoudsdosissen mogen niet groter zijn dan 4,5 g per dag, afhankelijk van de nierfunctie. Voor patiënten op niervervangende therapie worden afhankelijk van de permeabiliteit van het dialyse toestel en de timing van toediening volgende aanbevelingen gedaan, zie Tabel 2.

Tabel 2: Ladingsdosissen bij intermitterende hemodialyse

Timing and Dialyzer Permeability	Vancomycin Dose, mg/kg ^a	Timing and Dialyzer Permeability	Vancomycin Dose, mg/kg ^a
After dialysis ends		Intradialytic	
Low permeability	Loading: 25 Maint.: 7.5 ^b	Low permeability	Loading: 30 Maint.: 7.5-10 ^b
High permeability	Loading: 25 Maint.: 10 ^b	High permeability	Loading: 35 Maint.: 10-15 ^b

Voor neonaten varieert de dosering van 10 tot 20 mg/kg, elke 8 tot 48 uur, afhankelijk van de post-menstruele leeftijd, het gewicht, leeftijd en de serumcreatinine. Er worden geen eenduidige doseerschema's weergegeven. In de algemene richtlijnen voor de TDM van vancomycine wordt vermeld dat het geven van een ladingsdosis voor de pediatrie populatie onvoldoende onderbouwd is. Hiervoor zijn verdere studies nodig, dit wordt voorlopig nog niet aanbevolen.

Verschillende populaties worden nog meer in detail beschrijven, hiervoor wordt naar de guideline zelf verwezen [9].

1.1.4.5. Conclusie startdosissen vancomycine

Alle guidelines baseren de initiële, en daaropvolgende onderhoudsdosis op basis van het gewicht van de patiënt. Deze voorgestelde onderhoudsdosissen bij patiënten met een normale nierfunctie komen redelijk goed overeen met elkaar. De ladingsdosissen zijn wel uiteenlopend. UpToDate en de SA health guidelines vermelden hogere ladingsdosissen (20 tot 35 mg/kg en 25 mg/kg) voor intermitterende doseringen ten opzichte van de IGGI. De ASHSP, IDSA, PIDS en SIDP guidelines vermelden ook wel de ladingsdosis van 15 mg/kg voor de meeste patiënten met normale nierfunctie. Voor patiënten met ernstige MRSA infecties wordt wel een hogere ladingsdosis van 20 tot 35 mg/kg aanbevolen. In Heilig Hartziekenhuis Lier besluiten we om de richtlijnen van de IGGI te volgen waarbij vermeld wordt om de hogere ladingsdosis van 20 mg/kg te volgen bij patiënten in een kritische toestand en/of met een ernstige infectie. Voor de oplaaddosis bij continue infusen volgen we eveneens op de richtlijnen van de IGGI. Voor de onderhoudsdosis baseren UpToDate en de SA health guidelines zich, naast het gewicht van de patiënt, ook op de creatinineklaring van de patiënt. In de gereviseerde consensus guideline en review van ASHSP, IDSA, PIDS en SIDP wordt dit niet specifiek beschreven. In de IGGI wordt wel vermeld dat het protocol voor TDM moet aangepast worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Dit wordt echter niet verder gespecificeerd. Bovendien kunnen afhankelijk van de populatie meer specifieke doseeradviezen gevolgd (vb. bij diverse soorten niervervangende therapieën) worden, dit wordt in verschillende guidelines aangegeven en wordt uitvoerig beschreven in de gereviseerde consensus guideline en review van ASHSP, IDSA, PIDS en SIDP. In Heilig Hartziekenhuis Lier streven we ernaar om een algemene richtlijn uit te schrijven die passend is voor de meeste

populaties. Voor meer specifieke casussen kan gegrepen worden naar de meer specifiek uitgeschreven richtlijnen. Er werd gekozen om de doseeradviezen voor onderhoudsdosissen van de IGGI over te nemen, in combinatie met een aangepast doseerschema voor de onderhoudsdosis van vancomycine (intermittente toediening) bij patiënten met verminderde nierfuncties. Hiervoor wordt verwezen naar de tabel van de SA health guidelines. De IGGI vermeldt geen specifieke dosage voor patiënten op hemodialyse. Hier kwamen de guidelines van UpToDate en de richtlijnen van de ASHSP, IDSA, PIDS en SIDP grotendeels overeen. We besloten een combinatie van deze laatste guidelines te volgen.

1.1.5. Maximale dosissen vancomycine

1.1.5.1. IGGI

De maximale dosis wordt nergens beschreven, de grootte van de dosis wordt bepaald door de beoogde (dal)serumconcentratie en de resultaten van de therapeutische monitoring. Aanpassingen in functie van de nierfunctie wordt eveneens niet vermeld in de IGGI [15] .

1.1.5.2. UpToDate

UpToDate beschrijft een maximale dosis van 2 g, tenzij er serumconcentraties gemeten worden die onder de target liggen [7].

1.1.5.3. Vancomycin dosing and monitoring in adults clinical guideline (government of South Australia, SA health)

SA health beschrijft een maximale dosis van 3 g als de creatinineklaring groter is dan 60 mL/min of 2,5 g als de klaring lager is [8].

1.1.5.4. Therapeutic monitoring of vancomycin: A revised consensus guideline and review of 2 the American Society of Health-System Pharmacists (ASHSP), the Infectious Diseases Society of 3 America (IDSA), the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) and the Society of Infectious Diseases 4 Pharmacists (SIDP)

De gereviseerde consensus guideline en review van ASHSP, IDSA, PIDS en SIDP beschrijft enkel een maximale dosis voor obese patiënten. De maximale ladingsdosis bedraagt 3 g, de maximale onderhoudsdosis 4,5 g [9].

1.1.5.5. Conclusie maximale dosissen vancomycine

In Heilig Hartziekenhuis Lier werd besloten om de grootte van de dosis te laten leiden door de resultaten van de TDM. De absoluut maximele ladingsdosis wordt vastgelegd op 3 g, de absoluut maximale onderhoudsdosis op 4,5 g. Dit geldt voornamelijk voor obese patiënten en volgt de richtlijnen van de ASHSP, IDSA, PIDS en SIDP.

1.1.6. Timing TDM vancomycine

1.1.6.1. IGGI

A. Intermittente toediening van vancomycine

Voor adolescenten (>15 jaar) en volwassenen met normale nierfunctie wordt het volgende geadviseerd:

- Eerste bloedafname: 24 uur na de start van de oplaaddosis (dag 2 van de behandeling), onmiddellijk gevolgd door een derde dosis.
- Tweede bloedafname (op dag 3 van de behandeling, 48 uur na de start van oplaaddosis), onmiddellijk gevolgd door een vijfde dosis.
- Eens de gewenste dal serumconcentratie is bereikt, volstaat, bij hemodynamisch stabiele patiënten, een controle om de 2 dagen. Wordt de gewenste dal serumconcentratie niet bereikt of gaat het om een hemodynamisch instabiele patiënt, dan is dagelijkse controle aangewezen.

Voor zuigelingen, kinderen en adolescenten (≤ 15 jaar) met normale nierfunctie wordt onderstaande geadviseerd:

- Eerste bloedname 12 uur na de start van de oplaaddosis, onmiddellijk gevolgd door de derde dosis
- Tweede bloedname voor het toedienen van de vijfde dosis en telkens voor elke nieuwe dosis zolang de gewenste dal serumconcentratie niet is bereikt.
- Zodra de gewenste dal serumconcentratie is bereikt kan monitoring gebeuren op basis van de creatinine serumconcentratie (2 bepalingen per week). De dal serumconcentratie van vancomycine moet dan nog 1 maal per week gemeten worden (of opnieuw bepaald worden wanneer de creatinine serumconcentratie $> 1,5$ mg/dL bij patiënten > 10 jaar, $> 1,2$ mg/dL bij patiënten van 5 tot 10 jaar en > 1 mg/dL bij patiënten < 5 jaar).

De bloednames mogen niet gebeuren via de katheter die gebruikt wordt om vancomycine toe te dienen. Bij toediening via intermitterend infuus moeten de bloednames onmiddellijk gebeuren voor het toedienen van een nieuwe dosis [6].

B. Continue toediening van vancomycine

Voor zuigelingen, kinderen, adolescenten en volwassenen wordt onderstaande geadviseerd:

- Eerste bloedafname: 24 uur na het starten van de oplaaddosis
- Nieuwe bloedname op dag 3, daarna om de 3 dagen bij hemodynamisch stabiele patiënten en frequenter bij andere patiënten (dagelijks indien nodig).

De bloednames mogen niet gebeuren via de katheter die gebruikt wordt om vancomycine toe te dienen. Bij toediening via continu infuus kan de bloedname na het bereiken van steady-state op elk moment gebeuren

Voor pasgeborenen wordt het toedienen van vancomycine via continu infuus meer en meer aanbevolen. Voor deze populatie wordt echter geen specifiek protocol beschreven.

Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan voor dialysepatiënten [6].

1.1.6.2. UpToDate

UpToDate beschrijft, zoals hierboven reeds vermeld, enkel een protocol voor intermitterende toedieningen van vancomycine. Bij een stabiele nierfunctie (en in afwezigheid van significante nierziekte) dient de steady-state vancomycine dal concentratie bepaald te worden voor de toediening van de vierde dosis (na de initiële dosis, of na aanpassing van dosis), binnen de 30 minuten voor de nieuwe infusie. Bij een onstabiele nierfunctie kan de 'timed spot' (niet-steady-state) serum concentratie gemeten worden. Deze strategie staat ook bekend als 'doserend per niveau'. De timing van de spotconcentratie moet bepaald worden door de richting en de snelheid van de verandering in nierfunctie (weergegeven door serum creatinine). Dit mag wel de geschatte halfwaardetijd van de vorige dosis niet overschrijden. De bepaling van de dal concentratie wordt dan herhaald totdat de nierfunctie stabiel is en een regelmatig doseringsinterval kan worden vastgesteld.

Voor patiënten op hemodialyse, wordt aanbevolen om de serum concentratie te monitoren voor de twee dialyse sessies na de eerste berekende onderhoudsdosis. Hierna moet er tenminste wekelijks gespiegeld worden [7].

1.1.6.3. Vancomycin dosing and monitoring in adults clinical guideline (government of South Australia, SA health)

Bij patiënten met een normale nierfunctie waarbij vancomycine toegediend wordt via continu infuus, moet er gemonitord worden net voor (binnen het uur) de toediening van de vierde dosis (inclusief de ladingsdosis), of op dag drie indien dit vroeger valt. Bij patiënten met een creatinine klaring tussen 20-39 mL/min moet vroeger gemonitord worden, namelijk voor de derde dosis (inclusief de ladingsdosis). Wanneer er veranderingen optreden in de nierfunctie is het noodzaak om vroeger en frequenter gemonitord te worden. Patiënten met een

creatinine klaring van minder dan 20 mL/min moeten reeds gemonitord worden 24u na toediening ladingsdosis. TDM dal spiegels dienen vervolgens elke drie dagen herhaald te worden tot de spiegels stabiel zijn binnen de therapeutische range. Daarna wordt TDM minimaal één keer per week aanbevolen.

Creatinine levels moeten dagelijks gecontroleerd worden gedurende de eerste twee tot drie dagen van de therapie, zelfs al zijn ze binnen normale range. Daarna moet het twee keer per week bepaald worden. Wanneer de nierfunctie onstabiel is wordt het uitvoeren van TDM dagelijks aanbevolen.

Wanneer er vancomycine toegediend wordt via een continu infuus wordt bij patiënten met normale nierfunctie de steady-state concentratie na 36-48 uur bereikt. Het voordeel van toediening via continu infuus is dat serum concentraties op elk moment van de dag kunnen gemeten worden zodra de steady-state bereikt is. Bij sommige instabiele patiënten wordt de steady-state mogelijks niet bereikt. Best wordt bij deze patiënten reeds een concentratie bepaling gedaan na 16 uur om zo mogelijke sub therapeutische levels sneller op te pikken. Plasmaconcentraties moeten elke twee tot drie dagen gecontroleerd worden. Wanneer de nierfunctie onstabiel is dient dit vaker te gebeuren (bijvoorbeeld bij patiënten op intensieve zorgen).

Bij hemodialyse patiënten wordt in de meeste situaties de plasma spiegeling gedaan worden in het begin van elke hemodialyse sessie om zo verdere dosering te leiden. Indien de meting toch gedaan wordt na de dialyse, dient er tenminste 4 uur gewacht te worden na het einde van de dialyse om zo weefsel re-distributie een kans te geven [16].

1.1.6.4. Therapeutic monitoring of vancomycin: A revised consensus guideline and review of 2 the American Society of Health-System Pharmacists (ASHSP), the Infectious Diseases Society of 3 America (IDSA), the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) and the Society of Infectious Diseases 4 Pharmacists (SIDP)

In eerdere richtlijnen, waarbij monitoring via dal spiegels de norm was, werd TMD voorafgaand aan de vierde dosis aanbevolen. In deze huidige richtlijn wordt echter monitoring via AUC/MIC bepaling naar voren geschoven (zie verder). Het voordeel van deze methode is dat AUC targets reeds gehaald kunnen worden in een vroeg stadium van de therapie. Dit is cruciaal om het doseerschema zo snel mogelijk aan te passen om een zo goed mogelijke therapeutische respons te kunnen bekomen. TDM gebeurt daarom idealiter voor de eerste 24 tot 48 uur. Hierbij worden idealiter twee serum concentraties bepaald, nabij steady-state, waarvan één postdistributieve piek concentratie één tot twee uur na infusie en één dal concentratie aan het einde van het doseringsinterval. Wanneer dit niet mogelijk is, volstaat het mogelijks om enkel een dal concentratie te bepalen. Er is echter nog onvoldoende data die bewijst dat deze methode toegepast kan worden op alle populaties [9].

1.1.6.5. Conclusie timing TDM vancomycine

A. Intermittente toediening van vancomycine

Voor dal spiegeling wordt standaard in de meeste richtlijnen voor intermittente toediening bij volwassenen aanbevolen om de eerste bloedname te doen voor toediening van de vierde dosis (inclusief ladingsdosis), binnen de 30 minuten. Enkel de IGGI wijkt hiervan af. Hier wordt een eerste bloedname voor de derde dosis aanbevolen. De tweede spiegeling dient vervolgens te gebeuren voor de toediening van de vijfde dosis. De SA health guidelines en UpToDate vermelden echter dat bij wisselende of slechte nierfunctie, spiegeling best al na toediening van de derde dosis dient te gebeuren om zo sneller te kunnen ingrijpen bij onverwachte spiegels. De richtlijnen van de ASHSP, IDSA, PIDS en SIDP hameren ook op het belang van het tijdig aanpassen van dosissen, hoewel dit bij monitoring via dal spiegels moeilijker ligt gezien de steady-state mogelijks nog niet bereikt is. Voor zuigelingen, kinderen en adolescenten onder de 15 jaar met normale nierfunctie wordt aanbevolen door de IGGI om de eerste bloedname 12 uur na de start van de oplaaddosis te doen, onmiddellijk gevolgd door de derde dosis. De tweede bloedname voor het toedienen van de vijfde dosis en telkens voor elke nieuwe dosis zolang de gewenste dal serumconcentratie niet is bereikt. Andere guidelines maken qua timing van spiegeling geen duidelijk onderscheid tussen volwassenen en kinderen. In Heilig Hartziekenhuis Lier werd ook hier gekozen om de IGGI richtlijnen te volgen. Wanneer er een dosisaanpassing later in de therapie wordt doorgevoerd, wordt geadviseerd om bij intermittente toediening van vancomycine te spiegelen voor toediening van de derde dosis na aanpassing (na 36 uur). Voor hemodialyse patiënten worden de adviezen van de SA health guidelines gevolgd.

B. Continue toediening van vancomycine

Voor dal spiegeling bij continue toediening adviseert de IGGI om te spiegelen 24 uur na toediening van de ladingsdosis. Hierna dient gespiegeld te worden op dag 3. Vervolgens wordt aanbevolen te spiegelen om de drie dagen bij hemodynamisch stabiele patiënten, bij andere patiënten frequenter (indien nodig zelfs dagelijks). UpToDate heeft geen aanbevelingen voor continue toediening, SA health beveelt aan om te spiegelen na 16 uur om sub therapeutische spiegels sneller op te pikken. De richtlijnen van de ASHSP, IDSA, PIDS en SIDP hameren ook op het belang van het tijdig aanpassen van dosissen, hoewel dit bij monitoring via dal spiegels moeilijker ligt gezien de steady-state mogelijks nog niet bereikt is. Ook hier werd gekozen om de IGGI richtlijnen te volgen en de eerste maal te spiegelen 24 uur na de ladingsdosis. Nadat de juiste serum spiegels bekomen zijn, raadt de IGGI aan om te spiegelen om de drie dagen bij hemodynamisch stabiele patiënten. Bij hemodynamisch onstabiele patiënten dient dit frequenter te gebeuren. Er zijn geen duidelijke guidelines over wanneer er opnieuw gespiegeld moet worden nadat de dosis aanpast werd op basis van de bekomen serumconcentraties. We stellen in Heilig Hartziekenhuis Lier voor om dit na 24 uur te doen, zoals ook aanbevolen na de toediening van de eerste dosis.

1.1.7. Target waarden vancomycine

1.1.7.1. IGGI

Voor intermittente toediening van vancomycine:

- Dal serumconcentratie van 15 tot 20 µg/mL bij kritisch zieke patiënten en patiënten met ernstige infecties.
- Dal serumconcentratie van 10 tot 15 µg/mL bij andere patiënten.

Voor continue toediening van vancomycine:

- Serumconcentratie van 25 tot 35 µg/mL bij kritisch zieke patiënten en patiënten met ernstige infectie.
- Serumconcentratie van 20 tot 25 µg/mL bij andere patiënten [6].

1.1.7.2. UpToDate

Voor intermittente toediening van vancomycine:

- Dal serumconcentratie van 15 tot 20 µg/mL bij patiënten met ernstige infecties.
- Dal serumconcentratie van 10 tot 15 µg/mL bij patiënten met minder ernstige infecties én normale nierfunctie .

Voor AUC₂₄/MIC monitoring:

- AUC₂₄/MIC ratio van 400 tot 400 mg x U/ L (veronderstellend dat de MIC 1 mg/L is) [7].

1.1.7.3. Vancomycin dosing and monitoring in adults clinical guideline (government of South Australia, SA health)

Voor intermittente toediening van vancomycine:

- Dal serumconcentratie van 15-20 mg/mL.

Voor continue toediening van vancomycine:

- Serumconcentratie van 20-25 mg/mL bij steady state.

Door het relatief grote moleculairgewicht van vancomycine is de penetratie in het cerebrospinaal vocht via de IV-toediening variabel en afhankelijk van de graad van inflammatie. Afhankelijk van de gemeten MIC van het

betrokken pathogeen, kan gekozen worden voor hogere targets van 20-25 mg/L om op die manier voldoende hoge concentraties in het centrale zenuwstelsel te verkrijgen [16].

1.1.7.4. Therapeutic monitoring of vancomycin: A revised consensus guideline and review of 2 the American Society of Health-System Pharmacists (ASHSP), the Infectious Diseases Society of 3 America (IDSA), the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) and the Society of Infectious Diseases 4 Pharmacists (SIDP)

Voor AUC₂₄/MIC monitoring:

- AUC₂₄/MIC ratio van 400 tot 600 mg x u/L (veronderstellend dat de MIC 1 mg/L is)

Voor infecties met non- *Staphylococcus aureus* organismen is er weinig data beschikbaar over de gewenste target waarde. Men veronderstelt dat minder ernstige kiemen, zoals coagulase negatieve Stafylokokken, zeker gedekt zullen zijn wanneer bovengenoemde targetconcentraties bereikt worden [9].

1.1.7.5. Conclusie target waarden vancomycine

De targetwaarden van de bestudeerde richtlijnen komen goed overeen. Voor TDM op basis van monitoren van dal spiegels wordt in zowel de IGGI guidelines als UpToDate op dezelfde manier een onderscheid gemaakt tussen ernstige en minder ernstige infecties. Dit doen de SA guidelines niet. In Heilig Hartziekenhuis Lier hebben we ervoor gekozen om dit wel te doen, en de richtlijnen van de IGGI en UpToDate te volgen.

1.1.8. Interpretatie bekomen serumconcentraties vancomycine

1.1.8.1. IGGI

De IGGI geeft geen aanbevelingen over de interpretatie van de bekomen serumwaarden [6].

1.1.8.2. UpToDate

De bekomen dal serumconcentraties worden gebruikt om eventuele dosisaanpassingen in te voeren.

- Dal concentratie valt onder de target range:
 - Verhoging van de dosis is noodzakelijk. Aanpassing van de totale dagdosis (zonder aanpassing van het doseringsinterval) zal resulteren in een evenredige verandering in de dal concentratie.
 - Aanpassing van het doseringsinterval leidt daarentegen niet tot een evenredige verandering van de dal concentratie. Het voorspelde effect van dergelijke aanpassingen vereist meer gecompliceerde berekeningen.
- Dal serumconcentratie valt boven de target range:
 - Voor dal concentraties meer dan 5 µg/mL boven de target range: stoppen met het toedienen van volgende dosissen. Dagelijkse monitoring is noodzakelijk tot de dal concentratie terug normaal is. Hierna kan terug een dosisregime worden opgesteld volgens bovenstaande principes.
 - Voor dal concentraties minder dan 5 µg/mL boven de target range: verlaging van de dosis is noodzakelijk. Aanpassing van de totale dagdosis zal resulteren in een evenredige verandering in de dal concentratie.

Na de dosisaanpassing dient de dal serumconcentratie opnieuw gemeten te worden voor de vierde dosis na de aanpassing (in het geval van een stabiele nierfunctie).

UpToDate voorziet ook een tabel (zie Attachment 5) waar op basis van de bekomen serum concentratie, type infectie, nierfunctie en gewicht een aanbeveling voor dosisaanpassing wordt gedaan.

Wanneer er gemonitord wordt met behulp van AUC₂₄/MIC metingen, wordt het gebruik van een AUC calculator aanbevolen om een geïndividualiseerd doseringsregime te berekenen. Deze calculator kan gebaseerd zijn op Bayesiaanse software of niet-Bayesiaanse software. Ook kan er gebruikt worden gemaakt van eerste-order farmacokinetische vergelijkingen [7].

1.1.8.3. Vancomycin dosing and monitoring in adults clinical guideline (government of South Australia, SA health)

De 'Vancomycin Dosing, Administration & Monitoring Guidelines for Adults' aanbevelingen hameren op het feit dat er eerst moet geoordeeld worden of de bekomen dal spiegel wel degelijk kan en juist is. Daarna kunnen dosis aanpassingen gemakkelijk gebeuren met behulp van het lineariteitsprincipe. Volgende formule kan gebruikt worden:

Nieuwe dosis vancomycine/12 uur interval = (target concentratie)/(gemeten concentratie) x dosis/12 uur interval

De SA health guidelines voorzien een tabel waarin op basis van de bekomen serumconcentratie, gewicht en serumcreatinine, een advies geformuleerd wordt over hoe de dosis moet worden aangepast. Deze tabel is terug te vinden in Attachment 6 [16].

1.1.8.4. Therapeutic monitoring of vancomycin: A revised consensus guideline and review of 2 the American Society of Health-System Pharmacists (ASHSP), the Infectious Diseases Society of 3 America (IDSA), the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) and the Society of Infectious Diseases 4 Pharmacists (SIDP)

De voorkeur gaat uit naar Bayesiaanse dosering. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een softwareprogramma met een goed ontwikkeld vancomycine populatie model. Samen met de patiënt-specifieke gegevens (leeftijd, geslacht, lengte, gewicht ...), informatie over dosering, gegevens over de nierfunctie van de patiënt en de bekomen serum concentraties, wordt het juiste doseringsregime bepaald. Als alternatief kan de AUC nauwkeurig worden geschat op basis van de verzameling van 2 getimede steady-state serum-vancomycineconcentraties en het gebruik van eerste-orde PK-vergelijkingen. Het voordeel van deze laatste methode is dat deze eenvoudiger is en minder assumpties maakt dan de Bayesiaanse benadering. De dosisaanpassingen kunnen hier ook proportioneel gemaakt worden aan de bekomen serumconcentraties, hetgeen meer vertrouwd is bij de clinici. Het nadeel van deze methode is dat er enkel een momentopname gemaakt wordt van het moment van staalname. Er zal dus geen rekening gehouden worden met fysiologische veranderingen die mogelijk tijdens of staalname plaatsvinden, zoals nierfunctiestoornissen. Ook is het erg moeilijk om de AUC₂₄ te schatten met deze methode wanneer de patiënten verschillende doseringsregimes krijgen op een dag. Hoewel er verschillende nadelen aan deze methode verbonden zijn, wordt dit toch sterker aanbevolen dan monitoring aan de hand van enkel dal serumconcentraties. Verschillende studies toonden een verbeterde veiligheid aan ten opzichte van deze laatste methode [9].

1.1.8.5. Conclusie interpretatie bekomen serumconcentraties vancomycine

Gezien we ervoor gekozen hebben om te blijven monitoren met behulp van dal spiegeling, implementeren we enkel interpretatieregels voor deze methode. Vooraleerst er nagedacht moet worden over dosisaanpassingen, moet altijd eerst geoordeeld worden of de gemeten serumconcentratie juist kan zijn. Zo kan een vals fors verhoogde spiegel te wijten zijn aan bloedafname via de katheter waarlangs vancomycine gegeven wordt. Bij twijfel dient de serum concentratie opnieuw bepaald te worden. De IGGI en de richtlijnen van de ASHSP, IDSA, PIDS en SIDP geven geen aanbevelingen over hoe deze resultaten geïnterpreteerd moeten worden. De SA health en UpToDate guidelines adviseren om via het lineariteitsprincipe de dosis aan te passen aan de hand van de bekomen serumconcentraties. Het aanpassen van het interval wordt minder aanbevolen gezien het effect op de serumconcentratie niet gemakkelijk voorspelbaar is. Enkel wanneer patiënten vancomycine snel zouden klaren, en het niet lukt om met dosisaanpassingen de targets te halen, kan er geprobeerd worden om het interval te verkorten. We besluiten het protocol van de UpToDate over te nemen en te werken met verschillen van minder of meer dan 5 mg/L boven de target range.

1.2 TDM aminoglycosides

In Attachment 7 wordt een overzicht gegeven van de meest recente literatuur van de aminoglycosiden. Uit de meest recente literatuur blijkt dat TDM nog steeds onontbeerlijk is voor aminoglycosiden. Dit moet echter wel op de juiste manier uitgevoerd worden. Het afnemen van serumstalen dient correct te gebeuren, met de nodige aandacht voor de juiste timing. Het tijdstip van staalafname dient ook nauwkeurig geregistreerd te worden aangezien de interpretatie hier sterk van afhangt. Kritisch zieke patiënten zijn meer vatbaar voor het ontwikkelen van acute nierziekte. Deze populatie moet nauwkeurig gemonitord worden, zowel op basis van het meten van serumconcentraties, als het opvolgen van de nierfunctie. Frequentie monitoring bij niet-kritiek zieke patiënten met normale nierfunctie is minder genoodzaakt. Wel dienen deze patiënten tijdens de therapie opgevolgd worden op basis van hun nierfunctie. Populaties zoals neonaten, pediatrie patiënten, kankerpatiënten, patiënten met brandwonden enzoverder hebben nood aan extra aandacht omwille van sterk gewijzigde farmacokinetische parameters. Het opzetten van een controlesysteem is minstens zo belangrijk als het monitoren van plasmaconcentraties. Artsen moeten begeleid worden bij de interpretatie van de bekomen waarden. Dit is een extra motivatie om het huidige systeem van rapporteren in het H. hartziekenhuis aan te pakken. Toekomstgericht werkt men aan nieuwe revolutionaire systemen om de monitoring van aminoglycosiden nog meer nauwkeurig en snel te maken. Ook het harmoniseren van monitoring binnen de verschillende laboratoria zal bijdragen tot een meer efficiënte en veilige therapie voor de patiënt.

1.2.1 Gentamicine

Enkel de meest recente guidelines werden bestuurd. Gezien gentamicine in Heilig Hartziekenhuis Lier voornamelijk gebruikt wordt in kader van endocarditis, zal enkel deze indicatie aan bod komen in de bespreking van de guidelines. In de samenvattende tabel in Attachment 8 wordt wel een breder overzicht gegeven. Voor andere indicaties wordt naar hier verwezen en naar de specifieke guidelines.

1.2.1.1 Indicaties voor monitoring gentamicine

1.2.1.1.1 IGGI

Indicaties voor monitoring worden in de IGGI als volgt opgesteld:

- Duur van de behandeling met aminoglycosiden > 3 dagen (2 dagen bij pasgeborenen).
- Verminderde of instabiele nierfunctie (de toename van de serumspiegels, zelfs wanneer die onder een acceptabel niveau blijven, kan een indicatie zijn van een insidieus verslechterende nierfunctie).
- Toegenomen distributievolume (patiënten met ernstige brandwonden, levercirrose met ascites, sepsische shock met capillair lek Syndroom, ...).
- Verhoogd risico op toxiciteit (behandeling met een aminoglycoside in combinatie met andere nefro- of ototoxische geneesmiddelen zoals ciclosporine, aminoglycosiden, amphotericine B ...) [17].

1.2.1.1.2 UpToDate

Indicaties voor monitoring worden in de UpToDate guidelines als volgt opgesteld:

- Wanneer de duur van therapie niet langer verwacht wordt dan 3 dagen is monitoring van de serumconcentraties niet noodzakelijk bij patiënten met een normale nierfunctie (hoewel toch aangeraden).
- Serumconcentraties moeten gemeten worden bij verandering in nierfunctie en wanneer de duur van therapie meer dan 7 dagen zal zijn [18].

1.2.1.1.3 Revue Médicale Suisse (Zwitserland)

Er worden geen aanbevelingen gedaan over de indicaties voor TDM [19].

1.2.1.1.4 Aminoglycoside dosing and monitoring recommendations (University of California, San Francisco)

Patiënten waarbij verwacht wordt dat de therapie met aminoglycosiden meer dan 3 dagen gegeven zal worden moeten gemonitord worden [20].

1.2.1.1.5 Aminoglycosides dosing in adults (Department of Health, Queensland Health)

De Queensland Health guidelines adviseren het volgende:

- Monitoring is niet noodzakelijk bij niet-kritisch zieke patiënten met normale nierfunctie die een empirische behandeling krijgen en waarbij de duur van therapie niet langer verwacht wordt dan drie dagen.
- Wel aanbevolen bij gerichte therapie wanneer dit verwacht wordt meer dan 48 uur gegeven te worden.
- Bij slechte nierfunctie kan monitoren overwogen worden bij empirische therapie.

Volgende patiënten kunnen een veranderde farmacokinetiek hebben (gestegen klaring, veranderde distributie). Aangepaste dosissen kunnen noodzakelijk zijn. Frequent monitoren is bij deze populaties noodzakelijk [21].

- Kritisch zieke patiënten met ernstige sepsis of septische shock
- Patiënten die niervervangende therapie krijgen
- Patiënten met ernstige brandwonden
- Patiënten met mucoviscidose
- Zwangere patiënten
- Patiënten met ascites
- Morbide obese patiënten

1.2.1.1.6 Aminoglycosides dosing and monitoring guidelines (Comité de gérance des antimicrobiens, France)

De richtlijnen van Comité de gérance des antimicrobiens lijsten de indicaties voor TDM als volgt op:

- Behandeling duurt meer dan 3 tot 5 dagen (2 dagen voor pasgeborenen).
- Leeftijd van 65 jaar of meer.
- Verminderde nierfunctie (creatineklaring van minder dan 60 mL/min) of bij significante veranderingen in nierfunctie.
- Gebruik van andere nefrotoxische geneesmiddelen.
- Patiënten met een groot distributievolume.
- Zwangere vrouwen [22].

1.2.1.1.7 Conclusie indicaties voor monitoring gentamicine

De meeste guidelines adviseren TDM wanneer de duur van behandeling meer dan drie dagen is. Voor pasgeborenen raadt de IGGI aan om te monitoren wanneer de behandeling meer dan twee dagen duurt. Ook het Comité de gérance des antimicrobiens adviseert dit voor pasgeborenen. De andere indicaties van de IGGI komen ook in andere richtlijnen terug. Extra indicaties zoals zwangere vrouwen en leeftijd van 65 jaar of meer worden extra vermeld. Er werd, zoals bij TDM van vancomycine, besloten om de indicaties van de IGGI te volgen. Gezien gentamicine in kader van endocarditis in de regel langer dan 3 dagen gegeven moet worden, wordt altijd geadviseerd om TDM uit te voeren in deze populatie.

1.2.1.2 Methode TDM gentamicine

1.2.1.2.1 IGGI

Wanneer gentamicine in associatie voor de behandeling van endocarditis gebruikt wordt, wordt er enkel aanbevolen om een dal spiegeling te doen. Het monitoren van piek spiegels is niet zinvol gezien er reeds verlaagde dosissen gebruikt worden [17].

1.2.1.2.2 UpToDate

UpToDate vermeldt geen specifieke aanbevelingen voor TDM bij toediening van gentamicine in het kader van endocarditis. Algemeen wordt monitoring van dal- en piek serum spiegels aanbevolen [18].

1.2.1.2.3 Revue Médicale Suisse (Zwitserland)

Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan voor TDM bij toediening van gentamicine in het kader van endocarditis. Algemeen wordt het bepalen van dal serum spiegels routinematig aanbevolen, piek spiegels bepalen is niet noodzakelijk. Dit kan wel bepaald worden om te garanderen dat adequate bloed levels bereikt worden [19].

1.2.1.2.4 Aminoglycoside dosing and monitoring recommendations (University of California, San Francisco)

Er worden geen specifieke aanbevelingen voor TDM bij toediening van gentamicine in het kader van endocarditis. Algemeen wordt monitoring van dal- en piek serum spiegels aanbevolen [20].

1.2.1.2.5 Aminoglycosides dosing in adults (Department of Health, Queensland Health)

Voor TDM van gentamicine wordt algemeen het bepalen van serum concentraties beschreven. Echter, deze guideline adviseert om, indien mogelijk, de Bayesiaanse software te gebruiken, en over te gaan naar een AUC/MIC methode. Indien niet mogelijk, is een log-lineaire regressie methode ook een optie. Voor gebruik van gentamicine in kader van endocarditis worden enkel aanbevelingen gedaan in verband met de dal concentratie [21].

1.2.1.2.6 Aminoglycosides dosing and monitoring guidelines (Comité de gérance des antimicrobiens, France)

De guidelines van Comité de gérance des antimicrobiens bevelen in kader van de behandeling van endocarditis aan om enkel dal serumconcentraties te bepalen. Het bepalen van piek serumspiegels wordt routinematig niet aanbevolen [22].

1.2.1.2.7 Conclusie methode TDM gentamicine

De guidelines die specifiek TDM bespreken voor patiënten die gentamicine krijgen in kader van endocarditis bevelen allemaal aan om enkel een dal serumconcentratie te bepalen. Het routinematig bepalen van piek serumconcentraties heeft weinig zin gezien de reeds verlaagde toegediende dosis gentamicine. De Queensland Health guidelines zijn de enige guidelines die AUC/MIC monitoring aanhalen voor TDM van gentamicine. Omwille van dezelfde argumenten als hierboven vernoemd bij de TDM van vancomycine, kiezen we ervoor om de AUC/MIC monitoring nog niet te implementeren in Heilig Hart ziekenhuis Lier. Bovendien spreken de andere richtlijnen hier niet over en is hier weinig in de literatuur over terug te vinden.

1.2.1.3 Startdossissen gentamicine

1.2.1.3.1 IGGI

Voor de behandeling van endocarditis met gentamicine wordt een dosis van 3 mg/kg aanbevolen. Deze dosis moet niet aangepast worden aan de nierfunctie van de patiënt [17].

1.2.1.3.2 UpToDate

Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan over dosering bij endocarditis patiënten [18].

1.2.1.3.3 Revue Médicale Suisse (Zwitserland)

Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan over de dosering van gentamicine in het kader van endocarditis [19].

1.2.1.3.4 Aminoglycoside dosing and monitoring recommendations (University of California, San Francisco)

Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan over de dosering van gentamicine in het kader van endocarditis [20].

1.2.1.3.5 Aminoglycosides dosing in adults (Department of Health, Queensland Health)

In een lage dosis wordt gentamicine gebruikt voor de synergistische behandeling voor endocarditis met Streptokokken of Enterokokken. Wanneer endocarditis met Streptokokken of Enterokokken bevestigd is, kan het aangewezen zijn om gentamicine te combineren met een ander gericht antibioticum gedurende twee weken of langer. Gentamicine wordt in deze indicatie traditioneel gegeven in een dosis van 1 mg/kg IV om de 8 tot 12 uur, afhankelijk van de nierfunctie. Sommige internationale guidelines moedigen eenmaal daagse dosering aan met een dosis van 3 mg/kg voor niet gecompliceerde native klep endocarditis met Streptokokken, endocarditis met relatief resistente Streptokokken en endocarditis met Enterokokken. De guidelines voorzien een tabel (zie Tabel 3) voor de dosisbepaling van gentamicine bij endocarditis, aangepast aan de nierfunctie van de patiënt [21].

Tabel 3: Dosering van aminoglycosiden bij niet-kritisch zieke patiënten en patiënten met endocarditis

Renal function	Gentamicin and Tobramycin (IBW or AdjBW – maximum dose 500 mg)	Amikacin (IBW or AdjBW – maximum dose 2 g)	Dosing Frequency
More than 60 mL/min	5 mg/kg (IBW or AdjBW)	20 mg/kg (IBW or AdjBW)	24 hourly
40 to 60 mL/min	4 to 5 mg/kg (IBW or AdjBW)	16 to 20 mg/kg (IBW or AdjBW)	36 hourly
Less than 40 mL/min including haemodialysis patients [#]	4 mg/kg (IBW or AdjBW)	16 mg/kg (IBW or AdjBW)	Single dose only ^{\$}

1.2.1.3.6 Aminoglycosides dosing and monitoring guidelines (Comité de gérance des antimicrobiens, France)

Gentamicine kan gebruikt worden in combinatietherapie voor de behandeling van endocarditis door Viridans Streptokokken, *Streptococcus gallolyticus* of *Enterococcus species*. Afhankelijk van het geïdentificeerde organisme is de dosis 1 mg/kg om de 8 uur, of 3 mg/kg om de 24 uur. De dosering gebeurt op basis van het gewicht. Voor deze toepassing wordt er geen ladingsdosis gegeven. Bij patiënten met een slechte nierfunctie wordt geadviseerd om dosis van 1 mg/kg te geven en het interval te verlengen volgens onderstaande Tabel 4 [22].

Tabel 4: Aanpassing van het doseerinterval volgens de creatinineklaring

Creatinine Clearance	Dosing Interval
greater than or equal to 80 mL/min	q8h
50 to 79 mL/min	q12h
20 to 49 mL/min	q24h
less than 20 mL/min	q48-72h; give first dose then draw serial serum drug levels to determine when to give next dose; close monitoring is recommended

1.2.1.3.7 Conclusie startdosissen gentamicine

De helft van guidelines geven geen specifieke aanbeveling over dosering van gentamicine bij endocarditis. De drie andere adviseren verschillende opties voor dosering, maar noemen wel allemaal de dosis van 3 mg/kg IV per dag. Deze dosis aanbeveling zullen wij implementeren in Heilig Hartziekenhuis Lier.

1.2.1.4 Maximale dosis gentamicine

De guidelines van de “Comité de gérance des antimicrobiens” bevelen voor zwangere patiënten een maximale dosis van 500 mg aan [22]. De Queensland health guidelines adviseren een maximale dosis van 700 mg (niet specifiek voor de behandeling van endocarditis) [21]. De andere guidelines vermelden geen maximale dosis. Gezien er geen specifieke maximale dosissen voor gentamicine toegediend in kader van endocarditis, en dit reeds om een verlaagde dosis gaat, zullen we hier geen aanbevelingen over doen in Heilig Hartziekenhuis Lier.

1.2.1.5 Timing TDM gentamicine

1.2.1.5.1 IGGI

Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan voor de timing van monitoring in kader van endocarditis. Algemeen geldt dat het eerste bloedstaal moet bekomen worden 48 uur na start van de behandeling, vlak voor toediening van de derde dosis [17].

1.2.1.5.2 UpToDate

Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan voor de timing van monitoring in kader van endocarditis. Algemeen wordt aanbevolen om de serumconcentraties te meten op een vooraf gespecificeerd interval na de eerste dosis. De eerste of tweede dosis wordt dan gebruikt voor de geïndividualiseerde concentratie monitoring. Er wordt geen duidelijk vastgelegde timing weergegeven aangezien dit afhankelijk is van het gebruikte interval [18].

1.2.1.5.3 Revue Médicale Suisse (Zwitserland)

Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan voor de behandeling van endocarditis. Wel wordt algemeen aanbevolen om te monitoren wanneer steady-state bereikt is, dit is na twee tot drie dosissen voor gentamicine. Hierna wordt het bepalen van dal spiegels aanbevolen eenmaal in de week. Wanneer de dosis wordt aangepast wordt het bepalen van de dal spiegel aanbevolen wanneer de nieuwe steady-state bereikt is [19].

1.2.1.5.4 Aminoglycoside dosing and monitoring recommendations (University of California, San Francisco)

Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan voor de behandeling van endocarditis. Algemeen zegt men dat volstaat voor de meeste patiënten om één willekeurig serum level te bepalen tussen de 6 en 14 uur na de start van de infusie. Het is niet nodig om te wachten tot de derde of vierde dosis gegeven is omdat het antibioticum niet mag ophopen bij herhaalde dosissen [20].

1.2.1.5.5 Aminoglycosides dosing in adults (Department of Health, Queensland Health)

De Queensland Health guidelines doen wel gerichte aanbevelingen over monitoring bij endocarditis. Om het risico op acuut nierfalen te verminderen moeten dal concentraties minimum twee keer per week gemonitord worden. Meer frequent monitoren kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een vooraf bestaande nierstoornis of wanneer er andere factoren zijn die het risico op nefrotoxiciteit en/of ototoxiciteit vergroten. Er wordt niet specifiek vermeld wanneer best de eerste keer gemonitord wordt [21].

1.2.1.5.6 Aminoglycosides dosing and monitoring guidelines (Comité de gérance des antimicrobiens, France)

Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan voor endocarditis patiënten. Traditioneel moet het level moet bepaald worden op steady-state, dit is typisch na de derde dosis bij patiënten met stabiele nierfunctie. Serum stalen voor dal spiegeling moeten onmiddellijk voor de toediening van een volgende dosis genomen worden (binnen de 30 minuten) [22].

1.2.1.5.7 Conclusie timing TDM gentamicine

In de meeste guidelines staat geen duidelijke timing vermeld wanneer gentamicine voor de eerste keer gespiegeld moet worden wanneer dit toegediend wordt in kader van endocarditis. Behalve de guidelines van de University of California, wordt algemeen aanbevolen om te spiegelen voor toediening van de tweede of derde dosis. We hebben ook hier besloten om de guidelines van de IGGI te volgen en te spiegelen voor toediening van de derde dosis. De IGGI geeft geen advies over de timing van verdere dal spiegels. Hiervoor volgen we de richtlijnen van Queensland Health, en zullen we adviseren om minimum tweemaal per week te spiegelen, of frequenter bij slechte nierfunctie. Er worden geen duidelijke aanbevelingen gedaan over wanneer te spiegelen na dosisaanpassing. De richtlijnen van de “Comité de gérance des antimicrobiens” vermelden wel dat steady state bereikt wordt typisch na de derde dosis. We besluiten hierbij het advies te geven om 48 uur na verandering van dosis opnieuw te spiegelen, zoals de IGGI aanbeveelt na toediening van de eerste dosis.

1.2.1.6 Target waarden gentamycine

1.2.1.6.1 IGGI

De beoogde dal serumconcentratie wanneer eenmalige dosis van 3 mg/kg wordt toegediend is kleiner dan 1 µg/mL [17].

1.2.1.6.2 UpToDate

Algemeen wordt gesteld dat de dal serum concentratie kleiner dan 1 µg/mL moet zijn [18].

1.2.1.6.3 Revue Médicale Suisse (Zwitserland)

Er worden geen aanbevelingen gedaan over targetconcentraties voor dosages kleiner dan 15 mg/kg [19].

1.2.1.6.4 Aminoglycoside dosing and monitoring recommendations (University of California, San Francisco)

Er worden geen specifieke target concentraties weergegeven wanneer gentamicine aan een dosis van 3 mg/kg wordt toegediend. Wanneer verlengde interval dosering gebruikt wordt, adviseren ze om een normogram gebaseerde interpretatie te doen (zie amikacine). Dit geldt echter enkel voor dosissen van 7 mg/kg. Verder voor traditionele doseringen wordt een dal spiegel van minder dan 2 µg/mL aanbevolen. Idealiter is dit minder dan 1 µg/mL [20].

1.2.1.6.5 Aminoglycosides dosing in adults (Department of Health, Queensland Health)

Voor monitoring bij endocarditis wordt een dal spiegel van minder dan 1 µg/mL aanbevolen [21].

1.2.1.6.6 Aminoglycosides dosing and monitoring guidelines (Comité de gérance des antimicrobiens, France)

Algemeen worden dal serumconcentraties van minder dan 1 µg/mL beoogd [22].

1.2.1.6.7 Conclusie target waarden gentamicine

De meeste guidelines hanteren een target serum concentratie van kleiner dan 1 µg/mL voor de dal spiegeling van gentamicine. We zullen deze target dan ook overnemen.

1.2.1.7 Interpretatie bekomen serumconcentraties gentamicine

1.2.1.7.1 IGGI

De IGGI doet geen aanbevelingen over eventuele algoritmes voor dosisaanpassingen [17].

1.2.1.7.2 UpToDate

Dosisaanpassingen voor gentamicine kunnen op dezelfde manier uitgevoerd worden als voor vancomycine. Verandering van dosis (zonder aanpassing van de frequentie van toediening) zal resulteren in een evenredige verandering in zowel de piekconcentratie, als de dal concentratie. Verandering in het dosis interval zal ook leiden tot directe verandering van de plasmaconcentraties maar deze verandering is niet proportioneel. Dit geldt voornamelijk wanneer er gedoseerd wordt via traditionele wijze. Wanneer een verlengd interval gebruikt wordt, wordt interpretatie met behulp van het Hartford Hospital normogram aanbevolen. Dit geldt echter enkel voor dosissen van 7 mg/kg [18].

1.2.1.7.3 Revue Médicale Suisse (Zwitserland)

Er wordt geen algoritme voorgesteld in verband met de interpretatie van de bekomen dal serumconcentraties en verdere dosisaanpassingen [19].

1.2.1.7.4 Aminoglycoside dosing and monitoring recommendations (University of California, San Francisco)

Er worden geen verdere aanbevelingen gedaan voor interpretatie van de resultaten wanneer er gekozen wordt voor traditionele dosering. Het gebruik van een normogram wordt aanbevolen om te bepalen of voortzetting van deze eenmaal daagse dosering geschikt is voor de patiënt of niet. Dit normogram geldt echter niet voor een dosis van 3 mg/kg [20].

1.2.1.7.5 Aminoglycosides dosing in adults (Department of Health, Queensland Health)

Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan over dosisaanpassingen in het kader van endocarditis. Algemeen is volgens deze guideline is het gebruiken van een normogram voor het bepalen van de dosering niet meer aangewezen. Verder worden geen aanbevelingen gedaan in verband met de interpretatie van de bekomen serum concentraties [21].

1.2.1.7.6 Aminoglycosides dosing and monitoring guidelines (Comité de gérance des antimicrobiens, France)

Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan over de interpretatie van de bekomen serum concentraties in kader van endocarditis. Ook hier wordt voor verlengde interval dosering voorgesteld om het normogram te gebruiken (dosis van 7 mg/kg). Bovendien stellen ze voor zowel traditionele als verlengde interval dosering voor om bij hoge dal spiegels het interval te verlengen [22].

1.2.1.7.7 Conclusie Interpretatie bekomen serumconcentraties gentamicine

In geen enkele guideline wordt duidelijk uitgelegd op welke manier de bekomen serum concentraties geïnterpreteerd moeten worden en hoe dus met andere woorden de dosis moet aangepast worden bij te hoge dal spiegels. Altijd moet wel in eerste instantie geoordeeld worden of de bekomen serumconcentratie juist kan zijn. Verschillende guidelines vernoemen het gebruik van het Hartford normogram. Dit is echter niet toegepast op de lage dosissen die gebruikt worden voor de behandeling van endocarditis en kunnen we dus niet implementeren in de routine. Deze methode is bovendien niet praktisch om te implementeren in het labo. Voor traditionele dosering waarbij gentamicine meerdere malen per dag gegeven wordt, stelt men in de UpToDate richtlijnen voor om net zoals voor vancomycine, de dosis aan te passen volgens het lineariteitsprincipe. De richtlijnen van de Comité de gérance des antimicrobiens adviseren dan weer om bij te hoge spiegels het interval te verlengen. In Heilig Hartziekenhuis Lier hebben we ervoor gekozen om het advies te geven om het interval te verlengen wanneer er te hoge dal spiegels bekomen worden. Bij veel te hoge waarden kan er besloten worden om de toediening even te stoppen. In dit geval moet de dal serumconcentratie opnieuw bepaald worden na 24 uur om de evolutie te volgen. Aangezien er geen vaste protocollen bestaan voor deze aanpassing, beslissen we om niet te werken met standaard regeltjes op het rapport zoals bij vancomycine. Wel zullen we vermelden om contact op te nemen met de klinisch biologen bij een te hoge dal spiegel om zo een geïndividualiseerde aanpak te bespreken. In de literatuur komt ook duidelijk aan bod dat het belangrijk is om over de juiste gegevens te beschikken vooraleer kan geoordeeld worden over de bekomen serum concentraties. Dit kan bevestigd worden op de aanvraagbon maar

hierbij vrezen we voor onvoldoende juiste gegevens. We hebben er dus voor gekozen om de bespreking telefonisch te doen zodat we zeker over de juiste gegevens beschikken vooraleer advies te geven.

1.2.2 Amikacine

Gezien amikacine in Heilig Hartziekenhuis Lier voornamelijk gebruikt wordt in associatie voor de empirische behandeling van infecties bij kinderen, en om het spectrum te verbeteren en snellere bloedklaring te verkrijgen bij andere patiënten, worden enkel deze indicaties besproken. In de samenvattende tabel in Attachment 9 wordt wel een breder overzicht gegeven. Voor andere indicaties wordt hiernaar verwezen.

1.2.2.1 Indicaties voor monitoring amikacine

1.2.2.1.1 IGGI

Idem als voor gentamicine, zie 1.2.1.1.1 [17].

1.2.2.1.2 UpToDate

Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan over de indicaties voor monitoring van amikacine [18].

1.2.2.1.3 Revue Médicale Suisse (Zwitserland)

Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan over de indicaties voor monitoring van amikacine [19].

1.2.2.1.4 Aminoglycosides dosing in adults (Department of Health, Queensland Health)

Voor traditionele dosering wordt geadviseerd om te monitoren bij patiënten waarbij het verwacht wordt dat de therapie meer dan drie dagen gegeven zal worden. Voor verlengde interval dosering geeft men de volgende aanbevelingen. Monitoring is niet noodzakelijk bij niet-kritisch zieke patiënten met normale nierfunctie die een empirische behandeling krijgen en waarbij de duur van therapie niet langer verwacht wordt dan drie dagen. Bij slechte nierfunctie kan monitoren vroeger overwogen worden. Monitoring is wel aanbevolen bij gerichte therapie wanneer dit verwacht wordt meer dan 48 uur gegeven te worden [21].

1.2.2.1.5 Aminoglycosides dosing and monitoring guidelines (Comité de gérance des antimicrobiens, France)

Idem als voor gentamicine, zie 1.2.1.1.5 [22].

1.2.2.1.6 Conclusie indicaties voor monitoring amikacine

Twee guidelines geven geen specifieke aanbevelingen over de indicaties van monitoring specifiek voor amikacine. Twee andere guidelines, die van de “Comité de gérance des antimicrobiens” en de IGGI, vermelden dezelfde indicaties als voor gentamicine. Hierbij wordt geadviseerd om te monitoren wanneer de therapie meer dan drie dagen gegeven zal worden. Voor pasgeborenen wordt spiegelen vanaf twee dagen aanbevolen. Ook de Queensland Health guidelines raden dit aan wanneer amikacine gegeven wordt in kader van empirische therapie. Vroeger monitoren kan in sommige gevallen gewenst zijn bij slechte nierfunctie. Voor de gerichte therapie adviseren ze reeds te monitoren na twee dagen. In Heilig Hartziekenhuis Lier hebben we besloten de indicaties van de IGGI over te nemen. Wanneer amikacine empirisch gegeven wordt voor infecties bij andere patiënten dan pasgeborenen om het spectrum te verbreden, of om bloedklaring te versnellen, wordt dit in de praktijk slechts geassocieerd aan een ander antibioticum tot het antibiogram gekend is. Meestal wordt dit dus met andere woorden gestopt voor dag drie van therapie en moet er dus niet gespiegeld worden. De enige vaak voorkomende indicatie waarbij er gespiegeld moet worden in Heilig Hartziekenhuis Lier is bij pasgeborenen.

1.2.2.2 Methode TDM amikacine

1.2.2.2.1 IGGI

In de IGGI wordt aanbevolen om te monitoren aan de hand van piek- en dal serumconcentraties. Het monitoren van de serumspiegels wordt zowel uitgevoerd om therapeutische redenen (meten van de piekserumspiegels) als voor het vermijden van nevenwerkingen (oto-en nefrotoxiciteit) ten gevolge van te hoge (toxische) concentraties (meten van de dal serumspiegels). Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen volwassenen en pasgeborenen/kinderen [17].

1.2.2.2.2 UpToDate

UpToDate beveelt aan om te monitoren aan de hand van zowel piek- als dal serumconcentraties. Piek serum concentraties worden gemeten met als doel om de werkzaamheid te optimaliseren. Dal serum concentraties worden gemeten om toxiciteit (in dit geval nefrotoxiciteit) te vermijden. Er worden geen specifieke aanbevelingen gemaakt voor pasgeborenen en kinderen [18].

1.2.2.2.3 Revue Médicale Suisse (Zwitserland)

Het bepalen van dal concentratiemetingen wordt routinematig aanbevolen voor aminoglycosiden aangezien dit informatie geeft over de toxiciteit. Het bepalen van piek spiegels wordt niet routinematig aanbevolen maar kan aangevraagd worden om te garanderen dat adequate bloed levels bereikt worden. Dit is belangrijk voor aminoglycosiden gezien deze antibiotica werken via een concentratie-afhankelijk mechanisme. De efficiëntie is gerelateerd aan de piek concentratie, hoe hoger de concentraties in het bloed, hoe groter het effect. Er worden geen specifieke aanbevelingen gemaakt voor pasgeborenen en kinderen [19].

1.2.2.2.4 Aminoglycosides dosing in adults (Department of Health, Queensland Health)

Voor TDM van amikacine wordt algemeen het bepalen van serum concentraties beschreven. Echter, deze guideline adviseert om, indien mogelijk, de Bayesiaanse software te gebruiken, en over te gaan naar een AUC/MIC methode. Indien niet mogelijk, is een log-lineaire regressie methode ook een optie. Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan voor pasgeborenen en kinderen [21].

1.2.2.2.5 Aminoglycosides dosing and monitoring guidelines (Comité de gérance des antimicrobiens, France)

De guidelines van de Comité de gérance des antimicrobiens bevelen aan om zowel dal- als piek concentraties te bepalen. Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan voor pasgeborenen en kinderen [22].

1.2.2.2.6 Andere bronnen

Aangezien in geen enkelen algemene guideline specifieke aanbevelingen gedaan werden over methode van TDM bij pasgeborenen, werden extra bronnen geraadpleegd. In Heilig Hartziekenhuis Lier gebruiken de pediaters momenteel het kinderformularium en het rode boekje van neonatale intensieve zorgen (NIZ) UZ Leuven als bron om de dosis van amikacine te bepalen en als guideline voor TDM. In het rode boekje staat enkel vermeld om een dal spiegel uit te voeren. Dit wordt eveneens zo aanbevolen door het kinderformularium [23]. Echter, in het artikel van Smits et al. waarnaar gerefereerd wordt, werden zowel dal- als piek serumconcentraties bepaald bij neonaten ter evaluatie van een door KU Leuven gepubliceerd doseerschema [24]. Een recent (2019) gepubliceerde guideline van de Australasian Neonatal Medicine Formulary Consensus Group: Amikacin Newborn use only, beveelt eveneens aan om zowel piek- als dal serumconcentraties te bepalen [25].

1.2.2.2.7 Conclusie methode TDM amikacine

In geen enkele algemene guideline wordt er qua type monitoring een specifieke aanbeveling gedaan voor kinderen en pasgeborenen. Op één guideline na, wordt in alle guidelines monitoring aan de hand van dal- en piek spiegels aanbevolen. De Queensland health guidelines halen eveneens aan om indien mogelijk over te gaan naar een

AUC/MIC monitoring. Omwille van dezelfde argumenten als voor gentamicine en vancomycine hebben we in Heilig Hartziekenhuis Lier ervoor gekozen om dit niet te implementeren. Wanneer er verder gezocht werd naar specifieke bronnen voor TDM bij pasgeborenen stoten we op tegenstrijdige aanbevelingen. In de meest recente Australische guideline voor TDM van amikacine bij pasgeborenen, wordt het bepalen van zowel dal- als piek serumspiegels geadviseerd. In de praktijk wordt er vaak enkel een dal spiegel bepaald, zoals ook vermeld wordt in het rode boekje en in het kinderformularium. Dit valt te verklaren door het feit dat amikacine voor pasgeborenen vaak maar twee tot drie dagen gegeven wordt. Het bepalen van piek spiegels heeft in de meeste situaties geen impact meer op het veranderen van het doseerschema gezien er na het bepalen van de piek spiegel vaak geen verdere gift meer gegeven wordt (zie verder, Conclusie timing TDM amikacine 1.2.2.5.7.).

1.2.2.3 Startdosissen amikacine

1.2.2.3.1 IGGI

Amikacine kan op twee manieren worden toegediend: in één toediening per dag of in meerdere toedieningen. De IGGI bevoordeelt geen methode. Wanneer amikacine in meerdere toedieningen wordt gegeven, wordt een dosis van 15 tot 25 mg/kg IV verdeeld in twee dosissen om de 12 uur. De hogere dosis van 25 mg/kg is bedoeld voor kritisch zieke patiënten en voor de behandeling van ernstige infecties (endocarditis, meningitis, osteomyelitis, septische artritis, bloedstroominfecties, en infecties op vreemde lichamen. Wanneer amikacine eenmaal daags gedoseerd wordt, wordt een dosis van 15 tot 25 mg/kg geadviseerd, toegediend met de korst mogelijke intervallen (minimum 24 uur) die toelaten om de gewenste serumconcentraties te bereiken. Deze dosis geldt zowel voor volwassenen met normale nierfunctie als kinderen en zuigelingen.

Voor niet-obese patiënten met nierinsufficiëntie geldt:

Tabel 5: Posologie van amikacine voor patiënten met nierinsufficiëntie (bron: BVIKM):

- o **Niet obese patiënten (BMI <30) met nierinsufficiëntie** (zuigelingen, kinderen, adolescenten, volwassenen).

	(GESCHATTE) GLOMERULAIRE FILTRATIESNELHEID						ONDERHOUDS-DOSIS BIJ INTERMITTENTE HEMODIALYSE (IHD)	CONTINUE VENOVEENEUZE HEMOFILTRATIE (CVVH)
	OPLAAD-DOSIS ⁵ (EERSTE DOSIS)	≥ 90 ML/MIN ⁶	89 → 60 ML/MIN	59 → 30 ML/MIN	29 → 15 ML/MIN	< 15 ML/MIN (ESRD)		
IV (of IM)	15 mg/kg	15 mg/kg q24h	15 mg/kg q24h	15 mg/kg q24h	15 mg/kg q24h	15 mg/kg q48h	15 mg/kg q48h ⁷	.. ⁸
	25 mg/kg	25 mg/kg q24h	25 mg/kg q24h	15 mg/kg q24h	15 mg/kg q24h	15 mg/kg q48h	15 mg/kg q48h ⁷	.. ⁸
De hierboven vermelde posologieën zijn enkel geldig wanneer therapeutische drug monitoring niet nodig is. In de andere gevallen (zie lager) is monitoring wel aangewezen en dient de posologie aangepast te worden aan de resultaten ervan om piekserumconcentraties te bereiken van 56 tot 64 µg/ml en dalserumconcentraties van < 5 µg/ml.								

Voor obese patiënten wordt het gebruik een specifieke formule voorgesteld, die gebruik maakt van een coëfficiënt die rekening houdt met het ideaal lichaamsgewicht (IBW) en het actueel lichaamsgewicht. Hiervoor wordt er verwezen naar de IGGI.

Voor pasgeborenen geldt:

Tabel 6: Posologie van amikacine voor pasgeborenen.

POSTMENSTRUËLE LEEFTIJD ¹	POSTNATALE LEEFTIJD ²	HOEEVEELHEID PER DOSIS	INTERVAL TUSSEN DE DOSES
≤ 29 weken	0 tot 7 dagen	18 mg/kg iv (of im)	q48h
≤ 29 weken	8 tot 28 dagen	15 mg/kg iv (of im)	q36h
≤ 29 weken	> 28 dagen	15 mg/kg iv (of im)	q24h
30 tot 34 weken	0 tot 7 dagen	18 mg/kg iv (of im)	q36h
30 tot 34 weken	> 7 dagen	15 mg/kg iv (of im)	q24h
≥ 35 weken	Alle leeftijden.	15 mg/kg iv (of im)	q24h

Volgende extra aanbevelingen worden gedaan:

- Infusie over 20 minuten/dosis gevolgd door een kleine flush.
- Intramusculaire toediening van amikacine wordt geassocieerd met een variabele absorptie, vooral bij zeer kleine pasgeborenen. Bovendien is ze pijnlijk en dus in de mate van het mogelijke te vermijden.
- Monitoring van de serumconcentraties is noodzakelijk indien amikacine gedurende ≥ 48 uur wordt toegediend.
- De toediening moet gescheiden worden van die van penicillines (een kleine flush is aan te raden na de toediening van het penicilline).
- Bij pasgeborenen die behandeld worden met indometacine, met significante asfyxie of persistentie van de ductus arteriosus wordt het interval tussen twee toedieningen bij voorkeur verhoogd met 6 uur, ongeacht de postmenstruele leeftijd. Systematisch het interval toepassen voor pasgeborenen van < 29 weken [q48h (voormalige aanbevelingen)] gaat echter mogelijks gepaard met een risico van te lage dosering [26].

1.2.2.3.2 UpToDate

UpToDate maakt het onderscheid tussen de traditionele dosering (gewicht gebaseerd, twee- tot driemaal dagelijks, bij normale nierfunctie) en de verlengde intervaldosis (gewicht gebaseerd, één hoge dosis over 24u, bij normale nierfunctie). Dit laatste heeft verschillende voordelen, namelijk verminderde nefrotoxiciteit, gemak van monitoring en vermindering in kosten. De werkzaamheid t.o.v. de traditionele dosering is vergelijkbaar.

Voor patiënten die de traditionele dosis van amikacine krijgen, is de gebruikelijke oplaaddosis 7,5 mg/kg, met een volgende onderhoudsdosis van 15 mg/kg per dag. De onderhoudsdosis wordt meestal om de 8 tot 12 uur in verdeelde doses gegeven voor patiënten met een normale nierfunctie. Net zoals bij moeten aanpassingen in de frequentie van toediening worden aangebracht wanneer er sprake is van een verminderde nierfunctie.

Voor patiënten die behandeld worden met amikacine volgens een verlengde intervaldosis, wordt een dosis van 15 mg/kg toegediend. Het initiële doseringsinterval is gebaseerd op de geschatte (of gemeten) creatinineklaring, zoals vermeld in Tabel 7 [18].

Tabel 7: Verlengde interval dosering van aminoglycosiden bij volwassenen op basis van nierfunctie

Extended interval aminoglycoside dose and dosing interval in adults by renal function		
Creatinine clearance* (mL/min/70 kg)	Initial and maintenance dose †	Initial dosing interval (hours)
≥120	Use traditional intermittent dosing	
60 to 119	Infuse over 1 hour:	24
	7 mg/kg for gentamicin or tobramycin	
	15 mg/kg for amikacin	
40 to 59	Infuse over 1 hour:	36 (or use traditional intermittent dosing)
	7 mg/kg for gentamicin or tobramycin	
	15 mg/kg for amikacin	
<40 Δ	Use traditional intermittent dosing	

The maintenance dose and dosing intervals may need to be adjusted based on results of serum drug concentration monitoring. This is discussed in the topic review of aminoglycoside dosing, section on drug concentration monitoring. Extended interval aminoglycoside dosing is not recommended for particular indications and populations. As an example, the doses listed in this table do NOT apply to aminoglycosides being used as synergistic therapy for gram positive infections or aminoglycoside use in cystic fibrosis or pregnant patients. Such exclusions are discussed in more detail in the topic on aminoglycoside dosing.

* Creatinine clearance may be estimated by use of Cockcroft-Gault equation. Calculators for estimation of creatinine clearance are available in UpToDate.

† The appropriate dosing weight to use for dose calculation is discussed in the topic on aminoglycoside dosing.

Δ Some institutions use a lower threshold of 20 to 30 mL/min for using traditional intermittent instead of extended interval dosing. In such cases, for patients who have a creatinine clearance between this lower limit and 40 mL/min, the calculated aminoglycoside dose is administered at a 48-hour interval.

1.2.2.3.3 Revue Médicale Suisse (Zwitserland)

Deze guideline geeft geen aanbevelingen over de initiële dosering van amikacine [19].

1.2.2.3.4 Aminoglycosides dosing in adults (Department of Health, Queensland Health)

De primaire indicatie voor de dosering van aminoglycosiden is de korte termijn empirische therapie voor verdachte infecties met gramnegatieve kiemen. Wanneer aminoglycosiden empirisch gebruikt worden, mogen geen verdere dosissen gegeven worden na 48u wanneer een alternatief antibioticum gericht gegeven kan worden op basis van de gevoeligheidstesten. Wanneer verdere dosering toch klinisch noodzakelijk wordt geacht, moet de dosis en het doseerinterval gebaseerd worden op de nierfunctie van de patiënt.

In deze guideline wordt een onderscheid gemaakt tussen de dosering voor kritisch zieke patiënten (Tabel 8) en/of febriele neutropene patiënten en de dosering voor alle andere patiënten of voor de empirische therapie van endocarditis (Tabel 9). Voor kritisch zieke en/of febriele patiënten wordt een eenmalige dosis van 30 mg/kg aanbevolen, onafhankelijk van de nierfunctie.

Tabel 8: Dosering van aminoglycosiden bij kritisch zieke en/of febriele patiënten

Renal function	Gentamicin and Tobramycin (IBW or AdjBW – maximum dose 700 mg)	Amikacin (IBW or AdjBW – maximum dose 3 g)	Dosing frequency ⁽⁵⁾
Greater than 40 mL/min	7 mg/kg (IBW or AdjBW)	30 mg/kg (IBW or AdjBW) (6)	Single dose and monitor concentrations
Less than 40 mL/min including haemodialysis patients [#]	7 mg/kg (IBW or AdjBW)	30 mg/kg (IBW or AdjBW)	Single dose only ^{\$}

Tabel 9: Dosering van aminoglycosiden bij alle andere patiënten of voor de empirische behandeling van endocarditis

Renal function	Gentamicin and Tobramycin (IBW or AdjBW – maximum dose 500 mg)	Amikacin (IBW or AdjBW – maximum dose 2 g)	Dosing Frequency
More than 60 mL/min	5 mg/kg (IBW or AdjBW)	20 mg/kg (IBW or AdjBW)	24 hourly
40 to 60 mL/min	4 to 5 mg/kg (IBW or AdjBW)	16 to 20 mg/kg (IBW or AdjBW)	36 hourly
Less than 40 mL/min including haemodialysis patients [#]	4 mg/kg (IBW or AdjBW)	16 mg/kg (IBW or AdjBW)	Single dose only ^{\$}

Volgende patiënten kunnen een veranderde farmacokinetiek hebben (gestegen klaring, veranderde distributie). Aangepaste dosissen kunnen noodzakelijk zijn. Frequent monitoren is bij deze populaties noodzakelijk.

- Kritisch zieke patiënten met ernstige sepsis of septische shock
- Patiënten die niervervangende therapie krijgen
- Patiënten met ernstige brandwonden
- Patiënten met mucoviscidose
- Zwangere patiënten
- Patiënten met ascites
- Morbide obese patiënten

Bij patiënten die hemodialyse krijgen dient de dosis aminoglycosiden bij voorkeur onmiddellijk voor de dialyse toegediend te worden [21].

1.2.2.3.5 Aminoglycosides dosing and monitoring guidelines (Comité de gérance des antimicrobiens, France)

Wanneer amikacine volgens een verlengd interval wordt gegeven, wordt een dosis van 15 mg/kg geadviseerd wanneer de creatinineklaring groter dan 60 mL/min is. Het initiële interval moet bepaald worden op basis van de creatinine klaring (zie Tabel 10).

Tabel 10: Initiële interval bij verlengde interval dosering amikacine

Creatinine Clearance	Dosing Interval
greater than or equal to 60 mL/min	q24h
40 to 59 mL/min	q36h
20 to 39 mL/min	q48h; consider conventional dosing
less than 20 mL/min	Give first dose then draw serial serum drug levels to determine when to give next dose. Consider conventional dosing.

Wanneer amikacine volgens de traditionele methode gedoseerd wordt, wordt een initiële ladingsdosis van 7,5 mg/kg aanbevolen. Daarna moet een dosis van 5 tot 7,5 mg/kg gegeven. Het initiële interval wordt ook hier bepaald op basis van de creatinine klaring (zie Tabel 11) [22].

Tabel 11: Initiële interval bij traditionele dosering amikacine

Creatinine Clearance	Dosing Interval
greater than or equal to 80 mL/min	q8h
50 to 79 mL/min	q12h
20 to 49 mL/min	q24h
less than 20 mL/min	q48-72h; give first dose then draw serial serum drug levels to determine when to give next dose; close monitoring is recommended

1.2.2.3.6 Andere bronnen

Zoals al eerder vermeld, gebruiken de pediaters in Heilig Hartziekenhuis Lier momenteel het kinderformularium en het rode boekje van NIZ Leuven als bron om de dosis voor neonaten te berekenen. Dit gebeurt op basis van gewicht en leeftijd [23]. Het formularium refereert naar een artikel gepubliceerd in 2015 waar het dosisregime op basis van de 'Postnatal age (PNA)' en gewicht, ontwikkeld door neonatologie KU Leuven, geëvalueerd werd (zie Tabel 12). Aan de hand van dit doseringsregime werden goede dal- en serum concentraties bekomen [24].

Tabel 12: Doseerschema amikacine bij pasgeborenen (bron: KU Leuven)

Amikacin dose and interval for ^a :						
Current body weight (g)	Original model-based dosing regimen (4)		Simplified model-based dosing regimen		Final proposed dosing regimen after prospective validation	
	PNA < 14 days	PNA ≥ 14 days	PNA < 14 days	PNA ≥ 14 days	PNA < 14 days	PNA ≥ 14 days
0–800	16 mg/kg, 48 h (gp 1)	20 mg/kg, 42 h (gp 2)	16 mg/kg, 48 h (gp 1)	20 mg/kg, 42 h (gp 2)	16 mg/kg, 48 h (gp 1)	20 mg/kg, 42 h (gp 2)
800–1,200	16 mg/kg, 42 h (gp 3)	20 mg/kg, 36 h (gp 4)	16 mg/kg, 42 h (gp 3)	20 mg/kg, 36 h (gp 4)	16 mg/kg, 42 h (gp 3)	20 mg/kg, 36 h (gp 4)
1,200–2,000	15 mg/kg, 36 h (gp 5)	19 mg/kg, 30 h (gp 6)	15 mg/kg, 36 h (gp 5)	18 mg/kg, 30 h (gp 6)	15 mg/kg, 36 h (gp 5)	18 mg/kg, 30 h (gp 6)
2,000–2,800	13 mg/kg, 30 h (gp 7)	18 mg/kg, 24 h (gp 8)	15 mg/kg, 30 h (gp 7)	18 mg/kg, 24 h (gp 8)	15 mg/kg, 36 h (gp 7)	18 mg/kg, 24 h (gp 8)
≥2,800	12 mg/kg, 24 h (gp 9)	17 mg/kg, 20 h (gp 10)	15 mg/kg, 24 h (gp 9)	18 mg/kg, 20 h (gp 10)	15 mg/kg, 30 h (gp 9)	18 mg/kg, 20 h (gp 10)

Ditzelfde doseringsregime komt voor in het rode boekje van NIZ Leuven (2017) [27].

Een recent (2019) gepubliceerde guideline van de Australasian Neonatal Medicine Formulary Consensus Group: Amikacin Newborn use only, wordt een doseerschema voorgesteld op basis van zowel de postnatale leeftijd als de postmenstruele leeftijd (zie Tabel 13) [25]. Dit schema werd superieur bevonden aan andere schema's in een vergelijkende studie van Hughes et al (2017) [28].

Tabel 13: Doseerschema amikacine bij pasgeborenen (bron: Australasian Neonatal Medicine Formulary Consensus Group)

Postmenstrual age/corrected gestational age	Postnatal age	Dose	Interval
≤29 weeks	0–7 days	14 mg/kg	48-hourly
	8–28 days	12 mg/kg	36-hourly
	≥29 days	12 mg/kg	24-hourly
30–34 weeks	0–7 days	12 mg/kg	36-hourly
	≥8 days	12 mg/kg	24-hourly
≥35 weeks	All	12 mg/kg	24-hourly

Infants with perinatal asphyxia and on therapeutic hypothermia: **Increase dose interval by 12 hours** [1-3].
Infants treated with cyclo-oxygenase inhibitors (indomethacin or ibuprofen): **Increase dose interval by 12 hours** [1-3]

1.2.2.3.7 Conclusie startdosissen amikacine

In Heilig Hartziekenhuis Lier wordt historisch amikacine toegediend in een eenmaal daagse dosis. UpToDate beschrijft dat deze doseermethode verschillende voordelen heeft, namelijk verminderde nefrotoxiciteit, gemak van monitoring en vermindering in kosten. De werkzaamheid t.o.v. de traditionele dosering is vergelijkbaar. We besluiten dit dus verder zo te adviseren. De IGGI adviseert een dosis van 15 mg/kg tot 25 mg/kg toegediend met de korst mogelijk intervallen (minimum 24 uur) die toelaten de beoogde piek- en serumspiegels te bereiken. De

hogere dosis (25 mg/kg) is bedoeld voor kritisch zieke patiënten en voor de behandeling van ernstige infecties (endocarditis, meningitis, osteomyelitis, septische artritis, bloedstroominfecties en infecties op vreemde lichamen). Deze dosissen gelden voor zowel volwassenen als kinderen en zuigelingen. De Queensland health guidelines ondersteunen de aanbeveling om hoger te doseren bij kritisch zieke patiënten. De IGGI vermeldt bovendien om de dosis en/of het doseerinterval aan te passen voor patiënten met nierfunctiestoornissen. De Queensland Health guidelines adviseren een dosisvermindering bij slechte nierfunctie wanneer amikacine langer dan 48 uur empirische gegeven wordt, terwijl de andere guidelines het interval verlengen. In Heilig Hartziekenhuis beslissen we om de guidelines van de IGGI te volgen voor deze populatie. Op uitzondering van de IGGI geven de guidelines geen duidelijk doseerschema weer voor pasgeborenen. Momenteel gebruiken de pediaters in Heilig Hartziekenhuis Lier het doseerschema gepubliceerd op het kinderformularium.nl en in het rode boekje van UZ Leuven. In tegenstelling tot de IGGI, waar de dosis bepaald wordt op basis van de postmenstruele leeftijd, postnatale leeftijd en gewicht, wordt hier een doseerschema voorgesteld op basis van enkel de postnatale leeftijd en gewicht. Een meer recente studie toonde aan dat de combinatie van postnatale leeftijd en postmenstruele leeftijd efficiënter zou zijn. Dit doseerschema lijkt in grote lijnen op dat van de IGGI, er worden enkel systematisch iets lagere dosissen voorgesteld. We zullen deze bevindingen verder bespreken met de pediaters om zo tot een algemeen schema te komen.

1.2.2.4 Maximale dosis amikacine

Enkel de IGGI beschrijft een maximale dosis. Wanneer er gekozen wordt voor de eenmaal daagse dosering, is de maximale dosis 1,5 gram. Voor de traditionele interval dosering wordt geen maximale dosis weergegeven, deze dient overeen te komen met de target serum concentratie [17].

1.2.2.5 Timing TDM amikacine

1.2.2.5.1 IGGI

Algemeen wordt het volgende aanbevolen.

In geval van 1 toediening per dag:

- Dal serumspiegel: eerste bloedstaal moet afgenomen worden 48 uur na de start van de behandeling, vlak voor de toediening van de derde dosis.
- Piek serumspiegel: bloedstaal moet afgenomen worden 30 minuten na het einde van een 30 minuten lopend infuus of 60 minuten na een bolustoediening.

In geval van meerdere toedieningen per dag:

- Dal serumspiegel: eerste bloedstaal moet afgenomen worden 48 uur na de start van de behandeling, vlak voor de toediening van de vijfde dosis
- Piek serumspiegel: bloedstaal moet afgenomen worden 30 minuten na het einde van een 30 minuten lopend infuus of 60 minuten na een bolustoediening.

Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan over wanneer er gespiegeld moet worden na aanpassing van de dosis.

Voor pasgeborenen worden er geen specifieke aanbevelingen gedaan in verband met de timing van TDM [17].

1.2.2.5.2 UpToDate

Er worden geen specifieke aanbevelingen gedaan over de timing van monitoring van amikacine.

1.2.2.5.3 Revue Médicale Suisse (Zwitserland)

Monitoring moet uitgevoerd worden wanneer de steady-state bereikt is (na twee of drie dosissen). Hierna wordt het bepalen van dal spiegels aanbevolen eenmaal in de week. Wanneer de dosis wordt aangepast wordt het bepalen van de dal spiegel aanbevolen wanneer de nieuwe steady-state bereikt is.

1.2.2.5.4 Aminoglycosides dosing in adults (Department of Health, Queensland Health)

Bij patiënten die hemodialyse krijgen dient de dosis aminoglycosiden bij voorkeur onmiddellijk voor de dialyse toegediend te worden. Verder worden er geen aanbevelingen gedaan.

1.2.2.5.5 Aminoglycosides dosing and monitoring guidelines (Comité de gérance des antimicrobiens, France)

Er worden voor amikacine geen specifieke aanbevelingen gedaan over de timing van TDM. Enkel wanneer er gebruikt wordt gemaakt van verlengde interval dosering en het 'Hartford' hospital normogram'. In dit geval dient een random level afgenomen te worden tussen 8 en 12 uur na de eerste dosis.

1.2.2.5.6 Extra bronnen

Voor pasgeborenen wordt, zoals hierboven reeds vermeld, in Heilig Hartziekenhuis Lier door de pediaters gebruik gemaakt van het kinderformularium en het rode boekje voor richtlijnen rond amikacine [23]. In deze twee bronnen staat vermeld om enkel een dal spiegeling uit te voeren na de eerste gift, doelend op voor toediening van de tweede gift. Het artikel van Smits et al. waarnaar in deze guidelines verwezen staat dateert van 2015 [24]. In dit artikel werd ervoor gekozen om amikacine te spiegelen voor de toediening van de tweede dosis (dal spiegel), en 1 uur na toediening van de tweede dosis (piek spiegel). Hierbij werd een vroege blootstelling aan amikacine bestudeerd bij een grote populatie neonaten. Bij de grootste groep patiënten werden adequate amikacine piek- en dal serumconcentraties bereikt, desondanks steady state waarschijnlijk nog niet bereikt werd. Meer specifiek waren 60.2%, 33.2%, en 6.6% van de eerste amikacine dal spiegels respectievelijk minder dan 3 mg/L, tussen 3 en 5 mg/L en meer dan 5 mg/L. In een ander artikel werd dan weer geadviseerd om amikacine concentraties te bepalen 72 uur na start van de therapie, en dit te herhalen na 24 à 48 uur [29]. Ook de guideline van de Australasian Neonatal Medicine Formulary Consensus Group: Amikacin Newborn use only, adviseert om een vroege dal en piek spiegel te bepalen, namelijk bij de tweede dosis amikacine.

1.2.2.5.7 Conclusie timing TDM amikacine

Van de algemene guidelines, geeft enkel de IGGI eenduidige richtlijnen over de timing van TDM bij therapie met amikacine. Er wordt geen specifiek onderscheid gemaakt tussen pasgeborenen en niet-pasgeborenen. De IGGI geeft wel aan bij de indicaties dat spiegeling aangewezen is voor pasgeborenen wanneer amikacine meer dan 2 dagen gegeven wordt. Dit is in ons ziekenhuis meestal het geval, amikacine wordt meestal 24 tot 72 uur toegediend. Bovendien is het niet altijd geweten of na drie dagen de therapie effectief gestopt zal worden, dit is namelijk afhankelijk van de klinische en biochemische evolutie, waardoor TDM zeker nut kan hebben. In de meeste gevallen wordt therapie bij pasgeborenen gestopt na 72 uur, waardoor het geen zin meer heeft om te spiegelen op dag 3, voor de toediening van de (meestal) derde dosis. Daarenboven worden er, afhankelijk van de postnatale en postmenstruele leeftijd, soms langere doseerintervallen gebruikt, waardoor er vaak geen derde dosis meer gegeven wordt. In meer specifieke bronnen over TDM bij pasgeborenen, zien we dat het bepalen van dal serumconcentraties inderdaad aanbevolen wordt voor toediening van de tweede dosis amikacine. Men dient hierbij wel te wachten op het resultaat van de serumspiegeling om zo de verdere doseerstrategie te kunnen bepalen. Zoals hierboven al even aangegeven bij de methode van TDM, heeft hierdoor het bepalen van piek spiegels vaak weinig zin, gezien in de meeste gevallen niets meer gedaan wordt met de resultaten hiervan. Bovendien moet in het achterhoofd gehouden worden dat het bij pasgeborenen niet zo evident is om twee keer kort na elkaar een venapunctie uit te voeren. Ook deze bevindingen worden verder opgenomen met de pediaters. Wanneer therapie in uitzonderlijke gevallen langer gegeven wordt dan drie dagen, kan het bepalen van piek serumconcentraties uiteraard wel een waarde hebben.

1.2.2.6 Target waarden amikacine

1.2.2.6.1 IGGI

In geval van eenmaal daagse dosering is de target range voor de piek spiegel 54 tot 64 µg/mL. De dal spiegel moet lager dan 5 µg/mL zijn. In geval van traditionele dosering is de target range voor de piek spiegel 15 tot 30 µg/mL. De dal spiegel target range is 1 tot 2 µg/mL [17].

1.2.2.6.2 UpToDate

Voor traditionele dosering wordt een piek concentratie van 20 tot 30 µg/mL getarget en een dal concentratie van minder dan 8 µg/mL. Hogere piek concentraties, tot 40 µg/mL, worden vaak aanbevolen voor ernstige, levensbedreigende infecties. Voor verlengde interval dosering wordt hogere piekconcentraties van 40 tot 50 µg/mL beoogd. De target dalconcentratie bedraagt minder dan 8 µg/mL. Vaak wordt er gericht op 1 tot 4 µg/mL [18].

1.2.2.6.3 Revue Médicale Suisse (Zwitserland)

Deze guideline bespreekt specifiek target concentraties voor patiënten met mucoviscidose. Specifiek worden target waarden beschreven voor exacerbaties met *Pseudomonas aeruginosa*. Ook voor non-tuberculose mycobacteriën infecties worden, afhankelijk van de toegediende dosis, target waarden beschreven. Hiervoor wordt verwezen naar de guideline [19].

1.2.2.6.4 Aminoglycosides dosing in adults (Department of Health, Queensland Health)

Voor verlengde interval dosering wordt een target dal serumconcentratie van minder dan 2 mg/L aanbevolen, en een piek serumconcentraties tussen 45 en 60 mg/L [21].

1.2.2.6.5 Aminoglycosides dosing and monitoring guidelines (Comité de gérance des antimicrobiens, France)

Voor traditionele dosering wordt een dal spiegel van minder dan 4 mg/L getarget. De piek spiegel dient tussen 20 -25 mg/L te zijn voor milde infecties en 25-30 mg/L voor ernstige infecties. Voor verlengde interval dosering wordt een dal spiegel van minder dan 4 mg/L beoogd en een piek spiegel van 30 tot 50 mg/L [22].

1.2.2.6.6 Extra bronnen

In de voorgaande richtlijnen worden nergens specifieke targetwaarden voor pasgeborenen of kinderen vermeld. In het rode boekje van NIZ Leuven wordt een target voor de dal concentratie van minder dan 3 mg/L aanbevolen [27]. Het kinderformularium doet geen aanbevelingen over de target dalconcentratie [23]. Smits et al. bevelen een target rang voor de dal serumconcentratie van 1,5 tot 3 mg/L en een target range voor de piek serumconcentratie van 24 tot 35 mg/L [24]. Hughes et al definiëren een dal target range van minder dan 8 mg/L en een piek target range van 20 tot 35 mg/L (met sub- en supratherapeutische levels gedefinieerd als minder dan 20 mg/L en meer dan 35 mg/L) [28].

1.2.2.6.7 Conclusie target waarden amikacine

Gezien we in Heilig Hartziekenhuis Lier ervoor gekozen hebben om te doseren volgens een eenmaal daagse toediening, worden enkel target waarden hiervan in detail bekeken. In de algemene guidelines variëren de target dal spiegels van 2 µg/mL tot minder dan 8 µg/mL. De IGGI beschrijft een dal spiegel target van minder dan 5 µg/mL. Deze target ligt bovendien mooi in het midden van de beschreven target range uit de verschillende guidelines. De target van minder dan 5 µg/mL is echter niet specifiek beschreven voor pasgeborenen. De target piek spiegel varieert van 30 tot 65 µg/mL. In meer specifieke bronnen voor pasgeborenen vinden we verschillende target ranges, variërend van minder 1,5 mg/L tot 8 mg/L. Deze hangen bovendien ook samen met het gekozen doseerschema en zullen daarom ook besproken worden met de pediaters. Wanneer we naar de bekomen dal serumconcentraties amikacine bij pasgeborenen kijken in het jaar 2019 in Heilig Hartziekenhuis Lier, zien we dat

deze bijna altijd onder de 3 mg/L liggen. De target van minder dan 3 mg/L, die het rode boekje voorschrijft en de pediaters momenteel al gebruiken, lijkt ons dus een goede suggestie.

1.2.2.7 Interpretatie bekomen waarden amikacine

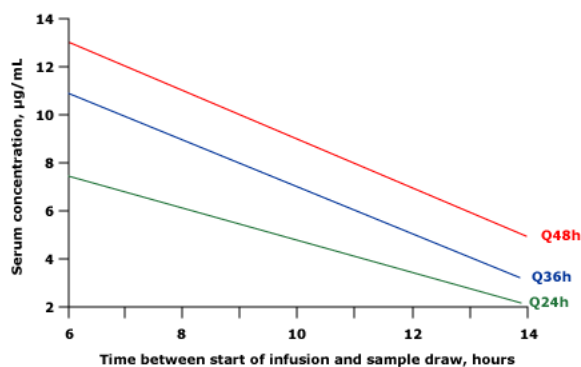
1.2.2.7.1 IGGI

Er worden geen duidelijke aanbevelingen gedaan over hoe de interpretatie van de bekomen serumconcentraties moet gebeuren. Wel wordt er bij de verlengde intervaldosering gesproken over een dosis 'toegediend met de korst mogelijke intervallen (minimum 24 uur)' waarbij de target piek- en dal serumconcentraties bereikt kunnen worden. Hieruit kan worden afgeleid worden dat het interval veranderd dient te worden bij afwijkende serum concentraties [17].

1.2.2.7.2 UpToDate

Er worden geen aanbevelingen gedaan over de interpretatie van de bekomen serumwaarden wanneer er gedoseerd wordt via traditionele dosering. Voor verlengde interval dosering wordt het 'Hartford normogram (zie Figuur 2)'. Dit normogram werd initieel ontworpen om het gepaste doseer interval van gentamycine te bepalen wanneer een dosis van 7 mg/kg werd toegediend. De serumconcentratie dient hierbij bepaald te worden 6 tot 14 uur na toediening van de eerste dosis. Bij het toepassen van de methode wordt er wel verondersteld dat de patiënt vergelijkbare farmacokinetische eigenschappen heeft als andere patiënten. Patiënten die niet conform zijn, kunnen mogelijks suboptimale serumconcentraties hebben wanneer de dosering berekend wordt op basis van dit normogram. Patiënten dienen dus zorgvuldig te worden geselecteerd wanneer deze methode wordt toegepast. Omdat het Hartford-nomogram echter niet is ontworpen voor amikacine, moet de gemeten serumconcentratie worden gedeeld door twee als het nomogram wordt gebruikt om de doseringsfrequentie te bepalen [18].

Figuur 2: Normogram gebaseerde monitoring voor therapeutische monitoring van gentamycine



1.2.2.7.3 Revue Médicale Suisse (Zwitserland)

Er wordt geen algoritme voorgesteld in verband met de interpretatie van de bekomen dal- en piek serumconcentraties en verdere dosisaanpassingen [19].

1.2.2.7.4 Aminoglycosides dosing in adults (Department of Health, Queensland Health)

Enkel voor verlengde interval dosering wordt er vermeld dat het gebruik van het Hartford normogram niet meer aangewezen is. Verder worden er geen aanbevelingen gedaan over de interpretatie van de bekomen waarden [21].

1.2.2.7.5 Aminoglycosides dosing and monitoring guidelines (Comité de gérance des antimicrobiens, France)

Er worden geen adviezen gegeven over de aanpassing van dosis op basis van de bekomen concentraties wanneer er gedoseerd wordt volgens de traditionele dosering. Voor verlengde interval dosering wordt ook hier het Hartford normogram aanbevolen om het meest geschikte doseerinterval te bepalen. De bekomen serumconcentratie van

pagina 36/64

amikacine moet in twee verdeeld worden en zo geplot worden op de grafiek. In deze guideline wordt onder het hoofdstukje 'gentamycine' een algortime voorgesteld om de dosis aan te passen bij traditionele dosering. Het is van groot belang dat de serumstalen correct worden afgenomen. De dosis van aminoglycosiden moet als volgt aangepast worden:

- Hoge dal spiegel: verleng het dosering interval
- Hoge piek spiegel: verlaag de dosis
- Lage piek spiegel: verhoog de dosis

Aminoglycosiden vertonen een lineaire kinetiek. Het verlagen of verhogen van de dosis met een bepaald percentage zal resulteren in een gelijke afname of verhoging van de piek levels. Meer gespecialiseerde farmacokinetische berekeningen kunnen gebruikt worden voor gecompliceerde casussen [22].

1.2.2.7.6 Extra bronnen

Het kinderformularium geeft geen target concentraties weer, noch wordt er een advies gegeven over hoe de dosis dient aangepast te worden [23]. In de Amikacin Newborn use only guidelines, worden hierover ook geen aanbevelingen gedaan [25]. Ook Hughes et al. en Smits spreken zich hier niet over uit [24, 28]. In het rode boekje van NIZ Leuven wordt er wel een aanbeveling gedaan. Bij te hoge dal serumspiegels moet het interval verlengd worden met 6 tot 10 uur. Bij een toxische dal spiegel moet nog langer gewacht worden om de volgende dosis te geven. Aangezien in deze richtlijn niet wordt aanbevolen een piek spiegel te bepalen, worden hier ook geen interpretatie advies voor gegeven.

1.2.2.7.7 Conclusie interpretatie bekomen waarden amikacine

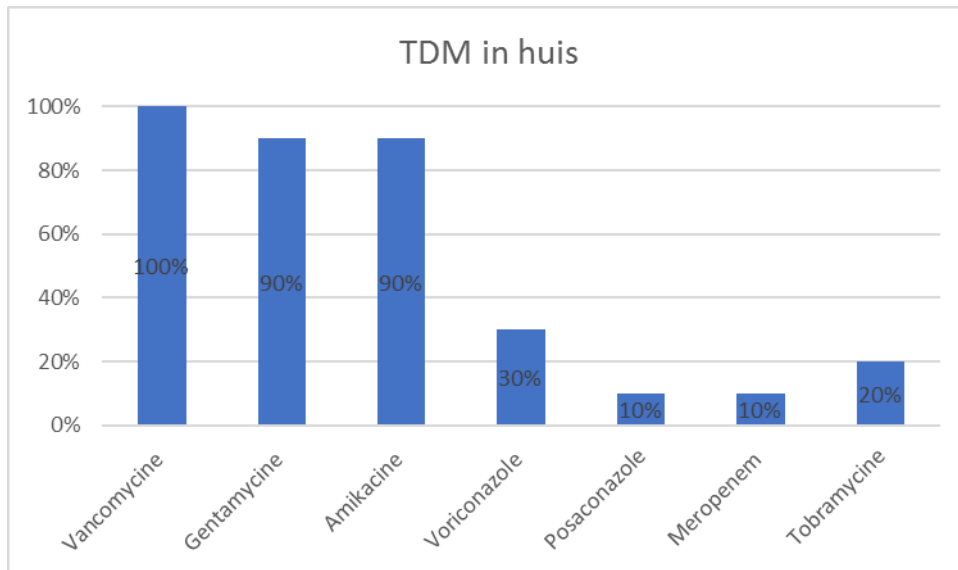
Ook hier baseren we ons enkel op de verlengde intervaldosering. Allereerst moet er geoordeeld worden of de bekomen serumconcentratie correct kan zijn. Voor de verdere dosisaanpassing worden weinig duidelijke aanbevelingen gegeven. In twee guidelines wordt het gebruik van het Hartford normogram aanbevolen. In de guideline van Queensland health wordt dit echter niet meer aangeraden. Het gebruik van dit normogram is niet praktisch toe te passen in de routine. Het geldt bovendien enkel voor een vastgelegde dosis voor volwassenen en is daarenboven omslachtig in gebruik in een labo omgeving. Er werd besloten deze methode niet te implementeren. Verder worden er weinig bijkomende aanbevelingen gedaan over hoe de dosis moet aangepast worden. Het is vaak niet duidelijk of best het interval of de dosis aangepast wordt. In de IGGI guidelines wordt er aanstalte gemaakt om het dosisinterval te verlengen als de target dal serumconcentratie niet bereikt wordt. In de guidelines van de Comité de gérance wordt een algoritme voor gentamycine (en meer algemeen voor de aminoglycosiden) voorgesteld wanneer er gedoseerd wordt volgens traditionele dosering. Het is niet duidelijk of dit algortime doorgetrokken kan worden naar de verlengde intervaldosering. Aangezien de IGGI ook dergelijk advies lijkt te suggereren, en de kinetiek van de aminoglycosiden hetzelfde blijft wanneer een hoge dosis aan een langer interval gegeven wordt, oordelen we dat we deze wel kunnen doortrekken. We besluiten te implementeren dat bij te hoge dalspiegels het interval moet verlengd worden. Specifiek voor pasgeborenen wordt in het rode boekje aanbevolen om het interval met 6 tot 10 uur te verlengen. We besluiten dit advies te volgen. Als de dal spiegel veel te hoog is, moet er door de clinicus besloten worden om de toediening van amikacine langer te stoppen. Wanneer er in bepaalde situaties toch piek spiegels bepaald moeten worden, zal het advies gegeven worden om bij te hoge of te lage piek spiegels de dosis aan te passen volgens het lineariteitsprincipe.

2. Hoe kunnen we TDM interpretatie en advies implementeren in Heilig Hartziekenhuis Lier?

2.1. Bevraging BILULU ziekenhuizen en ziekenhuizen binnen het netwerk

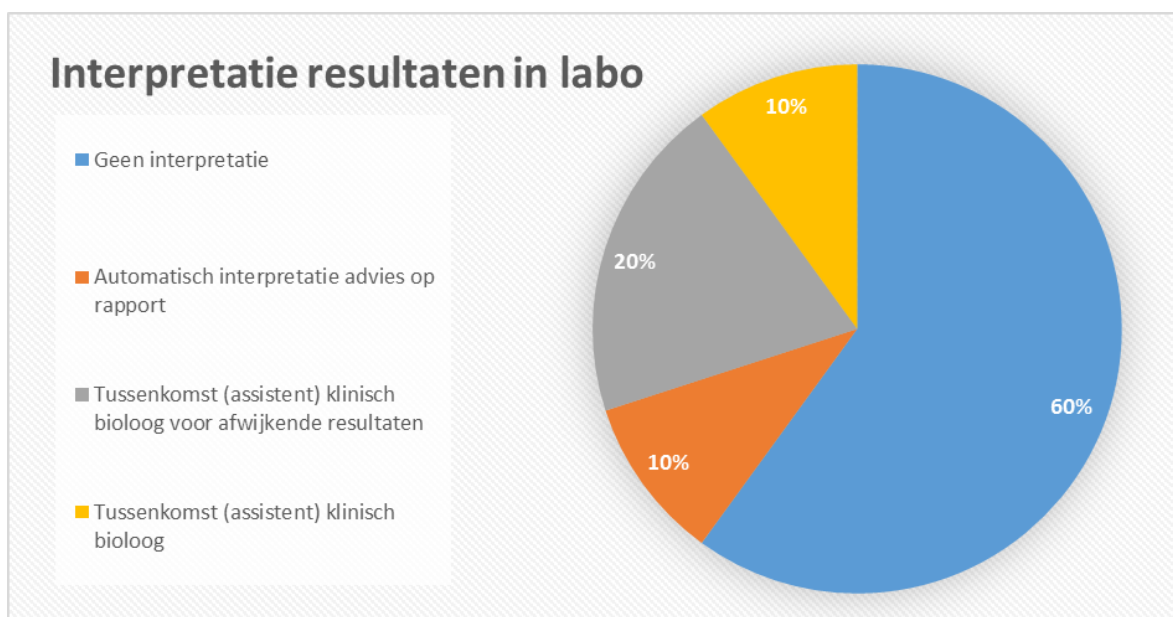
Nadat de meest recente richtlijnen en literatuur bestudeerd werden, moest er besloten op welke manier we de TDM interpretatie en het geven van advies zouden implementeren in het ziekenhuis. In het kader van deze CAT werd een rondvraag gedaan bij de BILULU ziekenhuizen, en ziekenhuizen binnen het netwerk waarin Heilig Hartziekenhuis zit, over de implementatie van TDM in hun dagelijkse routine. In totaal werden 10 ziekenhuizen bevraged (inclusief Heilig Hartziekenhuis Lier). De bevindingen worden weergegeven in onderstaande grafieken weergegeven.

A. Voor welke antibiotica/antimycotica wordt TDM in huis uitgevoerd?



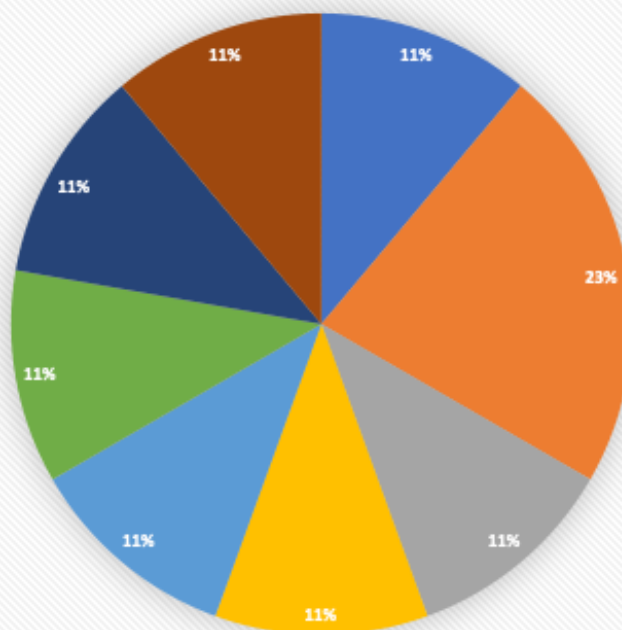
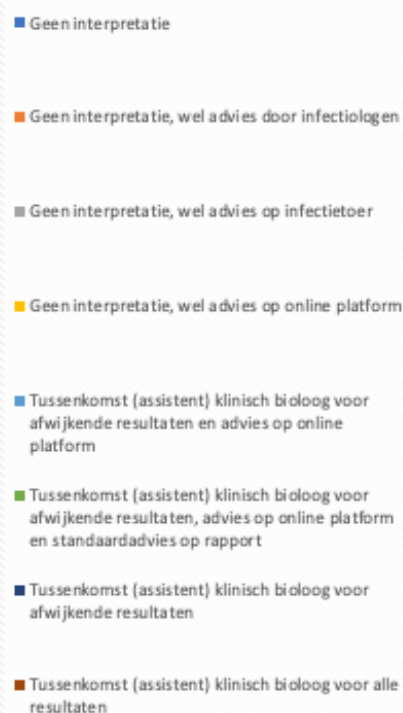
Zoals ook in Heilig Hartziekenhuis Lier, voeren de meeste ziekenhuizen in huis TDM voor vancomycine, gentamicine en amikacine uit.

B. Hoe gebeurt de interpretatie van TDM resultaten/ het geven van advies in het BILULU laboratorium?



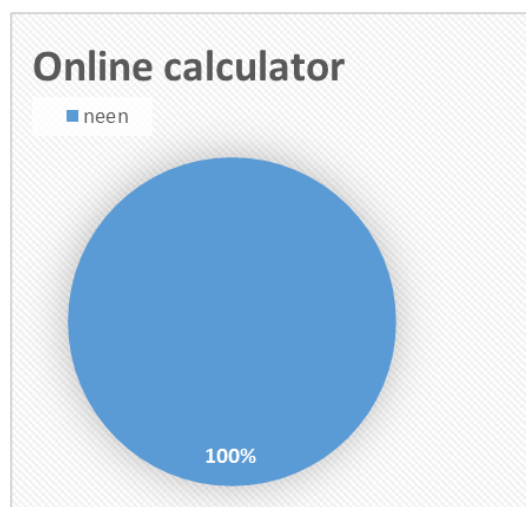
De grote meerderheid (60%) levert geen interpretatieadvies op het rapport bij de bekomen TDM resultaten.

Interpretatie resultaten + advies



Als dit verder ontleed wordt, zien we dat slechts één ziekenhuis niets van interpretatie richtlijnen of aanspreekpersonen voorziet voor de interpretatie van de TDM resultaten. Verder doen ongeveer alle andere ziekenhuizen iets anders. De kleine meerderheid geeft geen individuele interpretatie van de resultaten, maar voorziet wel guidelines op een online platform (infociches op intranet, labogids ...) om de artsen te sturen richting de juiste interpretatie. Verder zijn er twee ziekenhuizen waar er vanuit het labo geen interpretatie advies gegeven wordt, maar waar de infectiologen de adviserende rol op zich nemen. Bovendien worden in één ziekenhuis de individuele resultaten van de patiënten besproken tijdens verschillende infectietoeren.

C. Wordt er gebruikt gemaakt van specifieke online calculators om TDM resultaten te interpreteren?

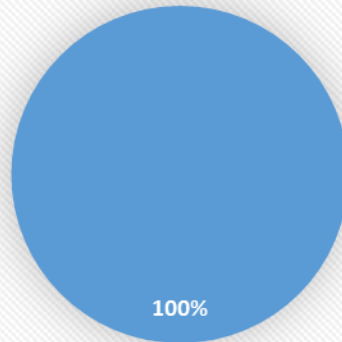


Geen enkel labo maakt routinematig gebruik van online beschikbare calculatoren om de TDM resultaten te interpreteren.

D. Wordt Vancomycine voornamelijk via intermitterend of continu infuus gegeven?

Vancomycine: CI of intermittent

■ (Bij voorkeur) CI



In alle laboratoria wordt de voorkeur gegeven aan continue toediening voor vancomycine. In één ziekenhuis wordt vancomycine via continu infuus voornamelijk op intensieve zorgen toegediend. Dit ziekenhuis wenst wel over te schakelen op een continue infusen voor de andere afdelingen.

E. Hoe ziet de aanvraagbon eruit en welke extra gegevens worden gevraagd?

De verschillende labo's hebben uiteenlopende aanvraagbonnen. Bij alle labo's kunnen dal en piek- spiegels afzonderlijk aangevraagd worden en moet bij vancomycine aangeduid worden of het om een continu of intermittent infuus gaat. Sommige labo's vragen extra naar de toegediende dosis, sommige verplichten de clinici klinische inlichtingen te geven over de patiënt, andere vragen naar de dosis én frequentie van toediening. Eén labo vraagt zeer gericht naar extra informatie op een apart aanvraagformulier (laatst toegediende dosis, start perfusie, perfusieduur, dosis interval, uur toediening ...).

2.2. Implementatie in Heilig Hartziekenhuis Lier

2.2.1. TDM vancomycine

Voor TDM van vancomycine werd besloten om een infofiche te maken om op infoland te publiceren. Op deze manier kunnen artsen een duidelijk standaardprotocol raadplegen bij vragen en onduidelijkheden. Uit de bevraging bij de BILULU ziekenhuizen en de ziekenhuizen binnen ons netwerk bleek ook dat dit het meest gedaan wordt. Adviezen voor hemodialyse werden hierin voorlopig niet toegevoerd. Deze zullen eerst met de nefrologen doorgenomen worden gezien zij meer inzicht hebben in de mogelijkheden bij deze populatie.

Verder zullen de target dal concentraties aangepast worden op het rapport en zullen deze opgesplitst worden voor patiënten met ernstige infecties en minder ernstige infecties. Hiernaast werd er besloten om een standaard commentaar op het rapport te plaatsen met advies over hoe de bekomen dal serumconcentraties geïnterpreteerd moeten worden.

Het meten van piek serumconcentraties wordt zowel in de guidelines als in de literatuur niet meer aanbevolen en zullen we dus schrappen op ons aanvraagformulier.

Bovendien zal er in de nabije toekomst een project opgestart worden om het toedienen van vancomycine via continu infuus te promoten. Momenteel gebeurt nog altijd een minderheid (41%) van de vancomycine toedieningen op deze manier. De infuuspompen die gebruikt moeten worden voor het continue infuus van vancomycine bevinden zich momenteel voornamelijk op intensieve zorgen en worden van daaruit uitgeleend aan de verschillende afdelingen. Bij sommige afdelingen loopt dit goed, bij andere wat minder. Dit kan beter en moet aangepakt worden.

De infofiche voor TDM van vancomycine die op infoland gepubliceerd zal worden, ziet er als volgt uit.

Antibioticum	Vancomycine® 500 mg (MYLAN)
Toediening	IV infuus
Oplosmiddel	10 mL water voor infectie
Volume infuus	500 mg: 100 mL NaCl 0,9% of Glucose 5% (max conc: 5mg/mL) *** Vochtrestrictie: 50 mL NaCl 0,9% of Glucose 5% (max conc: 10mg/mL) 1 g: 250 mL NaCl 0,9% of Glucose 5% (max conc: 5mg/mL) *** Vochtrestrictie: 100 mL NaCl 0,9% of Glucose 5% (max conc: 10 mg/mL)
Infusiesnelheid	Minstens 60 minuten of continu infuus
Extra aandachtspunten	Incompatibel met: Ceftazidime → neerslagreactie Vancomycine is onverenigbaar met betalactam-antibiotica, moxifloxacin, furosemide, heparine, pantoprazole, methylprednisolone, propofol, valproaat en fenytoïne. NOOIT in IV bolus Te snelle toediening → ernstige hypotensie & shock Oplossing visueel controleren op partikels of kleurwijziging

Vancomycine continu infuus

Het toedienen van vancomycine via continu infuus wordt sterk aanbevolen indien mogelijk. Enkel voor pasgeborenen heeft toediening van vancomycine via intermitterend infuus in de routine voorlopig de voorkeur gezien het gebrek aan bewijzende studies en protocollen in verband met dosering en target serumconcentraties. In bepaalde klinische omstandigheden kan dit wel gerechtvaardigd zijn wanneer gedurende lange tijd hoge serumconcentraties moeten bereikt worden of wanneer target concentraties niet gehaald kunnen worden.

Opstartdosis:

Voor zuigelingen, kinderen, adolescenten en volwassenen met een normale nierfunctie (creatinine klaring > 130 mL/min):

- Oplaaddosis van 20 tot 25 mg/kg IV.
 - 25 mg/kg IV bij patiënten op intensieve zorgen en/of met een ernstige infectie.
 - Infectieuze endocarditis, meningitis, septische artritis, osteomyelitis, infecties in aanwezigheid van prothetisch materiaal of sepsis.
 - 20 mg/kg IV bij andere patiënten.
- Onmiddellijk gevolgd (op dag 1) door een continu infuus met een dosis van 40 mg/kg/24u IV.

Voor volwassenen bedraagt de absoluut maximale ladingsdosis 3 gram, de absoluut maximale onderhoudsdosis 4,5 gram. Dit geldt voornamelijk voor obese patiënten.

Voor pasgeborenen:

- Oplaaddosis van 15 mg/kg IV (traag infuus over 2 uur)
- Onmiddellijk gevolgd (op dag 1) door een continu infuus met een dosis van 30 mg/kg/dag IV.

Indicaties monitoring:

- Duur van de behandeling met vancomycine > 3 dagen.
- Nood aan hoge dosissen vancomycine (> 2 g/dag).
- Verminderde of instabiele nierfunctie (de toename van de serumspiegels, zelfs wanneer die onder een acceptabel niveau blijven, kan een indicatie zijn van een insidieus verslechterende nierfunctie).
- Toegenomen distributie volume (patiënten met ernstige brandwonden, levercirrose met ascites, septische shock met capillair leksyndroom ...).
- Verhoogd risico op toxiciteit (behandeling met vancomycine in combinatie met andere nefro- of ototoxische geneesmiddelen zoals ciclosporine, aminosiden, amfotericine B ...).

Timing dosering en monitoring:

- Oplaaddosis: 1 dosis toe te dienen over 2 uur (cave “red man” syndroom).
- Onmiddellijk na het einde van de toediening van de oplaaddosis: starten van het continu infuus.
- **Eerste bloedafname 24 uur na het starten van de oplaaddosis**, bepaling van de vancomycine dal serumspiegel.
- Start van de onderhoudsbehandeling 26 uur na de start van de toediening van de oplaaddosis (24 uur na de start van het continu infuus) met dosis getitreerd op basis van de resultaten van de bloedafname.
- **Nieuwe bloedafnames op dag 3, daarna om de 3 dagen bij hemodynamisch stabiele patiënten en frequenter bij andere patiënten (dagelijks indien nodig).**

Na aanpassing van de dosis moet er opnieuw gespiegeld worden 24 uur na de toediening van de aangepaste dosis.

Target warden:

- Serumconcentratie van 25 tot 35 mg/L bij patiënten op intensieve zorgen en patiënten met een ernstige infecties.
- Serumconcentratie van 20 tot 25 mg/L bij andere patiënten.

Interpretatie bekomen serum concentraties:

Allereerst moet geoordeeld worden of de bekomen serumconcentratie juist kan zijn. Bij twijfel dient deze herhaald te worden. De serumconcentratie wordt gebruikt om eventuele dosisaanpassingen door te voeren.

- Serumconcentratie valt onder de target range:
 - Verhoging van de dosis is noodzakelijk. Aanpassing van de totale dagdosis zal resulteren in een evenredige verandering in de serumconcentratie.
- Serumconcentratie valt boven de target range:
 - Voor serumconcentraties meer dan 5 mg/L boven de target concentratie: stoppen met het toedienen van volgende dosissen. Dagelijkse monitoring is noodzakelijk tot de serumconcentratie terug normaal is. Hierna kan terug een dosisregime worden opgesteld.

- Voor serumconcentraties minder dan 5 mg/L boven de target range: verlaging van de dosis is noodzakelijk. Aanpassing van de totale dagdosis zal resulteren in een evenredige verandering in de serumconcentratie.

Volgende formule kan toegepast worden om de nieuwe dosis te berekenen:

$$\text{Nieuwe dosis vancomycine/24 uur interval} = (\text{target concentratie}) / (\text{gemeten concentratie}) \times \text{dosis/24 uur interval}$$

Na aanpassing van de dosis moet er opnieuw gespiegeld worden na 24 uur.

Vancomycine intermittent infuus

Dosis:

Voor zuigelingen, kinderen, adolescenten <15 jaar met normale nierfunctie (creatinine klaring > 130 mL/min):

- Oplaaddosis van 20 mg/kg IV (traag infuus over 1 uur)
- Tweede dosis van 15 tot 20 mg/kg IV op dag 1, te starten 6 uur na de start van de eerste dosis
 - 20 mg/kg IV bij patiënten op intensieve zorgen en/of met een ernstige infectie
 - Infectieuze endocarditis, meningitis, septische artritis, osteomyelitis, infecties in aanwezigheid van prothetisch materiaal of sepsis.
 - 15 mg/kg IV bij andere patiënten
- Derde dosis van 15 tot 20 mg/kg IV op dag 1, onmiddellijk gevolgd door een eerste bloedname (doserend met een interval van 6 uur)

Voor adolescenten van 15 jaar of ouder, en volwassenen met normale nierfunctie (creatinine klaring > 130 mL/min):

- Oplaaddosis van 20 mg/kg (traag infuus over 2 uur, cave red men syndroom)
- Tweede dosis van 15 mg/kg tot 20 mg/kg op dag 1, te starten 12 uur na de start van de eerste dosis
 - 20 mg/kg IV bij patiënten op intensieve zorgen en/of met een ernstige infectie
 - Infectieuze endocarditis, meningitis, septische artritis, osteomyelitis, infecties in aanwezigheid van prothetisch materiaal of sepsis.
 - 15 mg/kg IV bij andere patiënten
- Derde dosis op dag 2 van 15 mg/kg tot 20 mg/kg, onmiddellijk gevolgd door een eerste bloedname (doserend met een interval van 12 uur)

Voor volwassenen met verminderde nierfunctie dient de onderhoudsdosis aangepast worden op basis van de creatinine klaring. Dit wordt weergegeven in onderstaande tabel.

Creatinine clearance (mL/min)*				
Actual body weight (ABW) See ID/micro advice if Less than 40kg	Start maintenance dose 12 hours after loading dose (if giving 12-hourly) or 24 hours after the loading dose (if giving 24 hourly)			Check level 24 hours after loading dose. *Re-dose only when level is less than 20mg/L. Repeat levels every 1-2 days
	CrCl more than 60	CrCl 40-59	CrCl 20-39	CrCl less than 20 or CAPD
40 – 49 kg	750mg 12-hourly	750mg 12-hourly	750mg 24-hourly	750mg [#]
50 – 64 kg	1g 12-hourly	750mg 12-hourly	1g 24-hourly	1g [#]
65 – 78 kg	1.25g 12-hourly	1g 12-hourly	1.25g 24-hourly	1.25g [#]
79 – 92 kg	1.5g 12-hourly	1.25g 12-hourly	1.5g 24-hourly	1.5g [#]
93 – 107 kg	1.75g 12-hourly	1.25g 12-hourly	1.75g 24-hourly	1.75g [#]
More than 108 kg	2g 12-hourly	1.5g 12-hourly	2g 24-hourly	2g [#]

*Use the Cockcroft-Gault equation (Appendix 2) to calculate CrCl. Do not use eGFR as this is not accurate for extremes of body size.

Voor pasgeborenen:

POSTMENSTRUELE LEEFTIJD	POSTNATALE LEEFTIJD	HOEEVEELHEID PER DOSIS	INTERVAL TUSSEN DE DOSES
≤ 29 weken	0 tot 14 dagen	10 mg/kg iv	q18h
≤ 29 weken	> 14 dagen	10 mg/kg iv	q12h
30 tot 36 weken	0 tot 14 dagen	10 mg/kg iv	q12h
30 tot 36 weken	> 14 dagen	10 mg/kg iv	q8h
37 tot 44 weken	0 tot 7 dagen	10 mg/kg iv	q12h
37 tot 44 weken	> 7 dagen	10 mg/kg iv	q8h
≥ 45 weken	Alle leeftijden.	10 mg/kg iv	q6h

Voor pasgeborenen worden volgende bijkomende aanbevelingen gedaan:

- Infusie over 60 minuten/dosis.
- Vancomycine mag niet intramusculair worden toegediend.
- In geval van meningitis moet de dosis worden verhoogd (15 mg/kg/dosis).
- Om het risico voor afbraak van vancomycine te verhinderen (langdurig in oplossing gebracht), verdient het aanbeveling om de 8 uur de infusiespuit te vervangen.

Indicaties monitoring:

Idem als voor continu infuus.

Timing monitoring:

Voor volwassenen:

- Oplaaddosis van 15 tot 20 mg/kg IV (toe te dienen in 1 dosis over 2 uur : cave red man syndroom).
- Tweede dosis van 15 mg/kg IV te starten 12 uur na de start van de oplaaddosis.
- **Eerste bloedafname: 24 uur na de start van de oplaaddosis (dag 2 van de behandeling), onmiddellijk gevolgd door een derde dosis van 15 tot 20 mg/kg IV.**
- Vierde dosis (dag 2 van de behandeling, 36 uur na de start van oplaaddosis) aangepast aan de resultaten van de bloedafname.
- **Tweede bloedafname: op dag 3 van de behandeling, 48 uur na de start van oplaaddosis, onmiddellijk gevolgd door een vijfde dosis (identiek aan de vierde).**
- Zesde dosis (60 uur na de start van de initiële dosis) aangepast aan de resultaten van de tweede bloedafname.

Eens de gewenste dal serumconcentratie is bereikt, volstaat, bij hemodynamisch stabiele patiënten, een controle om de 2 dagen. Wordt de gewenste dal serumconcentratie niet bereikt of gaat het om een hemodynamisch instabiele patiënt, dan is dagelijkse controle aangewezen.

Na de dosisaanpassing dient de dal serumconcentratie opnieuw gemeten te worden voor toediening van de derde dosis na de aanpassing (na 24 uur).

Voor zuigelingen, kinderen en adolescenten (≤ 15 jaar):

- Oplaaddosis van 15 tot 20 mg/kg IV (traag infuus over 1 uur).
- Tweede dosis van 15 tot 20 mg/kg IV 6 uur na de start van de oplaaddosis
- **Eerste bloedafname 12 uur na de start van de oplaaddosis, onmiddellijk gevolgd door de derde dosis van 15 tot 20 mg/kg IV.**
- Vierde dosis 18 uur na de start van de oplaaddosis, aangepast aan de resultaten van de bloedafname
- **Vijfde en volgende doses om de 6 uur met bloedafnames voor het toedienen van elke nieuwe dosis zolang de gewenste dal serumconcentratie niet is bereikt (aanpassing van de dosis op basis van de resultaten van de laatste bloedafname).**

Zodra de gewenste dal serumconcentratie is bereikt kan monitoring gebeuren op basis van de creatinine serumconcentratie (2 bepalingen per week). De dal serumconcentratie van vancomycine moet dan nog 1 maal per week gemeten worden (of opnieuw bepaald worden wanneer de creatinine serumconcentratie $> 1,5$ mg/dL bij patiënten > 10 jaar, $> 1,2$ mg/dL bij patiënten van 5 tot 10 jaar en > 1 mg/dL bij patiënten < 5 jaar).

Na aanpassing van de dosis moet er opnieuw gespiegeld worden na toediening van de derde aangepaste dosis (na 36 uur).

Target waarden:

- Dal serumconcentratie van 15 tot 20 mg/L bij kritisch zieke patiënten en patiënten met ernstige infecties.
- Dal serumconcentratie van 10 tot 15 mg/L bij patiënten met minder ernstige infecties én normale nierfunctie.

Interpretatie bekomen serum concentraties:

Allereerst moet geoordeeld worden of de bekomen serumconcentratie juist kan zijn. Bij twijfel dient deze herhaald te worden. De serumconcentratie wordt gebruikt om eventuele dosisaanpassingen door te voeren.

- Dal concentratie valt onder de target range:
 - Verhoging van de dosis is noodzakelijk. Aanpassing van de totale dagdosis (zonder aanpassing van het doseringsinterval) zal resulteren in een evenredige verandering in de dal concentratie.
 - Aanpassing van het doseringsinterval leidt niet tot een evenredige verandering van de dal concentratie. Het voorspelde effect van dergelijke aanpassingen vereist meer gecompliceerde berekeningen. Wanneer de target serumconcentratie niet bereikt kan worden na herhaaldelijke dosisaanpassingen, kan er geopteerd worden om het dosisinterval te verkorten.
- Dal serumconcentratie valt boven de target range:
 - Voor dal concentraties meer dan 5 mg/L boven de target concentratie: stoppen met het toedienen van volgende dosissen. Dagelijkse monitoring is noodzakelijk tot de dal concentratie terug normaal is. Hierna kan terug een dosisregime worden opgesteld volgens bovenstaande principes.
 - Voor dal concentraties minder dan 5 mg/L boven de target range concentratie: verlaging van de totale dagdosis. Aanpassing van de totale dagdosis zal resulteren in een evenredige verandering in de dal concentratie.

Volgende formule kan toegepast worden om de nieuwe dosis te berekenen:

$$\text{Nieuwe dosis vancomycine/12 uur interval} = (\text{target concentratie})/(\text{gemeten concentratie}) \times \text{dosis/12 uur interval}$$

Na de dosisaanpassing dient de dal serumconcentratie opnieuw gemeten te worden voor de derde dosis na de aanpassing, namelijk na 24 uur.

2.2.2. TDM gentamycine

Enkel het bepalen van dal serumconcentraties is aanbevolen wanneer gentamicine toegediend wordt in kader van endocarditis. Voorheen werden voor deze indicatie vaak ook piek serumconcentratie bepalingen aangevraagd. Deze aanbeveling moet overgebracht worden aan de behandelende artsen. Ook voor TDM van gentamycine werd er besloten om een korte infofiche op te stellen om te publiceren op Infoland. In tegenstelling tot voor bekomen serumconcentraties van vancomycine, werd hier besloten om geen standaard protocol op het rapport te zetten. Dit omdat geen enkele guideline duidelijk aangeeft op welke manier de resultaten geïnterpreteerd moeten worden. Er zal wel een standaardzinnetje geplaatst worden waarin vermeld wordt dat bij een te hoge dal spiegel het interval best verlengd wordt. Hiervoor dient echter contact opgenomen te worden met een klinisch bioloog om zo een geïndividualiseerde aanpak voor de patiënt te bespreken.

De infofiche voor TDM van vancomycine die op infoland gepubliceerd zal worden, ziet er als volgt uit.



TDM Gentamycine

28/07/2020

Antibioticum	Gentamycine® 80 mg/80 ml (B.BRAUN) Gentamycine® 240 mg/80 ml (B.BRAUN)
Toediening	IV infuus
Infusiesnelheid	30-60 minuten

Gentamycine toegediend bij endocarditis

Wanneer gentamicine toegediend wordt in kader van endocarditis, volstaat het om dal serumconcentraties te bepalen. Piek serumconcentraties moeten niet bepaald worden gezien het reeds gaat om een verlaagde dosis.

Opstartdosis:

Als opstartdosis wordt 3 mg/kg IV per dag aanbevolen.

Indicaties monitoring:

- Duur van de behandeling met aminosiden > drie dagen (twee dagen bij pasgeborenen)
- Verminderde of instabiele nierfunctie (de toename van de serumspiegels, zelfs wanneer die onder een acceptabel niveau blijven, kan een indicatie zijn van een insidieus verslechterende nierfunctie).
- Toegenomen distributievolume (patiënten met ernstige brandwonden, levercirrose met ascites, sepsische shock met capillair leksyndroom, ...)
- Verhoogd risico op toxiciteit (behandeling met een aminoside in combinatie met andere nefro- of ototoxische geneesmiddelen zoals ciclosporine, aminosiden, amfotericine B ...)

Timing dosering en monitoring:

Monitoren van de dal serumspiegel:

- Eerste bloedstaal moet afgenomen worden 48 uur na de start van de behandeling, vlak voor de toediening van de derde dosis.
- Wanneer de juiste target serumconcentratie bereikt wordt, wordt aanbevolen minimaal tweemaal per week te spiegelen bij patiënten met normale nierfunctie. Bij slechte nierfunctie moet frequenter gespiegeld worden.
- Na aanpassing van de dosis van gentamycine moet 48 uur gewacht worden om opnieuw te spiegelen.

Target waarde:

De dal serumconcentratie moet kleiner zijn dan 1 mg/L.

Interpretatie bekomen serum concentraties:

Wanneer de dal serumconcentratie groter is dan 1 mg/L is, moet het dosisinterval aangepast worden. Neem contact op met een klinisch bioloog om de verdere aanpak te bespreken. Wanneer er besloten wordt dat de dalspiegel toxisch is, en er best gestopt wordt met toediening van gentamicine, wordt er aanbevolen om opnieuw te spiegelen na 24 uur om de evolutie op te volgen.

2.2.3. TDM amikacine

Voor TDM van amikacine werd voorlopig nog geen infofiche opgesteld aangezien de bevindingen eerst grondig overlegd moet worden met de pediaters. Er moet beslist worden of ze het doseerschema van het rode boekje zullen blijven volgen, of over zullen gaan op een schema waarbij er, naast met het gewicht van de pasgeborene, met zowel de postnatale leeftijd als de postmenstruele leeftijd rekening gehouden wordt. Daaraan gekoppeld zal er ook een beslissing genomen moeten worden welke targets er gebruikt zullen worden. Ook het bepalen van piek spiegels zal besproken worden, al lijkt het overbodig om dit routinematig te implementeren gezien dit in de meeste gevallen geen impact zal hebben op de verdere therapie. Wanneer amikacine in associatie met een ander antibioticum gegeven wordt aan volwassenen en zuigelingen of kinderen, wordt dit vaak niet langer dan 2 dagen gegeven en moet er dus niet gespiegeld worden. Er zullen dus enkel algemene richtlijnen opgesteld worden voor de pasgeborenen. Voor andere indicaties waarbij amikacine wel langer gegeven zal worden, wordt er verwezen naar de samenvattende tabel van de guidelines rond TDM van amikacine (zie Attachment 9) en naar de specifieke guidelines.

Attachment 1: Samenvattende tabel recente literatuur (vanaf 2019) TDM vancomycine

Artikel	Opzet	Conclusie TDM
The dosing and monitoring of vancomycin: what is the best way forward? (Drennan et al.) [13]	Evaluatie van de literatuur om de optimale dosering en monitoring van vancomycine bij volwassenen te reviewen om zo de werkzaamheid en toxiciteit te beoordelen.	Huidige guidelines adviseren monitoren van vancomycine, toegediend via een intermitterend infuus, met behulp van dal concentraties als surrogaatmarker voor AUC ₂₄ . Dit is misleidend en zorgt voor foute resultaten. Het gebruik van AUC ₂₄ schatting met behulp van log-lineaire farmacokinetische methodes, gebaseerd op twee plasmaconcentraties, of de Bayesiaanse methode is superieur. Alternatief is het meten van een enkele concentratie tijdens een continu infuus aangewezen om op een eenvoudige manier de AUC ₂₄ te schatten. Al deze methodes hebben logistieke uitdagingen die overwonnen moeten worden.
Comparison of the Area Under the Curve for Vancomycin Estimated Using Compartmental and Noncompartmental Methods in Adult Patients With Normal Renal Function (Shingde et al.) [30]	Vergelijking van de AUC voor vancomycine geschat met behulp van compartimentele en niet-compartimentele methoden.	Het gebruik van 1-compartment model zorgt voor een onderschatting van de blootstelling van vancomycine (10%). Dit is echter niet klinische significant bij het aanpassen van de dosis. Een 1-compartment model is daarom voldoende om vancomycine dosering aan te passen bij patiënten met een normale nierfunctie.
AUC-Based Monitoring of Vancomycin: Closing the Therapeutic Window (Biagi et al.) [31]	Monitoring m.b.v. dal concentraties is goed om het risico op nefrotoxiciteit in te schatten, maar heeft weinig correlatie met werkzaamheid. De AUC/MIC bepaling heeft wel een goede correlatie met werkzaamheid, maar er werd nog geen bovenste grenswaarde voor nefrotoxiciteit vastgelegd. Doel van deze studies was het bepalen van het therapeutisch venster voor de AUC ₂₄ /MIC-methode zodat klinici het in de praktijk kunnen gebruiken.	Het therapeutisch venster werd vastgelegd op 400-700 mg x u/L, dit voor MIC waardes ≤1 mg/L. Voor MIC-waardes >2mg/L zijn andere antibiotica met minder nefrotoxiciteit meer geschikt.
Vancomycin Area Under the Curve Dosing and Monitoring at an Academic Medical Center: Transition Strategies and Lessons Learned (Gregory et al) [32]	Door inconsistente correlaties tussen dal concentraties en AUC, én de wil om het risico op nefrotoxiciteit te verminderen werden in 2017 guidelines opgesteld om te monitoren met de AUC. Dit artikel beschrijft de transitie (voorbereiding, implementatie en evaluatie).	Er werd niet gekozen voor het Bayesiaanse PK/PD softwareprogramma gezien de kost en gebrek aan duidelijkheid qua implementatie. Wel werd het 2-level (PK/PD model gebruikt. Verder is het belangrijk om het verdelingsvolume van de patiënt juist te berekenen, dit heeft een grote impact op de TDM. Voor de berekening van de AUC werd volgende vergelijking gekozen: $AUC = \frac{\text{Totale dagelijkse dosis (TDD)}}{\text{totale lichaamsklaring}}$ De vergelijking gebruikt Vd om de TBCL te berekenen ($TBCL = Vd \times \text{snelheid van eliminatie}$). De AUC target werd vastgelegd op 400 tot 600 mg x u/L en de dal waarde target op 10 tot 20 mg/L voor alle patiënten, ongeacht de indicatie. Dit met uitzondering van CNS infecties, hier werd het target van 15 tot 20 mg/L vastgelegd. Voor patiënten met OPAT werd de meest recente dal spiegel als target gebruikt. Hierbij wordt aangenomen dat de AUC, geassocieerd met de dal spiegel, tussen de 400 en 600 mg x u/L was en dat andere farmacokinetische factoren niet veranderd waren. De moeilijkheden bij het gebruik van dit model waren: tijdrovend, reeds jaren ervaring met dal spiegel monitoring, gebrek aan publicaties voor specifieke populaties of voor enterokokken infecties, onzekerheid over het gebruik bij OPAT en moeilijke communicatie naar klinici toe.

Readiness to implement vancomycin monitoring based on area under the concentration–time curve: A cross-sectional survey of a national health consortium (Kufel et. al) [33]	Het doel van deze studie was om uit te zoeken of bepaalde medische centra in USA de AUC vancomycine monitoring reeds geïmplementeerd hebben in de routine en om bepaalde barrières en uitdagingen te karakteriseren tijdens het implementatie proces.	De meerderheid van de academische centra hebben de AUC gebaseerde vancomycine monitoring nog niet geïmplementeerd, en de meeste centra waren dit ook niet van plan in de nabije toekomst. De belangrijkste barrière was de onbekendheid van de methode, en het gebrek aan kennis bij de apothekers en aanbieders van deze methode.
Therapeutic drug monitoring of vancomycin by AUC_T-MIC ratio in patients with chronic kidney disease (Khoei et al.) [34]	Studie over de vancomycine monitoring met behulp van de AUC/MIC-methode bij patiënten met chronische nierziekte.	In deze studie gebeurde dosis aanpassingen enkel wanneer er significante veranderingen waren in de eGFR van de patiënten. Gezien het groot risico op ANI in deze populatie, werd de initiële vancomycine dosage voorzichtig geselecteerd, waardoor vaak lage dal concentraties en AUC waarden gemeten werden. Gezien de te kleine populatie patiënten kon er geen duidelijk verband gelegd worden tussen de geselecteerde onderhoudsdosis voor elke patiënt en de gemeten AUC. De individuele en intra patiënt variabelen maken het moeilijk om een duidelijke relatie te vinden. Monitoren in deze populatie blijft wel uiterst belangrijk.
Clinical and Pharmacokinetic Outcomes of Peak–Trough-Based Versus Trough-Based Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Approaches: A Pragmatic Randomized Controlled Trial (Al-Sulati et al.) [35]	Het doel was om de klinische en farmacokinetische outcome tussen piek-dal gebaseerde monitoring en enkel dal gebaseerde monitoring te vergelijken, en om de relatie te bepalen tussen de vancomycine AUC₂₄/MIC en de mate van genezing.	Piek-dal gebaseerde monitoring was in deze studie significant geassocieerd met hogere therapeutische genezing vergeleken met enkel dal monitoring (77% vs. 49%). Er werd geen significant verschil gedetecteerd op vlak van mortaliteit, neutropenie of nefrotoxiciteit tussen de twee groepen. Grotere studies zijn nodig om dit te bevestigen. Vergeleken met enkel dal gebaseerde monitoring, werd piek-dal monitoring geassocieerd met een verminderde dagelijks dosis. Creatinine klaring, AUC₂₄/MIC en TDM werden beschreven als significante determinanten voor de therapeutische outcome.
Utilizing the Patient Care Process to Minimize the Risk of Vancomycin-Associated Nephrotoxicity (Selby et al.) [36]	Er is een discordantie tussen data die vancomycine associeert met nefrotoxiciteit (plus onduidelijke dosages en monitoring noodzaak) en routine voorschrijfgedrag van vancomycine voor MRSA infecties. Hierdoor is er een debat bij de clinici over hoe deze data vertaald moet worden naar de praktijk. Dit artikel dient als hulpmiddel waarbij de potentiële factoren die geassocieerd zijn met het ontwikkelen van vancomycine gerelateerde nefrotoxiciteit	De patiënt moet beoordeeld worden op vlak van ernst van ziekte, basis nierfunctie, gebruikt van medicatie voor de bloeddruk en gelijktijdig gebruik van andere nefrotoxische medicatie. Evaluatie van antibiotica voorschrijfgedrag houdt het evalueren van de nood voor MRSA dekking en/of vancomycine gebruik. Ook de duur van behandeling heeft een effect op het nefrotoxisch risico. De-escaleren op basis van snelle diagnostiek en MRSA screenings zijn cruciaal in het verminderen van het risico op acute nierziekte. Ook adequaat monitoren is belangrijk, dit houdt naast TDM ook het monitoren van de vocht status en het beoordelen van het huidige risico op acute nierziekte. Tijdige evaluatie en diagnose van de oorzaak van acute nierziekte aan de hand van serumcreatinine is niet altijd even gemakkelijk. Het meest opvallend is dat gelijktijdig gebruik van piperacilline-tazobactam serumcreatinine kan verhogen via tubulaire secretie, wat resulteert in hoger risico op acute nierziekte. De enkele onderzoeken ter evaluatie van de langetermijnsprognose van acute nierziekte bij patiënten die met vancomycine behandeld werden, hebben aangetoond dat weinig patiënten renale substitietherapie nodig hebben en dat het langetermijnrisico op overlijden niet beïnvloed wordt indien de patiënt de eerste 28 dagen overleeft. Vancomycine blijft de eerstelijnsbehandeling voor MRSA infecties.
Use of Body Surface Area for Dosing of Vancomycin (Sawrey et. al) [37]	Gewicht gebaseerde dosering regimes falen vaak in het bereiken van therapeutische concentraties bij kinderen jonger dan 12 jaar. Er zijn weinig studies die de doeltreffendheid en	De lichaamsoppervlakte gebaseerde dosering methode resulteerde in significant meer initiële vancomycine dal concentraties van meer dan 10 mg/L en neigde naar hogere initiële vancomycine dal concentraties zonder observeerbare nefrotoxiciteit.

	veiligheid van lichaamsoppervlakte gebaseerde dosering regimes hebben geëvalueerd. In dit artikel worden de twee methodes met elkaar vergeleken.	
Empiric Vancomycin Dosing Recommendations in Pediatrics (Patel et al.) [38]	Vergelijken van het percentage patiënten binnen een specifieke leeftijdsgroep dat valt binnen de doel dal spiegel range van vancomycine wanneer er elke 6 uur en elke 8 interval dosering wordt toegepast. Verder werd de gemiddelde dal concentratie bepaald voor elke leeftijdsgroep en patiënten die vallen binnen de doel range en buiten de doel range. Dit alles met het doel om te bepaling wat het optimale dosis interval is voor vancomycine bij pediatrische patiënten op basis van hun leeftijd.	Bij pediatrische patiënten is de vancomycine klaring twee tot drie keer hoger dan bij volwassenen. Hierdoor kan het moeilijker zijn om de doel dal concentraties bij kinderen te bereiken. Uit de data van deze studie kan geconcludeerd worden dat kinderen tussen één en acht jaar meer kans hebben om de doel dal concentratie te bereiken met een doseer interval van 6 uur. Voor kinderen tussen acht en achttien jaar werd de gemiddelde steady state dal waarde bereikt met een doseer interval van 8 uur. Wanneer een doseer interval van 6 uur gebruikt werd bij deze populatie werden subtherapeutische spiegels bereikt. Toch was deze laatste bevinding niet statistisch significant. Er kan dus geen conclusie worden getrokken over een doseringsinterval voor patiënten van acht tot achttien jaar
Pharmacokinetic Monitoring of Vancomycin in Cystic Fibrosis (Fusco et al.) [39]	Het bepalen van de correlatie tussen gemeten vancomycine dal concentraties en AUC/MIC waarden bij kinderen/adolescenten met mucoviscidose door gebruik te maken van populatie specifieke farmacokinetiek.	De dal concentraties correleerden niet goed met de AUC/MIC. Verder onderzoek is nodig om te bepalen welke methode het beste is voor het monitoren van vancomycine voor de behandeling van MRSA infecties bij deze populatie.
Conversion from Vancomycin Trough Concentration-Guided Dosing to Area Under the Curve-Guided Dosing Using Two Sample Measurements in Adults: Implementation at an Academic Medical Center. (Meng et al.) [12]	Recente data suggereren dat het bepalen van de AUC superieur is aan het bepalen van dal serumconcentraties voor het monitoren van vancomycine. In deze studie wordt het bereiken van de therapeutische target vergeleken wanneer er geswitched wordt naar een AUC gebaseerde dosis strategie.	Vergeleken met de dal concentratie gebaseerde strategie wordt er met de AUC gebaseerde dosering, gebruik makend van een twee-punt staalname, beter het therapeutische target gehaald. Deze methode is haalbaar in elk ziekenhuis en is een werkbaar alternatief voor het gebruik van Bayesiaanse software voor het schatten van de AUC.
Continuous Infusion Vancomycin in Pediatric Patients: A Critical Review of the Evidence. (Griand et al.) [14]	Review over de kritische evidentie van toediening vancomycine via continu infuus bij pediatrische patiënten.	Momenteel is er te weinig wetenschappelijke evidentie om deze toedieningsvorm in routine te gebruiken in deze populatie. In bepaalde klinische omstandigheden kan dit wel gerechtvaardigd zijn wanneer gedurende lange tijd hoge serum concentraties moeten bereikt worden of wanneer target concentraties niet gehaald kunnen worden. Er zijn meer studies nodig om veilig en efficiënte doseringsregimes vast te leggen voor neonaten.

Attachment 2: Samenvattende tabel meest recente guidelines (vanaf 2019) TDM vancomycine

	Indicaties monitoring	Startdosissen	Maximale dosis	Continu vs. intermittent infuus	Timing TDM	Methode TDM	Target waarden	Interpretatie resultaten
IGGI	•Duur behandeling > 3 dagen •Nood aan hoge doses vancomycine (> 2 g/dag). •Verminderde of instabiele •Toegenomen distributie volume •Verhoogd risico op toxiciteit	Opgesplitst voor volwassenen, zuigelingen/kinderen en pasgeborenen. Voor volwassenen: oplaaddosis van 25 tot 30 mg/kg op dag 1, onmiddellijk gevolgd door een continu infuus of door intermittente infusen van 15 mg/kg om de 12 uur.	Wordt niet vermeld, afhankelijk van de bereikte dal serumconcentraties.	Aanbevelingen opgesplitst voor intermittent en continu infuus. Er wordt geen methode beoordeeld.	Voor zowel intermittente als continue toediening: eerste bloedname 24 uur na de start van de oplaaddosis (dag 2 van de behandeling), onmiddellijk gevolgd door de derde dosis. Tweede bloedname op dag 3 van de behandeling, 48 uur na de start van de oplaaddosis. Zodra de target concentratie bereikt is: minstens 1 keer per week dal serumconcentraties bepalen	Metten van dal concentraties	Voor volwassenen in geval van intermittente toediening: •15 tot 20 µg/mL bij patiënten met ernstige infecties. •10 tot 15 µg/mL bij andere patiënten. Voor volwassenen in geval van continue toediening: • 25 tot 35 µg/mL iv bij patiënten met een ernstige infecties. •20 tot 25 µg/mL iv bij andere patiënten.	De IGGI stelt geen algoritme voor in verband met de interpretatie van de bekomen dal serumconcentraties en verdere dosisaanpassingen.
UpToDate	•Kritische ziekte •Ernstige of invasieve infectie •Gestoorde of fluctuerende nierfunctie •Morbidite obesitas •Gevorderde leeftijd •Gebrek aan adequate klinische respons •Gebruik van andere nefrotoxische medicatie	Voor intermittente toediening: bij een normale nierfunctie: ladingdosis van 25 mg/kg en daarna dosering van 15 tot 20 mg/kg om de 12 uur. De dosis dient aangepast te worden op basis van de nierfunctie.	Maximale dosis van 2 gram, tenzij dal serumconcentraties gemeten worden die onder de target liggen.	Enkel aanbevelingen over intermittent infuus, onvoldoende bewijs dat continu infuus beter zou zijn.	Bij stabiele nierfunctie: eerste bloedname voor toediening van de vierde dosis (na de initiële dosis, of na aanpassing van de dosis), binnen de 30 minuten voor de nieuwe infusie. Na dosisaanpassing moet de dal serumconcentratie opnieuw gemeten worden voor de vierde dosis na de aanpassing.	Metten van dal concentraties. Recent wordt AUC/MIC monitoring aanbevolen voor patiënten met ernstige MRSA infecties.	Voor patiënten met een diepe infectie wordt een target dal spiegel van 15 tot 20 µg/mL vooropgesteld. Voor andere minder ernstige infecties: 10 tot 15 µg/mL. Voor AUC/MIC monitoring: AUC24 van 400-600 mg x u/L is de aanbevolen target om klinische werkzaamheid te bekomen	UpToDate stelt een algoritme voor. Indien de concentratie te laag is: dosis verhogen zonder verandering van het doseringsinterval (evenredige relatie). Indien de concentratie te hoog is: stoppen met toedienen van de volgende dosis indien de concentratie meer dan 5 µg/mL boven de target is. Indien minder dan 5 µg/mL: aanpassen van dosis (evenredige relatie).
SA health	•Duur behandeling >48 uur	Ladingdosis van 25mg/kg en onderhoudsdosis afhankelijk van de creatinineklaring.	Maximale dosis van 3 gram als de creatinineklaring groter is dan 60 mL/min of 2,5 gram als de klaring lager is.	Een continu infuus voor de toediening van vancomycine wordt verkozen bij patiënten die moeilijk aan de target range geraken via intermittente toediening. Het kan ook noodzakelijk zijn bij patiënten met verhoogde nierfunctie of bij obese patiënten om adequate bloed levels te bereiken. Het is momenteel nog onduidelijk of toediening van continue infuus ook geassocieerd is met verminderde toxiciteit.	Bij patiënten met een normale nierfunctie moet er gemonitord worden net voor (binnen het uur) de toediening van de vierde dosis (inclusief de ladingdosis), of op dag drie indien dit vroeger valt. Bij patiënten met een creatinine klaring tussen 20-39 mL/min moet vroeger gemonitord worden, namelijk voor de derde dosis (inclusief de ladingdosis). Bij veranderingen in nierfunctie: frequenter monitoren. TDM-dal spiegels dienen vervolgens elke drie dagen herhaald te worden tot de spiegels stabiel zijn binnen de therapeutische range. Daarna minimaal één keer per week.	Metten van dal concentraties	De target concentratie hangen af van de ziekte, MIC van de pathogeen en de toedieningswijze. •Intermittente toediening: 15-20 mg/mL •Continu infuus: 20-25 mg/mL bij steady state (36 tot 48 uur na dosis verandering). •Afhankelijk van de gemeten MIC van het betrokken pathogeen, kan gekozen worden voor hogere targets van 20-25 mg/L om op die manier voldoende hoge concentraties in het centrale zenuwstelsel te verkrijgen.	Altijd oordelen of de bekomen concentratie wel degelijk kan en juist is. Dosisaanpassingen kunnen dan gebeuren op basis van het lineariteit principe. Nieuwe dosis vancomycine/12 uur interval = (target concentratie)/(gemeten concentratie) x dosis/12 uur interval. Er wordt ook een tabel voorzien met specifieke adviezen over dosisveranderingen overeenstemmend met de nierfunctie.
Review van ASHP, IDSA, PIDS en SIDP	Geen aanbevelingen over de indicaties voor monitoring.	Verschillende doseeradviezen en suggesties, vooral in verband met ladingdosissen, voor diverse populaties (kritisch zieke patiënten, patiënten op hemodialyse, pediatrie patiënten, patiënten met MRSA infecties ...).	Voor obese patiënten wordt een maximale ladingdosis van 3 gram voorgesteld, voor de onderhoudsdosis 4,5 gram.	Continu infuus is een alternatief voor intermitterende infusie met als voordeel dat de targetconcentratie sneller bereikt wordt, minder variabiliteit in serumconcentraties, gebruiksgemak en lager risico op nefrotoxiciteit.	In eerdere vancomycine richtlijnen werd voorafgaand aan de vierde dosis voorgesteld. Gezien het belang aan vroeger en geschikte therapie, kunnen AUC targets reeds gehaald worden vroeg in de therapie, met een voorkeur voor de eerste 24 tot 48 uur.	Evolutie naar AUC/MIC bepaling in plaats van meten van dal concentraties	AUC24 van 400-600 mg x u/L is de aanbevolen target om klinische werkzaamheid te bekomen, in combinatie met verbeterde patiënt veiligheid. Voor patiënten met MRSA infecties wordt monitoren d.m.v... het bepalen van dal concentraties afgeraden.	Dosis aanpassen op basis van de bekomen AUC/MIC waarden.

Attachment 3: Initiële empirische dosering vancomycine voor volwassenen die geen hemodialyse krijgen (Bron: UpToDate)

Approach to initial empiric dosing of parenteral vancomycin in adults who are not receiving hemodialysis

1. Loading dose for critically ill patient or severe infection:* 25 mg/kg (rounded to nearest 250 mg)						
2. Initial maintenance dose and interval: Based on target trough, patient weight, and estimated creatinine clearance [¶] as follows:						
Creatinine clearance in mL/minute (Cockcroft Gault equation) [¶]	Weight (actual) ^Δ					
	50 to 59 kg	60 to 69 kg	70 to 79 kg	80 to 89 kg	90 to 99 kg	100 kg ^Δ
Severe or deep-seated infection: [◇] Target trough 15 to 20 mcg/mL						
<10 (not receiving hemodialysis) [§]	Repeat dose when spot (random) serum concentration ≤20 mcg/mL					
10 to 19 (not receiving hemodialysis) [§]	750 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1500 mg every 48 hours
20 to 29	500 mg every 24 hours	750 mg every 24 hours	1000 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours
30 to 39	750 mg every 24 hours	750 mg every 24 hours	1000 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours
40 to 49	750 mg every 18 hours	750 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours
50 to 59	750 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours
60 to 69	750 mg every 12 hours	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours
70 to 79	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
80 to 89	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
90 to 99	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
Nonsevere and superficial infection: [◇] Target trough 10 to 15 mcg/mL						
<10 (not receiving hemodialysis) [§]	Repeat dose when spot (random) serum concentration ≤15 mcg/mL					
10 to 19 (not receiving hemodialysis) [§]	1000 mg every 72 hours	1250 mg every 72 hours	1250 mg every 72 hours	1500 mg every 72 hours	1500 mg every 72 hours	1750 mg every 72 hours
20 to 29	1000 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1500 mg every 48 hours	1500 mg every 48 hours	1750 mg every 48 hours
30 to 39	1000 mg every 36 hours	1000 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1500 mg every 36 hours	1500 mg every 36 hours	1750 mg every 36 hours
40 to 49	1000 mg every 24 hours	1000 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours
50 to 59	1000 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours	1750 mg every 24 hours
60 to 69	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1750 mg every 18 hours
70 to 79	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1750 mg every 18 hours
80 to 89	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
90 to 99	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
≥100 and <60 years old [¶]	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours

* This is a sample nomogram to guide determination of initial empiric dose and interval of IV vancomycin in hospitalized adults who are not receiving hemodialysis. Use of vancomycin dosing nomograms typically produces steady-state serum concentrations within the targeted range in approximately 44 to 76% of patients.^[1] For dosing recommendations in patients receiving hemodialysis, refer to accompanying text and a separate table available in UpToDate.
 † Subsequent dosing is guided by vancomycin serum trough concentrations when indicated, daily assessments of renal function, and clinical response to therapy.
 ‡ Patients who exhibit highly variable vancomycin pharmacokinetics (eg, critically ill, burn injured >20% body surface, rapidly changing renal function, pregnant, liver failure/ascites, extremes of weight, acutely post-transplant, cystic fibrosis) were excluded from the population in which this nomogram was validated; individualized pharmacokinetic dose regimen calculations may be warranted. Refer to accompanying UpToDate text for detail.

§ If the patient is critically ill or has severe infection, a one-time intravenous (IV) loading dose of 25 mg/kg actual body weight is warranted. The loading dose is not adjusted for altered renal function. A maximum loading dose of 3 grams may be given; however, we generally use a loading dose of no more than 2 grams in older patients and patients with risk factors for acute kidney injury. The above nomogram was developed with a 25 mg/kg loading dose; the 2009 Infectious Diseases Society of America vancomycin guideline suggests a range of 25 to 30 mg/kg.
 ¶ Creatinine clearance estimates provided by the Cockcroft Gault equation may overestimate renal clearance of vancomycin in patients with low muscle mass and in older adults (eg, ≥60 years). Consider more conservative (ie, less frequent) initial dosing in those patients and/or the use of an alternate method of renal function assessment. A calculator for determination of creatinine clearance by Cockcroft Gault equation is available in UpToDate.
 Δ For patients who weigh up to 125% of their ideal body weight (IBW), vancomycin dosing is based on actual body weight. For patients who weigh more than 125% of their ideal body weight, an adjusted dosing weight is used for scaling initial maintenance dose. A calculator is available in UpToDate to determine ideal body weight and adjusted dosing weight. Individual maintenance doses over 2 grams per dose or 4 grams per day should only be given on documentation of sub-therapeutic serum concentrations due to concern for renal injury. The above nomogram has not been validated in patients weighing more than 100 kg. Refer to topic discussion for approach to initial dosing of vancomycin in patients weighing more than 100 kg.
 ◇ A target serum trough concentration of 15 to 20 mcg/mL is warranted for patients with severe or deep-seated infection (such as bacteremia, endocarditis, osteomyelitis, prosthetic joint infection, pneumonia warranting hospitalization, and infections involving the central nervous system). A target trough of 10 to 15 mcg/mL is warranted for patients with nonsevere infection (such as soft tissue infection).
 § In patients with advanced renal disease (eg, creatinine clearance [CrCl] <29 mL/minute and not receiving dialysis) or unstable renal function, the dosing following the initial vancomycin dose can be determined by measurement of timed "spot" (non-steady state) levels. Refer to UpToDate topic discussion for detail.

Creatinine clearance (mL/min)*				
Actual body weight (ABW) See ID/micro advice if Less than 40kg	Start maintenance dose 12 hours after loading dose (if giving 12-hourly) or 24 hours after the loading dose (if giving 24 hourly)			Check level 24 hours after loading dose. *Re-dose only when level is less than 20mg/L. Repeat levels every 1-2 days
	CrCl more than 60	CrCl 40-59	CrCl 20-39	CrCl less than 20 or CAPD
40 – 49 kg	750mg 12-hourly	750mg 12-hourly	750mg 24-hourly	750mg [#]
50 – 64 kg	1g 12-hourly	750mg 12-hourly	1g 24-hourly	1g [#]
65 – 78 kg	1.25g 12-hourly	1g 12-hourly	1.25g 24-hourly	1.25g [#]
79 – 92 kg	1.5g 12-hourly	1.25g 12-hourly	1.5g 24-hourly	1.5g [#]
93 – 107 kg	1.75g 12-hourly	1.25g 12-hourly	1.75g 24-hourly	1.75g [#]
More than 108 kg	2g 12-hourly	1.5g 12-hourly	2g 24-hourly	2g [#]

*Use the Cockcroft-Gault equation (Appendix 2) to calculate CrCl. Do not use eGFR as this is not accurate for extremes of body size.

Suggested approach to parenteral vancomycin dosing in adults who are not receiving hemodialysis*

1. Loading dose for critically ill patient or severe infection: [†] 25 mg/kg (rounded to nearest 250 mg)						
2. Initial maintenance dose and interval: Based on target trough, patient weight, and estimated creatinine clearance ^Δ as follows:						
Creatinine clearance in mL/minute (Cockcroft Gault equation) ^Δ	Weight (actual) [◇]					
	50 to 59 kg	60 to 69 kg	70 to 79 kg	80 to 89 kg	90 to 99 kg	100 kg [◇]
Severe or deep-seated infection:[§] Target trough 15 to 20 mcg/mL						
<10 (not receiving hemodialysis) [‡]	Repeat dose when spot (random) serum concentration ≤20 mcg/mL					
10 to 19 (not receiving hemodialysis) [‡]	750 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1500 mg every 48 hours
20 to 29	500 mg every 24 hours	750 mg every 24 hours	1000 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours
30 to 39	750 mg every 24 hours	750 mg every 24 hours	1000 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours
40 to 49	750 mg every 18 hours	750 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours
50 to 59	750 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours
60 to 69	750 mg every 12 hours	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours
70 to 79	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
80 to 89	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
90 to 99	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
≥100 and <60 years old ^Δ	750 mg every 8 hours	750 mg every 8 hours	1000 mg every 8 hours	1250 mg every 8 hours	1250 mg every 8 hours	1250 mg every 8 hours
Nonsevere and superficial infection:[§] Target trough 10 to 15 mcg/mL						
<10 (not receiving hemodialysis) [‡]	Repeat dose when spot (random) serum concentration ≤15 mcg/mL					
10 to 19 (not receiving hemodialysis) [‡]	1000 mg every 72 hours	1250 mg every 72 hours	1250 mg every 72 hours	1500 mg every 72 hours	1500 mg every 72 hours	1750 mg every 72 hours
20 to 29	1000 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1500 mg every 48 hours	1500 mg every 48 hours	1750 mg every 48 hours
30 to 39	1000 mg every 36 hours	1000 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1500 mg every 36 hours	1500 mg every 36 hours	1750 mg every 36 hours
40 to 49	1000 mg every 24 hours	1000 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours
50 to 59	1000 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours	1750 mg every 24 hours
60 to 69	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1750 mg every 18 hours
70 to 79	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1750 mg every 18 hours
80 to 89	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
90 to 99	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
≥100 and <60 years old ^Δ	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours

* This nomogram was developed and validated based on trough targets at Duke University; it is designed to guide determination of initial empiric dose and interval of intravenous (IV) vancomycin in hospitalized adults who are not receiving hemodialysis. Excluded patients included those who exhibit highly variable vancomycin pharmacokinetics (eg, critically ill, burn injured >20 percent body surface, rapidly changing renal function, pregnant, liver failure/ascites, extremes of weight, acutely post-transplant, cystic fibrosis). In general, the clinical utility of nomograms is limited since it is not possible to account for all patient-specific variables. Use of vancomycin dosing nomograms typically produces steady-state serum concentrations within the targeted range in approximately 44 to 76 percent of patients.^[1] Ideally, the approach to vancomycin dosing approach at a particular institution should be guided by a nomogram developed and validated at that institution, to best reflect the regional patient population.

[†] We give a loading dose for patients with known or suspected severe *Staphylococcus aureus* infection; this includes (but is not limited to) bacteremia, endocarditis, osteomyelitis, prosthetic joint infection, pneumonia warranting hospitalization, infection involving the central nervous system, or infection causing critical illness.^[2] This nomogram was developed with a 25 mg/kg loading dose. In general, we administer a vancomycin loading dose of 20 to 35 mg/kg, based on actual body weight, rounded to the nearest 250 mg increment and not exceeding 3000 mg; within this range, we use a higher dose for critically ill patients. We typically use a loading dose of no more than 2 grams in older patients and patients with risk factors for acute kidney injury.

^Δ Creatinine clearance estimates provided by the Cockcroft Gault equation may overestimate renal clearance of vancomycin in patients with low muscle mass and in older adults (eg, ≥60 years). Consider more conservative (ie, less frequent) initial dosing in those patients and/or the use of an alternate method of renal function assessment. A calculator for determination of creatinine clearance by Cockcroft Gault equation is available in UpToDate.

[◇] For patients who weigh up to 125% of their ideal body weight (IBW), vancomycin dosing is based on actual body weight. For patients who weigh more than 125% of their ideal body weight, an adjusted dosing weight is used for scaling initial maintenance dose. A calculator is available in UpToDate to determine ideal body weight and adjusted dosing weight. Individual maintenance doses over 2 grams per dose or 4 grams per day should only be given on documentation of sub-therapeutic serum concentrations due to concern for renal injury. The above nomogram has not been validated in patients weighing more than 100 kg. Refer to topic discussion for approach to initial dosing of vancomycin in patients weighing more than 100 kg.

[§] A target serum trough concentration of 15 to 20 mcg/mL is warranted for patients with severe or deep-seated infection (such as bacteremia, endocarditis, osteomyelitis, prosthetic joint infection, pneumonia warranting hospitalization, infection involving the central nervous system, or infection causing critical illness). A target trough of 10 to 15 mcg/mL is warranted for patients with nonsevere infection (such as soft tissue infection).

[‡] In patients with advanced renal disease (eg, creatinine clearance [CrCl] <29 mL/minute and not receiving dialysis) or unstable renal function, the dosing following the initial vancomycin dose can be determined by measurement of timed "spot" (non-steady state) levels. Refer to UpToDate topic discussion for detail.

Reference:

1. Elyasi S, Hossein K. Vancomycin dosing nomographs targeting high serum trough levels in different populations: pros and cons. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72:777.
2. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline and Review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2020; 77:835.

Adapted from: Duke University Hospital Adult Pharmacokinetics Policy, Department of Pharmacy (June 2014). Courtesy of Richard H Drew, PharmD.

Creatinine clearance (mL/min)				
		CrCl more than 40 mL/min	CrCl 20-39	CrCl less than 20
Timing of vancomycin level:		Check level before the fourth dose (incl loading dose)	Check level before the third dose (incl loading dose)	Check level 24 hours after loading dose*
Trough concentration	Less than 10 mg/L	Increase <u>total daily dose</u> by 1g (Seek ID advice if daily dose more than 4g/day)	Increase <u>total daily dose</u> by 500mg	Re-dose when trough less than 20mg/L
	10 – 14 mg/L	Increase total daily dose by 500mg	Increase <u>total daily dose</u> by 250mg	
	15 – 20 mg/L	IN TARGET RANGE - no change required. Repeat trough levels twice weekly if vancomycin levels and renal function are stable. If not, more frequent monitoring is suggested*		
	21 – 25 mg/L	Reduce each dose by 250mg		
	More than 25mg/mL	Hold dose for 24 hours. Re-check level and recommence at reduced dose when level Less than 20mg/L. Review renal function		

* Wait for result from lab before re-dosing, then re-dose according to doses recommended in Table 2. Dosing frequency is usually 48-72 hrly

Artikel	Opzet	Conclusie TDM
Standards of aminoglycoside therapeutic drug monitoring in a South African private hospital: perspectives and implications (du Toit et al.) [40]	Onderzoek naar TDM van <u>aminoglycosiden</u> in een privaat ziekenhuis voor volwassenen in Afrika.	Staalname gebeurt niet correct, onnodige levels worden bepaald bij patiënten met een normale nierfunctie. Er is nood aan een strikte guideline voor TDM van aminoglycosiden
Are standard dosing regimens of Amikacin suitable in Critically Ill Patients with Open Abdomen and Negative Pressure Wound Therapy? A population pharmacokinetic study. (Carrié et al.) [41]	Het beoordelen van de geschiktheid van de aanbevolen regimes met <u>amikacine</u> voor empirische MIC-dekking te beoordelen bij kritisch zieke patiënten met open buik en negatieve druktherapie.	Hoewel er bij deze populatie een gestegen verdelingsvolume en een grote interindividuele variatie is, kunnen de gewenste PK/PD targets gehaald worden wanneer een oplaaddosis van 25-30 mg/kg gebruikt wordt. Bij het richten op minder gevoelige pathogenen zijn waarschijnlijk hogere doseringsschema's nodig bij deze patiënten. Verder zijn bijkomende studies nodig voor het effect te bepalen op negatieve druk therapie.
A Retrospective Review of the Efficiency of First-Dose Therapeutic Drug Monitoring of Gentamicin, Amikacin, and Vancomycin in the Pediatric Population. (Wan Suan el al.) [42]	Evalueren of de beoogde therapeutische target concentraties van <u>aminoglycosiden</u> en vancomycine sneller kunnen bereikt worden wanneer TDM reeds wordt uitgevoerd na toediening van de eerste dosis in tegenstelling tot TDM bij steady state.	TDM na de eerste dosis amikacine en gentamicine lijkt efficiënter te zijn in het bereiken van de beoogde serumconcentraties dan steady-state TDM en zou moeten overgenomen worden in de klinische praktijk. Of dit een grotere impact kan hebben op het bereiken van klinische resultaten blijft echter onduidelijk. (Voor Vancomycine zag men geen voordeel). Verdere klinische validatie is nodig.
Population pharmacokinetics of amikacin in patients with pediatric cystic fibrosis. (Caceres et al.) [43]	<u>Amikacine</u> wordt vaak gebruikt bij pediatrie patiënten met mucoviscidose voor de behandeling van pulmonale exacerbaties. De werkzaamheid van amikacine is gerelateerd aan de maximale plasmaconcentratie/ minimale inhiberende concentratie (C _{max} /MIC). Deze moet groter dan 8 zijn. Farmacokinetische gegevens bij pediatrie patiënten met mucoviscidose zijn schaars. Het doel van deze studie was het ontwikkelen van een farmacokinetisch model dat de dispositie van amikacine beschrijft in patiënten van deze populatie.	Het regime van 30 mg/kg/dag om de 24 uur voldeed het best aan het therapeutische doel voor amikacine. Hoewel al de patiënten goede klinische resultaten en een goed bijwerkingenprofiel hadden, is verder onderzoek nodig om de optimale behandelingsstrategie opnieuw te definiëren.
Nephrotoxicity of amikacin in noncritically ill patients. (Kim et al.) [44]	Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat kritisch zieke patiënten die <u>amikacine</u> krijgen nood hebben aan TDL om acute nierziekte te voorkomen. Studies hebben zich tot nu toe vooral gericht op kritisch zieke patiënten. De waarschijnlijkheid dat nierziekte optreedt bij niet-kritisch zieke patiënten is veel minder bekend en wordt vaak overschat. Door opkomende multiresistente bacteriën is de behoefte aan aminoglycosiden terug gestegen. Deze studie onderzoekt de nefrotoxiciteit en verdraagzaamheid bij niet-kritisch zieke patiënten.	Bij niet-kritisch zieke patiënten was de incidentie van door amikacine geïnduceerde nefrotoxiciteit lager dan beschreven in eerdere studies. De initiële monitoring van de nierfunctie in klinische laboratoria kan nuttig zijn. TMD is mogelijk niet nodig bij patiënten met een normale nierfunctie.
PHARMECMO: Therapeutic drug monitoring and adequacy of current dosing regimens of antibiotics in patients on Extracorporeal Life Support. (Bouglé et al.) [45]	Het doel van deze studie was het observeren van plasmaconcentraties van <u>veelgebruikte antibiotica op de intensieve zorgen</u> eenheid bij patiënten die worden behandeld met extracorporele membraanoxygenatie.	De bevindingen van deze studie tonen aan dat TDM wel zeker een effect heeft op het bereiken van klinische efficiëntie. De meeste patiënten bereikten de farmacokinetische doelen niet met de aanbevolen dosissen van amikacine (en imipinem).

Amikacin Pharmacokinetics in Terminal Stage of Hematological Malignancy. (Nakayama et al.) [46]	De invloed van kanker cachexie op de farmacokinetiek van <u>amikacine</u> en de hiermee gerelateerde nierziekte blijft onduidelijk. Deze studie onderzocht of de farmacokinetiek van amikacine en het risico op nierbeschadiging veranderen met progressie van cachexie door kanker.	De studie suggereert dat progressie van cachexie door kanker de klaring van amikacine kan verminderen en het distributievolume kan vergroten. Toch zou cachexie door kanker amikacine gerelateerde nier letsels niet verhogen.
Relationship between amikacin blood concentration and ototoxicity in low birth weight infants. (Endo et al.) [47]	<u>Amikacine</u> wordt gebruikt als empirische therapie voor ernstige infecties zoals sepsis bij baby's met een laag geboortegewicht. Deze studie onderzoekt de relatie tussen amikacine concentraties en ototoxiciteit.	Amikacine dal concentraties van meer dan 10 µg/mL zorgt voor significant meer ototoxiciteit bij neonaten.
Impact of Disease on Amikacin Pharmacokinetics and Dosing in Children. (Liu et al.) [48]	Retrospectieve studie die de impact van klinische kenmerken en ziektoestand op <u>amikacine</u> farmacokinetische parameters bestudeerd bij kinderen met brandwonden en met kanker.	Ziekte beïnvloed significant de farmacokinetische parameters bij kinderen. Patiënten met brandwonden hebben hogere dosissen nodig om dezelfde target concentraties te bereiken als bij patiënten met kanker.
Is computer-assisted aminoglycoside dosing managed by a pharmacist a safety tool of pharmacotherapy? (Dvorackova et al.) [49]	Prospectieve studie om de hypothese te bevestigen dat computer-geassocieerde TDM van <u>aminoglycosiden</u> door apothekers leidt tot een betere therapeutische uitkomst en tot een reductie van kosten t.o.v. alleen concentratiemetingen doen die dan geïnterpreteerd worden door de behandelende arts.	In deze pilootstudie verbeterde de apotheker de zorg voor patiënten die behandeld werden met aminoglycosiden. Groter onderzoek is nodig om statistisch significant verbeterde veiligheid en kostenvermindering of aminoglycoside-therapiemonitoring door de apotheker met behulp van farmacokinetische software aan te tonen.
Individualization of treatment with gentamicin in neonates based on drug concentration in the blood serum. (Hurkacz et al.) [50]	Evaluatie van het nut van <u>gentamycine</u> concentratie bepaling in het serum van neonaten	De guidelines voor de dosering van gentamycine bij neonaten volstaan niet om de target concentratie te bereiken in het serum. Het is noodzakelijk om de individuele dosis te bepalen op basis van concentraties in het bloed en farmacokinetische berekeningen.
Interest of therapeutic drug monitoring of aminoglycosides administered by a monodose regimen. (Ben Romdhane et al.) [51]	Evaluatie van de impact van TDM op het bereiken van target serum concentraties bij patiënten die éénmaal dagelijks <u>aminoglycosiden</u> worden toegediend.	De studie toonde het nut aan van TDM gebaseerde dosisaanpassing van aminoglycosiden voor het bereiken van niet-toxische dal concentraties, zeker bij kritisch zieke patiënten gezien ze meer vatbaar zijn voor nierinsufficiëntie.
Gentamicin drug monitoring for peritonitis patients by using a CMOS-BioMEMS-based microcantilever sensor (Li et al.) [52]	Ontwikkelen van een biosensor voor het detecteren van <u>gentamycine</u> bij patiënten met peritonitis. Dit is van belang bij deze populatie om nevenwerkingen van hoge concentraties gentamycine in het bloed te vermijden.	Dit detectieplatform is een draagbaar, goedkoop apparaat en kan real-time detectie bieden. De resultaten werden vergeleken met resultaten bekomen door standaard labo apparatuur en kwamen goed overeen. De biosensor heeft een groot potentieel als point-of-care testing (POCT) apparaat voor de monitoring van antibiotica concentraties.
Insufficient harmonization of antibiotics assays – Polish experience with an external quality assessment program in the years 2011–2018 (Kowalski et al.) [53]	Deze studie had als doel de kwaliteit en de harmonisatie van antibiotica assays in Poolse laboratoria te beoordelen.	Gentamycine (en vancomycine) resultaten verschilden significant naargelang de gebruikte assay. Er is een dringende nood aan harmonisatie tussen de methoden die gebruikt worden in verschillende laboratoria.
A clinical decision support system to improve adequate dosing of gentamicin and vancomycin. (Pereboom et al.) [54]	De naleving van de guidelines voor het meten van plasmaconcentraties van vancomycine en <u>gentamycine</u> zijn laag. Het doel van deze studie was om te bepalen of de implementatie van een klinisch beslissingsondersteunend systeem resulteerde in een verbeterde compliantie.	De implementatie verbeterde het naleven van de guidelines en verbeterde de behandeling met gentamycine en vancomycine.

Attachment 8: Samenvattende tabel meest recente guidelines (vanaf 2019) TDM gentamicine

	Indicaties monitoring	Startdosissen	Maximale dosis	Timing TDM	Methode TDM	Target waarden	Interpretatie resultaten
IGGI	•Duur van de behandeling met aminosiden > 3dagen (2 dagen bij pasgeborenen) •Verminderde of instabiele nierfunctie •Toegenomen distributievolume •Verhoogd risico op toxiciteit (behandeling met een aminoside in combinatie met andere nefro- of ototoxische geneesmiddelen). •Het monitoren van piek serumconcentraties bij de behandeling van endocarditis (dosis van 3 mg/kg) is niet zinvol.	Opgesplitst voor volwassenen, zuigelingen/kinderen en pasgeborenen. De dosis is afhankelijk van de indicatie. •<u>Voor volwassenen in geval van 1 toediening per dag:</u> dosissen van 3 tot 9 mg/kg toegediend met korst mogelijke interval (minimum 24 uur) die toelaten de beoogde piek – en dal serum concentraties te bereiken. •<u>Voor volwassenen in geval van meerdere toedieningen per dag:</u> dosis van 4,5 tot 7,5 mg/kg om de 8 uur.	Er worden geen maximale dosissen beschreven.	<u>In geval van 1 toediening per dag:</u> •Dal serumspiegel: eerste bloedstaal moet afgenomen worden 48 uur na de start van de behandeling, vlak voor de toediening van de derde dosis. •Piek serumspiegel: bloedstaal moet afgenomen worden 30 minuten na het einde van een 30 minuten lopend infuus of 60 minuten na een bolustoediening. <u>In geval van meerdere toedieningen per dag:</u> •Dal serumspiegel: eerste bloedstaal moet afgenomen worden na de start van de behandeling, vlak voor de toediening van de zevende dosis, •Piek serumspiegel: bloedstaal moet afgenomen worden 30 minuten na het einde van een 30 minuten lopend infuus of 60 minuten na een bolustoediening.	Metten van dal- en piek serum concentraties	<u>In geval van 1 toediening per dag:</u> •Dal serumspiegel: minder dan 1 µg/mL. •Piek serumspiegel: afhankelijk van de dosis, van 16 tot 35 µg/mL. <u>In geval van meerdere toedieningen per dag:</u> •Dal serumspiegel: 1 tot 2 µg/mL. •Piek serumspiegel: 4 tot 8 µg/mL.	De IGGI stelt geen algoritme voor in verband met de interpretatie van de bekomen dal- en piek serumconcentraties en verdere dosisaanpassingen.
UpToDate	<u>Traditionele dosering:</u> •Monitoring is niet noodzakelijk wanneer gentamicine als profylactische therapie gegeven wordt gedurende minder dan 24u. •Wanneer gentamicine meer dan 24u wordt gegeven, is monitoring aanbevolen. <u>Verlengde interval dosering:</u> •Wanneer de duur van therapie niet langer verwacht wordt dan 3 dagen, is monitoring van de serumconcentraties niet noodzakelijk bij patiënten met een normale nierfunctie (hoewel toch aanbevolen) •Serumconcentraties moeten gemeten worden bij verandering in nierfunctie en wanneer de duur van therapie meer dan 7 tot dagen zal zijn	<u>Traditionele dosering:</u> •De initiële dosis wordt bepaald door het type infectie. •Algemeen: ladingsdosissen van 2,5 tot 3 mg/kg gewenst voor de behandeling van gramnegatieve infecties. •Hogere ladingsdosissen voor patiënten met een pneumonie of andere acute levensbedreigende infecties door gramnegatieve bacteriën. •Voor ongecompliceerde infecties van de urineweg: vaak lagere serumconcentraties. •De onderhoudsdosis voor volwassenen met een normale nierfunctie met ernstige infecties: 2 mg/kg om de 8 uur. De dosis en interval moeten aangepast worden aan het type infectie en de nierfunctie. <u>Verlengde interval dosering:</u> •Een ladingsdosis is niet genoodzaakt wanneer men doseert volgens de verlengde intervaldosis. •De initiële dosis is 7mg/kg. Het doseerinterval wordt bepaald aan de hand van de geschatte (of gemeten) creatinine klaring.	Er worden geen maximale dosissen beschreven.	<u>Traditionele dosering:</u> •Serumconcentraties moeten bepaald worden wanneer de patiënt gedurende drie tot vijf halwaarden van het aminoglycoside is behandeld, typisch na twee of drie onderhoudsdosissen of na aanpassing van de dosis. •Eens de gewenste piek en dal serumconcentraties bereikt zijn, moet monitoring opnieuw gebeuren wanneer er veranderingen zijn waargenomen in de nierfunctie, ten minste wekelijks te monitoren wanneer de therapie meer dan 7 à 10 dagen gegeven wordt. •Dal concentraties moeten binnen de 30 minuten voor de volgende toegediende dosis bepaald worden. •Piek concentraties 30 tot 45 minuten na het einde van een intraveneuze infusie of 60 minuten na intramusculaire infusie. <u>Verlengde interval dosering:</u> •Afhankelijk van de gebruikte methode voor interpretatie. •Normogram: 6 tot 14u na de eerste dosis •Geïndividualiseerde monitoring: De serumconcentraties worden meestal gemeten op een vooraf gespecificeerd interval na de eerste dosis. De eerste of tweede dosis wordt dan gebruikt	Metten van dal- en piek serum concentraties	<u>Traditionele dosering:</u> •In kader van synergie voor het behandelen van infecties buiten het centrale zenuwstelsel: 3 tot 4 µg/mL. Hogere piekconcentraties worden soms getarget voor de behandeling van bepaalde infecties van het centrale zenuwstelsels met grampositieve bacteriën. •Voor de behandeling van ernstige, invasieve infecties: 7 tot 10 µg/mL •Hogere piekconcentraties, tot 12 µg/mL, kunnen beoogd worden voor mucoviscidose patiënten. •Gentamicine dal concentraties moeten beneden 2 µg/mL zijn. <u>Verlengde interval dosering:</u> •Er wordt een serum piek concentratie getarget van ongeveer 15 tot 20 µg/mL om op die manier ongeveer 10 keer de MIC van de pathogeen te bekomen. •Dal serum concentraties moeten minder dan 1 µg/mL (bijna niet detecteerbaar) zijn, dit door het verlengde dosis interval.	<u>Traditionele dosering:</u> Dosis aanpassingen voor gentamicine kunnen op dezelfde manier uitgevoerd worden als voor vancomycine. Verandering van dosis (zonder aanpassing van de frequentie van toediening) zal resulteren in een evenredige verandering in zowel de piekconcentratie, als de dal concentratie. Verandering in het dosis interval zal ook leiden tot directe verandering van de plasmaconcentraties maar deze verandering is niet proportioneel. <u>Verlengde interval dosering:</u> De gemeten concentraties kunnen geïnterpreteerd worden op twee manieren. Enerzijds bestaat er een nomogram die het gewenste dosering interval extrapoleert op gebied van een enkele serumconcentratie. Anderzijds kunnen twee serumconcentraties geanalyseerd worden tijdens de doseercyclus. Hier spreken we over een geïndividualiseerde monitoring.
Revue Médicale Suisse	Geen aanbevelingen over de indicaties voor monitoring.	Er worden geen aanbevelingen gedaan in verband met startdosissen.	Er worden geen maximale dosissen beschreven.	Monitoring moet uitgevoerd worden wanneer de steady-state bereikt is (na twee of drie dosissen). Hierna wordt het bepalen van dal spiegels aanbevolen eenmaal in de week. Wanneer de dosis wordt aangepast wordt het bepalen van de dal spiegel aanbevolen wanneer de nieuwe steady-state bereikt is.	Het bepalen van dal serum spiegels wordt routinematig aanbevolen, piek spiegels bepalen is niet noodzakelijk.	Target concentraties hangen af van de gebruikte dosis en het type van infectie. Ook specifieke targets voor patiënten met mucoviscidose worden beschreven.	Er wordt geen algoritme voorgesteld in verband met de interpretatie van de bekomen dal- en piek serumconcentraties en verdere dosisaanpassingen.

	Indicaties monitoring	Startdosissen	Maximale dosis	Timing TDM	Methode TDM	Target waarden	Interpretatie resultaten
Queensland Health	<u>Verlengde interval dosering:</u> - Monitoring is niet noodzakelijk bij niet-kritisch zieke patiënten met normale nierfunctie die een empirische behandeling krijgen en waarbij de duur van therapie niet langer verwacht wordt dan 72 uur. - Wel aanbevolen bij gerichte therapie wanneer dit verwacht wordt meer dan 48 uur gegeven te worden. - Bij slechte nierfunctie kan monitoren overwogen worden bij empirische therapie.	In deze guideline wordt een onderscheid gemaakt tussen de dosering voor kritisch zieke patiënten en/of febrile neutropene patiënten en de dosering voor alle andere patiënten of voor de empirische therapie van endocarditis. De dosis moet ook aangepast worden aan de nierfunctie.	Maximale dosis van 700 gram.	<u>Monitoring bij endocarditis:</u> - Om het risico op acuut nierfalen te verminderen moeten dal concentraties minimum twee keer per week gemonitord worden. - Meer frequent monitoren kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een vooraf bestaande nierstoornis of wanneer er andere factoren zijn die het risico op nefrotoxiciteit en/ototoxiciteit vergroten Verder worden er geen aanbevelingen gedaan.	Voor monitoring van endocarditis en voor verlengde interval doserings wordt het bepalen van serum concentraties beschreven. Echter, deze guideline adviseert om, indien mogelijk, de Bayesiaanse software te gebruiken, en over te gaan naar een AUC/MIC methode. Indien niet mogelijk, is een log-lineaire regressie methode ook een optie.	<u>Monitoring bij endocarditis:</u> - Dal spiegel: minder dan 1 µg/mL <u>Verlengde interval dosering:</u> - Dal spiegel: minder dan 0,5 mg/L - Piek spiegel: 16 tot 20 mg/L	<u>Verlengde interval dosering:</u> Volgens deze guideline is het gebruiken van een normogram voor het bepalen van de dosering niet meer aangewezen. Verder worden geen aanbevelingen gedaan in verband met de interpretatie.
University of California	Patiënten waarbij verwacht wordt dat de therapie met aminoglycosiden meer dan 3 dagen gegeven zal worden moeten gemonitord worden.	<u>Traditionele dosering:</u> Bij een klaring van meer dan 60 mL/min wordt een dosis van 1,5 mg/kg tot 1,7 mg/kg om de 8u aanbevolen. <u>Verlengde interval dosering:</u> Bij een klaring van meer dan 60 mL/min wordt een dosis van 7mg/kg om de 24u aanbevolen.	Er worden geen maximale dosissen beschreven.	<u>Traditionele dosering:</u> - Piek spiegels moeten bepaald worden 30 minuten na het einde van de infusie, dal spiegels onmiddellijk voor de toediening van de volgende dosis met een marge van 30 minuten. - Deze levels worden best bepaald rond de 3de of 4de dosis wanneer steady-state bereikt is. <u>Verlengde interval dosering:</u> - Voor de meeste patiënten volstaat het om één willekeurig serum level te bepalen tussen de 6 en 14 uur na de start van de infusie. - Het is niet nodig om te wachten tot de derde of vierde dosis gegeven is omdat het antibioticum niet mag ophopen bij herhaalde dosissen.	Metten van dal- en piek serum concentraties	<u>Traditionele dosering:</u> - Dal spiegel: minder dan 2mg/L (ideaal 1mg/L) - Piek spiegel: voor bacteriëmie, sepsis, pneumonie 8 tot 10 mg/L voor UTI 4-8 mg/L <u>Verlengde interval dosering:</u> - Geen target waarden, af te toetsen aan het normogram.	<u>Traditionele dosering:</u> Geen verdere aanbevelingen voor interpretatie van de resultaten. <u>Verlengde interval dosering:</u> Het gebruik van een normogram wordt aanbevolen om te bepalen of voortzetting van deze eenmaal daagse dosering geschikt is voor de patiënt of niet
Comité de gérance des an-microbiens	- Behandeling duurt meer dan 3 tot 5 dagen. - Leeftijd van 65 jaar of meer. - Nierdysfunctie (creatineklaring van minder dan 60 mL/min) of bij significante veranderingen in nierfunctie. - Gebruik van andere nefrotoxische geneesmiddelen - Patiënten met een groot distributievolume - Zwangere vrouwen	<u>Traditionele dosering:</u> - De ladingsdosis is 2mg/kg IV. - De onderhoudsdosis is 1,5 tot 2 mg/kg IV. Het doseringsinterval hangt af van de nierfunctie van de patiënt. <u>Verlengde interval dosering:</u> - Initiële dosis: 5-7 mg/kg. - Voor ernstige infecties door <i>P.aeruginosa</i> of multidrug resistente organismen: 7 mg/kg	Voor zwangere patiënten is de maximale dosis 500 mg bij de verlengde intervaldosering. Verder worden er geen maximale dosissen beschreven.	<u>Traditionele dosering:</u> - Het level moet bepaald worden op steady-state, dit is typisch na de derde dosis bij patiënten met stabiele nierfunctie. - Serum stalen voor dal spiegeling moeten onmiddellijk voor de toediening van een volgende dosis genomen worden (binnen de 30 minuten). - Stalen voor piek spiegeling moeten 90 minuten na het einde van de infusie genomen worden, - Na deze eerste bepaling moet er opnieuw gemonitord worden wanneer de dosis veranderd wordt. Verder wordt er geadviseerd om sowieso één keer per week te monitoren <u>Verlengde interval dosering:</u> - Steady-state is niet van toepassing bij doseringen met een verlengd interval. Daarom kan serum spiegeling al gebeuren voor de toediening van de tweede dosis. Verder idem als bovenstaande.	<u>Traditionele dosering:</u> Metten van zowel dal – als piek spiegels. <u>Verlengde interval dosering:</u> Het meten van dal spiegels is voldoende. Piek levels zijn doorgaans niet vereist aangezien er verwacht wordt dat de grotere dosissen die gebruikt worden ver boven de noodzakelijk concentraties zitten die vereist zijn voor klinische werkzaamheid.	<u>Traditionele dosering:</u> - Dal concentraties: afhankelijk van de indicatie: minder dan 1 mg/L of 2 mg/L - Piek concentraties: 4-15 mg/L. <u>Verlengde interval dosering:</u> - Dal concentraties: minder dan 1 mg/L - Piek concentraties (alleen indien geïndiceerd): 15-25 mg/L:	<u>Traditionele dosering:</u> - Hoge dal spiegel: verleng het dosering interval - Hoge piek spiegel: verlaag de dosis - Lage piek spiegel: verhoog de dosis <u>Verlengde interval dosering:</u> - Onder dalwaarde van 1mg/L blijven - Hoge dal spiegel: verleng het dosering interval - Voor de interpretatie kan eveneens gebruikt gemaakt worden van het "Hartford Hospital Normogram". Hierbij wordt een random level bepaald tussen 8 en 12 uur na start van de infusie. Aan de hand van dit normogram kan het geschikte doseer interval bepaald worden. (enkel voor dosages van 7mg/kg)

Attachment 9: Samenvattende tabel recente literatuur (vanaf 2019) TDM amikacine

	Indicaties monitoring	Startdosissen	Maximale dosis	Timing TDM	Methode TDM	Target waarden	Interpretatie resultaten
IGGI	•Duur van de behandeling met aminosiden > 3dagen (2 dagen bij pasgeborenen) •Verminderde of instabiele nierfunctie •Toegenomen distributievolume •Verhoogd risico op toxiciteit (behandeling met een aminoside in combinatie met andere nefro-of ototoxische geneesmiddelen).	Opgesplitst voor volwassenen, zuigelingen/kinderen en pasgeborenen. •<u>Voor volwassenen in geval van 1 toediening per dag:</u> dosis van 15 tot 25 mg/kg toegediend met korst mogelijke interval (minimum 24 uur) die toelaat de beoogde piek – en dal serum concentraties te bereiken. •<u>Voor volwassenen in geval van meerdere toedieningen per dag:</u> dosis van 15 tot 25 mg/kg om de 12 uur.	Voor de traditionele interval dosering wordt geen maximale dosis weergegeven, deze dient overeen te komen met de target serumconcentratie. Wanneer er gekozen wordt voor 1 dagdosis is de maximale dosis 1,5 gram.	<u>In geval van 1 toediening per dag:</u> •Dal serumspiegel: eerste bloedstaal moet afgenomen worden 48 uur na de start van de behandeling, vlak voor de toediening van de tweede dosis. •Piek serumspiegel: bloedstaal moet afgenomen worden 30 minuten na het einde van een 30 minuten lopend infuus of 60 minuten na een bolustoediening. <u>In geval van meerdere toedieningen per dag:</u> •Dal serumspiegel: eerste bloedstaal moet afgenomen worden na de start van de behandeling, vlak voor de toediening van de vijfde dosis •Piek serumspiegel: bloedstaal moet afgenomen worden 30 minuten na het einde van een 30 minuten lopend infuus of 60 minuten na een bolustoediening.	Metten van dal- en piek serum concentraties,	<u>In geval van 1 toediening per dag:</u> •Dal serumspiegel: minder dan 5 µg/mL. •Piek serumspiegel: 54 tot 64 µg/mL. <u>In geval van meerdere toedieningen per dag:</u> •Dal serumspiegel: 5 tot 10 µg/mL. •Piek serumspiegel: 15 tot 30 µg/mL.	De IGGI stelt geen algoritme voor in verband met de interpretatie van de bekomen dal- en piek serumconcentraties en verdere dosisaanpassingen.
UpToDate	Geen specifieke aanbevelingen gedaan over de indicaties voor monitoring.	<u>Traditionele dosisering:</u> •Oplaaddosis: 7,5 mg/kg, •Onderhoudsdosis: 15 mg/kg per dag. •De onderhoudsdosis wordt meestal om de 8 tot 12 uur in verdeelde doses gegeven voor patiënten met een normale nierfunctie. •Aanpassing bij verminderde nierfunctie. <u>Verlengde intervaldosering:</u> •Dosis van 15 mg/kg •Dosisinterval wordt bepaald op basis van de creatinineklaring.	Er worden geen maximale dosissen beschreven.	Geen aanbevelingen over de timing van monitoring.	Metten van dal- en piek serum concentraties	<u>Traditionele dosisering:</u> •Piek concentratie: 20 tot 30 µg/mL •Dal concentratie: minder dan 8 µg/mL. •Hogere piekconcentraties, tot 40 µg/mL, worden vaak aanbevolen voor ernstige, levensbedreigende infecties. <u>Verlengde interval dosering</u> •Hogere pieken van 40 tot 50 µg/mL. Dal concentratie: minder dan 8 µg/mL.	Monitoring van de serumconcentratie en bepaling van het doseringsinterval is vergelijkbaar met die voor gentamicine, namelijk met behulp van het normogram. Omdat het Hartford-normogram echter niet is ontworpen voor amikacine, moet de gemeten serumconcentratie worden gedeeld door twee als het wordt gebruikt om de doseringsfrequentie te bepalen.
Revue Médicale Suisse	Geen aanbevelingen over de indicaties voor monitoring.	Geen aanbevelingen over de initiële dosissen.	Er worden geen maximale dosissen beschreven.	Monitoring moet uitgevoerd worden wanneer de steady-state bereikt is (na twee of drie dosissen). Hierna wordt het bepalen van dal spiegels aanbevolen eenmaal in de week. Wanneer de dosis wordt aangepast wordt het bepalen van de dal spiegel aanbevolen wanneer de nieuwe steady-state bereikt is.	Het bepalen van dal serum spiegels wordt routinematig aanbevolen, piek spiegels bepalen is niet noodzakelijk.	Target concentraties hangen af van de gebruikte dosis en het type van infectie. Ook specifieke targets voor patiënten met mucoviscidose worden beschreven.	Er wordt geen algoritme voorgesteld in verband met de interpretatie van de bekomen dal- en piek serumconcentraties en verdere dosisaanpassingen.

	Indicaties monitoring	Startdosissen	Maximale dosis	Timing TDM	Methode TDM	Target waarden	Interpretatie resultaten
Queensland Health	<u>Traditionele dosering:</u> Patiënten waarbij verwacht wordt dat de therapie met aminoglycosiden meer dan 3 dagen gegeven zal worden moeten gemonitord worden. <u>Verlengde interval dosering:</u> •Monitoring is niet noodzakelijk bij niet-kritisch zieke patiënten met normale nierfunctie die een empirische behandeling krijgen en waarbij de duur van therapie niet langer verwacht wordt dan 72 uur. •Wel aanbevolen bij gerichte therapie wanneer dit verwacht wordt meer dan 48 uur gegeven te worden. •Bij slechte nierfunctie kan monitoren overwogen worden bij empirische therapie.	In deze guideline wordt een onderscheid gemaakt tussen de dosering voor kritisch zieke patiënten en/of febrile neutropene patiënten en de dosering voor alle andere patiënten of voor de empirische therapie van endocarditis. De dosis moet ook aangepast worden aan de nierfunctie.	Er worden geen maximale dosissen beschreven.	<u>Monitoring bij endocarditis:</u> •Om het risico op acuut nierfalen te verminderen moeten dal concentraties minimum twee keer per week gemonitord worden. •Meer frequent monitoren kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een vooraf bestaande nierstoornis of wanneer er andere factoren zijn die het risico op nefrotoxiciteit en/ ototoxiciteit vergroten Bij patiënten die hemodialyse krijgen dient de dosis aminoglycosiden bij voorkeur onmiddellijk voor de dialyse toegediend te worden. Verder worden er geen aanbevelingen gedaan.	Voor monitoring van endocarditis wordt het bepalen van serum concentraties beschreven. Echter, deze guideline adviseert om, indien mogelijk, de Bayesiaanse software te gebruiken, en over te gaan naar een AUC/MIC methode. Indien niet mogelijk, is een log-lineaire regressie methode ook een optie.	<u>Monitoring bij endocarditis:</u> •Dal spiegel: minder dan 1 µg/mL <u>Verlengde interval dosering:</u> •Dal spiegel: minder dan 2 mg/L •Piek spiegel: 45 tot 60 mg/L	<u>Verlengde interval dosering:</u> Volgens deze guideline is het gebruiken van een normogram voor het bepalen van de dosering niet meer aangewezen. Verder worden geen aanbevelingen gedaan in verband met de interpretatie.
Comité de gérance des antri-microbiens	•Behandeling duurt meer dan 3 tot 5 dagen. •Leeftijd van 65 jaar of meer. •Nierdysfunctie (creatineklaring van minder dan 60 mL/min) of bij significante veranderingen in nierfunctie. •Gebruik van andere nefrotoxische geneesmiddelen •Patiënten met een groot distributievolume •Zwangere vrouwen	<u>Traditionele dosering:</u> •De ladingsdosis is 7,5 mg/kg. •De onderhoudsdosis is 5 tot 7,5 mg/kg. •Het doseringsinterval hangt af van de creatinine klaring. <u>Verlengde interval dosering:</u> •De initiële dosis is 15 mg/kg •Het initiële interval wordt bepaald op basis van de creatinine klaring.	Er worden geen maximale dosissen beschreven.	Er worden voor amikacine geen specifieke aanbevelingen gedaan over de timing van TDM. Enkel wanneer er gebruikt wordt gemaakt van verlengde interval dosering en het 'Hartford' hospital normogram'. In dit geval dient een random level afgenomen te worden tussen 8 en 12 uur na de eerste dosis.	<u>Traditionele dosering:</u> •Zowel het meten van dal – als serum spiegels wordt aanbevolen. <u>Verlengde interval dosering:</u> •Het meten van dal spiegels is doorgaans voldoende. Piek levels worden enkel op indicatie bepaald.	<u>Traditionele dosering:</u> •Dal spiegel: minder dan 4 mg/L •Piek spiegel: 20 -25 mg/L voor milde infecties, 25-30 mg/L voor ernstige infecties. <u>Verlengde interval dosering:</u> •Dal spiegel: minder dan 4 mg/L •Piek spiegel: 30-50 mg/L	<u>Traditionele dosering:</u> Er worden geen adviezen gegeven over de aanpassing van dosis op basis van de bekomen concentraties. <u>Verlengde interval dosering:</u> Het 'Hartford Hospital normogram' kan gebruikt worden om het meest geschikte doseringsinterval te bepalen. Hiervoor dient er een random level afgenomen te worden tussen 8 en 12 uur na de eerste dosis. De bekomen serumconcentratie van amikacine moet vervolgens in twee verdeeld worden en geplot worden op de grafiek.

1. BCFI. *Antibacteriële middelen - Glycopeptiden*. 2019 14/03/2020]; Available from: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/12?frag=10025>.
2. Medscape. *Vancomycin Level* 2019 14/03/2020]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2090484-overview#a2>.
3. Verhaegen, J., *Medische bacteriologie - deel 1*. 2016.
4. BCFI, *Antibacteriële middelen - Aminoglycosiden*. 2019.
5. Verhaegen, J., *Medische bacteriologie - deel 1*. 2016: p. 69-70.
6. BVIKM. *Therapeutische drug monitoring: vancomycine*. 2019; Available from: <https://www.bvikm.org/document.aspx?lang=NL&DocId=1293>.
7. UpToDate. *Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults*. 2019 14/03/2020]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/vancomycin-parenteral-dosing-monitoring-and-adverse-effects-in-adults?search=TDM%20vancomycine&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1884293851.
8. Health), G.o.S.A.S. *Vancomycin Dosing and Monitoring in Adults: Clinical Guideline*. 2019 03/05/2020]; Available from: https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/34ea68004f51be35ae5aeedd8959a390/Clinical_Guideline_Vancomycin_dosing_monitoring_guideline_v1.1_30.12.2019.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-34ea68004f51be35ae5aeedd8959a390-m-8mzgj.
9. The American Society of Health-System Pharmacists, t.I.D.S.o., t.P.I.D.S.a.t.S.o.I.D. 3 America, and Pharmacists, *Therapeutic monitoring of vancomycin*. 2019.
10. DoseMe, *Vancomycin Dosing Therapeutic Guideline 2019: What's Changing?* 2019.
11. Meng, L., et al., *Conversion from Vancomycin Trough Concentration-Guided Dosing to Area Under the Curve-Guided Dosing Using Two Sample Measurements in Adults: Implementation at an Academic Medical Center*. *Pharmacotherapy*, 2019. 39(4): p. 433-442.
12. Meng, L., *Area under the curve-based vancomycin monitoring*. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2019. 76(23): p. 1896-1898.
13. Drennan, P.G., et al., *The dosing and monitoring of vancomycin: what is the best way forward?* *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2019. 53(4): p. 401-407.
14. Girand, H.L., *Continuous Infusion Vancomycin in Pediatric Patients: A Critical Review of the Evidence*. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2020. 25(3): p. 198-214.
15. BVIKM. *Standaard posologie van systemische anti-infectieuze geneesmiddelen bij adolescenten en volwassenen: Glycopeptiden*. 2019 14/03/2020]; Available from: <https://www.bvikm.org/document.aspx?lang=NL&DocId=1120>.
16. Health, M.S. *Vancomycin Dosing, Administration & Monitoring Guidelines for Adults* 2015 14/03/2020]; Available from: <https://metrosouth.health.qld.gov.au/sites/default/files/msh-vancomycin-guidelines.pdf>.
17. BVIKM. *Therapeutische drug monitoring: aminosiden (amikacine, gentamycine, tobramycine)*. 2019; Available from: <https://www.bvikm.org/document.aspx?lang=NL&DocId=1293>.
18. UpToDate. *Dosing and administration of parenteral aminoglycosides*. 2020; Available from: https://www.uptodate.com/contents/dosing-and-administration-of-parenteral-aminoglycosides?search=Therapeutic%20drug%20monitoring%20gentamycin&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
19. Pascal André, N.W., Thierry Buclin, *Therapeutic drug monitoring (TDM)*, R.M. Suisse, Editor. 2019.
20. University of California, S.F. *Aminoglycoside dosing and monitoring recommendations* 2013; Available from: <https://idmp.ucsf.edu/aminoglycoside-dosing-and-monitoring-recommendations>.

21. Health, Q. *Aminoglycoside Dosing in Adults*. 2018; Available from: https://www.health.qld.gov.au/data/assets/pdf_file/0019/713323/aminoglycoside-guidelines.pdf.
22. Horizon), C.d.g.d.a.r.d.s., *Aminoglycoside Dosing and Monitoring Guidelines*. 2018.
23. Kinderformularium. *Amikacine als sulfaat* 2015; Available from: <https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/22/amikacine-als-sulfaat>.
24. Smits, A., et al., *Prospective Evaluation of a Model-Based Dosing Regimen for Amikacin in Preterm and Term Neonates in Clinical Practice*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015. 59(10): p. 6344-51.
25. Group, A.N.M.F.C., *Amikacin Newborn use only* 2019.
26. BVIKM. *Aminosiden: amikacine* 2020; Available from: <https://www.bvikm.org/document.aspx?lang=NL&DocId=1452>.
27. Leuven, N.K., *Rode boekje* 2017.
28. Hughes, K.M., et al., *Comparison of Amikacin Pharmacokinetics in Neonates Following Implementation of a New Dosage Protocol*. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2017. 22(1): p. 33-40.
29. Maria Pacifici G, M.G., *Clinical Pharmacokinetics of Amikacin in Neonates*. *Int J Pediatr* 2017. 5(2): p. 4407-28.
30. Shingde, R.V., et al., *Comparison of the Area Under the Curve for Vancomycin Estimated Using Compartmental and Noncompartmental Methods in Adult Patients With Normal Renal Function*. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2019. 41(6): p. 726-731.
31. Biagi, M.J., D.A. Butler, and E. Wenzler, *AUC-Based Monitoring of Vancomycin: Closing the Therapeutic Window*. *J Appl Lab Med*, 2019. 3(4): p. 743-746.
32. Gregory, E.R., et al., *Vancomycin Area Under the Curve Dosing and Monitoring at an Academic Medical Center: Transition Strategies and Lessons Learned*. *Journal of Pharmacy Practice*, 2019: p. 0897190019834369.
33. Kufel, W.D., et al., *Readiness to implement vancomycin monitoring based on area under the concentration–time curve: A cross-sectional survey of a national health consortium*. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2019. 76(12): p. 889-894.
34. Khoei, A., et al., *Therapeutic drug monitoring of vancomycin by AUCtau-MIC ratio in patients with chronic kidney disease*. *Res Pharm Sci*, 2019. 14(1): p. 84-92.
35. Al-Sulaiti, F.K., et al., *Clinical and Pharmacokinetic Outcomes of Peak–Trough-Based Versus Trough-Based Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Approaches: A Pragmatic Randomized Controlled Trial*. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2019. 44(5): p. 639-652.
36. Selby, A.R. and R.G. Hall, 2nd, *Utilizing the Patient Care Process to Minimize the Risk of Vancomycin-Associated Nephrotoxicity*. *J Clin Med*, 2019. 8(6).
37. Sawrey, E.L., et al., *Use of Body Surface Area for Dosing of Vancomycin*. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2019. 24(4): p. 296-303.
38. Patel, S., *Empiric Vancomycin Dosing Recommendations in Pediatrics*. *Global Journal of Pediatrics & Neonatal Care*, 2019. 1.
39. Fusco, N.M., W.A.J. Prescott, and C.J. Meaney, *Pharmacokinetic Monitoring of Vancomycin in Cystic Fibrosis: Is It Time to Move Past Trough Concentrations?* *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2019. 38(3): p. 258-262.
40. du Toit, M., et al., *Standards of aminoglycoside therapeutic drug monitoring in a South African private hospital: perspectives and implications*. *Ghana Med J*, 2019. 53(1): p. 8-12.
41. Carrie, C., et al., *Are standard dosing regimens of Amikacin suitable in Critically Ill Patients with Open Abdomen and Negative Pressure Wound Therapy? A population pharmacokinetic study*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020.
42. Lim, W.X.S., et al., *A Retrospective Review of the Efficiency of First-Dose Therapeutic Drug Monitoring of Gentamicin, Amikacin, and Vancomycin in the Pediatric Population*. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2020. 60(1): p. 7-15.
43. Caceres Guido, P., et al., *Population pharmacokinetics of amikacin in patients with pediatric cystic fibrosis*. *Pediatric Pulmonology*, 2019. 54(11): p. 1801-1810.
44. Kim, D.J., et al., *Nephrotoxicity of amikacin in noncritically ill patients*. *Clin Nephrol*, 2019. 92(4): p. 201-207.

45. Bougle, A., et al., *PHARMECMO: Therapeutic drug monitoring and adequacy of current dosing regimens of antibiotics in patients on Extracorporeal Life Support*. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2019. 38(5): p. 493-497.
46. Nakayama, H., et al., *Amikacin Pharmacokinetics in Terminal Stage of Hematological Malignancy*. *Ther Drug Monit*, 2019. 41(4): p. 533-537.
47. Endo, A., et al., *Relationship between amikacin blood concentration and ototoxicity in low birth weight infants*. *J Infect Chemother*, 2019. 25(1): p. 17-21.
48. Liu, X., et al., *Impact of Disease on Amikacin Pharmacokinetics and Dosing in Children*. *Ther Drug Monit*, 2019. 41(1): p. 44-52.
49. Dvorackova, E., et al., *Is computer-assisted aminoglycoside dosing managed by a pharmacist a safety tool of pharmacotherapy?* *Physiol Res*, 2019. 68(Suppl 1): p. S87-s96.
50. Hurkacz, M., et al., *Individualization of treatment with gentamicin in neonates based on drug concentration in the blood serum*. *Dev Period Med*, 2019. 23(1): p. 21-27.
51. Ben Romdhane, H., et al., *Interest of therapeutic drug monitoring of aminoglycosides administered by a monodose regimen*. *Nephrol Ther*, 2019. 15(2): p. 110-114.
52. Li, K.W. and Y.K. Yen, *Gentamicin drug monitoring for peritonitis patients by using a CMOS-BioMEMS-based microcantilever sensor*. *Biosens Bioelectron*, 2019. 130: p. 420-426.
53. Kowalski, R., et al., *Insufficient harmonization of antibiotics assays - Polish experience with an external quality assessment program in the years 2011-2018*. *Clin Biochem*, 2019. 66: p. 91-94.
54. Pereboom, M., et al., *A clinical decision support system to improve adequate dosing of gentamicin and vancomycin*. *Int J Med Inform*, 2019. 124: p. 1-5.