Optymalizacja dawkowania wankomycyny u pacjentów pediatrycznych z powikłanym lub lekoopornym zapaleniem płuc

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM

Krzysztof Klimza[1], Małgorzata Szafarz[2], Ewa Cichocka-Jarosz[3], Izabella Głodzik[3], Barnaba Piwowarczyk[3], Elżbieta Wyska[2]

[1]SKN Farmakokinetyki przy Zakładzie Farmakokinetyki i Farmacji Fizycznej UJ CM, Kraków
[2]Zakład Farmakokinetyki i Farmacji Fizycznej UJ CM, Kraków
[3]Klinika Chorób Dzieci Katedry Pediatrii UJ CM, Oddział Pulmonologii, Alergologii i Dermatologii USDK, Kraków

Wstęp

Wankomycyna jest jednym z podstawowych antybiotyków stosowanych w terapii zakażeń o etiologii MRSA (ang. methicyllin-resistant *Staphylococcus aureus*). Jest ona aktywna wobec bakterii Gram (+) a także niektórych bakterii beztlenowych, takich jak np. *Clostridium spp.* Podawana jest dożylnie, z uwagi na znikomą dostępność biologiczną po podaniu doustnym.

W przypadku populacji pediatrycznej istnieją rozbieżności pomiędzy dawkowaniem tego leku opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) (dawka 40-60 mg/kg/dobę/qd), a aktualnymi rekomendacjami Infectious Diseases Society of America (IDSA) (dawka 60-80 mg/kg/dobę/qd) [1, 2]. Wąski zakres stężeń terapeutycznych oraz potencjalna nefro- i ototoksyczność sprawiają, że w wielu przypadkach antybiotyk ten jest stosowany w zbyt niskich dawkach. Zdarza się to częściej w mniejszych szpitalach, gdzie nie ma możliwości monitorowania stężenia wankomycyny we krwi. Konsekwencją występowania stężeń subterapeutycznych może być niepowodzenie terapii i konieczność kontynuacji leczenia w szpitalu specjalistycznym. Dodatkowo zbyt niskie stężenie wankomycyny we krwi powoduje selekcję szczepów opornych oraz nasila antybiotykooporność wśród bakterii.

Zwiększenie skuteczności leczenia można uzyskać po wprowadzeniu TDM (ang. Therapeutic Drug Monitoring). Oznaczanie stężeń wankomycyny we krwi wraz z ich bieżącą analizą przez farmaceutę klinicznego umożliwia prowadzenie terapii o wysokiej skuteczności i bezpieczeństwie [3].

Cel pracy

Celem pracy było zweryfikowanie czy dawkowanie wankomycyny u dzieci z powikłanym lub lekoopornym zapaleniem płuc (P/LZP) zgodnie z rekomendacjami zawartymi w ChPL zapewni osiągnięcie odpowiednich wartości dobowego AUC (ang. Area Under the Curve)/MIC - wskaźnika PK/PD (farmakokinetyczno/farmakodynamicznego) stosowanego w optymalizacji terapii tym lekiem. Ponadto, na podstawie dostępnych danych, oceniono bezpieczeństwo farmakoterapii, w tym występowanie VIR (ang. Vancomycin Infusion Reaction). Dodatkowo zweryfikowano skuteczność przeprowadzonych konsultacji farmakokinetycznych, w ramach których modyfikowano dawki wankomycyny.

Metodyka

Grupę badaną stanowiło 69 dzieci (wiek 5 lat ± 3,8) leczonych wankomycyną i hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Krakowie (USDK) z rozpoznaniem P/LZP. Stężenia wankomycyny we krwi oznaczano w ramach rutynowego monitorowania stężeń tego leku zgodnie z obowiązującymi w USDK procedurami. Podstawowe dane opisujące populacje badaną przedstawiono w Tabeli 1.

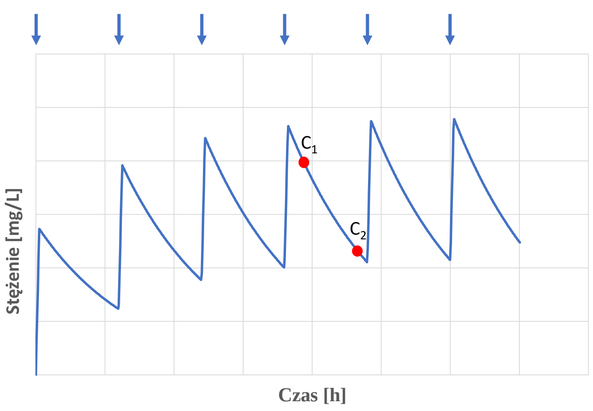
Tabela 1. Dane demograficzne.

Zmienna	Wartość
n = 69	
Średni wiek w latach (IQR*)	5,0 (2,3 – 5,2)
Liczba pacjentów płci męskiej	40,6%
Średnia masa ciała w kilogramach (IQR*)	20,1 (13,2 – 19,6)
Liczba pacjentów przekazanych do USDK z innych szpitali	65,2%
Liczba pacjentów poddanych interwencji chirurgicznej w ramach leczenia zapalenia płuc i jego powikłań	49,3%

*IQR – rozstęp międzykwartylowy będący różnicą pomiędzy trzecim a pierwszym kwartylem, w którym zawiera się 50% wszystkich obserwacji (położonych centralnie w rozkładzie)

Próbki krwi, w których oznaczano stężenia wankomycyny były pobierane 1 godzinę po zakończeniu wlewu czwartej dawki antybiotyku oraz 30 minut przed podaniem piątej dawki. W grupie badanej nie było dzieci z niewydolnością nerek. Stąd, założono, że po podaniu czwartej dawki został już osiągnięty stan stacjonarny.

Do obliczenia wartości parametrów farmakokinetycznych wykorzystano zmodyfikowaną metodę Sawchuka - Zaske. Korzystając z Równania 1 obliczono stałą szybkości eliminacji (k_e). Następnie dokonano ekstrapolacji stężeń, które zostały oznaczone w ramach TDM. C_1 zostało ekstrapolowane do stężenia maksymalnego (C_{max}) za pomocą Równania 2 natomiast C_2 do stężenia minimalnego (C_{min}) z wykorzystaniem Równania 3. Wykorzystano w tym celu informację o czasie trwania wlewu (T_{inf}) oraz przedziale dawkowania antybiotyku (τ). Kolejno obliczono objętość dystrybucji (V_d) korzystając z Równania 4. Szybkość wlewu (R_{inf}), wyliczono z zależności dawki leku podzielonej przez czas trwania wlewu. Na koniec, korzystając z Równań 5 i 6, wyznaczono odpowiednio klirens leku (CL) oraz AUC_{24} [4]. Wykorzystując Równanie 7 można w prosty sposób obliczyć nową dawkę leku, która powinna zapewnić żądaną wartość AUC_{24}.



Rycina 1. Wykres przykładowej zależności przewidywanych stężeń od czasu po wielokrotnym dożylnym podaniu wankomycyny (niebieska strzałka – podanie dawki leku; czerwona kropka – zmierzone stężenie we krwi)

$$k_e = \frac{\ln(C_1) - \ln(C_2)}{t_2 - t_1} \quad (1)$$

$$C_{max} = \frac{C_1}{e^{-k_e \cdot (t_1 - T_{inf})}} \quad (2)$$

$$C_{min} = C_2 \cdot e^{-k_e \cdot (\tau - t_2)} \quad (3)$$

$$V_d = \frac{R_{inf} \cdot \left[1 - e^{(-k_e \cdot T_{inf})}\right]}{k_e \cdot \left[C_{max} - \left(C_{min} \cdot e^{(-k_e \cdot T_{inf})}\right)\right]} \quad (4)$$

$$CL = k_e \cdot V_d \quad (5)$$

$$AUC_{24} = \frac{D_{dobowa}}{CL} \quad (6)$$

$$D_{nowa} = D_{obecna} \cdot \left(\frac{AUC_{24-nowe}}{AUC_{24-obecne}}\right) \quad (7)$$

Wyniki

W badanej populacji w większości przypadków podawano wankomycynę w dawce 15 mg/kg mc. co 6 godzin, co wg IDSA jest dawką minimalną w grupie wiekowej poniżej 12 r.ż., a wg ChPL dawką maksymalną. Wyliczone wartości parametrów PK zebrano w Tabeli 2. Największe wartości AUC_{24} osiągnęły dzieci należące do najstarszej grupy wiekowej. Równocześnie adolescenci mieli najniższy klirens wankomycyny. Różnił się on w sposób istotny statystycznie od klirensu w grupie dzieci. Poza tym nie odnotowano istotnych różnic w wartościach parametrów PK pomiędzy grupami wiekowymi. Należy jednak zwrócić uwagę na dysproporcje w liczebności pacjentów w poszczególnych grupach.

Tabela 2. Podstawowe parametry PK przedstawione z uwzględnieniem podziału na grupy wiekowe (Niemowlęta – od 28 dnia do 23 miesiąca życia; Dzieci – od 24 miesiąca do 11 r.ż.; Adolescenci – od 12 do 18 r.ż.). Przedstawione wartości to średnie geometryczne, jeśli nie wskazano inaczej.

Zmienna	Wartość		
n = 69 pacjentów	Niemowlęta (12/69)	Dzieci (51/69)	Adolescenci (6/69)
D_{dobowa} [mg/kg mc.]	52,99	57,17	47,58
Mediana τ [h]	6	6	6
k_e [1/h]	0,276	0,260	0,231
$t_{1/2}$ [h]	2,509	2,667	3,003
V_d [L/kg]	0,585	0,674	0,578
CL [L/h/kg]	0,162	0,175*	0,133
AUC_{24} [mg · h/L]	321,14	323,32	352,21

* Różnica istotna statystycznie względem grupy adolescentów ($p < 0,05$), test ANOVA Kruskala – Wallisa

Populacja badana została także podzielona według osiągniętych wartości AUC_{24}. W wyniku tego uzyskano trzy grupy o zróżnicowanej liczebności. W przypadku 82% pacjentów nie została osiągnięta wartość AUC_{24} = 400 mg·h/L, która jest uznawana za minimum terapeutyczne przy zakażeniu patogenem wrażliwym na wankomycynę z MIC (ang. Minimal Inhibitory Concentation) mniejszym lub równym 1 mg/L.

W grupie z najwyższym AUC_{24} wartość CL wankomycyny była najniższa (istotne statystycznie różnice pomiędzy poszczególnymi grupami). Równocześnie V_d po jej uśrednieniu była zbliżona w wszystkich grupach wiekowych. Dodatkowo grupa z najniższym AUC_{24} różniła się w sposób istotny statystycznie od reszty grup pod względem wartości k_e oraz $t_{1/2}$.

Tabela 3. Podstawowe parametry PK przedstawione z uwzględnieniem podziału na wartości AUC_{24} (Grupa 1 – AUC_{24} < 300; Grupa 2 – 300 < AUC_{24} < 400; Grupa 3 –AUC_{24}>400). Przedstawione wartości to średnie geometryczne, jeśli nie wskazano inaczej.

Zmienna	Wartość		
n = 69 pacjentów	Grupa 1 (25/69)	Grupa 2 (32/69)	Grupa 3 (12/69)
D_{dobowa} [mg/kg mc.]	52,38	57,81	56,47
Mediana τ [h]	6	6	6
k_e [1/h]	0,310*#	0,250	0,200
$t_{1/2}$ [h]	2,237*#	2,772	3,464
V_d [L/kg]	0,648	0,651	0,646
CL [L/h/kg]	0,201*#	0,163#	0,129
AUC_{24} [mg · h/L]	255,51*#	352,71#	434,01

*Różnica istotna statystycznie względem Grupy 2 ($p < 0,05$) test ANOVA Kruskala – Wallisa

#Różnica istotna statystycznie względem Grupy 3 ($p < 0,05$), test ANOVA Kruskala – Wallisa

U 21 pacjentów, po konsultacji farmakokinetycznej, zwiększono dawkę uzyskując u 57,1% z nich wzrost dobowego AUC do wartości > 400 mg · h/L.

U żadnego pacjenta z badanej populacji nie zaobserwowano wystąpienia VIR, pomimo stosowania wysokich wg ChPL dawek antybiotyku. Przy modyfikacji dawkowania należy mieć na uwadze, że wartość dobowego AUC nie stanowi bezwzględnego celu terapeutycznego i musi być analizowana w kontekście innych badań (biochemicznych, mikrobiologicznych) oraz stanu klinicznego pacjenta.

Wnioski

- Wankomycyna podawana dzieciom z zapaleniem płuc w dawce 60 mg/kg mc/dobę qd u większości pacjentów nie zapewnia minimum terapeutycznego, jakim przy zakażeniu patogenem wrażliwym na wankomycynę z MIC mniejszym lub równym 1 mg/L jest AUC_{24} > 400 mg · h/L.
- Wysokie wg ChPL dawki wankomycyny stosowane w badanej populacji nie wywołały oto- ani nefrotoksyczności; w żadnym przypadku nie zaobserwowano wystąpienia VIR.
- Spośród badanych grup wiekowych u adolescentów stwierdzono najniższy klirens wankomycyny, przy czym obserwowana różnica była istotna statystycznie tylko względem klirensu w grupie dzieci.
- Ze względu na złożoność czynników wpływających na farmakokinetykę leków, do interpretacji wyników TDM oraz optymalizacji dawkowania konieczne jest włączenie farmaceutów klinicznych posiadających specjalistyczną wiedzę z zakresu farmakokinetyki klinicznej.

Piśmiennictwo:

1. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, i in. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. American Journal of Health-System Pharmacy.19 maj 2020;77(11):835–64.
2. Fresenius Kabi. Charakterystyka Produktu Leczniczego - Vancomycin Kabi [Internet]. [cytowane 15 wrzesień 2023]. Dostępne na: https://www.fresenius-kabi.com/pl/documents/Vancomycin_Kabi_ChPL_25.05.2021.pdf
3. Hryniewicz W, Żukowska A. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu - 2020. Narodowy Instytut Leków; 2020.
4. Derendorf H, Gramatté T, Schäfer HG, Staab A. Terapia monitorowana stężeniem leku w praktyce klinicznej. W: Wyska E, redaktor naukowy. Farmakokinetyka : podstawy i znaczenie praktyczne. Wrocław: MedPharm Polska; 2013. s. 269–82.

I Sympozjum Polskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej, 28-29.09.2023, Warszawa