

Průnik vankomycinu do exsudátu u nemocných s hlubokou infekcí sternu po operaci srdce, léčenou podtlakovou terapií: pilotní studie

Martin Kolek ^{a,b}, Jana Ďuricová ^{c,d}, Hana Brozmanová ^{c,d}, Pavel Šišťák ^{c,d}, Jan Juřica ^e, Klára Kaňková ^a, Oldřich Motyka ^f, Ivana Kacířová ^{c,d}

^a Kardiochirurgické centrum, Fakultní nemocnice Ostrava

^b Katedra interních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

^c Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

^d Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

^e Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno

^f Katedra environmentálního inženýrství, Hornicko-geologická fakulta, VŠB - TU Ostrava



Úvod

Hluboká sternální infekce (HSI)

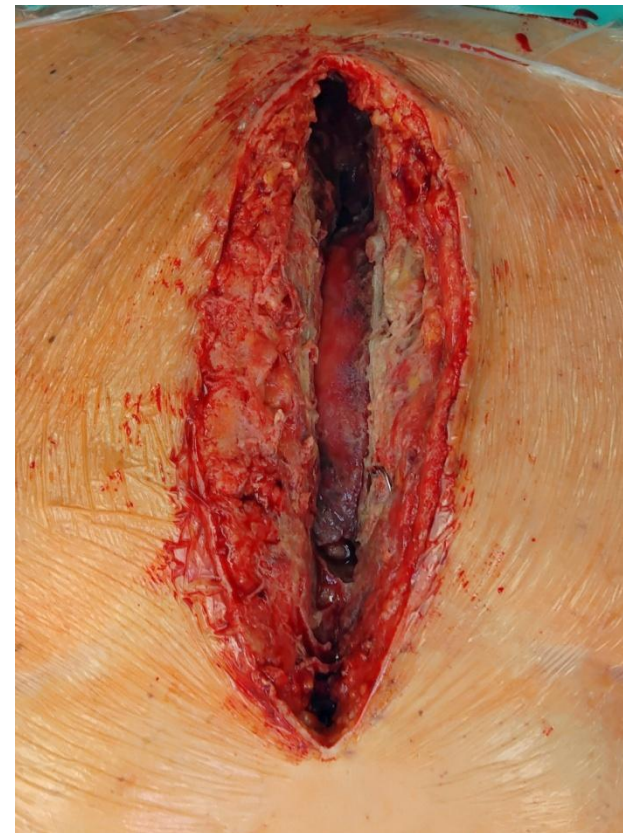
- zasahuje pod fascii, postižení kosti (osteomyelitida), retrosternální tkáně (mediastinitida)
- **incidence** – 0.2-3 % ^{1,2,3}
- nejčastější **původci**
 - koaguláza-negativní stafylokoky (46-51 %)
 - *Staphylococcus aureus* (20-50 %)
 - z toho MRSA 7-70 %
- nemocniční **mortalita** – až 14 %,
- ↓ dlouhodobé přežití ^{1,2,4}

1. Perezgrovas-Olaria R et al. *Ann Thorac Surg.* 2023.

2. Baillot R et al. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010.

3. Omran AS et al. *BMC Infect Dis.* 2007.

4. Floros P et al. *Heart Lung Circ.* 2011.



Úvod

Hluboká sternální infekce

- **léčba**

- chirurgické odstranění nekrotických tkání
- podtlaková terapie (NPWT)
- cílená ATB terapie
- následná sekundární re-osteosyntéza sternu

- úspěšná léčba infekce vyžaduje dosažení **adekvátní koncentrace ATB v infikované tkáni** ^{5,6}

5. Polykandriotis E et al. *Int Wound J.* 2019.
6. Müller M et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004.



Vivano®Tec Pro Unit
(Paul Hartmann AG, Germany)

Cíl studie

1. posoudit **průnik vankomycinu do exsudátu** u pacientů s HSI po operaci srdce, léčenou NPWT
2. posoudit **klinický efekt léčby**

Metodika

- prospektivní, observační, monocentrická studie
- 10 konsekutivních pacientů s HSI léčenou vankomycinem
- operace srdce provedena v období 2021-2023

Metodika

Vankomycin

- aplikace – i.v., 0.5-2 hod.
- počáteční dávka – 15-20 mg/kg tělesné hmotnosti co 8 až 12 hod.
- v průběhu léčby dávkování upravováno podle pravidel **TDM**
- **cíl – údolní koncentrace v séru v rozmezí 10-20 mg/l**

Metodika

- 1. odběrový den
 - paralelní odběry vzorků krve a exsudátu v čase 0 (před podáním) a za 0.5, 1, 2, 3 a 6 hod. po podání vankomycinu → průměrné koncentrace
- následující 3 po sobě jdoucí dny
 - paralelní odběry vzorků krve a exsudátu pouze před podáním → údolní koncentrace
- průměrná celková koncentrace a průměrná koncentrace **volné frakce** vankomycinu v séru i exudátu
 - vypočteny jako plocha pod křivkou dělená 24 hod. ($C_{\text{average}} = AUC_{0-24} / 24$)
(farmakokinetický software Kinetica 4.4.1, Thermo Electron, Waltham, MA, USA)
- hodnocení průniku vankomycinu do exudátu
 - poměr průměrných/údolních koncentrací v exsudátu a séru, a to jak pro koncentraci **celkovou**, tak pro koncentraci **volné frakce**

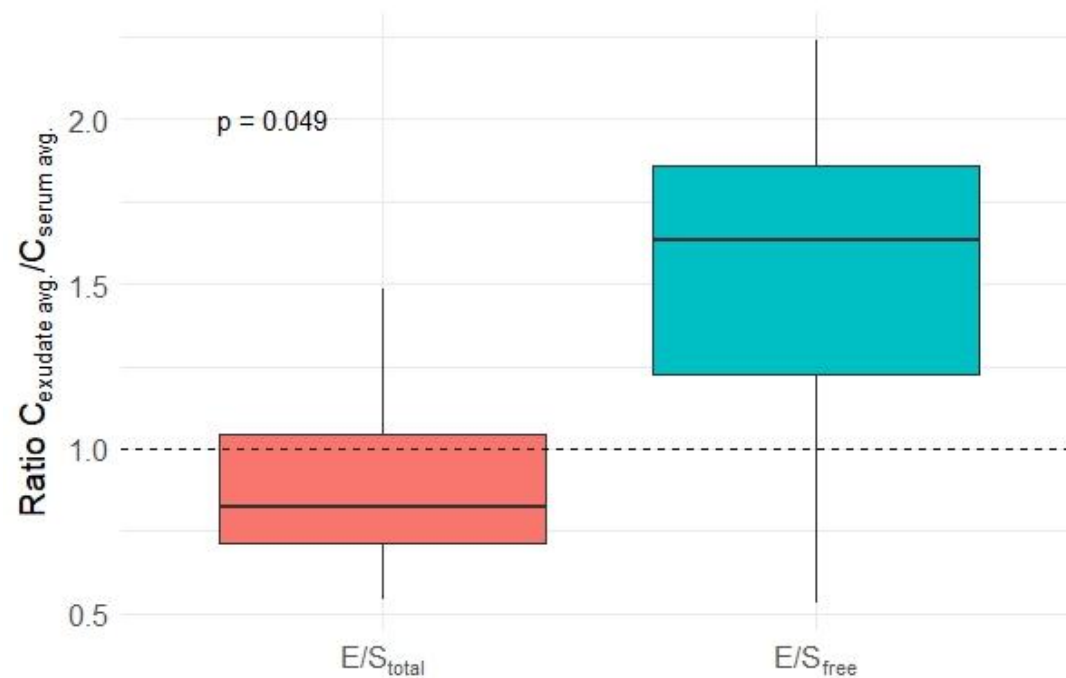
Charakteristika souboru

Patient No.	Sex	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)	BMI (kg/m ²)	Primary heart surgery	Type of DSWI based on anatomical layer involved	Initial C-reactive protein (mg/l)	Daily vancomycin dose on 1 st sampling day (mg)	Time to 1 st sample collection (days)
1	F	77	98.0	165	36.7	supracoronary ascending aortic and hemiarch replacement	2A	133	2000	3
2	M	59	93.8	167	33.7	CABG + MV repair + TV repair	2C	217	2000	3
3	F	81	106.0	162	40.4	AV replacement + MV replacement	2C	155	2000	5
4	M	64	69.1	166	25.1	CABG	2C	276	2000	3
5	M	53	128.0	173	42.8	CABG	2C	324	2000	3
6	M	71	105.0	174	34.7	CABG + MV repair	2C	46	2000	3
7	M	57	94.0	174	31.1	CABG	2A	13	2000	3
8	M	53	112.0	174	37.0	CABG	2C	5	3000	3
9	M	75	97.5	170	33.7	CABG	2C	260	3000	2
10	F	73	108.0	164	38.0	MV replacement + TV repair	2C	164	2000	6
Mean ± SD		66 ± 10	101.1 ± 14.4	168.9 ± 4.4	35.3 ± 4.7			159 ± 112	2200 ± 400	3.4 ± 1.1
Median		68	101.5	169	35.7			160	2000	3
Range		53-81	69.1-128.0	162-174	25.1-42.8			5-324	2000-3000	2-6

AV: aortic valve, CABG: coronary artery bypass grafting, DSWI: deep sternal wound infection, MV: mitral valve, TV: tricuspid valve, type 2A: without involvement of the bone or retrosternal tissue, 2C: involves bone and retrosternal tissue

Výsledky

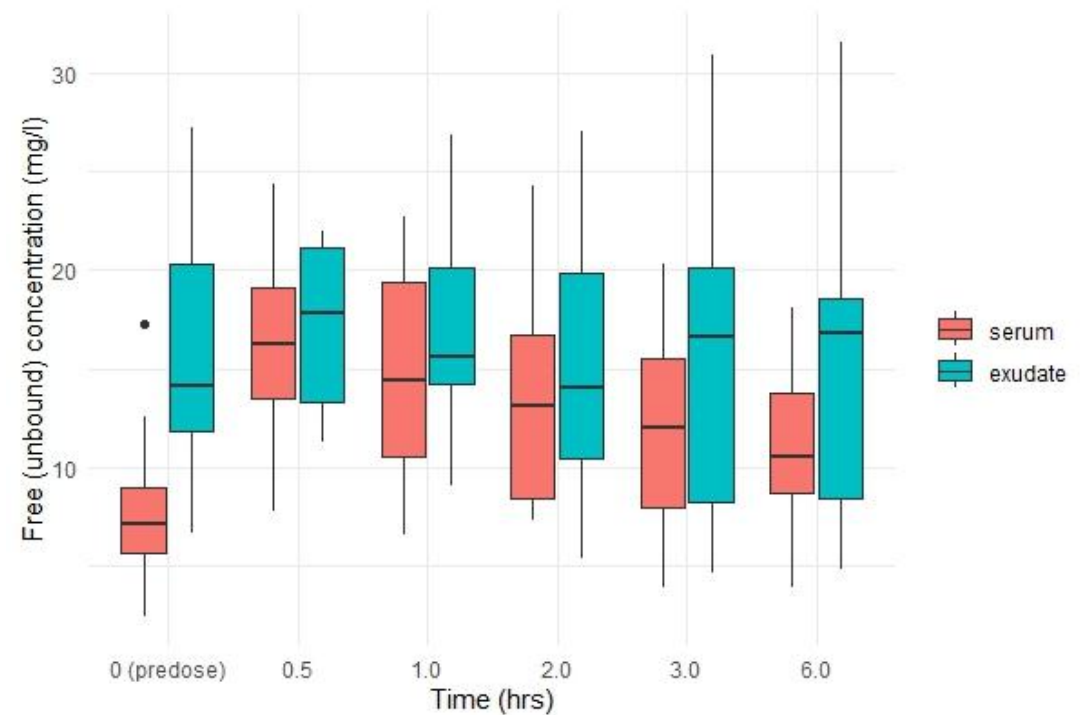
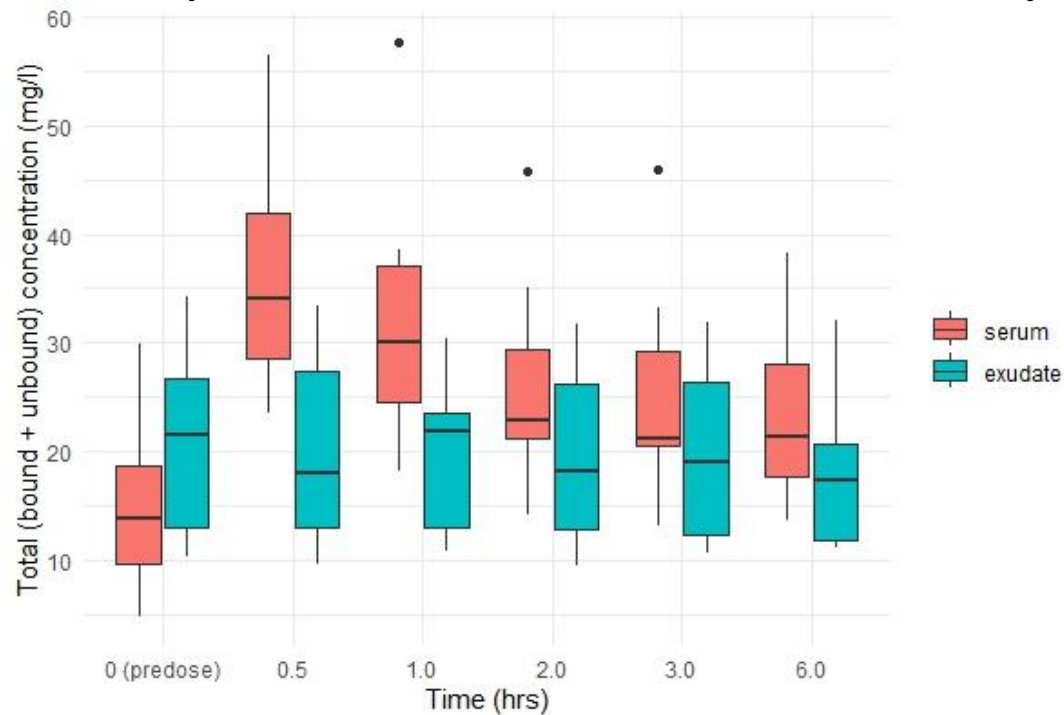
- Farmakokinetika, **průnik do exudátu – 1. odběrový den**



- dobrý průnik vankomycinu do exudátu
- poměr průměrné koncentrace vankomycinu v exsudátu k průměrné koncentraci v séru
 - vyšší pro volnou (nevázanou) frakci** (1.51 ± 0.53) než pro celkovou (vázanou + nevázanou) koncentraci (0.91 ± 0.29), **$p = 0.049$**

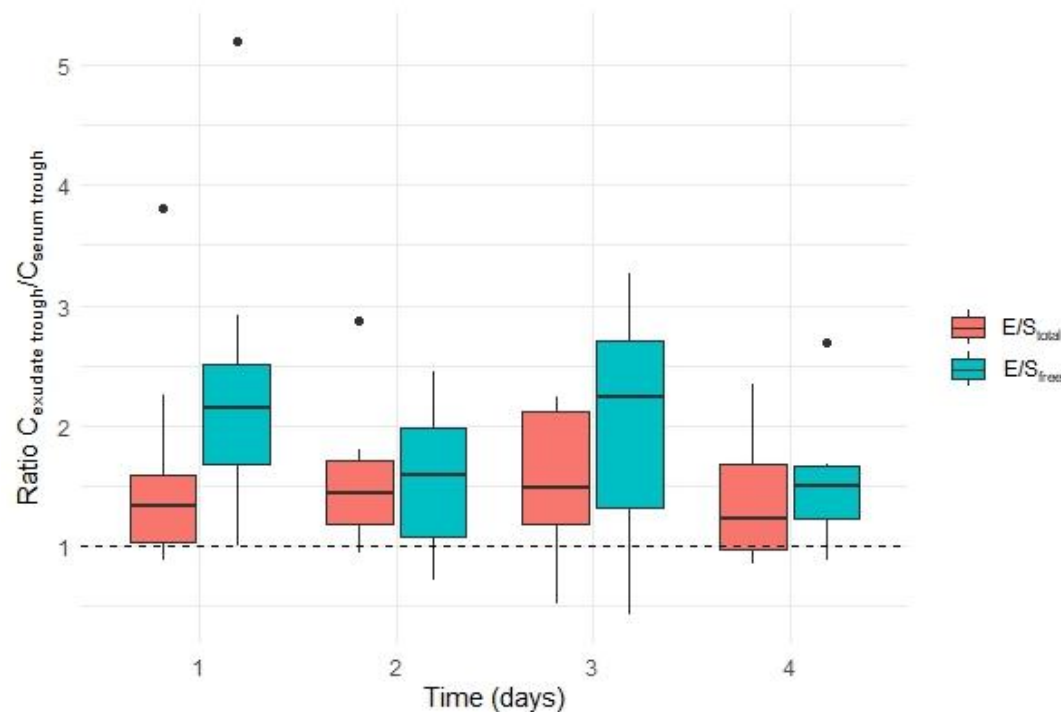
Výsledky

- **Profil koncentrací vankomycinu v séru a exudátu – 1. odběrový den**
 - celková i volná koncentrace vankomycinu v exudátu kolísaly minimálně v porovnání s koncentrací vankomycinu v séru



Výsledky

- Farmakokinetika, **průnik do exudátu – 1.-4. den**



- dobrý průnik vankomycinu do exudátu byl zachován také v následujících třech po sobě jdoucích dnech
 - kalkulováno jako poměr údolních koncentrací vankomycinu v exsudátu a séru (pro celkovou koncentraci i volnou frakci)

Výsledky

Klinický efekt léčby

- **incidence HSI**
 - 1.8 % (21 z 1190 operovaných)
- **doba hospitalizace**
 - u pac. s HSI signifikantně delší v porovnání s pac. bez infekce – 46 ± 11.6 vs. 14 ± 11.7 dnů ($p < 0.001$)
- **hospitalizační a 90-denní mortalita**
 - 0 (predikovaná mortalita podle EuroSCORE II 7.7 %)
- **pozdní recidiva HSI**, median follow-up 2.5 roku (0.3-2.9 r.)
 - 9.5 % (2 z 21 pac.), úspěšná následná léčba
- **mortalita ze všech příčin**
 - 4.8 % (1 z 21 pac., IE aortální chlopně)

Diskuse

- studie hodnotící průnik vankomycinu do exudátu u pac. s post-sternotomickou HSI léčenou NPWT dosud nebyla publikována
- srovnání pouze s malými studiemi „s jinou oblastí zájmu“ ^{7,8}
 - vyšší průnik některých ATB (vč. vankomycinu) do exudátu u pacientů s kožními ulceracemi, popáleninami a traumaty léčenými pomocí NPWT v porovnání s pac. bez NPWT
 - 8 pac., průměrná koncentrace vankomycinu v NPWT exsudátu = 67 % sérové koncentrace vankomycinu ⁷
 - 7 pac., poměr koncentrace vankomycinu v exsudátu k průměrné koncentraci v séru = 1.86 ± 0.70 ⁸

7. Ida Y et al. *Int Wound J.* 2016.

8. Rowan MP et al. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2017.

Závěr

- ✓ vankomycin efektivně proniká do exsudátu u pacientů s HSI po operaci srdce, léčenou podtlakovou terapií⁹
- ✓ NPWT podporuje průnik vankomycinu do místa infekce
- ✓ v této studii byly koncentrace vankomycinu v exsudátu:
 - vyšší než dříve uváděné koncentrace v měkkých tkáních ve studiích bez NPWT
 - v rozmezí koncentrací naměřených u pacientů léčených NPWT pro kožní a traumatické defekty

9. Kolek M et al. *Ann Med.* 2025.

Děkuji za pozornost.

