

# Evaluatie van doseerrichtlijnen en populatiefarmacokinetiek van vancomycine bij kinderen met kanker

P.S. van Egmond <sup>a\*</sup>, N.K.A. van Eijkelenburg <sup>b</sup>,  
C.M. Zwaan <sup>cd</sup> en R.A.A. Mathôt <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ziekenhuisapotheek, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

<sup>b</sup> Kinderoncologie, Prinses Maxima Centrum, Utrecht.

<sup>c</sup> Kinderoncologie/Hematologie, Erasmus MC, Rotterdam.

<sup>d</sup> Kinderoncologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

\* Correspondentie: pleunvanegmond@live.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van P.S. van Egmond.

Citeer als: Van Egmond PS, van Eijkelenburg NKA, Zwaan CM, Mathôt RAA. Evaluatie van doseerrichtlijnen en populatiefarmacokinetiek van vancomycine bij kinderen met kanker. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2017;2:a1658.

## Kernpunten

- Een hogere startdosering vancomycine (90 in plaats van 60 mg/kg/dag in vier doses) leidt niet tot een hoger percentage therapeutische dalspiegels.
- In een door ons ontwikkeld tweecompartimentenmodel heeft creatinineklaring significante invloed op de klaring van vancomycine.
- Verdere uitsplitsing van de dosering op basis van leeftijd leidt mogelijk tot een betere instelling binnen het therapeutisch venster.

## Inleiding

Vancomycine speelt een belangrijke rol in de empirische behandeling van neutropene koorts bij kinderen met kanker. In deze kwetsbare patiëntenpopulatie is het snel behalen van een adequate blootstelling essentieel [1]. Kinderen met kanker hebben een hogere dosering nodig dan andere kinderen om adequate blootstelling (therapeutische dalconcentratie 10-15 mg/L[2]) te bereiken [3-7]. In het Academisch Medisch Centrum, Amsterdam (AMC) is in 2014, op basis van onderzoek van Sanders et al. de startdosering van vancomycine voor kinderen < 12 jaar met kanker verhoogd van 60 mg/kg/dag in vier doses naar 90 mg/kg/dag in vier doses [6]. Het doel van dit onderzoek is te evalueren of een startdosering van 90 mg/kg/dag in vier doses tot meer therapeutische dalconcentraties leidt dan een startdosering van 60 mg/kg/dag in vier doses. Daarnaast wordt de populatiefarmacokinetiek van vancomycine bij kinderen met kanker beschreven.

## ABSTRACT

*Evaluation of dosing guidelines and population pharmacokinetics of vancomycin in children with cancer*

### BACKGROUND

Vancomycin is standard therapy in pediatric oncology patients with neutropenic fever. In a previous study we showed that with a starting dose of 60 mg/kg/day in four doses 58% of patients had inadequate trough levels. As a result the starting dose was increased to 90 mg/kg/day.

### OBJECTIVE

To determine whether a starting dose of 90 mg/kg/day in four doses leads to a higher percentage therapeutic trough levels compared to 60 mg/kg/day in four doses. Furthermore, population pharmacokinetics were described in pediatric oncology patients.

### DESIGN AND METHODS

Prospective data from the VANCOPop study were combined with retrospective data from the Academisch Medisch Centrum, Amsterdam. The percentage therapeutic trough levels (10-15 mg/L) in the first three days of therapy was the primary endpoint. As a secondary endpoint, renal toxicity was evaluated. Population pharmacokinetics were described using nonlinear mixed-effects modelling.

### RESULTS

Data was available from 53 and 22 patients receiving 60 and 90 mg/kg/day, respectively. The percentages therapeutic trough concentrations were comparable in both groups (21% and 23%, respectively). The percentages sub- (68% and 41%, respectively) and supratherapeutic concentrations (12% and 36%, respectively) were different between dosing groups ( $p < 0.05$ ). The population pharmacokinetics of vancomycin were described by a two-compartment model with creatinine clearance significantly affecting clearance. Based on Monte Carlo simulations the following doses were proposed: younger than two years 90 mg/kg/day, two till six years 80 mg/kg/day, six till twelve years 70 mg/kg/day and twelve till eighteen years 60 mg/kg/day, all in four doses.

### CONCLUSION

Vancomycin clearance is age-dependent and highly variable in pediatric oncology patients. A prospective study is necessary to evaluate the proposed dosing guidelines for different age groups.

## Methoden

### Vergelijking dalconcentraties

Prospectieve data werd verzameld binnen de VANCOPOP-studie uitgevoerd in het AMC en Erasmus MC, Rotterdam. In deze studie werden de startdoseringen 60 en 90 mg/kg/dag vergeleken bij kinderen met kanker (< 18 jaar). Primaire uitkomstmaat was het aantal therapeutische dalspiegels in de eerste drie dagen van therapie. Tevens werd de populatiefarmacokinetiek beschreven. Hierbij werden willekeurig concentraties afgenomen gedurende het gehele doseringsinterval (top-, tussen- en dalconcentraties) [8]. Retrospectieve data werd verkregen van kinderen behandeld met vancomycine in het AMC tussen januari 2013 en juli 2015. Inclusiecriteria waren leeftijd < 12 jaar, behandeling voor maligniteit en vancomycine-dosering 60 of 90 mg/kg/dag ( $\pm 10\%$ ) in vier doses. Monsters zijn geanalyseerd met behulp van de *fluorescence polarization immunoassay*-methode met de Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics, Meylan, Frankrijk).

Het primaire eindpunt was het percentage therapeutische dalconcentraties (10-15 mg/L), waarbij dalconcentraties waren afgenomen bij *steady state* ( $\geq 36$  uur na start) en binnen vijf tot zeven uur na de gift. Demografische gegevens, chemische en hematologische laboratoriumwaarden zijn verzameld in combinatie met onderliggende aandoening, indicatie vancomycine, nefrotoxische comedatie [9], nefrotoxische cytostatica tijdens voorgaande chemokuur [10], allergieën en aanwezigheid van positieve bloedkweek. De creatinineklaring is berekend met behulp van de Bedside Schwartz-formule [11]. Statistische analyse is uitgevoerd met de Fisher-exacttoets. Data is geanalyseerd met SPSS (v22.0.0.2).

In verband met de hoge dosering vancomycine die werd gegeven, is als secundair eindpunt het optreden van nefrotoxiciteit onderzocht, gedefinieerd als serumcreatinestijging van > 50% ten opzichte van de creatinewaarde bij start vancomycinetherapie [12]. Statistische analyse is uitgevoerd met de Mann-Whitneytoets en Spearman-correlatiecoëfficiënt.

### Populatiefarmacokinetiek

Bovenstaande dataset is uitgebreid met retrospectieve, klinische en VANCOPOP-gegevens van patiënten met een leeftijd van 12 tot 18 jaar waarbij bij elke patiënt minimaal een concentratie vancomycine was gemeten. Een populatiefarmacokinetisch model is ontwikkeld met behulp van NONMEM (v7.2.1, Icon Development Solutions, Ellicott City, Maryland). Farmacokinetische parameters werden allometrisch genormaliseerd voor een gewicht van 70 kilogram. Relaties met bovengenoemde patiëntkarakteristieken werden onderzocht. Het uiteindelijke model werd gevalideerd (*bootstrap* en visueel voorspellende controle [VPC]) en gebruikt voor Monte Carlo-simulaties van verschillende doseringen. Voor het uitvoeren van de VANCOPOP-studie is goedkeuring verleend door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het AMC.

## Resultaten

### Vergelijking dalconcentraties

In de groepen met 60 en 90 mg/kg/dag zijn respectievelijk 53 en 22 patiënten geïncludeerd. Demografische gegevens, waaronder mediane leeftijd 4,1 jaar (spreiding 0,1-11,9), mannelijk geslacht 53%, gewicht 18 kg (4,1-55 kg) en creatinineklaring 156 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (47-278), waren niet significant verschillend tussen beide groepen. Solide, hematologische maligniteiten en maligniteiten van het centraal zenuwstelsel waren aanwezig bij respectievelijk 40%, 37% en 23%. De mediane duur van therapie was 5 dagen (3-14).

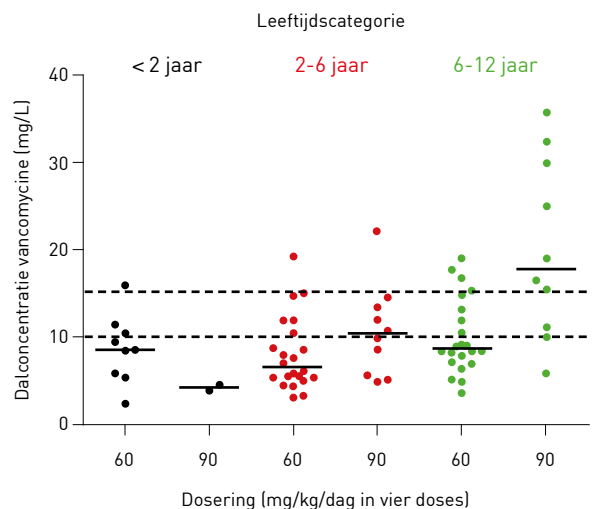
Het percentage therapeutische dalconcentraties 36-48 uur na start therapie was gelijk in de groepen met 60 en 90 mg/kg/dag (21% en 23%, respectievelijk). De percentages sub- (68% en 41%, respectievelijk) en suprathérapeutische dalconcentraties (12% en 36%) waren significant verschillend tussen beide groepen ( $p < 0,05$ ).

Vergelijking van verschillende leeftijdscategorieën tussen 60 en 90 mg/kg/dag liet een toename van suprathérapeutisch concentraties zien bij kinderen van 6-12 jaar die werden behandeld met 90 mg/kg/dag (figuur 1).

### Populatiefarmacokinetiek

112 oncologiepatiënten zijn geïncludeerd (51% mannelijk geslacht): mediane leeftijd is 6,5 jaar (spreiding 0,1-17), mediaangewicht is 21,7 kg (4,6-78,8) en de mediane creatinineklaring is 151 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (47-278). 456 vancomycinemonsters waren beschikbaar. 38 patiënten hebben meerdere kuren vancomycine gekregen. Een tweecompartimentenmodel beschreef de farmacokinetiek van vancomycine het meest optimaal. Een correlatie werd aangetoond tussen creatinineklaring (CrCL) en vancomy-

**Figuur 1 Vancomycine dalconcentraties uitgezet per dosering per leeftijdscategorie**



De gestippelde lijnen geven het therapeutisch venster aan.

cineklaring (CL). Bij een CrCL van 151 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> was de CL 6,0 L/uur/70 kg; bij een CrCL van 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> was de CL 3,4 L/uur/70 kg. De *inter-occasion* variabiliteit (IOV) in CL was 19%; interindividuele variabiliteit was kleiner dan IOV en kon niet nauwkeurig worden geschat. De validiteit van het finale model werd bevestigd in de *bootstrap*-procedure en VPC.

Monte Carlo-simulaties zijn uitgevoerd voor 1000 patiënten per leeftijdscategorie. De volgende doseringen leiden bij respectievelijk ongeveer 30%, 40% en 30% van de patiënten tot subtherapeutische, therapeutische en suprathapeutische dalconcentraties: jonger dan twee jaar 90 mg/kg/dag, twee tot zes jaar 80 mg/kg/dag, zes tot twaalf jaar 70 mg/kg/dag en twaalf tot achttien jaar 60 mg/kg/dag in vier doses. Bij verminderde nierfunctie dient de dosering 10-15% verlaagd te worden om het percentage suprathapeutische dalconcentraties niet groter dan 40% te laten worden.

12 patiënten (11%) ontwikkelden nefrotoxiciteit tijdens of vlak na vancomycinetherapie. 10 patiënten (83%) hadden hierbij een suprathapeutische dalconcentratie (spreiding 15,3-33,9 mg/L) versus 69 patiënten (62%) met suprathapeutische concentraties (15,1-40,6 mg/L) zonder nefrotoxiciteit ( $P = 0,1$ ). Van de 28 patiënten die met 90 mg/kg/dag startten, ontwikkelden 3 kinderen nefrotoxiciteit (11%); voor 60 mg/kg/dag was dit percentage gelijk (11%, 9 van de 84 patiënten). 10 van de 12 kinderen met nefrotoxiciteit hadden een hematologische aandoening ( $P = 0,08$ ). Geen correlaties zijn gevonden tussen nefrotoxiciteit en (start)dosering ( $P = 0,81$ ), creatinineklaring bij start ( $P = 0,37$ ) en intensive care verblijf ( $P = 0,32$ ). Gebruik van gentamicine ( $P = 0,03$ ) en liposomaal amfotericine B ( $P = 0,002$ ) kwam vaker voor in de groep met nefrotoxiciteit.

## Beschouwing

Het primaire eindpunt, het percentage therapeutische dalconcentraties, was gelijk bij 60 versus 90 mg/kg/dag in vier doses bij kinderen jonger dan 12 jaar. Aanpassing van de dosering bij kinderen onder de 12 jaar heeft niet geleid tot het gewenste resultaat: een hoger percentage therapeutische dalconcentraties minimaal 36 uur na start. Een verschuiving van sub- naar suprathapeutische dalconcentraties is te zien in de leeftijd van 6 tot 12 jaar. Bij het bepalen van de startdosering moet een afweging gemaakt worden tussen risico op onderdosering en resistentie en het risico op nefrotoxiciteit. Er kunnen geen uitspraken gedaan worden over de lage dalconcentraties bij 90 mg/kg/dag en bij kinderen jonger dan twee jaar in verband met de beperkte data (2 patiënten). Meer onderzoek in deze leeftijdsgroep is nodig om hier uitsluitsel over te kunnen geven. Zoals te zien is in figuur 1, is de interindividuele variabiliteit in dalconcentraties redelijk groot. Deze interpatiëntvariabiliteit kan worden verklaard door verschil in gewicht, nierfunctie en IOV. De resterende (onverkleerde)

interpatiëntvariabiliteit was kleiner dan de IOV en met de huidige studiedata niet goed te kwantificeren. Door middel van simulaties zijn doseerrichtlijnen voorgesteld voor de verschillende leeftijdscategorieën. Bij de simulaties op populatieniveau met verschillende nierfuncties gaf aanpassing van de dosering op basis van CrCL slechts een geringe verbetering. Dosisaanpassing bij verminderde creatinineklaring moet op individueel niveau gedaan worden op basis van adequate *therapeutic drug monitoring* (TDM) om het risico op suprathapeutische dalconcentraties te verminderen. Bij de simulaties konden maximaal 40% van de therapeutische dalconcentraties behaald worden door de grote variabiliteit.

Nefrotoxiciteit was een secundair eindpunt, omdat bij hogere doseringen meer suprathapeutische concentraties worden bereikt. In de literatuur varieert de incidentie van nefrotoxiciteit bij vancomycine van 12 tot 42%. Over het algemeen is de nefrotoxiciteit reversibel en normaliseren creatininewaarden tijdens of na het stoppen van de therapie [13,14]. Hoewel de correlatie tussen nefrotoxiciteit en vancomycinedosering nog niet geheel helder is, zijn dalconcentraties > 15-20 mg/L en *area under the curve* (na 24 uur) > 800 bij kinderen geassocieerd met verhoogd risico op nefrotoxiciteit [14,15]. In dit onderzoek kwam nefrotoxiciteit bij 11% voor en was die geassocieerd met gebruik van liposomaal amfotericine B en gentamicine, maar niet gerelateerd aan de startdosering of hoogte van de dalconcentratie. Deze studie heeft echter niet de *power* om hier conclusies uit te trekken; meer onderzoek is nodig om deze associaties te kunnen aantonen.

Beperkingen van dit onderzoek zijn de gedeeltelijk retrospectieve data. Hierdoor zijn beperkte gegevens over de blootstelling direct na toediening van vancomycine beschikbaar. Desalniettemin beschreef een tweecompartimentenmodel de data significant beter dan een eencompartimentenmodel. In onze populatie hadden 17 patiënten een leeftijd jonger dan twee jaar. Hierdoor zijn de simulaties die voor deze patiëntengroep zijn uitgevoerd minder betrouwbaar.

Dit onderzoek heeft laten zien dat ondanks een hogere startdosering een groot deel sub- of suprathapeutische dalconcentraties behaald. Prospectieve validatie van de voorgestelde doseringen is nodig om te kunnen bevestigen dat verdere uitsplitsing op basis van leeftijd zorgt voor een betere instelling binnen het therapeutisch venster. ■

## Literatuur

1. Theuretzbacher U. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues for antimicrobial therapy in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1785-92.
2. TDM monografie Vancomycine [internet]. Ziekenhuisapothekers CAT-vdNVv. 2014. Beschikbaar op: <http://tdm-monografie.org/monografie/vancomycine> [geraadpleegd 21 januari 2016].
3. Le J, Bradley JS, Murray W, et al. Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(4):e155-63.

4. Rainkie D, Ensom MH, Carr R. Pediatric Assessment of Vancomycin Empiric Dosing (PAVED): a retrospective review. *Paediatr Drugs*. 2015;17(3):245-53.
5. Zhao W, Zhang D, Fakhoury M, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of vancomycin in children with malignant hematological disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(6):3191-9.
6. Sanders SJ, Bijleveld YA, Sinkeler F, et al. Clinical evaluation of vancomycin dosage in pediatric oncology patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(7):731-3.
7. Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Vancomycin: a review of population pharmacokinetic analyses. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(1):1-13.
8. Sinkeler F, van de Wetering MD, van Eijkelenburg NKA, Mathôt RAA. Evaluation of a new vancomycin dosage guideline in pediatric oncology patients. In: AMC, editor. METC protocol ed2014.
9. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician*. 2008;78(6):743-50.
10. Knijnenburg SL, Mulder RL, Schouten-Van Meeteren AY, et al. Early and late renal adverse effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD008944.
11. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629-37.
12. Gil-Ruiz Gil-Esparza MA, Alcaraz Romero AJ, Romero Otero A, et al. Prognostic relevance of early AKI according to pRIFLE criteria in children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(7):1265-72.
13. McKamy S, Hernandez E, Jahng M, Moriwaki T, Deveikis A, Le J. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr*. 2011;158(3):422-6.
14. Seixas GT, Araujo OR, Silva DC, Arduini RG, Petrilli AS. Vancomycin Therapeutic Targets and Nephrotoxicity in Critically Ill Children With Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38(2):e56-62.
15. Le J, Ny P, Capparelli E, et al. Pharmacodynamic Characteristics of Nephrotoxicity Associated With Vancomycin Use in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015;4(4):e109-16.