

DANNO RENALE ACUTO DA USO CONCOMITANTE DI VANCOMICINA E PIPERACILLINA/TAZOBACTAM IN PAZIENTI PEDIATRICI OSPEDALIZZATI

A cura della Dott.ssa Roberta Roberti

KEY POINTS

- La terapia empirica di sospette infezioni batteriche gravi prevede spesso l'associazione di vancomicina e di un antibiotico β -lattamico ad ampio spettro;
- Diversi studi condotti su pazienti adulti hanno suggerito che la combinazione di vancomicina e piperacillina/tazobactam aumenti il rischio di danno renale acuto, ma i dati relativi alla sicurezza di questa associazione nei pazienti pediatrici sono limitati;
- Uno studio di coorte multicentrico ha dimostrato che la cosomministrazione di vancomicina per via endovenosa e piperacillina/tazobactam è risultata significativamente associata ad un aumentato rischio di danno renale acuto nei bambini ospedalizzati.

INTRODUZIONE

La terapia antibiotica di associazione è frequentemente impiegata nel trattamento di infezioni gravi o sepsi nei bambini ospedalizzati^{1,2}. Alcuni antibiotici, sebbene siano salvavita in queste situazioni, possono causare danno renale acuto (AKI)^{3,4}, che si associa ad un aumentato rischio di malattia renale cronica e di mortalità^{5,6}. La terapia empirica di infezioni batteriche gravi prevede spesso l'associazione di vancomicina e di un antibiotico β -lattamico ad ampio spettro, al fine di estendere il più possibile la copertura antimicrobica. La vancomicina è un antibiotico glicopeptidico attivo contro i batteri Gram-positivi, in particolare contro lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) e rappresenta pertanto il farmaco di scelta per il trattamento di infezioni gravi sostenute da batteri Gram-positivi resistenti; la sua associazione ad un antibiotico β -lattamico ad ampio spettro permette l'estensione della copertura antimicrobica anche alle infezioni sostenute dai Gram-negativi. La terapia con vancomicina, sebbene di efficacia ampiamente dimostrata, è stata associata alla comparsa di AKI in percentuali che arrivano fino al 22% dei pazienti pediatrici trattati, e il rischio può essere anche maggiore se vengono cosomministrati altri agenti nefrotossici⁷⁻⁹. Pertanto, è fondamentale identificare combinazioni di antibiotici con una ridotta probabilità di causare AKI al fine di ridurre le sequele negative.

Diversi studi condotti su pazienti adulti hanno suggerito che la combinazione di piperacillina/tazobactam (TZP) e vancomicina possa aumentare il rischio di AKI, rispetto all'impiego della vancomicina in monoterapia o in terapia di combinazione con altri antibiotici β -lattamici¹⁰⁻¹⁵. Poiché i dati relativi alla sicurezza di questa associazione nei pazienti pediatrici sono limitati^{16,17}, è stato condotto uno studio che ha valutato il rischio di AKI nei bambini sottoposti a terapia antibiotica di associazione con vancomicina per via endovenosa (EV) e un antibiotico β -lattamico anti-pseudomonas durante la prima settimana di ospedalizzazione, ipotizzando che la combinazione di vancomicina e TZP fosse associata ad un aumento del rischio¹⁸.

MATERIALI E METODI

Questo studio di coorte retrospettivo ha incluso pazienti di età compresa tra 6 mesi e 18 anni ricoverati mediante accesso al pronto soccorso e sottoposti ad una terapia di combinazione con vancomicina EV e un antibiotico β -lattamico anti-pseudomonas (ceftazidima, cefepime, TZP, meropenem o imipenem/cilastatina) almeno nei primi due giorni di ospedalizzazione. I sei grandi ospedali pediatrici degli Stati Uniti inclusi nello studio forniscono dati clinici (inclusi i dati di laboratorio e di radiologia) e amministrativi al database Pediatric Health Information System Plus (PHIS+), che è stato utilizzato per la raccolta dei dati. Poiché il primo giorno di ricovero ospedaliero è intrinsecamente inferiore a 24 ore e gli antibiotici somministrati in pronto soccorso possono differire da quelli somministrati in regime di ricovero, il secondo giorno di ricovero è stato considerato come giorno 1 di ospedalizzazione. Sono stati esclusi i pazienti ospedalizzati per meno di 3 giorni, quelli con malattia renale di base o con livelli anomali di creatinina sierica (SCr) nei giorni di ospedalizzazione 0-2. Per l'analisi primaria, i pazienti sono stati raggruppati sulla base della terapia di combinazione che hanno ricevuto: vancomicina più TZP o vancomicina più un antibiotico β -lattamico antipseudomonas tra ceftazidima, cefepime, meropenem o imipenem/cilastatina. Sono stati esclusi i pazienti a cui è stato somministrato più di un antibiotico β -lattamico in aggiunta alla vancomicina nei giorni di ospedalizzazione 1 e 2.

Outcomes

Per ciascun paziente, la presenza di AKI è stata determinata misurando quotidianamente i livelli di SCr dal giorno di ospedalizzazione 0 al giorno 7 (o alla dimissione, quando questa si è verificata prima). L'AKI è stato definito sulla base dei criteri KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)¹⁹ come un incremento maggiore o uguale al 50% dei livelli di SCr rispetto al basale o maggiore o uguale a 0.3 mg/dL entro 2 giorni di ospedalizzazione. L'AKI è stata definita in base ai livelli di SCr perché il database PHIS+ non includeva i dati relativi alla produzione di urina, né le altezze dei pazienti, necessarie per calcolare la velocità di filtrazione

glomerulare. Non avendo a disposizione i dati di laboratorio precedenti al ricovero, è stato considerato come livello di SCr basale il valore più basso riscontrato nei giorni di ospedalizzazione da 0 a 2. I pazienti sono stati stratificati in base alla gravità del quadro clinico considerando il livello di terapia intensiva di cui hanno necessitato nel corso del ricovero, è stata valutata l'assunzione di farmaci nefrotossici concomitante o continua e la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto il giorno precedente. L'outcome primario è stato la comparsa di AKI associato agli antibiotici (AA-AKI) dopo 3 giorni ed entro la prima settimana di ricovero ed entro 2 giorni dall'ultima somministrazione della terapia antibiotica di combinazione.

Analisi statistica

Le caratteristiche basali dei pazienti con o senza successiva AA-AKI e quelle dei gruppi di terapia di combinazione sono state confrontate usando il Wilcoxon test per le variabili continue e il test χ^2 per le variabili categoriche, ed è stato valutato anche l'andamento annuale dell'incidenza di AA-AKI durante il periodo di studio. L'analisi statistica ha utilizzato una regressione logistica multipla per testare l'associazione tra AA-AKI e l'assunzione di vancomicina più TZP o vancomicina più un altro antibiotico β -lattamico antipseudomonas. È stato costruito un modello per l'analisi multivariata includendo il livello di terapia intensiva, l'esposizione concomitante a farmaci nefrotossici e l'ospedale che ha ricoverato il paziente. Inoltre, è stata condotta un'analisi di sensibilità quantitativa per valutare potenziali fattori confondenti sulla misura di associazione osservata tra il gruppo di terapia di combinazione e AA-AKI, ed è stata valutata l'influenza della definizione di livello di SCr basale impiegata per l'analisi, ripetendo l'analisi multivariata in un sottogruppo di pazienti le cui misurazioni del livello di SCr nei giorni di ospedalizzazione da 0 a 2 erano inferiori alla mediana per età e sesso²⁰. La durata della degenza e la mortalità ospedaliera di pazienti con o senza AA-AKI sono stati confrontati utilizzando rispettivamente il Wilcoxon test e il test χ^2 . Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Durante il periodo di studio, sono stati identificati 1915 pazienti, di cui 866 femmine (45.2%) e 1049 maschi (54.8%); l'età media è risultata di 5.6 anni (range interquartile [IQR], 2.12-12.65 anni). 157 pazienti (8.2%) hanno sviluppato AA-AKI entro la prima settimana di ospedalizzazione e di questi, il 47% presentava AKI in stadio KDIGO¹⁹ maggiore o uguale a 2. Non è stato osservato alcun *trend* di incidenza di AA-AKI nel corso degli anni dello studio ($p=0.85$). Confrontando i pazienti che hanno sviluppato AA-AKI con quelli che non lo hanno sviluppato, i primi sono risultati più grandi (età media, 12.64 anni [IQR, 7.92-15.82 anni] vs 5.03 anni [IQR, 1.97-11.81 anni]; $p < 0.001$), hanno necessitato più frequentemente di terapia intensiva nei giorni di

ospedalizzazione da 0 a 2 (67/157 [42.7%] vs 497/1758 [28.3%]; $p < 0.001$), e hanno assunto più frequentemente due o più farmaci nefrotossici (40/157 [25.5%] vs 319/1758 [18.1%]; $p = 0.02$) o mezzo di contrasto EV nei giorni di ospedalizzazione da 0 a 2 (25/157 [15.9%] vs 168/1758 [9.6%]; $p = 0.01$). Tra i 157 pazienti che hanno sviluppato AA-AKI, 117 (11.7%) erano stati sottoposti a terapia antibiotica di combinazione con vancomicina e TZP. La durata della terapia di combinazione e il numero di misurazioni dei livelli di SCr erano simili tra i gruppi di terapia di combinazione. All'analisi multivariata, dopo aggiustamento per età, necessità di terapia intensiva, assunzione di farmaci nefrotossici e struttura ospedaliera, la combinazione di vancomicina EV/TZP è stata associata a probabilità più elevate di AA-AKI per ogni giorno di ospedalizzazione (*adjusted odds ratio* [aOR], 3.40; IC al 95%, 2.26-5.14). Nell'analisi di sensibilità condotta sui pazienti con un livello di SCr basale inferiore al livello mediano per età e sesso, l'associazione tra terapia di combinazione vancomicina EV/TZP e AA-AKI è risultata simile (aOR, 4.14; IC al 95%, 2.34-7.33). Tra i pazienti che hanno sviluppato AA-AKI è stato osservato un aumento della durata del ricovero (mediana 13 giorni [IQR, 6-18 giorni] vs 10 giorni [IQR, 9-26 giorni]; $p < 0.001$) e un aumento della mortalità ospedaliera (7/157 [4.5%] vs 22/1758 [1.3%]; $p = 0.002$), rispetto ai pazienti che non hanno sviluppato AA-AKI.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La vancomicina è un antibiotico importante per il trattamento delle infezioni da gram-positivi, ma è necessario essere consapevoli della sua potenziale nefrotossicità. In condizioni di sospette infezioni gravi, la vancomicina e un agente β -lattamico vengono spesso cosomministrati per fornire una copertura empirica ad ampio spettro fino all'identificazione del patogeno responsabile dell'infezione. Comprendere come il potenziale nefrotossico della vancomicina venga influenzato dalla scelta dell'agente β -lattamico in associazione, può indirizzare la scelta empirica verso terapie di associazione più sicure. I risultati di questo studio suggeriscono che la cosomministrazione di TZP, rispetto agli antibiotici β -lattamici a spettro simile, aumenti il rischio di AKI nei bambini trattati con vancomicina. I risultati sono in linea con numerosi studi condotti sugli adulti¹⁰⁻¹⁴ e con i dati presenti in letteratura relativi ai pazienti pediatrici, sebbene siano limitati. Uno studio condotto da McQueen e Clark¹⁶ ha confrontato l'incidenza di AKI tra i bambini sottoposti a trattamento con vancomicina in monoterapia (3.8%) e in associazione a TZP (23.6%), dimostrando una differenza significativa all'analisi bivariata. Il meccanismo con cui la cosomministrazione di TZP e vancomicina incrementa il rischio di nefrotossicità non è noto. La nefrotossicità della vancomicina, riassorbita nelle cellule epiteliali tubulari prossimali, risulta mediata da meccanismi di danno ossidativo che inducono l'apoptosi delle cellule tubulari renali^{21,22}. La piperacillina inibisce la secrezione tubulare e la *clearance* di altri farmaci, per cui un'interazione tra piperacillina e vancomicina potrebbe contribuire alla tossicità sulle cellule tubulari renali^{23,24}. Uno studio condotto da Rutter e colleghi¹³ ha riportato che l'incidenza di AKI negli adulti trattati con la combinazione di vancomicina e TZP o vancomicina e cefepime aumentava con dosi più elevate di TZP

ma non di vancomicina o cefepime, suggerendo un importante ruolo additivo o sinergico della TZP nella nefrotossicità della vancomicina. Lo studio presenta diversi limiti, tra i quali la coorte ristretta selezionata tra i bambini ricoverati attraverso il pronto soccorso, che non permette di generalizzare i risultati dello studio ad altri scenari clinici. Ad esempio, i fattori di rischio per AKI nei pazienti che iniziano la terapia antibiotica in un secondo momento durante il ricovero potrebbero essere diversi rispetto a quelli dei pazienti trattati al momento del ricovero. Inoltre, l'analisi è stata limitata all'insorgenza dell'AKI nella prima settimana di ricovero, e anche in questo caso i fattori di rischio associati alla somministrazione prolungata della terapia antibiotica potrebbero essere differenti. Infine, vi è la difficoltà di studiare l'AKI utilizzando un database amministrativo, nonostante il tentativo di superare questa potenziale limitazione utilizzando un database che integrasse i dati clinici e amministrativi ed applicando un approccio sistematico alla definizione di AKI. Il risultato di questo approccio sistematico è stato una stima dell'incidenza di AKI simile a quella riportata in precedenti studi che hanno descritto la nefrotossicità della vancomicina in pazienti pediatrici^{8,25}.

In conclusione, questo ampio studio multicentrico retrospettivo ha riscontrato che la cosomministrazione di vancomicina e TZP può aumentare il rischio di AKI nei bambini ospedalizzati. È importante sottolineare che nonostante la potenziale nefrotossicità della vancomicina il suo impiego è fondamentale nel trattamento delle infezioni gravi da gram-positivi, e che l'uso concomitante di TZP rappresenta un rischio aggiuntivo di nefrotossicità. Pertanto, considerando le gravi conseguenze dell'AKI, inclusa una maggiore durata della degenza e della mortalità ospedaliera, i pediatri dovrebbero considerare l'impiego di altri antibiotici β -lattamici ad ampio spettro quando è possibile sostituire TZP, e nelle situazioni in cui TZP e vancomicina sono entrambe necessarie, dovrebbero monitorare attentamente i bambini sottoposti a questa terapia di associazione e cercare per quanto è possibile di limitarne la durata.

BIBLIOGRAFIA

1. Lasky T, Ernst FR, Greenspan J, Wang S, Gonzalez L. Estimating pediatric inpatient medication use in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20(1):76-82.
2. Feudtner C, Dai D, Faerber J, Metjian TA, Luan X. Pragmatic estimates of the proportion of pediatric inpatients exposed to specific medications in the USA. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(8): 890-898.
3. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008;36(4 suppl):S216-S223.
4. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2008;23 (12):2159-2173.
5. Menon S, Kirkendall ES, Nguyen H, Goldstein SL. Acute kidney injury associated with high nephrotoxic medication exposure leads to chronic kidney disease after 6 months. *J Pediatr.* 2014; 165(3):522-527.
6. Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, et al. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study. *Crit Care.* 2011;15(3):R146.
7. 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): 422-426.
8. 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-e116.
9. Totapally BR, Machado J, Lee H, Paredes A, Raszynski A. Acute kidney injury during vancomycin therapy in critically ill children. *Pharmacotherapy.* 2013;33(6):598-602.
10. Burgess LD, Drew RH. Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam. *Pharmacotherapy.* 2014;34(7):670-676.
11. Kim T, Kandiah S, Patel M, et al. Risk factors for kidney injury during vancomycin and piperacillin/tazobactam administration, including increased odds of injury with combination therapy. *BMC Res Notes.* 2015;8:579-589.
12. Navalkele B, Pogue JM, Karino S, et al. Risk of acute kidney injury in patients on concomitant vancomycin and piperacillin-tazobactam compared to those on vancomycin and cefepime. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):116-123.
13. Rutter WC, Cox JN, Martin CA, Burgess DR, Burgess DS. Nephrotoxicity during vancomycin therapy in combination with piperacillin- tazobactam or cefepime. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(2):e02089-16.
14. Gomes DM, Smotherman C, Birch A, et al. Comparison of acute kidney injury during treatment with vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or cefepime. *Pharmacotherapy.* 2014;34(7):662-669.

15. Hammond DA, Smith MN, Li C, Hayes SM, Lusardi K, Bookstaver PB. Systematic review and meta-analysis of acute kidney injury associated with concomitant vancomycin and piperacillin/tazobactam. *Clin Infect Dis*. 2017;64(5): 666-674.
16. McQueen KE, Clark DW. Does combination therapy with vancomycin and piperacillin-tazobactam increase the risk of nephrotoxicity versus vancomycin alone in pediatric patients? *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016;21(4):332-338.
17. LeCleir LK, Pettit RS. Piperacillin-tazobactam versus cefepime incidence of acute kidney injury in combination with vancomycin and tobramycin in pediatric cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(8):1000-1005.
18. Downes KJ, Cowden C, Laskin BL, Huang YS, Gong W, Bryan M, Fisher BT, Goldstein SL, Zaoutis TE. Association of Acute Kidney Injury With Concomitant Vancomycin and Piperacillin/Tazobactam Treatment Among Hospitalized Children. *JAMA Pediatr*. 2017 Dec 4;171(12):e173219.
19. KidneyInternationalSupplements.Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury.
http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf. Published March 2012. Accessed May 11, 2012.
20. Pottel H, Vrydags N, Mahieu B, Vandewynckele E, Croes K, Martens F. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods. *Clin Chim Acta*. 2008;396(1-2):49-55.
21. Bamgbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7(3):136–147.
22. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(9):1243–1255.
23. Najjar TA, Abou-Auda HS, Ghilzai NM. Influence of piperacillin on the pharmacokinetics of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1998;42(5):423-428.
24. Landersdorfer CB, Kirkpatrick CM, Kinzig M, Bulitta JB, Holzgrabe U, Sörgel F. Inhibition of flucloxacillin tubular renal secretion by piperacillin. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(5):648-659.
25. Cies JJ, Shankar V. Nephrotoxicity in patients with vancomycin trough concentrations of 15-20 µg/ml in a pediatric intensive care unit. *Pharmacotherapy*. 2013;33(4):392-400.