Nghiên cứu Dược & Thông tin thuốc, 2022, Tập 13, Số 4, trang 1-7

Thẩm định các phương pháp ước đoán Bayesian ứng dụng trong chỉnh liều chính xác theo mô hình (MIPD) của vancomycin trên bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Bạch Mai

Nguyễn Trần Nam Tiến[1], Lê Thị Thùy Linh[2], Nguyễn Hoàng Anh (b)[1], Nguyễn Thị Cúc[1], Bùi Thị Ngọc Thực[3], Đỗ Thị Hồng Gấm[3], Nguyễn Thị Thu[3], Nguyễn Thu Minh[3], Nguyễn Quỳnh Hoa[3], Đào Xuân Cơ[3], Nguyễn Văn Hùng[3], Phan Thu Phương[3], Đỗ Ngọc Tuấn[4], Nguyễn Hoàng Anh[1,3], Vũ Đình Hòa[1*]

[1]Trung tâm DI & ADR Quốc gia, Trường Đại học Dược Hà Nội;
[2]Trường Đại học Y - Dược Hải Phòng;
[3]Bệnh viện Bạch Mai;
[4]Công ty cổ phần giải pháp công nghệ N2TP
**Tác giả liên hệ: vudinhhoa@gmail.com*

(Ngày gửi đăng: 20/05/2022 – Ngày duyệt đăng: 25/6/2022)

SUMMARY

This study aimed to validate the population and Bayesian prediction applied commonly in the model informed precision dosing (MIPD) for vancomycin. We used priori prediction, Bayesian forecasting, and flattened Bayesian forecasting approaches to evaluate the predictability for general adult hospitalized patients at Bach Mai hospital. The fit-for-purpose validation was evaluated based upon relative Bias (rBias), and relative Root mean squared error (rRMSE). Simulation validation was conducted through prediction-corrected Visual Predictive Checks (pcVPC) plot. Three hundred and sixty-nine patients with a total of 625 concentrations were enrolled in which 155 patients were eligible for Bayesian and flattened Bayesian forecasting. The Flatten Bayesian estimation showed superior than the conventional Bayesian estimation with rBias of 0.1 % vs. 16 % and rRMSE of 37.2 % vs. 48.3 %, respectively. The pcVPC plot showed that the Goti model was considered to be acceptable and reliable as the priori. In conclusion, the validation result remarked the advantages of the flattened Bayesian forecasting rather than conventional Bayesian approach for the dose individualization of vancomycin.

Từ khóa: *dự đoán Bayes, hiệu chỉnh liều, popPK, thẩm định mô hình, vancomycin.*

Đặt vấn đề

Vancomycin là kháng sinh quan trọng trong điều trị nhiễm khuẩn do các chủng vi khuẩn Gram dương, đặc biệt là tụ cầu vàng kháng methicillin. Theo hướng dẫn cập nhật của các hội chuyên môn Hoa Kỳ năm 2020, vancomycin cần được giám sát nồng độ (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) và hiệu chỉnh liều dựa trên chỉ số diện tích dưới đường cong (Area Under the concentration-time Curve, AUC) thay cho nồng độ đáy [1]. Hướng dẫn cũng đề cập rõ phương pháp Bayes với sự hỗ trợ tính toán của các phần mềm được động học là cách tiếp cận tối ưu để ước tính AUC cho bệnh nhân, trong đó áp dụng một mô hình được động học quần thể (popPK) vancomycin đã được xây dựng trước đó làm mô hình Bayes ban đầu [1].

Tại Bệnh viện Bạch Mai, hiệu chỉnh liều vancomycin dựa trên AUC theo "Quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều vancomycin ở bệnh nhân người lớn" được thực hiện thông qua hoạt động Dược lâm sàng với sự hỗ trợ của phần mềm

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

SmartDoseAI®, theo đó, mô hình của Goti và cộng sự được tích hợp cho quần thể bệnh nhân điều trị nội trú nói chung [6]. Đây cũng là mô hình được lựa chọn trong các phần mềm hiệu chỉnh liều như InsightRx, DoseMe, TDMx trên đối tượng bệnh nhân này và đồng thời được chứng minh khả năng dự đoán thông qua các nghiên cứu thẩm định khác trên thế giới [3], [4]. Tuy nhiên, tính phù hợp của mô hình với quần thể bệnh nhân đang điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai cần được đánh giá trong quá trình triển khai để điều chỉnh nếu cần thiết cho phù hợp. Bên cạnh đó, phương pháp ước đoán Bayes phẳng (flattened Bayes) được đề xuất bởi Hughes và cộng sự [7] cho thấy khả năng ước đoán chính xác hơn so với phương pháp ước đoán Bayes kinh điển. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu thẩm định khả năng ước đoán của các phương pháp Bayes dựa trên dữ liệu TDM thu nhận từ bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Bạch Mai trong năm 2021.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2021 đến tháng 12/2021 được chỉ định tối thiểu 3 liều vancomycin truyền tĩnh mạch ngắt quãng và có ít nhất một kết quả định lượng nồng độ vancomycin theo quy trình TDM vancomycin đã được phê duyệt tại Bệnh viện thực hiện bởi các Dược sĩ lâm sàng. Tiêu chí loại trừ bao gồm các trường hợp bệnh nhân được chỉ định vancomycin dự phòng nhiễm khuẩn liên quan đến phẫu thuật, các bệnh nhân có can thiệp lọc máu. Trong đó, bệnh nhân có kết quả định lượng lại được lựa chọn thẩm định các phương pháp ước đoán Bayes (sử dụng kết quả định lượng lần 1 dự đoán cho kết quả lần 2).

Thông tin về đặc điểm nhân khẩu học bao gồm tuổi, giới, cân nặng, độ thanh thải creatinin nền tính theo công thức Cockcroft-Gault; đặc điểm nhiễm khuẩn; khoa điều trị và thông tin về chế độ liều, kết quả TDM được thu thập trên mỗi bệnh nhân.

Thẩm định mô hình popPK và khả năng ước đoán của các phương pháp Bayes

Mô hình popPK của Goti và cộng sự được tiến hành trên 1812 bệnh nhân người Mỹ nhập viện nói chung bao gồm 18,5 % bệnh nhân lọc máu, với 2765 mẫu nồng độ TDM vancomycin. Trung vị [giá trị nhỏ nhất – giá trị lớn nhất] của độ tuổi, cân nặng và độ thanh thải creatinin (Clcr) lần lượt là 57 [17–101], 79 [33–255] kg và 62 [4–150] mL/phút. Trên đối tượng bệnh nhân không có can thiệp lọc máu, Clcr và cân nặng của bệnh nhân là 2 yếu tố ảnh hưởng tới dược động học của vancomycin được đề xuất trong mô hình [6].

Khả năng dự đoán nồng độ vancomycin của mô hình được đánh giá theo dự đoán quần thể (*priori* prediction - chỉ sử dụng thông tin lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân), khả năng dự đoán Bayes (Bayesian forecasting - kết hợp thông tin lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân với kết quả TDM lần 1 để dự đoán cho kết quả TDM lần 2) và khả năng dự đoán Bayes phẳng được đề xuất theo nghiên cứu của Hughes và cộng sự [7]. Các khả năng dự đoán kể trên được đánh giá dựa trên độ lệch tương đối (rBias) (1) và độ chính xác tương đối (rRMSE) (2) tại mỗi giá trị nồng độ tương ứng (i, i ≥ 1), với n là tổng số điểm nồng độ TDM vancomycin [3], [8].

$$\text{rBias} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} \frac{C_{\text{dự đoán (i)}} - C_{\text{thực đo (i)}}}{(C_{\text{dự đoán (i)}} + C_{\text{thực đo (i)}})/2} (\%) \qquad (1)$$

$$\text{rRMSE} = \sqrt{\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} \left(\frac{C_{\text{dự đoán (i)}} - C_{\text{thực đo (i)}}}{(C_{\text{dự đoán (i)}} + C_{\text{thực đo (i)}})/2}\right)^2} (\%) \qquad (2)$$

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Giá trị độ lệch trong khoảng ± 20 % được xem là chấp nhận được về mặt lâm sàng [3], [4], [8], không có tiêu chí cụ thể cho giá trị độ chính xác, tuy nhiên nhìn chung mô hình cho giá trị độ chính xác càng thấp càng "tối ưu" [4]. Tiến hành thẩm định thông qua mô phỏng dữ liệu 500 lần được biểu diễn qua biểu đồ pcVPC (prediction-corrected Visual Predictive Checks) [2].

Xử lý và phân tích số liệu

Dữ liệu của bệnh nhân được thu thập, làm sạch, xử lý và trực quan hóa trên ngôn ngữ R 4.1.3. Thẩm định theo dự đoán quần thể và dự đoán Bayes tiến hành thông qua thư viện nlmixr trên ngôn ngữ R 4.1.3 [5], thẩm định Bayes phẳng được tiến hành thông qua phần mềm SmartDoseAI®. Biến liên tục được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn với phân bố chuẩn và trung vị [giá trị nhỏ nhất - giá trị lớn nhất] với phân bố không chuẩn, biến phân loại được trình bày dưới dạng số lượng (tỷ lệ phần trăm).

Kết quả nghiên cứu

Đặc điểm chung của bệnh nhân và đặc điểm TDM vancomycin

Nghiên cứu ghi nhận 369 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và không có tiêu chuẩn loại trừ, trong đó có 155 bệnh nhân có kết quả định lượng lại được lựa chọn đánh giá khả năng dự đoán Bayes và Bayes phẳng. Quần thể bệnh nhân được chỉ định vancomycin với chế độ liều nạp tính theo cân nặng thực tế, liều duy trì dựa trên Clcr. Các liều duy trì sau đó được điều chỉnh dựa trên giá trị AUC ước đoán từ kết quả định lượng nồng độ thuốc trong máu tương ứng. Đặc điểm chung của quần thể bệnh nhân và đặc điểm TDM vancomycin trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong **Bảng 1**.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân và đặc điểm TDM vancomycin trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Kết quả (n = 369)
Đặc điểm chung	
• Tuổi (năm)	58 (47 – 66)
• Giới tính nam, n (%)	234 (63,4)
• Cân nặng (kg)	55 (50 - 63)
• Độ thanh thải creatinin nền (mL/phút)	79,8 (58,8 – 105,5)
Phân bố bệnh nhân tại các khoa, n (%), N = 369	
• Khoa Cơ xương khớp	202 (54,7)
• Trung tâm Hô hấp	59 (16,0)
• Khoa Thần kinh	24 (6,5)
• Viện Tim mạch	21 (5,7)
• Trung tâm Huyết học và Truyền máu	18 (4,9)
• Khoa Nội tiết	11 (3,0)
• Khoa Chấn thương chỉnh hình và cột sống	9 (2,4)
• Các Khoa khác	25 (6,8)
Đặc điểm nhiễm khuẩn, n (%), N = 347 $^{\delta}$	

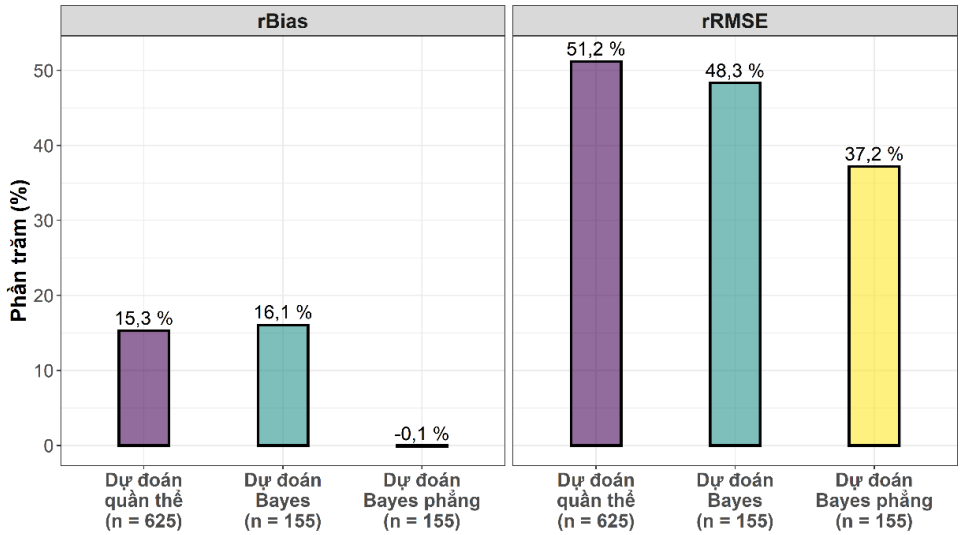
Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

• Nhiễm khuẩn huyết/theo dõi nhiễm khuẩn huyết	65 (18,7)
• Viêm phổi/Nhiễm khuẩn hô hấp	107 (30,8)
• Nhiễm khuẩn da mô mềm	170 (49,0)
• Nhiễm khuẩn hạt tophi	25 (7,2)
• Viêm tủy xương/Nhiễm khuẩn xương khớp	60 (17,3)
• Nhiễm khuẩn tiết niệu	19 (5,5)
• Viêm màng não	13 (3,7)
• Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn	10 (2,9)
• Nhiễm khuẩn khác	18 (5,2)
Đặc điểm mẫu định lượng	
• Tổng số nồng độ quan sát	625
• Số mẫu định lượng trên mỗi bệnh nhân	1 (1-2)
• Số lượng bệnh nhân được đo ít nhất 2 nồng độ	155

**: Độ thanh thải creatinin tính theo công thức Cockcroft-Gault; δ: Thiếu dữ liệu trên 22 bệnh nhân. Kết quả trình bày ở dạng số bệnh nhân (tỉ lệ %), trung vị [giá trị nhỏ nhất – giá trị lớn nhất]*

Thẩm định các mô hình popPK

Khả năng dự đoán quần thể, khả năng dự đoán Bayes và Bayes phẳng thể hiện thông qua giá trị rBias và rRMSE được trình bày tại **Hình 1**. Phân tích cho thấy giá trị rBias đều trong ngưỡng ± 20 %. Đặc biệt độ lệch ước đoán sau khi áp dụng phương pháp Bayes phẳng giảm xuống chỉ còn là -0,1 %. Kết quả rRMSE giảm dần theo 3 mức dự đoán, từ 51,2 % xuống mức 37,2 %.

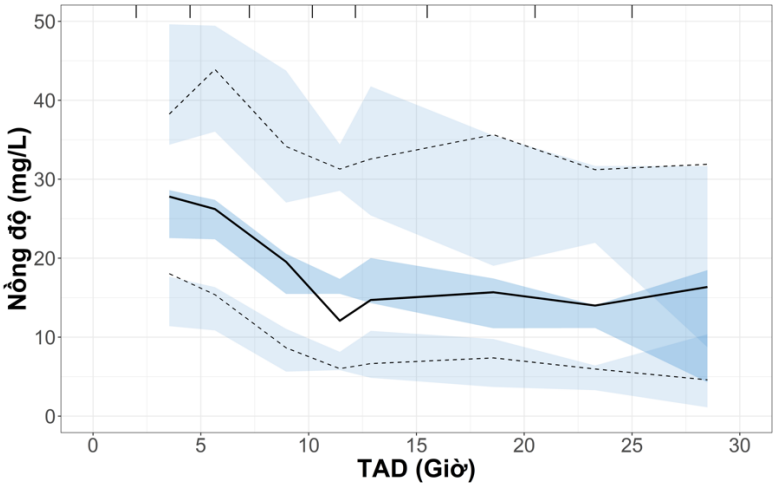


Hình 1. Độ lệch tương đối - rBias (trái) và độ chính xác tương đối - rRMSE (phải) theo dự đoán quần thể, dự đoán Bayes và dự đoán Bayes phẳng

Thẩm định qua mô phỏng 500 lần được trình bày qua biểu đồ pcVPC tại **Hình 2**. Kết quả cho thấy giá trị trung vị và bách phân vị 5th và 95th của dữ liệu thực tế nhìn chung

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

nằm trong vùng tin cậy 95 % của kết quả mô phỏng, thể hiện khả năng dự đoán phù hợp của mô hình Goti [6] đối với dữ liệu trên quần thể bệnh nhân.



Hình 2. Biểu đồ pcVPC (TAD – Time after dose: thời điểm tính từ lúc dùng thuốc đến lúc lấy mẫu định lượng). Đường nét liền thể hiện trung vị của dữ liệu thực tế. Đường nét đứt thể hiện bách phân vị 5th và 95th của dữ liệu thực tế. Nền bóng xanh biểu diễn khoảng tin cậy 95 % của kết quả mô phỏng tương ứng thu được từ mô hình của Goti và cộng sự

Bàn luận

Các phần mềm hiệu chỉnh liều vancomycin sau một thời gian triển khai nên được đánh giá và thẩm định lại về hiệu quả dự đoán. Do có sự khác biệt có thể có giữa các quần thể bệnh nhân, thậm chí là các quần thể nhỏ người bệnh có các đặc điểm riêng biệt khác với quần thể lựa chọn ban đầu trong mô hình nên việc xem xét độ lệch và độ chính xác của các mô hình ước đoán dựa trên dữ liệu tại đơn vị là hết sức cần thiết. Nghiên cứu của chúng tôi đã tiến hành thẩm định mô hình Goti và cộng sự [6] và đây là mô hình được lựa chọn tích hợp trên các phần mềm hiệu chỉnh liều vancomycin theo phương pháp Bayes hiện nay dành cho đối tượng bệnh nhân người lớn nhập viện nói chung.

Chỉ tiêu thẩm định trong nghiên cứu bao gồm dự đoán quần thể, dự đoán Bayes và dự đoán Bayes phẳng. Với dự đoán quần thể, thông tin lâm sàng và cận lâm sàng của người bệnh được sử dụng trong mô hình popPK nhằm đưa ra ước đoán nồng độ và sau đó so sánh với các nồng độ đo được. Kết quả ước đoán Bayes lần thứ nhất được so sánh với kết quả quan sát thực tế ở lần đo lần thứ hai để đánh giá khả năng dự đoán. Tiếp cận này giúp "mô phỏng thực tế" khi các nhà lâm sàng trong trường hợp hiệu chỉnh liều dựa trên kết quả TDM lần 1 và sau đó mong muốn kiểm chứng khả năng đạt đích AUC dựa vào kết quả TDM lần thứ 2.

Khi so sánh khả năng dự đoán quần thể và dự đoán Bayes thông thường với nghiên cứu của Broeker và cộng sự tiến hành thẩm định mô hình popPK của Goti trên đối tượng bệnh nhân nhập viện chung tại Úc và Mỹ, giá trị rBias và rRMSE trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn xấp xỉ 10 % [3] (**Hình 1**). Điều này có thể do khác biệt về mặt quần thể

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

thẩm định giữa 2 nghiên cứu, cũng như quần thể bệnh nhân trong nghiên cứu của Goti và cộng sự, đặc biệt về giá trị Clcr (gián tiếp phản ánh chức năng thận) cũng như cân nặng của người bệnh [3], [6] (**Bảng 1**). Tuy nhiên, ước đoán Bayes phẳng giúp cải thiện đáng kể khả năng dự đoán nồng độ vancomycin so với dự đoán Bayes (rBias và rRMSE lần lượt giảm từ 15,3 % xuống mức -0,1 % và từ 51,2 % xuống 37,2 %) (**Hình 1**). Kết quả này phù hợp với đề xuất của Hughes và cộng sự, theo đó dự đoán dựa trên Bayes phẳng giúp dự đoán nồng độ vancomycin ở lần định lượng tiếp theo "*chính xác hơn*" phương pháp Bayes thông thường [7]. Kết quả không chỉ được thể hiện trong nghiên cứu của chúng tôi mà còn được thể hiện khi so sánh với nghiên cứu của Broker và cộng sự (các kết quả dự đoán với rBias đều dưới -4,41 %) [3]. Với các ưu điểm kể trên, hiện nay phương pháp dự đoán Bayes phẳng dựa trên kết quả định lượng nồng độ vancomycin đã được ứng dụng trong các phần mềm TDM như InsightRx cũng như SmartDoseAI® nhằm cải thiện hiệu quả trong việc hiệu chỉnh liều theo phương pháp Bayes trên thực tế lâm sàng.

Với các nghiên cứu dược động học nói chung, yếu tố về thời điểm (thời điểm dùng thuốc, thời điểm lấy mẫu định lượng nồng độ thuốc, và thời điểm định lượng các xét nghiệm sinh hóa liên quan) luôn đóng vai trò cung cấp thông tin rất quan trọng, đây cũng chính là nguồn dễ gây ra nhiều sai số nhất cho quá trình phân tích. Do đó khi tiến hành triển khai nghiên cứu, chúng tôi đã phối hợp thực hiện chặt chẽ giữa Dược sĩ Lâm sàng – Điều dưỡng – Bác sĩ, song song với sự hỗ trợ thông qua phần mềm hiệu chỉnh liều SmartDoseAI giúp lưu trữ và đảm bảo tính chính xác theo thời gian thực cho thông tin. Cùng với đó, với các phân tích dược động học chuyên sâu và phù hợp, kết quả ủng hộ cho việc áp dụng triển khai hiệu chỉnh liều vancomycin trên thực hành lâm sàng trong quá trình TDM. Tuy nhiên, kết quả theo dự đoán quần thể chưa được tối ưu, điều này có thể do chế độ liều ban đầu sử dụng trên toàn bộ quần thể bệnh nhân được dựa trên quy trình của Bệnh viện (trong khi chế độ liều hiệu chỉnh được dựa trên ước đoán và gợi ý từ phần mềm), do đó cần thiết triển khai thêm các giải pháp nhằm tối ưu hóa chế độ liều ban đầu cho quần thể bệnh nhân.

Kết luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy mô hình Goti được tích hợp trên các phần mềm hiệu chỉnh liều theo phương pháp Bayes hiện nay có thể đảm bảo độ đúng và độ chính xác cho đối tượng bệnh nhân điều trị nói chung tại Bệnh viện Bạch Mai. Kết quả nghiên cứu cho thấy việc áp dụng phương pháp ước đoán Bayes phẳng giúp cải thiện đáng kể khả năng ước đoán đúng và chính xác nồng độ thuốc trên bệnh nhân so với phương pháp ước đoán Bayes thông thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rybak M. J., Le J., et al. (2020), "Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists", *Am J Health Syst Pharm*, 77(11), pp. 835-864.

2. Bergstrand Martin, Hooker Andrew C, et al. (2011), "Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models", *The AAPS journal*, 13(2), pp. 143-151.
3. Broeker A., Nardecchia M., et al. (2019), "Towards precision dosing of vancomycin: a systematic evaluation of pharmacometric models for Bayesian forecasting", *Clin Microbiol Infect*, 25(10), pp. 1286 e1-1286 e7.
4. Cunio C. B., Uster D. W., et al. (2021), "Towards precision dosing of vancomycin in critically ill patients: an evaluation of the predictive performance of pharmacometric models in ICU patients", *Clin Microbiol Infect*, 27(5), pp. 783.e7-783.e14.
5. Fidler Matthew, Wilkins Justin J, et al. (2019), "Nonlinear mixed-effects model development and simulation using nlmixr and related R open-source packages", *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 8(9), pp. 621-633.
6. Goti V., Chaturvedula A., et al. (2018), "Hospitalized Patients With and Without Hemodialysis Have Markedly Different Vancomycin Pharmacokinetics: A Population Pharmacokinetic Model-Based Analysis", *Ther Drug Monit*, 40(2), pp. 212-221.
7. Hughes Jasmine H, Keizer Ron J (2021), "A hybrid machine learning/pharmacokinetic approach outperforms maximum a posteriori Bayesian estimation by selectively flattening model priors", *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 10(10), pp. 1150-1160.
8. Sheiner Lewis B, Beal Stuart L (1981), "Some suggestions for measuring predictive performance", *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 9(4), pp. 503-512.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC