

Kako zmanjšati incidenco neželenih učinkov zdravil ali

Terapevtsko Spremljanje Koncentracij Protimikrobnih Zdravil

Podiplomski tečaj protimikrobnega zdravljenja

**Domus Medica Ljubljana
4.10. - 6.10.2021**

Aleš Mrhar

ales.mrhar@ffa.uni-lj.si

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo



Kako zmanjšati incidenco neželenih učinkov zdravil

ali

Terapevtsko Spremljanje Koncentracij Zdravil

Therapeutic Drug Monitoring

1. Odločitev za merjenje krvne, plazemske ali serumske koncentracije učinkovine z ozkim terapevtskim območjem
2. Odvzem biološkega vzorca
3. Naročanje meritve
4. Meritev v laboratoriju
5. Pošiljanje rezultatov iz laboratorija
6. Farmakokinetična in klinična interpretacija rezultatov

**Zdravila: vankomicin, gentamicin, amikacin,
ciklosporin, teofilin, metildigoksin, valproat**

VANKOMICIN - indikacije

- Zdravljenje hudih, življenje ogrožujočih okužb s po G+ povzročitelji, ki so rezistentni na manj toksične učinkovine (MRSA, MRSE, enterokoki)
- Zdravljenje G+ okužb pri bolnikih, ki so alergični na peniciline
- Profilaksa bakterijskega endokarditisa
- Kirurška profilaksa pri implantacijah vsadkov
- Zdravljenje psevdomembranoznega kolitisa pri okužbah s *Clostridium difficile*

VANKOMICIN – neželeni učinki

- Nefrotoksičnost
- Ototoksičnost
- Sindrom rdečega moža
- Reakcije preobčutljivosti
- Tromboflebitis



- Interakcije: farmakodinamske (nefrotoksična zdravila)

VANKOMICIN – FD IN FK

FARMAKODINAMIKA	<ul style="list-style-type: none">○ Glikopeptid, celična stena, baktericidno○ Po G+ MO○ Rezervni antibiotik!
FARMAKOKINETIKA	<ul style="list-style-type: none">○ A – do 5 %○ D – PP 55%, $V_d = 0,4 - 1,0$ L/kg○ M – se ne metabolizira○ E – 90% nespremenjen preko ledvic
ZAČETNO ODMERJANJE	1g/12ur ledvično delovanje!
KLINIČNA UČINKOVITOST	$AUC_{24/MIK} > 400$ mgh/L



Vankomicin (UKC Maribor)

Hude okužbe s po G+ bakterijami

Neželeni učinki: nefrotoksičnost (6%), anafilaktoidne reakcije (8%)

- Naročilnica za TDM vankomicina s podatki bolnika se pošlje v lekarno
- Izdaji vankomicina je priložen algoritem - čas odvzema krvi
- Pacient se zabeleži v posebno evidenco
- Pridobi se podatek o $C_{\min ss}$ – predlog prilagajanje odmerjanja,
- Kriterij za $C_{\min ss}$ – 10-20 mg/L oz. 15-20 mg/L za zapletene okužbe
- Pošiljanje predloga prilagojenega odmerjanja in priporočila za novo meritev s-kreatinina in po potrebi za novo meritev vankomicina
- Vodenje evidence o bolnikih, poslanih priporočilih, obvestilih.

Cviki M, Drofenik P, Mrhar A, Gorišek Miksić N, Gorenjak M. Optimizacija režima odmerjanja vankomicina v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor. Zdrav Vestn (2011); 80 (12): 909-916.



ALGORITEM ZA SPREMLJANJE KONCENTRACIJ VANKOMICINA

Aplikirajte začetni odmerek vankomicina (določi ga infektolog).
 Za optimalno spremljanje pacienta lekarna potrebuje podatke o
 bolnikovi **telesni masi in višini** (točno ali čimbolj natančno
 ocenjeno), zato jih vpišite na naročilnico za rezervni antibiotik.

Določite koncentracijo vankomicina v krvi ($C(V_0)$) največ 30 minut
pred, še bolje **tik pred** 4. oz. 5. odmerkom (jutranjim).
 Spremljajte ledvično funkcijo.

Pokazatelj nefrotoksičnosti: CpKrea naraste za več kot 50% bazalne
 vrednosti ali za več kot $44 \mu\text{mol/L}$. **Odmerek je potrebno prilagoditi!**

Če je izmerjena koncentracija v območju:
 $C(V_0) = 10 - 20 \mu\text{g/mL}$

Nadaljujte z režimom
 odmerjanja. Spremljajte
 ledvično funkcijo in ponovno
 določite $C(V_0)$ po 3 dneh.

$C(V_0) = 10 - 20 \mu\text{g/mL}$

Merite $C(V_0)$ 1x tedensko.
 Spremljajte ledvično funkcijo.

Če izmerjena koncentracija
 $C(V_0)$ NI v območju $10 - 20 \mu\text{g/mL}$.

Za prilagoditev režima odmerjanja se posvetujte
 z infektologom na tel.št:
 Informacijsko podporo nudi lekarna – klinični
 farmacevt na št.

Odvzem krvi za določanje koncentracije vankomicina:

- ena majhna epruveta (3,5 mL) brez antikoagulantna
- izjemoma (pri bolnikih z antikoagulantno terapijo) 4 mL epruveta (zelena) s heparinom.

Algoritem NE VELJA za kirurško profilakso in NE VELJA za otroke!

Pogostejše kontrole niso smiselne.

Najvišje koncentracije (peak = po aplikaciji = $C(V_P)$) niso pomembne.

Algoritem je bil sestavljen po IDSA smernicah (Članek: Vancomycin Therapeutic Guidelines: A
 Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the
 American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists.
 Elektronsko objavljeno 1.6.2009.)

Oddelek
 Pacient
 Odvzem krvi



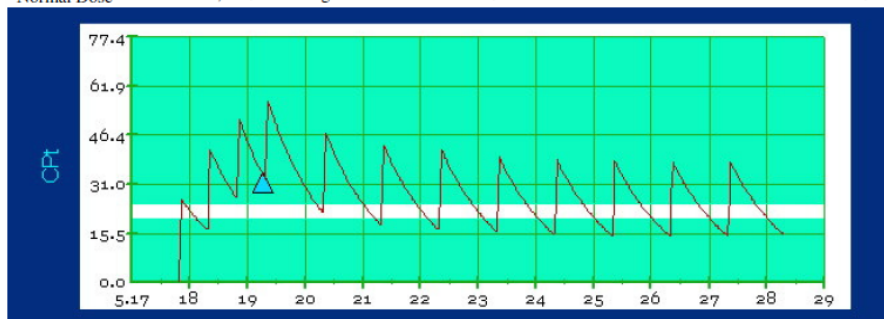
Patient: **Priimek, Ime** Physician: **Oddelek**
 MRN: Facility: **UKC Maribor**
 Drug: **Vancomycin \ IV-Injection/Infusion** Service: **Centralna lekarna**
 Room:

Demographics

Gender: **Female** Height: **150,0 cm.**
 DOB: **15.11.1938** Actual Weight: **50,0 kg**
 Serum Creatinine: **95,0 µmol/L** Ideal Weight: **48,1 kg**
 Calculated CrCl: **36,0 mL/min** Dosing Weight: **50,0 kg**

Dosage Regimen History

	Dose	Units	Interval	Inf. Time	Start Time	# Doses	Peak	Trough	Average
Normal Dose	1,000.0	mg	12	1.0	17.5.2011 20:00:00	4	66.3	41.9	54.



Serum Drug Levels

	Time Performed	Level
Curve Fit	19.5.2011 7:30:00	31,5

Kinetic Parameters

	Population	Curve Fit	User-Defined	
t1	20,2	16,6	0,0	hr
Ke	0,034	0,042	0,000	l/hr
VD	0,60	0,75	0,00	L/kg
F	1,0	1,0	0,0	%
S	1,0	1,0	0,0	%

Dosage Regimen Recommendation

	Dose	Units	Interval	Inf. Time	Start Time	# Doses	Peak	Trough	Average
Hold Dosing	0.0	mg	12	0.0	19.5.2011 20:00:00	1			
Normal Dose	1,000.0	mg	24	1.0	20.5.2011 8:00:00	3	41.3	15.8	28.5

Notes: 19.05.2011: Pacientka prejema vankomicin od 17.05. Današnja določena minimalna koncentracija znaša 31,5mg/L, kar je previsoka vrednost (želene C_{min} so med 15 - 20mg/L). Priporočamo izpustitev današnjega večernega odmerka (19.05.2011) in nadaljevanje terapije jutri. 20.05.2010 zjutraj z odmerkom 1000mg/24ur. Prosimo za ponovno določitev nivoja vankomicina v soboto, 21.05.2011 pred jutranjim odmerkom. MC

Signed: _____ Date: _____ Contact: _____



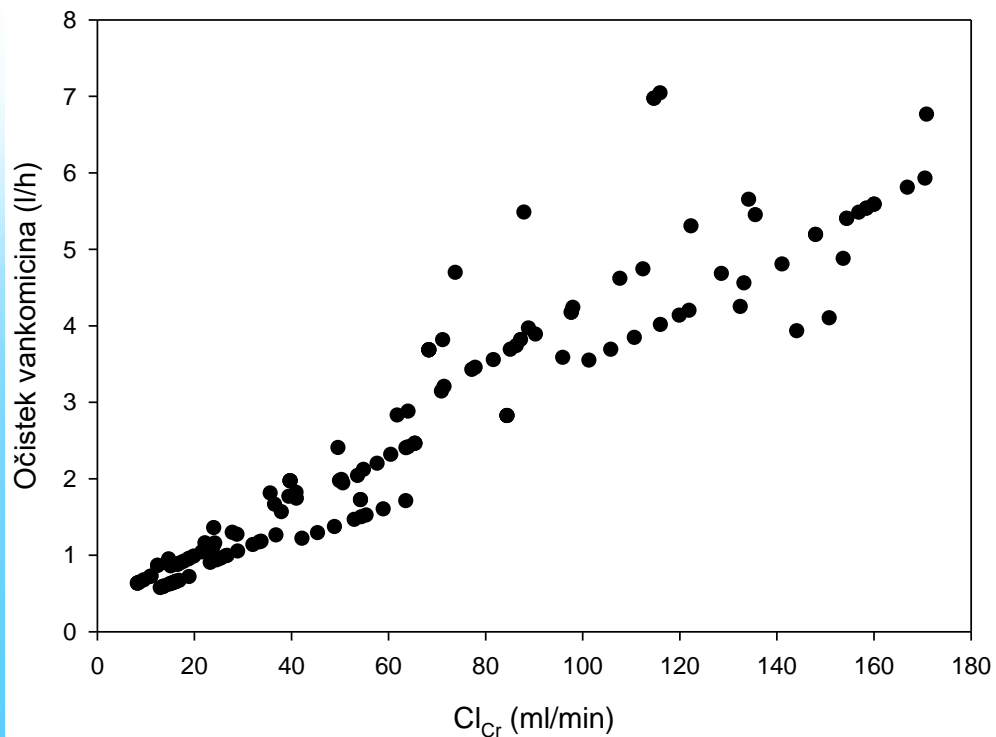
Vankomicin (SB Jesenice)

Hude okužbe s po G+ bakterijami

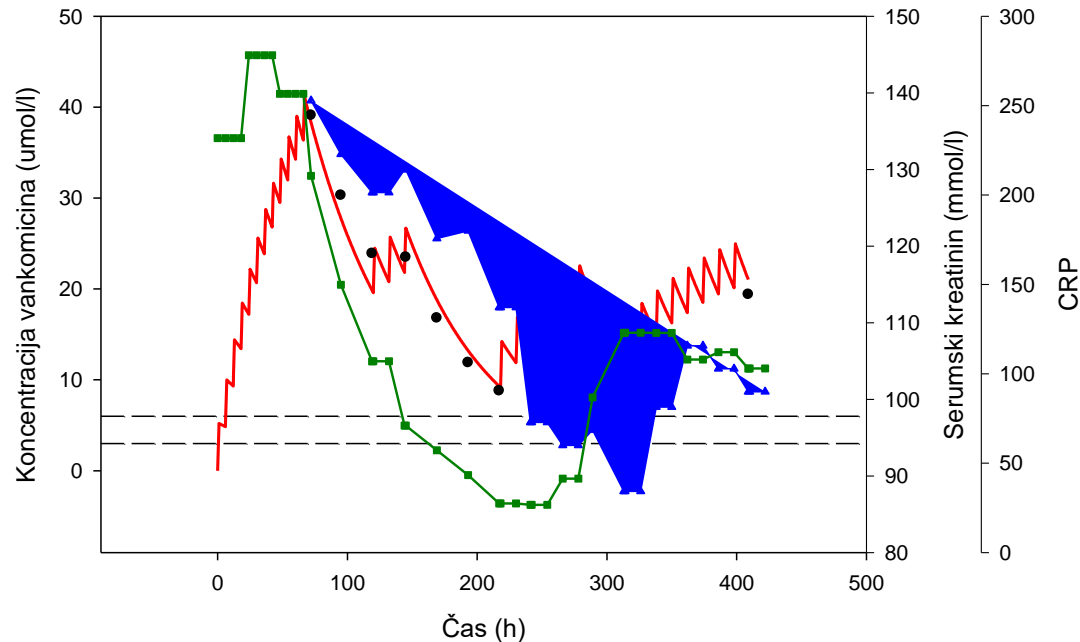
Neželeni učinki: nefrotoksičnost (6%), anafilaktoidne reakcije (8%)

Struktura končnega modela vankomicina

$$Cl \text{ (L/h)} = 0,354 + 4,03 Cl_{cr}[\text{ml/min}] / 120 [\text{ml/min}]$$

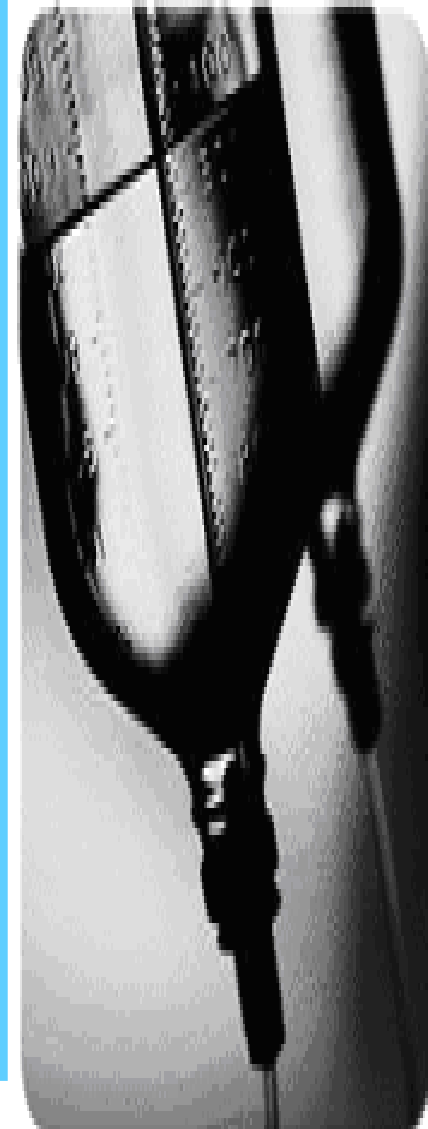


PRIMER 1



rdeča = vankomicin
modra = kreatinin
zelena = C-reaktivni protein

Mavsar-Najdenov B, Koder B, Grabnar I, Mrhar A.
Analiza učinkovitosti in varnosti zdravljenja z vankomicinom.
Zdrav Vestn (2007); 76 (11): 695-700.



PRIMER 2

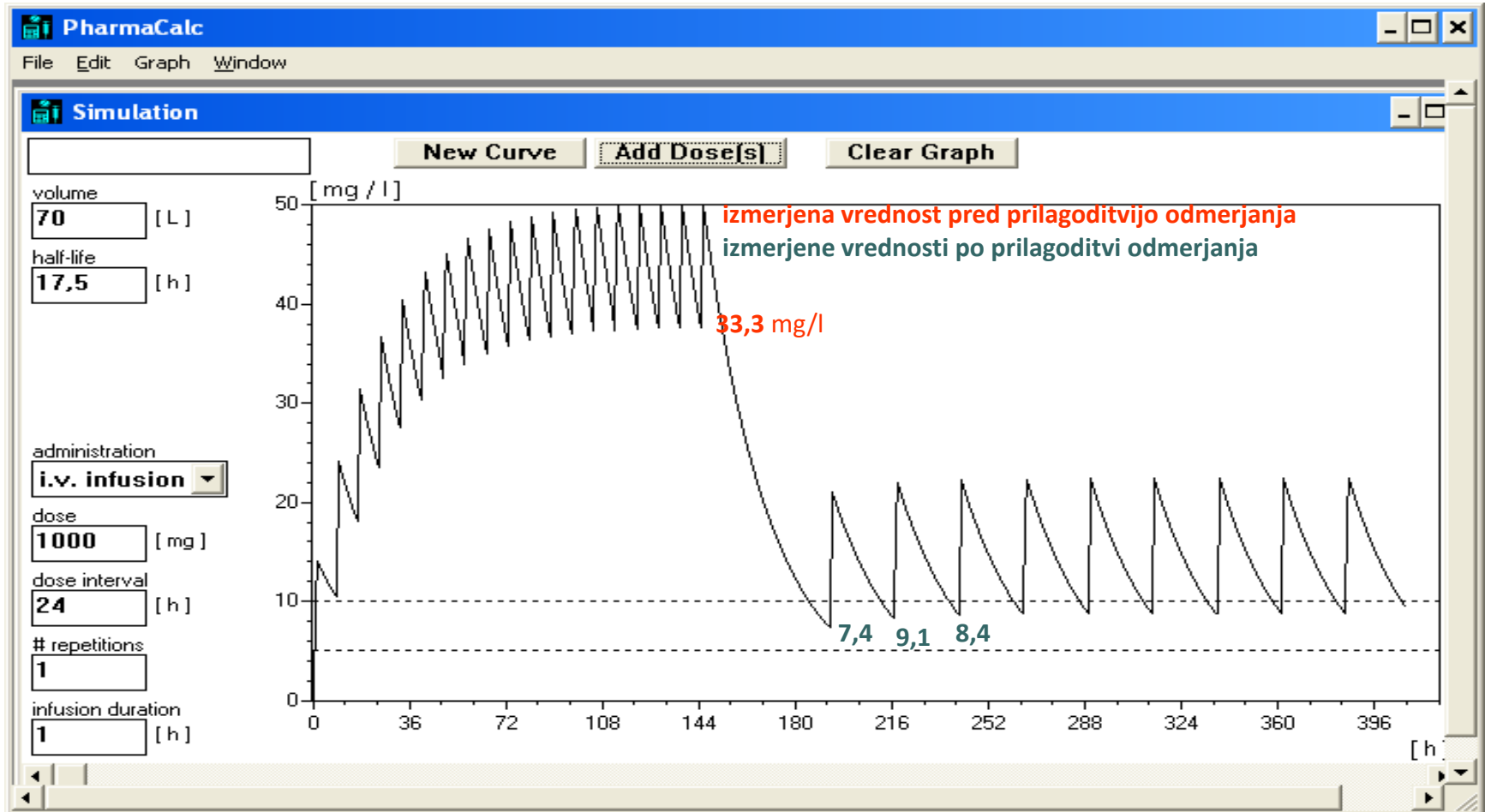
Podatki iz medicinske dokumentacije ob sprejemu in mikrobiološki izvidi po posegu

- 72-letni bolnik je bil sprejet zaradi operacije malignoma v predelu danke. Pooperativno je bil gospod v intenzivni negi, kjer se je stanje stabiliziralo. Osmi dan se stanje poslabša s povišano temperaturo. CT preiskava pokaže, da je v predelu ob rektumu na levi strani abscesna formacija. Po drenaži se stanje prehodno izboljša. Čez nekaj dni ponovno povišana temperature, opravljena operativna revizija.
- Iz brisa abscesa osamljen *Enterococcus faecium* HLAR GS (visoka odpornost proti aminoglikozidom), *E.coli* in *Bacteroides fragilis*
- Uveden **vankomicin 1g/8h**, cefotaksim 2g/8h in metronidazol 500mg/8h

PRIMER 2

6 dni 1g/8h

48 ur po zadnjem odmerku 1g/24h



Kriterij za $C_{\min ss}$ 10 mg/L

PRIMER 2

Klinični izid

- Stanje se je izboljšalo, bolnik je bil odpuščen 7. dan po intervenciji
- V času po prilagoditvi odmerjanja je bila vrednost s-kreatinina izmerjena 5x, vrednosti so bile stabilne na 121 $\mu\text{mol/l}$

Ugotovitve pri izvajanju TDM vankomicina

- $\frac{3}{4}$ bolnikov potrebuje prilagoditev odmerjanja
- začetni režim na podlagi ledvične funkcije
- spremljanje C_{\min}
- primeren čas odvzema krvi za določitev C_{\min}
- spremljanje delovanja ledvic



GENTAMICIN - indikacije

- Resne sistemske okužbe (Citrobacter, E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus, Pseudomonas, Staphylococcus)
- Za zdravljenje okužb sečil in rodil, spodnjih dihalnih poti, okužb v trebuhu, okužb kože in mehkih tkiv, septikemije, bakterijskega endokarditisa
- Velikokrat v kombinacijah (!)
- Baktericiden, zavre sintezo bakterijskih proteinov

GENTAMICIN – neželeni učinki

- Nefrotoksičnost (akutna tubularna nekroza, intersticijski nefritis)
- Ototoksičnost (kohlearna in vestibularna)
- Živčno – mišična blokada

Aminoglikozidi - farmakodinamika

- Baktericidno delovanje na Gram-negativne aerobne bakterije
- Postantibiotski efekt (PAE):
višja je C_{\max} , večji je PAE
osnova za učinkovitost enkrat dnevnega odmerjanja
- Povezava med FK in učinkovitostjo:
 $C_{\max} : \text{MIK} = 10:1$
- Povezava med FK in toksičnostjo:
 $C_{\min} < 1,0 \text{ mg/L}$

Aminoglikozidi - farmakokinetika

- Kratkotrajna intravenska infuzija
 - zanemarljiva absorpcija po p.o.,
 - nepredvidljiva absorpcija po i.m.
- Volumen porazdelitve
 - omejen na ekstracelularno tekočino (ECF)
- Eliminacija:
 - skozi ledvica v nespremenjeni obliki
 - se odstranjujejo s hemodializo

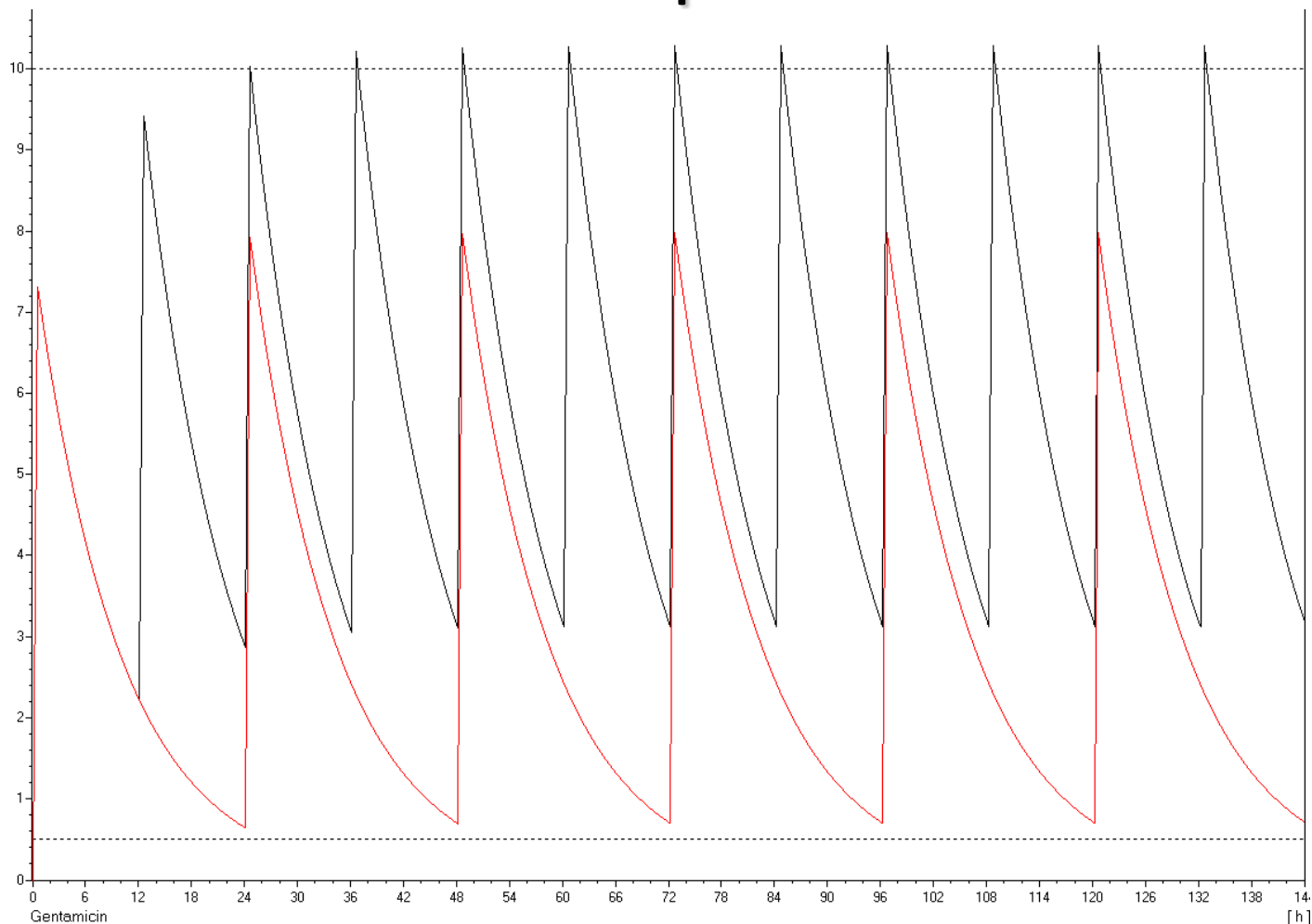


Aminoglikozidi - farmakokinetika

- Ledvični očistek nespremenjene učinkovine je enak očistku endogenega kreatinina
- $t_{1/2}$ zdravi odrasli : 2 uri
- $t_{1/2}$ kronična ledvična odpoved: 50 – 70 ur
- $t_{1/2}$ zmanjšan pri febrilnih in anemičnih bolnikih
- $t_{1/2}$ povečan pri starejših od 70 let

Odmerjanje gentamicina

Ledvična odpoved



D = 120 mg/12ur **D = 120 mg/24ur**

$S_{cr} = 140 \mu\text{mol/L}$ $t_{1/2} = 6,7 \text{ h}$ $V_d = 16 \text{ L}$



Gentamicin (UKC Maribor)

Hude okužbe s po G – bakterijami, okužbe s po G + bakterijami

**Neželeni učinki: nefrotoksičnost (0-30%, reverzibilna)
ototoksičnost (5%, ireverzibilna)**

STUDY DESIGN

- Large teaching hospital
- 18-months retrospective study
- Inclusion criteria:
 - adult
 - gentamicin > 3 days
 - extended dosing regimen
 - application for TDM service
- Therapeutic concentrations achieved? If not, why?
- Clinical outcomes?



HOSPITAL DOSING PROTOCOL (extended interval)

CREATININE CLEARANCE	DOSE	MONITORING	THERAPEUTIC LEVELS
> 60 mL/min	5 – 7 mg/kg/24 h	Right before 2 nd dose and 30 min after application	$C_{\text{trough}} < 1 \text{ mg/L}$
40 – 59 mL/min	5 – 7 mg/kg/36 h		$C_{\text{peak}} = 16 – 24 \text{ mg/L}$
20 – 39 mL/min	5 – 7 mg/kg/48 h		

Exclusion criteria:

bacterial endocarditis, ascites, burns > 20 %BSA, severely impaired kidney function ($Cl_{Cr} < 20 \text{ mL/min}$), cystic fibrosis, pregnancy, recent childbirth, age above 70 years.



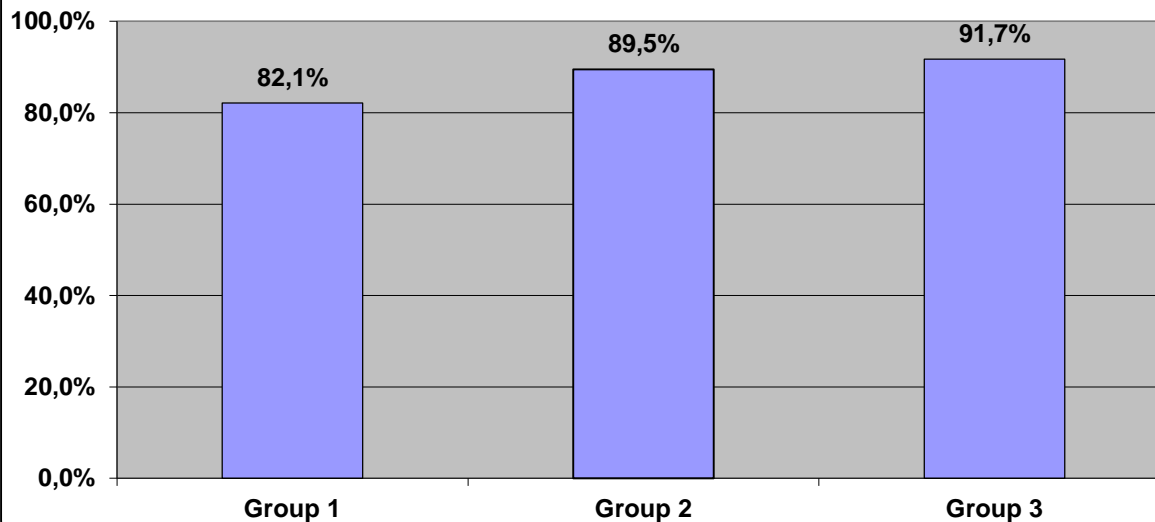
RESULTS

- 109 patients (51 M)
- Age 21- 91 years, mean 60.6 ± 17.1
- Length of treatment 3 – 22 days, mean 7.3 ± 4.2

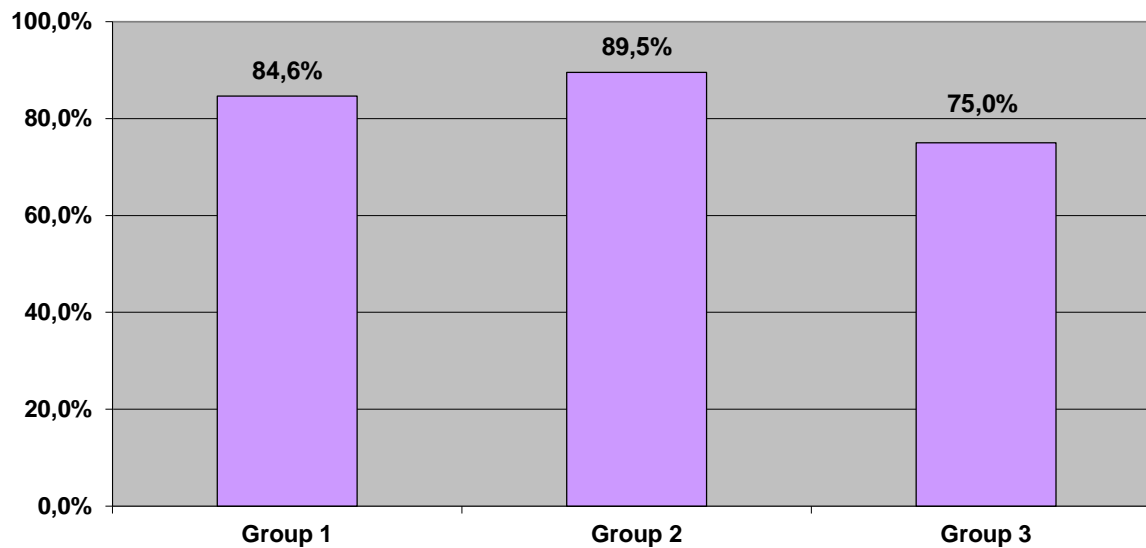
GROUP [CrCl (mL/min)]	M	F	Mean age (years)	Mean CrCl (mL/min)	Mean length of treatment (days)	Mean initial drug dose (mg/kg)	Mean initial dosing interval (hours)	Mean time to TDM intervention (days)
1. (> 60)	44	34	54.8 ± 15.7	94.5 ± 22.7	7.2 ± 4.0	4.4 ± 0.9	24	3.1 ± 1.8
2. (40-59)	4	15	72.8 ± 13.3	49.1 ± 5.7	7.5 ± 4.9	4.5 ± 0.7	24	3.2 ± 1.9
3. (20-39)	3	9	78.6 ± 5.6	31.9 ± 3.4	7.6 ± 4.8	4.2 ± 0.8	24	2.6 ± 0.7



THERAPEUTIC CONCENTRATIONS **NOT** ACHIEVED AFTER INITIAL DOSING



POSITIVE CLINICAL OUTCOMES





SUMMARY

- Protocol: not well accepted
- Doses: often too low
- Dosing intervals: not adjusted to patients' kidney function
- Kidney function: overestimated in elderly, frail, inactive, paralysed
- **7 patients developed acute kidney failure**
- Good clinical outcomes because of
 - 1) predominating urinary tract infections and
 - 2) accepted interventions for optimizing dosing regimen in >90%

Solution: TDM & early consultation of TDM service

TDM - PERSONALIZED PHARMACOTHERAPY
28.8 - 30. 8. 2014, Prague

GENTAMICIN

pomembni podatki za TDM

- **1. pridružene bolezni** (ascites, opekline, kritična bolezen, cistična fibroza, dehidracija, hemodializa, pankreatitis, paraplegija, stanje po operaciji ali porodu)
- **2. interakcije z zdravili** (farmakodinamične, **POZOR: inaktivacija ob sočasnem jemanju betalaktamov!**)
- **3. bolnik je nedavno prejel vsadek, ki sprošča gentamicin**

DOLOČIMO ODMERNI REŽIM:

Prednost ima odmerjanje s podaljšanim intervalom.

MONITORIRANJE: ni potrebno, če zdravljenje traja **do tri dni**.

Pri daljšem zdravljenju je spremljanje nivojev potrebno, praviloma enkrat tedensko.

AMIKACIN - indikacije

- Za zdravljenje resnih bolnišničnih okužb z večkratno odpornimi G-negativnimi (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* in *Enterobacter* spp).
- Indeks učinkovitosti: kot pri gentamicinu

AMIKACIN - odmerjanje

ODMERJANJE S PODALJŠANIM ODMERNIM INTERVALOM

IZKLJUČITVENI KRITERIJI: bakterijski endokarditis, ascites, opekline > 20% telesne površine, huda okvara ledvic (ClCr < 20 ml/min), nosečnost in nedavni porod, starost nad 70 let.

OČISTEK KREATININA	ODMEREK	MONITORIRANJE KONCENTRACIJ	CILJNE VREDNOSTI
> 80 mL/min	20 mg/kg/24 h	Ob drugem odmerku: Tik pred <u>in</u> pol ure po koncu 30- minutne infuzije	$C_{min} < 1 \text{ mg/L}$ $C_{max} 30 - 60 \text{ mg/L}$ ali 8 - 12 x MIK (minimalna <u>inhibitorna</u> koncentracija) (Kritično bolni 55 - 64 mg/L)
60 - 80 mL/min	15 mg/kg/24 h		
40 - 60 mL/min	15 mg/kg/36 h		
20-40 mL/min	15 mg/kg/48 h		

+ TRADICIONALNO ODMERJANJE : Začetni odmerek za vse bolnike: 7,5mg/kg, nato po shemi:

OČISTEK KREATININA	<u>VZDRŽEVALNI</u> ODMEREK	MONITORIRANJE KONCENTRACIJ	CILJNE VREDNOSTI
> 90 mL/min	7,5mg/kg/12 h	Ob 1. ali 2. vzdrževalnem odmerku: Tik pred <u>in</u> pol ure po koncu 30- minutne infuzije	$C_{min} < 5 \text{ mg/L}$ (Izjemoma < 8 mg/L) $C_{max} = 15 - 30 \text{ mg/L}$ (Izjemoma 25 - 40 mg/L: <u>bakteriemija</u> , pljučnica, sepsa)
50 - 90 mL/min	5 - 7 mg/kg/12 h		
10 - 50 mL/min	3 - 4mg/kg/12 - 24h		
<10 mL/min	2 mg/kg/24 - 48h		

Za interpretacijo rezultatov se posvetujte z infektologom in kliničnim farmacevtom. □



TDM teofilina in ciklosporina

- **REPAR, Neža, TROBEC, Katja, PIŠLAR, Mitja, MEŠKO-BRGULJAN, Pika, KOŠNIK, Mitja, MRHAR, Aleš.** Evaluation of theophylline therapeutic drug monitoring service = Vrednotenje procesa terapevtskega spremljanja serumskih koncentracij teofilina. *Zdravniški vestnik*, mar. 2015, letn. 84, št. 3, str. 191-202.
- **STOPINŠEK, Mateja, DROFENIK, Polonca, BEVC, Sebastjan, ROŠKAR, Zlatko, HOLC, Iztok, GORENJAK, Maksimiljan, MRHAR, Aleš.** Optimizacija zdravljenja s ciklosporinom v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor = Optimising therapy with cyclosporine at the University Medical Centre Maribor. *Zdravniški vestnik*, mar./apr. 2020, letn. 89, št. 3/4, str. 123-138.

Uvajanje TDM v klinično prakso

- izbira učinkovine
- literatura in študij
- aktivno sodelovanje zdravnikov
- postavitve delovne verzije protokola
- študijska faza, testiranje
- ovrednotenje rezultatov, potrditev protokola, priprava navodil
- seznanitev osebja in izobraževanje
- uvedba v vsakodnevno prakso



Zaključki

- SOP TDM za zdravila z ozkim terapevtskim območjem
- Izboljša se varnost zdravljenja z zdravili
- SLO bolnišnice imajo zagotovljene vire za vpeljavo TDM
- Vzpostavitev interdisciplinarnega tima:
 - 1) zdravnik
 - 2) klinični farmacevt
 - 3) diplomirana medicinska sestra
 - 4) magister laboratorijske biomedicine