



Transplantatie: Vancomycine

7526/7527/7528/7529

Afkorting: CrCl: creatinineklaring; GFR: glomerulaire filtratiesnelheid; MRSA: methicillineresistente *Staphylococcus aureus*; CDI: *Clostridium difficile* infectie; CDAD: *Clostridium difficile* geassocieerde diarree; VRE: vancomycineresistente enterokokken.

Datum literatuursearch: 25-05-2021

CONCLUSIE

Niet bewaken. Vancomycine is een antibioticum dat toegepast kan worden bij de behandeling van ernstige infecties veroorzaakt door gram-positieve bacteriën, wanneer andere antibiotica niet werkzaam zijn. Wanneer vancomycine in combinatie met immunosuppressiva toegediend wordt, kan de nefrotoxiciteit ervan versterkt worden.[1]

Er is een geval waarbij de toepassing van onder andere vancomycine bij een niertransplantatiepatiënt leidde tot nefrotoxische verschijnselen.[Kwan 2017] Er zijn daarentegen ook onderzoeken die een effectieve behandeling met orale vancomycine rapporteren zonder vermelding van bijwerkingen.[Splinter, 2018; Nguyen, 2018; Pfundstein, 1999] Hoewel vancomycine in theorie tot nefrotoxiciteit kan leiden, is dit onvoldoende voor een signaal. Vancomycine wordt alleen voorgeschreven op strikte indicatie en in deze gevallen weegt de noodzaak van de behandeling altijd sterker dan het theoretische risico op nefrotoxiciteit.[Splinter, 2018]

Vancomycine wordt in de tweede lijn toegepast aan de hand van Therapeutic Drug Monitoring (TDM), waarbij zowel de vancomycinespiegel als de nierfunctie wordt gemonitord en de dosering hierop wordt aangepast.

Volgens expert opinion is, door het monitoren via TDM en het enkel voorschrijven door gespecialiseerde artsen (oraal, oculair), bewaking niet nodig.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Vancomycine is een antibioticum dat uitsluitend werkzaam is tegen Gram-positieve bacteriën en vooral toegepast wordt bij de behandeling van systemische infecties met MRSA en enterokokken.[2,3] Vancomycine-nefrotoxiciteit is gemeld bij 5-36% van de behandelde patiënten. Gerapporteerde risicofactoren voor met vancomycine geassocieerde nefrotoxiciteit omvatten ouderdom, kritische ziekte, lange gebruiksduur, hoge dalspiegel (> 15 mg/l) en gelijktijdig gebruik van nefrotoxische middelen zoals amfotericine B, tobramycine of tacrolimus, waarvan is gemeld dat ze de incidentie van vancomycine-geassocieerde nefrotoxiciteit kunnen verhogen met 35%.[4]

Orale toepassing van vancomycine vindt vooral plaats als profylaxe. Normaliter is de orale absorptie van vancomycine slecht [2], maar deze verbetert bij patiënten met inflammatoire aandoeningen van het darmslijmvlies of door *Clostridium difficile* geïnduceerde pseudomembraneuze colitis.[5] Omdat enige systemische opname wellicht mogelijk is, zijn deze studies toch geïnccludeerd.

Literatuurlijst

- [1] Kureishi A, Jewesson PJ, Rubinger M, et al. Double-blind comparison of teicoplanin versus vancomycin in febrile neutropenic patients receiving concomitant tobramycin and piperacillin: effect on cyclosporin A-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(11):2246-2252. [2] KNMP. *Informatorium Medicamentorum* in de [KNMP Kennisbank](#); Vancomycine. [geraadpleegd op 20-05-2021]
- [3] Degener JE, Manson WL. Reservemiddelen bij antibioticumresistentie in het ziekenhuis. *Ge-Bu*. Nr 2|1998 (32). 01-02-1998.

[4] Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(9):1243-1255.

[5] SPC Vancocin® (Vancomycine, oral). CBG Geneesmiddeleninformatiebank; 10-08-2018.

PICO

P(atient)	Patiënten met orgaantransplantatie (nier, hart, lever, long)
I(ntervention)	Vancomycine
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Invloed op het getransplanteerde orgaan, overleven of nierfunctie.

Zoektermen:

PUBMED:

- ("Organ Transplantation"[Mesh]) AND "Vancomycin"[Mesh]
Filter: Humans, English.
- (((("Organ Transplantation"[Mesh]) AND "Vancomycin"[Mesh]) NOT "Vancomycin-Resistant Enterococci"[Mesh]) NOT "Vancomycin Resistance"[Mesh]) NOT "Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus"[Mesh])
Filter: Humans, English.

EMBASE:

- ('organ transplantation'/mj OR 'organ transplantation') AND ('vancomycin'/mj OR vancomycin)
- ('organ transplantation'/mj OR 'organ transplantation') AND ('vancomycin'/mj OR vancomycin) NOT 'vancomycin resistant enterococcus'

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van vancomycine op orgaantransplantatiepatiënten.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Splinter LE, et al. Vancomycin Prophylaxis for Prevention of Clostridium difficile Infection Recurrence in Renal Transplant Patients. <i>Ann Pharmacother.</i> 2018;52(2):113-119. Retrospectief single center onderzoek	Resultaten Een retrospectief onderzoek waarbij het effect van preventieve vancomycine (2 dd 125 mg) werd onderzocht voor de preventie van recidiverende CDI bij niertransplantatiepatiënten die hoog-risico breedspectrum antibiotica kregen. • In totaal werden 29 patiënten geïnccludeerd: 11 patiënten die wel orale vancomycine kregen en 18 patiënten die geen vancomycine kregen als profylaxe. • De incidentie van CDI-recidief was 8% (n=2) zonder profylaxe in vergelijking met geen gevallen van recidief (0%) in de vancomycine-profylaxegroep (p=0,54). • De gemiddelde duur van vancomycine profylaxe was 19 ± 13 dagen. Opmerkingen auteurs • Onze studie suggereert dat vancomycine profylaxe 2 dd 125 mg, gegeven in de setting van risicovolle breedspectrum antibiotica CDI in niertransplantatiepatiënten kan voorkomen. • Orale vancomycine wordt goed verdragen en wordt niet substantieel geabsorbeerd uit het gastro-intestinale slijmvlies, waardoor het niet leidt tot toxiciteit of collaterale systemische antimicrobiële effecten. • Beperkingen: kleine sample size en de retrospectieve niet-gerandomiseerde studieopzet. Opmerkingen SHB

	• Deze studie suggereert de veilige en effectieve toepassing van vancomycine als profylaxe van CDI bij transplantatiepatiënten. • De profylactische dosering van vancomycine is lager dan de therapeutische doseringen. • Er is geen melding gemaakt dat de profylaxe met vancomycine niet goed getolereerd werd door de niertransplantatiepatiënten.
Nguyen CT, et al. Comparison of outcomes with vancomycin or metronidazole for mild-to-moderate Clostridium difficile associated diarrhea among solid organ transplant recipients: A retrospective cohort study. <i>Transpl Infect Dis.</i> 2018;20(3):e12867. Retrospectief single center cohortonderzoek	Resultaten In dit retrospectieve single center cohortonderzoek is de toepassing van vancomycine en metronidazol onderzocht bij transplantatiepatiënten (lever, nier en pancreas, hart, long) met milde tot matige CDAD. De primaire uitkomstmaat was het falen van de behandeling. Secundaire uitkomsten waren onder meer recidief van CDAD en mortaliteit door alle oorzaken. • In analyse 1 werd de groep patiënten geëvalueerd die een initiële therapie kregen met metronidazol versus orale vancomycine gedurende ten minste 72 uur (metronidazol n = 50, oraal vancomycine n = 21). - Meer patiënten in de orale vancomycinegroep hadden een serumcreatinine >1,5 keer de beginwaarde (24% versus 10%, p= 0,13), maar dit verschil was niet significant. - Bij patiënten die orale vancomycine kregen, werd de behandeling met mycofenolaat mofetil vaker gestaakt tijdens de behandeling van CDAD dan bij behandeling met metronidazol (19% versus 60%, p<0,01). - Meer patiënten die orale vancomycine kregen, werden ook gelijktijdig behandeld met antibiotica (52% versus 26%, p=0,03). - Er werd geen verschil in behandelduur waargenomen tussen de groepen (metronidazol 14 dagen, vancomycine 15 dagen, p= 0,53). - Er waren geen verschillen in falen van de behandeling (metronidazol 16%, vancomycine 10%, p= 0,71) noch verschilden de redenen voor falen van de behandeling (reden voor falen therapie: binnen 72 uur geen verbetering van diarree of noodzakelijke extra therapie door verergering van diarree) • Analyse 2 evalueerde patiënten die metronidazol versus oraal vancomycine kregen gedurende ten minste 70% van de behandelingsduur (metronidazol n = 42, oraal vancomycine n = 33). Mediane behandelduur bedroeg 15 dagen. - Significant meer patiënten in de orale vancomycinegroep hadden een serumcreatinine >1,5 maal de uitgangswaarde (21% versus 5%, p= 0,04). - Bij patiënten die orale vancomycine kregen, werd de behandeling met mycofenolaat mofetil vaker gestaakt tijdens de behandeling van CDAD dan bij behandeling met metronidazol (27% versus 62%, p <0,01). - Meer patiënten die orale vancomycine kregen, gebruikten gelijktijdig antibiotica tijdens de CDAD-episode (55% versus 21%, p <0,01). - Er waren geen verschillen in falen van de behandeling (metronidazol 2%, vancomycine 6%, p= 0,58), en de secundaire uitkomsten van CDAD-recidief en mortaliteit door alle oorzaken waren ook vergelijkbaar tussen de groepen. Opmerkingen auteurs • De resultaten suggereren dat zowel metronidazol als oraal vancomycine opties zijn voor de behandeling van milde tot matige CDAD bij patiënten met orgaantransplantatie. • Er werd geen verschil in falen van de behandeling waargenomen; orale vancomycine kan echter de voorkeur hebben voor patiënten

	met een hoger risico, zoals degenen die gelijktijdig antibiotica krijgen. • In beide analyses waren met vancomycine behandelde patiënten mogelijk acuut zieker of liepen ze een hoger risico op nadelige uitkomsten. • In beide analyses hadden meer patiënten in de orale vancomycine-arm serumcreatinine verhoogd boven de uitgangswaarde, wat werd toegeschreven aan factoren die geen verband hielden met de CDI. Opmerkingen SHB • Deze studie suggereert de effectieve toepassing van vancomycine als profylaxe van CDI bij transplantatiepatiënten. • De dosering van vancomycine is onbekend. • Het is onbekend hoe lang de patiënten uit analyse 2 zijn behandeld met vancomycine.
Siebers C, et al. Effect of Intraoperative Single-Shot Application of Vancomycin in Liver Transplant Recipients on Postoperative Infections With Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis. <i>Exp Clin Transplant</i>. 2018;16(6):701-707. Retrospectief cohortonderzoek	Resultaten Een retrospectieve cohortonderzoek waarbij onderzoek is gedaan naar de behandeling van postoperatieve infecties met Enterococcus faecium en Enterococcus faecalis bij 179 levertransplantatiepatiënten. • 93 patiënten werden enkel behandeld met meropenem (1 g) en 86 patiënten kregen de combinatie meropenem en vancomycine (beide 1 g). • Niervervangende therapie kwam niet significant vaker voor in de meropenem + vancomycine groep (n=30) vergeleken met de meropenem-groep (n=21), (p= 0,07). • Er werden geen verschillen in opnameduur of in mortaliteit na 1 of 2 jaar aangetoond. Opmerkingen auteurs • De hypothese was dat het mogelijk is om de incidentie van postoperatieve infecties met Enterococcus-soorten te verminderen door een enkele injectie vancomycine toe te voegen aan het perioperatieve meropenem-regime. Het blijft echter onduidelijk of dit gunstig is voor de patiënt. • In tegenstelling tot de verwachte positieve effecten, zagen we een neiging tot een hogere incidentie van nierfunctievervangende therapie bij patiënten die intraoperatief aan vancomycine waren blootgesteld. Alternatieve antibiotica kunnen deze complicatie voorkomen. In principe kunnen daptomycine of tigecycline ingezet worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Een hoge dosis daptomycine kan echter rabdomyolyse en trombocytopenie veroorzaken en tigecycline heeft een wisselwerking met stollingstesten, waardoor het peri-operatieve gebruik ervan ongunstig is bij levertransplantatiepatiënten. Opmerkingen SHB • Naast dat er wordt vermeld dat 30 patiënten uit de meropenem + vancomycine groep niervervangende therapie hebben ontvangen, is verder niks vermeld over de nierfunctiewaarden. • Het is niet bekend of de dosering van vancomycine is aangepast aan de hand van de nierfunctiewaarden. • Het is niet bekend of de doodsoorzaken een verband hadden met de vancomycinetherapie. • Het is niet bekend of vancomycine heeft geleid tot niervervangende therapie in de meropenem+vancomycine groep • In deze studie is een eenmalige intraveneuze toediening van vancomycine toegepast.

Pfundstein J, et al. A randomized trial of surgical antimicrobial prophylaxis with and without vancomycin in organ transplant patients. <i>Clin Transplant</i>. 1999;13(3):245-252. Randomized trial	Resultaten In dit onderzoek is het risico op vancomycineresistentie bij enterokokken door het gebruik van chirurgische profylaxe (tot 48 uur na transplantatie) met vancomycine onderzocht. - Niertransplantatiepatiënten (n=88) werden gerandomiseerd om ofwel a) vancomycine/ceftriaxon (n=43) of b) cefazoline (n=45) te ontvangen. - Pancreastransplantatiepatiënten (n=24, waarvan 12 pancreas-niertransplantatiepatiënten) werden gerandomiseerd om ofwel a) vancomycine/gentamicine (n=12) of b) cefazoline/gentamicine (n=12) te ontvangen. - Immunosuppressieve therapie bestond uit cyclosporine, cortocosteroïden en azathiopurine. - Ontlastingmonsters of rectale uitstrijkjes werden verkregen voor kweek voor enterokokken binnen 24 uur na transplantatie en wekelijks tijdens ziekenhuisopname. - Er was geen verband tussen nieuwe VRE-detectie en vancomycinegebruik voor profylactische of therapeutische doeleinden. - In de gehele studiepopulatie hadden 44 patiënten (39%) ten minste één postoperatieve infectie. Er waren in totaal 68 infecties bij deze 44 patiënten (33 UWI's, 22 chirurgische infecties, vijf infecties met <i>Clostridium difficile</i>, vier bacteremieën, drie pneumonieën en één katheterinfectie). - Pancreastransplantatiepatiënten die geen vancomycineprofylaxe kregen, hadden een significant langere initiële ziekenhuisopname ($p=0,03$); de verschillen waren echter niet statistisch significant wanneer de totale opnameduur binnen de eerste 90 dagen van de transplantatie werd vergeleken. (In het artikel is niet genoemd of het de pancreas-niertransplantatiepatiënten betreft) Opmerkingen auteurs - Gezien de kleine sample size is het mogelijk dat dit een toevallige associatie vertegenwoordigt die niet klinisch significant is. Desalniettemin kunnen we de mogelijkheid niet uitsluiten dat profylactische antibiotica-selectie een impact heeft op de uitkomst van de patiënt. Opmerkingen SHB - De dosering van vancomycine is onbekend. - De behandeling met vancomycine is van korte duur (48uur na transplantatie). - Er werden geen bijwerkingen vermeld bij de behandeling van transplantatiepatiënten met vancomycine.
Kwan LP et al. Acute kidney injury in a renal transplant recipient due to concomitant use of vancomycin and foscarnet. <i>Nephrology (Carlton)</i>. 2017;22(10):821-822. Case-report	Resultaten Een case-report van een 37-jarige man die een niertransplantatie onderging. - Immunosuppressieve behandeling bestond uit: prednisolon, tacrolimus en mycophenolaat mofetil. De patiënt kreeg ook profylactisch valganciclovir. - Zes maanden na transplantatie ontwikkelde de patiënt een infectie met het cytomegalovirus (CMV) die niet reageerde op ganciclovir, intraveneuze immunoglobuline en verlaging van de dosis mycophenolaat. Foscarnet is gestart. Hierbij bleef de nierfunctie stabiel. - Vervolgens ontwikkelde hij een infectie op de infuusplaats, waardoor MRSA groeide. De behandeling met vancomycine werd toegevoegd.

	• De dosering van beide geneesmiddelen werd aangepast op basis van de creatinineklaring. • Vier dagen later nam zijn serumcreatininespiegel toe van 170 µmol/ml tot 520 µmol/ml. De dalspiegel van vancomycine was verhoogd met 33 mg/l, terwijl de dalspiegel van tacrolimus stabiel bleef op 8 ng/ml. Vancomycine en foscarnet werden stopgezet. • Serumcreatinine was 4 dagen later op 700 µmol/l en keerde na 3 weken terug naar de uitgangswaarde. Opmerkingen auteurs • Vancomycine-nefrotoxiciteit is gemeld bij 5-36% van de behandelde patiënten. • Dierstudies suggereerden dat vancomycine de mitochondriale functie verandert, wat leidt tot energieafhankelijke disfunctie van proximale tubuluscellen. • Foscarnet-nefrotoxiciteit is het gevolg van acute tubulaire necrose, die dosis- en tijdsafhankelijk is, en komt voor bij 20-60% van de behandelde patiënten. • Het niertransplantaat is zeer gevoelig voor nefrotoxiciteit door o.a. het nefrotoxische effect van calcineurineremmers. Opmerkingen SHB • De nierfunctie nam af na 4 dagen vancomycine toegediend te hebben. • Nefrotoxiciteit kan het gevolg zijn van meerdere nefrotoxische middelen (foscarnet, tacrolimus) die gebruikt worden na transplantatie.
--	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Richtlijn Levertransplantatie - Postoperatieve behandeling op de Intensive Care. (september 2020). Beschikbaar via: https://icv- erasmusmc.nl/protocol/lev ertransplantatie/	Infectie: ... • Indien er verdenking is op een infectie, dient laagdrempelig vancomycine toegevoegd te worden.
Therapeutic Drug Monitoring – Vancomycine. (15-2- 2018). Beschikbaar via: https://tdm- monografie.org/monografie /Vancomycine	De intraveneuze toepassing van vancomycine wordt al decennia begeleid met bloedspiegels. TDM van vancomycine heeft altijd veel discussie opgeroepen [4-7], omdat onvoldoende duidelijk was of dit bijdroeg aan betere effectiviteit of verminderde toxiciteit van het middel.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Vancomycine (Hikma). 12-04-2021.*	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik <u>Nefrotoxiciteit</u> Vancomycine moet met zorg worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie, waaronder anurie, omdat de mogelijkheid om toxische effecten te ontwikkelen veel groter is in aanwezigheid van aanhoudende hoge bloedconcentraties. Het risico van toxiciteit is verhoogd bij hoge bloedconcentraties of aanhoudende therapie. Regelmatige controle van de bloedspiegels van vancomycine is geïndiceerd bij een therapie met hoge doses en bij gebruik gedurende een langdurige periode, in het bijzonder bij patiënten met nierdisfunctie of een verminderd hoorvermogen en tevens bij gelijktijdige toediening van nefrotoxische respectievelijk ototoxische stoffen (zie rubrieken 4.2 en 4.5). 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie <u>Andere potentieel nefrotoxische of ototoxische medicatie</u> Gelijktijdige of opeenvolgende toediening van vancomycine met andere potentieel neurotoxische of/en nefrotoxische werkzame stoffen, met name gentamicine, amfotericine B, streptomycine, neomycine, kanamycine, amikacine, tobramycine, viomycine, bacitracine, polymyxine B, colistine, cisplatine en piperacilline/tazobactam kan de nefrotoxiciteit en/of ototoxiciteit van vancomycine versterken en vereist derhalve zorgvuldige controle van de patiënt (zie rubriek 4.4). Vanwege de synergetische werking (bijvoorbeeld met gentamicine) moet de maximale vancomycinedosis in deze gevallen tot 500 mg elke 8 uur worden beperkt.
SPC Vancocin (capsules, 10-08-2018).	5.2 Farmacokinetische eigenschappen <u>Absorptie</u> Vancomycine wordt na orale toediening gewoonlijk niet geabsorbeerd in het bloed. De absorptie kan echter worden verbeterd bij patiënten met inflammatoire aandoeningen van het darmslijmvlies of met door Clostridium difficile geïnduceerde pseudomembraneuze colitis. Dit kan leiden tot accumulatie van vancomycine bij patiënten met een gelijktijdig bestaande nierfunctievermindering.

* De weergegeven informatie is gelijk voor ook het volgende product: SPC Vancomycine aurobindo (27-01-2021).

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Nee	07-04-2022