

# Teicoplanine – doseringsadvies volwassene (CAM – UMCG)

Versie 2, 15 maart 2018

Glycopeptiden zijn belangrijke reservemiddelen voor de behandeling van infecties met grampositieve micro-organismen.

In bepaalde situaties zou de behandeling met teicoplanine de voorkeur boven vancomycine kunnen hebben. Hierbij is rekening te houden met de verschillen t.o.v. weefselpenetratie en het spectrum; m.n. voor infecties waar coagulase-negatieve stafylokokken belangrijk zijn zoals kunstmateriaal- en lijninfecties (zie onderaan).

Echter, de behandeling van instabiele patiënten en/of ernstige/diepe infecties met teicoplanine vereist voldoende hoge dosering om snel adequate spiegels te bereiken (NVZA monografie Teicoplanine, 2016) en een snelle oplaadkinetiek. Deze doseringsschema's komen niet overeen met de in NL geregistreerde doseringen maar worden internationaal toegepast (Kato H, J Infect Chemother. 2016; Nakamura A, J Infect Chemother. 2015; Nakano T, Int J Clin Pharm. 2016; Matsumoto K, Clin Pharmacol. 2016).

**Voordelen** van teicoplanine ten opzichte van vancomycine kunnen zijn:

- 1) Minder (nefro-) toxiciteit t.o.v. vancomycine; geen correlatie tussen (hoge) spiegels en toxiciteit
- 2) Ook therapeutische effectiviteit bij vancomycine-resistente enterokokken (VRE – *vanB*; **cave:** niet bij *vanA*!) en potentieel lagere selectiedruk
- 3) Betere bereikbaarheid van bepaalde weefsel-compartimenten (**cave:** bepaalde compartimenten zijn slechter bereikbaar dan met vancomycine; zie PK/PD – TDM)

**Nadelen** kunnen zijn:

- 1) Trage oplaadkinetiek en dus langer (potentieel) onvoldoende spiegels; ook met hoog dosis oplaadschema's blijken een groot deel van de patiënten niet voldoende snel adequate spiegels te bereiken. Dit is m.n. belangrijk voor instabiele/septische patiënten – van daar het voorgestelde dosis schema voor intensive care en hematologie patiënten (zie onderaan)
- 2) Selectie van teicoplanine-resistente VRE – *vanB* beschreven onder therapie in individuele patiënten (Holmes NE, J Antimicrob Chemother. 2013; Kawalec M, J Clin Microbiol. 2001; 39:4274-82)
- 3) Niet voor alle micro-organismen (zie epidemiologie) en compartimenten (zie PK/PD – TDM) is voldoende activiteit te verwachten

**Cave:** In het algemeen zijn er minder klinische data over effectiviteit (en ook toxiciteit) voor teicoplanine dan voor vancomycine. In een situatie waar reductie van de selectiedruk noodzakelijk is (b.v. VRE-uitbraak) moet altijd een afweging voor de individuele patiënt plaats vinden of de therapiedoelen haalbaar zijn.

**N.B.:** Bij infecties veroorzaakt door micro-organismen met hogere MIC's (zie epidemiologie) en/of in niet optimaal bereikbare compartimenten alternatieve middelen overwegen (b.v. daptomycine, linezolid). Het is zinvol om de behandeling altijd in overleg met consulenten (MMB, IZ, apotheek) uit te voeren mede omdat er vaak off-label doseringen gehanteerd worden.

<b>Doseringsschema (UMCG algemeen)</b>		
		<b>Opmerking</b>
<b>Dag 1</b>	Gift 1: 0 uur Gift 2: 8 uur Gift 3: 16 uur	3 dd 10 mg/kg (30 mg/kg/d; komt overeen bij 80 kg met 800mg q8 uur)
<b>Dag 2</b>	Dalspiegel (indien niet voor gift 3) Gift 4: 24 uur Gift 5: 36 uur	Dalspiegel, gevolgd door 2 dd 10 mg/kg (20 mg/kg/d; komt overeen bij 80 kg met 800mg q12 uur)
<b>Dag 3</b>	Dalspiegel Gift 6: 48 uur	Dalspiegel, gevolgd door 1 dd 10 mg/kg (10 mg/kg/d; komt overeen bij 80 kg met 800mg q24 uur), of anders o.b.v. de spiegel (n.a.v. doseeradvies ziekenhuisapotheek). Daarna op advies van de ziekenhuisapotheek dalspiegel.
De verwachting is dat met dit schema de meerderheid van de patiënten binnen 24 uur een dalspiegel van minimaal 20 mg/L bereiken. Dit wordt gesteund door retrospectieve data (Kato, J Infect Chemother. 2016).		
<b>Spiegelmeting:</b> Geen bijzondere transportcondities tot 24 uur. Metingen worden alleen overdag uitgevoerd. Spiegelbepaling wordt gedaan m.b.v. Immuno Assay.		

Dit schema is in 2017 geëvalueerd op de ICV. Het blijkt dat zelfs met dit schema onvoldoende snel adequate teicoplanine concentraties worden bereikt. Daarnaast blijkt de voorgestelde standaard onderhoudsdosering vaak te laag om de gewenste spiegel te behouden.

Om die reden wordt, **voorlopig uitsluitend op de ICV en hematologie**, het volgende schema gehanteerd:

<b>Doseringsschema ICV en hematologie (UMCG)</b>		
		<b>Opmerking</b>
<b>Dag 1</b>	Gift 1: 0 uur Gift 2: 6 uur Gift 3: 12 uur Gift 4: 18 uur	4 dd 10 mg/kg (40 mg/kg/dag).
<b>Dag 2</b>	Dalspiegel Voor een spiegel van 20 mg/L: 1 dd 12 mg/kg  Voor een spiegel van 30 mg/L: 2 dd 10 mg/kg	Dalspiegel, gevolgd door 1 dd 12 mg/kg of 2 dd 10 mg/kg (12-20 mg/kg/dag) afhankelijk van de streefwaarde.
De verwachting is dat met dit schema de meerderheid van de patiënten binnen 24 uur een dalspiegel van minimaal 20 mg/L bereiken.		
<b>Spiegelmeting:</b> Geen bijzondere transportcondities tot 24 uur. Metingen worden alleen overdag uitgevoerd. Spiegelbepaling wordt gedaan m.b.v. Immuno Assay.		

### **PK/PD en TDM data:**

Eiwitbinding is rond 90%; Vd: 1.5 x zo hoog als vancomycine;

Vd is verhoogd bij sepsis (Nakano T, Int J Clin Pharm. 2016; Nakamura A, J Infect Chemother. 2015)

Weefselpenetratie (ratio t.o.v. serum):

- Hartspier, longweefsel, bot: zeer goed (ratio >1)
- Peritoneaal vocht: goed (ratio 0.5 - 1)
- Pleuravocht, vetweefsel: slecht (ratio 0.2-0.5)
- CSF: nul (ook bij milde inflammatie weinig van te verwachten).

<b>Streefwaarde dalspiegels (mg/L)</b>			
Deze referentiewaarden zijn gebaseerd op klinische trials waarbij is gecorrigeerd voor de meetmethode.			
Algemeen	Diep focus (b.v. mediastinitis, intra-abdominaal abces, etc.)	≥ 30	Rekening houdend met lagere weefselspiegels t.o.v. serum
Specifiek	Endocarditis	≥ 30	(NVZA monografie Teicoplanine, 2016)
Specifiek	Bot- en gewrichtsinfecties, intensive care en brandwonden patiënten	≥ 20	(NVZA monografie Teicoplanine, 2016)
Specifiek	Gecompliceerde infecties van huid en weke delen, longontsteking en gecompliceerde urineweginfecties	≥ 15	(NVZA monografie Teicoplanine, 2016)

De gemeten spiegels en vervolgens streefwaarden zijn afhankelijk van de gebruikte methode! In het UMCG wordt een immuno-assay gebruikt en streefwaarden zijn daarop aangepast.

Gestratificeerde PK/PD targets voor teicoplanine zijn op dit moment nog onduidelijk en zijn in deze versie van het protocol niet opgenomen. Hier vindt nog nader onderzoek naar plaats om ook voor complexere situaties goed advies te kunnen geven. Bij patiënten met MRSA-infecties (MIC's: ≤ 1.5 mg/L; mediaan 0.75 mg/L) in goed bereikbare compartimenten blijkt uit retrospectief en in vitro onderzoek een blootstelling (totaal AUC/MIC) van minimaal 610 geassocieerd te zijn met een goede klinische en microbiologische respons (Matsumoto K, Clin Pharmacol 2016; Ramos-Martin V, JAC 2017).

### **Epidemiologie (MIC data):**

ECOFF (epidemiological cut-off van de wild type verdeling; cave: soms zijn er ook hogere MIC's die niet meer wt maar verworven resistentie zijn); zie EUCAST website (<https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Mcidf=mic&NumberIndex=50&Antib=54&Specium=-1>):

WT: ≤ x mg/L (b.v. *E. faecium*: ≤ 2 mg/L)

*E. faecium*: 2 (cave: **verworven resistentie mogelijk**; <https://mic.eucast.org/Eucast2/regShow.jsp?Id=1204>)

*E. faecalis*: 2 (cave: **verworven resistentie mogelijk**; <https://mic.eucast.org/Eucast2/regShow.jsp?Id=1205>)

*Enterococcus* spp.: geen ECOFF (MIC's ≤ 1; <https://mic.eucast.org/Eucast2/regShow.jsp?Id=8146>)

*S. aureus*: 2 (cave: **soms MIC's 4 bij MRSA**; <https://mic.eucast.org/Eucast2/regShow.jsp?Id=1202>; <https://mic.eucast.org/Eucast2/regShow.jsp?Id=20923>; <https://mic.eucast.org/Eucast2/regShow.jsp?Id=20922>)

*Staphylococcus* spp. coagulase negative: geen ECOFF (**MIC's ≤ 16**; <https://mic.eucast.org/Eucast2/regShow.jsp?Id=1206>)

*Staphylococcus* spp. coagulase negative, MRSE: geen ECOFF (**MIC's ≤ 16**; <https://mic.eucast.org/Eucast2/regShow.jsp?Id=20924>)

*Streptococcus* spp. (incl. pneumokokken): 0.5 (MIC's ≤ 1)

Geen data beschikbaar voor *Corynebacterium* spp.; *P. acnes*; ...

## Literatuur:

Holmes NE, Ballard SA, Lam MM, Johnson PD, Grayson ML, Stinear TP, Howden BP. Genomic analysis of teicoplanin resistance emerging during treatment of *vanB* vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections in solid organ transplant recipients including donor-derived cases. J Antimicrob Chemother. 2013; 68:2134-9.

Kawalec M, Gniadkowski M, Kedzierska J, Skotnicki A, Fielt J, Hryniewicz W. Selection of a teicoplanin-resistant *Enterococcus faecium* mutant during an outbreak caused by vancomycin-resistant enterococci with the *vanB* phenotype. J Clin Microbiol. 2001; 39:4274-82.

Kato H, Hamada Y, Hagihara M, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, Yamagishi Y, Matsuura K, Mikamo H. Retrospective study of teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target 15-30 µg/mL serum trough concentration. J Infect Chemother. 2016; 22:308-13.

Matsumoto K, Watanabe E, Kanazawa N, Fukamizu T, Shigemi A, Yokoyama Y, Ikawa K, Morikawa N, Takeda Y. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of teicoplanin in patients with MRSA infections. Clin Pharmacol. 2016; 8:15-8.

Nakamura A, Takasu O, Sakai Y, Sakamoto T, Yamashita N, Mori S, Morita T, Nabeta M, Hirayu N, Yoshiyama N, Moroki M, Tashiro K, Kannae M. Development of a teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target serum concentrations in critically ill patients with severe infections. J Infect Chemother. 2015; 21:449-55.

Nakano T, Nakamura Y, Takata T, Irie K, Sano K, Imakyure O, Mishima K, Futagami K. Change of teicoplanin loading dose requirement for incremental increases of systemic inflammatory response syndrome score in the setting of sepsis. Int J Clin Pharm. 2016; 38:908-14.

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA), Commissie Analyse & Toxicologie: Monografie Teicoplanine therapeutic drug monitoring (2016);

<http://tdm-monografie.org/monografie/teicoplanine>

<http://tdm-monografie.org/Media/Default/images/TDM%20Teicoplanine%20201610.pdf>

Ramos-Martin V, Johnson A, McEntee L, Farrington N, Padmore K, Cojutti P, Pea F, Neely MN Hope WW. Pharmacodynamics of teicoplanin against MRSA. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 3382–3389.

**Cochrane reviews op dit moment niet toegankelijk in NL!**

Martí-Carvajal AJ, Dayer M, Conterno LO, Gonzalez Garay AG, Martí-Amarista CE, Simancas-Racines D. A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 19;4:CD009880.

Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DD, Silva E. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jun 16;(6):CD007022.

Versie 1 van dit ad-hoc document was opgesteld voor de Commissie Antimicrobiële Middelen (CAM) – UMCG door:

Bhanu Sinha (MMB), Wouter Bult (KFF), Prashant Nannan Panday (KFF), Simke Waijer (KFF), Daan Touw (KFF); onder medewerking van: Greetje Kampinga (MMB), Kasper Wilting (MMB).

Revisie op 15-03-2018 door Daan Touw (KFF), Marlous Toren-Wielema (KFF), Bhanu Sinha (MMB).