

Guide clinique destiné aux pharmaciens

Initiation et suivi de la vancomycine par voie parentérale

CISSS de Lanaudière

Mars 2022 (mise à jour 2022/10/03)

TABLE DES MATIÈRES

Abréviations.....	2
Démarche générale pour le suivi pharmacocinétique (PK).....	3
Population générale.....	7
Nomogramme vancomycine (dose de maintien ajustée pour le poids et la fonction rénale).....	8
Obésité (IMC supérieur ou égal à 30 kg/m ²).....	9
Insuffisance rénale aiguë (sans suppléance rénale).....	10
Hémodialyse (HD).....	11
Thérapie de remplacement rénal continu (TRRC) (à compléter).....	12
Vancomycine IV en dialyse péritonéale (DPAC ou DPA).....	13
Vancomycine intrapéritonéale (IP).....	14
Pédiatrie.....	15
Grossesse.....	16
Références.....	17
Annexe.....	20

ABRÉVIATIONS

ASC (ou ASC ₂₄)	Aire sous la courbe d'un médicament; représente l'exposition totale du médicament sur une période de 24 h (unité = mg x h/L)
CMI	Concentration minimale inhibitrice; représente la concentration d'antibiotique requise pour inhiber la croissance bactérienne
C _{pré-HD}	Concentration sérique de vancomycine mesurée juste avant l'hémodialyse (unité : mg/L)
Creux (ou C _{min})	Concentration sérique de vancomycine mesurée juste avant la prochaine dose (unité : mg/L)
DPA	Dialyse péritonéale automatisée
DPAC	Dialyse péritonéale ambulatoire continue
FSC	Formule sanguine complète
HD	Hémodialyse
IMC	Indice de masse musculaire (unité : kg/m ²)
IP	Intrapéritonéal
IRA	Insuffisance rénale aigue : créatinine sérique augmentée de 1,5 fois ou plus <u>ou</u> diminution du DFGe de plus de 25 % <u>et/ou</u> diurèse inférieure à 0,5 mL/kg/h pour 6 à 12 heures (critères RIFLE)
Pic (ou C _{max})	Concentration sérique de vancomycine mesurée 60 minutes suivant la fin de la perfusion de vancomycine (unité : mg/L)
PK	Pharmacocinétique
Ratio ASC/CMI (ou ASC ₂₄ /CMI)	Ratio de l'aire sous la courbe d'un médicament par rapport à la concentration minimale inhibitrice
SARM	Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
SNC	Système nerveux central
TRRC	Thérapie de remplacement rénal continue ⇒ Hémofiltration veno-veineuse continue (CVVH) ⇒ Hémodialyse veno-veineuse continue (CVVHD) ⇒ Hémodiafiltration veno-veineuse continue (CVVHDF)
Vd	Volume de distribution

LÉGENDE :



Option à privilégier (si possible)

Population générale

Population particulière (pédiatrie, obésité, hémodialyse, dialyse péritonéale, grossesse, etc.)

DÉMARCHE GÉNÉRALE POUR LE SUIVI PHARMACOCINÉTIQUE (PK)

Étape 1 : indications de suivi pharmacocinétique

- ▶ Infection sévère à SARM (suspectée ou confirmée)
- ▶ Risque élevé de néphrotoxicité :
 - ⇒ État critique
 - ⇒ Poids augmenté
 - ⇒ Usage concomitant de médicaments néphrotoxiques
- ▶ Fonction rénale instable
- ▶ Traitement prolongé prévu (c.-à-d. plus de 3 à 5 jours)

Dans la majorité des cas, la vancomycine est **cessée** dans les 48-72 heures suivant la prescription.

Prévoir un dosage sérique en présence de l'une ou l'autre des conditions suivantes

Étape 2 : choix du paramètre de suivi PK (voir l'**algorithme** à la page 5)

RATIO ASC/CMI

- ▶ Cible d'efficacité et d'innocuité pour les **infections sévères à SARM**¹
 - ⇒ Viser ASC/CMI 400-600
 - ⇒ Ratio ASC/CMI inférieur à 400 associé à risque augmenté de résistance bactérienne
 - ⇒ Ratio ASC/CMI supérieur à 600 associé à un risque augmenté de néphrotoxicité
- ▶ Atteinte souhaitée du ratio cible 24-48 h suivant le début du traitement
- ▶ CMI fixée empiriquement à 1 mg/L pour le SARM¹
 - ⇒ Dans la majorité des cas, la CMI ne sera pas déterminée, on devra assumer que sa valeur est de 1 mg/L.
- ▶ Considérations pour une CMI différente de 1 mg/L :
 - ⇒ Il existe une importante marge d'erreur selon la technique utilisée pour mesurer la CMI; le résultat obtenu peut alors être faussé.
 - ⇒ Une **CMI inférieure à 1 mg/L** nécessite quand même l'atteinte d'un ratio d'ASC/CMI supérieur à 400.
 - ⇒ Une **CMI supérieure à 1 mg/L** n'est pas forcément un signe prédicteur d'échec au traitement.
 - Le choix du traitement antibiotique doit être basé sur la réponse clinique.
 - Il n'est généralement pas recommandé de changer d'agent empirique sur la base de la CMI seule (à moins d'un échec au traitement initial).
 - ⇒ L'avis du microbiologiste-infectiologue serait pertinent selon le cas (surtout si CMI supérieure ou égale à 2)

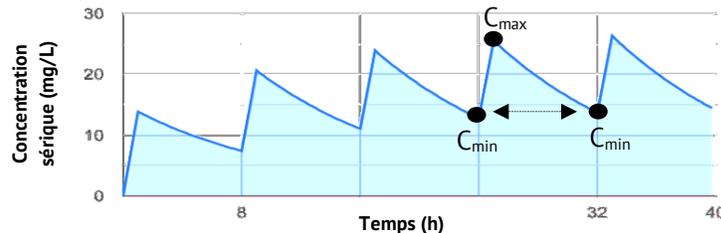
SUIVI DES CREUX

- ▶ Cible d'efficacité et d'innocuité pour les **infections non sévères** ou en présence d'une **exclusion** au suivi de l'ASC/CMI
- ▶ N'est plus recommandé de routine étant donné le risque de néphrotoxicité augmenté associé à l'atteinte de creux visés entre 15 et 20 mg/L (comparativement à l'atteinte de l'ASC/CMI de 400-600). À noter qu'aucune étude n'a comparé une cible d'ASC/CMI de 400-600 à l'atteinte d'un creux inférieur à 15 mg/L.
- ▶ Creux visés variables selon le type d'infection (voir l'**algorithme** à la page 5)
- ▶ Considérations pour le suivi des creux :
 - ⇒ Si la différence entre le creux mesuré et le creux prédit (à partir des équations PK ou par le modèle bayésien) est inférieure à 25 %, tout porte à croire que l'ASC sera dans la cible souhaitée. Le creux devient, en quelque sorte, un substitut de l'ASC.
 - ⇒ Si cette stratégie est employée, il est recommandé au clinicien de s'informer davantage sur les limites de cette méthode.

1. Cibles pharmacocinétiques étudiées dans les infections sévères à SARM (extrapolation aux autres pathogènes acceptable en pratique afin de diminuer la néphrotoxicité associée à la vancomycine) Exemples d'infections sévères : bactériémie, endocardite, méningite, ostéomyélite, pneumonie, sepsis, etc.

Étape 3 : dosages sériques et suivis (voir le tableau à la page 6)

- ▶ Moment de prélèvement des dosages sériques :
 - ⇒ Pic (C_{max}) : 1 h après la fin de la perfusion
 - ⇒ Creux (C_{min}) : à la toute fin de l'intervalle thérapeutique, juste avant la dose
 - ⇒ Au minimum, une $T_{1/2}$ doit s'être écoulée entre la mesure du pic et du creux afin de permettre une meilleure estimation de la constante d'élimination et donc de la clairance de la vancomycine propre au patient.
- ▶ Dosage combiné (pic et creux) :
 - ⇒ En pratique, **si l'état d'équilibre est atteint**, il est possible d'appliquer le principe de superposition pour procéder aux dosages du pic et du creux sur deux pentes différentes (voir graphique ci-dessous).



- ▶ Fréquence du suivi des dosages proposée (une fois la cible atteinte):
 - ⇒ 1 fois/semaine (patients hémodynamiquement stables)
 - ⇒ 1 fois/jour ou selon jugement du pharmacien (patients hémodynamiquement instables)

Étape 4 : calcul de l'ASC/CMI si applicable (voir l'annexe pour guide d'utilisation des logiciels)

MÉTHODE #1 : LOGICIEL BAYÉSIEN

- ▶ Méthode à préférer selon les lignes directrices
- ▶ Atteinte de l'état d'équilibre **non nécessaire** pour le dosage (bien que possible)
- ▶ Dosage(s) sérique(s) :
 - ⇒ **Dosage sérique précoce** à prélever **après 1 seule dose** (même si la 1^{ère} dose est une dose de charge) :
 - Creux seulement¹ (c.-à-d. creux avant la 2^e dose) ou
 - Pic et creux sur la même pente (c.-à-d. pic après la 1^{ère} dose et creux avant la 2^e dose)
Au minimum, une $T_{1/2}$ doit s'être écoulée entre la mesure du pic et du creux. La $T_{1/2}$ prédite par le logiciel bayésien peut être utilisée comme référence.
 - ⇒ **Dosage sérique à l'équilibre**² à prélever **après 3 doses de maintien identiques ou plus** :
 - Creux seulement¹ (ex. creux avant la 4^e dose de maintien) ou
 - Pic et creux sur une pente différente (ex. creux avant et pic après la 4^e dose de maintien)
- ▶ Dosage(s) sérique(s) obtenu(s) à intégrer dans le logiciel bayésien (ex. **ClinCalc Vancomycin Calculator**³)
- ▶ Choisir le régime posologique générant un ASC/CMI de 400 à 600 et, idéalement, un creux 10-15 mg/L

MÉTHODE #2 : ÉQUATIONS/CALCULATEUR DE PHARMACOCINÉTIQUE (PK) DE PREMIER ORDRE

- ▶ Atteinte de l'état d'équilibre **nécessaire** (c.-à-d. après 5-7 $T_{1/2}$) **si dosage non fait après la 1^{ère} dose**
- ▶ Dosage(s) sérique(s) :
 - ⇒ **Dosage sérique précoce** à prélever **après 1 seule dose** (même si la 1^{ère} dose est une dose de charge) :
 - Pic et creux sur la même pente (c.-à-d. pic après la 1^{ère} dose et creux avant la 2^e dose)
Au minimum, une $T_{1/2}$ doit s'être écoulée entre la mesure du pic et du creux. La $T_{1/2}$ prédite par le logiciel PK/bayésien peut être utilisée comme référence.
 - ⇒ **Dosage sérique à l'équilibre**² à prélever **après 3 doses de maintien identiques ou plus** :
 - Pic et creux sur une pente différente (ex. creux avant et pic après la 4^e dose de maintien)
- ▶ Dosages sériques obtenus à intégrer dans le calculateur pharmacocinétique (ex. **Vanco PK**)
- ▶ Choisir le régime posologique générant un ASC/CMI de 400 à 600 et, idéalement, un creux 10-15 mg/L

1. Les données probantes suggèrent que le dosage unique du creux serait suffisant pour utiliser la méthode bayésienne. Le dosage du pic et du creux rend toutefois le calcul plus précis.

2. L'état d'équilibre est atteint après 5 à 7 $T_{1/2}$ ce qui correspond généralement à la 4^e dose de maintien (peut être atteint plus tardivement, par exemple si la fonction rénale altérée).

3. Le logiciel ClinCalc Vancomycin Calculator (version beta) *intègre* certains principes bayésiens pour le dosage empirique et l'ajustement de dose lorsqu'un seul dosage est fait. À noter que les logiciels bayésiens ont des modes de fonctionnement différents les uns des autres. Leur exactitude et précision peuvent varier donc grandement. D'autres logiciels disponibles sont payants ou nécessitent un téléchargement : BestDose, APK (Rx Kinetics), DoseMe, InsightRx, Precise PK

Algorithme décisionnel : choix du paramètre de suivi pharmacocinétique

INDICATIONS pour le suivi de l'ASC/CMI :

Infections sévères à SARM (extrapolation aux autres pathogènes acceptable en pratique) (liste non-exhaustive)

- ✓ Bactériémie
- ✓ Endocardite
- ✓ Méningite/infections SNC
- ✓ Ostéomyélite
- ✓ Pneumonie
- ✓ Sepsis

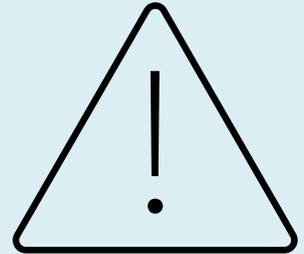
Y a-t-il présence d'un CRITÈRE D'EXCLUSION pour le suivi de l'ASC/CMI ?

Infection non sévère (liste non-exhaustive)

- × Infection de la peau et des tissus mous (sans bactériémie associée)
- × Infection urinaire (sans bactériémie associée)

OU 1 critère parmi les suivants :

- × Grossesse
- × Hémodialyse intermittente
- × Dialyse péritonéale
- × Insuffisance rénale aigue ou oligurie (sauf si TRRC¹ initiée)
- × Instabilité hémodynamique²



Suivi ASC/CMI (400-600)

Non

Oui

Suivi des creux

Suivi de l'ASC/CMI recommandé même dans les situations suivantes :

- ✓ Obésité (IMC supérieur ou égal à 30 kg/m²)
- ✓ IRC (sauf si HD/DPAC/DPA)
- ✓ TRRC¹
- ✓ Virage antibiotique à domicile

Situations particulières :

- ✓ Pédiatrie : viser **ASC/CMI 400-500**
- ✓ Infection SNC : viser **ASC/CMI 500-600**

Calcul de l'ASC/CMI via logiciel bayésien ou calculateur pharmacocinétique

Infections non sévères :
Creux visé de 10-15 mg/L

Infections sévères :
Creux visé de 15-20 mg/L

1. La clairance de la vancomycine des usagers sous TRRC est constante tant que la TRRC n'est pas interrompue et tant que le filtre ne coagule pas. Le suivi de l'ASC/CMI est donc recommandé.

2. L'instabilité hémodynamique se définit comme un état d'hypotension, d'hypoperfusion ou de choc nécessitant un support de crystalloïdes ou de vasopresseurs.

Tableau : choix du moment de dosage sérique

* Il faut d'abord s'assurer qu'un dosage sérique est indiqué (voir les indications de suivi pharmacocinétique à la page 3) *

Caractéristiques du patient 	Moment du dosage sérique 
▶ Fréquence d'administration de moins de 24 h (ex. q8 ou q12 h)	Dosage(s) à l'équilibre (1 ou 2 points): ⇒ Creux avant la 4 ^e dose de maintien <u>ou</u> ⇒ Creux avant et pic après la 4 ^e dose de maintien
▶ État hypermétabolique (fibrose kystique, grand brûlés, etc.) ▶ Fréquence d'administration de 24 heures ou plus ▶ Usage concomitant de médicaments néphrotoxiques	Dosage précoce (1 ou 2 points): ⇒ Creux avant la 2 ^e dose, même si la 1 ^{ère} dose est une dose de charge <u>ou</u> ⇒ Pic après la 1 ^{ère} dose et creux avant la 2 ^e dose, même si la 1 ^{ère} dose est une dose de charge Dans un 2 ^e temps, il faudra faire un nouveau dosage, mais à l'équilibre cette fois-ci (1 ou 2 points): ⇒ Creux avant la 4 ^e dose de maintien <u>ou</u> ⇒ Creux avant et pic après la 4 ^e dose de maintien
▶ Obésité (IMC supérieur ou égal à 30 kg/m ²)	Dosages précoces (2 points de préférence) ¹ : ⇒ Pic après la 1 ^{ère} dose et creux avant la 2 ^e dose, même si la 1 ^{ère} dose est une dose de charge (si impossible, creux seulement avant la 2 ^e dose) Dans un 2 ^e temps, il faudra faire un nouveau dosage, mais à l'équilibre cette fois-ci (1 ou 2 points): ⇒ Creux avant la 4 ^e dose de maintien <u>ou</u> ⇒ Creux avant et pic après la 4 ^e dose de maintien
▶ Hémodialyse intermittente	Creux avant la prochaine dialyse
▶ Dialyse péritonéale	DPAC : dosage sérique aléatoire 48-72 heures après la dose de charge DPA : dosage sérique aléatoire 24 heures après la dose de charge
▶ Insuffisance rénale aiguë ou oligurie (sauf si TRRC)	Dosage aléatoire 24 heures après la dose initiale
▶ Instabilité hémodynamique ²	Dosage aléatoire 24 heures après la dose initiale
▶ Pédiatrie	Dosage précoce (2 points requis) : ⇒ Pic après la 1 ^{ère} dose et creux avant la 2 ^e dose, même si la 1 ^{ère} dose est une dose de charge Dans un 2 ^e temps, il faudra faire un nouveau dosage, mais à l'équilibre cette fois-ci (2 points requis) : ⇒ Creux avant et pic après la 4 ^e dose de maintien
▶ Grossesse	Dosage précoce (1 point suffisant) : ⇒ Creux avant la 2 ^e dose, même si la 1 ^{ère} dose est une dose de charge Dans un 2 ^e temps, il faudra faire un nouveau dosage, mais à l'équilibre cette fois-ci (1 point = suffisant) : ⇒ Creux avant la 4 ^e dose de maintien
▶ TRRC	À compléter

N.B. Pour le suivi de l'ASC/CMI, les dosages précoces (non à l'équilibre) permettent de détecter rapidement des régimes thérapeutiques qui risqueraient de générer des concentrations à l'équilibre supra ou sous-thérapeutiques. Par ailleurs, si le paramètre de suivi est le creux, un dosage précoce a principalement pour but de détecter des concentrations supra-thérapeutiques. Un creux inférieur à la cible doit être interprété avec prudence, puisque l'état d'équilibre n'est pas atteint (le dosage sérique pourrait alors continuer d'augmenter).

1. Afin de bien estimer le Vd et la pharmacocinétique d'élimination de la vancomycine chez les patients obèses, il est préférable de faire un dosage sérique avec 2 points. Il est possible de faire le dosage à l'équilibre subséquent à partir d'un creux seulement.
 2. L'instabilité hémodynamique se définit comme un état d'hypotension, d'hypoperfusion ou de choc nécessitant un support de crystalloïdes ou de vasopresseurs.



Doses initiales

- ▶ Doses calculées selon le **poids réel**
- ▶ Logiciel bayésien, calculateurs PK et nomogramme (voir à la page 8) peuvent aider au choix des doses initiales

DOSE DE CHARGE

- ▶ La dose de charge permet l'atteinte de concentrations sériques visées plus rapidement sans toutefois accélérer l'atteinte de l'état d'équilibre.
- ▶ Indiquée dans les situations suivantes :
 - ⇒ Bactériémie suspectée ou documentée à SARM
 - ⇒ Fasciite nécrosante
 - ⇒ Insuffisance rénale chronique, thérapie de remplacement rénale ou hémodialyse
 - ⇒ Neutropénie fébrile
 - ⇒ Patients dans un état critique ou séjournant aux soins intensifs
- ▶ Dose usuelle : 20-35 mg/kg (maximum 3000 mg/dose individuelle)
- ▶ Aucun ajustement pour la fonction rénale
 - ⇒ Exception : limiter la dose de charge à 20-25 mg/kg en présence d'IRA (voir page 10)

DOSE DE MAINTIEN

- ▶ Dose usuelle : 15-20 mg/kg q8-12 h en perfusion intermittente (permet généralement l'atteinte d'une ASC/CMI 400-600 si fonction rénale normale)

Dosages sériques

QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE? (voir le tableau à la page 6 pour les particularités)

- ▶ Logiciel bayésien (ex. ClinCalc Vancomycin Calculator)
 - ⇒ Dosage précoce (1 ou 2 points):
 - Creux avant la 2^e dose, même si la 1^{ère} dose est une dose de charge ou
 - Pic après la 1^{ère} dose et creux avant la 2^e dose, même si la 1^{ère} dose est une dose de charge
 - ⇒ Dosage à l'équilibre (1 ou 2 points):
 - Creux avant la 4^e dose de maintien ou
 - Creux avant et pic après la 4^e dose de maintien
- ▶ Méthode PK (ex. VancoPK):
 - ⇒ Dosage précoce (2 points) :
 - Pic et creux sur la même pente (c.-à-d. pic après la 1^{ère} dose et creux avant la 2^e dose)
 - ⇒ Dosage à l'équilibre (2 points) :
 - Creux avant et pic après la 4^e dose de maintien
- ▶ Dosages sériques subséquents :
 - ⇒ Si premier dosage sérique fait avant l'état d'équilibre (c.-à-d. dosage précoce), en refaire un à l'équilibre
 - ⇒ Prévoir les dosages suivants selon la stabilité hémodynamique du patient

Autres suivis

- ▶ Créatinine sérique q1-2 jours en début de traitement, puis 1 fois par semaine lorsque stable
- ▶ Formule sanguine complète (FSC) 1 fois par semaine

NOMOGRAMME VANCOMYCINE (DOSE DE MAINTIEN AJUSTÉE POUR LE POIDS ET LA FONCTION RÉNALE)



		Poids (kg)					
		40-59	60-69	70-79	80-89	90-99	Supérieur à 100
ClCr (mL/min)	Moins de 10	750 mg selon dosage	1000 mg selon dosage	1250 mg selon dosage	1250 mg selon dosage	1500 mg selon dosage	1750 mg selon dosage
	10-19	750 mg q48 h (selon dosage)	1000 mg q48 h (selon dosage)	1250 mg q48 h (selon dosage)	1250 mg q48 h (selon dosage)	1500 mg q48 h (selon dosage)	1750 mg 48 h (selon dosage)
	20-29	750 mg q48 h	1000 mg q48 h	1250 mg q48 h	1250 mg q48 h	1500 mg q48 h	1750 mg 48 h
	30-39	750 mg q24 h	1000 mg q24 h	1250 mg q24 h	1250 mg q24 h	1500 mg q24 h	1750 mg q24 h
	40-49	750 mg q24 h	1000 mg q24 h	1250 mg q24 h	1250 mg q24 h	1500 mg q24 h	1750 mg q24h
	50-59	750 mg q12 h	1000 mg q12 h	1250 mg q12 h	1250 mg q12 h	1500 mg q12 h	1750 mg q12 h
	60-69	750 mg q12 h	1000 mg q12 h	1250 mg q12 h	1250 mg q12 h	1500 mg q12 h	1750 mg q12 h
	70-79	750 mg q12 h	1000 mg q12 h	1250 mg q12 h	1250 mg q12 h	1500 mg q12 h	1750 mg q12 h
	80-89	750 mg q12 h	1000 mg q12 h	1250 mg q12 h	1250 mg q12 h	1500 mg q12 h	1750 mg q12 h
	90-99	750 mg q12h	1000 mg q12 h	1250 mg q12 h	1500 mg q12 h	1500 mg q12 h	1750 mg q12 h
	100 ou plus	750 mg q12h	1000 mg q12 h	1250 mg q12 h	1500 mg q12 h	1500 mg q12 h	1750 mg q12 h

Les doses de maintien et l'intervalle thérapeutique proposés dans ce nomogramme permettent de générer un creux entre 10-15 mg/L.

Les régimes proposés pourraient ne pas convenir lorsque l'atteinte d'un creux plus élevé est nécessaire.



Doses initiales

- ▶ Doses calculées selon le **poids réel**
- ▶ Augmentation non proportionnelle du volume de distribution (Vd) par rapport au poids

DOSE DE CHARGE

- ▶ Dose usuelle : 20-25 mg/kg (maximum 3000 mg/dose individuelle)

DOSE DE MAINTIEN

- ▶ Idem à la population générale
- ▶ Doses inférieures à 4500 mg/jour généralement suffisantes pour l'atteinte d'un ASC/CMI entre 400-600

Dosages sériques

QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?

- ▶ Dosages précoces (2 points de préférence) :
 - ⇒ Pic après la 1^{ère} dose et creux avant la 2^e dose, même si la 1^{ère} dose est une dose de charge (si impossible, creux seulement avant la 2^e dose)
- ▶ Dans un 2^e temps, il faudra faire un nouveau dosage, mais à l'équilibre cette fois-ci (1 ou 2 points):
 - ⇒ Creux avant la 4^e dose de maintien ou
 - ⇒ Creux avant et pic après la 4^e dose de maintien

Autres suivis

- ▶ Créatinine sérique q1-2 jours en début de traitement, puis 1 fois par semaine lorsque stable
- ▶ Formule sanguine complète (FSC) 1 fois par semaine



Généralités

- ▶ Peu de données pour la cible d'ASC/CMI → suivi des creux recommandé
- ▶ Le logiciel bayésien ClinCalc Vancomycin Calculator n'est pas adapté pour cette population

Doses initiales



- ▶ Dose calculée selon le **poids réel** (même si présence de surcharge volémique)
- ▶ Nomogramme peut aider au choix des doses initiales
- ▶ Limiter la dose de charge à 20-25 mg/kg

Dosages sériques



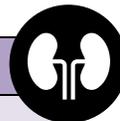
QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?

- ▶ Dosage sérique aléatoire 24 heures après la dose initiale
 - ⇒ Dosage fait sans égard à l'atteinte de l'équilibre afin de détecter rapidement des dosages supratherapeutiques
- ▶ Moment de prélèvement des dosages subséquents à individualiser selon l'évolution de la fonction rénale et du dosage sérique initial

Autres suivis



- ▶ Créatinine sérique die
- ▶ Formule sanguine complète (FSC) 1 fois par semaine



Généralités

- ▶ Peu de données pour la cible d'ASC/CMI → suivi des creux recommandé
 - ⇒ Viser un creux de 15-20 mg/L avant la dialyse devrait permettre d'atteindre un ASC/CMI 400-600
 - ⇒ Le logiciel bayésien ClinCalc Vancomycin Calculator n'est pas adapté pour cette population
 - ⇒ L'onglet « Intermittent Hemodialysis » du calculateur VancoPK peut aider au choix des doses de maintien
- ▶ La vancomycine est éliminée à 25-40 % par la dialyse (variable selon type de filtre, durée et type de dialyse)
- ▶ La vancomycine doit être administrée APRÈS la dialyse
 - ⇒ Ne pas attendre après la dialyse pour administrer une dose si le patient est dans un état critique

Doses initiales



- ▶ Dose calculée selon le poids réel (même si présence de surcharge volémique)

DOSE DE CHARGE ET DE MAINTIEN (SELON LE TYPE DE DIALYSE)

Type de dialyse	Dose de charge	Dose de maintien
Hémodialyse intermittente* ⇒ Administration post-HD	25 mg/kg	10 mg/kg, puis selon dosage
Hémodialyse intermittente* ⇒ Administration per-HD	35 mg/kg	10 à 15 mg/kg, puis selon dosage

* Prévoir une augmentation de la dose de 25% lorsque 3 jours séparent deux séances de dialyse (ex. du vendredi au lundi)

Dosages sériques



- ▶ Creux ($C_{\text{pré-HD}}$) : fait dans les 30 minutes précédant le début de la dialyse
 - ⇒ Il n'est pas recommandé de faire un dosage sérique après la dialyse pour mesurer le creux étant donné la phase de redistribution après la dialyse qui dure 6 heures en moyenne et qui fausserait le résultat du dosage sérique obtenu.
- ▶ Pic (C_{max}) : pas de routine

QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?

- ▶ Dosage sérique initial (à répéter jusqu'à l'atteinte de la cible souhaitée) :
 - ⇒ Creux ($C_{\text{pré-HD}}$) avant la prochaine dialyse
- ▶ Dosages sériques subséquents :
 - ⇒ Creux ($C_{\text{pré-HD}}$) une fois par semaine une fois la cible atteinte et la dose stable (traitement prolongé)

Ajustement posologique selon le résultat du creux



$C_{\text{pré-HD}}$ (mg/L)	Dose à redonner
Inférieur à 10	10 mg/kg post-HD
10-25	5-7,5 mg/kg post-HD
Supérieur à 25	Suspendre la vancomycine

Autres suivis



- ▶ Formule sanguine complète (FSC) 1 fois par semaine



Généralités

- ▶ La vancomycine IV est éliminée par la TRRC.
 - ⇒ La clairance de la vancomycine IV est relativement constante durant tout l'intervalle posologique (tant que le filtre ne coagule pas et que la TRRC n'est pas interrompue).
 - ⇒ La clairance est variable selon la technique d'hémofiltration, le type de filtre utilisé, ainsi que le débit d'hémofiltration.
- ▶ Étant donné, la clairance constante, la cible d'ASC/CMI de 400-600 peut être utilisée pour le suivi pharmacocinétique.
 - ⇒ Le logiciel bayésien ClinCalc Vancomycin Calculator n'est toutefois pas conçu pour les patients sous TRRC

Doses initiales



- ▶ Doses calculées selon le poids réel (même si présence de surcharge volémique)

DOSE DE CHARGE

- ▶ Dose usuelle : 20-25 mg/kg (pour un débit d'ultrafiltration de 20-25 mL/kg/h)

DOSE DE MAINTIEN

- ▶ Dose initiale : 7,5-10 mg/kg IV q12 h (pour un débit d'ultrafiltration de 20-25 mL/kg/h)
 - ⇒ Des doses plus rapprochées peuvent être requises si le débit d'ultrafiltration dépasse 2,5 L/kg/h

Dosages sériques



QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?

- ▶ Dosage à l'équilibre (2 points) :
 - ⇒ Creux avant et pic après la 4^e dose de maintien

Autres suivis





DPAC vs DPA

Dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC)

- ▶ Type de dialyse péritonéale **le plus répandu**
- ▶ Ne nécessite pas de machine pour effectuer les échanges. Une solution de dialysat est perfusée 4 à 5 fois/jour dans la cavité péritonéale. Le dialysat est laissé pendant 4 heures pendant la journée et de 8 à 12 heures la nuit. La solution est drainée manuellement.

Dialyse péritonéale automatisée (DPA)

- ▶ La DPA utilise un dispositif automatisé qui effectue de multiples échanges la nuit, parfois avec un cycle pendant la journée. Il en existe 3 types :
 1. La dialyse péritonéale cyclique continue : un long échange de jour (12 à 15 heures) et 3 à 6 échanges par nuit
 2. La dialyse péritonéale intermittente nocturne : plusieurs échanges de nuit (aucun échange de jour)
 3. La dialyse péritonéale à flux et à reflux : processus automatisé qui remplit et draine le liquide de dialyse mais en retient une proportion déterminée afin que le péritoine ne se vide jamais complètement.

Généralités

- ▶ Très peu de données dans la littérature appuyant l'usage de vancomycine IV en dialyse péritonéale; conduite suggérée basée principalement sur opinion d'experts
- ▶ Peu de données pour la cible d'ASC/CMI → suivi des creux recommandé
- ▶ Le logiciel bayésien ClinCalc Vancomycin Calculator n'est pas adapté pour cette population
- ▶ La clairance plasmatique totale de la vancomycine IV des patients sous dialyse péritonéale dépend de plusieurs facteurs : fonction rénale résiduelle, clairance par la dialyse péritonéale (20 à 70% de la clairance plasmatique totale), autres types de clairance (ex. lymphatique)
- ▶ Temps de demi-vie estimé variable selon le type de dialyse péritonéale : 66 à 115 heures (DPAC) vs 12 heures (DPA)

Doses initiales



- ▶ Dose calculée selon le poids réel (même si présence de surcharge volémique)

DOSE DE CHARGE

- ▶ 20 à 25 mg/kg

DOSE DE MAINTIEN

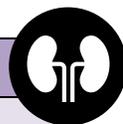
- ▶ 10 à 15 mg/kg → À ajuster selon le dosage sérique; donner une dose de maintien une fois le dosage inférieur à 10 mg/L pour une infection non sévère ou inférieur à 15 mg/L pour une infection sévère (opinions d'experts)
- ▶ DPAC : en général, la dose doit être répétée aux 72 à 96 heures (administration plus fréquente possible si diurèse résiduelle significative).
- ▶ DPA : la dose pourrait avoir à être répétée aussi souvent qu'aux 24 heures (Les échanges plus nombreux et le temps de drainage plus court comparativement à la DPAC peuvent justifier une élimination plus rapide.)

Dosages sériques



QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?

- ▶ DPAC : dosage sérique aléatoire 48 à 72 heures après la dose de charge
 - ⇒ Prélèvement à faire avant un échange de dialyse péritonéale → éviter un prélèvement durant ou immédiatement après un échange (phase de redistribution pourrait fausser le résultat du dosage sérique)
- ▶ DPA : dosage sérique aléatoire 24 heures après la dose de charge
 - ⇒ Prélèvement à faire après la série de plusieurs échanges qui se déroulent habituellement la nuit



DPAC vs DPA (voir définitions à la page 13)

Généralités

- ▶ Indiquée dans le traitement de la péritonite pour les patients sous dialyse péritonéale (en présence d'allergie aux beta-lactamines)
- ▶ Biodisponibilité de la vancomycine intrapéritonéale :
 - ⇒ 50 % en absence de péritonite
 - ⇒ 90 % en présence de péritonite
- ▶ Peu de données pour la cible d'ASC/CMI → suivi des creux recommandé
 - ⇒ Le logiciel bayésien ClinCalc Vancomycin Calculator n'est pas adapté pour cette population

Doses initiales 

- ▶ Doses calculées selon le poids réel (même si présence de surcharge volémique)

Dose de charge	Dose de maintien
DPAC*	
Administration intermittente (1 échange/jour) 	
30 mg/kg IP x 1 (maximum 2000 mg) ⇒ À ajouter au dialysat lors du 1 ^{er} échange; le dialysat doit rester en place au moins 6 heures avant le drainage	15 mg/kg IP ⇒ À ajouter au dialysat lors de l'échange le plus long de la journée (nuit); le dialysat doit rester en place pendant au moins 6 heures avant le drainage ⇒ À administrer lorsque le dosage sérique est inférieur à 15 mg/L (habituellement aux 5 à 7 jours)
Administration continue (dans tous les échanges)	
1000 mg/L de dialysat IP x 1 ⇒ À ajouter au dialysat lors du 1 ^{er} échange	25 mg/L de dialysat IP ⇒ À ajouter au dialysat lors des échanges subséquents
DPA	
Administration intermittente (1 échange/jour)	
30 mg/kg IP x 1 ⇒ À ajouter au dialysat lors de l'échange le plus long de la journée; le dialysat doit rester en place au moins 6 heures avant le drainage	15 mg/kg IP ⇒ À ajouter au dialysat lors de l'échange le plus long de la journée; le dialyse doit rester en place au moins 6 heures avant le drainage ⇒ À administrer lorsque le dosage sérique est inférieur à 15 mg/L (habituellement aux 3 à 5 jours)

* En DPAC, si la diurèse résiduelle est supérieure à 100 mL/jour, majorer empiriquement les doses de 25 %.

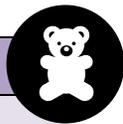
Dosages sériques 

QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?

- ▶ Dosage sérique initial :
 - ⇒ Dosage aléatoire 3-5 jours après la dose de charge; plus tôt si diurèse résiduelle significative
- ▶ Dosages sériques subséquents :
 - ⇒ Dosage aléatoire une fois par semaine une fois la cible atteinte et la dose stable (traitement prolongé)
- ▶ DPAC : prélèvement à faire avant un échange de dialyse péritonéale → éviter un prélèvement durant ou immédiatement après un échange (phase de redistribution pourrait fausser le résultat du dosage sérique)
- ▶ DPA : prélèvement à faire après la série de plusieurs échanges qui se déroulent habituellement la nuit

Autres suivis 

- ▶ Formule sanguine complète (FSC) 1 fois par semaine



Généralités

- ▶ Cible d'ASC/CMI 400 à 600 (viser le bas de l'intervalle)
- ▶ Le logiciel bayésien ClinCalc Vancomycin Calculator n'est pas adapté à la population pédiatrique (moins de 18 ans).
- ▶ Le calcul de l'ASC/CMI doit se faire à partir des équations PK de premier ordre:
 - ⇒ Sandford Vancomycin AUC₂₄ calculator (les formules utilisées par ce calculateur peuvent être utilisées pour la clientèle adulte ou pédiatrique)

Doses initiales



- ▶ Dose calculée selon poids réel
- ▶ Données insuffisantes pour l'utilisation d'une dose de charge en pédiatrie

NÉONATALITÉ (0-4 SEMAINES)

- ▶ Bactériémie : 10 mg/kg/dose
- ▶ Méningite : 15 mg/kg/dose
- ▶ Intervalle thérapeutique selon tableau ci-dessous :

Âge post-menstruel ¹ (semaines)	Âge postnatal ² (jours)	Intervalle (heures)
29 et moins	0 à 14	12
	Plus de 14	8
30 à 36	0 à 14	8
	Plus de 14	6
37 à 44	0 à 7	8
	Plus de 7	6
45 et plus	Voir dose pédiatrique	

PÉDIATRIE (MOINS DE 12 ANS)

- ▶ Doses usuelles : 60-80 mg/kg divisé q6-8 h
- ▶ Dose maximale : 3000 mg/jour

AJUSTEMENT SELON FONCTION RÉNALE

- ▶ Créatinine sérique fluctuante dans les 5-7 premiers jours de vie et est généralement non représentative de la fonction rénale
- ▶ Néonatalité : espacer d'un intervalle posologique (ex. si q12 h, changer pour q18 h)

Dosages sériques



QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?

- ▶ Dosage précoce (2 points requis) :
 - ⇒ Pic après la 1^{ère} dose et creux avant la 2^e dose, même si la 1^{ère} dose est une dose de charge
- ▶ Dosage sérique à l'équilibre (2 points requis):
 - ⇒ Creux avant et pic après la 4^e dose de maintien

Autres suivis



- ▶ Suivi plus étroit de la fonction rénale si clairance rénale altérée en début de traitement (résolution possible après 5 jours de traitement)
- ▶ Formule sanguine complète (FSC) 1 fois par semaine

1. Âge post-menstruel = âge gestationnel + âge postnatal
 2. Âge postnatal = nombre de jours depuis la naissance



Innocuité

- ▶ La vancomycine traverse le placenta, mais n'a pas d'effet tératogène chez les animaux.
- ▶ Les données disponibles concernant l'utilisation de la vancomycine durant la grossesse sont limitées, mais rassurantes.

1 ^{er} trimestre	Manque de données retrouvées dans la littérature → balance des risques/bénéfices à évaluer avec l'équipe traitante
2 ^e et 3 ^e trimestre	Utilisation de la vancomycine jugée SÉCURITAIRE

- ▶ La formulation de vancomycine utilisée ne doit pas contenir de PEG-400 ou de N-Acétyl-D-alanine (NADA)
 - ⇒ Risque de malformations fœtales avec ces constituants (d'après les données animales)

Principes pharmacocinétiques

- ▶ Absence de données pour la cible d'ASC/CMI → suivi des creux recommandé
 - ⇒ Le logiciel bayésien ClinCalc Vancomycin Calculator n'est pas adapté pour cette population
- ▶ Effets attendus de la grossesse sur la pharmacocinétique de la vancomycine :

Changements PK potentiels	Conséquences cliniques potentielles
<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Augmentation de la clairance rénale ⇒ Augmentation du volume de distribution ⇒ Atteinte précoce de l'état d'équilibre 	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Doses de vancomycine plus élevées requises pour l'atteinte des concentrations sériques visées ⇒ Intervalle thérapeutique plus court pour l'atteinte des concentrations sériques visées

Doses initiales



- ▶ Doses calculées selon le poids réel (poids actuel de la femme enceinte)

DOSE DE CHARGE ET DE MAINTIEN

- ▶ Idem à la population générale

Dosages sériques



QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?

- ▶ Dosage sérique précoce (1 point suffisant) :
 - ⇒ Creux avant la 2^e dose
 - ⇒ Dosage fait sans atteinte de l'état d'équilibre afin de détecter rapidement des dosages supratherapeutiques
- ▶ Dans un 2^e temps, il faudra faire un nouveau dosage, mais à l'équilibre cette fois-ci (1 point suffisant):
 - ⇒ Creux avant la 4^e dose

Autres suivis



- ▶ Créatinine sérique q1-2 jours en début de traitement, puis 1 fois par semaine lorsque stable
- ▶ Formule sanguine complète (FSC) 1 fois par semaine
- ▶ Suivi chez le nouveau-né exposé *in utero* à la vancomycine (si usage sur plus d'une semaine) :
 - ⇒ Évaluation de la fonction rénale du nouveau-né une semaine suivant la naissance
 - ⇒ Porter attention aux troubles de l'audition chez le nouveau-né; le suivi de l'audition effectué de routine est généralement suffisant

RÉFÉRENCES

1. Bellomo et coll. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Dialysis Quality Initiative Workgroup. Crit Care* 2004;8:R204-12.
2. Bookstaver et coll. A review of antibiotics use in pregnancy. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* [En ligne]. 2018 [cité le 12 janv 2022];132(3):e103-119. Disponible: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/phar.1649>
3. Briggs et coll. *A. Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation : a reference guide to fetal and neonatal risk*. 12^e éd. Philadelphie (PA): Wolters Kluwer; 2022.
4. Brown et coll. Vancomycin AUC₂₄/MIC ratio in patients with complicated bacteremia and infective endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its association with attributable mortality during hospitalization. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012 Feb;56(2):634-8
5. Cardone et coll. Evaluation of the pharmacodynamic profile of commonly used intravenous vancomycin dosing schemes in patients on automated peritoneal dialysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014; 69: 1873–1876
6. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) [En ligne]. Paris (FR): Hôpital Armand Trousseau; 2018. Vancomycine [modifié le 2 janvier 2020; cité le 12 janvier 2022]; [environ 2 écrans]. Disponible: <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=vancomycine>
7. Centre de santé et de services sociaux du Nord de Lanaudière. Initier des mesures thérapeutiques pour les usagers sous dialyse péritonéale présentant des symptômes de péritonite. 2004; Vol 11.02
8. Covrig et coll. Guide de prescription et de suivi de la vancomycine chez la clientèle adulte. CISSS de Chaudière-Appalaches. [En ligne]. 2021 [cité le 7 décembre 2021]. Disponible : https://www.ciSSSca.com/clients/CISSSca/Professionnels_M%C3%A9decins_et_partenaires/Guides_de_pratique_clinique/Guide_vancomycine_version_longue.pdf
9. Crass et coll. Dosing vancomycin in the super obese: less is more. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018 Nov 1;73(11):3081-3086
10. Dialyse péritonéale. Dans : Manuel Merck [En ligne]. Merck Sharp & Dohme Corp.; 2022 [modifié en décembre 2020, cité le 23 février 2022]. Disponible : <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-g%C3%A9nitaires/traitements-de-suppl%C3%A9ments-r%C3%A9niton%C3%A9ale/dialyse-p%C3%A9riton%C3%A9ale?query=dialyse%20p%C3%A9riton%C3%A9ale>
11. Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement guide thérapeutique. 2e éd. Montréal (QC): CHU Sainte-Justine; 2013.
12. Fewel et coll. Vancomycine calculator. [En ligne] Vanco PK; 2021 [modifié en novembre 2021, cité le 23 février 2022]. Disponible : <https://www.vancopk.com>
13. He et coll. The Benefit of Individualized Vancomycin Dosing Via Pharmacokinetic Tools: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020; 54(4): 341-343
14. Heintz et coll. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy*. 2009;29(5):562-577. doi:10.1592/phco.29.5.56
15. Jiang et coll. Tidal versus other forms of peritoneal dialysis for acute kidney injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD007016.
16. Kam-Tao Li et coll. ISPD peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment. *Peritoneal dialysis international*. 2016; Vol 38(4): 481-508
17. Kane SP et coll. Vancomycin Calculator. [En ligne] ClinCalc; 2022 [modifié le 18 janvier 2022, cité le 23 février 2022]. Disponible : <https://clincalc.com/Vancomycin>.

18. Khalifa Al-Sulaiti et coll. Clinical and Pharmacokinetic Outcomes of Peak–Trough-Based Versus Trough-Based Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Approaches: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* (2019) 44:639–652
19. Kullar et coll. Impact of Vancomycin Exposure on Outcomes in Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Support for Consensus Guidelines Suggested Targets. *Clinical Infectious Disease*. 2011 Apr 15;52(8):975-81
20. Kyoung-Ho et coll. Impact of area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration ratio on vancomycin treatment outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2015 Dec;46(6):689-95.
21. Lam et coll. Vancomycin in peritoneal dialysis: Clinical pharmacology considerations in therapy. *Peritoneal Dialysis international*. 2020, Vol. 40(4) 384-393
22. Lignes directrices posologie et surveillance de la vancomycine. [En ligne] Comité provincial de gérance des antimicrobiens des régions de la santé du Nouveau-Brunswick. [modifié en octobre 2020, cité le 2 janvier 2022]. Disponible : https://fr.horizonnb.ca/media/927927/guide_posologique_et_surveillance_de_la_vancomycine.pdf
23. Lodise et coll. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49(4):507-14.
24. Lodise et coll. The Emperor's New Clothes: PROspective Observational Evaluation of the Association Between Initial Vancomycin Exposure and Failure Rates Among ADult HospitalizEd Patients With Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (PROVIDE). *Clin Infect Dis*. 2020;70(8):1536-45.
25. Moise-Broder et coll. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clinical Pharmacokinetics* volume 43, pages925–942(2004)
26. Neely et coll. Prospective Trial on the Use of Trough Concentration versus Area under the Curve To Determine Therapeutic Vancomycin Dosing. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018 Jan 25;62(2):e02042-17.
27. Nguyen et coll. Vancomycin IV Therapeutic Drug Monitoring (Adults). MUHC ASP. [En ligne]. 2021 [Cité le 3 février 2021]. Disponible: https://www.muhcasp.com/_files/ugd/7b3751_1cba5e150fe1466cad073cfcf3bd897b.pdf
28. Pfizer Canada. Chlorhydrate de vancomycine. . [En ligne]. Kirkland (QC); 2021[modifié le 7 juin 2018; cité le 12 janv. 2021].
Disponible: https://www.pfizer.ca/sites/default/files/201806/2018.06.07_Vancomycin_Hydrochloride_PM_F_213061.pdf
29. Piraino et coll. Peritoneal Dialysis-related infections recommandations: 2005 update. *Peritoneal dialysis international*. Vol. 25, pp. 107–131
30. Regroupement des pharmaciens experts en infectiologie de l'APES. Ajustement posologique des antimicrobiens en insuffisance rénale [En ligne]. 2019 [cité le 31 mars 2021]. Disponible : https://www.apesquebec.org/sites/default/files/publications/ouvrages_specialises/20191101_pub_ajustement_antimicrobiens.pdf
31. Regroupement des pharmaciens experts en néphrologie de l'APES. Guide sur l'administration des antimicrobiens en hémodialyse et dialyse péritonéale [En ligne]. 2017 [cité le 31 mars 2021]. Disponible : https://www.apesquebec.org/sites/default/files/private/Outils%20et%20guides%20de%20pratique/nephro/20170600_guide_admin_antimicrobiens_dialyse.pdf
32. Rybak et coll. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by 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. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2020; Vol 77(1):835-864
33. Rybak et coll. 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. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2009 an 1;66(1):82-98

34. S J van Hal et coll. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013 Feb;57(2):734-44
35. Stanford Health Care. SHC vancomycin dosing guide [En ligne]. 2020 [cité le 31 mars 2021]. Disponible : http://med.stanford.edu/bugsanddrugs/guidebook/_jcr_content/main/panel_builder_584648957/panel_0/download_2105810811/file.res/SHC%20Vancomycin%20Dosing%20Guide.pdf
36. Stevenson et coll. The role of monitoring vancomycin levels in patients with peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Peritoneal dialysis international*. Vol 35: 222-228
37. Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring and adverse effects in adults. Dans: Richard H Drew, FIDP George Sakoulas. UpToDate. [En ligne]. Wolters Kluwer; 2020 [modifié le 28 juillet 2020; cité le 31 mars 2021]. Disponible : https://www.uptodate.com/contents/vancomycin-parenteral-dosing-monitoring-and-adverse-effects-in-adults?search=vancomycin%20dosing&source=search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=default&display_rank=1
38. Vancomycin. Dans : Global RPh. [En ligne]. 2017 [modifié le 6 septembre 2017; cité le 31 mars 2021]. Disponible : <https://globalrph.com/renal/vancomycin/>
39. Vancomycin. Dans : Kathryn Dzintars, Alice Jenh Hsu. Johns Hopkins ABX Guide. Baltimore (USA): The Johns Hopkins POC-IT ABX Guide; 2019 [modifié le 9 août 2019; cité le 31 mars 2021].
40. Vancomycin. Dans: Lexicomp Pediatric and Neonatal Lexi-Drugs. [En ligne]. Wolters Kluwer; 2021 [modifié le 15 mars 2021; cité le 31 mars 2021]. Disponible : https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/pdh_f/129782?cesid=7vTjo31ZNID&searchUrl=%2F%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dvancomycin%26t%3Dname%26va%3Dvancomycin
41. Vancomycin. Dans: Reprotox. [En ligne]. IBM Micromedex; 2022 cité le 2 janvier 2022]. Disponible : https://www-micromedexsolutions-com.acces.bibl.ulaval.ca/micromedex2/librarian/CS/EE2BFD/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/7EC227/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=1539&contentSetId=35&title=VANCOMYCIN&servicesTitle=VANCOMYCIN&navResults=clinicalRefTox
42. Vancomycine. Dans : Guide pratique des médicaments en néonatalogie au CHU Ste-Justine. [En ligne]. CHU Sainte-Justine; 2019 [modifié le 3 décembre 2019, cité le 31 mars 2021]. Disponible : <https://www.chusj.org/fr/soins-services/P/Pharmacie/Outils/Guide-Pratique/Medicaments/V/Vancomycine>
43. Vancomycine. Dans : Marc H. Lebel, Hélène Roy, Philippe Ovetchkine. *AntibioPed*. Montréal (CA); 2021 [cité le 31 mars 2021].
44. Zasowski et coll. Identification of Vancomycin Exposure-Toxicity Thresholds in Hospitalized Patients Receiving Intravenous Vancomycin. *Antimicrobial Agents and Chimotherapy*. 2017 Dec 21;62(1):e01684-17.
45. Zelenitsky et coll. Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *Journal of Antimicrobial Agents*. 2013 Mar;41(3):255-60

Utilisation du logiciel ClinCalc Vancomycin Calculator

Vancomycin Calculator

Pharmacokinetic calculator with Bayesian modeling

ClinCalc.com » Infectious Disease » Vancomycin Calculator

Patient Parameters

Actual body weight: **kg** lbs

Height: **in** cm

Gender: **Male** Female

Patient is critically ill [?] **No** Yes

Il faut cocher cette case si le patient est instable hémodynamiquement (ex. choc). L'admission aux soins intensifs ne justifie pas systématiquement qu'on coche cette case.

Pharmacokinetic Modeling

Clearance method: [?] Bayesian modeling population estimates
 Bauer ($CL_{\text{vanco}} = 0.695 \cdot CrCl + 0.05$)
 Matzke ($CL_{\text{vanco}} = 0.689 \cdot CrCl + 3.66$)

Volume of distribution (Vd): [?]

Recommend loading dose: [?] **No** Yes

Le Bayesian modeling population estimates est coché par défaut par le logiciel. Si le message d'erreur suivant s'affiche : «**Bayesian modeling did not demonstrate a good fit for the patient data**», choisir un des 2 autres modèles. Ceux-ci ont été validés dans la littérature et donnent des résultats similaires.

Le logiciel peut être utilisé pour déterminer la dose de départ d'un patient. Si une dose de charge est indiquée, cocher l'option «Yes»

Renal Function

Renal function: Not receiving dialysis (no renal replacement therapy)
 Any form of renal replacement therapy (dialysis)

Creatinine: **μmol/L**

Age: years

Manually enter creatinine clearance »

Le logiciel ne doit pas être utilisé pour les patients sous suppléance rénale. Un message d'erreur s'affichera si la case «**Any form of renal replacement therapy (dialysis)**» est cochée.

Attention aux unités de mesure !

Il est possible de calculer soi-même la clairance à la créatinine et d'inscrire la valeur calculée directement dans le logiciel.

Utilisation du logiciel ClinCalc Vancomycin Calculator (suite)

Vancomycin Drug Levels

Drug levels available: No Yes

Doses of vancomycin given to patient: 1
 3 or more (steady state)

Most Recent Dose: 1000 mg x1 dose infused over 1 hour(s)

Time Most Recent Dose Started: 2022/02/22 10:00

Drug Levels	Date/Time	Level
	2022/02/22 12:00	35.9 mcg/mL
	2022/02/22 21:59	13.9 mcg/mL

No second level

Note: No vancomycin should have been given between the two levels

Time from dose to 1st level: 1 hours between end of infusion and level #1

Time from 1st level to 2nd level: 10 hours between level #1 and level #2

Pour un dosage précoce après 1 seule dose d'administrée, on choisira l'option «1». Si toutefois le dosage est fait à l'état d'équilibre, on choisira l'option «3 or more (steady state)».

Même si le creux a été prélevé avant le pic (c.-à-d. creux prélevé → dose de vancomycine donnée → pic prélevé), dans le logiciel, on doit ajuster les heures pour simuler un creux prélevé à la toute fin de l'intervalle et donc après le pic (c.-à-d. dose de vancomycine administrée → pic prélevé →

Si un seul dosage a été fait (creux seulement), on doit cocher cette case.

Il faut cliquer ici pour avoir accès aux paramètres PK du patient (ex. Kel, T1/2, Vd, etc.)

Permet, entre autres, de modifier le temps de perfusion et la CMI.

RESULTS

Dosing Information | Kinetic Parameters | Progress Note | Equations

Dosing Schedule

Dose (16.7 mg/kg): 1500 mg

Frequency: 24 hrs

Infusion Time: 1.5 hr(s)

Predicted PK

1500 mg IV Q24hr (infused over 1.5 hr)

AUC/MIC: 445 mcg*hr/mL (goal 400 to 600 mcg*hr/mL)

Peak: 43.9 mcg/mL

Trough: 5.2 mcg/mL

Vancomycin 1500 mg IVPB Q24hrs

Si la cible n'est pas atteinte, on peut choisir un régime alternatif dans la section «Compare Dosing Options». Des simulations peuvent aussi être faites dans la section «Dosing Schedule»

Current Dosing Regimen

Current Dose	1000 mg IV Q12hr (infused over 1 hr)
AUC/MIC	593 mcg*hr/mL
Peak	39.5 mcg/mL
Trough	13.9 mcg/mL

L'ASC/CMI calculé se trouve ici.

Compare Dosing Options

Dose	Frequency	AUC/MIC	Peak	Trough	
Q12hr					
750 mg (8mg/kg)	Q12hr	444	29.6	10.4	<input type="button" value="Select"/>
1000 mg (11mg/kg)	Q12hr	593	39.5	13.9	<input type="button" value="Select"/>
1250 mg (14mg/kg)	Q12hr	740	48.2	17.8	<input type="button" value="Select"/>
1500 mg (17mg/kg)	Q12hr	889	57.9	21.4	<input type="button" value="Select"/>
Q24hr					
1250 mg (14mg/kg)	Q24hr	370	36.6	4.3	<input type="button" value="Select"/>
1500 mg (17mg/kg)	Q24hr	445	43.9	5.2	<input type="button" value="Select"/>
1750 mg (19mg/kg)	Q24hr	518	50	6.2	<input type="button" value="Select"/>
2000 mg (22mg/kg)	Q24hr	593	57.2	7.1	<input type="button" value="Select"/>
Q36hr					
2000 mg (22mg/kg)	Q36hr	394	53	2.1	<input type="button" value="Select"/>

Utilisation du logiciel Vanco PK

Étape 1 : inscrire les données du patient
(choisir les bonnes unités de mesures)

Vancomycin Calculator

Étape 2 : inscrire la vitesse d'administration

Patient Data		
Age	70	years
SCr	50.00	$\mu\text{mol/L}$
Height	170	cm
Body weight	93	kg
Gender	<input type="radio"/> Male <input type="radio"/> Female	

Settings		
Infusion rate	1000	mg/hr
Goal AUC range	400-600	mg*hr/L
Amputations	None	
IDMS SCr	<input type="radio"/> On <input checked="" type="radio"/> Off	Slope: 1.065
		Y-Intercept: 0.067
Save Settings		Reset Settings

Étape 3 : choisir un onglet

Initial Dosing Steady-State Trough Two Levels After First Dose **Steady-State Peak and Trough** Non-Steady-State 3 Levels Intermittent Hemodialysis Continuous Infusion Random Level Dosing Supplemental Calculators

Patient Data		
Dose	1000	mg
Interval	12	hrs
Peak	35.9	mcg/mL
Time from start of dose to peak	2.00	hrs
Trough	13.9	mcg/mL
Time from start of dose to trough	12.00	hrs
Time between levels	10.00	hrs

PK Parameters		
K	0.0949	hr ⁻¹
Half-life	7.3	hrs
C _{max}	39.5	mcg/mL
C _{min}	13.9	mcg/mL
V	36	L
AUC _{ss} 0-24	593	mg*hr/L

Estimated & Alternative Dose		
Dose	750	mg
Interval	12	hrs
Peak _{ss}	30.0	mcg/mL
Trough _{ss}	10.3	mcg/mL
AUC _{ss} 0-24	445	mg*hr/L

Étape 6 : tester d'autres régimes posologiques en cliquant à nouveau du «Calculate»

Étape 4 : inscrire les informations relatives aux dosages sériques effectués.

Calculate

Reset (new patient)

Étape 5 : calculer