

# Teicoplanine

## Synoniemen

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Laatst bijgewerkt:

donderdag 17 november 2016 11:40:00

Indicatiegebied: (verdenking op) Infecties veroorzaakt door grampositieve bacteriën zoals

sepsis, osteomyelitis, endocarditis, pneumonie en infecties van weke delen en infecties met bepaalde vancomycine resistente enterococcon (VRE VanB) en meticilline resistente *Stafylococcus aureus* (MRSA).

Monstermateriaal: Stol buis, bepaling in serum

Afnametijdstip: Dalspiegel, na laatste gift oplaadschema en na een aanpassing van de dosis (steady state).

Bewaarcondities: 2-8 °C, in de koelkast. Geen bijzondere transportcondities tot 24 uur.

Interpretatie: Afhankelijk van indicatie, zie tabel Doseringsrichtlijnen/ Referentiewaarden

## Inleiding

Teicoplanine is een glycopeptide antibioticum dat sinds 1990 op de markt is en structureel verwant is aan vancomycine. Het heeft een bactericide werking die berust op remming van de bacteriële celwandsynthese waardoor de permeabiliteit van het bacteriële celmembraan wordt aangetast [1]. Het werkingsspectrum omvat vele gram-positieve micro-organismen, met name stafylokokken (waaronder ook meticilline-resistente stafylokokken, MRSA), streptokokken, enterococcon (waaronder ook vancomycine resistente enterococcon (VRE), type VanB) [2]. Teicoplanine wordt ingezet bij (verdenking op) infecties veroorzaakt door grampositieve bacteriën zoals nosocomiale bacteriëmie, osteomyelitis, endocarditis, pneumonie en infecties van weke delen.

## Doseringsrichtlijnen

### Volwassenen

Indicatie	Dosering	Streefwaarde dal (mg/L)	Referentie
Gecompliceerde infecties van huid en weke delen, longontsteking en gecompliceerde urineweginfecties	Oplaaddosering: 3 giften van 6 mg/kg à 12 uur	≥ 15	3
	Onderhoudsdosering: 6 mg/kg 1dd.  Dosis aanpassen dmv TDM adhv spiegels op dag 3 of 4		
bot- en gewrichtsinfecties, intensive care en brandwonden patiënten	Oplaaddosering: 5 giften van 12 mg/kg à 12 uur	≥ 20	3-8

	Onderhoudsdosering: 12 mg/kg 1dd. Dosis aanpassen dmv TDM adhv spiegels op dag 3 of 4		
Infectieuze endocarditis	Oplaaddosering: 5 giften van 12 mg/kg à 12 uur Onderhoudsdosering: 12 mg/kg 1dd. Dosis aanpassen dmv TDM adhv spiegels op dag 3 of 4	≥ 30	3

#### Neonaten/kinderen

Leeftijdscategorie	Dosering	Streefwaardedal (mg/L)	Referentie
Neonaten en kinderen < 2 maanden	Oplaaddosering: 1 gift van 16 mg/kg	Zie streefwaarden volwassenen	3,9 Zie Achtergronden
	Onderhoudsdosering: 8 mg/kg 1dd		
> 2 maanden en < 12 jaar	Oplaaddosering: 3 giften van 10 mg/kg à 12 uur		
	Onderhoudsdosering: 6-10 mg/kg 1dd*		
≥ 12 - 18 jaar	Zie volwassen dosering. Het Kinderformularium adviseert een max. onderhoudsdosering van 800 mg.		

\* Het Kinderformularium adviseert een max. onderhoudsdosering van 400 mg 1dd. De onderhoudsdosering zou echter kunnen afwijken op basis van spiegels

#### Nierfunctiestoornissen / Nierfunctieervangende therapie

Dosisaanpassing van intraveneuze teicoplanine bij nierfunctiestoornissen en nierfunctieervangende therapie is niet vereist tot de 4 <sup>e</sup> behandelingsdag, daarna op basis van TDM.		Referentie
eGFR 30-50 ml/min	1/2 van de onderhoudsdosis, verder op geleide van dalspiegel	2,3,10
eGFR 10-30 ml/min:	1/3 van de gebruikelijke dosis toedienen, door de normale dagdosis om de 3 dagen toe te dienen of de dosering te wijzigen naar 1/3 van de normale dagdosis, verder op geleide van spiegels	

CAPD		3
Behandeling systemische infectie:	Teicoplanine wordt niet verwijderd door peritoneale dialyse.  1/3 van de gebruikelijke dosis toedienen, door de normale dagdosis om de 3 dagen toe te dienen of de dosering te wijzigen naar 1/3 van de normale dagdosis, verder op geleide van spiegels.	3
CAPD peritonitis:	Eenmalige oplaaddosis 6 mg/kg IV, vervolgens 20 mg/L in iedere zak met dialyseoplossing in de 1 <sup>e</sup> week, 20 mg/L in alternerende zakken in de 2 <sup>e</sup> week, vervolgens 20 mg/L in de nachtzak van de 3 <sup>e</sup> week.	11
Hemodialyse	Teicoplanine wordt niet verwijderd door hemodialyse. Verlaag de dosering naar 1/3 van de gebruikelijke dosering, door 1/3 van de dosering 1dd te geven of de dagdosis om de 3 dagen, verder op geleide van spiegels	
CAVHD, CVVHD:	Teicoplanine wordt deels verwijderd door dialyse, Verlaag de dosering naar 1/3 van de gebruikelijke dosering, verder op geleide van spiegels	11

### Toedieningswijze

Teicoplanine kan intraveneus via injectie of infusie of intramusculair worden toegediend. Intraventriculaire toediening van teicoplanine met succes is tevens beschreven [12]. Oraal kan het slecht absorbeerbare teicoplanine ook worden ingezet bij pseudomembraneuze colitis als alternatief voor vancomycine. TDM bij orale toediening is niet geïndiceerd.

Ernstige overgevoelighedsreacties zijn beschreven na IV toediening van teicoplanine. Indien een allergische reactie op teicoplanine optreedt moet de behandeling worden gestaakt.

Het optreden van het 'red man syndrome' (erytheem op hoofd, hals, borst en rug, soms gepaard gaande met jeuk, hijgend of piepend ademen, dyspnoe, tachycardie, pruritis, netelroos) op teicoplanine is in zeldzame gevallen waargenomen. Het stoppen van het infuus of trager toedienen van de dosering kan deze reacties doen verdwijnen. Alhoewel kruisreacties van overgevoeligheid zich kunnen voordoen is het optreden van het 'red man syndrome' op vancomycine geen contra-indicatie voor het gebruik van teicoplanine [3].

### Referentiewaarden

Zie hierboven.

### Spiegelafname

Dalspiegels kunnen worden afgenomen vóór de eerste gift van het onderhoudsschema, na 3 of 4 dagen of na aanpassing van de dosis. Indien extra oplaaddoses gegeven worden, neem dan na de laatste oplaaddosis een dalspiegel af. Na dosisverhoging wekelijks dalspiegel afnemen en vervolgens tot in steady state. Steady state wordt bij volwassenen bereikt na 3 -5 weken, bij kinderen eerder en bij patiënten met nierfunctiestoornissen later. Controleer eventueel vaker en/of langer de dalspiegel bij veranderingen in nierfunctie, wisselende vullingstoestand en klinische verslechtering.

Bij hemodialyse een spiegel voorafgaand aan de dialyse sessie afnemen. Bij CAVHD en CVVHD een dalspiegel voorafgaand aan de volgende gift afnemen.

Het afnemen van topspiegels is niet nodig in relatie tot toxiciteit, maar een combinatie van een dalspiegel en een topspiegel (of een andere tweede spiegel) kan wel behulpzaam zijn bij het formuleren van een doseeradvies. Een topspiegel wordt afgenomen na de verdeling van teicoplanine, tenminste 1 uur na afloop van inlopen van het infuus. Voor het formuleren van een advies zie het populatiemodel.

### Interpretatie resultaten

Er is een correlatie tussen de teicoplanine dalspiegel en de teicoplanine dalspiegel/MIC ratio op klinische uitkomst. Het belang van TDM is daarmee duidelijk geworden [6]. Onderzoek is voornamelijk uitgevoerd bij Intensive care patiënten en behandeling van infecties met MRSA bij volwassenen. Zie 'Achtergronden'.

Bij neonaten en kinderen worden dezelfde streefspiegels gehanteerd als bij volwassenen.

In deze populaties zijn geen spiegel-effect studies gedaan. In retrospectieve studies zijn oplaadschema's bij neonaten en kinderen onderzocht. Zie kopje 'Kinderen' onder 'Doseringsrichtlijnen/Referentiewaarden' en 'Achtergronden'. De ervaringen bij kinderen is beperkt.

De referentiewaarden zijn gebaseerd op analyse door middel van een fluorescentie polarisatie immunoassay (FPIA) methode. Teicoplanine is een glycopeptide complex dat voornamelijk uit 6 sterk gerelateerde moleculen (TA2-2 t/m TA2-5 en TA3) bestaat. HPLC methodes voor teicoplanine zijn beschreven gebaseerd op TA2-2 (90-95% van het teicoplanine complex) en op basis van piekoppervlak van TA2-2 t/m TA2-5. Alhoewel beschreven is dat teicoplanine concentraties bij HPLC analyse lager uitvallen, blijkt uit vergelijkend onderzoek tussen FPIA met HPLC methoden dat er een goede correlatie tussen beide methoden is [3, 13, 14].

## Toxiciteit

Er is geen literatuur die een spiegel-toxiciteits-relatie bevestigt. Er zijn aanwijzingen dat dalspiegels tot 50 mg/L niet meer toxiciteit geven dan lagere dalspiegels. Overweeg om bij langdurig gebruik (>3 weken) en hoge doseringen het bloedbeeld, de leverfunctie, het serumcreatinine en de gehoorfunctie te monitoren [2,16]. Zie 'Achtergrond'.

## Achtergrondinformatie

### *Oplaaddosering volwassenen*

Teicoplanine is sterk eiwitgebonden, heeft een relatief klein verdelingsvolume (Vd) en een lage total body clearance (0,1-0,27 ml/min/kg) waardoor het een zeer lange halfwaardetijd heeft [2,15]. Een standaarddosering zonder opladen kan resulteren in langdurig subtherapeutische spiegels. Dit is in het bijzonder het geval bij IC-patiënten waarbij het Vd hoger is ten opzichte van niet IC-patiënten [26,27]. Zonder opladen wordt met een dosering van 6 mg/kg op dag 4 nog geen dalspiegel van >15 mg/L bereikt [28].

High-dose oplaadschema's om dalspiegels van 15-30 mg/L te bereiken zijn onderzocht. Met een oplaadschema van 5 oplaaddoses van 600 mg en 800 mg voor patiënten  $\geq$  80kg (~ 10-12 mg/kg) à 12u gevolgd door 6 mg/kg 1dd bereikt 68,3% van de patiënten de streef dalspiegel tussen 15-30 mg/L op dag 4 [29]. Een oplaadschema van 6 mg/kg à 12 uur gedurende 4 dagen gevolgd door 400 mg 1dd gaf op dag 3 een spiegel van 16,3 mg/L en op dag 4 een spiegel van 21,8 mg/L [30].

Met een oplaadschema van 400 mg (~6 mg/kg) à 12u gedurende 2 dagen bereikte slechts 25,6% een dalspiegel tussen de 15-30 mg/L op dag 4 [29]. Een oplaadschema van 2 giften 400 mg à 12 uur gevolgd door 1dd 400 mg bleek onvoldoende effectief. In deze groepen werd op dag 4 gemiddeld een dalspiegel van respectievelijk 11,2 mg/L en 13,6 mg/L gemeten, slechts 17,9% en 20,3% van de patiënten bereikte een spiegel > 15 mg/L [31].

### *Onderhoudsdosering volwassenen*

De dosis kan worden aangepast door middel van TDM aan de hand van spiegels op dag 3 of 4.

Bij behandeling van infectieuze endocarditis of bot- en gewrichtsinfecties bij volwassenen is de conventionele onderhoudsdosis 12 mg/kg eenmaal daags. Voor infectieuze endocarditis en andere ernstige infecties wordt een dalspiegel van respectievelijk 30-40 mg/L nagestreefd op dag 3 of 4 [3,32].

In een studie bij IC-patiënten (N=202) waarbij bij 75% van de patiënten sprake was van hypoalbuminemie, bleek albumine geen significante covariaat op de dalspiegel te zijn. Hypoalbuminemie zou kunnen bijdragen aan lage dalspiegels, doordat de distributie van teicoplanine sneller verloopt en de klaring groter is [28].

De dosering van 6mg/kg bij urineweginfecties en infecties van huid en weke delen komen uit de registratietekst van teicoplanine. Er is geen verdere informatie te vinden over de achtergrond van deze dosering [3].

### *Dosering neonaten en kinderen*

De ervaring in Nederland met teicoplanine bij kinderen en neonaten is beperkt.

In een studie bij 18 neonaten van 26-44 weken postmenstruele leeftijd bleek een oplaaddosering van eenmalig 16 mg/kg gevolgd door een onderhoudsdosis van 8mg/kg elke 24u na 120 uur tot een mediane dalspiegel van 12,9 mg/L te leiden. 38,8% van de patiënten bereikte een dalspiegel > 15 mg/L na 120 uur [33].

Bij 92 teicoplanine episodes bij neonaten en kinderen < 1jr bleek een oplaaddosering van 3 giften 10-15 mg/kg à 12 uur in 13% van de gevallen tot dalspiegels < 10mg/L en in 58,7% tot dalspiegels < 20 mg/L te leiden [34].

In een studie bij 37 neonaten (<37 dagen) werd op dag 1 12-16 mg/kg teicoplanine gegeven gevolgd door een onderhoudsdosis van 6-8 mg/kg elke 24 uur. Op dag 3 of 4 werd hierbij een mediane dalspiegel van 19,6 mg/L gevonden en op steady-state een mediane dalspiegel van 18,5 mg/L. 70% van de neonaten met een oplaaddosering van 12 mg/kg gevolgd door 6 mg/kg had een dalspiegel  $\leq$ 15 mg/L. Factoren die van invloed bleken op de dalspiegel waren de creatinine – concentratie/dosis ratio, de gewicht – concentratie/dose ratio en de gecorrigeerde gestationale leeftijd – concentratie/dosis ratio [35].

In een studie naar 69 teicoplanine episodes bij kinderen tussen de 1 - 6jr gaf een oplaadschema van 3 giften 10-15 mg/kg à 12 uur in 24,6% van de gevallen dalspiegels van < 10mg/L en in 82,6% dalspiegels < 20 mg/L. In vergelijking met kinderen onder de 1 jaar of boven de 6 jaar hebben peuters een 2,5x grotere kans op dalspiegels <10 mg/L of <20 mg/L in vergelijking met de gehele populatie kinderen t/m 18 jaar. Dit lijkt gerelateerd te zijn aan een groter verdelingsvolume en hogere klaring [33,36].

In een studie naar 62 teicoplanine episodes bij kinderen tussen de 6 - 12 jr gaf een oplaadschema van 3 giften 10-15 mg/kg à 12 uur in 4,8% van de gevallen dalspiegels < 10 mg/L en in 69,4 % dalspiegels < 20 mg/ [34].

In een studie naar 117 teicoplanine episodes bij kinderen tussen de 12 – 18 jr gaf een oplaadschema van 3 giften 10-15 mg/kg à 12 uur in 13,7% van de gevallen dalspiegels < 10 mg/L en in 79,5% dalspiegels < 20 mg/L. Opvallend is dat adolescente meisjes significant hogere follow up dalspiegels (20,8 mg/L) hebben dan jongens (17,6 mg/L). Deze hogere dalspiegels zijn mogelijk gerelateerd aan verschillen in eiwitbinding, weefseldistributie of renale klaring [34].

In een studie bij 187 kinderen tussen de 0 - 18 jaar is een oplaadschema onderzocht waarin op dag 1 twee giften à 12u worden gegeven en vervolgens de betreffende dosering als onderhoudsdosering wordt toegepast. In de groep die behandeld werd met < 17,5 mg/kg werd een mediane dalspiegel gevonden van 8,5 mg/L, op dag 2 of 3 had 70% een dalspiegel boven de 10 mg/L en 14% boven de 20 mg/L. Bij een dosering van 17,5 – 22,4 mg/kg werd een mediane dalspiegel van 11,8 mg/L gevonden, 75% van de patiënten zat hierbij boven de 10 mg/L en 19% boven de 20 mg/L. Bij een dosering > 22,5 mg/kg werd een mediane dalspiegel van 17,7 mg/L behaald, 93,3% van de patiënten behaalde een dalspiegel boven de 10 mg/L en 46% een dalspiegel > 20 mg/L [37].

#### *Spiegel-effect-relatie*

In een review van alle literatuur tot 1996 (N=58 (25 van 58 betroffen endocarditis patiënten)) werd gesteld dat dalspiegels groter dan 10 mg/L gerelateerd zijn aan een positieve uitkomst. Dalspiegels groter dan 20 mg/L waren gerelateerd aan genezing bij patiënten met stafylokokken infecties (N=42) [4]. In een subpopulatie met *S. aureus* sepsis (N=20) bleek de kans op genezing 20% bij teicoplanine dalconcentraties < 5mg /L, bij een dalconcentratie van > 15 mg/L liep dit op tot 90% [4]. In een studie naar de behandeling van MRSA infecties leidde een spiegel > 13 mg/L in 89% van de gevallen tot eradicatorie. Dalspiegels ≥13 mg/L zijn in deze studie geassocieerd met een verbetering van de lichaamstemperatuur en CRP [6]. Het type infectie en de penetratie in het target weefsel speelt een belangrijke rol. Infectieuze endocarditis vereist een hogere teicoplanine dalspiegel dan infecties van weke delen [3,16,32].

In een onderzoek naar de behandeling van osteomyelitis en septische artritis werden bij doseringen van 12 mg/kg, na opladen met 3 doses van 12 mg/kg à 12u, dalspiegels van 21 mg/L behaald en een genezingspercentage van 93,9%. Bij doseringen van 6 mg/kg werden dalspiegels van > 10 mg/L behaald en een genezingspercentage van 64,3%. De mediane dosering van patiënten met acute osteomyelitis was 6,4 mg/kg (88,6% genezing of verbetering), chronische osteomyelitis 7,3 mg/kg (82,4% genezing of verbetering) en septische artritis 11,4 mg/kg ( 82,4% genezing of verbetering) [8]. In de totale groep van 6 mg/kg en 12 mg/kg werd een genezingspercentage van 80-92% gevonden.

Bij neonaten en kinderen worden dezelfde streefspiegels gehanteerd als bij volwassenen. In deze populaties zijn geen spiegel-effect studies gedaan. In retrospectieve studies zijn oplaadschema's bij neonaten en kinderen onderzocht (zie Pediatric populatie).

#### *Spiegel-toxiciteit-relatie*

De meest voorkomende bijwerkingen van teicoplanine (1-10% patiënten) zijn huiduitslag, erytheem, jeuk, pijn en koorts, daarnaast wordt trombocytopenie gemeld.

De SPC geeft aan dat bij een dosering van 12 mg/kg 2dd op bijwerkingen en het serumcreatinine moet worden gemonitord aangezien de gegevens hierbij beperkt zijn [3]. In een studie van Ueda et al. werd echter geen significant verschil in nefrotoxiciteit of hepatotoxiciteit gezien bij patiënten met dalspiegels tussen 10-15 mg/L en 15-30 mg/L [29].

Hoge doseringen tot 12 mg/kg/dag en 30 mg/kg/dag (incl. oplaad 3 giften à 12u, onderhoud 1dd) met max. streef dalspiegels van 25 mg/L en topspiegels van 110 mg/L zijn in studieverband beschreven bij bot- en gewrichtsinfecties. Hierbij is tevens onderzoek gedaan naar het optreden van bijwerkingen middels audiometrische, hematologische en biochemische testen. Testen zijn voor start, na 10 dagen en vervolgens wekelijks uitgevoerd. Van de 342 patiënten hadden er 110 bijwerkingen. Naast allergische reacties trad nierinsufficiëntie op bij 4 patiënten waarbij 1 patiënt interstitiële nefritis ontwikkelde en gedialyseerd moest worden, 1 patiënt kreeg gehoorverlies. In deze studie zijn 9 patiënten gestopt met teicoplanine in verband met leukopenie en trombopenie, allen zijn hersteld [8].

In een studie bij bot-, gewricht- en vasculaire infecties is teicoplanine toegediend met streef dalspiegels > 30 mg/L. Patiënten kregen 1dd 12 mg/kg, waarbij voorafgaand een oplaaddosering van 15 mg/kg à 12u gedurende 3 dagen werd gegeven. Gemiddelde spiegels bij een dosering van 12 mg/kg waren een piekspiegel van 79 mg/L en een dalspiegel van 13 mg/L. Gemiddelde spiegels bij 15 mg/kg waren een piekspiegel van 85 mg/L en een dalspiegel van 41 mg/L. Audiologische testen vonden bij 2 patiënten een licht gehoorverlies bij hoog-frequente tonen, 1 patiënt ontwikkelde tinnitus. De conclusie van het onderzoek is dat patiënten dalspiegels tot 49 mg/L en piekspiegels tot 127 mg/L verdragen. In de studie ontwikkelden daarnaast 5 van de 18 patiënten bij een dagelijkse dosis ≥ 12 mg/kg geneesmiddel geïnduceerde koorts en uitslag waarop teicoplanine werd gestaakt. Het is onbekend wat de hoogte was van de spiegel bij deze patiënten [38].

Hoge doseringen teicoplanine (> 12 mg/kg) zijn geassocieerd met een hogere incidentie van bijwerkingen zoals koorts en trombocytopenie [16]. In een studie van Matthews blijkt dat neuropenie, eosinofilie en trombocytopenie niet meer voorkomen bij patiënten met mediane dalspiegels van 25,6 mg/L in vergelijking met een mediane spiegel van 19 mg/L [39].

Daarnaast zouden bijwerkingen gerelateerd zijn aan langdurige behandeling met teicoplanine en hoge doseringen. Geadviseerd wordt om bij langdurig gebruik en hoge doseringen het bloedbeeld, het serumcreatinine en de gehoorfunctie te monitoren [2,16].

In een populatie van 37 neonaten bleken bijwerkingen als hepatotoxiciteit, nefrotoxiciteit en trombocytopenie niet vaker voor te komen bij spiegels ≥ 20 mg/L dan bij spiegels < 20 mg/L [30].

Tijdens gebruik van teicoplanine is nierfalen beschreven [7]. Uit een Cochrane meta-analyse uit 2010 waarin teicoplanine en vancomycine o.a. op veiligheid zijn vergeleken blijkt teicoplanine significant minder nefrotoxiciteit te geven dan vancomycine (RR 0,66, 95% CI 0,48 – 0,90) [23].

Er is geen maximum dalspiegel of relatie tussen teicoplanine dalspiegels en toxiciteit beschreven in de literatuur. De range dalspiegels in de literatuur gaat tot +/- 40 mg/L (>30 mg/L). Aangezien er geen aanleiding is voor therapeutische meerwaarde bij dalspiegels > 40 mg/L wordt geadviseerd dalspiegels boven de > 40 mg/L te vermijden.

#### **Interacties**

Bij gelijktijdig gebruik van nefro- en ototoxische geneesmiddelen (bv. colistine, amfotericine B, ciclosporine, cisplatine en furosemide) is er mogelijk (meer) kans op nefro- en ototoxische verschijnselen. Bij patiënten die naast teicoplanine gelijktijdig bovengenoemde nefro- en ototoxische geneesmiddelen gebruiken dient de nierfunctie en het gehoor te worden gemonitord [2,3]. Uit een Cochrane meta-analyse blijkt echter geen toename

van nefrotoxiciteit bij gelijktijdig gebruik van aminoglycosiden en teicoplanine [23].

## PK parameters

Teicoplanine wordt oraal niet geabsorbeerd. Na intramusculaire toediening bedraagt de relatieve biologische beschikbaarheid ong. 90% [2,15]. De eiwitbinding van teicoplanine is 87,6 - 97,4% [2,16]. Het verdelingsvolume is 0,9 – 1,6 L/kg. Teicoplanine distribueert voornamelijk naar de longen, het myocardium en botweefsel met een verhouding weefsel/serum hoger dan 1 [3,17,18]. Teicoplanine concentraties in de epitheel aflijnende vloeistof (epithelial lining fluid (ELF)) zijn in dezelfde orde van grootte als in serum [19]. In blaarvocht, synoviaal vocht en peritoneaal vocht lagen de verhoudingen weefsel/serum in het bereik van 0,5 tot 1. De uitscheiding van teicoplanine uit peritoneaal vocht gebeurt met dezelfde snelheid als uit serum. In pleuraal vocht en subcutaan vetweefsel liggen de verhoudingen weefsel/serum tussen 0,2 en 0,5. [3]. Penetratie in de cerebrospinale vloeistof is slecht [20,12]. Teicoplanine wordt vrijwel niet gemetaboliseerd [2]. De eliminatie van teicoplanine vindt hoofdzakelijk plaats in onveranderde vorm via de nieren door glomerulaire filtratie, ~ 2,7% wordt via de gal met de feces uitgescheiden. De halfwaardetijd is 100-170 uur en is verlengd bij nierfunctiestoornissen en verkort bij kinderen. Bij behandeling met teicoplanine dient de nierfunctie geregeld te worden gecontroleerd [2].

De totale teicoplanine concentratie blijkt een betere voorspeller voor antibacteriële activiteit dan de vrije concentratie op basis van de serum bactericidal activity test [21]. Het post-antibiotisch effect (PAE) van teicoplanine is zeer beperkt. Uit meerdere studies blijkt deze afhankelijk van het micro-organisme niet aanwezig (*S. epidermidis*) of zeer beperkt (2u bij *S. aureus*) [5,22].

### Effect van nierfunctie

Teicoplanine wordt grotendeels renaal geklaard. De teicoplanine dosering moet op geleide van de nierfunctie en bij nierfunctie vervangende therapie worden aangepast (zie 'Doseringsrichtlijnen / Referentiewaarden').

### Effect van leverfunctie

De leverfunctie heeft weinig effect op de farmacokinetiek van teicoplanine aangezien metabolisme geen belangrijke eliminatie route is.

### Effect van genotype

Niet van toepassing.

## Populatiemodellen

In MwPharm is het model Teicoplanine volwassenen (AHZ) model beschikbaar dat de volledige farmacokinetiek van teicoplanine voor volwassenen beschrijft. Dit model is gebaseerd op een kleine groep hematologische patiënten die met een lage dosering zijn behandeld. Teicoplanine vertoont lineaire farmacokinetiek bij een dosisbereik van 2 tot 25 mg/kg. [3] In dit model is de metabole eliminatie constante (Kelm) op 0 gesteld.

	V <sub>1</sub> (L/kgLBMc)	V <sub>2</sub> (L/kgLBMc)	K <sub>12</sub> (uur <sup>-1</sup> )	K <sub>21</sub> (uur <sup>-1</sup> )	Kelr (uur <sup>-1</sup> /min)	Ref.
Volwassenen (ahz)	0,10 ± 0,03	0,99 ± 0,68	1,45 ± 0,62	0,14 ± 0,10	0,003 ± 0,008	24

V<sub>1</sub> = verdelingsvolume compartiment 1, V<sub>2</sub> = verdelingsvolume compartiment 2, K<sub>12</sub> = snelheidsconstante verdeling van compartiment 1 naar 2, K<sub>21</sub> = snelheidsconstante verdeling van compartiment 2 naar 1, Kelr renale eliminatie constante

De achtergrond van het MWPharm model Teicoplanine ICAAC95 is niet bekend.

De populatie farmacokinetiek in kinderen is zeer variabel [25].

## Literatuur

1. Reynolds PE. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptides antibiotics. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1989; 8(11): 943-950
2. KNMP-kennisbank, Teicoplanine monografie, geraadpleegd 04-08-2016
3. SPC Targocid 200 mg / 400 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie, versie19-09-14
4. MacGowan A, White L, Reeves D, Harding I. Retrospective review of serum teicoplanine concentrations in clinical trials and their relationship to clinical outcome. J Infect Chemother. 1996; 2:197-208
5. Harding I, MacGowan AP, White LO, Darley ESR, Reed V. Teicoplanin therapy for Staphylococcus aureus septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome. J Antimicrob Chemother. 2000; 45(6): 835-841
6. Matsumoto K, Kanazawa N, Ikawa K, Fukamizu T, Shigemi A, Yaji K, Shimodozono Y, Morikawa N, Taeda Y, Yamada K. Determination of teicoplanin trough concentration target and appropriate total dose during the first 3 days: A retrospective study in patients with MRSA infections. Journal of Infection and Chemotherapy. 2010;16(3):193-199
7. Hagihara M, Umemura T, Kimura M, Mori T, Hasegawa T, Mikamo H. Exploration of optimal teicoplanin dosage based on pharmacokinetic parameters for the treatment of intensive care unit patients infected with methicillin-resistant staphylococcus aureus. J Infect Chemother. 2012;18(1):10-16
8. LeFrock J, Ristuccia A. Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections. J Infect Chemother 1999; 5:32-3
9. Kinderformularium, monografie Teicoplanine, geraadpleegd 20-09-16

10. Smithers JA, Thompson GA, Kenny MT, Dulworth JK, Kulmala HK, Lewis ES, Ruberg SJ, Shapiro BE, Keane WF, Halstenson CE. Applicability of teicoplanin dosage adjustment guidelines for renally impaired patients over the range of 3 to 30 mg/kg. *Biopharm Drug Dispos* 1992; 13:571-581
11. *Renal Drug Handbook*. Ashley C, Dunleavy A. 4<sup>th</sup> edition 2014
12. Cruciani M, Navarra A, Di Perri G, Andreoni M, Danzi MC, Concia E, Bassetti D. Evaluation of intraventricular teicoplanin for the treatment of neurosurgical shunt infections. *Clin Infect Dis* 1992 15(2):285-9
13. McCann SJ, White LO, Keevil B. Assay of teicoplanin in serum: comparison of high-performance liquid chromatography and fluorescence polarization immunoassay. *J antimicrob chemother* 2002 Jul;50(1):107-10
14. Davani S, Bérard M, Royer B, Kantelip JP, Muret P. Comparison of fluorescence polarization immunoassay and high-performance liquid chromatography methods for assay of teicoplanin: can correlation be improved? *Pathol Biol (paris)* 2004 Dec; 52(10):584-8
15. Pea F, Furlanut M, Poz D, Baraldo M. Pharmacokinetic profile of two different administration schemes of teicoplanin: single 400 mg intravenous dose vs double-refracted 200 mg intramuscular doses in healthy volunteers. *Clin Drug Invest* 1999 (1); 47-55
16. Wilson APR, Grüneberg RN, Neu H. A critical review of the dosage of teicoplanin in Europe and the USA. *Int. journal of antimicrobial agents*: 1994; (S1-S30)
17. Garazzino S, Aprato A, Baietto L, D'Avolia, Maiello A, De Rosa FG, Aloj D, Siccardi M, Biasibetti A, Massè A, Di Perri G. Glycopeptide bone penetration in patients with septic pseudoarthrosis of the tibia. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47 (12) 793-508
18. Bergeron MG, Saginur R, Desautniers D, Trotter S, Goldstein W, Foucault P, Lessard C. Concentrations of teicoplanin in serum and atrial appendages of patients undergoing cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1990 Sep; 34(99):1699-702
19. Mimoz O, Rolland D, Adoun M, Marchand S, Breilh D, Brumpt I, Debaene B, Couet W. Steady-state trough serum and epithelial lining fluid concentrations of teicoplanin 12 mg/kg per day in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive care medicine* 32(5), 2006-5
20. Stahl JP, Croize J, Wolff M, Garaud JJ, Leclercq P, Vachon F, Micoud M. Poor penetration of teicoplanin into cerebrospinal fluid in patients with bacterial meningitis. *J antimicrob chemother* 1987-7 20(1)
21. Dykhuizen RS, Harvey G, Stephenson N, Nathwani D, Gould IM. Protein binding and serum bactericidal activities of vancomycin and teicoplanin. *Antimicrob agents and chemother*; 1995: 1842-1847
22. Odenholt I, Löwdin E, Cars O. In vitro studies of the pharmacodynamics of teicoplanin against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Enterococcus Faecium*. *Clin Microbiol Infect*. 2003; 9 (9): 930-937
23. Cavalcanti AB, Goncalves AR, Almeida CS, Bugano DD, Silva E. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Cochrane Database syst. Rev*; 2010
24. Szmigiero EM, Mathot RAA, Ferguson GET, Vinks AATMMM, Brimicombe RW, Wijermans PW. Populatie farmacokinetiek en klinische effecten van teicoplanine bij hematologische patiënten. *Ziekenhuisfarmacie* 1996; 12; 250-252
25. Ramos-Martin V, Paulus S, Siner S, Scott, E, Padmore K, Newland P, Drew RJ, Felton TW, Docobo-Pérez F, Pizer B, Pea F, Peak M, Turner MA, Beresford MW, Hope WW. Population pharmacokinetics of teicoplanin in children. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 2014; 58 (11): 6920-6927
26. Felton TW, Hope WW, Roberts JA. How severe is antibiotic pharmacokinetic variability in critically ill patients and what can be done about it? *Diagn. Microb. Infect. Dis*. 2014 (79): 441-447
27. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implication of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Int. Care Med*. 2013; 39:2070-2082
28. Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51(4):971-975
29. Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichki K, Wada Y, Komatsu M, Tsuchida T, Takahashi Y, Ishihara M, Kimura T, Uchino M, Ikeuchi H. High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin. *J Infect Chemother* 2014; 20: 43-47
30. Brink AJ, Richards GA, Cummins RR, Lambson J. Recommendations to achieve rapid therapeutic teicoplanin plasma concentrations in adult hospitalised patients treated for sepsis. *Int. J. Antimicrob Agents* 2008; (32) 455-458
31. Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichki K, Wada Y, Tsuchida T, Ishihara M, Tatsumi S, Kimura T, Ikeuchi H, Uchino M. Evaluation of teicoplanin dosing designs to achieve a new target trough concentration. *J Infect Chemother*; 2012: 18:296-302
32. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J antimicrob chemother* 1996; (3): 507-521
33. Ramos-Martin V, Neely MN, McGowan P, Siner S, Padmore K, Peak M, Beresford MW, Turner MA, Paulus S, Hope WW. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of teicoplanin in neonates: making better use of C-reactive protein to deliver individualized therapy. *J antimicrob chemother* 2016; 71: 3168-3178
34. Strenger V, Hofer N, Rödl S, Hönl M, Raggam R, Seidel MG, Dornbusch HJ, Sperl D, Lackner H, Schwinger W, Sovinz P, Benesch M, Urlsberger B, Urban C. Age- and gender-related differences in teicoplanin levels in paediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 2013 Oct;68(10):2318-23

35. Yamada T, Kubota T, Nakamura M, Ochiai M, Yonezawa M, Yano T, Kawashiri T, Egashira N, Hara T, Masuda S. Evaluation of teicoplanin concentrations and safety analysis in neonates. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Nov;44(5):458-62
36. Lukas JC, Karikas G, Gazouli M, Kalabalikis P, Hatzis T, Macheras P. Pharmacokinetics of teicoplanin in an ICU population of children and infants. *Pharm. Research* vol 21, no.11 2004
37. Hidekazu I, Nobuaki S, Kosaka T. Pharmacokinetics of glycopeptides antibiotics in children. *J Infect Chemother*: 2013; 19: 352-355
38. Greenberg RN. Treatment of bone, joint, and vascular-access- gram-positive bacterial infections with teicoplanin. *Antimicrob agents chemother*: 1990; 2392-2397
39. Matthews PC, Chue AL, Wyllie D, Barnett A, Isinkaye T, Jefferies L, Lovering A, Scarborough M. Increased teicoplanin doses are associated with improved serum levels but not drug toxicity. *Journal of Infection* (2014) 68; 43-49

## Colofon

Deze richtlijn is opgesteld door: R.D. Moorlag, Prof. dr. D.J. Touw, dr. W. Bult en dr. M. van Hulst onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, november 2016.

## Bijlage

-

## Revisie

-