

Carolin Annina Vekla,
geb. Jurianz, Dr. med.

Evaluierung der Teicoplanin-Plasmakonzentration in Früh- und reifen Neugeborenen

Fach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Franz Schaefer

Weltweit betrachtet macht die Neugeborenensterblichkeit 45% der Kindersterblichkeit aus, wobei ein großer Teil auf Infektionen zurückzuführen ist. Unter den bakteriellen Infektionen sind grampositive Erreger die am häufigsten ursächlichen Mikroorganismen. Die zunehmende Antibiotikaresistenz auf den neonatologischen Intensivstationen führt zum steigenden Bedarf an Glykopeptidantibiotika. Das günstigere Nebenwirkungsprofil sowie die Möglichkeit der Verabreichung einmal am Tag gehören zu den Vorteilen der Verwendung von Teicoplanin anstelle von Vancomycin. Studien, die das in der Fachinformation empfohlene Dosierungsregime an Neugeborenen überprüften, berichten über eine hohe Variabilität der erreichten Teicoplanin-Talspiegel, wobei bis zu 30% im subtherapeutischen Bereich liegen. In dieser Studie sollte erstmals ein Dosierungsregime, welches die unterschiedlichen Entwicklungsstadien von Früh- und Reifgeborenen in besonderer Weise berücksichtigt und am Universitätsklinikum Heidelberg angewandt wird, überprüft und Hinweise für Erklärungen der hohen Variabilität bei Neugeborenen gefunden werden.

In die Studie wurden 64 Früh- und Reifgeborene eingeschlossen, bei denen innerhalb der Neonatalperiode eine Teicoplanintherapie begonnen wurde. Entsprechend des Gewichts bei Therapiestart erfolgte die Antibiotikatherapie in drei verschiedenen Dosierungsgruppen: Frühgeborene mit einem Körpergewicht unter 1500g erhielten als Startdosis einmalig 8mg/kg/d i.v.. Die Erhaltungsdosis bei Kindern unter 1000g war 6mg/kg i.v. alle 24 Stunden. Bei einem Körpergewicht zwischen 1000g und 1500g lag die Erhaltungsdosis bei 8mg/kg alle 24h. Frühgeborenen mit einem Körpergewicht von über 1500g wurden 10mg/kg i.v. als Startdosis, bei reifen Neugeborenen wurden als Startdosis zweimal 10mg/kg i.v. im Abstand von 12h verabreicht. Beide Gruppen erhielten dann 10mg/kg alle 24h als Erhaltungsdosis. Nach dem Erreichen eines Steady States wurde der Teicoplanin-Talspiegel bestimmt. Zusätzlich wurden Faktoren mit möglichem Einfluss auf die Variabilität der Teicoplanin-Plasmaspiegel erhoben und mittels Regressionsmodellen der Einfluss auf den Teicoplanin-Talspiegel überprüft. War letzteres aufgrund der zu geringen Fallzahl der einzelnen Subgruppen nicht möglich, wurde ausschließlich eine grafische Überprüfung vorgenommen. Als unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen wurde das Auftreten eines Exanthems als

unmittelbare Reaktion auf die Teicoplaningabe dokumentiert, sowie die Nierenfunktion vor und nach Teicoplanintherapie verglichen.

Die gemessenen Teicoplanin-Talspiegel schwankten innerhalb der Gesamtpopulation um den Faktor acht und bestätigten die bereits beschriebene hohe interindividuelle Variabilität bei Neugeborenen. Bei 47% der Patienten wurden Talspiegel $<10\text{mg/dl}$ gemessen, die als subtherapeutisch zu werten sind. Dennoch gab es keine Hinweise für Therapieversagen. Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den erreichten Talspiegeln in den unterschiedlichen Dosierungsgruppen festgestellt. Der Median der Talspiegel der mit 10mg/kg/d Teicoplanin behandelten Neugeborenen lag bei $15,0\text{mg/dl}$, wohingegen bei einer Erhaltungsdosis von 6mg/kg/d ein Medianwert von $6,3\text{mg/dl}$ erzielt wurde. Die Regressionsmodelle bestätigten die unterschiedliche Dosierung als Haupteinflussfaktor auf die erreichten Plasmaspiegel, wodurch 56% der Variabilität erklärt wurden. Eine zusätzliche Abhängigkeit des Teicoplanin-Talspiegels von dem postnatalen Alter bei Therapiebeginn, der Flüssigkeitsgabe oder der Nierenfunktion, die mit Hilfe der Urinausscheidung und des Kreatininwerts abgeschätzt wurde, war nicht zu erkennen. Die grafische Überprüfung des Einflusses von Komedikationen, die die Nierenfunktion beeinflussen (Coffein und Furosemid), ergab Hinweise darauf, dass diese Medikamente zu höheren Teicoplanin-Talspiegeln führen können. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden nicht beobachtet.

Die Ergebnisse dieser explorativen Pilotstudie zeigen, dass mit dem Heidelberger Dosierungsregime nicht in allen Dosierungsgruppen Talspiegelkonzentrationen $\geq 10\text{mg/dl}$ erreicht werden können. Bei den kleinsten Frühgeborenen wurde aufgrund der nicht abgeschlossenen Nephrogenese eine eingeschränkte renale Elimination von Teicoplanin unterstellt, sodass zur Vermeidung toxischer Plasmakonzentrationen niedrigere Dosierungen gewählt wurden. Jedoch war vor allem diese Dosierungsgruppe von subtherapeutischen Spiegeln betroffen. Da die verabreichte Dosierung als einziger signifikanter Einflussfaktor auf die erreichten Talspiegel identifiziert wurde, sollte die Erhaltungsdosis bei Frühgeborenen mit einem Körpergewicht $<1000\text{g}$ erhöht werden.

Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität sollte ein standardisiertes therapeutisches Drug Monitoring durchgeführt werden.

Weitere multizentrische Studien werden benötigt, um die Bedeutung der hier beobachteten möglichen Einflussfaktoren näher zu erforschen.