

Retrospektive Analyse von Vancomycin-Talspiegeln

Mai 1990 – Mai 2010

Cordula Lebert, Apotheke Klinikum Nürnberg

- ❖ Service der Krankenhausapotheke seit 1990
- ❖ Messung der Proben im Institut für Klinische Chemie (FPIA)
- ❖ Berechnung pharmakokinetischer Daten in der Apotheke
- ❖ Zeitnahe Dosierungsempfehlung für behandelnde Ärzte
- ❖ Zielbereich 5-10 (12) mg/l



ASHP REPORT

Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists

MICHAEL RYBAK, BEN LOMAESTRO, JOHN C. ROTSCHAFER, ROBERT MOELLERING JR., WILLIAM CRAIG, MARIANNE BILLETER, JOSEPH R. DALOVISIO, AND DONALD P. LEVINE

Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66:82-98

Empfehlungen der IDSA

- ❖ AUC_{0-24}/MHK prädiktiver Wert
- ❖ Monitoring in der Praxis über Talspiegel (IIB)
- ❖ Zielkorridore: 10-15 mg/l bzw. 15-20 mg/l bei MHK von 1 mg/l oder komplizierten Infektionen (Meningitis, Endokarditis, Bakteriämie, HAP) (IIB)
- ❖ Initialdosis: 25-30 mg/kg (IIB)
- ❖ Erhaltungsdosis bei normaler Nierenfunktion 15-20 mg/kg alle 8-12 h (IIB)
- ❖ Sicherheit von Vancomycin bei Talspiegeln von 15-20 mg/l nur mit wenig Daten belegt (IIB)

Vancomycin-Talspiegeluntersuchung

Erfasste Patientendaten

- ❖ Alter
- ❖ Geschlecht
- ❖ Größe/Gewicht*
- ❖ Nierenfunktionsleistung*
- ❖ Dosis/
Infusionsgeschwindigkeit
- ❖ Zeitpunkte Blutabnahme

Datenanalyse

Abhängigkeit der Talspiegel

- ❖ Alter
- ❖ Körpergewicht
- ❖ Dosierung
- ❖ Nierenfunktionsleistung
- ❖ Geschlecht

Keine Untersuchungen zu Toxizität und klinischem/mikrobiologischem Erfolg

* wurde nicht immer erfasst

Vancomycin-Talspiegeluntersuchung

	Patienten [n]	Datensätze [n]	Alter [Jahre]	Median [Jahre]
Art der Station				
Chirurgische Normalstation inkl. Urologie, Gynäkologie, HNO				
Männer	120	191	17-94	64,6
Frauen	47	79	36-85	61,9
Chirurgische Intensivstation				
Männer	326	646	15-92	57,7
Frauen	159	302	16-87	62,1
Internistische Normalstation inkl. Onkologie				
Männer	189	306	17-87	59,5
Frauen	92	140	24-88	61,7
Internistische Intensivstation				
Männer	137	245	14-88	56,6
Frauen	52	99	15-86	57,4
Geschlecht				
Männer	772	1388	15-94	58,7
Frauen	350	620	16-88	61,2
Gesamt	1122	2008		

Auswertungen

- ❖ Talspiegel (alle)
- ❖ Talspiegel nach niedriger/höherer bzw. empfohlener Dosierung
- ❖ Talspiegel nach Standarddosierung 2 g/d

- ❖ Korrelation der Talspiegel
 - Dosis/kg Körpergewicht
 - Alter
 - BMI/Geschlecht

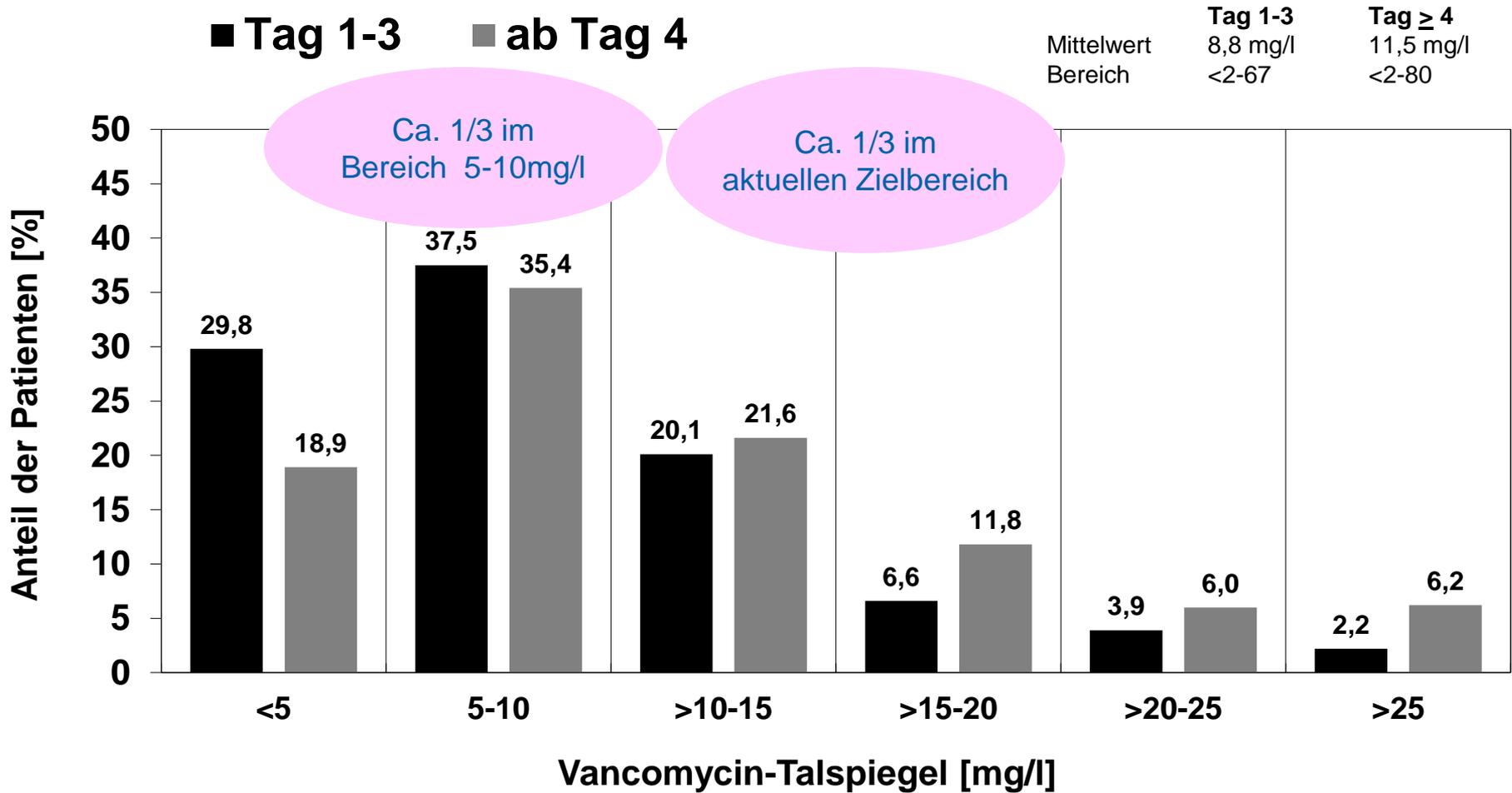
Jeweils

- ❖ Tag 1-3 + Folgetage
- ❖ $Cl_{cr} < 100 \text{ ml/min}$ + $Cl_{cr} \geq 100 \text{ ml/min}$

Vancomycin Dosierung

	Dosierung
Standarddosierung iv Patienten mit normaler Nierenfunktion	Hersteller: 4x500mg oder 2x1g/d Infusionsgeschwindigkeit: 10 mg/min/mindestens 60 min (30mg/kg KG/d)
Dosierungsempfehlung Fachgesellschaften für normale Nierenfunktion	15-20mg/kg KG 2-3 x / d Initialdosis 30 mg/kg KG
Patienten mit Nierenfunktionsstörung (< 100 ml/min)	Hersteller: Initialdosis mindestens 15 mg/kg KG Erhaltungsdosis: Vancomycin-Tagesdosis in mg = ca. 15x GFR (ml/min)
Kalkulation Kreatinin-Clearance	Cockcroft-Gault

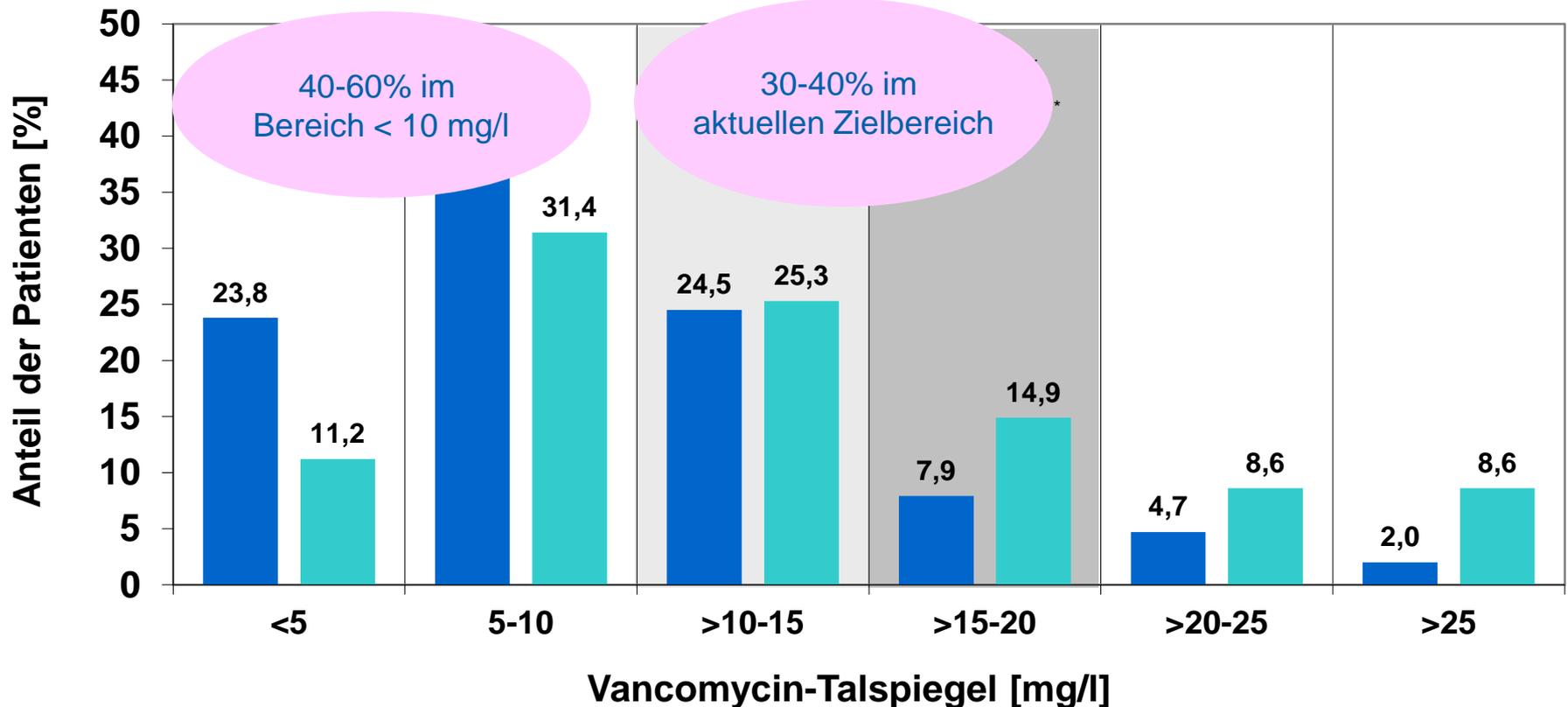
Talspiegel in den Jahren 1990-2011 (n= 1793 Profile)



Höhere bzw. empfohlene Vancomycin-Dosierung (n = 1006) Patienten **mit** Nierenfunktionseinschränkung (CLcr <100ml/min)

■ Tag 1-3 ■ ab Tag 4

	Tag 1-3	Tag ≥ 4
n	445	561
Mittelwert	9,6 mg/l	13,3 mg/l
Bereich	<2-67	<2-63



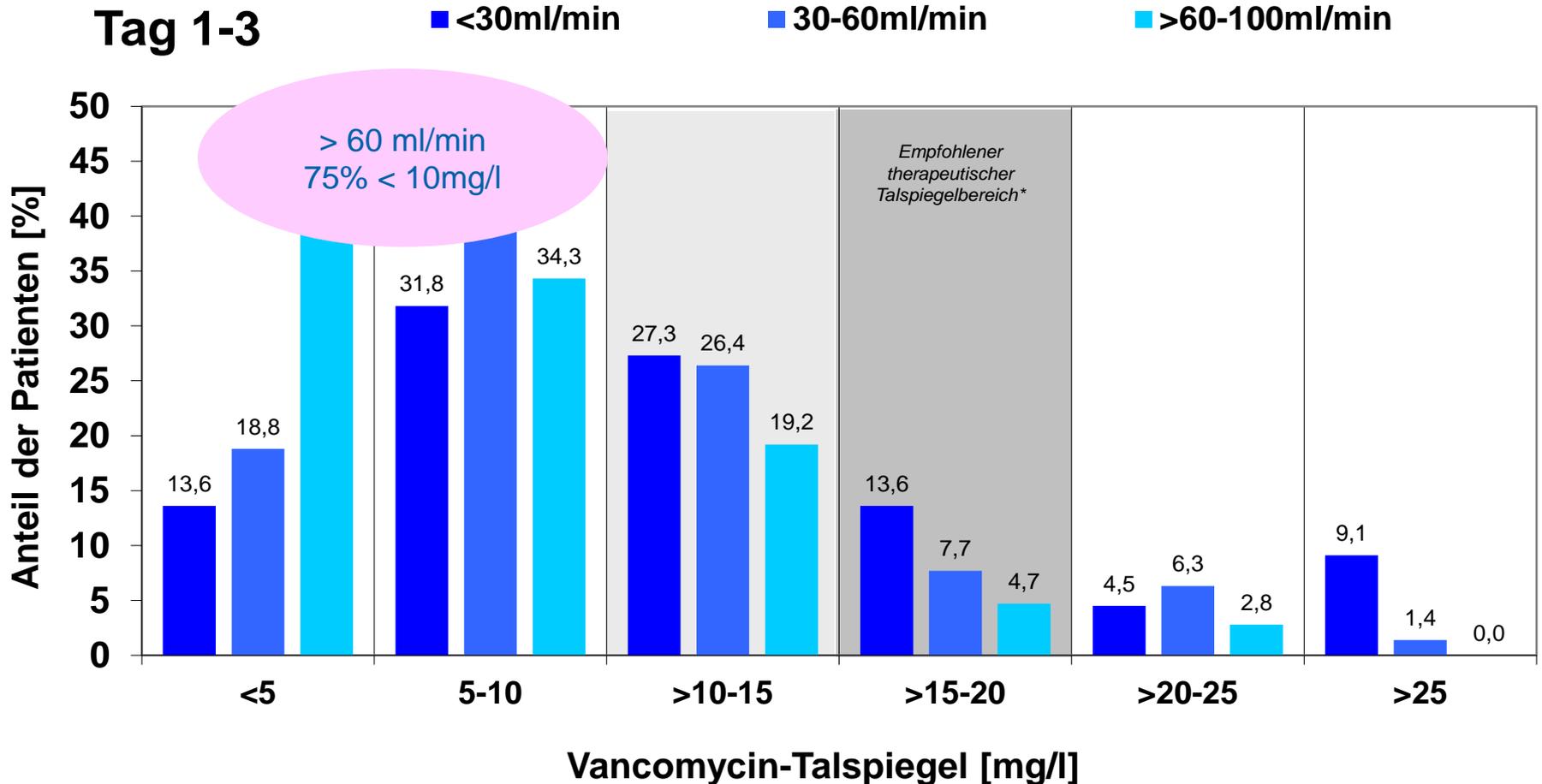
■ >10 mg/l: Angestrebte Mindesttalspiegel

* ■ 15-20 mg/l: Empfohlener Talspiegelbereich für schwere Infektionen (Sepsis), Erreger mit höherer MHK aus einem ausreichend großen Inokulum, Therapie von Infektionen schwerer zugänglicher Kompartimente

Subgruppenanalyse:

Höhere bzw. empfohlene Vancomycindosierung (n = 1006)

Patienten **mit** Nierenfunktionseinschränkung (CLcr < 100ml/min)

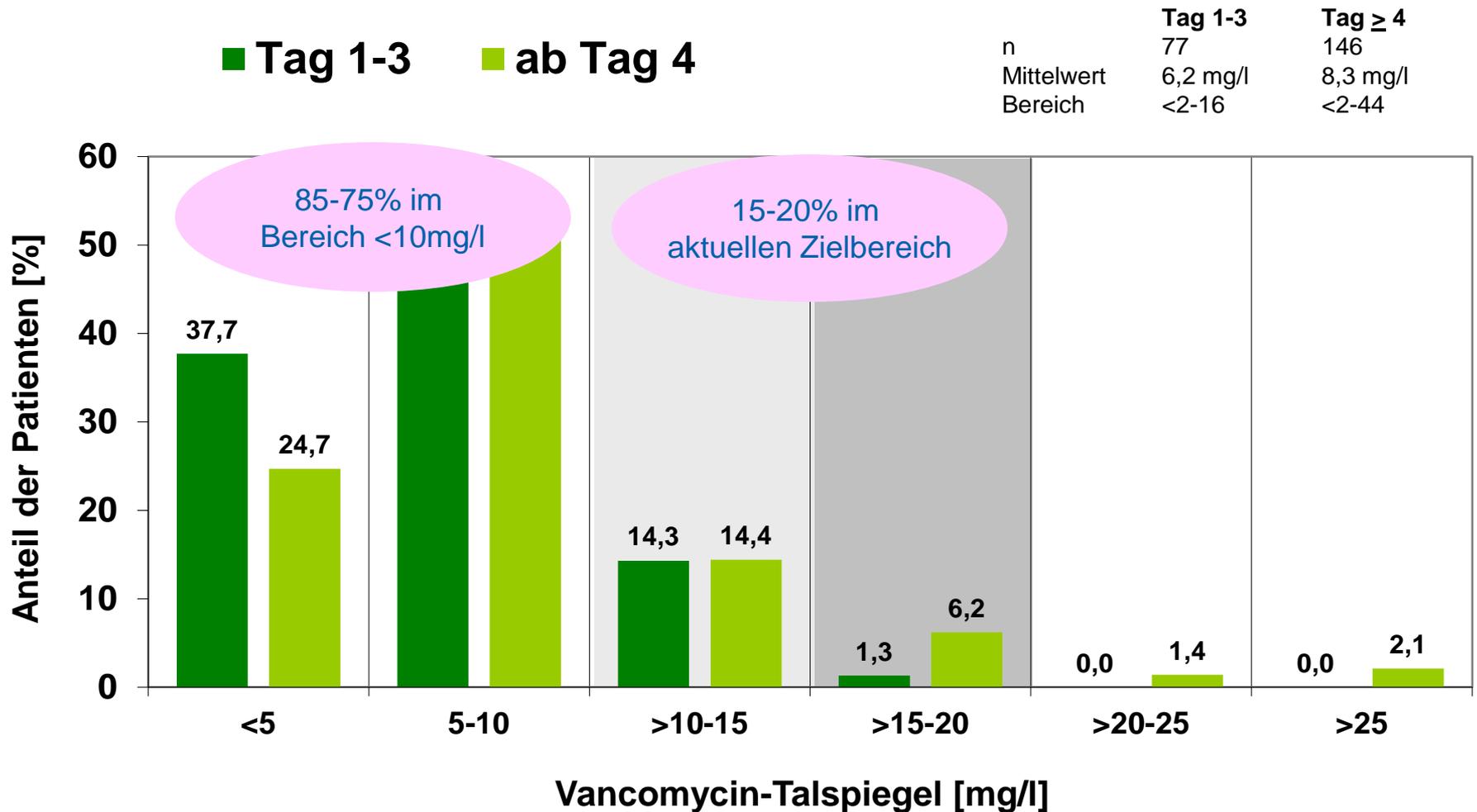


■ >10 mg/l: Angestrebte Mindesttalspiegel

* ■ 15-20 mg/l: Empfohlener Talspiegelbereich für schwere Infektionen (Sepsis), Erreger mit höherer MHK aus einem ausreichend großen Inokulum, Therapie von Infektionen schwerer zugänglicher Kompartimente

Höhere bzw. empfohlene Vancomycindosierung (n= 223)

Patienten **ohne** Nierenfunktionseinschränkung (CLcr > 100ml/min)

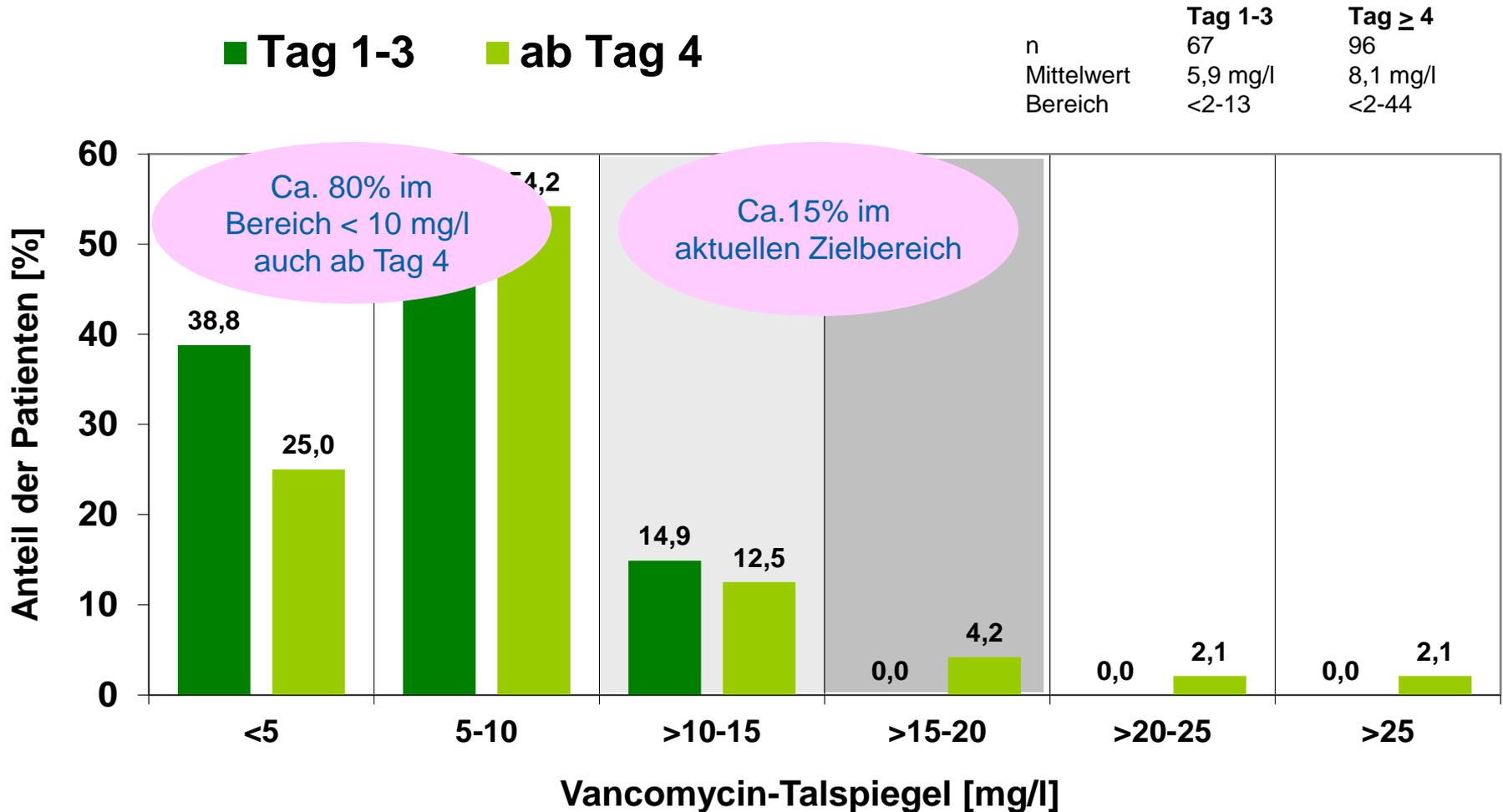


■ >10 mg/l: Angestrebte Mindesttalspiegel

* ■ 15-20 mg/l: Empfohlener Talspiegelbereich für schwere Infektionen (Sepsis), Erreger mit höherer MHK aus einem ausreichend großen Inokulum, Therapie von Infektionen schwerer zugänglicher Kompartimente

Vancomycin Standarddosierung (2g pro Tag) (n= 163)

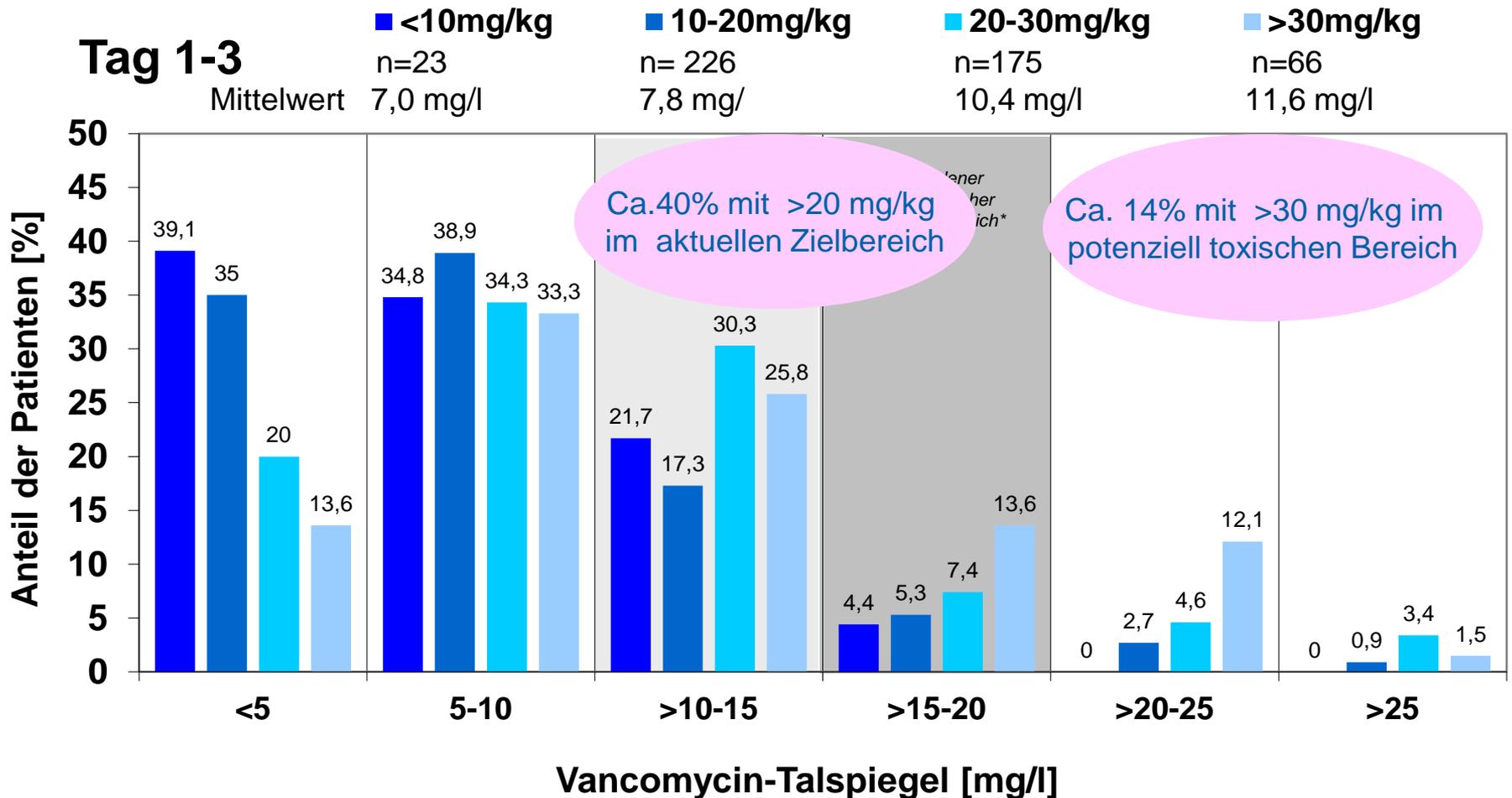
Patienten **ohne** Nierenfunktionseinschränkung (CLcr \geq 100ml/min)



■ >10 mg/l: Angestrebte Mindesttalspiegel

* ■ 15-20 mg/l: Empfohlener Talspiegelbereich für schwere Infektionen (Sepsis), Erreger mit höherer MHK aus einem ausreichend großen Inokulum, Therapie von Infektionen schwerer zugänglicher Kompartimente

Talspiegel in Abhängigkeit der Dosis/kg Körpergewicht (n=490) Patienten **mit** Nierenfunktionseinschränkung (CLcr < 100ml/min)

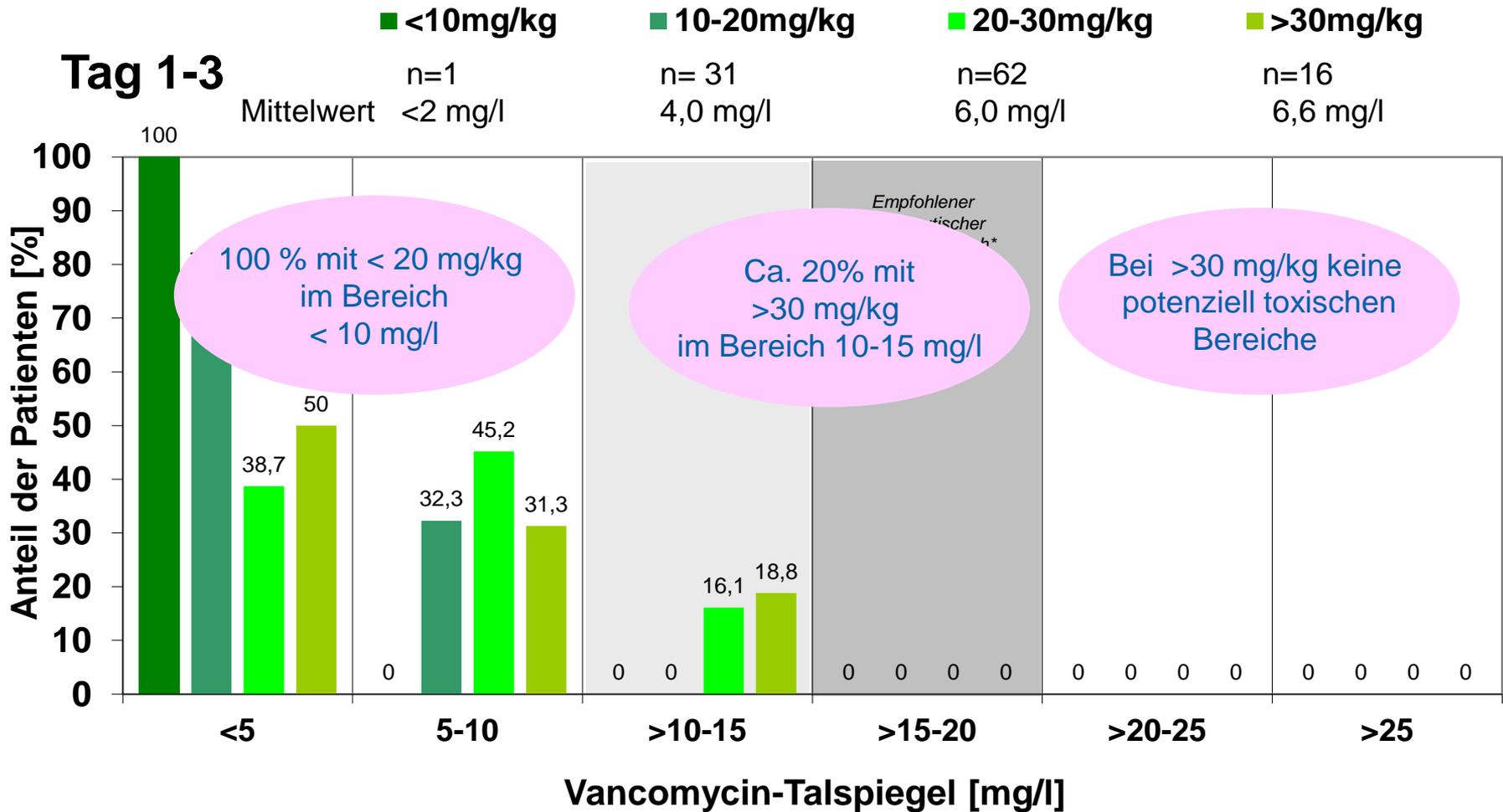


Ca. 40% mit >20 mg/kg im aktuellen Zielbereich

Ca. 14% mit >30 mg/kg im potenziell toxischen Bereich

Talspiegel in Abhängigkeit der Dosis/kg Körpergewicht (n=110)

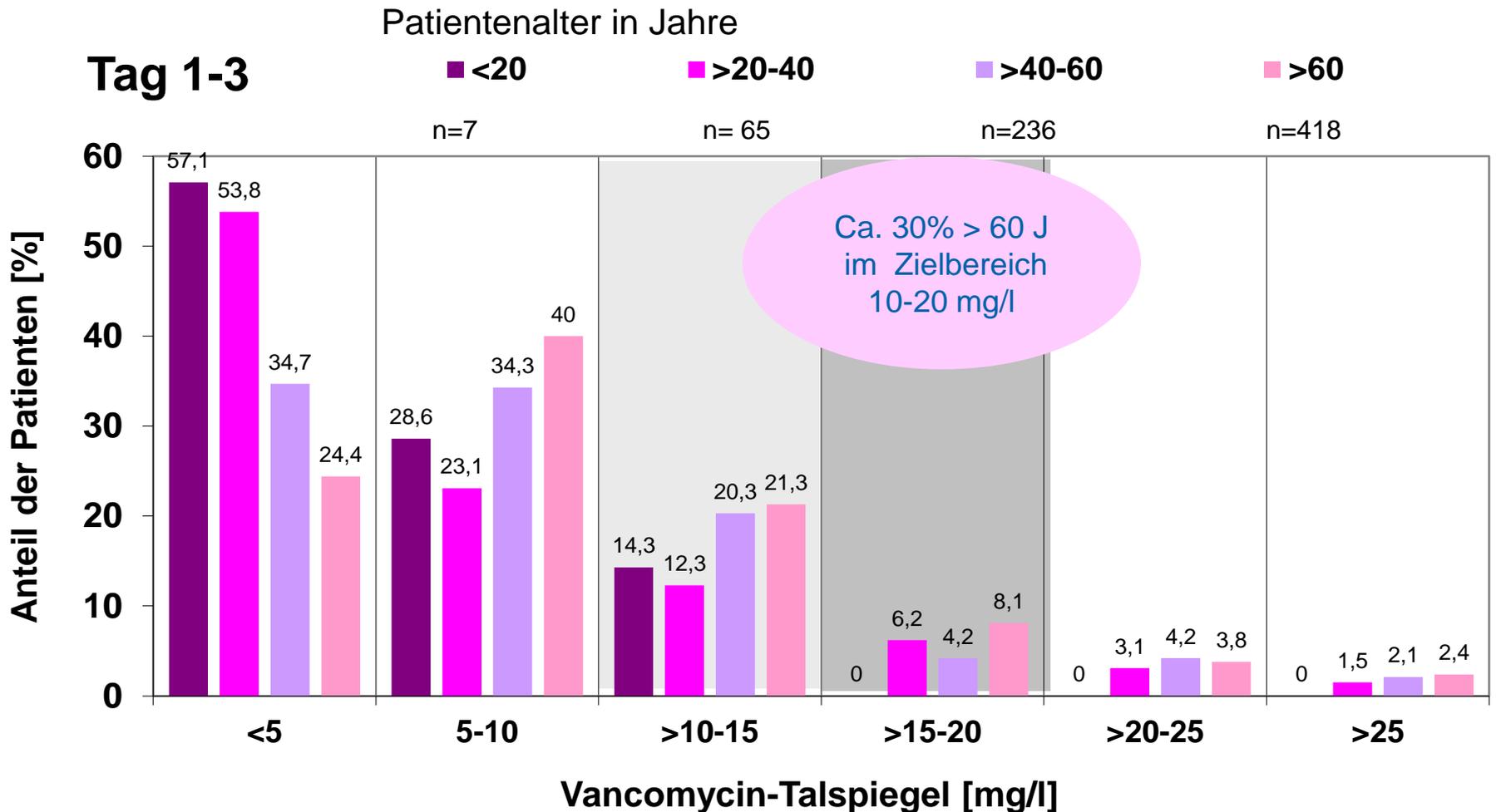
Patienten **ohne** Nierenfunktionseinschränkung (CrCL \geq 100ml/min)



■ >10 mg/ml: Angestrebte Mindesttalspiegel

* ■ 15-20 mg/ml: Empfohlener Talspiegelbereich für schwere Infektionen (Sepsis), Erreger mit höherer MHK aus einem ausreichend großen Inokulum, Therapie von Infektionen schwerer zugänglicher Kompartimente

Talspiegel in Abhängigkeit vom Alter (n=726)



■ >10 mg/l: Angestrebte Mindesttalspiegel

* ■ 15-20 mg/l: Empfohlener Talspiegelbereich für schwere Infektionen (Sepsis), Erreger mit höherer MHK aus einem ausreichend großen Inokulum, Therapie von Infektionen schwerer zugänglicher Kompartimente

Zusammenfassung

- ❖ Monitoring der Talspiegel für alle Patienten empfehlenswert
- ❖ Hohe inter- und intraindividuelle Schwankungen erschweren das Erreichen der Zielkorridore
- ❖ Hohe Initialdosis erforderlich (30 mg/kg), erste 3 Therapietage entscheidend für Therapieerfolg. Mehrzahl der Patienten erreicht in dieser Zeit bei Dosierung nach Herstellerempfehlung Talspiegel < 10 mg/l

Zusammenfassung

- ❖ In untersuchten Patientengruppen (Nierenstatus, Alter, Gewicht) lagen maximal 50% der Patienten auch nach Tag 4 im geforderten Talspiegelbereich (10-20 mg/l)
- ❖ Patienten mit normaler Nierenfunktionsleistung sind mit 2 g/Tag in der Regel unterdosiert
- ❖ Patienten mit Nierenfunktionsleistung $>60\text{ml/min}$ benötigen in der Regel Dosierungen von $>>30\text{ mg/kg}$
- ❖ Problem: Anstieg der Nephrotoxizität ab 20 mg/l

Chemother J 2012; 21:101-108.

Vielen Dank

für Ihre Aufmerksamkeit

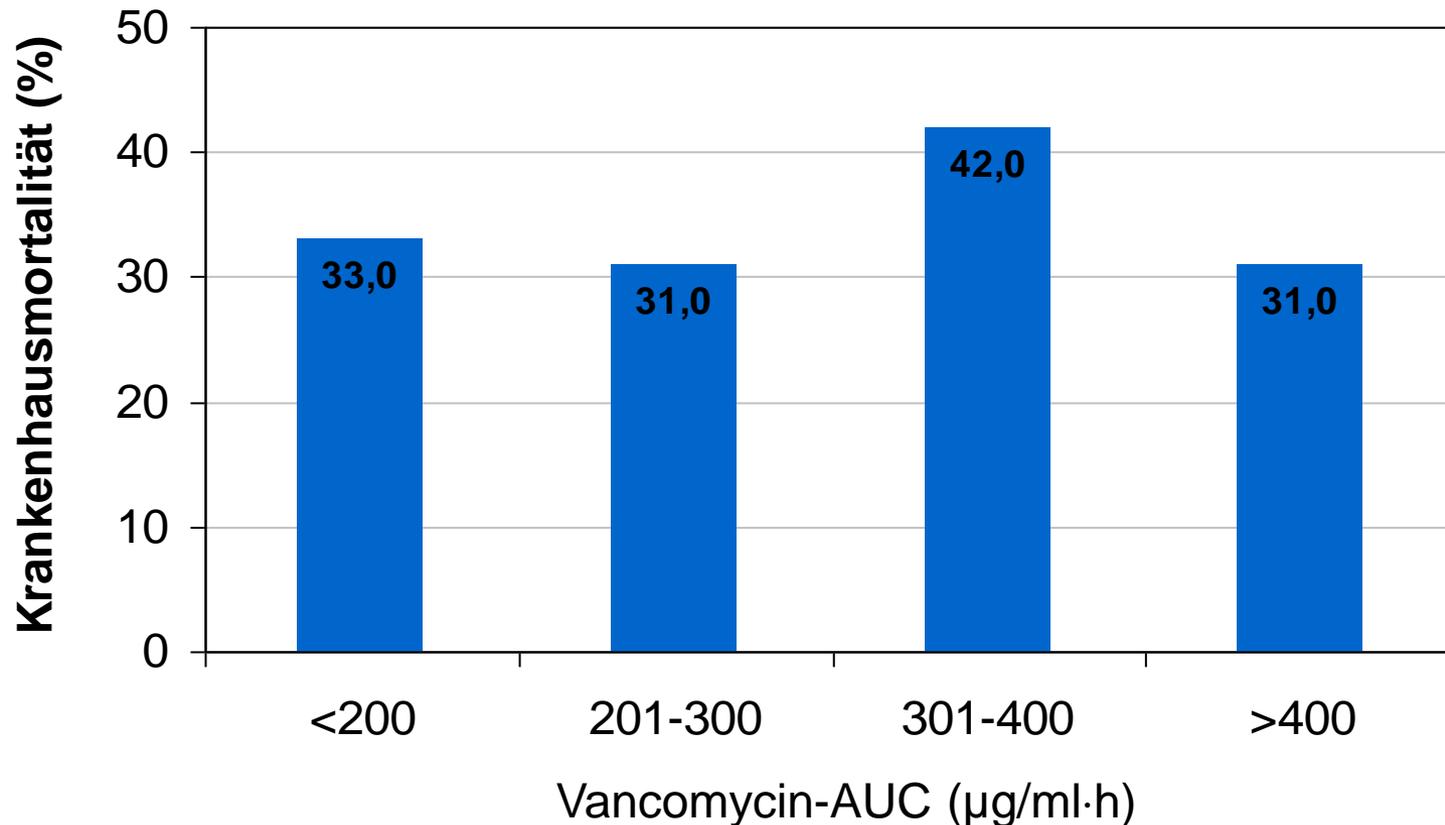
Notwendigkeit des TDM?

- ❖ Itani KM. Am J Surg 2010; 199:804-16.
- ❖ Jeffres MN. ICAAC 2006; Abstract K-789.

- ❖ Moise-Broder PA. Clin Infect Dis. 2004; 38:1700-5.
- ❖ Lodise TP. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:3315–20.
- ❖ Kullar R. Clin Infect Dis 2011; 52:975-81.
- ❖ Lodise TP. Crit Care Clin 2011; 27:1-18.

Erhöhung der Vancomycin-Exposition verbessert die Wirksamkeit nicht

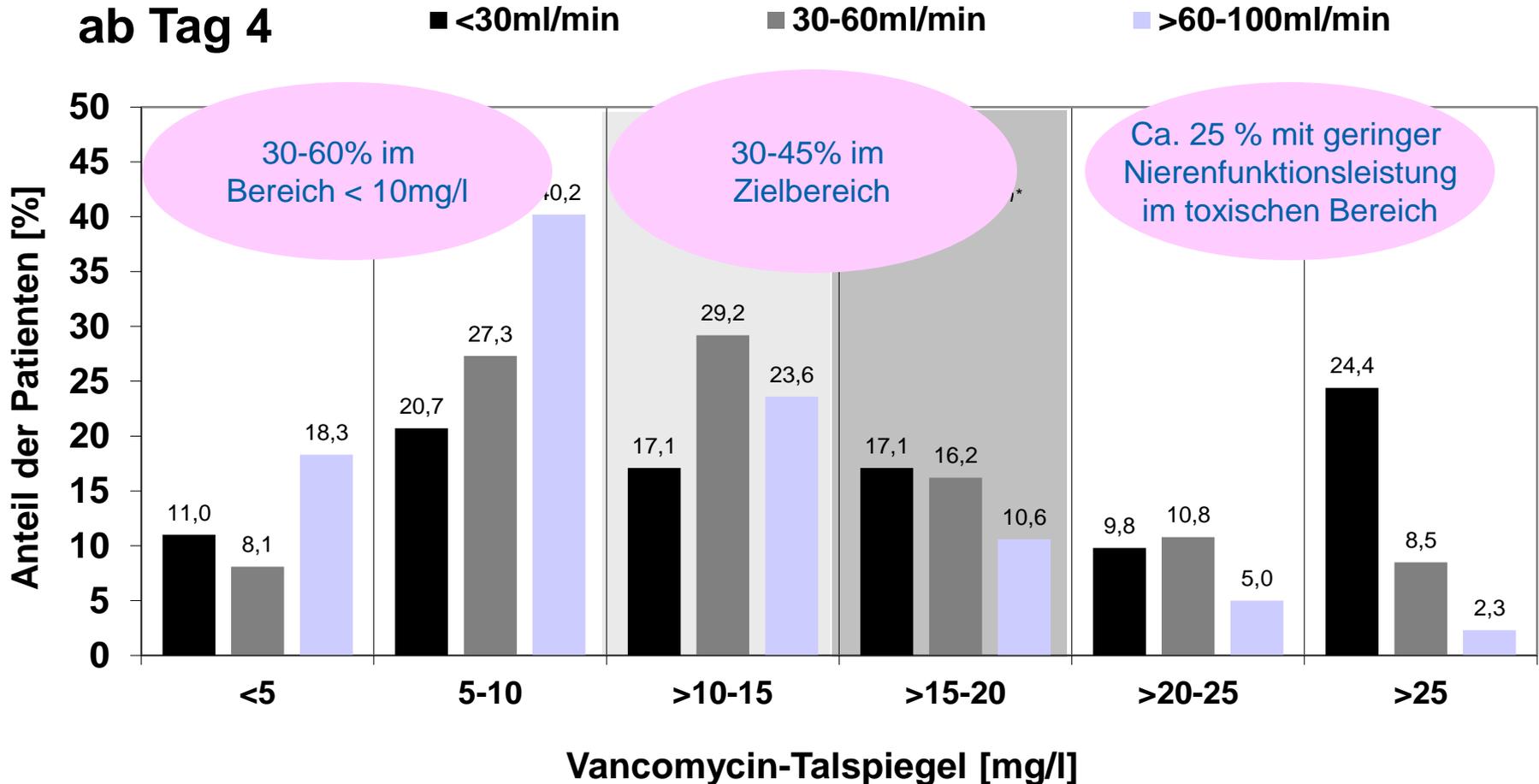
Mortalität bei nosokomialer MRSA-Pneumonie



Subgruppenanalyse:

Höhere bzw. empfohlene Vancomycindosierung (n = 1006)

Patienten **mit** Nierenfunktionseinschränkung (CrCL < 100ml/min)

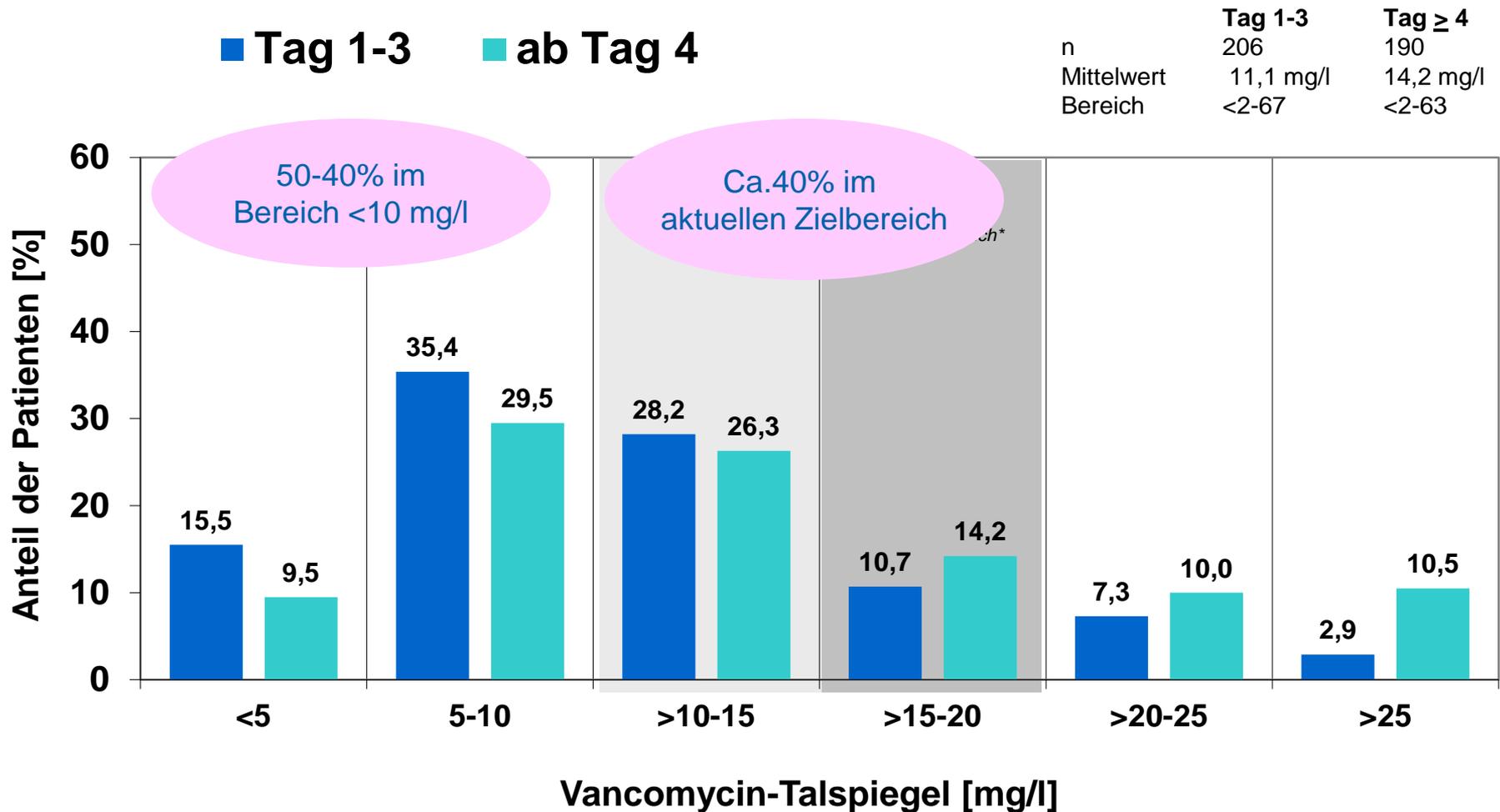


■ >10 mg/l: Angestrebte Mindesttalspiegel

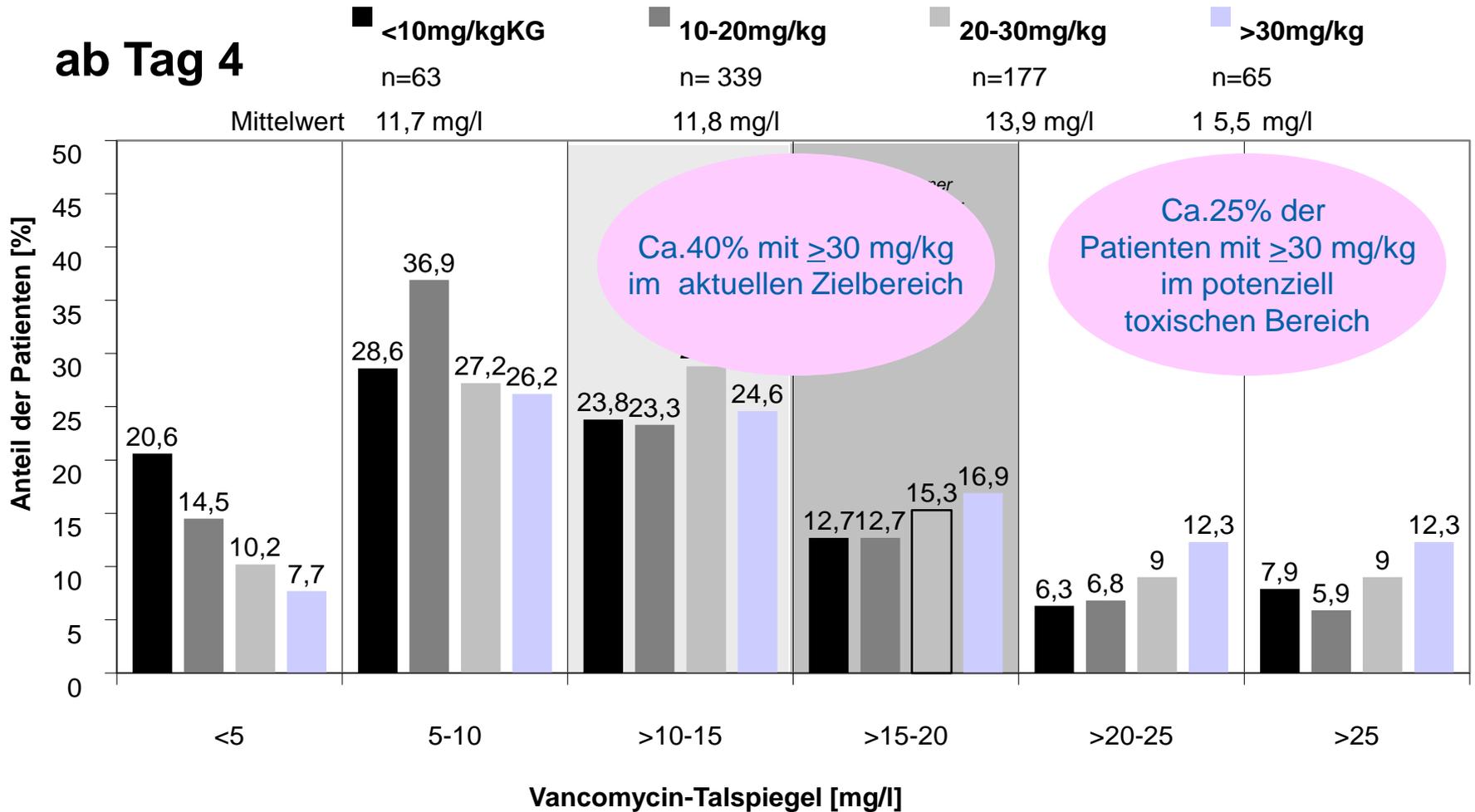
* ■ 15-20 mg/l: Empfohlener Talspiegelsbereich für schwere Infektionen (Sepsis), Erreger mit höherer MHK aus einem ausreichend großen Inokulum, Therapie von Infektionen schwerer zugänglicher Kompartimente

Vancomycin Standarddosierung (2g pro Tag) (n= 396)

Patienten **mit** Nierenfunktionseinschränkung (CrCL < 100ml/min)



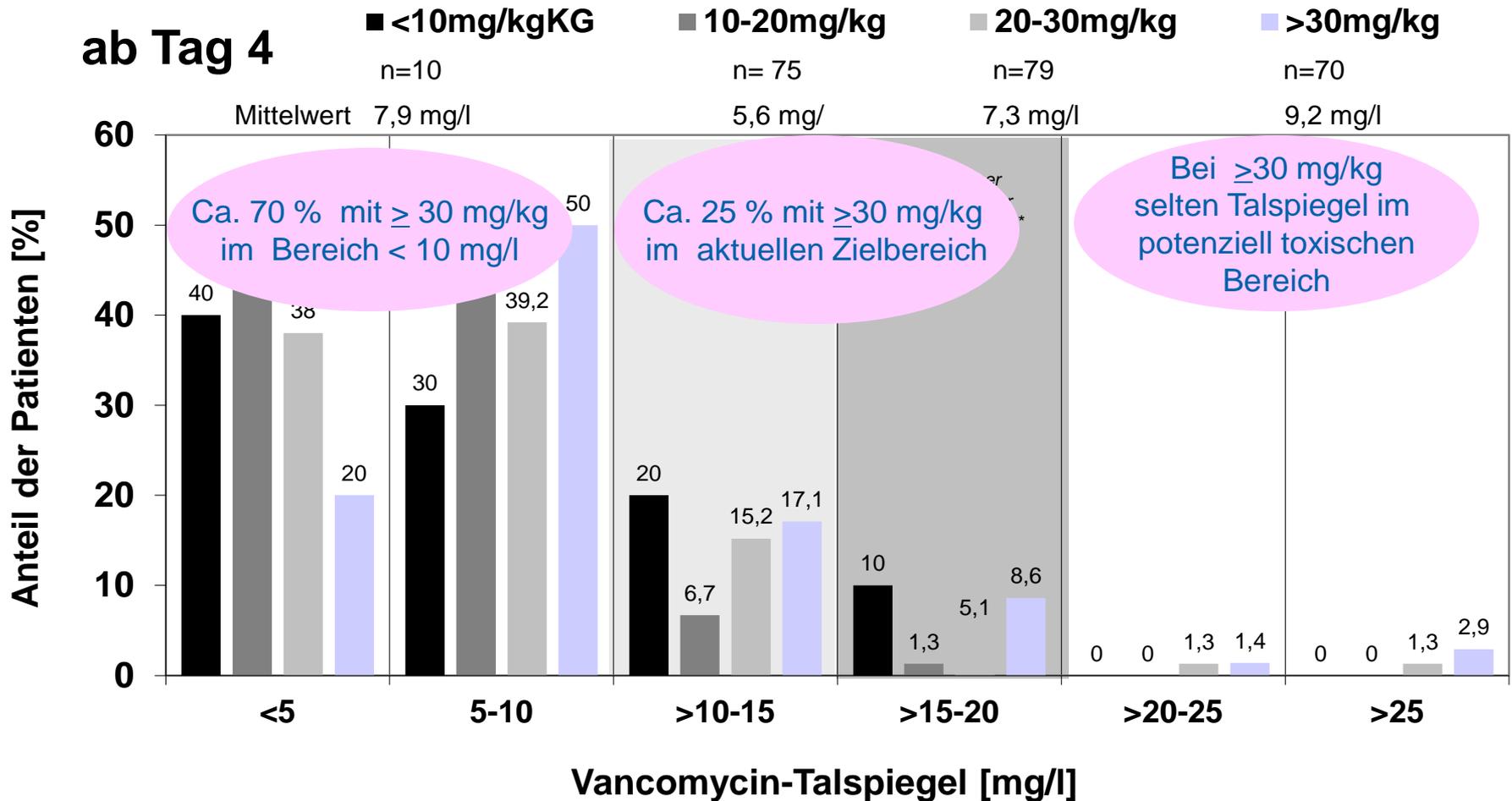
Talspiegel in Abhängigkeit der Dosis/kg Körpergewicht (n=644) Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung (CrCL < 100ml/min)



■ >10 mg/l: Angestrebte Mindesttalspiegel

* ■ 15-20 mg/l: Empfohlener Talspiegelsbereich für schwere Infektionen (Sepsis), Erreger mit höherer MHK aus einem ausreichend großen Inokulum, Therapie von Infektionen schwerer zugänglicher Kompartimente

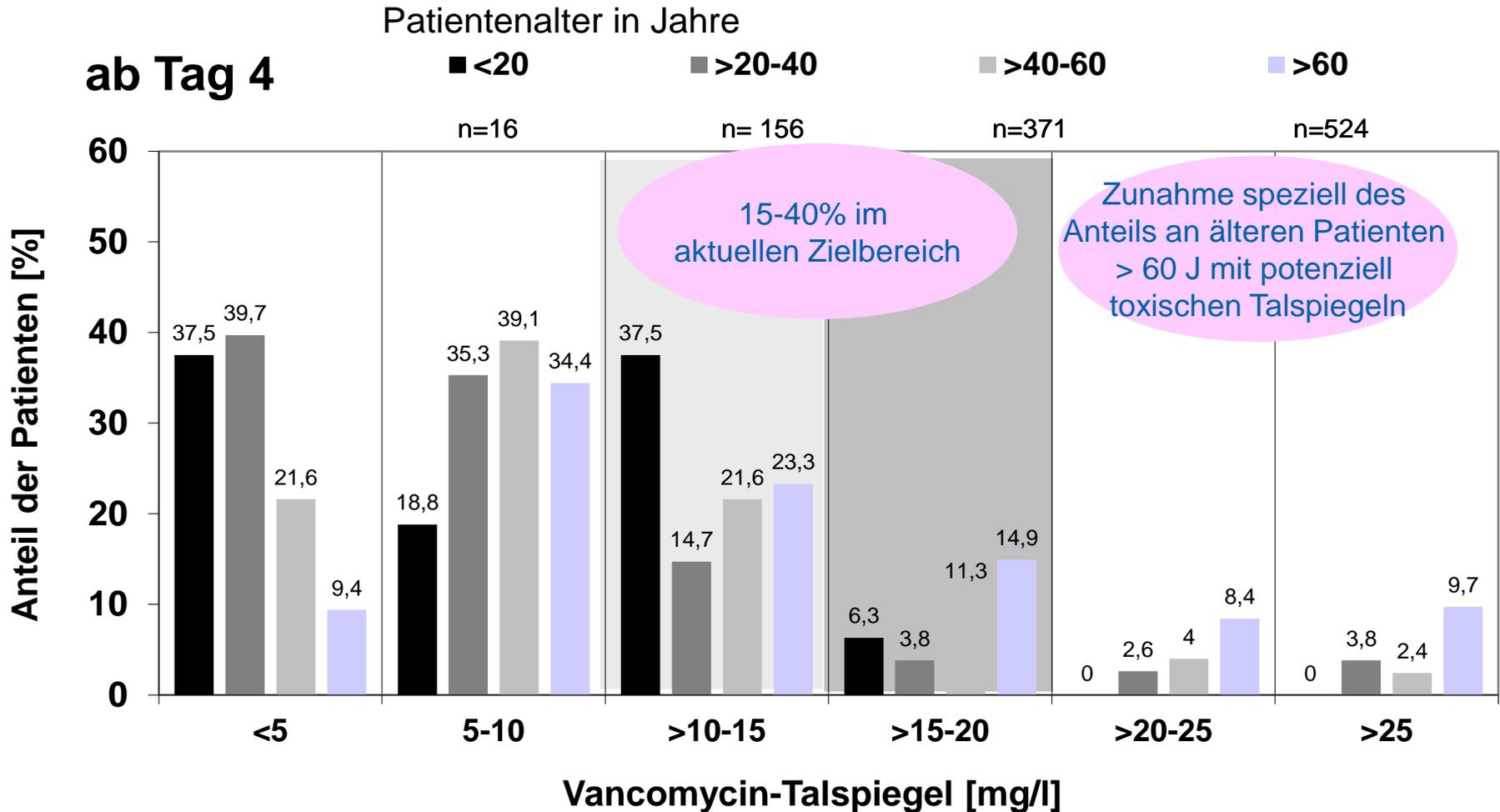
Talspiegel in Abhängigkeit der Dosis/kg Körpergewicht (n=234) Patienten **ohne** Nierenfunktionseinschränkung (CrCL \geq 100ml/min)



■ >10 mg/ml: Angestrebte Mindesttalspiegel

* ■ 15-20 mg/ml: Empfohlener Talspiegelbereich für schwere Infektionen (Sepsis), Erreger mit höherer MHK aus einem ausreichend großen Inokulum, Therapie von Infektionen schwerer zugänglicher Kompartimente

Talspiegel in Abhängigkeit vom Alter (n=1067)



■ >10 mg/l: Angestrebte Mindesttalspiegel

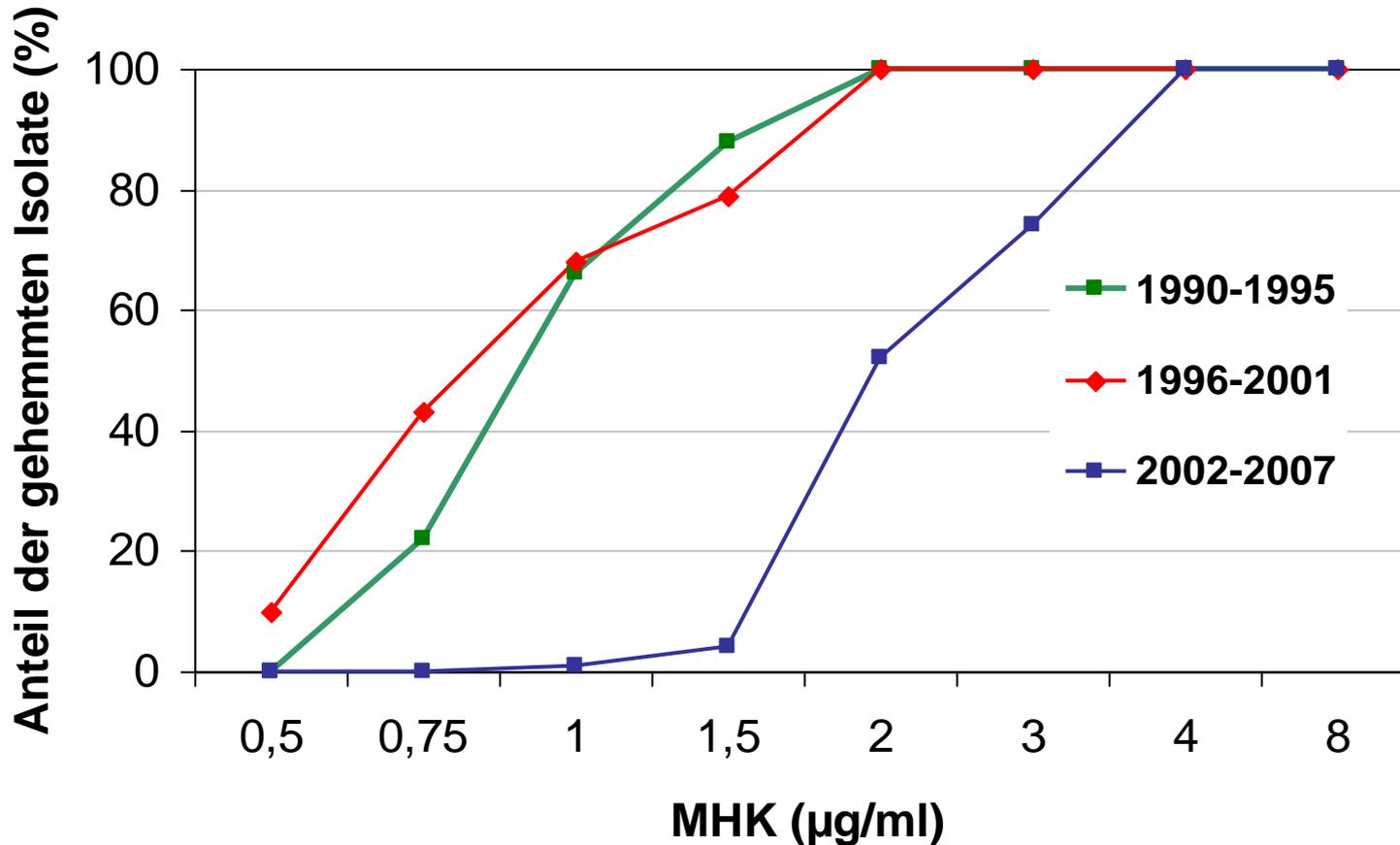
* ■ 15-20 mg/l: Empfohlener Talspiegelbereich für schwere Infektionen (Sepsis), Erreger mit höherer MHK aus einem ausreichend großen Inokulum, Therapie von Infektionen schwerer zugänglicher Kompartimente

Talspiegel in Abhängigkeit vom BMI

	Frauen n=548; BMI 25,2			Männer n=1227; BMI 24,8			Gesamt N=1775; BMI 24,9		
BMI	< 20	20-25	>25	< 20	20-25	>25	< 20	20-25	>25
Mittelwert	17,6	23,0	30,5	17,8	22,8	29,2	17,8	22,8	29,6
Bereich	14-19	20-25	>25-50	14-19	20-25	>25-54	14-19	20-25	>25-54
n	92	232	224	134	596	497	226	828	721
Tal[mg/l]									
Mittelwert	17,6	10,9	11,9	11,3	10,1	9,8	11,3	10,3	10,5
Bereich	<2-42	<2-63	<2-80	<2-57	<2-48	<2-67	<2-57	<2-63	<2-80

Anstieg der Vancomycin-MHKs von *S. aureus*

S. aureus-Isolate (N = 2173) aus Dänemark



Empfehlungen der IDSA

- ❖ AUC_{0-24}/MHK prädiktiver Wert
- ❖ Monitoring in der Praxis über Talspiegel (IIB)
- ❖ Zielkorridore: 10-15 mg/l bzw. 15-20 mg/l bei MHK von 1 mg/l oder komplizierten Infektionen (Meningitis, Endokarditis, Bakteriämie, HAP) (IIB)
- ❖ Initialdosis: 25-30 mg/kg (IIB)
- ❖ Erhaltungsdosis bei normaler Nierenfunktion 15-20 mg/kg alle 8-12 h (IIB)
- ❖ Sicherheit von Vancomycin bei Talspiegeln von 15-20 mg/l nur mit wenig Daten belegt (IIB)
- ❖ Spiegelbestimmungen bei Patienten mit Instabilität der Hämodynamik oder Nierenfunktion erforderlich
- ❖ Bei $MHK \geq 2 \mu\text{g/ml}$ ist der empfohlene AUC/MIC -Quotient von 400 nicht mit üblichen Dosierungen erreichbar, das Risiko einer Nierenschädigung steigt hier überproportional > Vancomycin sollte hier nicht eingesetzt werden (IIB)
- ❖ Kontinuierliche Infusion verbessert das klin. *Outcome* nicht (IIA)
- ❖ Talspiegel <10 mg/l selektieren auf VISA (IIB)

Anschlussprojekte

- ❖ **Populationskinetiken >> 2013**
- ❖ **Vancoymcin bei Kindern**