OPTYMALIZACJA DAWKOWANIA AMIKACYNY U ONKOLOGICZNYCH PACJENTÓW PEDIATRYCZNYCH

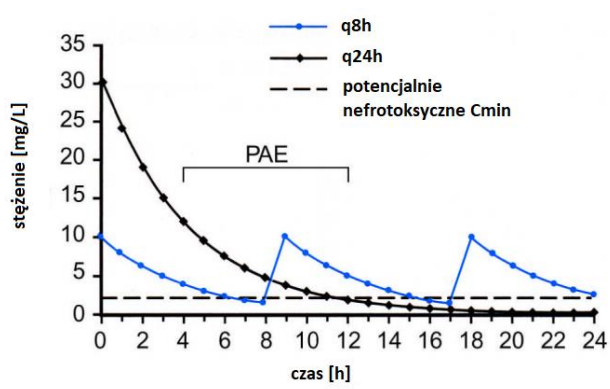
Małgorzata Szafarz[1], Krzysztof Klimza[2], Wojciech Czogała[3], Walentyna Balwierz[3], Szymon Skoczeń[3]

[1]Zakład Farmakokinetyki i Farmacji Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, malgorzata.szafarz@uj.edu.pl
[2]SKN Farmakokinetyki przy Zakładzie Farmakokinetyki i Farmacji Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
[3]Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, szymon.skoczen@uj.edu.pl

WSTĘP

Neutropenia i gorączka neutropeniczna pozostają jedną z dominujących przyczyn zmniejszenia skuteczności leczenia onkologicznego. Powodują opóźnienie podawania kolejnych cykli leczenia, redukcję dawki chemioterapii, zwiększoną śmiertelność oraz przedłużony pobyt w szpitalu chorych leczonych onkologicznie. Tylko u 20–30% pacjentów udaje się zidentyfikować odpowiedzialny patogen, najczęściej są to ziarenkowce Gram-dodatnie, w dalszej kolejności pałeczki jelitowe Enterobacterales (np. Escherichia, Klebsiella) oraz pałeczki Gram-ujemne niefermentujące (np. Pseudomonas). Zgodnie z wytycznymi IDSA z 2011 [1] jako terapię empiryczną stosuje się piperacylinę z tazobaktamem, meropenem lub cefepim a w przypadku bakteriemii Gram-ujemnej lub zapalenia płuc dodatkowo aminoglikozyd.

W modelach farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD) aminoglikozydy zaliczane są do antybiotyków o działaniu zależnym od stężenia (concentration-dependent killing). Parametrem PK/PD najlepiej charakteryzującym tą grupę leków jest iloraz stężenia maksymalnego we krwi C_{max} do minimalnego stężenia hamującego MIC. Dla antybiotyków aminoglikozydowych ustalono, że powinien być większy niż 8 (C_{max}/MIC > 8-10) [2].
Dawkowanie raz na dobę (Rycina 1) zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności mikrobiologicznej (efekt poantybiotykowy; PAE). Warunkiem powodzenia tej strategii jest zastosowanie odpowiedniej dawki antybiotyku, tak aby uzyskać możliwie wysokie stężenie maksymalne C_{max} i możliwe niskie stężenie minimalne C_{min}.
Zgodnie z rekomendacją EUCAST z 2022 roku amikacyna powinna być podawana w dawce 30 mg/kg raz na dobę.



Rycina 1. Profil zależności stężenia od czasu dla antybiotyku podawanego w jednorazowej dawce dobowej oraz w trzech dawkach podzielonych (co 8h).

CEL PRACY

Celem pracy była optymalizacja dawkowania amikacyny u pacjentów onkologicznych USD w Krakowie pod względem skuteczności i bezpieczeństwa jej stosowania. Ponieważ w większości przypadków nie zidentyfikowano patogenu za docelowe (przy dawkowaniu raz dziennie) ustalono stężenie zmierzone 1h po zakończeniu wlewu (C_{1h}) wynoszące 30-40 mg/L. W większości wytycznych za bezpieczną granicę dla C_{min} uznaje się wartość 4 mg/L. Ze względu na charakter choroby podstawowej u analizowanej grupy pacjentów przyjęto bardziej rygorystyczne kryterium. Celem było zapewnienie przynajmniej 4 godzinnego okresu kiedy stężenie amikacyny we krwi jest poniżej granicy oznaczalności stosowanej metody analitycznej tj. <1 mg/L.

METODYKA

Stężenia amikacyny w surowicy krwi pacjentów onkologicznych oznaczano w ramach rutynowych badań. Próbki pobierano w dwóch punktach czasowych w fazie eliminacji najczęściej 1h oraz 8-12h po zakończeniu godzinnego wlewu. Parametry farmakokinetyczne liczono metodą Sawchuka-Zaske lub z wykorzystaniem programu do analizy farmakokinetycznej Monolix version 2019R1 (Antony, France: Lixoft SAS, 2019).

WYNIKI

Tabela 1. Dane demograficzne.

Zmienna	Wartość
n = 30 pacjentów	
Średni wiek w latach (IQR*)	9,21 (3,13 - 15,50)
Liczba mężczyzn w procentach	63,33
Średnia masa ciała w kilogramach (IQR*)	33,13 (14,48 - 48,58)

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

Po podaniu średniej dawki wynoszącej 15 mg/kg raz na dobę w 80% przypadków (24/30) nie osiągnięto celu terapeutycznego, a w 53% przypadków (16/30; Grupa 3) stężenie oznaczone 1h po zakończeniu wlewu było poniżej 20 mg/L. Jedynie w Grupie 1 (6 pacjentów na 30) zostały osiągnięte wartości docelowe. Zaobserwowano różnice statystyczne pomiędzy grupami w wartościach objętości dystrybucji oraz klirensu amikacyny. Natomiast nie zaobserwowano różnic w wartościach stałej szybkości eliminacji. U wszystkich pacjentów stężenia kreatyniny w surowicy były prawidłowe. Uważa się, że klirens antybiotyków aminoglikozydowych dobrze koreluje z klirensem kreatyniny, jednakże w przypadku analizowanej grupy pacjentów większe znaczenie miała wartość V_d. Osiągnięcie docelowej wartości stężenia C_{1h} wymagało zwiększenia dawki dobowej leku do 20-30 mg/kg (Tabela 2). Krótki okres półtrwania amikacyny u większości dzieci umożliwiał jednoczesne osiągnięcie drugiego celu jakim było uzyskanie odpowiednio niskich wartości C_{min}.

WYNIKI

Tabela 2. Parametry farmakokinetyczne amikacyny obliczone na podstawie oznaczonych stężeń (średnia geometryczna; 95% przedział ufności). Grupa 1 – pacjenci z C_{1h} w zakresie terapeutycznym, Grupa 2 – pacjenci z C_{1h} w granicach 20-30 mg/L, Grupa 3 – pacjenci z C_{1h} poniżej 20 mg/L.

Zmienna	Wartość		
n = 30 pacjentów	Grupa 1 (6/30)	Grupa 2 (8/30)	Grupa 3 (16/30)
k [h^{-1}]	0,26 (0,19-0,36)	0,25 (0,16-0,4)	0,26 (0,2-0,33)
$t_{1/2}$ [h]	2,62 (1,9-3,62)	2,74 (1,74-4,32)	2,69 (2,08-3,49)
V_d [L/kg]	0,26 (0,22-0,31)*	0,38 (0,29-0,5)*	0,61 (0,51-0,73)
Klirens amikacyny [mL/min/kg]	1,16 (0,82-1,64)*	1,67 (1,28-2,19)*	2,63 (2,23-3,1)
C_{1h} [mg/mL]	38,29 (31,66-46,31)*#	24,96 (22,66-27,50)*	16,39(14,74-18,22)
Dawka amikacyny [mg/kg] średnia ± SD	15,02 ± 0,22	14,77 ± 0,93	15,15 ± 0,82
Dawka amikacyny wymagana do osiągnięcia celu PK/PD [mg/kg] średnia ± SD		18,38 ± 2,53	25,85 ± 3,26

* różnica istotna statystycznie względem Grupy 3 (P<0,05), # - różnica istotna statystycznie względem Grupy 2 (P<0,05)

WNIOSKI

- Dawka amikacyny wynosząca 15 mg/kg w większości przypadków okazała się za niska aby osiągnąć cel PK/PD jakim jest odpowiedni stosunek C_{max}/MIC.
- W ośrodkach w których istnieje możliwość monitorowania stężenia amikacyny we krwi powinno się rozważyć stosowanie dawki początkowej powyżej 15 mg/kg/dobę.

Piśmiennictwo

1. Freifeld, A. G. et al.:(2011). Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases, 52(4).
2. Liu, X. et al.: (2019). Impact of Disease on Amikacin Pharmacokinetics and Dosing in Children. Therapeutic Drug Monitoring, 41(1), 44–52.