

Stratégie de gestion des antimicrobiens : Surveillance des concentrations thérapeutiques (avec rétroaction)

Mesure et interprétation des concentrations sériques de médicaments pour maximiser l'efficacité et minimiser la toxicité



Description

La fiche qui suit offre un aperçu de la question, et non un résumé exhaustif. En règle générale, l'équipe de soins doit effectuer le suivi des patients dont le traitement a été modifié à la suite de recommandations formulées par l'équipe de gestion des antimicrobiens.

@istock.com/tutoyons

Niveau de priorité : **A**

Niveau de difficulté : **2**

Phase du programme :

- Initiale
- ✓ Intermédiaire
- Avancée

Résultats de la gestion des antimicrobiens :

- Impacts sur les résultats cliniques

Pour en savoir plus sur ces critères et leur élaboration, veuillez consulter l'[Antimicrobial Stewardship Strategy Criteria Reference Guide](#) (en anglais).

L'optimisation du recours aux antimicrobiens par la surveillance des concentrations thérapeutiques des médicaments peut maximiser l'efficacité du traitement et minimiser sa toxicité chez les patients¹. La surveillance des concentrations thérapeutiques inclut l'évaluation et l'interprétation des concentrations sériques des médicaments, obtenues à différents moments suivant l'administration du médicament. L'évaluation des niveaux sériques et la formulation subséquente de recommandations posologiques exigent une bonne compréhension de la pharmacocinétique du médicament, de la synchronisation des prélèvements, de l'infection traitée, du statut clinique du patient, des comorbidités et des traitements concomitants. Les pharmaciens sont les mieux formés pour assumer cette fonction.

La documentation et les recherches les plus étoffées sur la surveillance des concentrations thérapeutiques anti-infectieux visent les aminosides(p. ex. gentamicine, tobramycine, amikacine) et la vancomycine. Il existe des liens indéniables entre la toxicité et les niveaux sériques

d'aminosides et entre l'efficacité thérapeutique et les pics de concentration sérique¹. On devrait évaluer les concentrations sériques des patients à qui on administre des aminosides à des fins de détection d'effets indésirables (p. ex. sur les reins, ototoxicité).

Le suivi des concentrations sériques de vancomycine est quelque peu controversé, mais peut être envisagé chez les patients à risque élevé de toxicité ou d'échec thérapeutique qui ont une infection grave et (ou) une pharmacocinétique imprévisible².

De nombreux hôpitaux procèdent à des consultations de pharmaciens pour les patients qui prennent des (aminosides et de la vancomycine, soit de façon systématique ou sur demande. Certains hôpitaux ont des programmes officiels de consultation d'un pharmacien. De telles consultations assurent l'établissement initial d'une posologie appropriée, la progression optimale des concentrations sériques, l'interprétation appropriée en temps opportun des concentrations, ainsi que la formulation subséquente de recommandations de posologie et le suivi adéquat des patients. Des directives médicales peuvent être envisagées pour permettre aux pharmaciens d'obtenir des concentrations sériques et des épreuves de laboratoire, et recommander des posologies sans besoin d'obtenir l'approbation d'un médecin. La documentation des informations dans le dossier du patient est essentielle.

Des logiciels/programmes de calcul sont disponibles pour évaluer la pharmacocinétique des aminosides et calculer les posologies individuelles. Bon nombre de nomogrammes posologiques pour la vancomycine sont aussi offerts pour faciliter l'établissement des posologies subséquentes.

Les établissements qui ne peuvent pas mesurer les niveaux sur place peuvent se heurter à des délais d'accès à l'information (long délais d'exécution), ce qui peut avoir un effet néfaste sur les soins aux patients. Des efforts doivent être faits pour minimiser de tels obstacles.

La surveillance des concentrations thérapeutiques a généralement été utilisée dans le cas des antimicrobiens à spectre thérapeutique étroit. Or, en raison de l'augmentation des investigations pharmacocinétiques chez différentes clientèles de patients (p. ex. les patients gravement malades, très obèses ou souffrant d'insuffisance rénale variable) et de la résistance accrue aux antimicrobiens, on observe un intérêt croissant envers le suivi d'autres agents antimicrobiens comme les bêta-lactames et certains agents antifongiques. Cependant, le manque de disponibilité d'essais appropriés limite notre capacité d'effectuer le suivi de beaucoup de ces antimicrobiens.

Avantages

- Pratique importante pour réduire du risque de toxicité et d'effets indésirables considérables
- Maximisation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en vue d'améliorer le traitement de l'infection
- Amélioration du recours aux ressources de laboratoire (p. ex. concentrations d'aminosides/de vancomycine)

Inconvénients

- Une formation est requise pour assurer une compréhension adéquate de la pharmacocinétique de l'agent antimicrobien, une interprétation adéquate des concentrations, le suivi adéquat des patients et la standardisation des pratiques des pharmaciens.

- Certains établissements pourraient se heurter à des obstacles sur le plan de l'obtention de résultats en temps opportun (p. ex. tests non effectués sur place) et de l'interprétation des concentrations (p. ex. manque de connaissances/d'expérience).

Exigences

- Personnel formé (pour interpréter les résultats)
- Éducation sur l'importance du moment de l'échantillonnage
- Accès adéquat et en temps opportun aux ressources de laboratoire
- Expertise pour élaborer des procédures et des directives médicales, le cas échéant

Indicateurs connexes

- Proportion de patients ayant un niveau thérapeutique
- Temps moyen nécessaire pour obtenir un niveau thérapeutique
- Nombre de patients ayant une augmentation de 50 % de leur créatinine sérique par rapport aux niveaux de référence (avant et après la mise en œuvre d'un programme de suivi des médicaments et (ou) pour refléter l'efficacité d'un processus spécifique)

Références

1. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(1):27–36. Disponible à l'adresse : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.2011.04080.x/full>
2. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al. 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. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(1):82–98. Erratum in: *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(10):887. Disponible à l'adresse : <http://www.ajhp.org/content/66/1/82.long>

Ouvrages utiles supplémentaires

Vous trouverez ci-après une liste d'ouvrages contenant des renseignements et perspectives complémentaires sur la stratégie décrite et (ou) des exemples de mises en application de cette stratégie. Cette liste n'est pas exhaustive. L'adresse URL est fournie quand l'ouvrage est accessible gratuitement sur Internet.

- Bond CA, Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed aminoglycoside or vancomycin therapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(15):1596–605.

Outils et ressources

- University of Kentucky Chandler Medical Center, Pharmacy Services. Clinical pharmacokinetics service and anticoagulation guidelines [Internet]. 35th ed. Lexington, KY: University of Kentucky Chandler Medical Center; 2013 [consulté le 23 sept. 2015]. Disponible à l'adresse :
<http://www.hosp.uky.edu/pharmacy/CPS/PKmanual-disclaimer.html>

Lignes directrices relatives à l'établissement de la posologie et au suivi des aminosides (doses conventionnelles et élevées, à intervalles prolongés) et de la vancomycine

- Scottish Antimicrobial Prescribing Group (SAPG). Gentamicin and vancomycin [Internet]. Glasgow: Scottish Medicines Consortium; date unknown [consulté le 23 sept. 2015]. Disponible à l'adresse :
http://www.scottishmedicines.org.uk/SAPG/Quality_Improvement/Gentamicin_and_Vancomycin

Documents d'orientation de l'utilisation de la vancomycine et de la gentamicine; information et calculateurs en ligne

Conseils relatifs aux doses intermittentes () et perfusions continues de vancomycine; Nomogrammes de Hartford, du grand Glasgow et de Clyde, et schéma d'administration et de suivi de la gentamicine

Modèles et exemples

- [Exemple 1 : Vancouver Coastal Health et Providence Health Care, C.B. - Lignes directrices sur le dosage du traitement empirique à la vancomycine](#)
- [Exemple 2 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Lignes directrices sur la vancomycine](#)
- [Example 3 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Politique et lignes directrices relatives au dosage des aminosides chez les adultes](#)
- [Example 4 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Dossier de suivi de la vancomycine](#)
- [Example 5 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Dossier de suivi des aminosides](#)
- [Example 6 : Centre Sunnybrook des sciences de la santé - Suivi de l'ototoxité des aminosides](#)
- [Example 7 : Centre Sunnybrook des sciences de la santé - Fiche d'information pour les patients – administration d'aminosides](#)

Divers établissements de soins de santé ont généreusement partagé ces documents pour aider les autres à élaborer et à développer leur programme de gestion des antimicrobiens. Nous vous recommandons d'indiquer l'établissement d'origine si vous adoptez un outil, un formulaire ou un cheminement particulier sous sa forme originale.

Les exemples contenant des recommandations cliniques ou thérapeutiques ne sont pas nécessairement conformes aux directives publiées et peuvent ne pas convenir ou s'appliquer directement à votre établissement. Tous les exemples doivent être examinés dans le contexte de la population cible, de l'environnement et de l'antibiogramme local de votre établissement.

Santé publique Ontario n'est pas propriétaire des documents et des renseignements mentionnés dans la présente section. Ni Santé publique Ontario ni l'établissement qui a communiqué le document n'assument aucune responsabilité à l'égard de l'utilisation d'un outil ou d'une ressource par un tiers.

Liens vers d'autres stratégies

- Optimisation de la dose

Avertissement

Le présent document peut être utilisé librement sans autorisation à des fins non commerciales seulement, pourvu qu'on mentionne Santé publique Ontario de façon appropriée. Aucune modification ne peut être apportée au contenu sans l'autorisation explicite écrite de Santé publique Ontario.

Référence suggérée

Agence ontarienne de protection et de promotion de la santé (Santé publique Ontario). *Stratégie de gestion des antimicrobiens : Surveillance des concentrations thérapeutiques (avec rétroaction)*, Toronto (ON), Imprimeur de la Reine pour l'Ontario, 2016.

©Imprimeur de la Reine pour l'Ontario, 2016

Renseignements supplémentaires

Programmes de gestion des antimicrobiens, Prévention et contrôle des infections, Santé publique Ontario.

Courriel : asp@oahpp.ca

Santé publique Ontario remercie le gouvernement de l'Ontario pour son soutien financier.



Exemple 1 : Vancouver Coastal Health et Providence Health Care, C.B. - Lignes directrices sur le dosage du traitement empirique à la vancomycine

THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Vancomycin serum levels should be ordered in the following situations:

1. Pre-vancomycin level on 3rd or 4th dose (within 48 hours) if:
 - a higher level of 15-20 mg/L is desired **OR**
 - patient is at risk for accumulation (e.g. Q6-8H interval) **OR**
 - patient is receiving other nephrotoxic agents **OR**
 - serum creatinine is above normal, renal function is changing or uncertain **OR**
 - patient is obese (>125% IBW), pregnant, pediatric or hypermetabolic (e.g. burn patient, cystic fibrosis)Repeat at least weekly to ensure pre-vancomycin level is within desired therapeutic range
2. Pre-vancomycin level after 7 days of therapy (for prolonged course) if aiming for levels < 15 mg/L **AND** no other risk factors as per above
3. Pre-vancomycin level if patient is not responding to therapy
4. Pre- and 3 hour post-vancomycin level (target 20-40 mg/L) if calculation of precise kinetic parameters are necessary (e.g. in a case when a target pre-vancomycin level of 15-20 mg/L cannot be achieved while on prolonged therapy, or in an obese, pregnant or pediatric patient, especially when aggressive dosing is required)

Revised July 2015



Pharmacy VANCOMYCIN EMPIRIC DOSING GUIDELINES July 2015, 2nd edition

For more information, please contact Pharmacy
Or visit: www.vhpharmsci.com

KEY

1. Establish patient age, weight, and serum creatinine.
2. Using Table 1, identify initial loading dose and maintenance dose per interval according to patient weight and target pre-vancomycin level.
3. Using Table 2, determine target pre-vancomycin level based on clinical indication.
4. Using Tables 3 or 4, identify initial dosing interval according to target pre-vancomycin level, age, and serum creatinine.

TABLE 1 INITIAL DOSE PER INTERVAL

TOTAL BODY WEIGHT kg	LOADING DOSE (maximum 2500 mg/dose)		MAINTENANCE DOSE (15 mg/kg)
	Target pre-level 10-15 mg/L (20 mg/kg)	Target pre-level 15-20 mg/L (25 mg/kg)	
40-50	1000 mg	1250 mg	750 mg
51-60	1250 mg	1500 mg	1000 mg
61-70	1250 mg	1750 mg	1000 mg
71-80	1500 mg	2000 mg	1250 mg
81-90	1750 mg	2250 mg	1250 mg
91-100	2000 mg	2500 mg	1500 mg

Offert en ligne à l'adresse :

http://www.vhpharmsci.com/Resources/Pocket/Vancomycin%20Dosing%20Card%20VCH-PHC%2016JUL15%20_FINAL.pdf

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par le Vancouver Coastal Health et le Providence HealthCare. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario, le Vancouver Coastal Health et le Providence HealthCare ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 1 : Vancouver Coastal Health et Providence Health Care, C.B. - Lignes directrices sur le dosage du traitement empirique à la vancomycine (suite)

**TABLE 2 SUGGESTED TARGET PRE-VANCOMYCIN LEVELS
BASED ON INDICATION**

Pre-vancomycin Level 10-15 mg/L	Pre-vancomycin Level 15-20 mg/L
<ul style="list-style-type: none"> • Skin and soft tissue infection • Urinary tract infection (UTI) (if catheter-associated; rule out bacteremia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Catheter-associated bacteremia • Central nervous system infection • Deep-seated or sequestered infection (e.g. abscess) • Endocarditis • Osteomyelitis • MRSA bacteremia or pneumonia • MSSA bacteremia (penicillin allergic patient)

**TABLE 3 FOR SKIN AND SOFT TISSUE INFECTION & UTI
LOW-TARGET 10-15 mg/L INITIAL DOSING INTERVAL (hours)**

SCr (mcmol/L)	Age Group (years)					
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69^	70-79^
40-60	8	8	12	12	12	18
61-80	8	12	12	12	18	18
81-100	12	12	12	18	18	18
101-120	12	12	18	18	18	24
121-140	12	18	18	18	24	
141-160	18	24	24	24		
161-180	24	24				
181-200	24					

**TABLE 4 FOR ALL OTHER INDICATIONS (COMPLICATED INFECTIONS)
HIGH-TARGET 15-20 mg/L INITIAL DOSING INTERVAL (hours)**

SCr (mcmol/L)	Age Group (years)						
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69^	70-79^	80-89^
40-60	6	6-8	8	8	8-12*	12	12
61-80	8	8	8-12*	12	12	12	12-18*
81-100	12	12	12	12	12-18*	18	18
101-120	12	12	12	12	12-18*	18	18
121-140	12	18	18	18	18	18	18-24*
141-160	18	18	18	18	18-24*	24	
161-180	18-24*	24	24	24			

*In elderly patients with low muscle mass, use clinical judgment as SCr may not reflect renal function accurately.

*If more aggressive therapy is desired, select more frequent dosing interval.

- Shaded boxes:** These patients have unstable and/or reduced renal function, and the nomogram may not be as predictive.
- For those with an interval stated, patients should receive a loading dose followed by 3 hour and pre-2nd dose serum levels to determine appropriate dosing.
 - For those with no dosing interval stated, patients should receive a loading dose followed by 3 hour and 24 hour post-dose serum levels to determine subsequent dosing.
 - A clinical pharmacist should be contacted for assistance with dosing and interpretation of levels.

Offert en ligne à l'adresse :

http://www.vhpharmsci.com/Resources/Pocket/Vancomycin%20Dosing%20Card%20VCH-PHC%2016JUL15%20_FINAL_.pdf

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par le Vancouver Coastal Health et le Providence HealthCare. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario, le Vancouver Coastal Health et le Providence HealthCare ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 2 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Lignes directrices sur la vancomycine



INTERDISCIPLINARY MANUAL

AUTHOR:	Pharmacist	FOLDER:	Medication Guidelines & Protocols
APPROVED BY:	Drugs & Therapeutics Committee	REVIEW FREQUENCY:	3 years
ELECTRONIC RESPONSIBILITY:	Director of Pharmacy	ORIGINAL APPROVAL DATE:	03/11/05
POLICY HISTORY/ NUMBER CHANGES:		REVIEWED/ REVISED DATE:	29/01/09 25/05/13

290.914.916.190 VANCOMYCIN GUIDELINES

Expected Outcome:

Patients will receive Vancomycin for appropriate indications in a sufficient dose to achieve desired trough Vancomycin levels to promote efficacy and avoid development of resistance.

Appropriate Use:

- Treatment of serious infections suspected or documented to be caused by β -lactam resistant gram-positive microorganisms (e.g. ampicillin-resistant Enterococci, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) or coagulase-negative *Staphylococcus*)
- Treatment or surgical/procedure prophylaxis of gram-positive infections in patients with severe β -lactam allergy
- Empiric therapy for meningitis until culture and sensitivity results are available
- First-line oral treatment of severe or recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI) or second-line therapy for non-severe cases in patients who have failed to tolerate or respond to oral metronidazole (for oral dosing guidelines for CDI, see Appendix B of policy # 040.912.040 *Clostridium difficile Infection (CDI) – Guidelines for the Diagnosis, Management and Treatment of Symptomatic Patients*)

Page 1 of 6

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markam Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 2 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Lignes directrices sur la vancomycine (suite)

Situations in which Vancomycin use should be discouraged:

- Routine surgical prophylaxis other than patient with serious allergy to β -lactam antibiotics
- Empiric antimicrobial therapy for febrile neutropenic patient unless strong suspicion for β -lactam resistant gram-positive organism
- Treatment in response to a single blood culture positive for coagulase negative Staphylococcus if other blood cultures taken during same time frame are negative (contamination likely)
- Continued empiric use for presumed infections in patients whose cultures fail to show evidence of β -lactam resistant gram-positive microorganisms
- Eradication of MRSA colonization
- Treatment of infections caused by β -lactam sensitive gram-positive organisms
- Systemic or local prophylaxis for infection or colonization of indwelling central or peripheral intravascular catheters

IV Dosing Guidelines:

- Usual Dosage = 15-20 mg/kg q8-12h in patients with normal renal function
- With impaired renal function, the frequency is based on the estimate of creatinine clearance (CrCl). Use Cockcroft-Gault equation** to calculate estimated CrCl.
- Dose is based on actual body weight, even in the setting of obesity. Avoid doses larger than 2 g; instead consider shorter dosing interval
- Consider more aggressive dosing in serious, invasive infections where a trough level target of 15-20 mcg/mL is desired (see Monitoring section)
- In seriously ill patients, consider a **loading dose** of 25-30 mg/kg to facilitate rapid attainment of target trough concentrations. Infuse at a rate of 500 mg/h. Do NOT adjust loading dose for renal dysfunction.
- See the following tables for suggested dosing:

Table 1: Empiric Dosage

Actual Body Weight (kg)	Empiric Initial Dose (mg)
40-49	750
50-64	1000
65-74	1250
75-89	1500
90-114	1750
115-130	2000
Greater than 130	Consider alternate dosing strategy

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markham Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 2 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Lignes directrices sur la vancomycine (suite)

Table 2: Empiric Dosing Interval Based on Creatinine Clearance

Creatinine Clearance (mL/min)	Empiric Initial Dosing Interval
Greater than or = 60	q12h
41-59	q24h
31-40	q36h
16-30	q48h
10-15	q72h
Less than 10 or hemodialysis	Order random level and repeat every 1 to 2 days. Repeat dose when level less than 20 mcg/mL.
CRRT	500 mg q24-48h. Adjust based on levels.

- Pharmacist may adjust the dose based on renal function and patient weight. See policy # 290.914.916.115 Pharmacist Medication Dosing Service.

Monitoring:

- Vancomycin therapeutic drug monitoring is used to determine individualized patient pharmacokinetics. The results may be used to guide dosing, enhance safety and efficacy, and to reduce the risk of resistance.
- Peak levels have not been shown to correlate well with toxicity or efficacy and adequate peak levels (20 – 80 mcg/mL) are achieved with recommended doses.
- Trough concentrations should always be maintained above 10 mcg/mL to avoid development of resistance.
- **Target trough range of 15-20 mcg/mL is recommended in select patients with:**
 - bacteremia, endocarditis, meningitis, hospital acquired pneumonia or osteomyelitis caused by *S.aureus*
- Trough levels greater than 20 mcg/mL *may* be associated with an increased risk of nephrotoxicity.
- Trough levels should be ordered in patients:
 - expected to remain on vancomycin for longer than 3 days
 - with rapidly changing renal function
 - receiving other nephrotoxic drugs (e.g. gentamicin, tobramycin, amphotericin)
 - receiving aggressive dosing
 - with severely altered volumes of distribution (e.g. burn patients, morbidly obese, compartment syndrome)
- Trough levels should be performed once weekly for patients requiring long term treatment (ie 4-6 weeks). Levels should be done more frequently in hemodynamically unstable patients or suspicion of subtherapeutic level.
- Anuric patients should have a random level drawn and repeated every 1 to 2 days until level is less than 20 mcg/mL. A repeat vancomycin dose is given at this time.
- Initial trough levels should be obtained no earlier than at steady state (before 4th dose in patients with normal renal function)

Page 3 of 6

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markham Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 2 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Lignes directrices sur la vancomycine (suite)

- Trough levels should be performed 30 minutes or less before scheduled dose. If peak levels are used to assess vancomycin pharmacokinetics, they should be done 1 hour after the end of the infusion.
- Serum creatinine, BUN should be checked at least twice weekly while on vancomycin or more frequently if renal function is unstable, on concomitant nephrotoxic agents or targeting higher trough concentrations. If signs of renal impairment develop, assess risk versus benefit of vancomycin therapy.
- Pharmacist may order vancomycin levels, serum creatinine and BUN as needed and adjust dose or interval according to above recommendations. See policy # 290.914.916.115 Pharmacist Medication Dosing Service. See the following table for suggested dose and interval adjustments.

Table 3: Dosage Adjustments Based on Trough Levels

Trough less than 10 mcg/mL	Trough 10-13 mcg/mL	Trough 13.1-20 mcg/mL	Trough 20.1-40 mg/mL	Trough greater than 40 mcg/mL
If dose already given, order peak level (1 hour after end of infusion) and determine patient's pharmacokinetics While level pending, either increase dose by 250-500 mg OR decrease dosing interval.	Keep same dose and interval. If targeting trough of 15-20 mcg/mL, then increase dose by 25-50% and keep same dosing interval or if at max dose for weight, decrease interval	Keep same dose and interval.	Decrease dose by proportion OR increase dosing interval.	Hold vancomycin. Order 2 random levels separated by 24 hrs and determine patient's pharmacokinetics

Adverse Effects:

Red person syndrome

Histamine mediated reaction characterized by erythematous flushing, tingling and pruritis involving face, neck and upper torso most often occurring during vancomycin infusion. Associated hypotension may also occur. Management should include extending the duration of infusion to 90-120 minutes with or without premedication with an antihistamine. This does not preclude further use of vancomycin.

Nephrotoxicity

Nephrotoxicity due to vancomycin monotherapy is uncommon and often reversible. Vancomycin induced nephrotoxicity is defined as an increase in

Page 4 of 6

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markam Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 2 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Lignes directrices sur la vancomycine (suite)

serum creatinine concentration of 45 µmol/L or 50% increase from baseline (whichever is greater) in at least 2-3 consecutive measurements after several days of vancomycin therapy in the absence of an alternate explanation. The incidence of nephrotoxicity increases when vancomycin is combined with aminoglycosides or other nephrotoxic drugs; or when the duration of therapy is prolonged (greater than 21 days).

Ototoxicity

Severe ototoxicity induced by vancomycin is rare. Case reports are confounded by concurrent use of other ototoxic agents and early reports (1950-60s) felt to be related to impurities in the formulation. The occurrence of ototoxicity does not appear to correlate with excessive peak or trough vancomycin concentrations. Recommendations are to discontinue vancomycin if patient loses ability to hear high frequency sounds or tinnitus occurs.

Other

Thrombophlebitis and/or pain, tingling at injection site, neutropenia, thrombocytopenia, rash, hypersensitivity and very rare reports of cardiac arrest related to rapid IV injection

Administration:

- Less than or = 500 mg in 100 mL NS or D5W
- Greater than 500 to 1250 mg in 250 mL NS or D5W
- Greater than 1250 mg in 500 mL NS or D5W
- Infuse doses less than or equal to 1000 mg over at least 1 hour, 1100-1500 mg over 90 minutes and greater than 1500 mg over 2 hours
- Adjust doses in increments of 250 mg

** Cockcroft-Gault equation:

$$\text{Creatinine clearance (CrCl)} = \frac{(140-\text{age}) \times \text{weight (kg)}}{\text{Serum creatinine } (\mu\text{mol/L})} \quad \text{multiply by 1.2 if male}$$

References:

1. CDC. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance recommendations of the hospital infection control practices advisory committee; Sept. 22, 1995.
2. Guidelines for Antimicrobial Use. University Health Network. 2006
3. Intravenous Drug Therapy Manual. Ottawa General Hospital. 2005
4. Anderson P. Handbook of Clinical Drug Data, ninth edition, 1999; p 191-2.
5. Matze GR, et al. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal functions. Antimicrob Agents Chemother 1984; 25:433-7.
6. Moellering RC. Editorial: Monitoring serum vancomycin levels: Climbing the mountain because it is there? Clin Infect Dis 1994; 18 (April):544-46.
7. Johnson S. Drawing vancomycin serum levels: Is it really necessary? Virtual Hospital, P&T News Sept 2002.

Page 5 of 6

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markam Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 2 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Lignes directrices sur la vancomycine (suite)

8. James CW, Gurk-Turner C. Recommendations for monitoring serum vancomycin concentrations. Baylor University Medical Center Proceedings 2001; 14: 189-190.
9. Tunkel A, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. Clin Infect Dis 2004; 39: 1267-1284.
10. Levita KH, et al. High-Dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. Arch Intern Med 2006; 166:2138-2144.
11. Jeffres MN, et al. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated- pneumonia: Specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. Chest 2006; 130:947-55.
12. Hidayat LK et al. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. Arch Intern Med 2006;166:2138-2144.
13. Ryback MJ et al. 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. Am J Health-Syst Pharm 2009;66(1):82-98.

ENDORSEMENT(S):

Antibiotic Stewardship Subcommittee
Drugs & Therapeutics Committee

PREVIOUS REVIEWED/REVISED DATE(S):

29/01/09

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markam Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 3 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Politique et lignes directrices relatives au dosage des aminosides chez les adultes



INTERDISCIPLINARY MANUAL

AUTHOR:	Director of Pharmacy	FOLDER:	Medication Guidelines & Protocols
APPROVED BY:	Drugs and Therapeutics Committee	REVIEW FREQUENCY:	3 years
RESPONSIBILITY:	Director of Pharmacy	ORIGINAL APPROVAL DATE:	03/11/2005
POLICY HISTORY/ NUMBER CHANGES:		REVISED/ REVIEWED DATE:	12/09/2013

290.914.916.025 AMINOGLYCOSIDE DOSING IN ADULTS

POLICY:

High dose “once daily” aminoglycoside regimen or Conventional Multiple daily dosing regimen will be used for aminoglycoside dosing in adults. The pharmacist will determine the appropriate regimen based on baseline clinical data, creatinine clearance and assessment parameters, see policy # 290.914.916.115 Pharmacist Medication Dosing Service.

GUIDELINES:

1. COLLECTION OF BASELINE CLINICAL DATA:

a) Obtain the following baseline clinical data:

- differential diagnosis, site and severity of infection
- height (Ht), weight (Wt), ideal body weight (IBW), lean body weight (LBW), and dosing body weight (DBW)
- age, sex
- serum creatinine (SCr), BUN, urinary output
- WBC and differential
- temperature
- concurrent disease states or conditions which may affect the pharmacokinetics of aminoglycosides, e.g. cystic fibrosis, burns, obesity, ascites

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markam Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 3 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Politique et lignes directrices relatives au dosage des aminosides chez les adultes (suite)

2. DETERMINATION OF DOSING BODY WEIGHT AND CREATININE CLEARANCE:

a) Determination of DBW

Select the most appropriate value for the DBW. This value is determined by considering the patient's actual weight (ABW), IBW, LBW, or estimation of ABW. Use the equations below or Micromedex to calculate IBW and DBW.

Female: $IBW = 45.5 \text{ kg} + (2.3 \times \text{inches over } 5')$
 $LBW = 1.07 \times Wt(kg) - 148 \times (Wt(kg)^2) / (Ht(cm)^2)$

Male: $IBW = 50 \text{ kg} + (2.3 \times \text{inches over } 5')$
 $LBW = 1.10 \times Wt(kg) - 128 \times (Wt(kg)^2) / (Ht(cm)^2)$

- If ABW greater than IBW (but not more than 30% over IBW), use DBW = IBW
- If ABW greater than IBW (more than 30% over IBW), use DBW = IBW + 0.4 (ABW - IBW)
- If ABW less than IBW, use ABW or LBW, as appropriate

b) Calculation of Creatinine Clearance:

Calculate creatinine clearance (CrCl) using the Cockcroft-Gault equation below or Micromedex.

Note: Conversion factor for serum creatinine: mg/DL = umol/L 88.4

Males: $Cl_{Cr} = \frac{IBW(\text{kg}) \times (140-\text{age}) \times 1.2}{(mL/min) \times Scr(\text{umol/L})}$

Females: $0.85 \times Cl_{Cr}$ (for males - as above)

3. ASSESSMENT - DETERMINATION OF HIGH DOSE OR MULTIPLE DAILY DOSING:

Assess patient for appropriateness for either the high dose ('once daily') aminoglycoside dosing regimen or the conventional multiple daily dose regimen. Patients are initiated on the high dose regimen unless one of the following exclusion criteria is met:

- Pregnancy
- Neonatal or paediatric age
- Endocarditis (except strep viridans endocarditis)
- Ascites, burns
- Cystic fibrosis
- Dialysis

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markham Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 3 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Politique et lignes directrices relatives au dosage des aminosides chez les adultes (suite)

- CrCl less than 20 mL/min
- Surgical prophylaxis
- Post-partum less than 7 days
- Use with caution in patients greater than 60 years old
- Amputation

Patients who meet one or more of the above criteria must have therapy initiated with the conventional multiple daily dosing regimen with monitoring of pre and post aminoglycoside levels.

4. HIGH DOSE “ONCE DAILY” AMINOGLYCOSIDE REGIMEN:

RATIONALE AND BACKGROUND:

Pharmacokinetic Properties of Aminoglycosides:

Concentration-dependent killing:

It has been demonstrated that achievement of high peak serum concentration of aminoglycosides relative to the minimum inhibitory concentration of the microorganism is the major determinant of the clinical response to aminoglycosides. This is best achieved with high dose regimens, which result in high peak concentrations of drug.

Post antibiotic effect:

Post antibiotic effect is defined as a period of time after complete removal of the antibiotic from the body during which there is no growth of the target organism. Use of high dose aminoglycosides may result in a period of up to 12 hours of antibiotic effect during which there is no detectable serum concentration of the drug. This property of the aminoglycoside allows for daily dosing without compromising therapeutic efficacy. The higher the concentration of drug, the longer the duration of the post antibiotic effect.

Toxicity:

A major determinant of aminoglycoside induced renal toxicity and ototoxicity is the accumulation of these agents within the renal cortex and perilymph of the inner ear. The accumulation follows saturable kinetics so even though the peak serum drug concentration is higher with high dose aminoglycosides, the kidney does not accumulate more drug. Conversely, it allows for back diffusion of the drug from the kidney and inner ear to flow back out, reducing drug exposure and limiting toxicity.

Clinical Efficacy:

Many studies have been published comparing high dose aminoglycoside regimens (once daily) to conventional multiple daily dosing regimens. In all these studies, high dose aminoglycosides were as effective, and not more toxic, than multiple daily dosing of the drug.

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markam Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 3 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Politique et lignes directrices relatives au dosage des aminosides chez les adultes (suite)

DOSING GUIDELINES:

Dose:

Gentamicin and Tobramycin

- 5 mg/kg DBW (use increments of 20 mg)
- 3 mg/kg DBW (Gentamicin only, for strep viridans endocarditis)

Amikacin

- 15 mg/kg DBW (use increments of 25 mg)

Interval:

Creatinine Clearance	
mL/min	Dosing Interval
greater than 60	Q24h
40 – 59	Q36h
20 – 39	Q48h
less than 20	Use conventional multiple daily dosing

Administration:

- Dilute in 100 mL D5W or NS and infuse over 30 minutes

Monitoring:

1. DO NOT DRAW ROUTINE PEAK AND TROUGH LEVELS.

Exceptions:

- significant changes in renal function
- infections involving highly resistant organisms

Desired Trough and Peak Levels

	Trough	Peak
Gentamicin*/Tobramycin	Less than 0.5 mg/L	20 mg/L
Amikacin	Less than 2.5 mg/L	60 mg/L

- a. Draw ONE trough level 30 min before the second to fourth dose
If level is greater than desired trough extend the dosing interval by 12 hours and repeat level (or use conventional dosing and monitoring methods).

OR

- b. Draw a trough level 30 min before and a peak level 30 min after the second to fourth dose. If peak or trough levels are outside of desired range adjust further doses using pharmacokinetic principles (see section on Dosage Adjustment Form Serum Drug Levels).

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markham Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 3 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Politique et lignes directrices relatives au dosage des aminosides chez les adultes (suite)

Note: Amikacin blood samples are sent out of the hospital for processing so a delay in reporting is to be expected.

2. Repeat trough levels if therapy is greater than 7 days and reassess weekly thereafter and with any significant changes in renal function.
3. Monitor serum creatinine pre dose and then 3 x a week.
4. **Do not use high dose aminoglycosides for greater than 14 days** due to an increased risk of nephrotoxicity/ototoxicity. Consider alternative therapy.
5. Baseline audiology should be performed for patients on long-term treatment.

* There are no specific guidelines for drug concentration monitoring of gentamicin 3 mg/kg q24h for streptococci endocarditis. A target trough of less than 0.5 mg/L, as with other dosing regimens, is reasonable.

Orders and Documentation:

1. Pharmacist will order the dose, route and frequency.
2. Indicate time for the next dose and order trough level.
3. Pharmacist will document on the electronic record.

References:

1. Carmi B, Abraham D, et al. Pharmacokinetic Dosing of Aminoglycosides: A Controlled Trial. *Am J Med* 2003;114:194-198.
2. Antibiotic Guidelines, 2010. Div of Infectious Disease, Columbia University Medical Center. From http://www.id.hs.columbia.edu/clinical_dosing.html.
3. Guidelines for Antimicrobial Use, University Health Network, 2007 p.133-138
4. Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH. Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:677-686.
5. Baily TC, Little JR, Littenberg B et al. A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997;24(5):786-95
6. Sunnybrook Health Science Centre Formulary, September 1996 p.295-302

5. CONVENTIONAL MULTIPLE DAILY DOSING REGIMEN:

a) Initial Calculation of Dose and Interval:

Method I:

Computer software – Selinger Kinetics or Abbott Kinetics

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markham Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 3 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Politique et lignes directrices relatives au dosage des aminosides chez les adultes (suite)

Method II:

Dose: General Guidelines

Drug	Dose
Gentamicin	1 – 2 mg/kg/dose (based on DBW)
Tobramycin	
Netilmicin	
Amikacin	5 – 7.5 mg/kg/dose (based on DBW)

Select dose based on the severity and site of infection according to the following:

Indication/Site of Infection	Gentamicin/ Tobramycin	Amikacin
Synergy (gentamicin)	1 mg/kg	
UTI	1 mg/kg	5 mg/kg
Gram neg sepsis, other serious infections	1.5-2 mg/kg	7.5 mg/kg
pneumonia	2 mg/kg	7.5 mg/kg

Interval

Choice of the dosing interval is based on the patient's renal function. The patient's urinary output should be considered in addition to the serum creatinine concentration.

Select the appropriate dosing interval as follows:

CrCl (mL/min)	Dosing Interval
Greater than 70	q8h
40-69	q12h
15-39	q24h
Less than 15	Give a dose and draw levels in 24 hours to determine dosing interval

When selecting the interval, additional consideration should be given to patients with factors, which may alter creatinine production. (i.e. muscle wasting, severe muscle atrophy/dystrophy, hyperthyroidism, paralysis, chronic glucocorticoid therapy, aging, hepatic diseases, trauma, surgery, sepsis).

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markam Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 3 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Politique et lignes directrices relatives au dosage des aminosides chez les adultes (suite)

Method III:

Dose: = DBW (kg) X Vd (L/kg) X Cpd (mg/L)

Cpd = desired peak concentration

Vd = volume of distribution (estimated considering hydrational status)

Hydration Status	Vd (L/kg)
Normal	0.20 - 0.25
Dehydrated	0.15
Overhydrated	0.3

Interval:

Interval should be selected based on the criteria given in Method II above.

Method IV:

This method should be used for patients whose renal function is very poor or unknown.

Dose:

Use method II or III to determine dose.

Interval:

No interval should be ordered at this time. The interval should be determined based on the results of a post and random level. Refer to "Dosage Adjustments from Serum Drug Levels".

b) Timing of Serum Drug Levels:

Intravenous Administration: Aminoglycosides are to be administered over 30 minutes. Pre levels should be taken 0 - 15 minutes before the dose. Post levels should be taken 30 minutes after the end of the infusion.

Intramuscular Administration: Pre levels should be taken 0 – 15 minutes before the IM injection. Post levels should be taken 1 hr after the injection.

Aminoglycoside pre and post levels should be taken around the third dose of a dosage regimen (e.g. 3rd 80 mg dose from a regimen of 100 mg loading dose, followed by 80 mg q8h) for q6 - q12h dosing intervals, or around the second dose for intervals greater than q12h. Pre and post levels should be done following the initiation of therapy or a change in dosage regimen. It may be necessary to draw levels at other specified times for patients with variable renal function

c) Desired Serum Drug Levels:

The following are the desired serum concentrations for aminoglycosides:

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markham Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 3 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Politique et lignes directrices relatives au dosage des aminosides chez les adultes (suite)

Indication/Site of Infection	Gentamicin/Tobramycin		Amikacin	
	Trough (mg/L)	Peak (mg/L)	Trough (mg/L)	Peak (mg/L)
Synergy (gentamicin)	Less than 1	3-4 mg/L		
UTI		4-5 mg/L		20-25 mg/L
Gram neg sepsis, other serious infections	0.8 – 2 mg/L	6-7 mg/L	5 – 10 mg/L	25-30 mg/L
pneumonia		7-8 mg/L		25-30 mg/L

d) Dosage Adjustments from Serum Drug Levels:

Four methods may be used to make DOSAGE and INTERVAL adjustments.

Method I:

Computer software - Selinger or Abbott Kinetics

Method II:

Interval:

a) Determine half-life based on rough estimate or equation as follows:

$$\begin{aligned} t_{1/2} &= \frac{0.693}{k} & k &= \text{elimination rate constant} \\ k &= \text{slope of ln concentration VS time curve} \end{aligned}$$

b) Calculate the number of $t_{1/2}$'s between the desired pre and post.

$$\begin{aligned} \text{i.e. } \text{desired post} &= 7.5 \text{ mg/L} \\ \text{desired pre} &= 1 \text{ mg/L} \\ 7.5 &\longrightarrow 3.75 \longrightarrow 1.875 \longrightarrow 0.95 (\sim 1) \\ 1 \text{ } t_{1/2} &\qquad\qquad 2 \text{ } t_{1/2} && 3 \text{ } t_{1/2} \end{aligned}$$

Three $t_{1/2}$'s are required for the dosing interval. If the $t_{1/2} = 3.5$ hours, 3×3.5 hours = 10.5 hours. Choose the closest standard interval (q12h in this case).

Dose:

Adjust dose based on proportional difference between pre and post levels.

$$\begin{aligned} \text{i.e. observed pre} &= 2.5 \text{ mg/L} & \text{desired pre} &= 1 \text{ mg/L} \\ \text{observed post} &= 5 \text{ mg/L} & \text{desired post} &= 7 \text{ mg/L} \\ \text{difference} &= 2.5 \text{ mg/L} & \text{difference} &= 6 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 60 \text{ mg dose} &\longrightarrow \text{difference} = 2.5 \text{ mg/L} \\ X \text{ mg dose} &\longrightarrow \text{difference} = 6 \text{ mg/L} \\ \therefore \text{new dose} &= 144 \text{ mg, round off to 140 mg for new dose} \end{aligned}$$

Check validity of new dose by calculating the mg/kg/dose. This new dose will likely be within the 1 - 2.5mg/kg range.

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markam Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 3 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Politique et lignes directrices relatives au dosage des aminosides chez les adultes (suite)

Method III:

Use Pharmacokinetic Formulas:

$$Vd = \frac{R(1 - e^{-(kt)})}{k(C_{max} - C_{min}e^{-(kt)})}$$

$$T = -\frac{2.303}{K} \log \frac{(C_{min})}{(C_{max}) + t}$$

$$R = C_{max} \times \text{desired } X k \times Vd \times \frac{(1 - e^{-(kT)})}{(1 - e^{-(kt)})}$$

Check:

$$C_{max} = \frac{R}{kVd} \frac{(1 - e^{-(kt)})}{(1 - e^{-(kT)})}$$

$$C_{min} = C_{max} e^{-(k(T-t))}$$

Vd = volume of distribution

k = elimination rate constant

t = time for infusion

T = dosing interval

Method IV:

To use this method, two or three drug levels should be taken following the first dose. One level must be a post, and the others are random levels taken at appropriate times following administration.

Dose:

Adjust dose as outlined in method II (observed pre = 0)

Interval:

Determine the t_{1/2} from the measured serum drug levels, and select the appropriate interval using the approach outlined in method II.

Monitoring:

The following parameters should be monitored:

- Temperature - monitor daily
- Weight
- BUN, SCr - monitor 2 to 3 times per week (more frequent monitoring may be necessary for patients with unstable renal function)
- 24 hour urine for CrCl - to be monitored when SCr is not an accurate indication of renal function
- Urinary output (I/O)
- Hydration status
- Culture and sensitivity reports - monitor daily
- Concomitant antibiotics - monitor daily

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markham Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 3 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Politique et lignes directrices relatives au dosage des aminosides chez les adultes (suite)

Orders and Documentation:

1. Pharmacist will order the dose, route, and frequency.
2. State the time the next dose is due.
3. Specifically order pre, post, or random levels. An order for "gentamicin" levels is not acceptable.
4. State the dose the levels are to be taken around or before, e.g. pre and post gentamicin levels around 1400h dose, or gentamicin pre level before 2200h dose.

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markham Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 4 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Dossier de suivi de la vancomycine

Vancomycin Monitoring Record			
Patient Name:	Age: _____	Sex: _____	Unit: _____
Unique #:	Other Antibiotics:		
Diagnosis: Target level (mcg/mL) <input type="checkbox"/> 10-15 <input type="checkbox"/> 15-20			
Allergies:	MD:	Pharmacist:	
Ht: _____ Wt: _____ IBW: _____	Doses Given: _____ mg @ _____ h _____ (date) _____ mg @ _____ h _____ (date)		
Baseline CrCl: _____ mL/min			
Orders written _____ (date)			
1) Vancomycin _____ mg IV q _____ hr (= _____ mg/kg) 1 st dose: _____ hr _____ (date)			
2) Bloodwork _____			



MICROBIOLOGY

Date	Site	Results	Sensitivities

Date	Site	Results	Sensitivities

LAB MONITORING

Date	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	Urea ($\mu\text{mol/L}$)	Clcr (mL/min)	WBC	Neuts (%)	Tmax ($^{\circ}\text{C}$)	ESR	C-Reactive Protein

LEVELS

Date/ Time (Levels)	Current Regimen	Trough level Time	Level	New Regimen	(mg/kg/ dose)	Comments	Initial

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markham Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 4 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Dossier de suivi de la vancomycine (suite)

IV Vancomycin Dosing Guidelines:

- Usual Dosage = 15-20 mg/kg (**actual body weight**) q8-12h in patients with normal renal function. Adjust frequency based on estimated CrCl
- Avoid doses larger than 2 g; instead consider shorter dosing interval
- Consider more aggressive dosing in serious, invasive infections where a trough level target of 15-20 mcg/mL is desired (see Monitoring section)
- In seriously ill patients, consider a **loading dose** of 25-30 mg/kg to facilitate rapid attainment of target trough concentrations. Infuse at a rate of 500 mg/h. Do NOT adjust loading dose for renal dysfunction.****Pharmacist to please add note to emar and order re: administration rate for loading dose.**
- See the following tables for suggested dosing:

Table 1: Empiric Dosage

Actual Body Weight (kg)	Empiric Initial Dose (mg)
40-49	750
50-64	1000
65-74	1250
75-89	1500
90-114	1750
115-130	2000
Greater than 130	Consider alternate dosing strategy

Table 2: Empiric Dosing Interval Based on Creatinine Clearance

Creatinine Clearance (mL/min)	Empiric Initial Dosing Interval
Greater than or = 60	q12h
41-59	q24h
31-40	q36h
16-30	q48h
10-15	q72h

Vancomycin Monitoring Guidelines:

- Trough concentrations should always be maintained above 10 mcg/mL to avoid development of resistance.
- Target trough range of 15-20 mcg/mL is recommended in select patients with bacteremia, endocarditis, meningitis, hospital acquired pneumonia or osteomyelitis caused by S.aureus
- Trough levels should be ordered in patients:
 - expected to remain on vancomycin for longer than 3 days
 - with rapidly changing renal function
 - receiving other nephrotoxic drugs (e.g. gentamicin, tobramycin, amphotericin, acyclovir)
 - receiving aggressive dosing
 - with severely altered volumes of distribution (e.g. burn patients, morbidly obese, compartment syndrome)
- Trough levels should be performed once weekly for patients requiring long term treatment (i.e. 4-6 weeks). Levels should be done more frequently in hemodynamically unstable patients or suspicion of sub therapeutic level.
- Anuric patients should have a random level drawn and repeated every 1 to 2 days until level is less than 20 mcg/mL. A repeat vancomycin dose is given at this time.
- Initial trough levels should be obtained no earlier than at steady state (before 4th dose in patients with normal renal function)

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markham Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 4 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Dossier de suivi de la vancomycine (suite)

Vancomycin Monitoring cont'd: **PATIENT:** _____ **UNIT:** _____

Lab Monitoring:

Date	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	Urea ($\mu\text{mol/L}$)	C ₁ Cr (mL/min)	WBC	Neuts (%)	Temp (°C)	ESR	C-Reactive Protein

Levels:

Date@time	Current Regimen	Trough level Time	Level	New Regimen (mg/kg/dose)	Comments/Initial

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markham Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 5 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Dossier de suivi des aminosides



AMINOGLYCOSIDE MONITORING RECORD

1. PATIENT INFORMATION		AGE: _____ SEX: _____ UNIT: _____													
NAME:	DIAGNOSIS:	OTHER ANTIBIOTICS:													
ALLERGIES:															
MD:	PHARMACIST:														
2. HT: _____ WT: _____	3. DATE: _____ Sr CREATIN _____ umol/L CLEARANCE: _____ mL/min														
<u>Female:</u> IBW = 45.5 kg + (2.3 X inches over 5') LBW = 1.07 X Wt(kg) - 148 X (Wt(kg)2) / (Ht(cm)2) <u>Male:</u> IBW = 50 kg + (2.3 X inches over 5') LBW = 1.10 X Wt(kg) - 128 X (Wt(kg)2) / (Ht(cm)2)	If ABW greater than IBW (but not more than 30% over IBW), use DBW = IBW If ABW greater than IBW (more than 30% over IBW), use DBW = IBW + 0.4 (ABW - IBW) If ABW less than IBW, use ABW or LBW, as appropriate IBW: _____ DBW: _____ LBW: _____														
4. REGIMENT ORDERED: Gentamicin / Tobramycin / Amikacin _____ mg IV q _____ h = _____ (mg/kg)															
Doses Given: 1 st : _____ mg @ _____ h 2 nd : _____ mg @ _____ h 3 rd : _____ mg @ _____ h															
5. ASSESSMENT: Contraindications to High Dose Extended Interval Dosing <ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy • Neonatal - Pediatric (less than 18 yr) • Enterococcal Endocarditis • Ascites, burns <ul style="list-style-type: none"> • Cystic Fibrosis • Dialysis • CrCl less than 20 mL/min • Surgical Prophylaxis (ie x 24 - 48 hr) • Post Partum less than 7 days • Use with caution in patients over 60 years old 															
6. DOSE AND FREQUENCY: a) High Dose Extended Interval Dosing Gentamicin/Tobramycin: 5 mg/kg Gentamicin for synergy: 3 mg/kg Amikacin: 15 mg/kg DBW: _____ x _____ mg/kg = _____ mg (Increments of 20 mg for Gent/Tobra, 25 mg for Amikacin)															
Interval Clearance: <input type="checkbox"/> over 60 mL/min q 24 h <input type="checkbox"/> 40 - 59 mL/min q 36 h <input type="checkbox"/> 20 - 39 mL/min q 48 h <input type="checkbox"/> <less than 20 - use conventional multiple daily dosing															
b) Conventional Multiple Daily Dosing <table border="1"> <tr> <th>Indication/Site of Infection</th> <th>Gentamicin/ Tobramycin</th> <th>Amikacin</th> </tr> <tr> <td>Synergy (gentamicin)</td> <td>1 mg/kg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UTI</td> <td>1 mg/kg</td> <td rowspan="3" style="vertical-align: middle;">5 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Gram neg sepsis, other serious infections</td> <td>1.5-2 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>pneumonia</td> <td>2 mg/kg</td> </tr> </table> DBW: _____ x _____ mg/kg = _____ mg (Increments of 20 mg for Gent/Tobra, 25 mg for Amikacin)			Indication/Site of Infection	Gentamicin/ Tobramycin	Amikacin	Synergy (gentamicin)	1 mg/kg		UTI	1 mg/kg	5 mg/kg	Gram neg sepsis, other serious infections	1.5-2 mg/kg	pneumonia	2 mg/kg
Indication/Site of Infection	Gentamicin/ Tobramycin	Amikacin													
Synergy (gentamicin)	1 mg/kg														
UTI	1 mg/kg	5 mg/kg													
Gram neg sepsis, other serious infections	1.5-2 mg/kg														
pneumonia	2 mg/kg														
Interval Clearance: <input type="checkbox"/> over 70 mL/min q 8 h <input type="checkbox"/> 40-69 mL/min q 12 h <input type="checkbox"/> 15-39 mL/min q 24 h <input type="checkbox"/> less than 15 Give a dose and draw levels in 24 hours to determine dosing interval															
7. ORDER WRITTEN: Gentamicin / Tobramycin / Amikacin _____ mg q _____ h First Dose @ _____ h on _____ Date Levels @ _____ h on _____ Date Blood Work: _____															
Date Discontinued:															

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markham Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 5 : Markham Stouffville Hospital Corporation - Dossier de suivi des aminosides (suite)

8. DESIRED LEVELS: a) High Dose Extended Interval Dosing DO NOT DRAW ROUTINE PEAK AND TROUGH LEVELS. Exceptions: <ul style="list-style-type: none"> Significant existing renal dysfunction or significant changes in renal function Infections involving highly resistant organisms Patients receiving therapy for more than 7 days, and therapy is likely to continue. Options: a) draw trough level prior to 2-4 th dose and extend dosing interval by 12 hours if level greater than desired b) draw trough and peak level around 2-4 th dose and adjust dose/interval using pharmacokinetic principals								b) Conventional Multiple Daily Dosing <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Indication/Site of Infection</th> <th colspan="2">Gentamicin/Tobramycin (mg/L)</th> <th colspan="2">Amikacin (mg/L)</th> </tr> <tr> <th>Trough</th> <th>Peak</th> <th>Trough</th> <th>Peak</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Synergy (gent)</td> <td>Under 1</td> <td>3-4</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>UTI</td> <td></td> <td>4-5</td> <td>20-25</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gram neg sepsis, other serious infections</td> <td>0.8-2</td> <td>6-7</td> <td>5-10</td> <td>25-30</td> </tr> <tr> <td>pneumonia</td> <td></td> <td>7-8</td> <td></td> <td>25-30</td> </tr> </tbody> </table>				Indication/Site of Infection	Gentamicin/Tobramycin (mg/L)		Amikacin (mg/L)		Trough	Peak	Trough	Peak	Synergy (gent)	Under 1	3-4			UTI		4-5	20-25		Gram neg sepsis, other serious infections	0.8-2	6-7	5-10	25-30	pneumonia		7-8		25-30
Indication/Site of Infection	Gentamicin/Tobramycin (mg/L)		Amikacin (mg/L)																																					
	Trough	Peak	Trough	Peak																																				
Synergy (gent)	Under 1	3-4																																						
UTI		4-5	20-25																																					
Gram neg sepsis, other serious infections	0.8-2	6-7	5-10	25-30																																				
pneumonia		7-8		25-30																																				
Date/Time (levels)	Current Regimen	Pre (mg/L) Level	Post (mg/L) Time	t1/2 (hr)	New Regimen Ordered	mg/kg/dose (DBW)	Comments	Phmst Int'l	QA																															
Date	SCr umol/L	Urea (umol/L)	CICr (mL/min)	WBC	Neuts (%)	Temp (° C)	Hydration Status/ Other Comments	Microbiology (Specimen, Culture, Sensitivity)																																
								NOTES																																

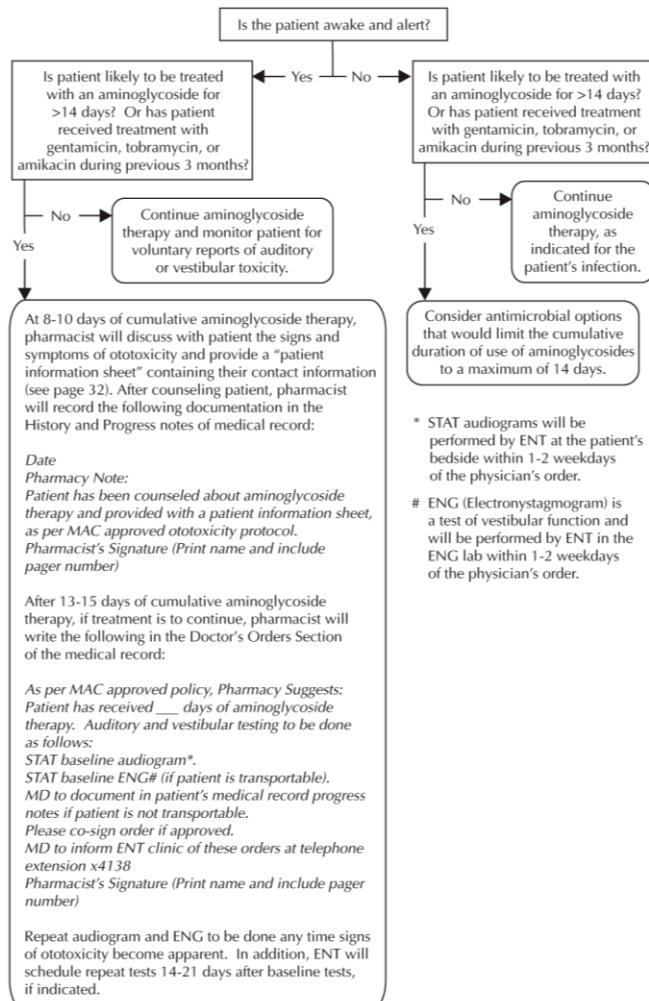
Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par la Markam Stouffville Hospital Corporation. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et la Markham Stouffville Hospital Corporation ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 6 : Centre Sunnybrook des sciences de la santé - Suivi de l'ototoxicité des aminosides



Monitoring for Aminoglycoside Induced Ototoxicity (Sunnybrook Campus)



Sunnybrook Antimicrobial Handbook 2013

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par le Centre Sunnybrook des sciences de la santé. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et le Centre Sunnybrook des sciences de la santé ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.

Exemple 7 : Centre Sunnybrook des sciences de la santé - Fiche d'information pour les patients – administration d'aminosides



PATIENT INFORMATION SHEET AMINOGLYCOSIDE TREATMENT

You have been prescribed an antibiotic which is called an aminoglycoside. Aminoglycoside antibiotics include drugs such as gentamicin, tobramycin, and amikacin. Aminoglycosides have been available for the treatment of bacterial infections for over 30 years and are highly effective agents. Your doctor has prescribed an aminoglycoside for you because they consider it to be the best option to treat the infection you have, at this time.

Unfortunately, like most medications, there are potential side effects that may occur when aminoglycosides are used. Aminoglycosides may cause reversible kidney damage in 5-10% of patients receiving more than 5 days of treatment with the aminoglycoside. They may also cause irreversible hearing loss or imbalance and dizziness in less than 3% of patients receiving more than 10-14 days of therapy.

- To minimize the risk of kidney damage, your care-givers are monitoring your kidney function weekly, with the use of blood tests.
- To minimize the risk of hearing loss, you should report any symptoms of ringing in the ears, feeling of fullness in the ears, earache, or hearing loss to your care-givers immediately, so that your aminoglycoside therapy can be re-evaluated.
- To minimize the risk of problems with your balance, you should report any symptoms of dizziness, unsteady walking, or loss of balance to your care-givers immediately, so that your aminoglycoside therapy can be re-evaluated.
- If it is necessary to treat your infection for more than 14 days, you will undergo a hearing function test and a test to evaluate your balance. These tests will be done about 2 weeks after aminoglycoside therapy began. A second test will be done 2-3 weeks after the first test. Additional testing will also be done at any time that you report symptoms of hearing or balance problems.

If you have any additional questions about your aminoglycoside therapy, please ask your nurse to arrange for either your pharmacist or physician to come and speak with you about your aminoglycoside therapy.

Pharmacist Name: _____

Contact Number: _____

Date Counseled: _____

Sunnybrook Antimicrobial Handbook 2013

Avis de non-responsabilité

Cette ressource a été élaborée par le Centre Sunnybrook des sciences de la santé. Son contenu n'est pas la propriété de SPO, qui n'assume aucune responsabilité pour les renseignements qu'on y trouve. Santé publique Ontario et le Centre Sunnybrook des sciences de la santé ne peuvent être tenus responsables de l'usage subséquent, par une tierce partie, des ressources et outils offerts.