

# MODELISATION PHARMACOCINÉTIQUE ET ADAPTATION DE POSOLOGIE DE LA VANCOMYCINE EN ONCOPÉDIATRIE

A Marsot<sup>1</sup>, J Dupouey<sup>2</sup>, O Blin<sup>1</sup>, N Andre<sup>2</sup>, R Guilhaumou<sup>1</sup>

1. Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, Hôpital de la Timone, Marseille, France
2. Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique, Hôpital de la Timone, Marseille, France

- Vancomycine en oncopédiatrie

- En association dans la prévention des infections staphylococciques chez le patient neutropénique fébrile (Guidelines IDSA 2010, Freifeld et al. 2011, Liu et al. 2011, Guidelines ASCO 2012)
- Administration par perfusion continue
  - temps pour atteindre une concentration efficace
  - ↓ de la variabilité interindividuelle des concentrations (Desplaces et al. 1997, Vuanat et al. 2004, Waineo 2015)



Nécessité d'obtenir des concentrations efficaces et non toxiques

- Néphrotoxicité
  - Co-administration d'antimitotiques néphrotoxiques
- Efficacité
  - Patients immunodéprimés
- Bactériologique
  - Éviter la sélection de souches résistantes

- Vancomycine en oncopédiatrie



Concentrations cibles rarement atteintes aux posologies usuelles  
(30 à 40 mg/kg/j)

- Augmentation de la Cl et du Vd (adulte)  
(Sadoh *et al.* 2010, Al-Kofide *et al.* 2010)
- Posologies supérieures nécessaires (adulte et pédiatrie)  
(Al-Kofide *et al.* 2010, Khotaei *et al.* 2010, Zhao 2014, Zegbeh 2011)



**Posologies optimales de vancomycine administrée en perfusion continue dans une population pédiatrique atteinte de tumeurs solides ou hématologiques**

## • Etude rétrospective (2011-2016)

- Patients traités pour des tumeurs hématologiques ou solides dans le service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique, CHU Timone, Marseille
- Hospitalisés pour neutropénie fébrile
  - $T^{\circ} > 38.5^{\circ}\text{C}$  ou  $> 38.0^{\circ}\text{C}$  pendant plus de deux heures
  - $\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$
- Traités par vancomycine en perfusion continue
  - En association (aminosides/C3G)  $\pm$  antifongiques
  - Dose de charge : 10 ou 15 mg/kg
  - Dose d'entretien : 30 ou 40 mg/kg/j
- Suivi thérapeutique de la vancomycine
  - Prélèvement sur VVC (cathéter veineux)
  - Après atteinte de l'état d'équilibre pharmacocinétique
  - Cible thérapeutique : 20 à 30  $\mu\text{g}/\text{mL}$

- **Etude rétrospective (2011-2016)**

- 2011 à 2013 : Cohorte de développement du modèle
- 2015 à 2016 : Cohorte de validation externe

- **Analyse pharmacocinétique de population**

- Logiciel NONMEM version 7.3 et R version 2.14.1
- Modèle à un compartiment avec modèle d'erreur résiduelle mixte
- Covariables testées
  - Démographiques : sexe, âge, poids
  - Biologique : créatinine sérique
  - Comédications : aminosides, aciclovir, foscavir, amphotéricine B, GA
  - Pathologies : hématologique ou solide



	Hematological malignancies	Solid malignancies
No. of patients (male/female)	61 (30/31)	60 (24/36)
No. of vancomycin course	83	85
No. of measured concentrations	165	136
Age (years)	9.14 ± 5.74	7.1 ± 5.4
Weight (kg)	31.6 ± 18.6	25,0 ± 16,4
Daily dose (mg/kg)	42.9 ± 12.0	39.7 ± 9.1
Créatinine sérique (µmol/L)	32.8 ± 20.1	28.3 ± 14.7

Frequency n (%)

### Hematology diagnosis

Acute lymphoblastic leukemia	26 (43)
Acute myeloid leukemia	15 (25)
Myelodysplastic syndrome	4 (6)
Juvenile myelomonocytic leukemia	3 (5)
Other	13 (21)

### Solid tumour diagnosis

Neuroblastoma	18 (30)
Osteosarcoma	9 (15)
Rhabdomyosarcoma	7 (12)
Ewing's sarcoma	7 (12)
Nephroblastoma	6 (10)
Hepatoblastoma	3 (5)
Medulloblastoma	2 (3)
Other	8 (13)

### Concomitant drug

Amikacin	28	26
Ciclosporin	32	-
Amphotericin	4	-
Aciclovir	32	-
Foscavir	2	-

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

- Culture positive dans 37,5 % des cas

Pathogènes	Hematological malignancies	Solid malignancies
<i>Citrobacter fundii</i>	1	
<i>Enterobacter cloace</i>	1	
<i>Enterobacter sp.</i>	1	
<i>Escherichia coli</i>		3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		3
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		1
<i>Moraxella catarrhalis</i>		1
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (3 MR)	5 (2 MR)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6 (4 MR)	8 (3 MR)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (MR)	2
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	2 (1 MR)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	1
<i>Staphylococcus warneri</i>		1
<i>Streptococcus constellatus</i>		1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		1

Vancomycine plasma concentrations (ug/ml)	Hematological malignancies (%)	Solid malignancies (%)
<10	18 (10,9)	20 (14,7)
10_20	68 (41,2)	76 (55,9)
20_25	27 (16,4)	22 (16,2)
25_30	18 (10,9)	8 (5,9)
30_40	20 (12,1)	8 (5,9)
>40	14 (8,5)	2 (1,5)

➔ Difficulté d'atteindre des concentrations efficaces

➔ Intérêt d'une adaptation de dose d'emblée



# Modèle pharmacocinétique

	Final model		Bootstrap	
	Mean	SE%	Mean	95% CI
<b><math>CL = \theta * (WT/70)^{0.75}</math></b>				
$\theta_{CLhemato}$ without Ciclo	4.66	8.5	4.65	3.98 - 5.31
$\theta_{CLhemato}$ with Ciclo	3.49	7.7	3.44	3.02 - 3.96
$\theta_{CLsolide}$	4.97	5.6	4.96	4.42 - 5.41
<b><math>V = \theta</math></b>				
$\theta_V$	34.8	22.6	35.5	17.3 - 48.0
<b>Interindividual variability</b>				
$\omega_{CL}$	0.311	18.8	0.293	0.231 - 0.345
$\omega_V$	0.609	41.2	0.575	0.003 - 0.931
<b>Residual variability</b>				
$\sigma_{Exponential}$	0.238	30.1	0.243	0.134 - 0.317
$\sigma_{Additive}$ (mg/L)	4.45	39.9	3.97	1.35 - 6.58

➔ Clairance de la vancomycine varie inversement par rapport au poids

➔ Influence de la pathologie et de la coadministration de CA sur la CL

➔ ↑ Vd / population pédiatrique (Marsot et al., 2012)

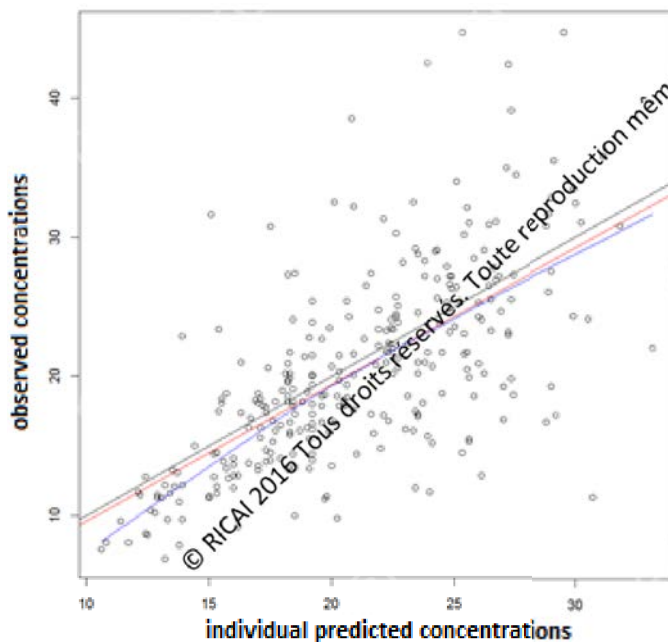
© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Validation externe

- 77 patients, n= 289 dosages

Résultats des prédictions	
Biais: MDPE (%)	-9.4
Imprécision: MDAPE (%)	24.1

$$PE = \frac{C_m - C_p}{C_p} * 100$$



Identité —  
Regression linéaire —  
Tendance —

Gallais et al., Congrès RICA 2016

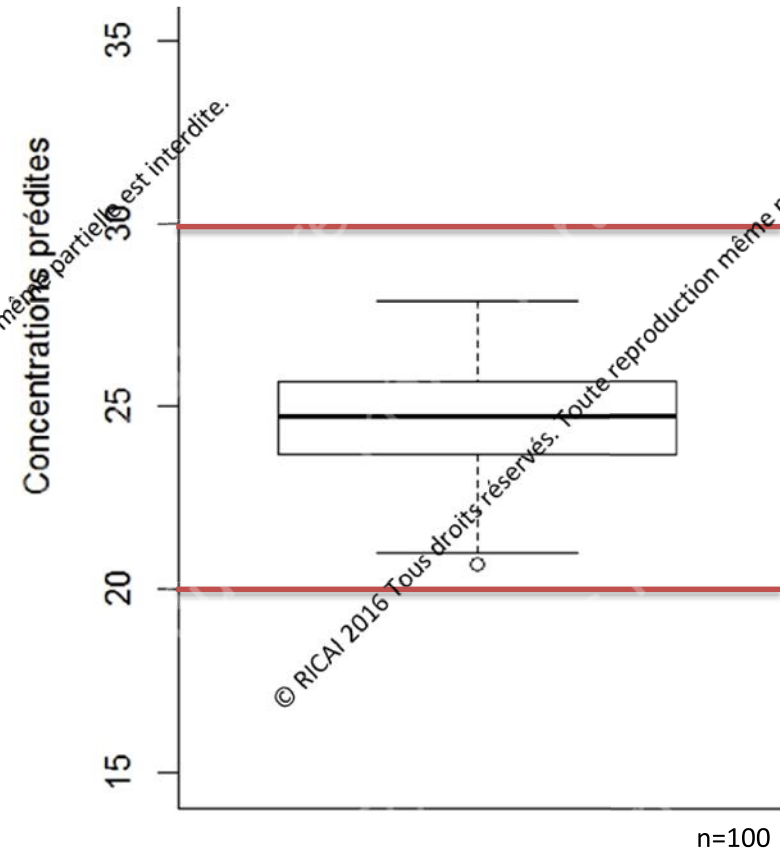
- **Simulation de doses**
  - Concentration cible de 20 à 25 µg/ml

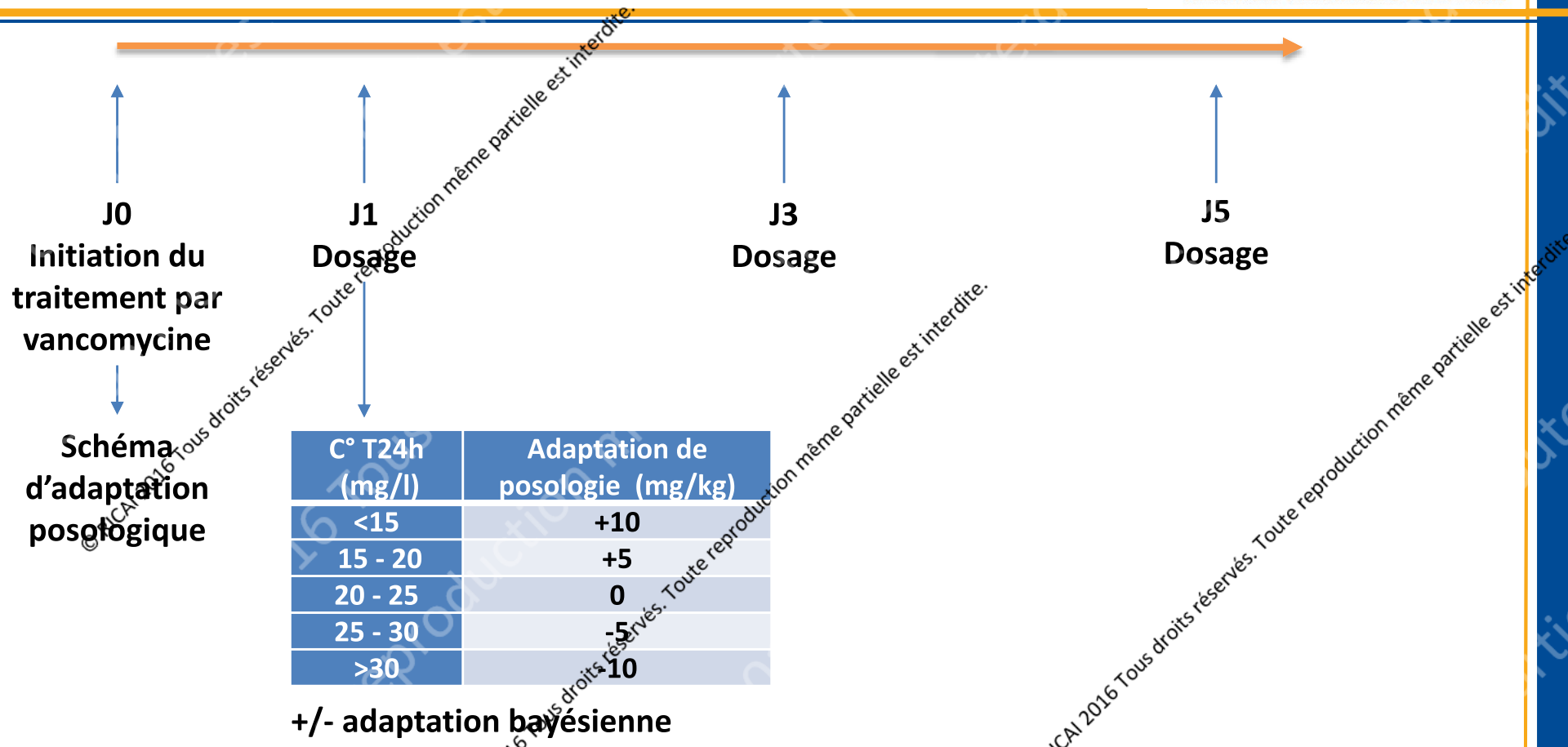
Weight (kg)	Maintenance dose (mg/kg/day)		
	Hematological malignancies		Solid malignancies
	without ciclosporine	with ciclosporine	
5	75	60	75
7	65	50	75
10	60	45	65
15	55	40	60
30	45	35	50
40	45	35	45
50	40	30	45
60	40	30	40

- **Schéma posologique proposé**
  - Concentration cible de 20 à 25 µg/ml

## Posologie d'entretien (mg/kg/jour)

Poids (kg)	Coadministration CsA	
	non	oui
<15	60	40
15-29	55	40
30-50	45	35
>50	40	30

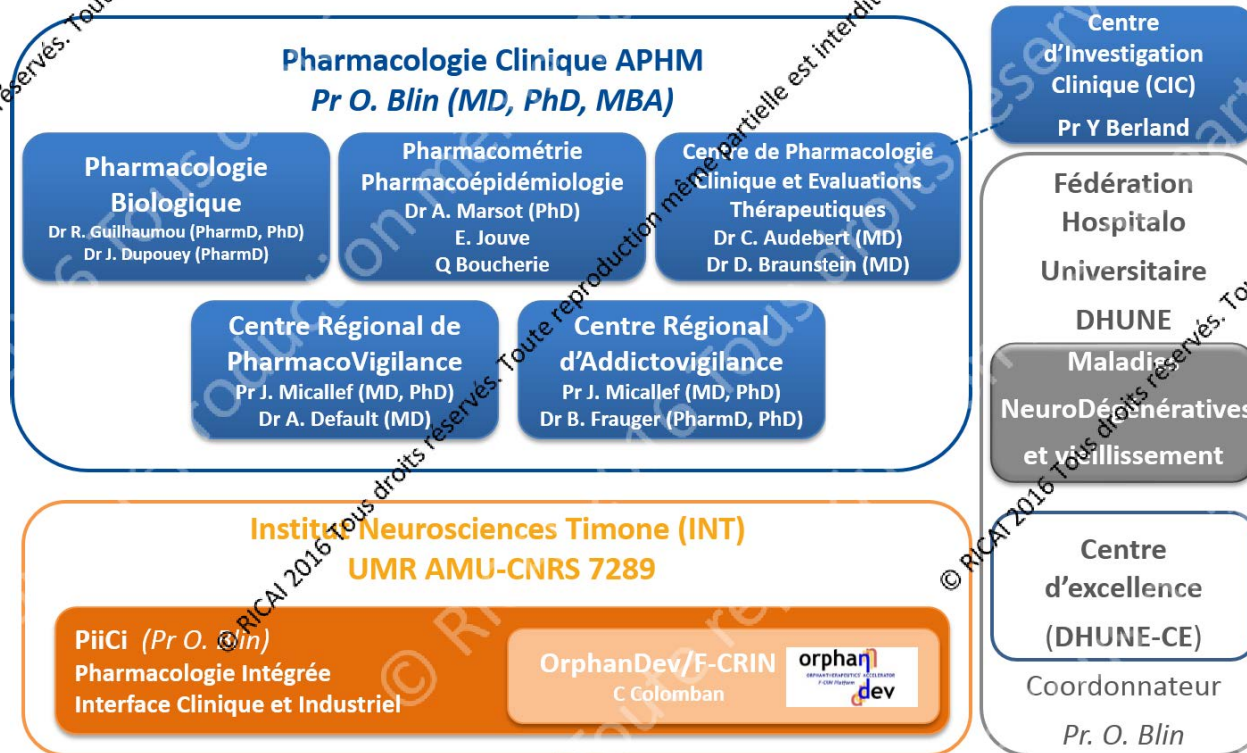




## Evaluation de l'efficacité et de la sécurité de ce schéma posologique

- Pourcentage de concentrations dans les cibles à J1
- Evolutions de la créatinine sérique / valeur basale

# Merci de votre attention



© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.