

SUIVI PHARMACOCINÉTIQUE DE LA VANCOMYCINE

POPULATION ADULTE

APPROCHE PROPOSÉE SELON

Therapeutic monitoring of vancomycin: A revised consensus guideline and review of 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

Guide élaboré par les pharmaciens en antibiogouvernance du CIUSSS de l'Estrie-CHUS, installations Hôpital Fleurimont et Hôtel-Dieu

Guide révisé par le comité d'antibiogouvernance du CIUSSS de l'Estrie-CHUS

Janvier 2020

Mise à jour : Juillet 2020

TABLE DES MATIÈRES

PRINCIPES GÉNÉRAUX	4
COUVERTURE BACTÉRIENNE	5
DOSES DE CHARGE	9
POPULATIONS SPÉCIALES.....	10
OBÉSITÉ	100
HÉMODIALYSE CHRONIQUE (3 FOIS/SEMAINE)	100
HÉMOFILTRATION (CVVH)	122
PERFUSION CONTINUE	13
ANNEXE – ESTIMATION DE LA DOSE INITIALE	14
ANNEXE – SUIVI PHARMACOCINÉTIQUE AVEC DEUX MESURES DE CONCENTRATIONS SÉRIQUES (PIC ET CREUX)	15
ANNEXE – SUIVI PHARMACOCINÉTIQUE AVEC UNE MESURE DE CONCENTRATIONS SÉRIQUES (CREUX).....	16

PRINCIPES GÉNÉRAUX

En l'absence de la disponibilité d'un logiciel permettant le suivi des concentrations sériques de la vancomycine selon l'approche bayésienne (approche probabiliste informatisée), nous utiliserons une approche pharmacocinétique avec la réalisation d'un creux ou de deux mesures (pic et creux) des concentrations sériques de vancomycine pour les patients hospitalisés. Ces résultats de dosage nous permettront d'estimer l'ASC_{24h} (aire sous la courbe à 24h).

Il est à noter que l'estimation de la clairance de la vancomycine est surestimée de 40 à 50 % en utilisation les formules pharmacocinétiques comparativement aux logiciels qui utilisent une approche bayésienne.

Selon la comparaison des deux méthodes de suivi effectuées par les pharmaciens en antibiogouvernance du CIUSSS de l'Estrie-CHUS, installations Hôpital Fleurimont et Hôtel-Dieu, l'utilisation de <https://www.vancopk.com> est adéquate, surtout lorsque des mesures de concentrations sériques sont disponibles.

POUR LA COUVERTURE

- Des infections présumées ou confirmées à SARM (peu importe le foyer)
- Des infections sévères (sepsis, pneumonie sévère, infection SNC, ostéomyélite, endocardite, etc.) traitées avec de la vancomycine, peu importe la bactérie en cause ou suspectée

1. Pour le calcul de la dose de charge (si désirée), se référer à la section suivante.
2. Pour l'estimation de la dose initiale, viser des concentrations sériques au creux entre 15-20 mg/L (Voir Annexe)
 - a. Le risque d'IRA semble être relié aux valeurs de concentrations sériques au creux.
3. Calculer la demi-vie ($T_{1/2}$) pour estimer quand les concentrations sériques de vancomycine à l'état d'équilibre seront atteintes.

$$K_e = 0.00083 \times (\text{Clcr} + 0.0044)$$

$$T_{1/2} = 0.693 / K_e$$

$$\text{Atteinte des concentrations à l'équilibre} : 5 \times T_{1/2}$$

4. Pour le calcul de la clairance à la créatinine (Clcr), le calculateur suggère d'utiliser la formule de Cockcroft-Gault, en utilisant un poids de dosage pour les patients dont le poids réel est supérieur de 10 % de leur poids idéal.

Poids idéal (kg)

$$\text{Homme} : 50 \text{ kg} + 2,3 \left(\frac{\text{taille en cm} - 152}{2,54} \right)$$

$$\text{Femme} : 45,5 \text{ kg} + 2,3 \left(\frac{\text{taille en cm} - 152}{2,54} \right)$$

$$\text{Poids de dosage (kg)} = \text{poids idéal} + 0,4 (\text{poids réel} - \text{poids idéal})$$

Pour les patients de très faible poids ou très âgé, l'utilisation de la formule de Cockcroft-Gault risque d'introduire un biais dans l'estimation de la Clcr. Une comparaison de la valeur de Clcr obtenue avec le DFG ajusté selon la surface corporelle du patient peut être faite. Le jugement clinique est nécessaire dans ces situations.

Les patients avec une faible masse musculaire (tel que les patients alités) ont souvent des créatinines sériques artificiellement basses. Un jugement clinique est nécessaire dans ces situations, afin de bien estimer la clairance rénale du patient.

5. Effectuer le suivi pharmacocinétique par la mesure de **deux** concentrations sériques à l'état d'équilibre

- a. 1 heure post fin d'infusion (pic)
- b. Juste avant la dose suivante (creux)

L'estimation de l'ASC_{24h} sera plus précise en utilisant les mesures de concentrations sériques au pic et creux, comparativement à une mesure unique au creux. Cette affirmation est particulièrement vraie chez les patients obèses (IMC ≥ 30).

6. Pour les patients en état critique ou avec fonction rénale instable (IRA), il peut être pertinent de ne pas attendre l'atteinte des concentrations de vancomycine à l'état d'équilibre pour effectuer les dosages, surtout si une accumulation de la molécule est suspectée.

L'estimation de l'ASC_{24h} sera fiable si la fonction rénale du patient est stable. Le suivi de la vancomycine chez les patients en insuffisance rénale aigüe devrait être assuré par des mesures ponctuelles de concentrations. Un ajustement de la dose selon les concentrations sériques au creux devra être fait.

7. Viser un ratio ASC_{24h}/CMI entre 400-600 (Voir Annexe)

- a. L'effet bactéricide est atteint lorsque l'ASC_{24h}/CMI est ≥ 400
- b. L'efficacité de la vancomycine est reliée à l'atteinte d'une ASC_{24h} adéquate
- c. Cette cible sera difficile à atteindre dès que la CMI du SARM sera supérieure à 1 mg/L
- d. En absence de valeur de CMI, assumer une valeur empirique de 1 mg/L

Dans un contexte de soins critiques, il est suggéré dans les lignes directrices d'utiliser la microdilution pour estimer la CMI (méthode de référence). L'utilisation du Etest^{MD} est adéquate, mais peut surestimer la CMI. Ces deux méthodes identifient toutefois avec plus de précision les souches de SARM pour lesquelles la CMI est de 2 mg/L.

Méthode utilisée au CHUS pour établir la CMI : Etest^{MD}

8. Fréquence du suivi pharmacocinétique :

- a. **Minimalement une fois par semaine pour les patients ayant une fonction rénale et un état hémodynamique stables qui reçoivent plus de 3 jours de traitement**
- b. **Fréquence plus élevée si :**
 - i. **Dose élevée de vancomycine**
 - ii. **Patient à risque de néphrotoxicité (agents néphrotoxiques ou association avec pipéracilline/tazobactam)**
 - iii. **Instabilité hémodynamique**
 - iv. **Fonction rénale instable**

POUR LA COUVERTURE

- De l'entérocoque et des staphylocoques à coagulase négative (ex. : *S. epidermidis*)
1. Privilégier un ajustement des doses de vancomycine selon le paramètre d'ASC_{24h}/CMI pour tous les traitements de vancomycine, compte tenu de l'avantage au niveau de la néphrotoxicité et ce, malgré le peu de données cliniques supportant une cible ASC_{24h} /CMI pour les indications autre que les infections à SARM.
 2. Pour ces indications, il apparaît toutefois raisonnable d'estimer le ratio ASC_{24h}/CMI à l'aide d'un seul prélèvement au creux des concentrations sériques.
 3. Pour l'estimation de la dose initiale, viser des concentrations sériques au creux entre 10-15 mg/L (Voir Annexe)
 4. Viser une ASC_{24h} /CMI de 400 (Voir Annexe)
 - a. Assumer une CMI empirique à 1 mg/L
 - b. Une cible ASC_{24h} /CMI supérieure à 400 pourrait être visée si infection sévère

DOSES DE CHARGE

Les doses de charge sont suggérées si :

- Infections sévères (sepsis, méningite, bactériémie, endocardite, pneumonie, ostéomyélite)
- Patients instables
- Patients sous dialyse ou thérapie de remplacement rénal
- Patient recevant une perfusion continue de vancomycine

Les doses de charge devront être adaptées selon l'IMC du patient

1. Le volume de distribution (Vd) des patients obèses n'augmente pas de façon proportionnelle avec le poids
2. IMC < 30 : 25-30 mg/kg poids réel, avec une dose max de 3000 mg
3. IMC ≥ 30 : 20-25 mg/kg poids réel, avec une dose max de 3000 mg

POPULATIONS SPÉCIALES

OBÉSITÉ

Les doses de charge devront être adaptées selon l'IMC du patient

- a. Le Vd des patients obèses n'augmente pas de façon proportionnelle avec le poids
- b. IMC \geq 30 : 20-25 mg/kg poids réel, avec une dose max de 3000 mg

Des doses d'entretien de 4500 mg/jour et moins seront suffisantes pour la majorité des patients, car la Cl de la molécule dépasse rarement 9 L/h.

HÉMODIALYSE CHRONIQUE (3 FOIS/SEMAINE)

La mesure des concentrations sériques en pré-dialyse est suggérée

- Les mesures des concentrations sériques de vancomycine ne devraient pas être faites dans les 2 heures suivant la fin d'un traitement d'hémodialyse, afin d'éviter les rebonds dans les concentrations sériques suite à la redistribution de la molécule.

Une dose de charge doit être administrée chez les patients hémodialysés, en se basant sur le *poids réel* du patient.

- La vancomycine est hydrosoluble. Le poids réel du patient doit être utilisé, même si ce dernier est en surcharge volémique.

La vancomycine est partiellement dialysable (20-40%) avec les membranes haute perméabilité, qui sont utilisées au CHUS.

- La dose de vancomycine devrait être donnée en post hémodialyse. Si la dose est donnée avant la fin de la dialyse, une dose plus élevée devrait être utilisée.
 - o En pratique pour les patients hospitalisés (CHUS) : dose toujours donnée en fin de dialyse.
 - o En pratique pour les patients ambulants (CHUS) : dose peut être donnée de 15-30 minutes avant la fin de la dialyse, afin d'accommoder le transporteur.

Recommandation pour les doses de charge de vancomycine Patient hémodialysé (3 fois/semaine)		
Moment de l'infusion	Perméabilité de la membrane	Dose de charge
Après la fin de la dialyse	Faible	25 mg/kg
Après la fin de la dialyse	Élevée	25 mg/kg
Pendant la dialyse	Faible	30 mg/kg
Pendant la dialyse	Élevée	35 mg/kg

Par la suite, les doses de maintien de vancomycine devraient être données après chaque séance de dialyse.

Une dose majorée de 25% devrait être administrée après la 3^e séance de dialyse, pour assurer des concentrations suffisantes pour une durée de 3 jours (du vendredi au lundi par exemple)

Recommandation pour les doses de maintien de vancomycine Patient hémodialysé (3 fois/semaine)		
Moment de l'infusion	Perméabilité de la membrane	Dose de maintien
Après la fin de la dialyse	Faible	7.5 mg/kg
Après la fin de la dialyse	Élevée	10 mg/kg
Pendant la dialyse	Faible	7.5-10 mg/kg
Pendant la dialyse	Élevée	10-15 mg/kg

HÉMOFILTRATION (CVVH)

La vancomycine est éliminée par la membrane utilisée en hémofiltration. La clairance de la vancomycine est donc corrélée au débit d'ultrafiltration/hémodialyse.

Une dose de charge devrait être utilisée

- 20-25 mg/kg de poids réel, avec une dose maximale de 3000 mg

Selon les lignes directives, la dose d'entretien peut initialement être donnée q12h.

- Par contre, en pratique, une fréquence d'administration q24h est souvent adéquate.
- La fréquence d'administration devra être ajustée à la baisse selon :
 - Les résultats de dosages des concentrations sériques de vancomycine
 - La diminution de la surcharge volémique (diminution du Vd)

PERFUSION CONTINUE (SECTION À COMPLÉTER)

Dose de charge de 15-20 mg/kg de poids réel, avec une dose max de 3000 mg

Perfusion de 30-40 mg/kg/jour (ad 60 mg/kg/jour) pour atteindre des concentrations à l'état d'équilibre de 20-25 mg/L

- Des concentrations de 20-25 mg/L correspondent à une ASC_{24h} de 480-600 pour une CMI de 1 mg/L.

Le risque de néphrotoxicité semble être similaire ou inférieur avec la perfusion continue qu'avec les doses intermittentes.

Une concentration maximale de vancomycine de 10 mg/ml peut être utilisée par voie centrale seulement.

ANNEXE – ESTIMATION DE LA DOSE INITIALE

<https://www.vancopk.com>

1. Remplir la section Patient Data
 - Les unités peuvent être modifiées à l'aide des menus déroulants
2. Dans la section Settings
 - a. Sélectionner dans le menu déroulant la cible des concentrations sériques au creux souhaitées selon l'indication de traitement
 - b. Pour l'estimation de la dose initiale, laisser la CMI à « Empiric ou 1 mg/L »
 - c. Cocher « On » pour IDMS Scr. Les valeurs de créatinine sérique mesurées en biochimie sont converties pour refléter la méthode standardisée IDMS.

The screenshot shows the 'Vancomycin Calculator' interface. It is divided into two main sections: 'Patient Data' and 'Settings'.

Patient Data:

Age	55	years
SCr	75.00	µmol/L
Height	170	cm
Body weight	80	kg
Gender	<input checked="" type="radio"/> Male <input type="radio"/> Female	

Settings:

Infusion rate	1000	mg/hr
Goal trough range	15-20	mcg/mL
S. aureus MIC	Empiric or 1 mg/L	
Ampulation	None	
IDMS Scr	<input checked="" type="radio"/> On <input type="radio"/> Off	
Slope	1.065	
Y-Intercept	0.067	

Buttons: Save Settings, Reset Settings

Red arrows point to the units dropdowns for 'mg/hr', 'mcg/mL', and 'Empiric or 1 mg/L', and to the 'IDMS Scr' radio button.

3. Aller dans la section « Initial dosing » et appuyer sur « Calculate »
4. Dans la section « Estimated / Alternative Dose », vous aurez la dose de maintien suggérée, avec les estimations de pic, creux et ASC_{24h} /CMI. La section «Loading dose» permet aussi de tester l'effet de différentes doses de charge.

The screenshot shows the 'Initial Dosing' section of the calculator. It is divided into three main panels: 'Estimated PK Parameters', 'Loading Dose', and 'Estimated/Alternative Dose'.

Estimated PK Parameters:

CrCl	100	mL/min
CL _{Vanco}	4.45	L/hr
V	54	L
K	0.0623	hr ⁻¹
Half-life	8.4	hrs

Loading Dose:

Loading Dose	0	mg
20.0 mcg/mL in		hrs
15.0 mcg/mL in		hrs
10.0 mcg/mL in		hrs
Time from peak to start of the maintenance dose		hrs
Level at start of maintenance dose		mcg/mL

Estimated/Alternative Dose:

Dose	1500	mg
Interval	12	hrs
Peak _{ss}	41.7	mcg/mL
Trough _{ss}	17.5	mcg/mL
AUC ₀₋₂₄ /MIC	675	

Buttons: Calculate, Reset (new patient)

Red arrows point to the 'Initial Dosing' tab, the 'Loading Dose' input field, and the 'Calculate' button.

ANNEXE – SUIVI PHARMACOCINÉTIQUE AVEC DEUX MESURES DE CONCENTRATIONS SÉRIQUES (PIC ET CREUX)

<https://www.vancopk.com>

1. Remplir la section « Patient data » et « Settings », tel que décrit ci-haut.
 - a. Ne pas oublier de modifier votre vitesse de perfusion dans « Settings ».
 - b. Si la CMI de la bactérie est connue, l'inscrire dans « S aureus MIC » à l'aide du menu déroulant.
2. Aller dans la section « Steady-State Peak and Trough »
3. Remplir la section « Patient data » et appuyer sur « Calculate »

Patient Data		
Dose	1500	mg
Interval	12	hrs
Peak	44.3	mcg/mL
Time from start of dose to peak	2.00	hrs
Trough	14.0	mcg/mL
Time from start of dose to trough	11.80	hrs
Time between levels	9.80	hrs

PK Parameters		
K	0.1175	hr ⁻¹
Half-life	5.9	hrs
C _{max}	47.0	mcg/mL
C _{min}	13.7	mcg/mL
V	39	
AUC ₀₋₂₄ /MIC	659	

Estimated/Alternative Dose		
Dose	1000	mg
Interval	8	hrs
Peak _{ss}	40.0	mcg/mL
Trough _{ss}	17.6	mcg/mL
AUC ₀₋₂₄ /MIC	659	

4. Dans la section « PK Parameters », vous aurez l'estimation de l'ASC_{24h}/CMI. Vous pourrez tester des doses alternatives dans la section « Estimated/Alternative Dose » et voir leur impact sur l'ASC_{24h}/CMI et le creux.
5. Les principes de base pour l'ajustement des doses de vancomycine s'appliquent toujours.
 - a. Creux trop élevé : privilégier un ajustement de la fréquence, tout en maintenant un ratio ASC_{24h}/CMI adéquat.
 - b. Creux sous les valeurs visées, mais ratio 24h /CMI adéquat : un ajustement de la dose n'est pas nécessaire, selon l'état clinique du patient.
 - c. Creux et ratio ASC_{24h}/CMI sous les valeurs visées : un ajustement de la fréquence et de la dose seront peut être nécessaires. Faire les estimations dans la section « Estimated/Alternative Dose ».

ANNEXE – SUIVI PHARMACOCINÉTIQUE AVEC UNE MESURE DE CONCENTRATIONS SÉRIQUES (CREUX)

<https://www.vancopk.com>

1. Remplir la section « Patient data » et « Settings », tel que décrit ci-haut.
 - a. Ne pas oublier de modifier votre vitesse de perfusion dans « Settings ».
 - b. Si la CMI de la bactérie est connue, l'inscrire dans « S aureus MIC » à l'aide du menu déroulant.
2. Aller dans la section « Steady-State Trough »
3. Remplir la section « Patient data » et appuyer sur « Calculate »

Patient Data		
Dose	1500	mg
Interval	12	hrs
Peak	44.3	mcg/mL
Time from start of dose to peak	2.00	hrs
Trough	14.0	mcg/mL
Time from start of dose to trough	11.80	hrs
Time between levels	9.80	hrs

PK Parameters		
K	0.1175	hr ⁻¹
Half-life	5.9	hrs
C _{max}	47.0	mcg/mL
C _{min}	13.7	mcg/mL
V	39	
AUC ₀₋₂₄ /MIC	659	

Estimated/Alternative Dose		
Dose	1000	mg
Interval	8	hrs
Peak _{ss}	40.0	mcg/mL
Trough _{ss}	17.6	mcg/mL
AUC ₀₋₂₄ /MIC	659	

4. Dans la section « PK Parameters », vous aurez l'estimation de l'ASC_{24h}/CMI. Vous pourrez tester des doses alternatives dans la section « Estimated/Alternative Dose » et voir leur impact sur l'ASC_{24h}/CMI et le creux.
5. Les principes de base pour l'ajustement des doses de vancomycine s'appliquent toujours.
 - a. Creux trop élevé : privilégier un ajustement de la fréquence, tout en maintenant un ratio ASC_{24h}/CMI adéquat.
 - b. Creux sous les valeurs visées, mais ratio ASC_{24h}/CMI adéquat : un ajustement de la dose n'est pas nécessaire, selon l'état clinique du patient.
 - c. Creux et ratio ASC_{24h}/CMI sous les valeurs visées : un ajustement de la fréquence et de la dose seront peut être nécessaires. Faire les estimations dans la section « Estimated/Alternative Dose ».