

TDM in H. Hartziekenhuis: To Do More?

Apr. Julie Oosterbos

28/07/2020

Promotors: Dr. Ellen Van Even en Apr. klin.biol. Wim Laffut



HEILIGHART
ALGEMEEN ZIEKENHUIS LIER



Inleiding

* THERAPEUTISCHE DRUGMONITORING

418 ☐ Valproïnezuur (Depakine®)

419 ☐ Diphantoïne (Ferytoïne®)

422 ☐ Theophylline (Xanthium®)

☐ Amikacin (Amukin®)

423 ☐ Dal 424 ☐ Piek

420 ☐ Carbamazepine (Tegreto®)

☐ Gentamycine (Geomycine®)

425 ☐ Dal 435 ☐ Piek

421 ☐ Fenobarbital (Luminal®)

426 ☐ Digoxine (Lanoxin, Lanitop®)

☐ Vancomycin

428 ☐ Dal 438 ☐ Piek

439 ☐ Continu

431 ☐ Lithium (Camcolit®, Maniprex®)

432 ☐ Levetiracetam (Keppra®)

429 ☐ Cyclosporine (Sandimmun®)

430 ☐ Tacrolimus (FK506®)

H

S

E

Geen extra info gevraagd aanvraagbon

Geen interpretatieadvies op het rapport

Geen richtlijnen voor artsen



To Do More?

DRUGMONITORING

Vancomycine continu

27.3

mg/L

15.0-25.0



HEILIGHART
ALGEMEEN ZIEKENHUIS LIER



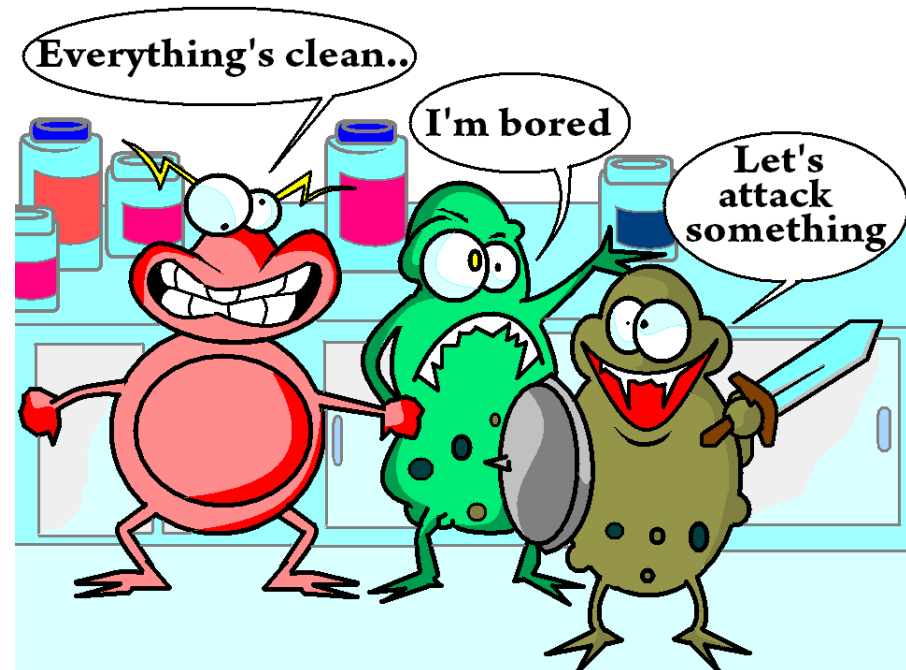
Inleiding





Inleiding

- Belang TDM
 - Risico op toxiciteit bij te hoge spiegels
 - Dal spiegels
 - Risico op inadequate therapeutische respons bij te lage spiegels
 - Piek spiegels

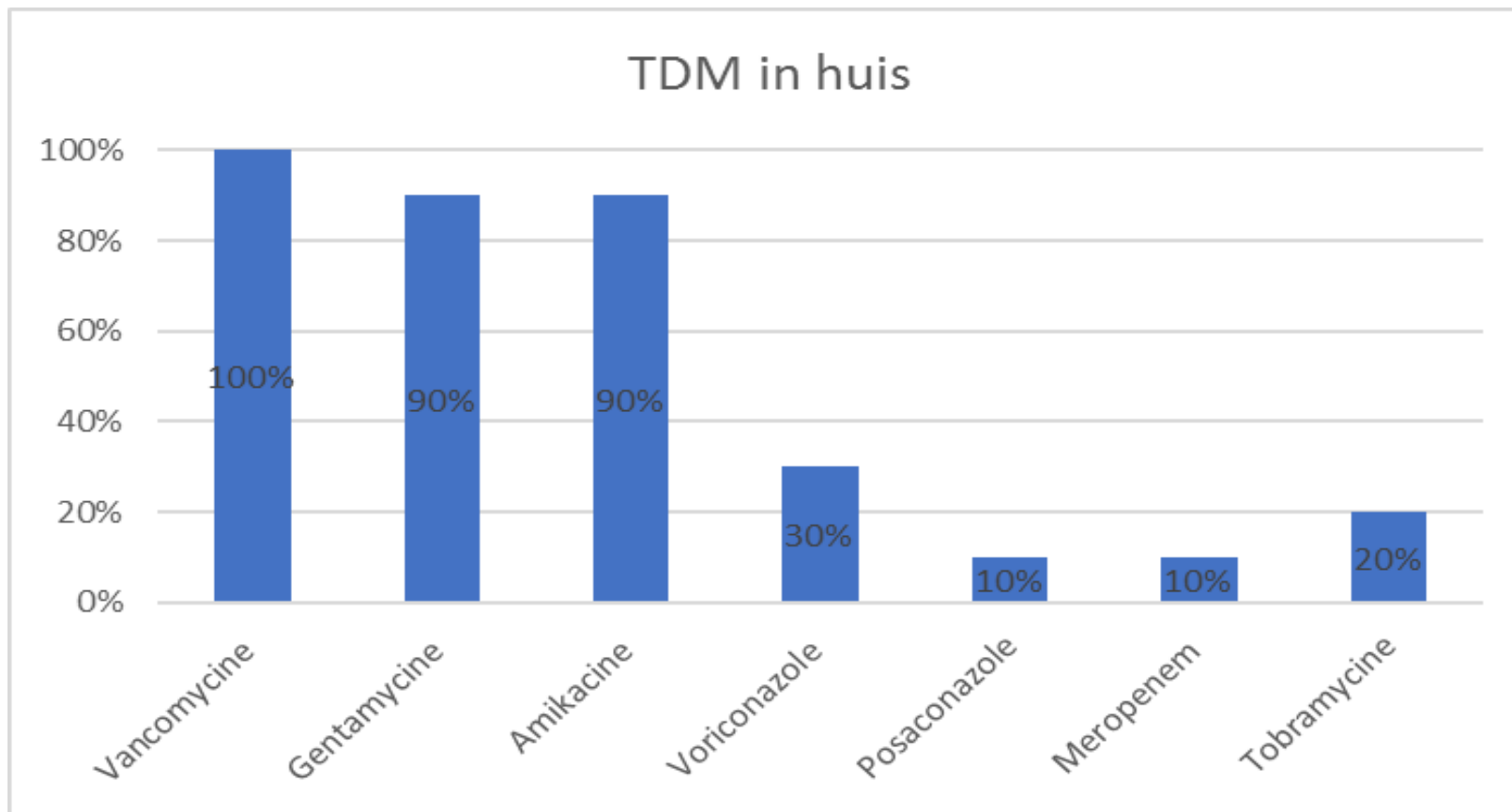


HEILIGHART
ALGEMEEN ZIEKENHUIS LIER



Bevraging BILULU en netwerk ziekenhuizen

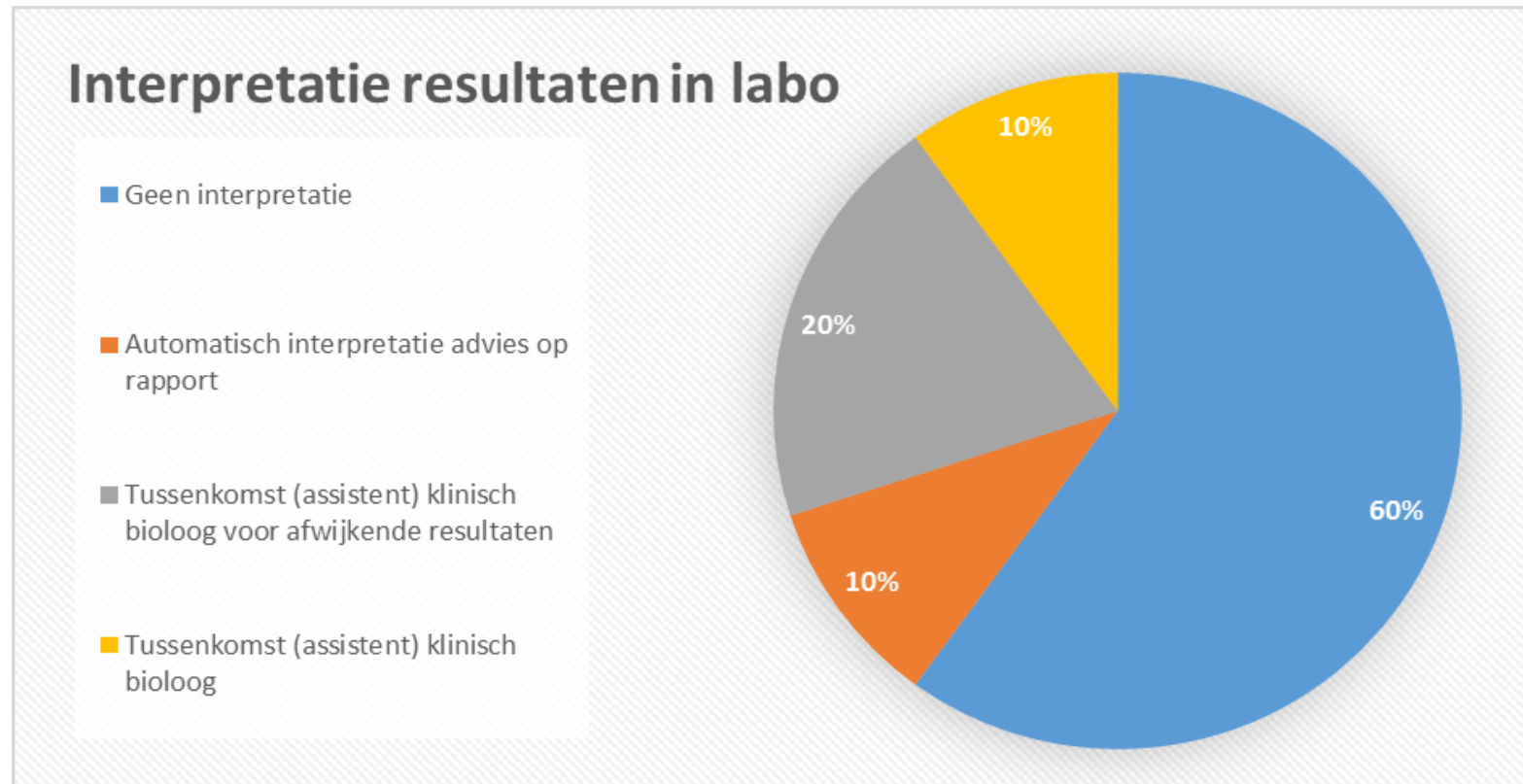
- Voor welke antibiotica/antimycotica wordt TDM in huis uitgevoerd?





Bevraging BILULU en netwerk ziekenhuizen

- Hoe gebeurt de interpretatie van TDM resultaten/het geven van advies in het BILULU/netwerk laboratorium?





Bevraging BILULU en netwerk ziekenhuizen

■ Geen interpretatie

■ Geen interpretatie, wel advies door infectiologen

■ Geen interpretatie, wel advies op infectietoer

■ Geen interpretatie, wel advies op online platform

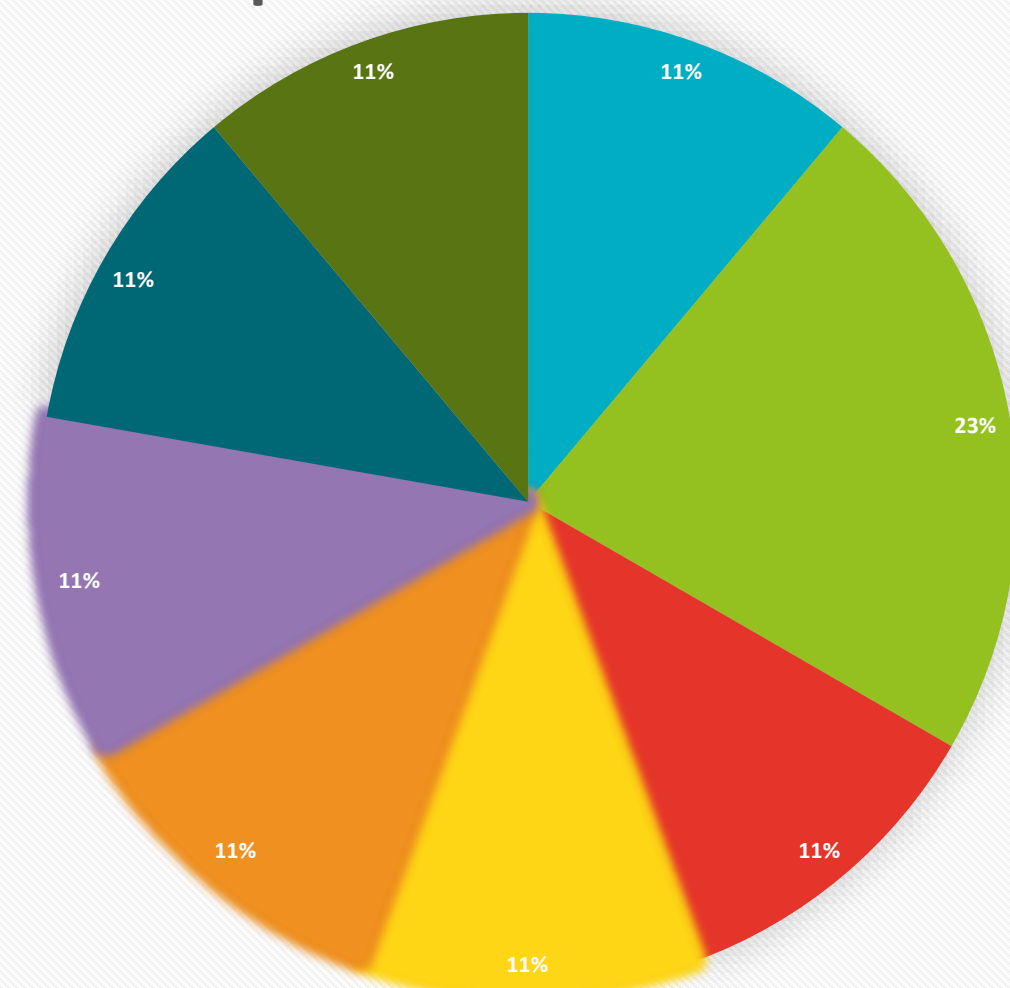
■ Tussenkost (assistent) klinisch bioloog voor afwijkende resultaten en advies op online platform

■ Tussenkost (assistent) klinisch bioloog voor afwijkende resultaten, advies op online platform en standaardadvies op rapport

■ Tussenkost (assistent) klinisch bioloog voor afwijkende resultaten

■ Tussenkost (assistent) klinisch bioloog voor alle resultaten

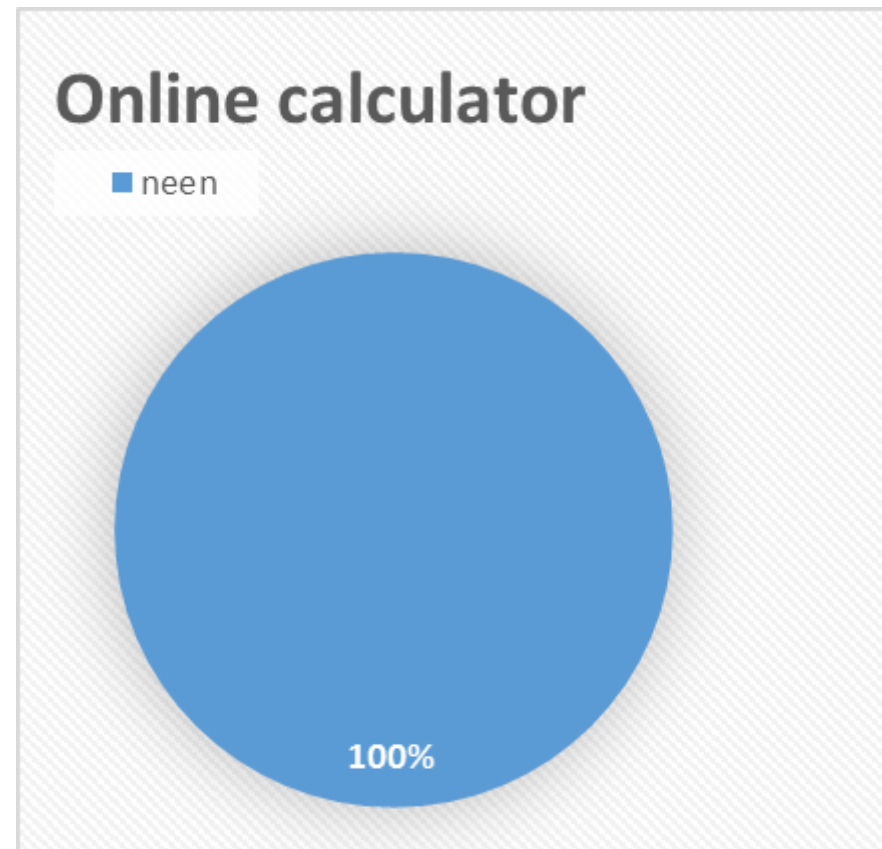
Interpretatie resultaten + advies





Bevraging BILULU en netwerk ziekenhuizen

- Wordt gebruikt gemaakt van specifieke online calculators om TDM resultaten te interpreteren?





Vraagstelling CAT

- Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van vancomycine, gentamicine en amikacine?
 - Indicaties TDM
 - Methode TDM
 - Startdosis
 - Maximale dosis
 - Timing TDM
 - Target waarden
 - Interpretatie TDM resultaten
- Hoe TDM advies en interpretatie implementeren in H. Hartziekenhuis Lier?





Vraagstelling CAT

- Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van **vancomycine**, gentamicine en amikacine?
 - Indicaties TDM
 - Methode TDM
 - Startdosis
 - Maximale dosis
 - Timing TDM
 - Target waarden
 - Interpretatie TDM resultaten
- Hoe TDM advies en interpretatie implementeren in H. Hartziekenhuis Lier?





Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van **vancomycine**

IGGI, UpToDate, gereviseerde guidelines van de ASHSP, IDSA, PIDS, SIDP en SA health guidelines

- **INDICATIES TDM**

- Meeste guidelines: vanaf drie dagen therapie
- Hoge dosis, verminderde nierfunctie, toegenomen distributievolume, verhoogd risico toxiciteit

→ **HH: IGGI volgen**

- **METHODE TDM**

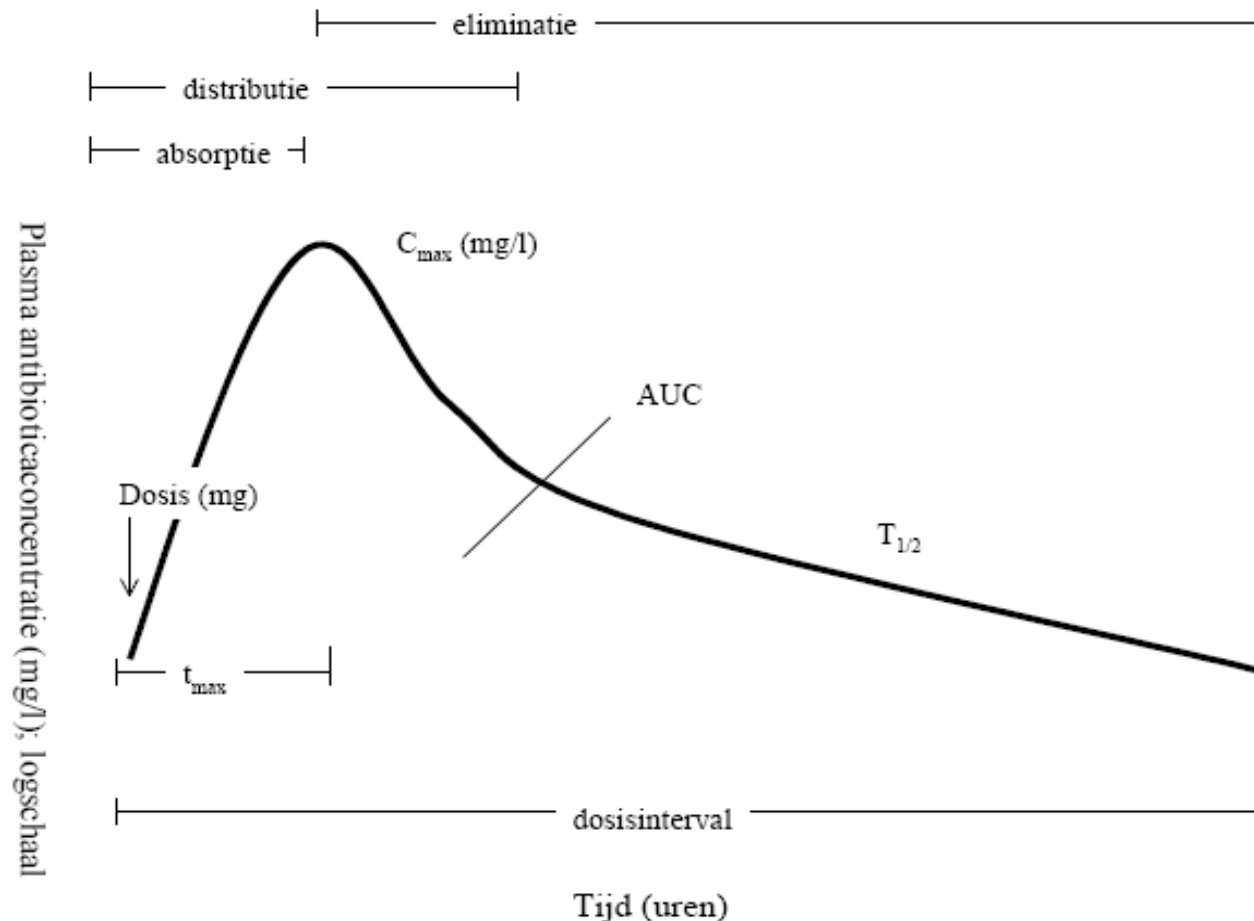
- Overeenkomt: geen piek serumconcentraties
- Verschillen: dal serumconcentratie vs. AUC₂₄/MIC monitoring
 - IGGI en SA health: enkel dalspiegel
 - UpToDate en ASHSP, IDSA, PIDS, SIDP: AUC/MIC voor ernstige MRSA infecties





Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van **vancomycine**

- AUC/MIC monitoring





Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van **vancomycine**

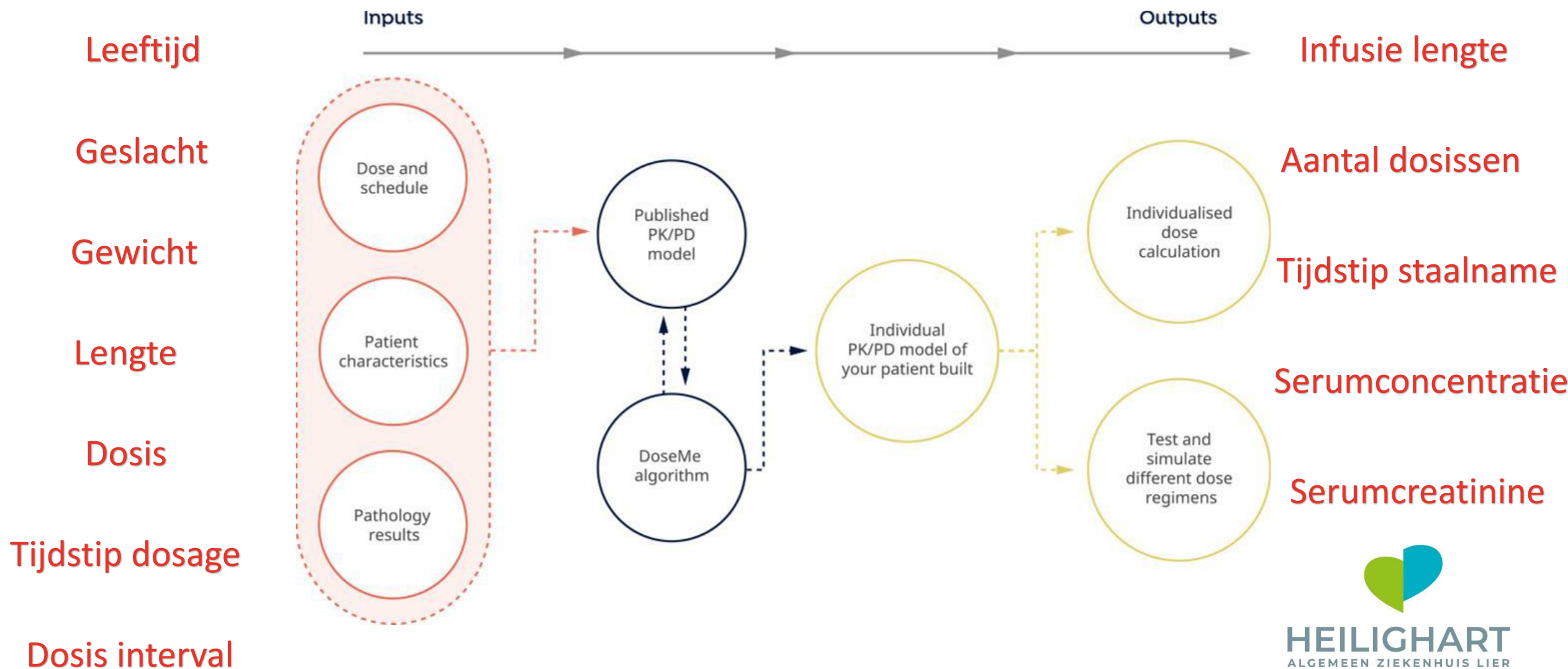
Gereviseerde guidelines van de ASHSP, IDSA, PIDS, SIDP

- Richtlijnen 2009
 - AUC/MIC van ≥ 400 mg x u/L is primaire PK/PD voorspeller van activiteit
 - Dal serum concentraties als surrogaat marker
- Richtlijnen 2020
 - Meest accuraat: AUC geleide dosering en monitoring
 - Belang van snelle geschikte therapie
 - Bij AUC/MIC monitoring: geen nood aan wachten tot steady-state.
 - Enkel dal monitoring: niet langer aangewezen voor ernstige MRSA infecties
 - Onvoldoende bewijs voor niet-invasieve MRSA infecties





Bayesiaanse software





Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van **vancomycine**

- **METHODE TDM** *(literatuur)*
 - Dezelfde conclusies
 - Shift naar AUC/MIC monitoring
 - Echter weinig ervaring
 - Moeilijke implementatie

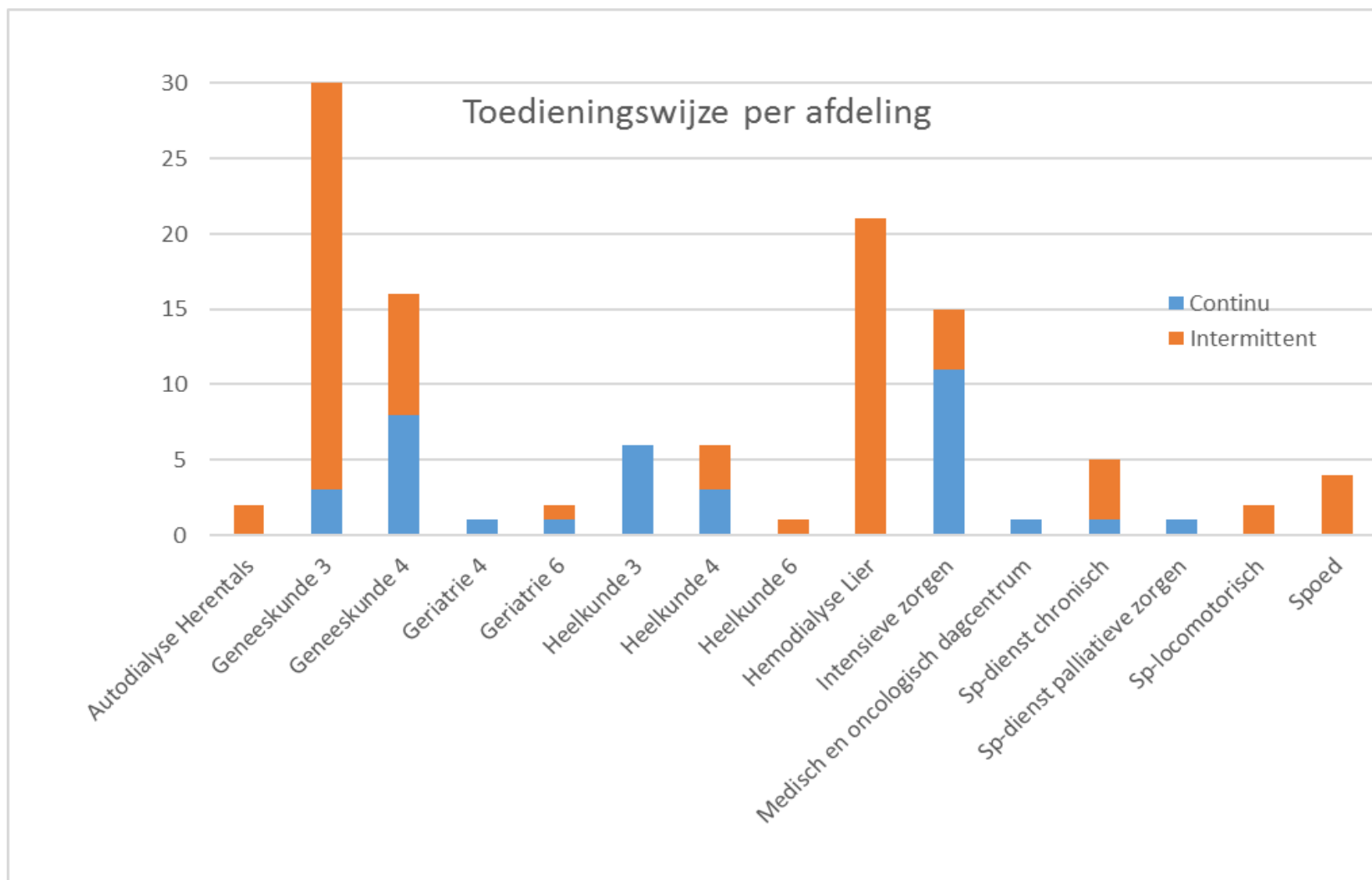
→ **HH: Dal spiegeling**
- **CONTINU INFUUS VS INTERMITTENT INFUUS**
 - Meeste guidelines: continu infuus
 - Gebruiksgemak
 - Targetconcentratie sneller bereikt
 - Minder variabiliteit in serumconcentraties
 - Lager risico op nefrotoxiciteit

→ **HH: Continu infuus voorkeur**





Continu infuus in Heilig Hartziekenhuis Lier





Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van **vancomycine**?

- **STARTDOSISSEN**

- Onderhoudsdosis: goede overeenkomst
 - Onderscheid ernstige en minder ernstige infecties
- Ladingsdosis: verschillen
 - SA Health en UpToDate: hogere ladingsdosissen

→ **HH: IGGI volgen**

- **MAXIMALE DOSIS**

- Aan te passen aan bekomen serum concentraties
- Varriërend van 2 tot 4,5 g per dag

→ **HH: ASHSP, IDSA, PIDS, SIDP volgen: max ladingsdosis : 3 g,
max onderhoudsdosis : 4,5 g**





Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van **vancomycine**?

- **TIMING TDM**

- Meeste richtlijnen: voor 4^e dosis (intermittent)
 - Bij wisselende nierfunctie: voor 3^e dosis
- IGGI: voor 3^e dosis (intermittent)
- Continu infuus: 24 uur na start ladingsdosis

→ HH: IGGI volgen

- **TARGET WAARDEN**

- Goede overeenkomst
- IGGI en UpToDate: onderscheid op basis van ernstige of minder ernstige infecties

→ HH: IGGI en UpToDate volgen





Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van **vancomycine**?

- **INTERPRETATIE TDM RESULTATEN**

- Oordelen of bekomen serumconcentratie plausibel kan zijn
- IGGI en ASHSP, IDSA, PIDS, SIDP: geen aanbevelingen over interpretatie dal spiegels
- SA Health en UpToDate:
 - aanpassen dosis dmv. lineariteitsprincipe
 - aanpassen interval minder aanbevolen gezien moeilijk voorspelbaar effect

→ **HH: UpToDate volgen**





Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van **vancomycine**?

• INTERPRETATIE TDM RESULTATEN

Indien meer dan 5 mg/L boven de target range:

- Stop met toediening van vancomycine.
- Spiegel na 24 uur. Indien de dal serumconcentratie genormaliseerd is, bereken de nieuwe dosis op basis van de verhoogde dal serumconcentratie met behulp van de regel van drie.
- Na dosisaanpassing dient de serumconcentratie opnieuw gemeten te worden na 24 uur.

Indien minder dan 5 mg/L boven of onder de target range:

- Pas de dosis aan op basis van de verhoogde/ verlaagde serumconcentratie met behulp van de regel van drie.
- Na dosisaanpassing dient de serumconcentratie opnieuw gemeten te worden na 24 uur.





Vraagstelling CAT

- Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van vancomycine, **gentamicine** en amikacine?
 - Indicaties TDM
 - Methode TDM
 - Startdosis
 - Maximale dosis
 - Timing TDM
 - Target waarden
 - Interpretatie TDM resultaten
- Hoe TDM advies en interpretatie implementeren in H. Hartziekenhuis Lier?





Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van **gentamicine (endocarditis)**?

IGGI, UpToDate, Revue Médicinale Suisse, University of California, Queensland Health, Comité de gérance

- **INDICATIES TDM**

- Meeste guidelines: duur behandeling meer dan drie dagen (volwassenen)
→ **HH: bij endocarditis altijd spiegelen**

- **METHODE TDM**

- In kader van endocarditis: enkel dal spiegeling
- Piek spiegeling geen zin omwille van lage dosissen
→ **HH: bij endocarditis enkel dal serumconcentratie**

- **STARTDOSIS**

- Alle guidelines: verminderde dosissen maar onderlinge verschillen
- 3 mg/kg IV per dag wordt overal vernoemd
→ **HH: 3 mg/kg IV per dag bij endocardtiis**





Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van **gentamicine (endocarditis)**?

- **MAXIMALE DOSIS**

- Weinig gegevens

→ HH: geen maximale dosis gezien reeds verlaagde dosis

- **TIMING TDM**

- Geen duidelijke aanbevelingen in kader van endocarditis
- Algemeen: spiegelen voor tweede of derde dosis

→ HH: IGGI volgen, voor derde dosis

- **TARGET WAARDEN**

- Meeste guidelines: target dal spiegel van < 1 mg/L

→ HH: dal spiegel < 1 mg/L





Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van **gentamicine (endocarditis)**?

- **INTERPRETATIE TDM RESULTATEN**

- Oordelen of bekomen serumconcentratie plausibel kan zijn
- Nergens specifieke aanbevelingen over hoe de dosis aan te passen
- UpToDate: lineariteitsprincipe wanneer meerdere toedieningen per dag
- Comité de gérance: interval verlengen bij te hoge dal spiegel
 - Geen aanbevelingen over op welke manier

→ **HH: Comité de gérance volgen**

Commentaar op het rapport:

- 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 besloten wordt dat de dalspiegel toxisch is, en best gestopt wordt met toediening van gentamicine, wordt aanbevolen om opnieuw te spiegelen na 24 uur om de evolutie op te volgen.





Vraagstelling CAT

- Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van vancomycine, gentamicine en **amikacine**?
 - Indicaties TDM
 - Methode TDM
 - Startdosis
 - Maximale dosis
 - Timing TDM
 - Target waarden
 - Interpretatie TDM resultaten
- Hoe TDM advies en interpretatie implementeren in H. Hartziekenhuis Lier?





Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van **amikacine (pasgeborenen)**?

IGGI, UpToDate, Revue Médicinale Suisse, Queensland Health, Comité de gérance

• INDICATIES TDM

- Meeste guidelines: vanaf 3 dagen therapie. Pasgeborenen: vanaf 2 dagen
- Verminderde nierfunctie, toegenomen distributievolume, verhoogd risico toxiciteit

→ HH: IGGI volgen

→ Empirische therapie niet-pasgeborenen: TDM niet nuttig, vaak stop na twee dagen

• STARTDOSIS

POSTMENSTRUELE 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



HEILIGHART
ALGEMEEN ZIEKENHUIS LIER



Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van **amikacine (pasgeborenen)**?

- **STARTDOSIS**

- Amikacin newborn use only, Australia (2019) (bron: Hughes et al. (2017))
 - Dosis op basis van postmensturele leeftijd en postnatale leeftijd (en gewicht)
 - Systematisch iets lagere dosissen dan bij IGGI

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]



Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van amikacine (pasgeborenen)?

- STARTDOSIS

- In HH: kinderformularium.nl en het 'rode boekje' van NIZ UZ Leuven (2017)
- Smits et. al, 2015 (dosis op basis van de postnatale leeftijd (en gewicht))

Current body weight (g)	Amikacin dose and interval for ^a :					
	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)

Te overleggen met pediaters



Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van amikacine (pasgeborenen)?

- TIMING TDM

- Weinig specifieke richtlijnen over timing van TDM bij pasgeborenen
- Algemeen: spiegeling op dag drie
- In HH: amikacine voor pasgeborenen 24 tot 72 uur gegeven (of langer afhankelijk van de klinische en biochemische evolutie)
- Spiegelen op dag drie heeft weinig nut gezien geen impact op therapie





Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van **amikacine (pasgeborenen)**?

- **TIMING TDM**

- In HH: kinderformularium.nl en het 'rode boekje' van NIZ UZ Leuven (2017): TDM voor de tweede gift
- Smits et al. (2015): vroege blootstelling bestudeerd bij grote populatie neonaten → bij de grootste groep werden adequate amikacine piek- en dal serumconcentraties bereikt, desondanks steady state waarschijnlijk nog niet bereikt werd.
- Amikacin newborn use only, Australia (2019): spiegeling bij tweede gift

→ In HH: spiegeling bij tweede gift





Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van **amikacine (pasgeborenen)**?

- **METHODE**

- Geen specifieke aanbevelingen over timing TDM bij pasgeborenen
- Algemeen: op één guideline na wordt monitoren van piek- en dal serumconcentraties aanbevolen
- AUC/MIC monitoring aangehaald door Queensland health
- **In HH:** kinderformularium.nl en het 'rode boekje' van NIZ UZ Leuven (2017): enkel dal spiegeling





Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van **amikacine (pasgeborenen)**?

- **METHODE**

- Smits et al. (2015): zowel dal- als piek spiegeling
- Amikacin newborn use only, Australia (2019): zowel dal- als piek spiegeling
- **ECHTER in HH:** spiegeling bij tweede gift
 - Dal spiegeling VOOR tweede gift: wacht op resultaat voor toediening
 - Piek spiegeling NA tweede gift vaak zinloos gezien geen volgende toediening
 - Bovendien: tweemaal prikken bij pasgeborenen is niet evident

→ In HH: in de meeste situaties volstaat dal spiegeling tenzij therapie langer dan 72 uur gegeven wordt (zeldzaam)

→ Te overleggen met pediaters





Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van **amikacine (pasgeborenen)**?

- **TARGET WAARDE**

IGGI, UpToDate, Revue Médicinale Suisse, Queensland Health, Comité de gérance

- Dal spiegel: varieert van 2 mg/L tot minder dan 8 mg/L
- Piek spiegel: varieert van 30 mg/L tot 64 mg/L
- Niet specifiek voor pasgeborenen

Meer specifieke bronnen voor pasgeborenen

- Dal spiegel: varieert van minder dan 1,5 mg/L tot 8 mg/L
- Piek spiegel: varieert van 20 mg/L tot 35 mg/L
- Afhankelijk van gekozen doseerschema

Te overleggen met pediaters





Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van **amikacine (pasgeborenen)**?

- **INTERPRETATIE TDM RESULTATEN**

- Oordelen of bekomen serumconcentratie plausibel kan zijn
- Nergens specifieke aanbevelingen over hoe de dosis aan te passen
 - IGGI: suggererend om bij te hoge dal spiegel dosis interval te verlengen
 - Comité de gérance: algoritme
 - Bij te hoge dal spiegel: interval verlengen
 - (Bij te hoge of te lage piek spiegels: dosis aanpassen volgens lineariteitsprincipe)
- **In HH:** het 'rode boekje' van NIZ UZ Leuven (2017):
 - Bij te hoge dal spiegel: interval verlengen met 6 tot 10 uur
 - Bij een toxische spiegel: langer wachten tot toediening volgende dosis

→ **Interval verlengen bij te hoge dalspiegel**





Vraagstelling CAT

- Welke recente richtlijnen en literatuur bestaan er voor TDM van vancomycine, gentamicine en amikacine?
 - Indicaties TDM
 - Methode TDM
 - Startdosis
 - Maximale dosis
 - Timing TDM
 - Target waarden
 - Interpretatie TDM resultaten
- Hoe TDM advies en interpretatie implementeren in H. Hartziekenhuis Lier?





Hoe TDM advies en interpretatie implementeren in H. Hartziekenhuis Lier?

- **VANCOMYCINE:**

- Bepaling van piek serumconcentraties afschaffen
- Target waarden aanpassen op het rapport
 - onderscheid ernstige en minder ernstige infecties
- Infofiche publiceren op intranet
 - Indicaties monitoring, startdosissen, timing TDM, targets, interpretatie advies
 - Zowel voor continue toediening als voor intermittente toediening
 - Sensibilisering artsen over gebruik van continu infuus via AB beleid comité
- Standaard interpretatie advies op het rapport
- Overleg met nefrologen over TDM bij hemodialyse patiënten





Hoe TDM advies en interpretatie implementeren in H. Hartziekenhuis Lier?

- GENTAMICINE

- Enkel dal serumconcentraties aanbevolen in kader van endocarditis
→ sensibilisering artsen noodzakelijk
- Infofiche publiceren op intranet
- Geen standaard interpretatie advies op het rapport
 - Geen eenduidige interpretatie regels
 - Wel standaard commentaar: contacteer klinisch bioloog



Hoe TDM advies en interpretatie implementeren in H. Hartziekenhuis Lier?

- AMIKACINE

- Voorlopig nog geen infofiche opgesteld
 - Eerst overleg met pediaters over dosering en target waarden
- Plan: standaard interpretatie advies op het rapport



Bedankt voor uw aandacht!



**“Be sure to take this drug exactly as directed:
tilt your head to the right at a 37 degree angle, extend
your tongue precisely 4.93182 inches past the furthest
point of the upper lip, place the pill directly between the
48th and 49th taste bud on the left side of the tongue...”**



HEILIGHART
ALGEMEEN ZIEKENHUIS LIER