

Morbide obesitas: vancomycine

7147

BMI = Body Mass Index; IBW = Ideal Body Weight; LBW = Lean Body Weight; PTA = probability of target attainment; TBW = Total Body Weight

Onderbouwend	Bewijs	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
Smit C et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in obesity: finding the optimal dose for (morbidly) obese individuals. British Journal of Clinical Pharmacology 2020;86:303-317	3	Obesen (n=20) (BMI > 35 kg/m ² of > 40 kg/m ²) TBW 139,0 kg (110,6 – 234,6 kg) Niet-obesen (n=8) TBW 69,5 kg (60 - 84,7 kg)	20 (morbide) obesen (gepland voor bariatrische chirurgie) en 8 gezonde vrijwilligers kregen eenmalig vancomycine (obesen: 12,5 mg/kg, max. 2500 mg, niet-obesen: 1000 mg, infusiesnelheid 10 mg/min). Alle deelnemers hadden een goede nierfunctie. De plasmaconcentratie werd gemeten op 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 12 en 24 uur na het eind van de infusie. Bij de obese patiënten werd daarnaast 2 en 0,25 uur voor het einde van de infusie gemeten. Bij 2 obese patiënten en alle niet-obesen werd ook na 48 uur gemeten. De streefwaarde was 90% van de tijd een AUC ₂₄ > 400 mg*uur/L en zo min mogelijk tijd boven de toxische waarde van AUC ₂₄ > 700 mg*uur/L. Resultaten: - Voor obesen tot 200 kg werd de gewenste AUC bereikt bij de volgende dosis: 35 mg/kg in 2-3 doses, max. 5500 mg/dag. Bij continue infusie is een vaste oplaaddosis van 1500 mg nodig. - Dalconcentraties waarbij in 95% van de gevallen de AUC ₂₄ tussen de 400 en 700 mg*uur/L is: - 2x per dag: 5,7 – 14,6 mg/L - 3x per dag: 7,8 – 17,8 mg/L - continue: 17,5 – 28,3 mg/L	Auteurs: De vancomycineklaring werd goed voorspeld aan de hand van TBW bij patiënten met een goede nierfunctie. Vanwege de grote interindividuele variatie in combinatie met de smalle therapeutische breedte wordt daarnaast TDM geadviseerd. NB: Oudere studies gingen uit van TDM-data, waarbij pieken dalconcentraties gemeten werden. In deze studie werd prospectief een PK-curve afgenomen bij deelnemers die werden gestratificeerd naar gewicht (zowel obees als niet-obees). Hierdoor kon de farmacokinetiek bij de gehele populatie nauwkeurig worden bepaald. Een dalconcentratie < 15 mg/L die eerder als te laag werd beschouwd, hoeft bij obese patiënten niet te betekenen dat de dosis te laag is. De auteurs adviseren om altijd de AUC te bepalen met behulp van bijvoorbeeld bayesiaanse doseerssoftware. GIC: - Voor obesen tussen de 200 en 235 kg kan mogelijk ook een afkapwaarde van 6000 mg/dag gehanteerd worden. De auteurs doen hier echter geen uitspraken over.
Crass RL et al. Dosing vancomycin in the super obese: less is more. J Antimicrob Chemother 2018;73:3081-3086.		Obesen (n=346) BMI 30,1 – 85,7 kg/m ² TBW 69,6 – 293,6 kg	Retrospectieve studie bij obese patiënten behandeld met vancomycine met een empirisch vastgestelde oplaaddosering met als doel een vancomycineconcentratie van 30-40 mg/L. De oplaaddosis was max. 3000 mg. Pieken dalconcentraties waren bepaald: 1 uur na het einde van infusie en	Auteurs: Het vaststellen van de vancomycinedosering op basis van gebruikelijke klinische variabelen (waaronder TBW) gevolgd door TDM kan toegepast worden bij obese en superobese patiënten.

		Onder te verdelen in: - BMI 30-39,9 kg/m² (n=107) - BMI 40 – 49,9 kg/m² (n=156) - BMI ≥ 50 kg/m² (n = 83)	30 minuten voor de volgende dosering. Alle deelnemers hadden een goede nierfunctie. In de Monte Carlo simulatie werd een dosering van < 2000 mg 1x per dag gegeven en een hogere dosering verdeeld over 2 doses per dag. Resultaten: De vancomycineklaring werd beschreven met de volgende vergelijking: $CL_v = 9,656 - 0,078 * \text{leeftijd} - 2,009 * \text{serumcreatinine (mg/dl)} + 1,09 * \text{geslacht (man=1, vrouw=0)} + 0,04 * \text{TBW}^{0,75}$ Een nomogram is opgesteld waarbij voor CL_v 1 t/m 7 L/uur een oplaaddosis van 2500 mg wordt aanbevolen en voor CL_v 8 t/m 10 een oplaaddosis van 3000 mg. De onderhoudsdosis varieert van 500 mg 1x per 24 uur tot 2250 mg 1x per 12 uur. Bij alle doseringen in het nomogram werd een PTA van > 90% behaald voor $AUC_{0-24} \geq 400$ mg*uur/L en 100% voor $AUC_{24-48} \geq 400$ mg*uur/L. De oplaaddosis leidt niet tot significante toename van de PTA op toxische concentraties ($AUC_{24-48} > 700$ mg*uur/L)	GIC: - De genoemde PTA's zijn op basis van post-hoc klaring (niet de door het model voorspelde klaring) en laten derhalve niet variabiliteit in klaring (en dus PTA) zien. Hierdoor is er onderschatting van de variatie. - Crass et al tonen in de nomogram een oplaaddosis bij zowel doseringen 1x per dag (CL_v 1 t/m 3) als doseringen 2x per dag (CL_v 4 t/m 10). In de PTA $AUC_{0-24} \geq 400$ mg*uur/L is te zien dat deze daalt tot 93% bij CL_v 3 (oplaaddosis 2500 mg, 1500 mg 1x per dag) en weer stijgt naar 99% bij CL_v 4 (oplaaddosis 2500 mg, 100 mg 2x per dag). De auteurs leggen niet uit waarom zij bij een dagdosis van > 2000 mg naar een andere dosisfrequentie overgaan. Daarnaast geven de auteurs aan dat een PTA van > 90% niet gehaald werd in de eerste 24 uur zonder oplaaddosis.
Bauer LA <i>et al.</i> Vancomycin dosing in morbidly obese patients. European journal of clinical pharmacology. 1998;54(8):621-5.	3	obesen (n = 24) TBW 165 kg ± 46 niet-obesen (n=20) TBW 68 kg ± 6	De klaring van vancomycine bedroeg 1,2 ml/min/kg TBW bij obesen versus 1,1 ml/min/kg TBW bij niet-obesen. Het verdelingsvolume van vancomycine bedroeg 52 L en 0,32 L/kg bij obesen versus 46 L en 0,46 L/kg bij niet-obesen. De gemiddelde vancomycine-dalspiegel bedroeg 7,2 mg/L (streefwaarde 5-10 mg/L) en de gemiddelde vancomycine-topspiegel bedroeg 29,5 mg/L (streefwaarde 25-30 mg/L) na vijf halfwaardetijden.	Deze patiënten kregen twee tot driemaal daags vancomycine met een gemiddelde dagdosering vancomycine van 31,2 mg/kg/dag. De klaring van vancomycine per kilogram lichaamsgewicht (TBW) is bij obesen ten opzichte van niet-obesen ongewijzigd. Het verdelingsvolume van vancomycine toonde een significante stijging bij obesen. Bauer <i>et al.</i> adviseren een dosering vancomycine 30 mg/kg/dag in twee tot drie giften.

Blouin RA <i>et al.</i> Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1982;21(4):575-80.	3	obesen (n=6) BMI 42-68 kg/m ² , niet-obesen (n=4) BMI 21-26 kg/m ²	De klaring van vancomycine blijft per kilogram lichaamsgewicht bij toenemend lichaamsgewicht gelijk (1,12 ml/min/kg TBW bij obesen versus 1,085 ml/min/kg TBW bij niet-obesen). Het verdelingsvolume bedroeg bij obesen 43 L en bij niet-obesen 28,9 L met een correlatie van 0,943 van het verdelingsvolume in steady state (Vss in liters) met het totale lichaamsgewicht. De vancomycine-topspiegels bedroegen 12,5 tot 23 mg/L bij de eenmalige gift vancomycine 1 g zonder dat referentiewaarden waren vermeld.	Deze patiënten kregen eenmalig vancomycine 1 gram toegediend. Blouin <i>et al.</i> bieden geen concreet doseeradvies. Wel geven de auteurs het advies vancomycine te doseren op totaal lichaamsgewicht en een hogere doseerfrequentie toe te passen van 4 tot 6 maal daags, om te hoge vancomycine-topspiegels te vermijden die geassocieerd worden met nefrotoxiciteit
Vance-Bryan K <i>et al.</i> Effect of obesity on vancomycin pharmacokinetic parameters as determined by using a Bayesian forecasting technique. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1993;37(3):436-40.	2	obesen (n=107) TBW ligt > 20% boven LBW niet-obesen (n=123) TBW ligt max. 20% boven het LBW	Het totaal lichaamsgewicht is een significante onafhankelijke determinant voor de klaring en het verdelingsvolume van vancomycine. De vancomycine-dalspiegels varieerden tussen 8,7 mg/L en 12,7 mg/L (streefwaarden 5-10 mg/L) en de vancomycine-topspiegels varieerden tussen 31,4 mg/L en 38,0 mg/L (streefwaarden 30-40 mg/L).	Obesitas was gedefinieerd als een lichaamsgewicht groter dan 120 % van het <i>lean body mass</i> . Deze patiënten kregen vancomycine 10-15 mg/kg twee- tot driemaal daags toegediend. Vance-Bryan <i>et al.</i> pleiten voor doseren van vancomycine 10-15 mg/kg totaal lichaamsgewicht 2x per dag.
Adane ED <i>et al.</i> Pharmacokinetics of vancomycin in extremely obese patients with suspected or confirmed <i>Staphylococcus aureus</i> infections. Pharmacotherapy 2015 Feb; 35(2): 127-39.	2	morbide obesen (n=31) BMI 49,5 kg/m ² (44,3-54,8), TBW 147,9 kg (142,8-178,3)	Het verdelingsvolume van vancomycine is 0,51 L/kg TBW. De klaring van vancomycine is 6,54 L/uur. Gemiddeld kregen de patiënten 4000 mg vancomycine per dag resulterend in een mediane AUC boven de 400 mg*uur/L waarbij de mediane AUC bij de dagdosering van 3500 mg opvallend is (AUC 1101,6 mg*uur/L (822,2-1381,1). Er is een betere correlatie met het verdelingsvolume van vancomycine gedoseerd op het TBW (r=0,81) dan op <i>adjusted body weight</i> (r=0,70).	Deze patiënten kregen 15 mg/kg TBW vancomycine waarbij de inlooptijd 1 uur was bij doseringen < 2000 mg; daarboven was de inlooptijd 2 uur. Na simulatie in MwPharm van de ruwe data blijkt dat bij een dagdosering van minimaal 2750 mg de AUC/MIC groter of gelijk zal zijn aan 400.
Richardson J <i>et al.</i> The association of elevated trough serum vancomycin concentrations with obesity.	3	obesen (n = 37) BMI 36,7 ± 6,4 kg/m ²	De klaring van vancomycine bedroeg 4,7 ± 1,3 L/uur bij de obesen tegenover 4,4 ± 1,4 bij de niet-obesen (p 0,34).	In deze retrospectieve studie is bij 108 patiënten, waarvan 34% obees, naar de invloed van het BMI op de

J Infect Chemother. 2015 Jul;21(7):507-11		TBW 106,2 ± 20,8 kg Niet- obesen (n = 71) BMI 23,9 ± 3,1 kg/m² TBW 71,9 ± 13,3 kg	Het verdelingsvolume bedroeg 74,4 ± 14,5 L bij obesen tegenover 50,4 ± 9,3 L bij niet-obesen (p < 0,001). De gemiddelde vancomycinedalspiegel was 16,5 ± 9,2 mg/L bij obesen tegenover 12,1 ± 5 mg/L bij niet-obesen. Bij 56,8% van de obesen lag de dalspiegel onder de 15 mg/L tegenover 69% bij de niet-obesen (p 0,21). Daarentegen lag bij 18,9% van de obesen de vancomycine-dalspiegel boven de 20 mg/L tegenover 4,2% bij niet-obesen (p 0,03).	vancomycinedalspiegels gekeken. De vancomycine startdosering was 15 mg/kg TBW waarbij de doseerfrequentie afhankelijk was van de renale klaring. Bij een renale klaring > 100 ml/min was de doseerfrequentie driemaal daags. Er is geen significante toename van de klaring van vancomycine bij obesen tegenover niet-obesen. Richardson <i>et al.</i> wijten de te hoge vancomycine-dalspiegels bij de obesen aan het toegenomen verdelingsvolume. Omdat een groot deel van de obesen niet de streefwaarden haalt, pleiten Richardson <i>et al</i> voor een alternatief doseeradvies van vancomycine bij obesen evenals geïndividualiseerde therapeutische drug monitoring om de therapie met vancomycine te optimaliseren bij deze patiëntenpopulatie.
Ducharme MP <i>et al</i> Vancomycin pharmacokinetics in a patient population: effect of age, gender, and body weight. Therapeutic drug monitoring. 1994;16(5):513-8.	2	Obesen (n=108) TBW 94,5 kg (90,1-98,5) Niet-obesen (TBW/IBW 0,8-1,2) (n = 599) TBW 70,4 kg (69,4-71,4) Niet-obesen (TBW/IBW <0,8) (n = 37) TBW 53,9 kg (51,2-56,6)	De klaring van vancomycine bedroeg 74,4 ml/min bij obesen versus 81 ml/min bij niet-obesen. Het verdelingsvolume van vancomycine bedroeg 51,6 L en 0,56 L/kg bij obesen versus 44,6 L en 0,64 L/kg bij niet-obesen, wat significant verschilde. De gemiddelde vancomycine top- en dalspiegel bedroeg 34,0 mg/L en 12,2 mg/L, respectievelijk en de gemiddelde vancomycine dagdosering bedroeg 1030 mg bij een gemiddeld doseerinterval van 15,2 uur binnen de gehele onderzoekspopulatie bestaande uit obesen en niet-obesen.	Dit betreft een retrospectieve studie naar de effecten van leeftijd, geslacht en lichaamsgewicht op de farmacokinetiek van vancomycine. Definitie van obesitas in deze studie is de ratio van TBW/IBW > 1,3. Deze verouderde definitie leidt tot een niet-representatieve obese patiëntenpopulatie. Ducharme <i>et al</i> stellen dat het verdelingsvolume afhangt van het geslacht, leeftijd en lichaamsgewicht. Bij vrouwen, patiënten > 60 jaar en obesen neemt het verdelingsvolume toe.
Hall RG <i>et al</i> Multicenter evaluation of vancomycin dosing:	2	Obesen (n=155) BMI > 30 kg/m²	De gemiddelde vancomycine-dagdosering bedroeg 1984 mg bij patiënten met een BMI > 30 kg/m².	In deze retrospectieve studie zijn patiënten gestratificeerd naar BMI. Gemiddeld BMI is niet weergegeven.

emphasis on obesity. The American journal of medicine. 2008;121(6):515-8		Niet- obesen (n=99) BMI 25- 29,9 kg/m² Niet- obesen (n=100) BMI 18,5- 24,9 kg/m² Niet- obesen (n=67) BMI < 18,5 kg/m²	Bij de obesen kwam de vancomycinedagdoserings van 1984 mg overeen met een keerdosering van 27,7% $\geq$ 10 mg/kg/dosis, 0,6% $\geq$ 15 mg/kg/dosis en 0 % $\geq$ 20 mg/kg/dosis. Bij 27,1% bedroeg de dagdosering $\geq$ 20 mg/kg/dag. Bij de niet-obesen (BMI 18,5-24,9 kg/m²) kwam de vancomycine dagdosering van 1900 mg overeen met een keerdosering van 99% $\geq$ 10 mg/kg/dosis, 46% $\geq$ 15 mg/kg/dosis en 0 % $\geq$ 20 mg/kg/dosis. Bij 92% bedroeg de dagdosering $\geq$ 20 mg/kg/dag.	Hall <i>et al</i> pleiten voor het afstappen van de standaarddosering vancomycine van 2 x per dag 1 gram bij obesen. Hall <i>et al</i> baseren dit advies op aanwijzingen uit de literatuur dat vancomycine bij obesen op lichaamsgewicht gedoseerd moet worden. Er waren geen bloedspiegels bekend noch werd er een relatie met (klinisch) effect beschreven.
Penzak SR <i>et al</i> Therapeutic drug monitoring of vancomycin in a morbidly obese patient. Therapeutic drug monitoring. 1998;20(3):261-5	2	Morbide obese (n=1) TBW 307 kg	Succesvolle behandeling met een vancomycine-doseerregime van 2 g per 12 uur met een inlooptijd van 1 uur (6,5 mg/kg) werd met tussenstappen verhoogd naar 3,5 g vancomycine per 48 uur met een inlooptijd van 3 uur (11,4 mg/kg) op geleide van vancomycine bloedspiegels en gebruik van een farmacokinetisch model. In dit model werd gewerkt met een streefwaarde voor de dalspiegel van 12 mg/L en een streefwaarde voor de topspiegel van 40 mg/L.	Penzak <i>et al</i> adviseren op basis van deze casus een dosering vancomycine van 10-15 mg/kg TBW 2 x per dag bij morbide obesen.

Overig	BMI / kg	Effect	Opmerkingen
SmPC Vancomycine Hikma, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. 28-12-2017		<i>Obese patiënten</i> Bij obese patiënten moet de startdosis individueel worden aangepast in overeenstemming met het totale lichaamsgewicht, net als bij niet-obese patiënten. <i>Patiënten met overgewicht</i> De distributie van vancomycine kan veranderen bij patiënten met overgewicht vanwege toenames in distributievolume en in renale klaring, en vanwege mogelijke veranderingen in de plasma-eiwitbinding. In deze subpopulaties werden serumconcentraties vancomycine gevonden die hoger dan verwacht waren bij gezonde mannelijke volwassenen (zie rubriek 4.2).	
SmPC Vancocaps 250 mg harde capsules. 21-3-2018		Geen informatie over morbide obesitas	

TDM monografie Vancomycine. https://tdm-monografie.org/monografie/vancomycine Geraadpleegd op 27-9-2019. Genoemde consensusdocument: Rybak MJ <i>et al</i> Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy. 2009; 29:1275-9	De conventionele startdosis vancomycine bij volwassenen is 2 dd 1g of 4 dd 500 mg i.v. (2 dd 15 mg/kg of 4 dd 7,5 mg/kg). Op basis van het consensus-review wordt geadviseerd een AUC₀₋₂₄/MIC van ≥ 400 na te streven (zie onder 'Interpretatie resultaten'. Bij een volwassene met een adequate nierfunctie en een gewicht van 80 kg zou een dosis van 2 dd 1g leiden tot een AUC₀₋₂₄ van slechts 250 h*mg/L. In geval van een MIC van 1 mg/L (de mediaan van de MIC-distributie voor vele vancomycine-gevoelige micro-organismen), zou pas bij een dosering van 3-4 g/dag er 90% kans zijn op een AUC₀₋₂₄/MIC van 400. Dit betekent dat een AUC₀₋₂₄/MIC van 400 bij een gevoelig micro-organisme correspondeert met een dosering van 15 mg/kg 3x/dag of 20 mg/kg 2x/dag bij volwassenen met een goede nierfunctie (veelal 1 g 3x/dag of 1,5 g 2x/dag). Het consensus-review spreekt van 15-20 mg/kg 2-3x/dag. Om snel streefspiegels te bereiken kan een oplaaddosis van 25-30 mg/kg worden overwogen, met name relevant bij ernstige zieke patiënten op de ICU. Opgemerkt dient te worden dat gegevens uit de Nederlandse praktijk en onderzoeksgegevens nu suggereren dat een AUC₀₋₂₄/MIC van ≥ 400 bij veel volwassen patiënten correspondeert met een dalspiegel die lager is dan 15-20 mg/L. Andersom betekent dit dat dosering op een dalspiegel van 15-20 mg/L kan leiden tot onnodig hoge doses die kunnen bijdragen tot overmatige toxiciteit [10]. Daarbij komt dat de AUC₀₋₂₄/MIC van ≥ 400 is afgeleid voor <i>S. aureus</i>, terwijl in Nederland veelal andere gevoeliger micro-organismen met vancomycine worden bestreden (zie onder 'Interpretatie resultaten, spiegel-effect-relatie'). Voor het toedienen van hogere doses vancomycine zijn nomogrammen ontwikkeld, die afwijken van voorheen toegepaste nomogrammen. Deze nomogrammen geven aan welke startdosis vancomycine gegeven kan worden afhankelijk van het gewicht en de renale klaring van de patiënt, om een AUC₀₋₂₄/MIC van 400 of een dalspiegel van 15-20 mg/L te bereiken. Voor doseringen bij continue infusie wordt verwezen naar de daaraan gewijde paragraaf verderop in deze monografie.	
---	---	--

		Er zijn beperkte gegevens over dosering van vancomycine bij obese patiënten: er wordt geadviseerd de startdosis te baseren op actual body weight (ABW) en de dosering vervolgens aan te passen op gemeten spiegels [8,13]. In Nederland werd op basis van een consensusdocument bij 'veel overgewicht' ook $0.85 \times$ het werkelijke gewicht aangehouden.	
--	--	--	--

Opmerkingen:

- De streefwaarde bij vancomycine is AUC_{24}/MIC van meer dan $400 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$, maximaal $700 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$.
- Door invoering van de gegevens uit het artikel van Blouin et al waarin de ruwe data (dosis, concentraties en lichaamsgewicht) van de deelnemers zijn gepubliceerd in MwPharm (MediWare versie 3.60) konden met behulp van het in het systeem beschikbare PK model de concentraties worden gefit, waaruit blijkt dat vancomycine 2 x daags inderdaad te lage vancomycine dal spiegels geeft in deze morbide obesen (zie figuur 3). Na simulatie van diverse intermitterende doseringen in MW Pharm blijkt dat vancomycine $37,5 \text{ mg/kg/dag}$ verdeeld over drie giften dal spiegels geeft rond de 15 mg/L en een ratio AUC van gemiddeld $637 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ (range 503-761). Vancomycine 30 mg/kg/dag als continu infuus geeft vancomycinespiegels tussen $20\text{--}25 \text{ mg/L}$ en AUC van gemiddeld $508 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ (range 403-607). Door verdeling van de dagdoses over 3 giften worden hoge piek spiegels voorkomen. Dit is in lijn met Smit et al (2019) waarin is aangetoond dat bij verdeling van de dosis over tweemaal daags dal spiegels van $5,7\text{--}14,6 \text{ mg/L}$ correleren met een voldoende blootstelling aan vancomycine (95% van $AUC_{24} 400\text{--}700 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$).
- Vervolg doses altijd aanpassen op basis van Therapeutic Drug Monitoring dosering. Vervolgonderzoek is nodig om de voorgestelde dosis (oplaad, intermitterend en continu) te evalueren over de heterogene groep van (morbide) obese patiënten, al dan niet met nierfunctiestoornissen.
- Vancomycine wordt na orale toediening slecht geabsorbeerd. Bij pseudomembraneuze colitis is er wel sprake van absorptie. Vancomycine oraal wordt gegeven als een lokaal effect in het colon nodig is (bij bepaalde vormen van colitis, zie IM).

	Wijziging kinetiek	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	14 oktober 2019