



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ



**«ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ,
ΕΦΗΒΩΝ ΚΑΙ ΝΕΩΝ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Φαρμακοκινητική – Φαρμακοδυναμική μελέτη
βανκομυκίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς στη ΜΕΘ**

**Παρασκευή Μπουρμπάκη
Α. Μ.: 1130026**

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2019

UNIVERSITY OF CRETE – MEDICAL SCHOOL
POSTGRADUATE STUDY PROGRAMME – Master of Science

**“EMERGENCY AND INTENSIVE TREATMENT OF CHILDREN,
ADOLESCENTS AND YOUNG PEOPLE”**

DIPLOMA THESIS

**Pharmacokinetic-Pharmacodynamic study of
vancomycin in pediatric patients in ICU**

**Paraskevi Bourmpaki
I.D.: 1130026**

Heraklion, February 2019

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή

Γεώργιος Μπριασούλης (επιβλέπων), Ομότιμος Καθηγητής Εντατικολογίας Παιδων Πανεπιστημίου Κρήτης

Κυριακή Θερμού, Καθηγήτρια Φαρμακολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης

Σταυρούλα Ηλία, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικολογίας Παιδων, Πανεπιστημίου Κρήτης

Τριμελής εξεταστική επιτροπή

Γεώργιος Μπριασούλης (επιβλέπων), Ομότιμος Καθηγητής Εντατικολογίας Παιδων Πανεπιστημίου Κρήτης

Κυριακή Θερμού, Καθηγήτρια Φαρμακολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης

Σταυρούλα Ηλία, Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικολογίας Παιδων, Πανεπιστημίου Κρήτης

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
Abstract	10
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	12
1. Μηχανισμός δράσης - αντοχής	13
2. Αντιμικροβιακό φάσμα	15
3. Φαρμακοκινητική - Φαρμακοδυναμική.....	17
4. Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	20
5. Παρακολούθηση θεραπευτικών επιπέδων βανκομυκίνης (TDM – Therapeutic Drug Monitoring).....	21
6. Προτεινόμενα εξατομικευμένα φαρμακοκινητικά μοντέλα.....	22
7. Μελέτες χορήγησης βανκομυκίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς	23
8. Μελέτες χορήγησης δόσης φόρτισης βανκομυκίνης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς	23
ΣΚΟΠΟΣ	27
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	28
1. ΟΡΙΣΜΟΙ	28
2. ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	29
3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	31
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	32
1. Αναδρομική μελέτη	32
2. Προδρομική μελέτη.....	37
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	45
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ	49
ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗΣ – ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ	50
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	51
Βιβλιογραφία.....	52

Ευχαριστίες

Η παρούσα μελέτη εκπονήθηκε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδών του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, με τη συμβολή ανθρώπων για τους οποίους αισθάνομαι μεγάλη ευγνωμοσύνη.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Ομότιμο Καθηγητή Εντατικολογίας Παιδών κ. Γεώργιο Μπριασούλη, ο οποίος ως επιβλέπων με κατηύθυνε σθεναρά στη διατύπωση του συγκεκριμένου ερευνητικού ερωτήματος και με ενθάρρυνε στην ενασχόλησή μου με την έρευνα. Επίσης, ευχαριστώ θερμά και τα δύο άλλα μέλη της τριμελούς επιτροπής, την Καθηγήτρια Φαρμακολογίας κ. Κυριακή Θερμού και την Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Σταυρούλα Ηλία για την εμπιστοσύνη, την καθοδήγηση και την υποστήριξή τους.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στους συναδέλφους ιατρούς κα Σπανάκη, κα Βασιλάκη, κα Γερωμαρκάκη, κα Ταβλαδάκη, κα Μηλιαράκη και κο Μπριασούλη για την άψογη συνεργασία καθώς και τους νοσηλευτές της ΜΕΘ Παιδών που βρίσκονταν ένα βήμα μπροστά για την πιστή και ορθή εφαρμογή του ερευνητικού πρωτοκόλλου μου: κα Ασημίνα, κα Ανδριανού, κα Ατσαλάκη, κα Βαρελίδου, κα Βολανάκη, κα Βοσκάκη, κο Δετοράκη, κα Δημοπούλου, κο Καράλη, κα Μανουσάκη, κα Μαρή, κα Ρούπα, κα Σινάνη.

Θα ήταν παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω το προσωπικό του εργαστηρίου Κλινικής Φαρμακολογίας του ΠαΓΝΗ.

Τέλος, θα ήθελα να αφιερώσω την εργασία αυτή στους αφανείς ήρωες της ζωής μου: την οικογένειά μου και το συνοδοιπόρο μου για την αμέριστη υποστήριξη, υπομονή και προτροπή να πραγματοποιώ κάθε όνειρό μου.

Φεβρουάριος 2019, Παρασκευή Μπουρμπάκη

Συντομογραφίες

AUC: Area Under the concentration-versus-time Curve

BSA: Body Surface Area

C_{min}: Concentration min

C_{ss}: Concentration steady state

CIV: Continuous Intravenous

CLCr: Clearance Creatinine

CL_{VANCO}: Clearance Vancomycin

CoNS: Coagulase Negative Staphylococcus

eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IIV: Intermittent Intravenous Infusion

i.v.: intravenous

LD: Loading Dose

MIC: Minimum Inhibitory Concentration

MRSA: Methicillin – Resistant Staphylococcus Aureus

MSSA: Methicillin – Sensitive Staphylococcus Aureus

MSSE: Methicillin – Sensitive Staphylococcus Epidermitis

PD: Pharmacodynamic(s)

PK: Pharmacokinetic(s)

p.os: per os

SCr: Serum Creatinine

Ur: Urea

V_d: Volume distribution

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Η βανκομυκίνη είναι ένα γλυκοπεπτίδιο με βακτηριοκτόνο δράση που αναστέλλει τη σύνθεση της πεπτιδογλυκάνης στο κυτταρικό τοίχωμα των Gram θετικών μικροβίων και αποτελεί την αρχική θεραπευτική επιλογή έναντι επιπλεγμένων σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων ανθεκτικών στη μεθικιλίνη (MRSA) σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς. Η φαρμακοκινητική της βανκομυκίνης επιδεικνύει μεγάλη ποικιλομορφία ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς, την κλινική κατάσταση και νόσο, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την εξατομίκευση της δόσης. Συνακόλουθα, έχουν προταθεί διάφορα φαρμακοκινητικά μοντέλα με στόχο τον εξατομικευμένο υπολογισμό της δόσης της βανκομυκίνης που θα εξασφαλίσει όσο το δυνατό καλύτερα θεραπευτικά επίπεδα και χαμηλότερη τοξικότητα. Ο λόγος AUC_{0-24h}/MIC , αποτελεί τον πλέον αντικειμενικό δείκτη φαρμακοκινητικής – φαρμακοδυναμικής της βανκομυκίνης και θεωρείται θεραπευτικός όταν είναι ≥ 400 . Επιπλέον, στη διεθνή βιβλιογραφία είναι δεδομένη η δυσκολία επίτευξης επιπέδων trough 10-20 $\mu g/ml$, με βάση τις προτεινόμενες κατευθυντήριες οδηγίες, στους παιδιατρικούς ασθενείς και ιδίως στους βαρέως πάσχοντες παιδιατρικούς ασθενείς της ΜΕΘ.

Σκοπός

Η μελέτη της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής της βανκομυκίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ΜΕΘ, μέσω του συνδυασμού των αποτελεσμάτων μιας αρχικής αναδρομικής προσέγγισης με τη βοήθεια συγκεκριμένου μαθηματικού τύπου από τη βιβλιογραφία, με ακόλουθη πρόδρομη τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη δυο διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων. Επίσης, ο έλεγχος συσχέτισης μετρούμενων επιπέδων trough και υπολογισμού Area Under the Curve (AUC) βάσει εξατομικευμένου φαρμακοκινητικού (PK) μοντέλου – μαθηματικού τύπου.

Υλικό και μέθοδος

Η παρούσα αναδρομική και πρόδρομική, μονοκεντρική μελέτη πραγματοποιήθηκε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Παιδών του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠαΓΝΗ) και διήρκησε έξι μήνες (1η Ιουλίου – 31η Δεκεμβρίου 2018). Συμπεριέλαβε ασθενείς ηλικίας 3μηνών – 18ετών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ Παιδών τα έτη 2012 – 2018 και έλαβαν βανκομυκίνη, εφόσον πληρούσαν κριτήρια συμμετοχής σε αυτή. Τόσο στην αναδρομική, όσο και την πρόδρομική μελέτη, καταγράφηκαν επιδημιολογικά και κλινικο-εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών και υπολογίστηκε ο λόγος AUC/MIC με βάση τον προτεινόμενο μαθηματικό τύπο των Le και συνεργατών:

$$CL(L/h)_{VANCO} = 0.248 * Weight^{0.75} * (0.48/SCr)^{0.361} * (\ln(age)/7.8)^{0.995} \quad \text{και}$$
$$AUC_{0-24} = [\text{total vancomycin (mg) over 24h}/CL_{VANCO}]$$

Το πρωτόκολλο της προδρομικής μελέτης περιέλαβε δυο τυχαιοποιημένες ομάδες ασθενών: στη μια ομάδα χορηγήθηκε το σύνηθες δοσολογικό σχήμα 60mg/kg/24h σε 4 δόσεις και στη δεύτερη χορηγήθηκε δόση φόρτισης αρχικά Loading Dose 30mg/kg ακολουθούμενη από το σύνηθες ημερήσιο δοσολογικό σχήμα. Και στις δύο ομάδες ασθενών, γινόταν προσδιορισμός κάθαρσης κρεατινής (CLCr) με συλλογή ούρων 24ωρου κατά την εισαγωγή και μέτρηση των επιπέδων trough (πρωτόκολλο ARCHITECT i Vancomycin - εργαστήριο Κλινικής Φαρμακολογίας ΠαΓΝΗ) αλλά και του λόγου AUC/MIC στις 12, 24 και 48ώρες από την έναρξη της θεραπείας με τη βανκομυκίνη. Ακολούθησε στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων και έλεγχος συσχέτισης των επιπέδων trough και τιμών AUC/MIC στο ηλεκτρονικό εργαλείο EXCEL.

Αποτελέσματα

Στην αναδρομική μελέτη, συμπεριελήφθησαν 80 από τους 125 συνολικά παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν βανκομυκίνη κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ τα έτη 2012-2018. Το 62.5% των διαθέσιμων δειγμάτων μέτρησης των επιπέδων trough, αφορούσε χρονική στιγμή >72ώρες από την έναρξη χορήγησης βανκομυκίνης. Η διάμεσος των μετρούμενων τιμών των επιπέδων trough ήταν σε υποθεραπευτικά επίπεδα με βάση τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες και συγκεκριμένα στις 24ώρες ήταν 7.64μg/ml, στις 24-48ώρες ήταν 6.8μg/ml, στις 48-72ώρες ήταν 6.61μg/ml και >72ώρες ήταν 5.72μg/ml. Αντίθετα, όταν έγινε υπολογισμός του λόγου AUC/MIC θεωρώντας $MIC \leq 1$ με βάση το φαρμακοκινητικό μοντέλο των Le και συνεργατών, τα επίπεδα ήταν θεραπευτικά ≥ 400 σε όλες τις χρονικές στιγμές. Ο έλεγχος συσχέτισης των επιπέδων trough και του λόγου AUC/MIC δεν ανέδειξε γραμμική συσχέτιση ($r=0.12$, $p=0.39$ με $p\text{-value}<0.05$). Στην προδρομική τυχαιοποιημένη μελέτη από τους συνολικά 10 ασθενείς, οι 6 έλαβαν Loading Dose 30mg/kg και το σύνηθες δοσολογικό σχήμα 60mg/kg/24h και οι 4 έλαβαν μόνο το σύνηθες δοσολογικό σχήμα, χωρίς LD. Η ομάδα που έλαβε LD είχε ήδη στις 12 ώρες θεραπευτικά επίπεδα AUC/MIC με $MIC \leq 1$ συγκριτικά με την ομάδα που δεν έλαβε LD (451.8 ± 104.8 vs 253.9 ± 66.5). Επίσης ανάλογα υψηλότερα επίπεδα trough στις 24ώρες είχαν οι ασθενείς που έλαβαν Loading Dose συγκριτικά με αυτούς που δεν έλαβαν (median 8,4 vs 6) και τα διατήρησαν εξίσου υψηλά στις 48ώρες (median 9.5 vs 5.2). Παρόλα αυτά, κυμάνθηκαν σε υποθεραπευτικά επίπεδα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (θεραπευτικό εύρος 10-20μg/ml). Δεν προέκυψε γραμμική συσχέτιση των μετρούμενων επιπέδων trough και των αντίστοιχων υπολογιζόμενων τιμών του λόγου AUC/MIC ($MIC \leq 1$) για κανένα από τα μελετούμενα χρονικά διαστήματα ($r=0.5$, $p=0.09$ με $p\text{-value}<0.05$ στις 12h, $r=0.09$, $p=0.79$ με $p\text{-value}<0.05$ στις 24h και $r=0.43$, $p=0.1$ με $p\text{-value}<0.05$ στις 48h).

Συμπεράσματα

Η επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων trough για τη βανκομικίνη με τα συνήθη δοσολογικά σχήματα στους παιδιατρικούς ασθενείς της ΜΕΘ είναι δύσκολη, γεγονός που επιβάλλει την εφαρμογή εξατομικευμένων φαρμακοκινητικών μοντέλων. Η χορήγηση LD βανκομικίνης στη μελέτη μας οδήγησε σε άμεση επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων AUC/MIC και δεν προέκυψε γραμμική συσχέτιση μεταξύ των μετρούμενων επιπέδων trough και του λόγου AUC/MIC.

Λέξεις κλειδιά

Δόση φόρτισης, παιδιατρικοί ασθενείς ΜΕΘ, φαρμακοκινητική, βανκομικίνη, επίπεδα trough, λόγος AUC/MIC, εξατομικευμένο μοντέλο

Abstract

Background

Vancomycin is a bactericidal glycopeptide that inhibits peptidoglycan synthesis with activity against Gram positive bacteria. It is considered the drug of choice in the treatment of serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in both adult and pediatric population. The interindividual variability of vancomycin in pharmacokinetics necessitates the use of individualized pharmacokinetic model in order to optimize the expected efficacy of vancomycin while minimizing toxicity. The best predictor of treatment efficacy is an area under the curve to minimum inhibitory concentration (AUC/MIC) ≥ 400 . Furthermore, multiple studies have demonstrated the inability to obtain trough levels in the targeted range 10-20 $\mu\text{g/ml}$, especially in critically ill pediatric patients in ICU.

Objective

To assess the pharmacokinetic behavior of vancomycin in children hospitalized in ICU, via a retrospective and a prospective study with two different groups of patients receiving or not a loading dose (LD) of vancomycin. Additionally, we studied whether there is a correlation between measured trough levels and the ratio AUC/MIC calculated by a specific pharmacokinetic model.

Materials and methods

This is a retrospective as well as prospective single-centre study enrolling children who met the inclusion criteria, aged between 3 months and 18 years old and received vancomycin during hospitalization in ICU from 2012 to 2018. Epidemiological, clinical and laboratory data were recorded and the AUC/MIC (MIC ≤ 1) ratio was calculated using the pharmacokinetic model proposed by Le et al: **CL(L/h)_{VANCO} = 0.248 * Weight^{0.75} * (0.48 / SCr)^{0.361} * (ln(age) / 7.8)^{0.995}** and **AUC₀₋₂₄ = [total vancomycin (mg) over 24h / CL_{VANCO}**. Participants in our prospective study were randomized to receive a LD (30mg/kg) or a conventional initial dose (15mg/kg). These were followed by a 15mg/kg dose every six hours in both groups. Serum vancomycin troughs were measured 12, 24 and 48 hours after the initiation of vancomycin therapy. The data was analyzed using Microsoft EXCEL.

Results

A total of 80 patients were identified for inclusion in the retrospective study. The median of the vancomycin troughs was below the therapeutic range 10-20 $\mu\text{g/ml}$ at any time measured (7.64 $\mu\text{g/ml}$ at 24h, 6.8 $\mu\text{g/ml}$ at 24-48h, 6.61 $\mu\text{g/ml}$ at 48-72h and 5.72 $\mu\text{g/ml}$ at >72h). On the contrary, the median respective ratio AUC/MIC (MIC ≤ 1)

calculated by Le et al 's model was greater than 400. No linear correlation was found between the measured troughs and AUC/MIC ratio ($r=0.12$, $p=0.39$, $P\text{-value}<0.05$). Our RCT enrolled 10 patients, in which the group with LD achieved therapeutic ratio $AUC/MIC \geq 400$ as early as 12 hours after vancomycin therapy was initiated, compared to the group without LD (451.8 ± 104.8 vs 253.9 ± 66.5). Respectively, the group with LD had higher troughs compared to the group without LD (median 8,4 vs 6), though below the therapeutic range according to the guidelines. No linear correlation was found between the measured troughs and AUC/MIC ratio at 12, 24 and 48 hours ($r=0.5$, $p=0.09$ at 12h, $r=0.09$, $p=0.79$ at 24h and $r=0.43$, $p=0.1$ at 48h, $P\text{-value}<0.05$)

Conclusions

In our study, a vancomycin loading dose resulted in earlier achievement of therapeutic ratio AUC/MIC whereas did not result in troughs between the proposed range of 10-20 μ g/ml according to the guidelines. There was no linear correlation between measured troughs and AUC/MIC ratio.

Key words

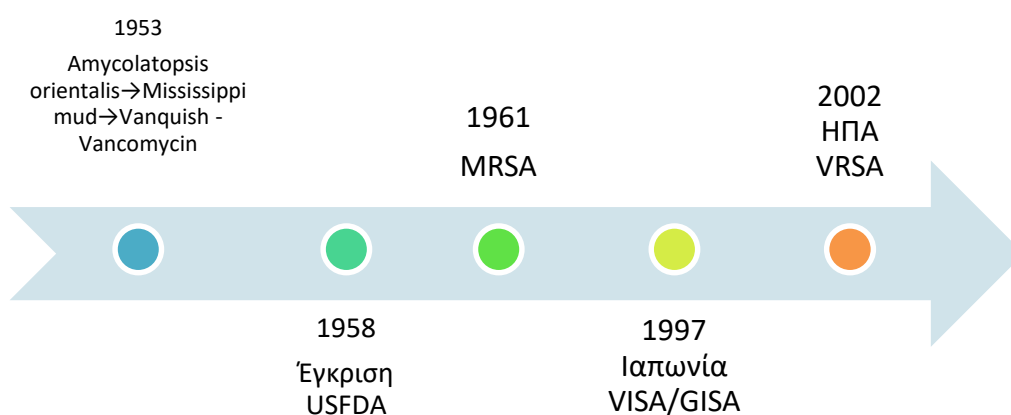
Loading dose, vancomycin, pharmacokinetics, pediatric patients ICU, individualized model, AUC/MIC ratio, trough

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Αναμφίβολα, οι λοιμώξεις αποτέλεσαν, αποτελούν και θα συνεχίζουν να αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας για κάθε ηλικιακή ομάδα. Η εμφάνιση των αντιμικροβιακών παραγόντων (φυσικά αντιβιοτικά, ημι-συνθετικά και συνθετικά παράγωγα) συνέστησε ανατροπή στην θεραπευτική ιατρική. Ωστόσο, η ταχέως εξελισσόμενη αντοχή των μικροβίων και ταυτόχρονα η αλόγιστη χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων, συνετέλεσε στην υποβάθμιση και θεραπευτική αδρανοποίηση μέχρι πρότινος πολύτιμων αντιβιοτικών ουσιών, ιδίως σε περιβάλλον με έντονη εξελικτική πίεση των μικροβίων όπως στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, αναδεικνύοντάς την ως ένα από τα πλέον σοβαρά προβλήματα Δημόσιας Υγείας.

Βανκομυκίνη - Ιστορικά στοιχεία

Η ιστορική απαρχή της βανκομυκίνης τίθεται το 1953, όταν ο χημικός Edmund Carl Kornfield και η ομάδα του, έλαβε από έναν Ιεραπόστολο δείγμα λάσπης από τη ζούγκλα του Βόρνεο. Από το δείγμα αυτό απομόνωσε τον *Amycolatopsis* ή *Streptomyces orientalis* ο οποίος παρήγαγε ένα υλικό (παράγωγο «05865») που ήταν αποτελεσματικό έναντι Gram θετικών μικροβίων, όπως σταφυλόκοκκων ανθεκτικών στην πενικιλίνη αλλά και αναερόβιων μικροοργανισμών όπως *clostridia*, καθώς και έναντι της *Neisseria Gonorrhoeae* [1]. Το παράγωγο αυτό, με το ψευδώνυμο «Mississippi Mud» (ένεκα της καφέ εμφάνισης δίκην λάσπης) κατόπιν επεξεργασίας εξελίχθηκε και μετονομάστηκε σε βανκομυκίνη από τη λέξη vanquish που σημαίνει νίκη. Έλαβε έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (US FDA, United States Food and Drug Administration) το 1958. Η ιστορική αυτή επισκόπηση συνοψίζεται στο Σχήμα 1.



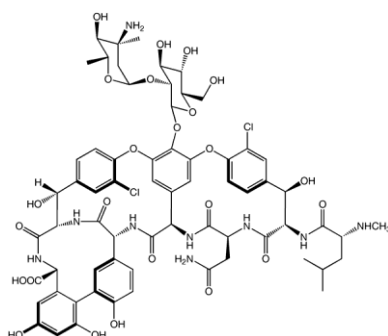
Σχήμα 1: Ιστορική αναδρομή βανκομυκίνης

Επεξήγηση ορολογίας:

MRSA= Methicillin – Resistant *Staphylococcus Aureus*, US FDA= United States Food and Drug Administration, VISA= Vancomycin – intermediate *Staphylococcus Aureus*, GISA= Glycopeptide – intermediate *Staphylococcus Aureus*, VRSA= Vancomycin – resistant *Staphylococcus Aureus*

Δομή – μοριακός τύπος

Η βανκομυκίνη είναι ένα χρωματογραφικά κεκαθαρισμένο τρικυκλικό γλυκοπεπτίδιο που περιέχει έναν αμινοδισακχαρίτη (βανκοζαμίνη) και διάφορα αμινοξέα. Ο μοριακός τύπος της είναι $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$ (βλ. Σχήμα 2) και η σχετική μοριακή μάζα είναι 1449,3g/mol.

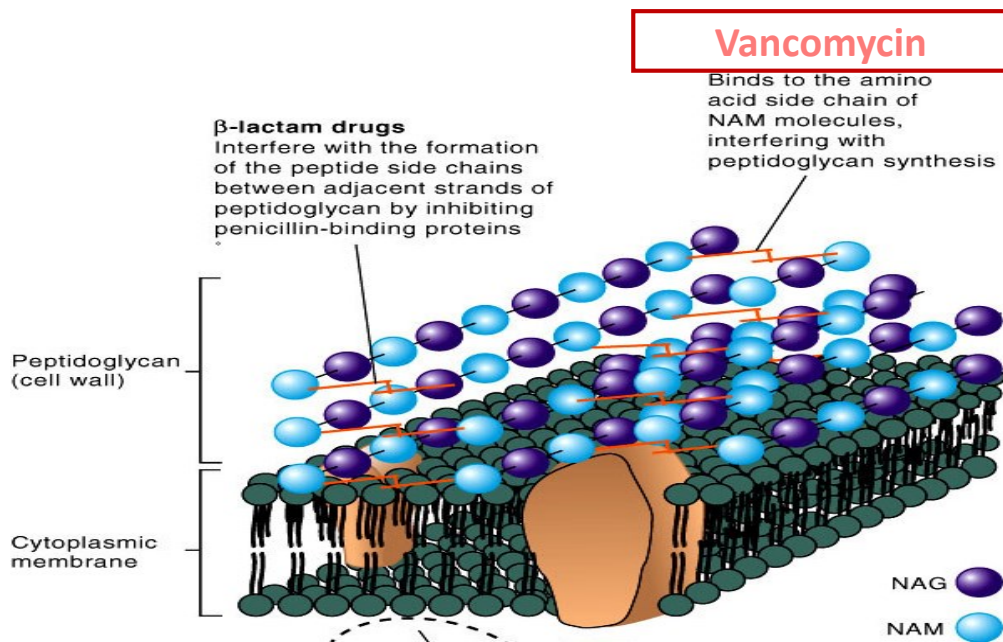


Σχήμα 2: Μοριακή δομή βανκομυκίνης

1. Μηχανισμός δράσης - αντοχής

Η βανκομυκίνη έχει βακτηριοκτόνο δράση που αναστέλλει τη σύνθεση της πεπτιδογλυκάνης στο κυτταρικό τοίχωμα των Gram θετικών μικροβίων.

Συγκεκριμένα, συνδέεται στο D-ala-D-ala διπεπτιδικό άκρο της πλαγίας πενταπεπτιδικής αλύσου που χρησιμεύει για τη χιαστί σύνδεση των παράλληλων αλύσων πεπτιδογλυκάνης του κυτταρικού τοιχώματος του Gram θετικού μικροβίου. Συνακόλουθα, αναστέλλεται η δράση της τρανσγλυκοσυλάσης και της τρανσπεπτιδάσης, προκαλώντας αναστολή του πολυμερισμού της πεπτιδογλυκάνης ενώ η ταυτόχρονη δράση αυτολυτικών ενζύμων οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο. Ο μηχανισμός δράσης απεικονίζεται στο Σχήμα 3.



Σχήμα 3: Μηχανισμός δράσης βανκομικίνης

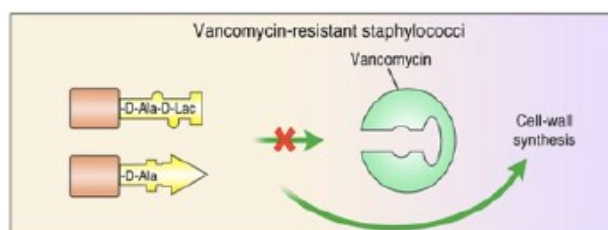
Μηχανισμοί αντοχής στη βανκομικίνη περιλαμβάνουν τροποποίηση του στόχου D-alanyl-D-alanine → D-lactate ή D-serine (γονίδια Van – κυρίως αντοχή εντεροκόκκων) και αύξηση του πάχους του κυτταρικού τοιχώματος. Το 2016 προτάθηκαν νέα όρια Minimum Inhibitory Concentration - MIC (*S. aureus*, CoNS, *Enterococcus spp*) αναφορικά με την ευαισθησία-αντοχή στη βανκομικίνη, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 1:

Πίνακας 1: Όρια MIC/ευαισθησίας-αντοχής παθογόνων στη βανκομικίνη

Παθογόνο	Ευαισθησία (S)	Ενδιάμεση ευαισθησία (I)	Αντοχή (R)
<i>S. aureus</i>	≤2 µg/ml	4-8 µg/ml	≥16 µg/ml
CoN <i>Staphylococcus</i>	≤4 µg/ml	8-16 µg/ml	≥32 µg/ml
<i>Enterococcus spp.</i>	≤4 µg/ml	8-16µg/ml	≥32 µg/ml

Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI 2016.

Ο μηχανισμός αντοχής στη βανκομικίνη συνοψίζεται στο Σχήμα 4 :



Σχήμα 4: Μηχανισμός αντοχής στη βανκομικίνη

2. Αντιμικροβιακό φάσμα

Το αντιμικροβιακό φάσμα της βανκομυκίνης περιλαμβάνει Gram θετικούς αερόβιους κόκκους, όπως *Staphylococci* (CoNS, *S. aureus* και *S. epidermidis* τόσο MSSA και MSSE στελέχη όσο και MRSA και MRSE αντίστοιχα), *Streptococci* (Viridans group, *S. Pneumoniae*), *Enterococci* (βακτηριοστατική δράση, που με προσθήκη αμινογλυκοσίδης επιτυγχάνεται βακτηριοκτόνος δράση, ωστόσο εμφανίστηκαν από το 1988 στελέχη VRE, Vancomycin Resistant Enterococcus) και Gram (+) βακτηρίδια όπως *Listeria Monocytogenes* και *Nocardia*. Επίσης είναι δραστική έναντι των αναερόβιων κόκκων και βακτηριδίων *Peptostreptococcus*, *Clostridium* (*C. Difficile*), *Corynebacterium* (*C. Jeikeium*), και *Actinomyces*, όπως συνοψίζονται στον Πίνακα 2, ενώ στερείται δράσης έναντι Gram αρνητικών παθογόνων. Ενδογενή, φυσική αντοχή στη βανκομυκίνη εμφανίζουν τα *Leuconostoc* spp, *Pediococcus* spp, *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

Πίνακας 2: Αντιμικροβιακό φάσμα βανκομυκίνης

Gram (+) αερόβια/δυσήτικα αναερόβια παθογόνα (κόκκοι/βακτηρίδια)	Gram (+) αναερόβια παθογόνα (κόκκοι/βακτηρίδια)
<i>Staphylococcus</i> (MSSA/MRSA, MSSE/MRSE, CoNs)	<i>Actinomyces</i>
<i>Streptococcus</i> (A, B, C, G, <i>Pneumoniae</i>)	<i>Clostridium</i> (<i>C. difficile</i>)
<i>Enterococcus</i> (<i>faecium/faecalis</i> E σε βανκομυκίνη)	<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Corynebacterium</i>	<i>Propionibacterium</i>
<i>Listeria Monocytogenes</i>	
<i>Nocardia</i>	

Ενδείξεις χορήγησης

Διεθνείς οργανισμοί υγείας, όπως το Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων και Πρόληψης (CDC, Centers for Disease Control and Prevention), η Αμερικανική Εταιρεία Λοιμωδών νοσημάτων (IDSA, Infectious Diseases Society of America), ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA, European Medicines Agency) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμωδών νοσημάτων (ESCMID, European Society of Clinical

Microbiology and Infectious Diseases) εγκρίνουν και συστήνουν την χρήση βανκομυκίνης σε:

- Θεραπεία επιπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων, λοιμώξεων των οστών και των αρθρώσεων, πνευμονίας της κοινότητας, ενδονοσοκομειακής πνευμονίας συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας, λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας, βακτηριαμίας που προκύπτει σε σχέση με ή πιθανολογείται ότι προκλήθηκε από μικροοργανισμό ανθεκτικό σε β-λακτάμες [ιδιαίτερα αυτά που προκαλούνται από ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA)], καθώς και περιεγχειρητική αντιβακτηριακή προφύλαξη.
- Θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από gram θετικά μικρόβια σε ασθενείς αλλεργικούς σε β-λακταμικά αντιβιοτικά.
- Θεραπεία (εμπειρική και αιτιολογική) βακτηριακής μηνιγγίτιδας.
- Θεραπεία περιτονίτιδος που σχετίζεται με περιτοναϊκή κάθαρση.
- Θεραπεία ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας/ *Clostridium difficile* – CDI *Clostridium Difficile* Infection (υποτροπή ή ανθεκτική στη θεραπεία με μετρονιδαζόλη). Εν προκειμένω συστήνεται και η από του στόματος χορήγηση.

Οι ενδείξεις χορήγησης βανκομυκίνης συνοψίζονται στο Σχήμα 5.

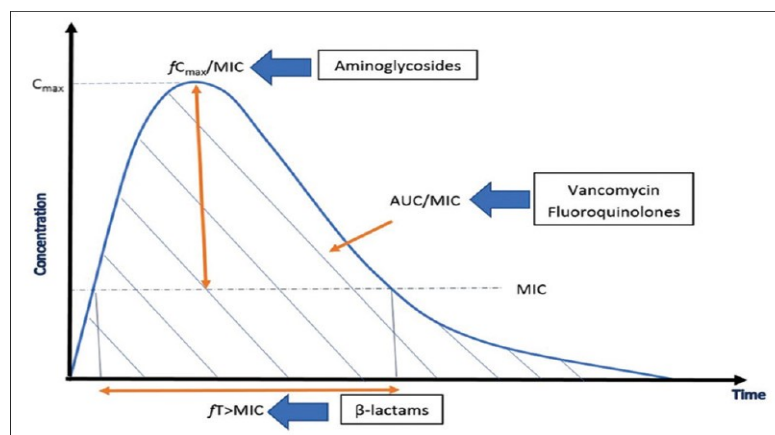
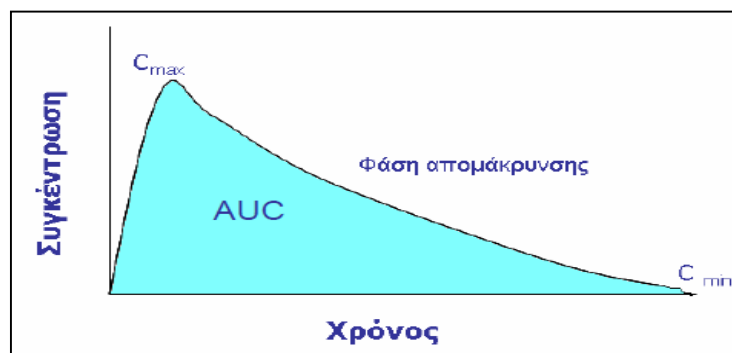


Σχήμα 5: Ενδείξεις χορήγησης βανκομυκίνης

Στους παιδιατρικούς ασθενείς, η IDSA συστήνει την χρήση βανκομυκίνης για τη θεραπεία λοιμώξεων από MRSA, περιλαμβάνοντας επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων, βακτηριαιμία, ενδοκαρδίτιδα, πνευμονία, μηνιγγίτιδα, οστεομυελίτιδα και σηπτική αρθρίτιδα [2].

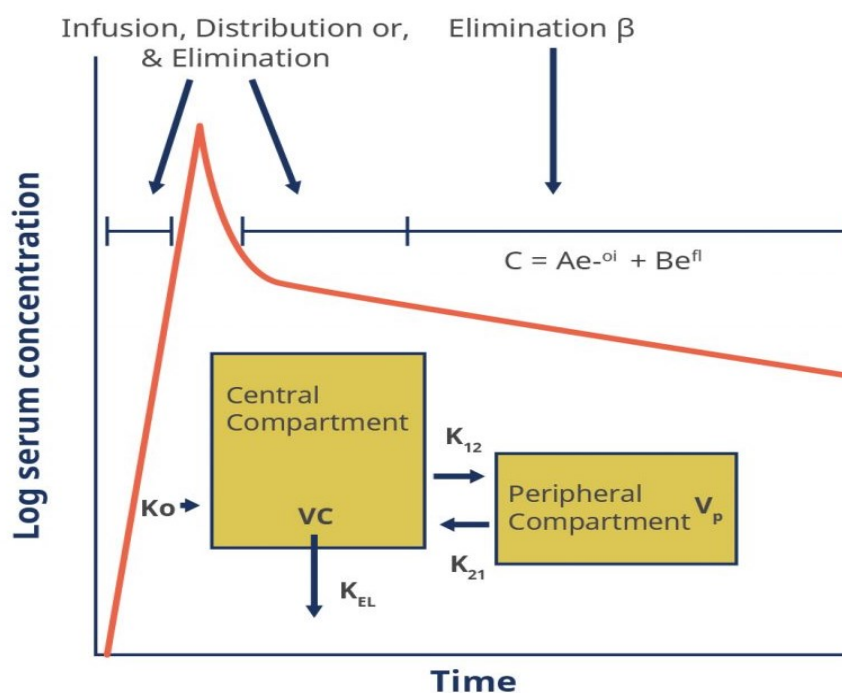
3. Φαρμακοκινητική - Φαρμακοδυναμική

Συνιστώμενη οδός χορήγησης είναι η ενδοφλέβια (i.v.) κατά την οποία η κατανομή στους ιστούς επιτυγχάνεται εντός 30 λεπτών από την χρονική στιγμή της έγχυσης. Αντίθετα, η βιοδιαθεσιμότητα της βανκομυκίνης είναι μόλις 10% στην από του στόματος χορήγηση (p.os). Για αυτόν ακριβώς το λόγο η p.os χορήγηση συστήνεται στην αντιμετώπιση της CDI κολίτιδας, καθώς με αυτή την οδό χορήγησης επιτυγχάνονται υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης βανκομυκίνης στο κόλον. Η βακτηριοκτόνος δράση της είναι χρονοεξαρτώμενη, που σημαίνει ότι εξαρτάται από την χρονική διάρκεια κατά την οποία το επίπεδο του φαρμάκου υπερβαίνει (τουλάχιστον x4 φορές) την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) για το εκάστοτε παθογόνο [3]. Για αυτό, ο πλέον αντικειμενικός δείκτης φαρμακοκινητικής – φαρμακοδυναμικής (PK-PD) για την βανκομυκίνη είναι ο λόγος AUC_{0-24h} (επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης χρόνου για 24ώρες)/MIC (ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση) [4], όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 6.



Σχήμα 6: Περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) συγκέντρωσης-χρόνου

Η PK της βανκομυκίνης μπορεί να περιγραφεί με μονο, δι- ή τρι-διαμερισματικό φαρμακοκινητικό μοντέλο, σύμφωνα με το Σχήμα 7.



Σχήμα 7: Δι-διαμερισματικό μοντέλο φαρμακοκινητικής βανκομυκίνης,
 Πηγή: https://academic.oup.com/cid/article/42/Supplement_1/S35/275535

Επεξηγήσεις: α , β = respective elimination constants, A , B = respective zero time intercepts for α and β , C = concentration, e = base of the natural logarithm, K_0 = infusion rate constant, K_{12} , K_{21} = intracompartamental rate constants, K_{EL} = elimination rate constant from the central compartment, t = time, V_c = volume of the central compartment, V_p = volume of the peripheral compartment

Είναι υδρόφιλη ουσία με σχετικά μεγάλο όγκο κατανομής V_d . Αξίζει να τονιστεί ότι στα παιδιά ο V_d έχει μεγαλύτερο εύρος και μεταβλητότητα που κυμαίνεται μετά από (i.v) χορήγηση, μεταξύ 0.26 L/kg - 1.05 L/kg συγκριτικά με τους ενήλικες 0.5-0.9 L/kg. Η κάθαρση της βανκομυκίνης είναι $CL_{VANCO} = 0.71 - 1.0$ mL/min/kg σε ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και 0.33 - 1.3 mL/min/kg στα παιδιά (βρέφη έως και 1.8 mL/min/kg) με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (φυσιολογικές τιμές Cr κρεατινίνης αίματος σε steady state συνθήκες). Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι $T_{1/2} = 4-8$ h, παρατενόμενος σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (ESRD, End - stage Renal Disease ~ 7 1/2 ημέρες). Ως εκ τούτου και ένεκα της δυνητικής νεφροτοξικότητας της βανκομυκίνης, συστήνεται αναπροσαρμογή της συχνότητας δόσης αυτής σύμφωνα με τον Πίνακα 3:

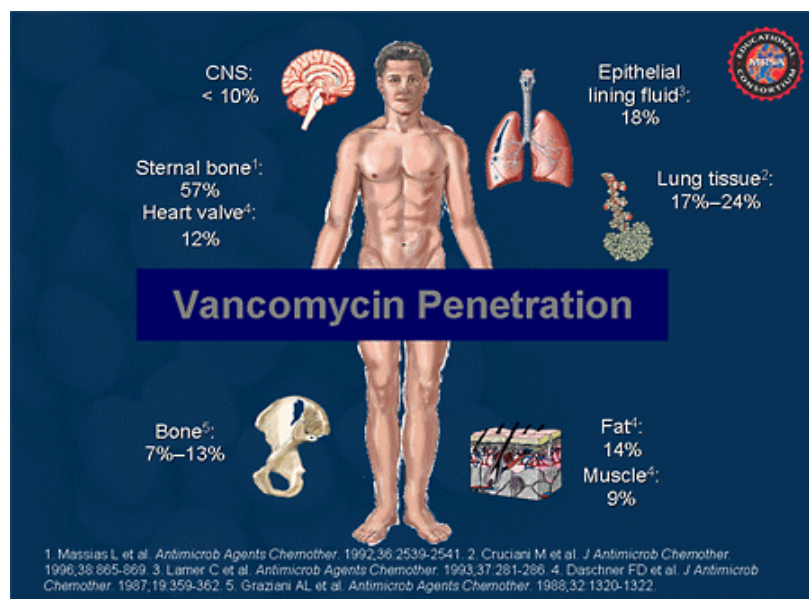
Πίνακας 3: Συνιστώμενη δοσολογία βανκομυκίνης ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης

CrCl	Frequency
> 90 ml/minute	Every 6 hours
70-89 ml/minute	Every 8 hours
46-69 ml/minute	Every 12 hours
30-45 ml/minute	Every 18 hours
15-29 ml/minute	Every 24 hours
<15 ml/minute or Hemodialysis	Based on Vancomycin trough levels

Pediatric Dosage Handbook, 15th Edition, 2008

Κατά την (i.v.) χορήγηση, η οποία πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 30min-1h προς αποφυγή εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και κυρίως του RMS, η βανκομυκίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη >90% δια της νεφρικής οδού μέσω σπειραματικής διήθησης. Αντίστοιχα, κατά την (p.os) χορήγηση, απεκκρίνεται μέσω των αποβαλλόμενων κοπράνων.

Η βανκομυκίνη σε ποσοστό 25-50% συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος (αλβουμίνη και IgA), έχει ποικίλη διεισδυτικότητα στους ιστούς. Μετά από (i.v.) έγχυση, επιτυγχάνονται ανασταλτικές συγκεντρώσεις στο υπεζωκοτικό, καρδιακό, ασκитικό και αρθρικό υγρό, στα ούρα, στο υγρό της περιτοναϊκής διάλυσης και στον ιστό των ωτίων των καρδιακών κόλπων. Η βανκομυκίνη δεν διαχέεται εύκολα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, αλλά σε περίπτωση φλεγμονής των μηνίγγων παρατηρείται είσοδος στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, όπως φαίνεται στο Σχήμα 8.



Σχήμα 8: Κατανομή βανκομυκίνης στον οργανισμό, **Amin A, Batts D. Community Acquired and Healthcare Associated MRSA, Medscape 2006**

4. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες της βανκομικίνης συνοψίζονται στο Σχήμα 9.

Σύνδρομο "Red man" Αντιδράσεις υπερευαισθησίας	Τοπική θρομβοφλεβίτιδα στο σημείο	Νεφροτοξικότητα	Ωτοτοξικότητα	Αιματολογικές διαταραχές (↓WBC, ↓PLT, ↑EOS)
--	---	-----------------	---------------	---

Σχήμα 9: Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της βανκομικίνης

Συμβάματα κατά την έγχυση [5]:

Η ταχεία έγχυση βανκομικίνης μπορεί να προκαλέσει το γνωστό «σύνδρομο ερυθρού ανθρώπου» (Red Man Syndrome) και περιλαμβάνει ερυθματώδες εξάνθημα προσώπου-τραχήλου και κορμού, καθώς και αίσθημα flashing-καύσους τα οποία υποχωρούν συνήθως εντός 20λεπτών (μπορεί να επιμείνουν για αρκετές ώρες) με μείωση του ρυθμού έγχυσης (<10mg/min). Επίσης μπορεί να εμφανιστούν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (υπόταση, δύσπνοια, κνίδωση). Ως εκ τούτου συστήνεται βραδεία διάρκεια (1h) ενδοφλέβιας έγχυσης.

Νεφροτοξικότητα [5]:

Σπάνια, ήπια και αναστρέψιμη, λιγότερο συχνή στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες. Προτεινόμενος μηχανισμός: η οξειδωτική δράση της βανκομικίνης προκαλεί ισχαιμικές αλλοιώσεις στα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς νεφρικού σωληναρίου [6]. Η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας εκδηλώνεται με αύξηση των τιμών της κρεατινίνης, Serum Creatinine (SCr) ή της ουρίας Urea (Ur) και αφορά κυρίως ασθενείς με λήψη υψηλών δόσεων βανκομικίνης, προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη ή με ταυτόχρονη λήψη άλλων νεφροτοξικών φαρμάκων. Στη βιβλιογραφία ωστόσο παραμένει αμφιλεγόμενο αν η σχετιζόμενη με τη βανκομικίνη νεφροτοξικότητα, είναι το αίτιο ή αποτέλεσμα επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας. Η IDSA ορίζει ως νεφρική βλάβη οφειλόμενη στη βανκομικίνη, την ύπαρξη δυο διαδοχικών αυξημένων τιμών SCr (αύξηση $\geq 0.5\text{mg/dl}$ ή $\geq 50\%$ της τιμής αναφοράς SCr για τον ασθενή προ έναρξης θεραπείας) αρκετές ημέρες μετά τη θεραπεία με βανκομικίνη [3, 7, 8].

Πίνακας 4: Ορισμός νεφροτοξικότητας σχετιζόμενης με τη βανκομυκίνη [7]

Outcome	Definition
2009 vancomycin consensus guideline	SCr increase of ≥ 0.5 mg/dl and $\geq 50\%$ the baseline SCr for ≥ 2 consecutive measurements
Akin stage	
1	SCr increase of ≥ 0.3 mg/dl or ≥ 1.5 times baseline SCr
2	SCr increase of ≥ 0.5 mg/dl or ≥ 2 times baseline SCr
3	SCr increase of ≥ 3 times baseline SCr or acute increase of 0.5 mg/dl if SCr is ≥ 4 mg/dl
Rifile category	
Risk	SCr increase of ≥ 1.5 times baseline SCr or CL_{CR} decrease of $>25\%$
Injury	SCr increase of ≥ 2 times baseline SCr or CL_{CR} decrease of $>50\%$
Failure	SCr increase of ≥ 3 times baseline SCr or CL_{CR} decrease of $>75\%$

Ωτοτοξικότητα [5]:

Σπάνια. Απώλεια ακοής συσχετιζόμενη με βανκομυκίνη έχει αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς με νεφρική διαταραχή ή προϋπάρχουσα έκπτωση της ακοής ή με ταυτόχρονη θεραπεία με κάποιο ωτοτοξικό φάρμακο.

Διαταραχές αιμοποιητικού – λεμφικού συστήματος [5]:

Αναστρέψιμη ουδετεροπενία, θρομβοπενία, ηωσινοφιλία.

Άλλες [5]:

Θρομβοφλεβίτιδα στην περιοχή έγχυσης, Steven' s Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN).

5. Παρακολούθηση θεραπευτικών επιπέδων βανκομυκίνης (TDM – Therapeutic Drug Monitoring)

Η βανκομυκίνη παρά την εξέλιξη της αντοχής των μικροβίων εξακολουθεί να αποτελεί σημαντική θεραπευτική επιλογή στην παιδιατρική κλινική πράξη για σοβαρές λοιμώξεις από Gram θετικά μικρόβια ανθεκτικά στις β-λακτάμες.

Στην καθημερινή κλινική πράξη, στα περισσότερα νοσοκομεία χρησιμοποιείται η μέτρηση των trough επιπέδων της βανκομυκίνης ως δείκτης θεραπευτικού αποτελέσματος και όχι ο λόγος AUC/MIC λόγω της πολυπλοκότητας υπολογισμού του.

Τα μετρούμενα επίπεδα trough άμεσα μπορούν να συγκριθούν με γνωστά θεραπευτικά επίπεδα - στόχους (10-20μg/ml). Ωστόσο, αυτή η πρακτική έχει σημαντικούς περιορισμούς. Κυρίως, δεν υπολογίζεται η AUC_{0-24} που είναι το δεδομένο που μπορεί να προβλέψει την κλινική ανταπόκριση στη διεισδυτική MRSA λοίμωξη, όπως συστήνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της IDSA. Επιπλέον η χρήση των trough προϋποθέτει ότι λαμβάνονται την κατάλληλη χρονική στιγμή και σε σταθερές συνθήκες, τα οποία συχνά δεν είναι ακριβή. Επίσης, χαρακτηριστικά του

ασθενούς (βάρος, ηλικία, SCr), το ποσό και τα μεσοδιαστήματα της χορηγούμενης δόσης δεν συνυπολογίζονται. Αυτές οι πληροφορίες όμως είναι ειδικές για τον κάθε ασθενή και σημαντικές να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να αναπτυχθεί ένα εξατομικευμένο θεραπευτικό μοντέλο για τη βανκομυκίνη. Μέθοδοι κατά Bayesian που επιτρέπουν την εισαγωγή-χρήση αυτών των δεδομένων ώστε να επιτευχθεί μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση στη θεραπεία με βανκομυκίνη [9, 10,11] χρησιμοποιούνται ήδη σε πολλούς πληθυσμούς ασθενών.

Στους ενήλικες, επιβεβαιώνεται από πολλές μελέτες ότι ο πλέον αντικειμενικός δείκτης φαρμακοκινητικής – φαρμακοδυναμικής είναι το κλάσμα $AUC_{0-24h}/MIC \geq 400$ που αντιστοιχεί σε επίπεδα trough 15-20μg/ml σε επιπλεγμένες λοιμώξεις από *Staphylococcus aureus* ($MIC \leq 1$) όπως βακτηριαίμια, ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα, μηνιγγίτιδα και ενδονοσοκομειακή πνευμονία [3].

Το 2011, η IDSA εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες που συστήνουν χορήγηση βανκομυκίνης σε δόση 60mg/kg/24ωρο για την εμπειρική θεραπεία σοβαρών, διεισδυτικών λοιμώξεων σε παιδιατρικούς ασθενείς με στόχο την επίτευξη επιπέδων trough 15-20μg/ml [2, 12]. Ωστόσο, και αυτές οι δοσολογικές συστάσεις δύνανται να οδηγήσουν σε υποθεραπευτικά επίπεδα trough [13, 14] και ενδεχομένως να απαιτούνται δόσεις 70-85mg/kg/24ωρο για την επίτευξη θεραπευτικού στόχου trough 15-20μg/ml το οποίο αφορά μόλις 7-39% των παιδιατρικών ασθενών [12, 15, 16, 17, 18].

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι μόλις 40-50% των παιδιατρικών ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που λαμβάνουν ενδοφλεβίως βανκομυκίνη, πετυχαίνουν επίπεδα trough C_{min} : 15-20μg/ml [19], ενώ πρόσφατες μελέτες σε παιδιά έχουν δείξει ότι δεν είναι απαραίτητο τα επίπεδα trough να κυμαίνονται 15-20μg/ml ώστε να επιτευχθεί μια τιμή $AUC_{0-24} = 400$ και ότι χαμηλά επίπεδα trough αρκούν για να επιτευχθεί ο θεραπευτικός στόχος AUC_{0-24} [17, 20].

6. Προτεινόμενα εξατομικευμένα φαρμακοκινητικά μοντέλα

Η φαρμακοκινητική της βανκομυκίνης επιδεικνύει μεγάλη ποικιλομορφία ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς, την κλινική κατάσταση και νόσο, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την εξατομίκευση της δόσης [21, 22, 23].

Η βανκομυκίνη απεκκρίνεται δια της νεφρικής οδού, οπότε μεταβολές στη νεφρική λειτουργία θα επηρεάζουν και τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της. Έχει αναφερθεί ότι το 85% της ποικιλομορφίας της κάθαρσης της βανκομυκίνης (CL_{Vanco}) εξηγείται από τη διαφορά στην κάθαρση κρεατινίνης στους ενήλικες ασθενείς με ποικίλο βαθμό νεφρικής λειτουργίας-ανεπάρκειας, η οποία με τη σειρά της επηρεάζεται από το σωματικό βάρος και την ηλικία του ασθενούς [24, 25].

Έχουν προταθεί διάφορα PK-μοντέλα και προσομοίωσης ως εργαλεία ποιοτικού προσδιορισμού της επίδρασης των πολλαπλών μεταβολών στην κατανομή της βανκομυκίνης, ώστε να προκύψουν δοσολογικά σχήματα που θα εξασφαλίσουν όσο το δυνατό καλύτερα θεραπευτικά επίπεδα. Μεταξύ αυτών, έχουν μελετηθεί η χορήγηση βανκομυκίνης με συνεχή 24ωρη έγχυση CIV (Continuous IVenous infusion), IIV με μεσοδιαστήματα (Intermittent IVenous infusion) και με δόση φόρτισης LD (Loading Dose).

7. Μελέτες χορήγησης βανκομυκίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς

Σε ασθενείς παιδιατρικών μονάδων εντατικής θεραπείας, τα φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι περιορισμένα. Ωστόσο, συνεχώς προτείνονται καινοτόμες στρατηγικές, όπως πληθυσμιακά μοντέλα και προσομοιώσεις που έχουν εφαρμοστεί σε ενήλικες και νεογνά βασισμένα σε γνωστές μεταβλητές [24, 25]. Συγκεκριμένα ο Eposito και συνεργάτες [25], έχοντας βάση φυσικοχημικές παραμέτρους και in vivo δεδομένα υγιών ατόμων, μελέτησαν μέσω προσομοίωσης την ανάπτυξη φαρμακινητικών μοντέλων προσαρμοσμένων σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες: ασθενείς με νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία και παιδιατρικούς ασθενείς προσομοιάζοντας αντίστοιχα μεταβολές παθολογικές ή αναπτυξιολογικές αντίστοιχα, στην κατανομή – απέκκριση της βανκομυκίνης. Ταυτόχρονα ανέφεραν πιθανούς παράγοντες που συμβάλλουν στην μεταβλητότητα της PK της βανκομυκίνης και επηρεάζουν την ευαισθησία των PK μοντέλων: η καρδιακή παροχή, η κατανομή στους ιστούς και το ελεύθερο κλάσμα της βανκομυκίνης.

8. Μελέτες χορήγησης δόσης φόρτισης βανκομυκίνης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Η χορήγηση δόσης φόρτισης (LD) βανκομυκίνης στους βαρέως πάσχοντες ενήλικες ασθενείς είναι μια συνήθης πρακτική προκειμένου να επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα από τις πρώτες δόσεις, χωρίς να προκύπτει νεφροτοξικότητα παρά την χορήγηση υψηλών δόσεων [26, 27, 28]. Επιπλέον, αποτελεί συνήθη πρακτική στους ενήλικες πάσχοντες από κακοήθη αιματολογικά νοσήματα η χορήγηση υψηλότερων δόσεων βανκομυκίνης [29].

Λόγω των μεταβολών του όγκου κατανομής και κάθαρσης της βανκομυκίνης στη βαριά νόσο, έχουν σχεδιαστεί πληθυσμιακά φαρμακοκινητικά μοντέλα προκειμένου να προκύπτει εξατομικευμένη δοσολογία για κάθε ασθενή ώστε να επιτευχθεί $(AUC_{0-24h}/MIC) \geq 400$. Από τις μελέτες του Alvarez et al, προκύπτει ότι βαρέως πάσχοντες ασθενείς που έλαβαν από την αρχή της θεραπείας με βανκομυκίνη, LD με βάση το πραγματικό σωματικό βάρος ABW (actual body weight) και κυρίως αυτοί με LD υπολογισμένη από έναν σύνθετο μαθηματικό τύπο με συμμετοχή εξατομικευμένων

φαρμακοκινητικών παραμέτρων, είχαν πιο επαρκή επίπεδα trough και τιμές AUC_{0-24}/MIC συγκριτικά με αυτούς που δεν έλαβαν LD. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δεν έδειξαν ότι η χορήγηση υψηλότερων δόσεων βανκομικίνης σχετίζεται με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας εφόσον υπήρχε σταθερό φαρμακοκινητικό monitoring – παρακολούθηση [26].

Αντίστοιχα, μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς όπου στη μια ομάδα χορηγήθηκε LD βανκομικίνης (30mg/kg) και στην άλλη, η συνήθης 24ωρη δοσολογία (60mg/kg/24ωρο) δεν οδήγησε σε πρώιμη επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων trough, επιβεβαιώνοντας ότι οι τρέχουσες δοσολογικές συστάσεις δεν επαρκούν για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου των trough στα παιδιά, θέτοντας ερωτηματικά σχετικά με τα προτεινόμενα θεραπευτικά επίπεδα trough. Αντιθέτως, ακόμα και η συνήθης ημερήσια δόση των 60mg/kg/24h ήταν ικανή να εξασφαλίσει μέση τιμή (AUC_{0-24h}/MIC) ≥ 400 για την πλειονότητα των παιδιατρικών ασθενών της μελέτης [14].

Εξατομικευμένα φαρμακοκινητικά μοντέλα βανκομικίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς – Προτεινόμενοι μαθηματικοί τύποι υπολογισμού δόσης.

Ανάλογα εξατομικευμένα φαρμακοκινητικά μοντέλα με βάση την κάθαρση της βανκομικίνης, το σωματικό βάρος και την κάθαρση κρεατινίνης έχουν εφαρμοστεί και σε παιδιατρικούς ασθενείς με κακοήθη νεοπλασματικά νοσήματα, επιδεικνύοντας μικρότερη μεταβλητότητα στις προκύπτουσες τιμές AUC και C_{ss} συγκριτικά με τη συνήθη δοσολογία mg/kg [23]. Παρόμοια αποτελέσματα επιδεικνύει ανάλογη μελέτη των da Silva et al [30] σε παιδιατρικούς ασθενείς με ογκολογικά-αιματολογικά νοσήματα, από την οποία προέκυψε η αναγκαιότητα για πιθανή χορήγηση υψηλότερων δόσεων βανκομικίνης στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα για αντιμετώπιση σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων.

Η επίτευξη θεραπευτικού λόγου (AUC_{0-24h}/MIC) ≥ 400 συγκριτικά με τα trough επίπεδα θεωρείται πιο ρεαλιστικός θεραπευτικός στόχος στους παιδιατρικούς ασθενείς. Στη βιβλιογραφία έχουν προταθεί διάφοροι στατιστικοί τύποι υπολογισμού της AUC κυρίως με προσέγγιση Bayesian (Trapezoidal method, Chang method, Le et al method) [31]. Οι κυριότεροι εξ' αυτών συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Προτεινόμενοι τύποι υπολογισμού AUC [32]

Method	Equation
Method A (Trapezoidal) lower limit*	$AUC = \text{Lin trap} = \frac{(C_1 + C_2)}{2} (t_2 - t_1) +$ $\text{Log trap} = \frac{(C_2 + C_3) (t_3 - t_2)}{\ln(C_2/C_3)}$
Method B (Trapezoidal) upper limit†	<p>C_1 and C_3 will be a trough concentration and C_2 will be a peak concentration, which will be calculated from $C = C_0 e^{-kt}$ in which the k^* will be calculated using population estimates and subsequently an estimated peak can be calculated[§]</p> <p>* $k = 0.169$ for < 1 yr * $k = 0.231$ for > 1 yr † $k = 0.231$ for < 1 yr † $k = 0.315$ for > 1 yr</p>
$AUC_{0-24} = \frac{\text{(Total vancomycin [mg] over 24 hr)}}{Cl_{VANC} \text{ (L/hr)}}$ <p>in which Cl_{VANC} will be calculated using the following methods:</p>	
Method C (Chang ⁶ method)	$Cl_{VANC} = (CrCl^{\ddagger} \times 0.7099) + 1.4084$
Method D (Le et al ⁴ method)	$Cl_{VANC} \text{ (L/hr)} = 0.248 * Wt \text{ (kg)}^{0.75} * (0.48/SCr)^{0.361} * [\ln(\text{Age})/7.8]^{0.995}$
<p>AUC, area under the curve † All CrCl were calculated using the modified Schwartz et al¹³ equation. For patients <1 year old, the Schwartz et al¹⁴ equation was used § Age = days</p>	

Συγκεκριμένα, οι Le και συνεργάτες έχουν εφαρμόσει τον εξής μαθηματικό τύπο:

$$CL(L/h)_{VANCO} = 0.248 * Weight^{0.75} * (0.48/SCr)^{0.361} * (\ln(\text{age})/7.8)^{0.995},$$

$$Vd(L/kg) = 0.636 * Weight \text{ και}$$

$$AUC_{0-24} = [\text{total vancomycin (mg) over 24h} / CL_{VANCO}]$$

αποδεικνύοντας ότι με βάση την ηλικία, την τιμή κρεατινίνης και το βάρος, εξατομικευμένα για κάθε ασθενή, καθώς και την MIC, η επίτευξη επιθυμητών επιπέδων βανκομυκίνης είναι πιο ρεαλιστικός στόχος χρησιμοποιώντας τον λόγο AUC/MIC σε σύγκριση με τα επίπεδα trough. Επιπλέον και σε δική τους μελέτη φάνηκε η ανάγκη χορήγησης δόσης βανκομυκίνης 60-70mg/kg/dose προκειμένου να επιτευχθεί λόγος **(AUC/MIC) > 400** στο 75% των ασθενών της μελέτης [17, 32]. Επιπρόσθετα φαρμακοδυναμικά δεδομένα επιδεικνύουν ότι η συνήθης ημερήσια δόση μπορεί να μην επαρκεί θεραπευτικά και να απαιτείται δόση 60-85mg/kg/24h σε παιδιά με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ιδίως στα πάσχοντα από λοιμώξεις με MRSA στελέχη με τιμές MIC > 1 μg/mL [2, 18, 33]. Ο εν λόγω μαθηματικός τύπος υπολογισμού της AUC, των Le και συνεργατών, επιλέχθηκε για την εκπόνηση μέρους αυτής της διπλωματικής εργασίας καθώς δεν απαιτεί μέτρηση επιπέδων trough και peak καθώς και χρονικές μεταβλητές χορήγησης της βανκομυκίνης, στοιχεία πρακτικής δυσκολίας καθώς δεν υπήρχαν καταγραφές τιμών peak διότι δεν

μετρούνταν και δεν υπήρχαν πληροφορίες σχετικά με την ακριβή χρονική διάρκεια έγχυσης. Επίσης ο τύπος αυτός εμπεριέχει την τιμή SCr ως εκφραστή της νεφρικής λειτουργίας του ασθενούς για το 24ωρο υπολογισμού της AUC και όχι την CLCr/GFR ή eGFR που απαιτεί ως δεδομένο το ύψος του ασθενούς που δεν ήταν γνωστό για την πλειονότητα των ασθενών της αναδρομικής μελέτης.

Η ανάγκη εφαρμογής νέου δοσολογικού σχήματος και εξατομικευμένης δόσης βανκομικίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς φαίνεται επίσης από πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με 24ωρη έγχυση σε βαρέως πάσχοντες παιδιατρικούς ασθενείς αλλά και σε παιδιά με αιματολογικά – νεοπλασματικά νοσήματα και φυσιολογική νεφρική λειτουργία [34]. Από τη μελέτη των Genuini et al [35], η CIV χορήγηση βανκομικίνης για τα βαρέως πάσχοντα παιδιά σε ΜΕΘ δεν ήταν επαρκής, οδηγώντας σε υψηλό κίνδυνο θεραπευτικής υπο-έκθεσης. Προτάθηκε και πάλι η εφαρμογή εξατομικευμένων φαρμακοκινητικών μοτέλων μιας Bayesian προσέγγισης για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου, μειώνοντας τον κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας και τοξικότητας.

Οι Hoegy et al [34] περιγράφουν στον παιδιατρικό πληθυσμό με νεοπλασματικά (αιματολογικά νοσήματα και όγκοι) νοσήματα που μελέτησαν ότι προκειμένου να επιτευχθούν ίδια trough επίπεδα, στην IIV χορήγηση χρειαζόταν μεγαλύτερη δόση βανκομικίνης συγκριτικά με την CIV χορήγηση.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής της βανκομυκίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς ΜΕΘ, μέσω του συνδυασμού των αποτελεσμάτων μιας αρχικής αναδρομικής προσέγγισης με τη βοήθεια του μαθηματικού τύπου των Le και συνεργατών με ακόλουθη πρόδρομη τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη δυο διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων. Συγκεκριμένα, για το αναδρομικό σκέλος της παρούσας μελέτης στόχος είναι ο υπολογισμός των τιμών AUC_{0-24}/MIC για τους ασθενείς ηλικίας 3μηνών – 18ετών που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ Παιδων τα έτη 2012 έως και 2018 και έλαβαν βανκομυκίνη, ώστε να ελεγχθεί η συσχέτιση με τα επίπεδα trough που είχαν μετρηθεί. Διερευνάται αν ο λόγος AUC/MIC αποτελεί πιο ρεαλιστικό θεραπευτικό στόχο δεδομένης της δυσκολίας επίτευξης επιπέδων trough 10-20 $\mu g/ml$ αλλά και της προκύπτουσας ανησυχίας για υποθεραπευτικά επίπεδα, άρα και αντιβιοτικής αντοχής σε τιμές $<10\mu g/ml$ ή αντίθετα νεφροτοξικότητα σε επίπεδα $>20\mu g/ml$. Η παρούσα εργασία, περιλαμβάνει και προδρομική μελέτη σχετικά με την χορήγηση αρχικής δόσης φόρτισης LD (ομάδα ελέγχου με χορηγούμενη LD= 30mg/kg) συγκριτικά με το σύνηθες δοσολογικό σχήμα 15mg/kg/dose x 4 (ανά 6ωρο), με στόχο την εξασφάλιση θεραπευτικών επιπέδων βανκομυκίνης στον ορό του παιδιατρικού ασθενούς.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πρόκειται για αναδρομική και προοπτική μελέτη καταγραφής των trough επιπέδων καθώς και του λόγου AUC_{0-24}/MIC και συνακόλουθα της φαρμακοκινητικής της βανκομυκίνης. Η μελέτη διήρκησε έξι μήνες (1η Ιουλίου – 31η Δεκεμβρίου 2018) και έλαβε χώρα στη ΜΕΘ Παιδών του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (δύναμη 6 κλινών). Ασθενείς ηλικίας 3μηνών – 18ετών που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ Παιδών τα έτη 2012 – 2018 και έλαβαν βανκομυκίνη, συμπεριλήφθησαν στη μελέτη εφόσον πληρούσαν κριτήρια συμμετοχής σε αυτή: η λήψη βανκομυκίνης για τουλάχιστον τρεις δόσεις και η ύπαρξη μιας τουλάχιστον μέτρησης επιπέδων trough μισή ώρα πριν την προγραμματισμένη χορήγηση βανκομυκίνης. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ηλικία <3μηνών καθώς και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης – όπως περιτοναϊκή κάθαρση, διαλείπουσα αιμοκάθαρση, συνεχής φλεβο-φλεβική αιμοδιαδιήθηση) καθώς και θεραπευτική πλάσμαφαίρεση. Το χορηγούμενο φαρμακευτικό σκεύασμα περιείχε 500mg υδροχλωρικής βανκομυκίνης, η ανασύσταση και αραίωση του οποίου γινόταν με βάση το φύλλο οδηγιών ώστε η συγκέντρωση της βανκομυκίνης στο παρασκευασθέν διάλυμα προς έγχυση να μην υπερβαίνει τα 5-10mg/ml και ο ρυθμός έγχυσης $\leq 10\text{mg}/\text{min}$, διάρκειας 30min-1h. Η ενδοφλέβια χορήγηση της βανκομυκίνης γινόταν δια κεντρικής ή περιφερικής φλεβικής πρόσβασης.

1. ΟΡΙΣΜΟΙ

Ως «επίπεδα trough» βανκομυκίνης, ορίστηκε η ελάχιστη συγκέντρωση C_{\min} του φαρμάκου αμέσως πριν την επόμενη δόση (max εντός 30λεπτών πριν τη δόση). Η μέτρηση αυτών έγινε σε αναλυτή **ARCHITECT i system** με χρήση πρωτοκόλλου εξέτασης **ARCHITECT i Vancomycin** που αποτελεί in vitro μικροσωματιδιακή εξέταση χημειοφωταύγειας (CMIA) για την ποσοτική μέτρηση της βανκομυκίνης στον ανθρώπινο ορό ή πλάσμα.

Η κάθαρση βανκομυκίνης υπολογίστηκε με βάση τον προτεινόμενο μαθηματικό τύπο από τους Le και συνεργάτες [17, 31, 32]:

$$CL(L/h)_{\text{VANCO}} = 0.248 * \text{Weight}^{0.75} * (0.48/SCr)^{0.361} * (\ln(\text{age})/7.8)^{0.995}$$

$$AUC_{0-24} = [\text{total vancomycin (mg) over 24h}/CL_{\text{VANCO}}]$$

Η τιμή MIC για τις περιπτώσεις που δεν απομονώθηκε Gram (+) μικρόβιο, θεωρήθηκε ως $\leq 1\mu\text{g}/\text{ml}$.

Ο εν λόγω μαθηματικός τύπος υπολογισμού της AUC, επιλέχθηκε για την εκπόνηση μέρους αυτής της διπλωματικής εργασίας καθώς δεν απαιτεί μέτρηση επιπέδων trough και peak όπως και χρονικές μεταβλητές χορήγησης της βανκομυκίνης, στοιχεία πρακτικής δυσκολίας καθώς δεν υπήρχαν καταγραφές τιμών peak διότι δεν συνιστώνται και δεν μετρούνταν και δεν υπήρχαν πληροφορίες σχετικά με την

ακριβή χρονική διάρκεια έγχυσης. Επίσης ο τύπος αυτός εμπεριέχει την τιμή SCr ως εκφραστή της νεφρικής λειτουργίας του ασθενούς για το 24ωρο υπολογισμού της AUC και όχι την CLCr/GFR ή eGFR που απαιτεί ως δεδομένο το ύψος του ασθενούς που δεν ήταν γνωστό για την πλειονότητα των ασθενών της αναδρομικής μελέτης.

Οι τιμές κρεατινίνης πλάσματος (SCr, mg/dl) καταγράφονταν από τον βιοχημικό έλεγχο ρουτίνας. Στο προδρομικό σκέλος της μελέτης υπολογίστηκε η CLCr από συλλογή ούρων 24ωρου για κάθε ασθενή που συμμετείχε στη μελέτη ως δείκτης νεφρικής λειτουργίας, όπως προκύπτει από τον γνωστό τύπο:

$$\text{CLCr (ml/min/1.73m}^2\text{)} = [\text{U x (V/P)}] \times 1.73/\text{BSA}$$

όπου U(mg/dl)= συγκέντρωση κρεατινίνης στα ούρα, V(ml/min)= ολικός όγκος ούρων διαιρεμένος με την χρονική διάρκεια συλλογής ούρων (min) όπου 24ώρες=1440 λεπτά, P(mg/dl)= συγκέντρωση κρεατινίνης στον ορό και BSA(m²)= επιφάνεια σώματος.

2. ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Τόσο στο αναδρομικό, όσο και στο προδρομικό σκέλος της μελέτης, καταγράφηκαν τα εξής επιδημιολογικά και κλινικο-εργαστηριακά δεδομένα για τους παιδιατρικούς ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη:

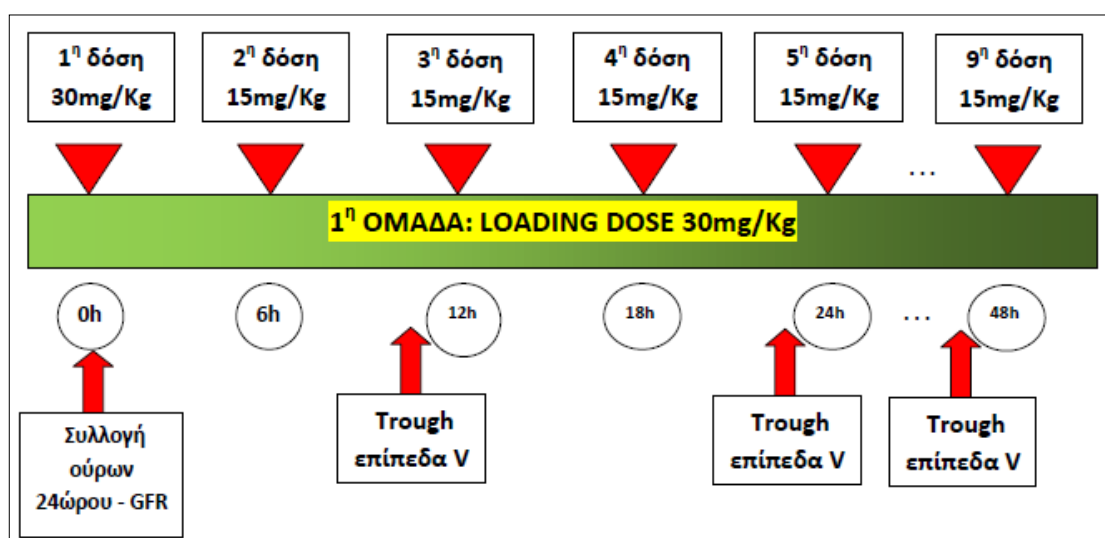
1. **σωματικό βάρος** (Kg),
2. **ηλικία** (έτη),
3. **φύλο** (θήλυ/άρρεν),
4. **διάγνωση/αιτία εισαγωγής** στη ΜΕΘΠ,
5. **αρχική ημερήσια δόση** χορηγούμενης βανκομυκίνης (mg),
6. **μετρούμενα επίπεδα trough**,
7. **χρονικό διάστημα** που μεσολάβησε από την χορήγηση της 1ης δόσης μέχρι τη μέτρηση των επιπέδων,
8. **νέα τιμή των επιπέδων βανκομυκίνης** μετά από αναπροσαρμογή της χορηγούμενης δόσης (mg),
9. **αποτελέσματα καλλιεργειών αίματος** στις οποίες αναπτύχθηκε και απομονώθηκε Gram θετικό μικρόβιο,
10. **τιμές κρεατινίνης αίματος** (mg/dl) και **υπολογιζόμενη τιμή κάθαρσης κρεατινίνης CLCr ή ρυθμού σπειραματικής διήθησης e-GFR** (ως έμμεσοι δείκτες νεφροτοξικότητας),
11. **συγχορήγηση** αγγειοδραστικών/ινότροπων φαρμάκων και
12. **αριθμός/είδος συγχορηγούμενων** πιθανά **νεφροτοξικών** παραγόντων.

Η συλλογή των δεδομένων έγινε από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών στη ΜΕΘ Παιδών και ήταν ανώνυμη [ως ορίζει ο γενικός κανονισμός προστασίας προσωπικών δεδομένων (GDPR, General Data Protection Regulation)].

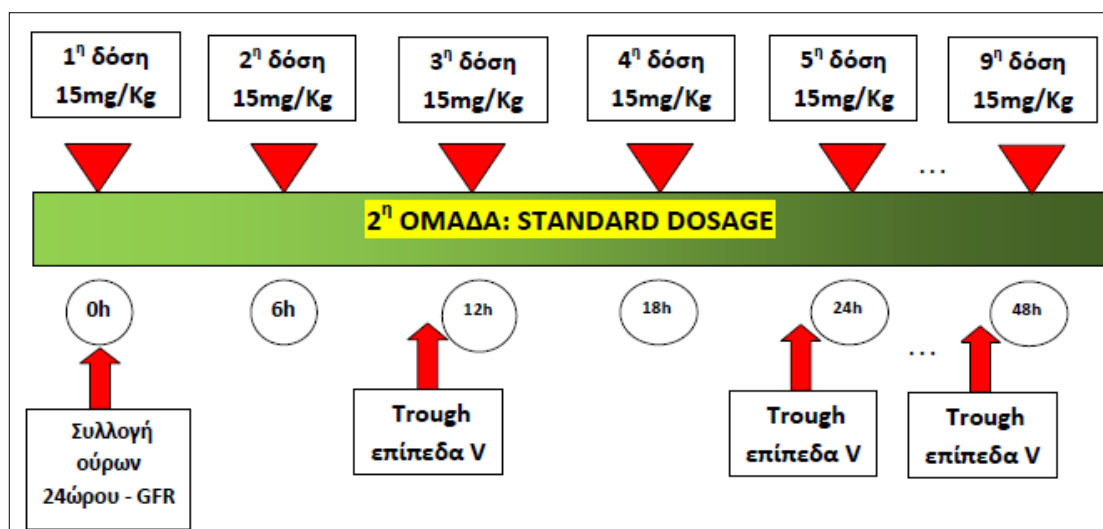
Το προδρομικό σκέλος συμπεριέλαβε δυο ομάδες παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν βανκομυκίνη βάσει κλινικο-εργαστηριακών ενδείξεων από τον θεράποντα (χωρίς καμία παρέμβαση του μελετητή) κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους στη ΜΕΘ Παιδών. Η μια ομάδα έλαβε το σύνηθες δοσολογικό σχήμα βανκομυκίνης στα παιδιά, δηλαδή 60mg/kg/24h/4δόσεις και η δεύτερη ομάδα έλαβε μια δόση φόρτισης LD=30mg/kg (maximum 1000mg/Loading Dose) κατά την έναρξη της θεραπείας με βανκομυκίνη και ακολούθησε το σύνηθες ανωτέρω σχήμα. Η κατάταξη των ασθενών στις δυο ομάδες έγινε με τυχαιοποίηση, χρησιμοποιώντας την εξίσωση RAND στο EXCEL αποδίδοντας τυχαία τη ταμπέλα Loading Dose ή όχι για κάθε μια από τις 30 πιθανές εγγραφές περιστατικών. Για κάθε ασθενή που συμμετείχε στη μελέτη, λαμβάνονταν επίπεδα trough στις 12, 24 και 48 ώρες και υπολογίστηκε ο αντίστοιχος χρονικά λόγος AUC/MIC.

Τα δείγματα αίματος των ασθενών που επρόκειτο να γίνει μέτρηση επιπέδων βανκομυκίνης εντός 12ώρου από τη λήψη τους, αποθηκεύονταν στη συντήρηση ψυγείου (4-8° C). Σε περίπτωση παρόδου χρονικής περιόδου ≥ 24 ωρών μεταξύ λήψης του δείγματος και μέτρησης των επιπέδων βανκομυκίνης, γινόταν φυγοκέντρηση του δείγματος, λήψη του υπερκείμενου ορού και συντήρηση αυτού την κατάψυξη (-14° C), βάσει οδηγιών του εργαστηρίου Κλινικής Φαρμακολογίας του ΠαΓΝΗ.

Διαγραμματικά το πρωτόκολλο περιγράφεται στα Σχήματα 9 και 10 (χορήγηση δόσης φόρτισης και χωρίς δόση φόρτισης αντίστοιχα) και ήταν άμεσα διαθέσιμο στο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό της ΜΕΘ Παιδών.



Σχήμα 9: Πρωτόκολλο με χορήγηση δόσης φόρτισης (LD=30mg/kg), V=Vancomycin, GFR = Glomerular Filtration Rate



Σχήμα 10: Πρωτόκολλο χωρίς χορήγηση δόσης φόρτισης, V=Vancomycin, GFR = Glomerular Filtration Rate

Η μονοκεντρική, μη παρεμβατική αυτή μελέτη έλαβε έγκριση από το διευθυντή της ΜΕΘ Παιδών, την επιτροπή βιοηθικής και έρευνας και το επιστημονικό και διοικητικό συμβούλιο του Νοσοκομείου μας (Αρ.Πρωτ. 9016/11-07-2018 και Συνεδρίαση 20/27-07-2018, Απόφαση 806/Θέμα 23^ο αντίστοιχα) κατόπιν κατάθεσης σχετικής αίτησης και συνοδευτικού εντύπου συγκατάθεσης.

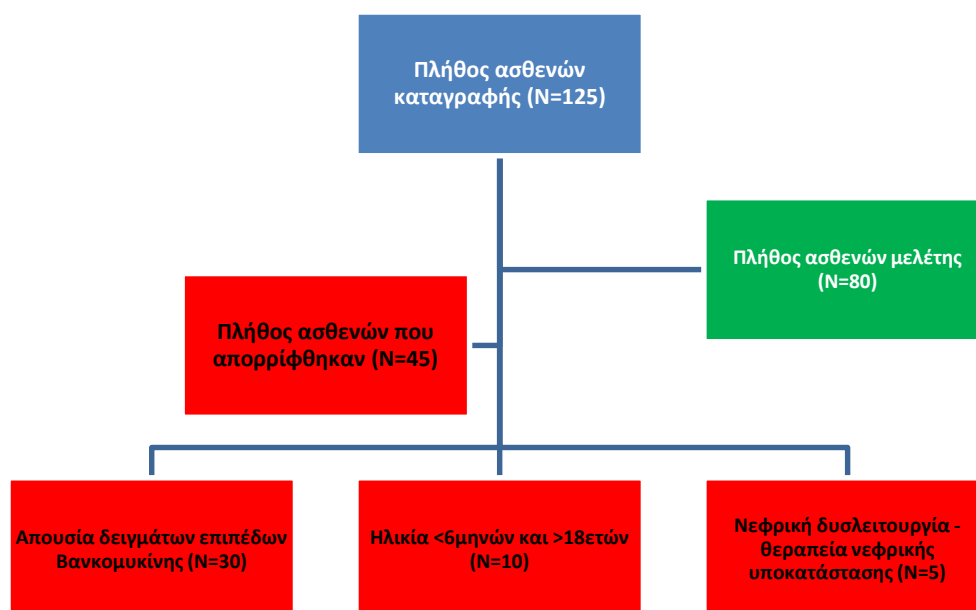
3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η καταχώρηση των επιδημιολογικών και κλινικο-εργαστηριακών δεδομένων καθώς και η περιγραφική ανάλυση αυτών, έγινε στο ηλεκτρονικό εργαλείο EXCEL. Η συσχέτιση AUC (mg-hr/L), ημερήσιας δόσης βανκομυκίνης (mg/kg/24h) και επιπέδων trough (μg/ml) αναλύθηκε με το συντελεστή συσχέτισης Pearson και ανάλογους παραμετρικούς στατιστικούς δείκτες. Οι ποσοτικές συνεχείς μεταβλητές περιγράφηκαν με τη διάμεση τιμή (median, IQR 25-75%) όταν τα δεδομένα ακολουθούσαν μη κανονική κατανομή και μέση τιμή (mean±SD), όταν τα δεδομένα ακολουθούσαν κανονική κατανομή. Οι κατηγορικές μεταβλητές περιγράφηκαν με ποσοστά. Η κατάταξη των ασθενών στις δυο ομάδες της προδρομικής μελέτης έγινε με τυχαιοποίηση, χρησιμοποιώντας την εξίσωση RAND στο EXCEL αποδίδοντας τυχαία τη ταμπέλα Loading Dose ή όχι για κάθε μια από τις 30 πιθανές εγγραφές περιστατικών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Αναδρομική μελέτη

Από τους 125 ασθενείς που νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ Παιδών τα έτη 2012-2018 και λάμβαναν βανκομυκίνη, συμπεριλήφθησαν στη μελέτη οι 80. Από τους 45 που αποκλείστηκαν, οι 30 αποκλείστηκαν λόγω απουσίας δειγμάτων επιπέδων βανκομυκίνης κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, οι 10 λόγω ηλικίας και οι 5 λόγω επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας, όπως περιγράφεται στο Διάγραμμα 1.



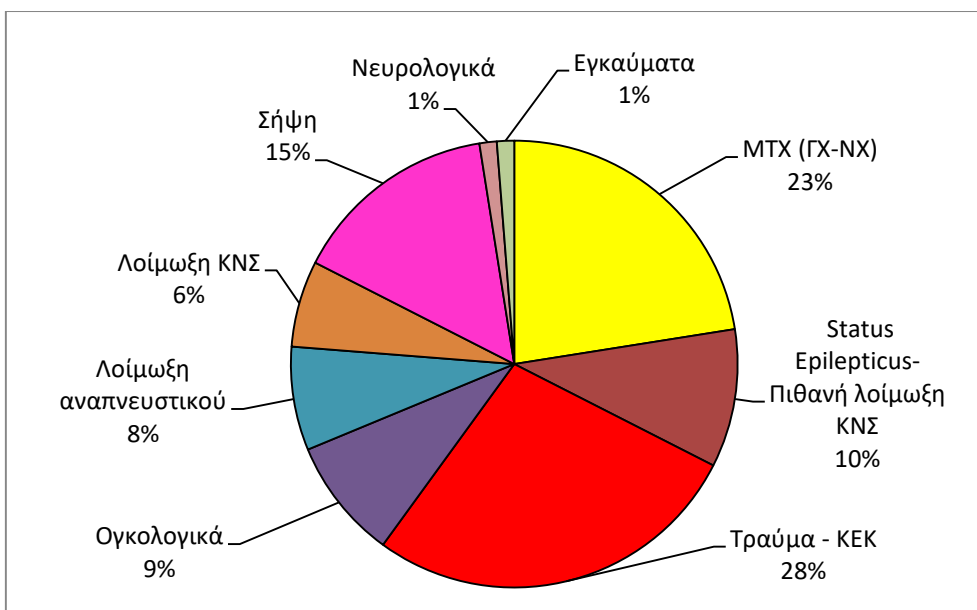
Διάγραμμα 1: Διαλογή πληθυσμού αναδρομικής μελέτης

Από τους 80 ασθενείς της μελέτης, το 53,75% ήταν άρρενες και το 46,25% θήλεα, ενώ η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $6,82 \pm 4,37$ έτη με μέσο βάρος σώματος $27,16 \pm 17,8$ κιλά. Η πλειοψηφία των ασθενών (81,25%) έλαβε την ημερήσια δόση βανκομυκίνης σε μεσοδιαστήματα των 6 ωρών (4 δόσεις: 81,25%) και το υπόλοιπο 18,75% ανά 8ωρο (3 δόσεις). Το 46,25% των ασθενών έλαβε συνολική ημερήσια δόση βανκομυκίνης $\geq 60\text{mg/kg/24h}$, το 51,25% έλαβε δόση $40-60\text{mg/kg/24h}$ και μόλις το 2,5% $<40\text{mg/kg/24h}$. Στον Πίνακα 6 συνοψίζονται τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης.

Πίνακας 6: Χαρακτηριστικά πληθυσμού αναδρομικής μελέτης

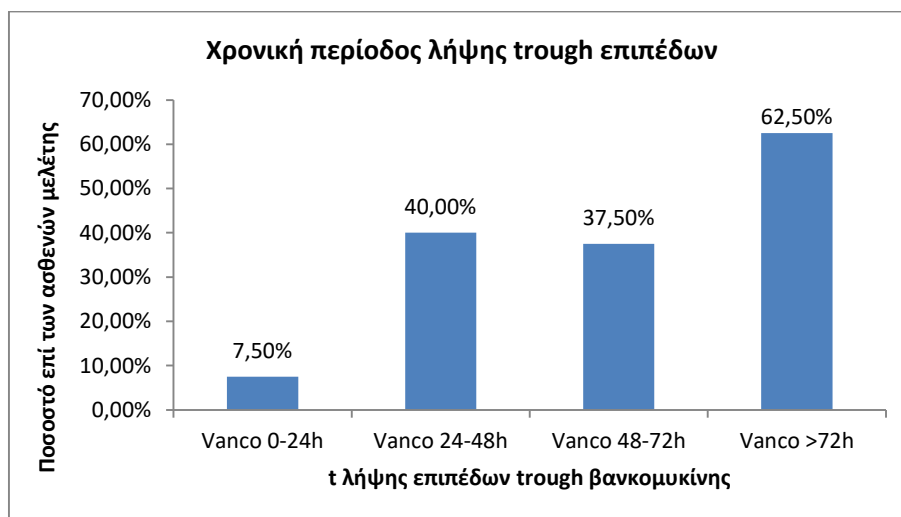
Χαρακτηριστικά ασθενών μελέτης		
Φύλο	Άρρεν 53,75% (N=43)	Θήλυ 46,25% (N=37)
Ηλικία (έτη)	Μέση τιμή: 6,82±4,37	Διάμεσος: 6,94 (2,66 – 9,34)
Βάρος (Kg)	Μέση τιμή: 27,16±17,8	Διάμεσος: 23 (15 – 34,25)
Ημερήσια δόση (mg/kg/24h)		
≥60	46,25%	N=37
40-60	51,25%	N=41
≤40	2,5%	N=2
Αριθμός δόσεων/24ωρο		
4 δόσεις	81,25%	N=65
3 δόσεις	18,75	N=15
Θετικές αιμοκαλλιέργειες	10% ασθενών (N=8 ασθενείς)	

Τα συνηθέστερα αίτια εισαγωγής στη ΜΕΘΠ φαίνονται στο κυκλικό Διάγραμμα 2, μεταξύ των οποίων ήταν «Τραύμα – ΚΕΚ» σε ποσοστό 28%, ακολουθούμενο από μετεγχειρητικές νοσηλείες 23%, σήψη 15%, Status Epilepticus - πιθανή λοίμωξη ΚΝΣ 10%, ογκολογικά περιστατικά 9% και λοιμώξεις αναπνευστικού και ΚΝΣ σε ποσοστό 8% και 6% αντίστοιχα.



Διάγραμμα 2: Αίτια εισαγωγής στη ΜΕΘΠ πληθυσμού αναδρομικής μελέτης

Αναφορικά με τη χρονική στιγμή μέτρησης επιπέδων trough βανκομυκίνης, η πλειοψηφία των δειγμάτων (62,5%) αφορούσε ≥ 72 ώρες. Το κάτωθι Διάγραμμα 3 απεικονίζει το ποσοστό των διαθέσιμων τιμών trough στις 0-24, 24-48, 48-72 και ≥ 72 ώρες.



Διάγραμμα 3: Ποσοστό δειγμάτων επιπέδων Trough ανά χρονικό διάστημα

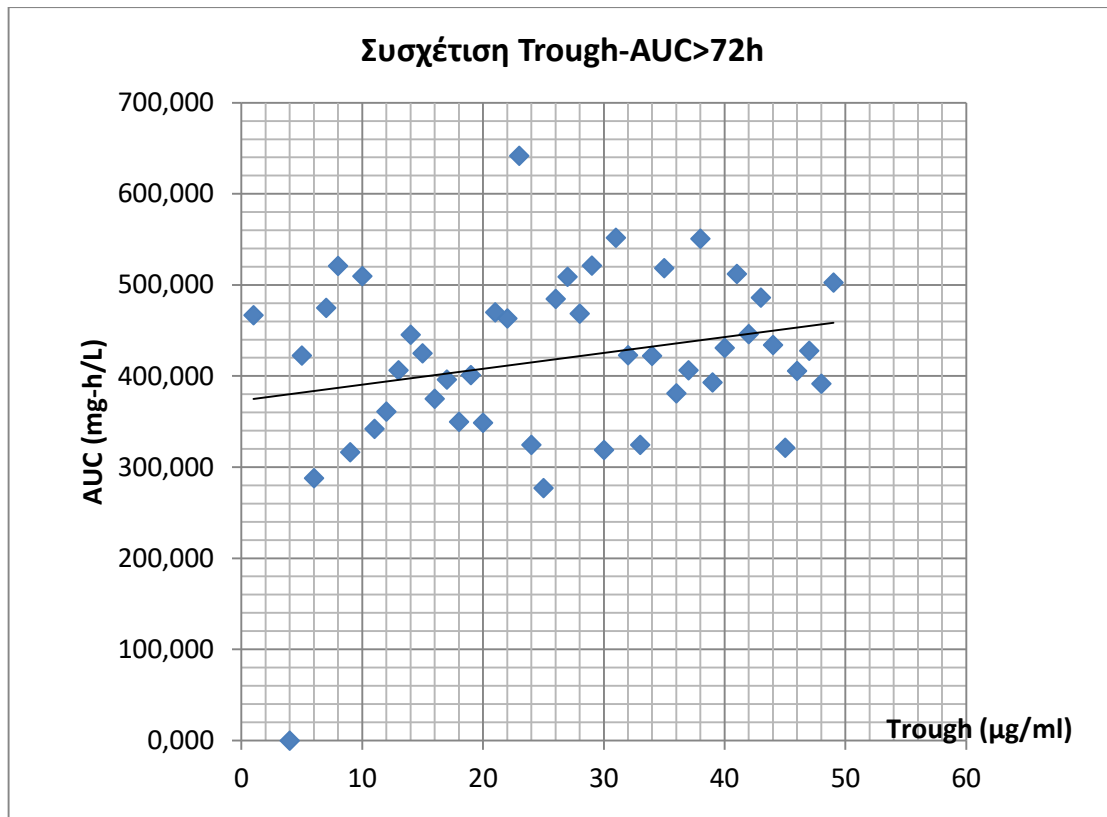
Στον Πίνακα 7 φαίνονται η μέση τιμή, η τυπική απόκλιση και η διάμεσος των μετρούμενων τιμών επιπέδων trough στα χρονικά διαστήματα 0-24h, 24-48h, 48-72h και ≥ 72 h καθώς και οι αντίστοιχες του λόγου AUC/MIC υπολογισμένου βάσει του προτεινόμενου μαθηματικού τύπου των Le et al, με την υπόθεση ότι $MIC \leq 1$.

Επίσης, καταγράφονται οι αντίστοιχες μετρικές για τις τιμές κρεατινίνης ορού στα δεδομένα δείγματα.

Πίνακας 7: Επίπεδα Trough, AUC/MIC και SCr του πληθυσμού αναδρομικής μελέτης

Χαρακτηριστικό	Μέση τιμή ±SD	Διάμεσος (IQR25% - IQR75%)
Trough 0-24h (µg/ml)	7,35 ±3,63	7,64 (5,44 – 8,14)
Trough 24-48h (µg/ml)	8,3 ±5,05	6,80 (5,43 - 11,27)
Trough 48-72h (µg/ml)	8,07 ±5,12	6,61 (4,70 - 9,80)
Trough >72h (µg/ml)	6,78 ±4,37	5,72 (4,03 - 8,44)
AUC 0-24h (mg-h/L)	470,16 ±39,84	481,98 (445,29 - 492,75)
AUC 24-48h (mg-h/L)	444,23 ±108,21	439,85 (398,89 - 500,58)
AUC 48-72h (mg-h/L)	462,34 ±95,29	467,73 (396,00 - 515,14)
AUC >72h (mg-h/L)	428,30 ±77,38	424,13 (376,62 - 484,08)
SCr 0-24h(mg/dl)	0,38 ±0,08	0,4
SCr 24-48h(mg/dl)	0,54 ±0,3	0,45
SCr 48-72h(mg/dl)	0,5 ±0,18	0,45
SCr >72h(mg/dl)	0,43 ±0,14	0,40

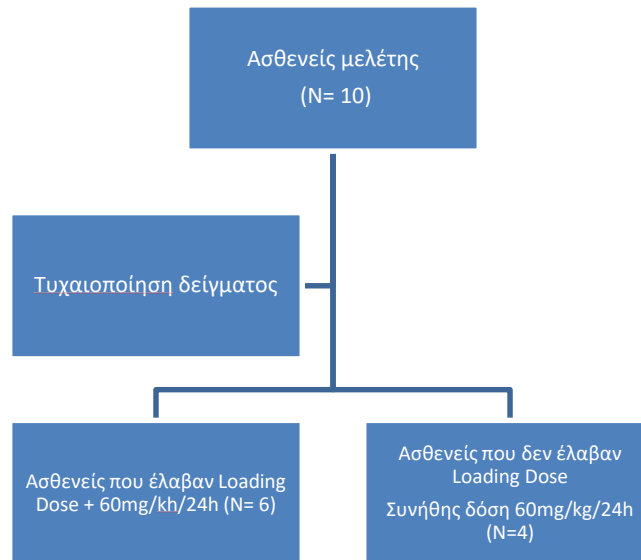
Η συσχέτιση των μετρούμενων επιπέδων trough και των αντίστοιχων υπολογιζόμενων τιμών του λόγου AUC/MIC ($MIC \leq 1$), δεν ανέδειξε γραμμική συσχέτιση. Συγκεκριμένα ο συντελεστής Pearson ήταν $r=0,12$ και $p=0,399$ με οριζόμενο $P\text{-value}<0.05$ στο χρονικό διάστημα $\geq 72h$, το οποίο επιλέχθηκε ως το πιο αντιπροσωπευτικό λόγω του μεγαλύτερου αριθμού δειγμάτων που ήταν διαθέσιμα. Αναλυτικά, παρατίθεται στο ακόλουθο διάγραμμα διασποράς (Διάγραμμα 4).



Διάγραμμα 4: Συσχέτιση κατά Pearson επιπέδων AUC-Trough

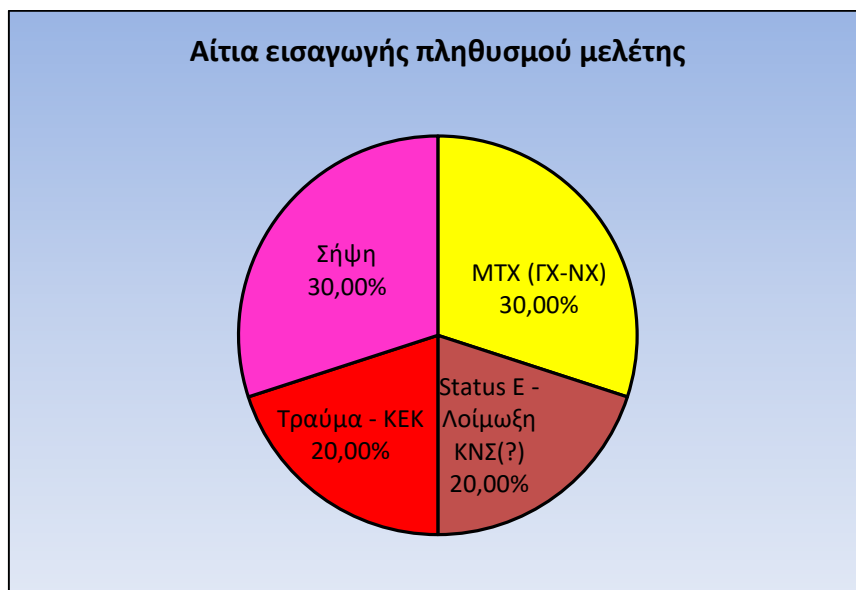
2. Προδρομική μελέτη

Αναφορικά με το **προδρομικό** σκέλος της μελέτης, συμπεριελήφθησαν συνολικά 10 ασθενείς που νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ Παιδών το διάστημα πραγματοποίησης της μελέτης και έλαβαν βανκομυκίνη βάσει ενδείξεων. Το δείγμα τυχαιοποιήθηκε σε δύο ομάδες, όπως φαίνεται στο Διάγραμμα 5: 6 από τους 10 έλαβαν Loading Dose 30mg/kg + 60mg/kg/24h και οι 4 έλαβαν τη συνήθη ημερήσια δόση 60mg/kg/24h, χωρίς Loading Dose. Οι 4 στους 10 ασθενείς ήταν άρρενες (40%) και οι 6 θήλεα (60%).



Διάγραμμα 5: Διαλογή πληθυσμού προδρομικής μελέτης

Το 30% αφορούσε σήψη, το 30% μετεγχειρητικές νοσηλίες, ακολουθούμενα από τραύμα – ΚΕΚ και Status Epilepticus – πιθανή λοίμωξη ΚΝΣ σε ισότιμα ποσοστά 20%.



Διάγραμμα 6: Αίτια εισαγωγής στη ΜΕΘΠ πληθυσμού προδρομικής μελέτης

Στον Πίνακα 8 φαίνονται η μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση και η διάμεσος των μετρούμενων τιμών επιπέδων trough καθώς και οι αντίστοιχες του λόγου AUC/MIC υπολογισμένου βάσει του προτεινόμενου μαθηματικού τύπου των Le et al, με την υπόθεση ότι $MIC \leq 1$ για τα χρονικά διαστήματα 12h, 24h και 48h. Επίσης καταγράφονται οι αντίστοιχες μετρικές για τις τιμές κάθαρσης κρεατινίνης των ασθενών κατά την εισαγωγή τους (GFR συλλογής ούρων πρώτου 24ώρου). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν $7,07 \pm 5,71$ έτη και η μέση τιμή βάρους $22,47 \pm 25,38$ κιλά.

Στους Πίνακες 9 και 10 φαίνονται αναλυτικά η μέση τιμή και διάμεσος των μεταβλητών Trough και AUC/MIC για τα διαφορετικά χρονικά διαστήματα λήψης για τις δύο ομάδες του πληθυσμού (με και χωρίς χορήγηση LD).

Πίνακας 8: Χαρακτηριστικά πληθυσμού προδρομικής μελέτης

Χαρακτηριστικό	Μέση τιμή \pm SD	Διάμεσος (IQR25%, IQR75%)
Ηλικία (έτη)	7,07 \pm 5,71	4,47 (2,29 – 12,75)
Βάρος (Kg)	27,47 \pm 25,38	16 (10,13 – 36,25)
Trough 12h (μ g/ml)	9,54 \pm 9,81	6,41 (4,56 – 9,22)
Trough 24h (μ g/ml)	10,61 \pm 9,70	6,69 (5,00 – 9,16)
Trough 48h (μ g/ml)	10,22 \pm 8,71	6,41 (5,17 – 11,68)
AUC 12h (mg-h/L)	371,65 \pm 147,26	367,95 (279,11 – 472,49)
AUC 24h (mg-h/L)	452,59 \pm 104,89	471,14 (386,95 – 507,54)
AUC 48h (mg-h/L)	452,48 \pm 106,79	449,59 (371,34 – 509,56)
GFR 24h(ml/min/1,73m ²)	113,03 \pm 21,73	110 (97,44 – 135,20)
Φύλο	Θήλυ 60% (N=6)	Άρρεν 40% (N=4)

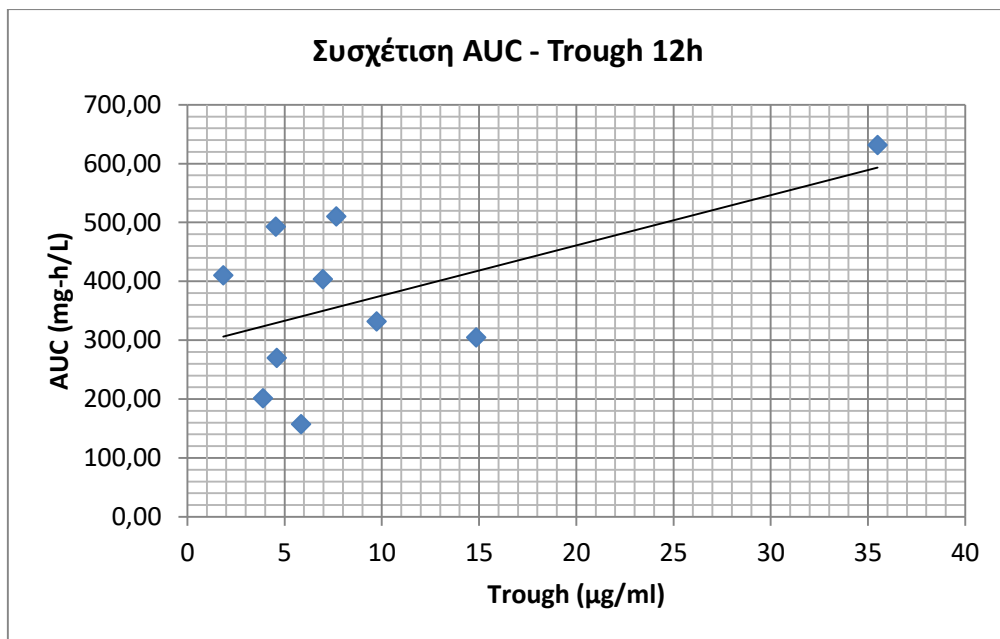
Πίνακας 9: Επίπεδα AUC/MIC στις δύο ομάδες της προδρομικής μελέτης

Προδρομική μελέτη – Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία AUC/MIC (MIC≤1)			
	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεσος
Με Δόση Φόρτισης – Loading Dose (30mg/kg + 60mg/kg/24h)			
12ώρες	463,63	104,86	451,83
24ώρες	452,90	98,44	471,14
48ώρες	456,21	98,72	453,95
Χωρίς Δόση Φόρτισης (60mg/kg/24h)			
12ώρες	233,68	66,52	235,93
24ώρες	452,11	129,82	441,40
48ώρες	446,87	133,78	430,96

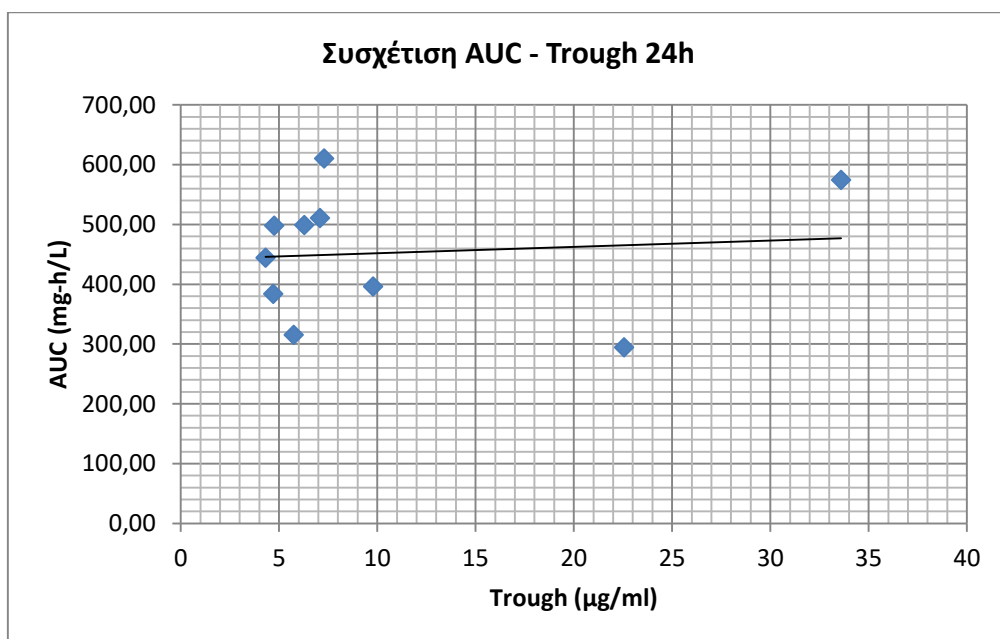
Πίνακας 10: Επίπεδα Trough στις δύο ομάδες της προδρομικής μελέτης

Προδρομική μελέτη – Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία Επίπεδα Trough			
	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεσος
Με Δόση Φόρτισης – Loading Dose (30mg/kg + 60mg/kg/24h)			
12ώρες	11,04	12,28	7,3
24ώρες	13,68	11,84	8,43
48ώρες	12,78	10,58	9,5
Χωρίς Δόση Φόρτισης (60mg/kg/24h)			
12ώρες	7,3	5,1	5,23
24ώρες	6,01	1,07	6,02
48ώρες	6,38	2,9	5,17

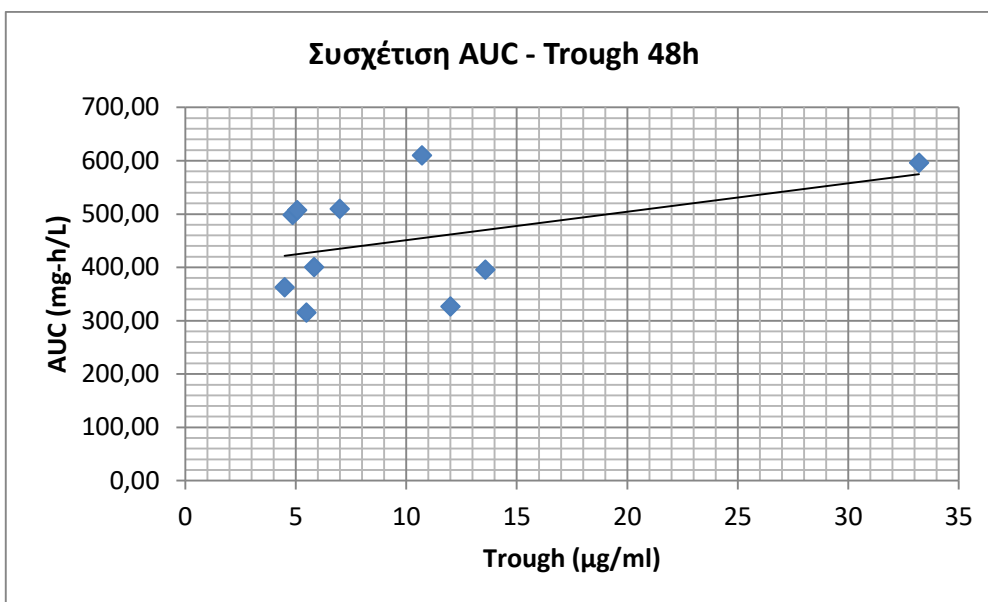
Η συσχέτιση των μετρούμενων επιπέδων trough και των αντίστοιχων υπολογιζόμενων τιμών του λόγου AUC/MIC ($MIC \leq 1$), δεν ανέδειξε γραμμική συσχέτιση για κανένα από τα μελετούμενα χρονικά διαστήματα και συγκεκριμένα: ο συντελεστής Pearson ήταν $r=0,56$ και $p=0,09$ στις 12h, $r=0,09$ και $p=0,79$ στις 24h, $r=0,43$ και $p=0,1$ στις 48h με οριζόμενο $P\text{-value} < 0,05$. Αναλυτικά, παρατίθενται τα αντίστοιχα διαγράμματα διασποράς (Διαγράμματα 7,8 και 9).



Διάγραμμα 7: Συσχέτιση κατά Pearson επιπέδων AUC-Trough στις 12h

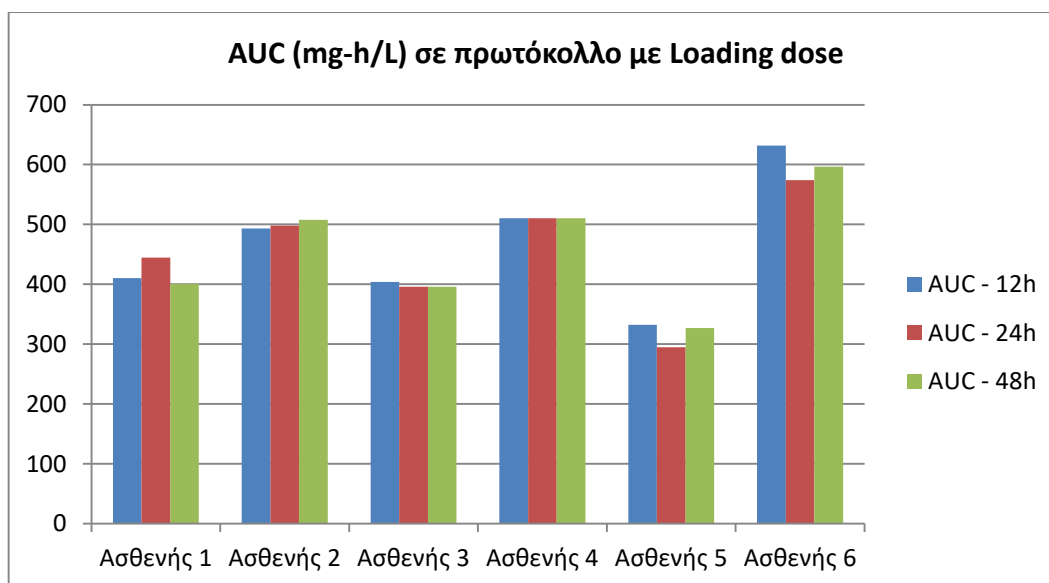


Διάγραμμα 8: Συσχέτιση κατά Pearson επιπέδων AUC-Trough στις 24h

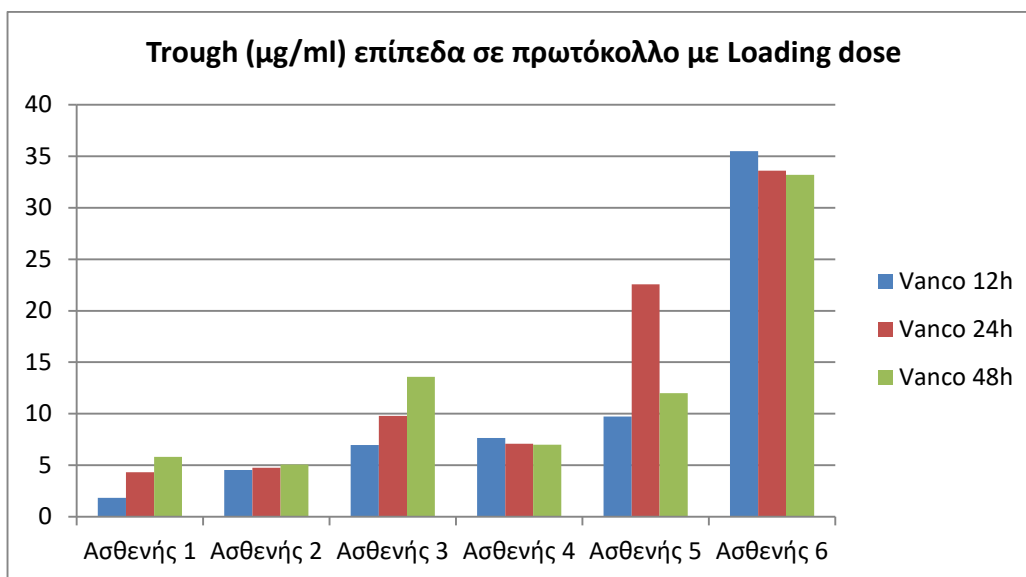


Διάγραμμα 9: Συσχέτιση κατά Pearson επιπέδων AUC-Trough στις 48h

Αναφορικά με τις δύο ομάδες ελέγχου, στην ομάδα που έλαβε Loading dose η πλειοψηφία των ασθενών κατάφερε να επιτύχει θεραπευτικά επίπεδα με βάσει τον τύπο υπολογισμού AUC/MIC συγκριτικά με τα επίπεδα trough που μετρήθηκαν στους ίδιους. Επίσης, ανάλογα υψηλότερα επίπεδα trough στις 24ώρες είχαν οι ασθενείς που έλαβαν Loading dose συγκριτικά με αυτούς που δεν έλαβαν (median 8,4 vs 6) και τα διατήρησαν εξίσου υψηλά στις 48ώρες (median 9,5 vs 5,2). Παρακάτω φαίνονται τα σχετικά διαγράμματα (Διαγράμματα 10 και 11):

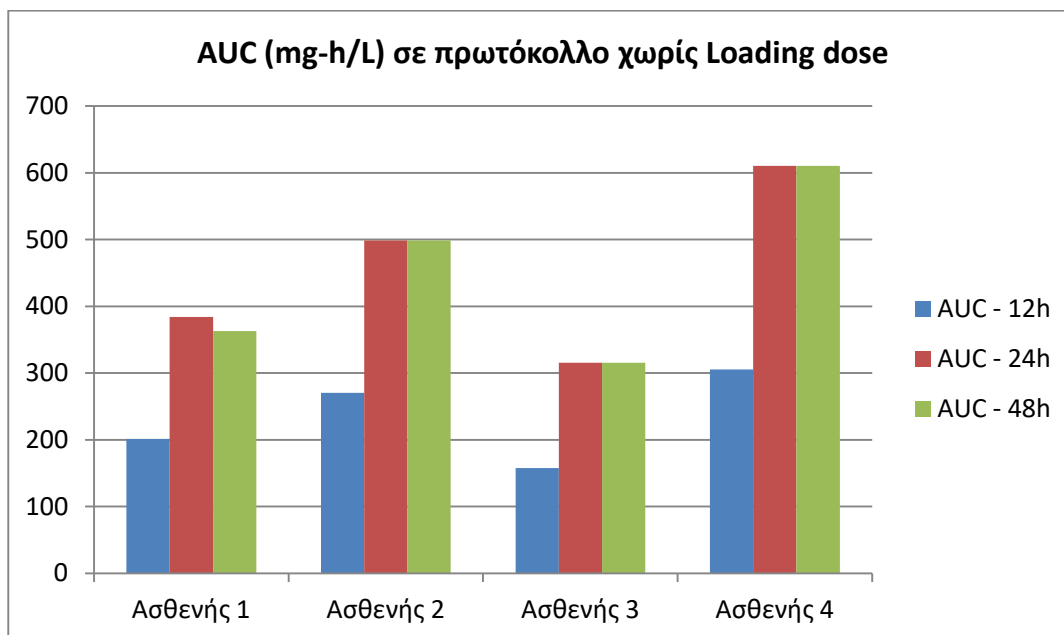


Διάγραμμα 10: Επίπεδα AUC με LD ανά ασθενή για τα διάφορα χρονικά διαστήματα παρατήρησης

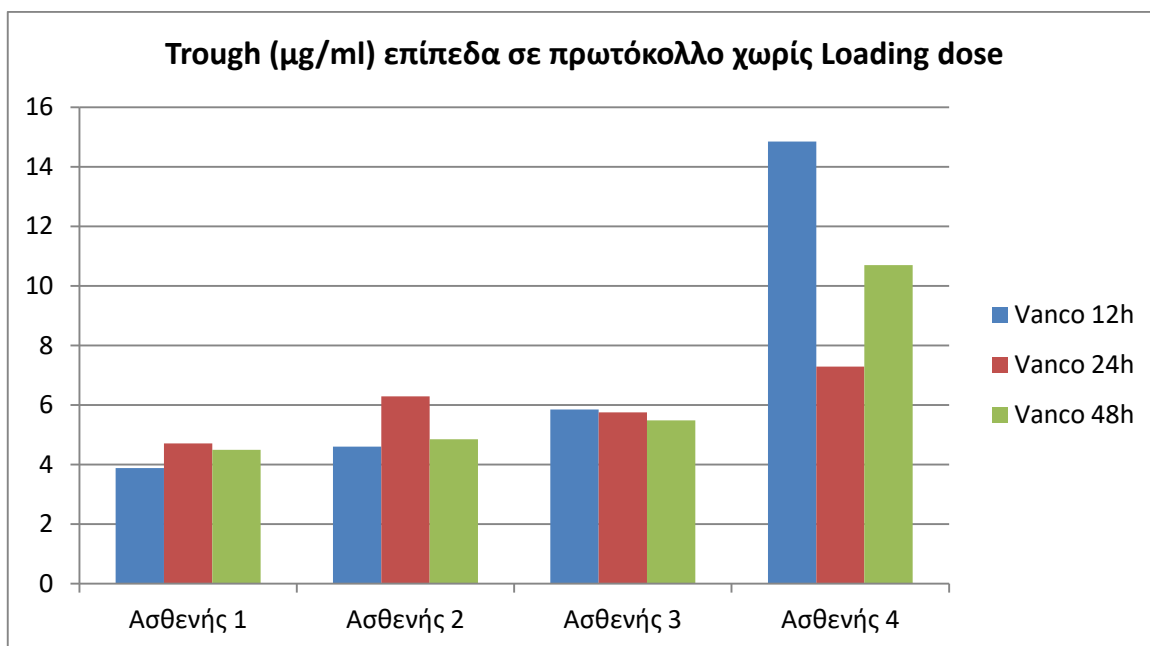


Διάγραμμα 11: Επίπεδα Trough με LD ανά ασθενή για τα διάφορα χρονικά διαστήματα παρατήρησης

Αντίστοιχα για την ομάδα που δεν έλαβε Loading Dose, όπως φαίνεται στα Διαγράμματα 12 και 13, μόλις οι μισοί (2/4) είχαν θεραπευτικά επίπεδα AUC/MIC: 400-600 (για MIC≤1), ενώ και τα επίπεδα trough που μετρήθηκαν ήταν στους 3 από τους 4 ασθενείς σε υποθεραπευτικό εύρος ≤ 10µg/ml με βάση τα προτεινόμενα από τη βιβλιογραφία όρια 10-20µg/ml [2, 3].

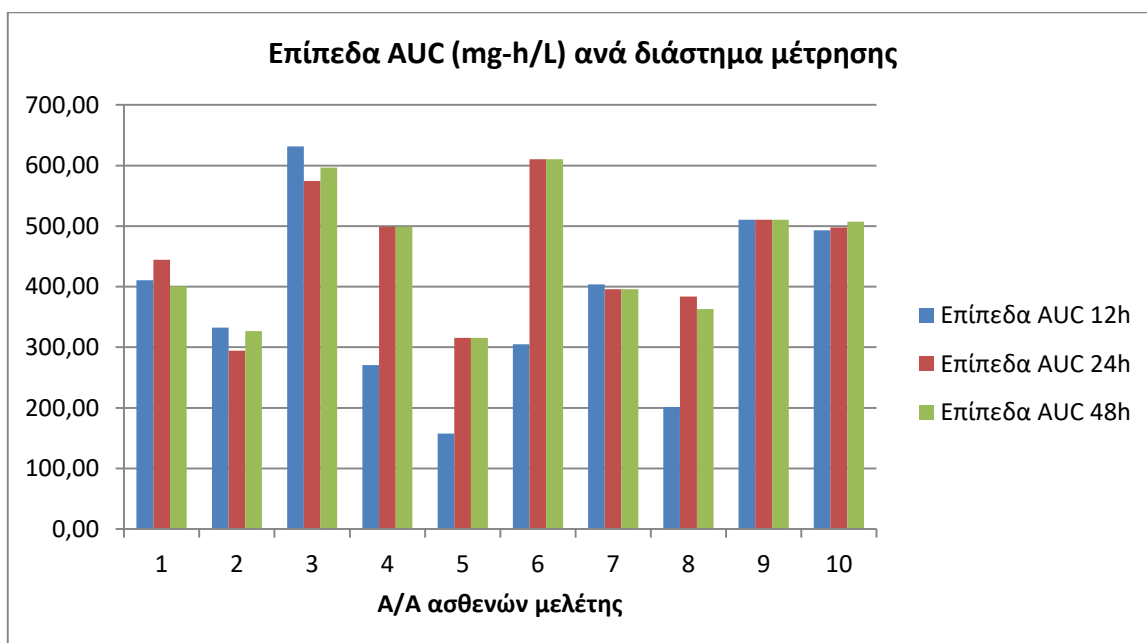


Διάγραμμα 12: Επίπεδα AUC χωρίς LD ανά ασθενή για τα διάφορα χρονικά διαστήματα παρατήρησης

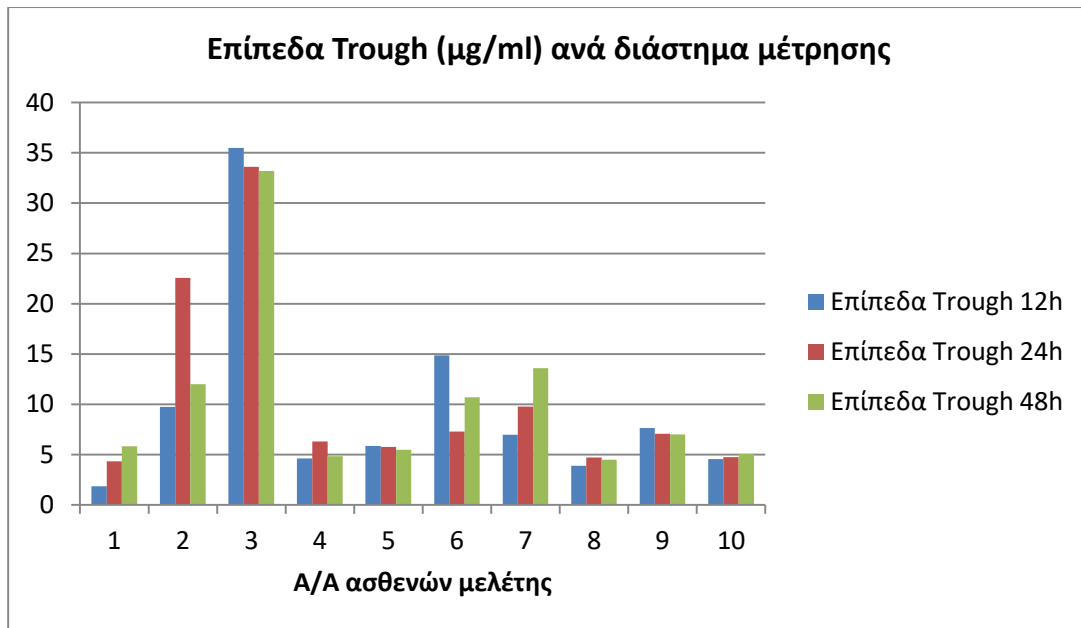


Διάγραμμα 13: Επίπεδα Trough χωρίς LD ανά ασθενή για τα διάφορα χρονικά διαστήματα παρατήρησης

Στα Διαγράμματα 14 και 15 φαίνονται συνολικά τα επίπεδα AUC/MIC ($\text{MIC} \leq 1$) και Trough αντίστοιχα και για τις τρεις δεδομένες χρονικές περιόδους για κάθε ασθενή.



Διάγραμμα 14: Συγκεντρωτική απεικόνιση επιπέδων AUC/MIC ανά ασθενή για τα διάφορα χρονικά διαστήματα παρατήρησης



Διάγραμμα 15: Συγκεντρωτική απεικόνιση επιπέδων Trough ανά ασθενή για τα διάφορα χρονικά διαστήματα παρατήρησης

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη προσπάθεια αποτύπωσης της φαρμακοκινητικής-φαρμακοδυναμικής της βανκομυκίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς της ΜΕΘ για τα ελληνικά δεδομένα.

Είναι γνωστό ότι οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς παρουσιάζουν μοναδικές φαρμακοκινητικές παραμέτρους και ιδιότητες. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι ο όγκος κατανομής της βανκομυκίνης V_d αυξάνεται καθώς και η κάθαρση της βανκομυκίνης μπορεί να επηρεαστεί στα βαρέως πάσχοντα παιδιά [36].

Όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα της αναδρομικής μελέτης, η πλειονότητα των παιδιατρικών ασθενών της ΜΕΘ παρά τις συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις (40-60mg/kg/24h) βανκομυκίνης σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες [2, 3] δεν κατόρθωσε να επιτύχει θεραπευτικά επίπεδα trough 10-20μg/ml για πιθανές λοιμώξεις από *Staphylococcus Aureus* με $MIC \leq 1$. Αυτό έρχεται σε ομοφωνία με γνωστή βιβλιογραφία στην οποία αναφέρεται ότι μόλις 40-50% των παιδιατρικών ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία που λαμβάνουν ενδοφλεβίως βανκομυκίνη, πετυχαίνουν επίπεδα trough C_{min} : 15-20μg/ml [19, 37].

Επιπλέον, η γνώση αυτή ενδεχομένως αποτέλεσε την αιτία μη συστηματικής παρακολούθησης των θεραπευτικών επιπέδων trough (TDM) τα παλαιότερα έτη της αναδρομικής μελέτης, απουσίας δειγμάτων επιπέδων βανκομυκίνης σε πολλούς από τους ασθενείς, ενώ η πλειοψηφία των διαθέσιμων τιμών trough αφορούσε μετρήσεις μετά την πάροδο 72 ωρών από την έναρξη της θεραπείας με βανκομυκίνη. Αντίθετα, χρησιμοποιώντας τον μαθηματικό τύπο των Le et al, προς υπολογισμό των αντίστοιχων τιμών του λόγου AUC/MIC, η πλειοψηφία των ασθενών εξασφάλιζε θεραπευτικά επίπεδα $AUC/MIC \geq 400$ για υποθετική $MIC \leq 1$. Αναφέρουμε υποθετική $MIC \leq 1$ διότι οι ασθενείς που νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ Παιδών, ελάμβαναν ήδη αντιβιοτική θεραπεία από πρόσφατη νοσηλεία τους σε άλλο τμήμα πριν την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ και αυτός ενδεχομένως να αποτελεί τον λόγο που δεν ανιχνεύτηκαν θετικές για Gram (+) μικρόβια αιμοκαλλιέργειες. Συγκεκριμένα, στους 80 ασθενείς που μελετήθηκαν στο αναδρομικό σκέλος, οι 8 (10%) είχαν θετική για Gram (+) αιμοκαλλιέργεια. Ωστόσο, μόνο στον έναν από αυτούς αξιολογείται ως λοίμωξη καθώς επρόκειτο για σήψη από *Staphylococcus Aureus*, που απομονώθηκε σε πολλαπλές, συναπτές αιμοκαλλιέργειες με χρόνο θετικοποίησης (TTP, Time To Positivity) < 12 ώρες με κλινικο-εργαστηριακή επιβεβαίωση λοίμωξης. Ακόμα και σε αυτή την περίπτωση, ο λόγος AUC/MIC ήταν > 400 καθώς η $MIC = 0.5$, ενώ τα αντίστοιχα επίπεδα trough ήταν υποθεραπευτικά-μη ανιχνεύσιμα (< 5 μg/ml). Στις υπόλοιπες 7 περιπτώσεις θετικών αιμοκαλλιεργειών, επρόκειτο για επιμολύνσεις καθώς είτε αφορούσαν CoNS και δεν υπήρχαν θετικές επαναληπτικές αιμοκαλλιέργειες, είτε δεν υπήρχε σχετική κλινικο-εργαστηριακή ένδειξη λοίμωξης.

Συνολικά δεν φάνηκε να υπάρχει ισχυρή θετική συσχέτιση (Pearson correlation index<0.5) μεταξύ των μετρούμενων trough επιπέδων και του υπολογιζόμενου λόγου AUC/MIC σε όλες τις χρονικές στιγμές από την έναρξη της θεραπείας με τη βανκομυκίνη. Το εύρημα αυτό έρχεται σε συμφωνία με αρκετές δημοσιεύσεις μελετών στις οποίες δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ επιπέδων trough και AUC/MIC [10, 38, 39].

Με βάση τις φαρμακοκινητικές ιδιαιτερότητες των βαρέως πασχόντων παιδιατρικών ασθενών στη ΜΕΘ, αλλά και τη φαρμακοκινητική – φαρμακοδυναμική συμπεριφορά της βανκομυκίνης με τον εκ φύσεως σχετικά μεγάλο όγκο κατανομής, σχεδιάστηκε το πρωτόκολλο της προδρομικής μελέτης προκειμένου να εξεταστεί αν με την χορήγηση δόσης φόρτισης Loading Dose επιτυγχάνονται καλύτερα θεραπευτικά επίπεδα.

Λαμβάνοντας υπόψη το μικρό μέγεθος του δείγματος, ένα συμπέρασμα που αρχίζει να διαμορφώνεται είναι ότι οι βαρέως πάσχοντες παιδιατρικοί ασθενείς της ΜΕΘ με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βάσει τιμής CLCr 1^{ου} 24ωρου) που έλαβαν Loading Dose πετυχαίνουν ταχύτερα θεραπευτικά επίπεδα AUC. Συγκεκριμένα, ήδη από το πρώτο 12ωρο διαφαίνεται ότι οι ασθενείς που έλαβαν Loading dose είχαν θεραπευτικά επίπεδα AUC/MIC \geq 400 σε αντίθεση με αυτούς που δεν έλαβαν (median 451 vs 236). Παρότι τα δύο θεραπευτικά σχήματα διαφέρουν στις πρώτες 12ώρες, ωστόσο και τα δύο πετυχαίνουν θεραπευτικά επίπεδα AUC/MIC στις 24ωρες. Το εύρημα αυτό εξυπηρετεί δύο σημαντικές αρχές: άμεσο θεραπευτικό αποτέλεσμα από τις πρώτες ώρες χορήγησης της βανκομυκίνης και περιορισμός ανάπτυξης αντοχής του μικροβίου. Επίσης ανάλογα υψηλότερα επίπεδα trough στις 24ώρες είχαν οι ασθενείς που έλαβαν Loading dose συγκριτικά με αυτούς που δεν έλαβαν (median 8,4 vs 6) και τα διατήρησαν εξίσου υψηλά στις 48ώρες (median 9,5 vs 5,2). Παρόλα αυτά, τα επίπεδα trough κυμάνθηκαν σε υποθεραπευτικά όρια <10 μ g/ml, γεγονός που έρχεται σε ομοφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία ότι η συνήθης ημερήσια δοσολογία των 60mg/kg/24h δεν εξασφαλίζει επίπεδα trough 10-20 μ g/ml στους παιδιατρικούς ασθενείς [37, 40]. Ανάλογα αποτελέσματα βρήκαν σε μελέτη τους οι Bartlett et al που εξέτασαν την επίδραση χορήγησης Loading Dose βανκομυκίνης και τα προκύπτοντα επίπεδα trough σε παιδιατρικούς ασθενείς και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση LD βανκομυκίνης συνέβαλε σε υψηλότερα αρχικά επίπεδα trough συγκριτικά με τα συνήθη καθιερωμένα δοσολογικά σχήματα που οδήγησαν σε επίπεδα <10 μ g/ml [41, 42].

Στην παρούσα μελέτη, υπερθεραπευτικά επίπεδα (trough 22,5 και 33,6) σημειώθηκαν σε 2 από τους 10 ασθενείς, οι οποίοι ανήκαν στην ομάδα που έλαβε Loading Dose και ήταν θήλαα. Η πρώτη περίπτωση αφορούσε ελλιποβαρές νήπιο με διάγνωση εισόδου σήψη – μετεγχειρητική παρακολούθηση με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και σημαντική υποαλβουμιναιμία (alb=2,5). Η δεύτερη περίπτωση αφορούσε έφηβο με Status Epilepticus, ήπια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (CCr στα κατώτερα

φυσιολογικά για ηλικία, Cr=1mg/dl) και σημαντική υποαλβουμιναιμία (alb=2,7). Και στις δυο περιπτώσεις η υποαλβουμιναιμία καθώς και η επιθετική θεραπεία με υγρά λόγω σήψης στην 1^η περίπτωση και η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία στη 2^η, θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν τα παροδικά υψηλά επίπεδα trough που μετρήθηκαν. Από όσο γνωρίζουμε, μια τέτοια συσχέτιση δεν έχει περιγραφεί μέχρι σήμερα στη βιβλιογραφία για τη βανκομυκίνη. Και στις δυο περιπτώσεις δεν τεκμηριώθηκε νεφροτοξικότητα βάσει των κριτηρίων RIF (Risk Injury Failure) /AKIN (Acute Kidney Injury Network (βλ. Πίνακας 4).

Ανάλογα αποτελέσματα με την παρούσα μελέτη, αναφέρουν και οι Demirjian και συνεργάτες [14]. Συγκεκριμένα, στην τυχαίοποιημένη μελέτη (RCT) τους συμπεριέλαβαν 40 συνολικά παιδιατρικούς ασθενείς από τους οποίους οι 19 έλαβαν δόση φόρτισης με βανκομυκίνη και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η δόση φόρτισης με 30mg/kg δεν οδήγησε σε πρώιμη επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων trough. Τα δεδομένα τους επιβεβαίωσαν επίσης ότι το σύνθητες δοσολογικό σχήμα δεν αρκεί για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου trough στην πλειοψηφία των παιδιών. Παρά τα χαμηλά όμως επίπεδα trough, ο μέσος λόγος AUC₂₄/MIC ήταν μεγαλύτερος από 400, υποδεικνύοντας ότι η ημερήσια δόση 60mg/kg/24h δύναται να εξασφαλίσει τους απαραίτητους θεραπευτικούς στόχους, εύρημα που δημιουργεί ερωτηματικά σχετικά με την καταλληλότητα χρήσης του στόχου των trough επιπέδων στα παιδιά [14].

Στην παρούσα μελέτη, όπως και σε αυτή των Demirjian et al [14], παρότι η δόση φόρτισης (LD) με 30mg/kg αντιπροσωπεύει μια αύξηση κατά 50% της αρχικής δόσης βανκομυκίνης, τα αποτελέσματα δε συμφωνούν με αυτά των μελετών σε ενήλικες που αναφέρουν ότι η χορήγηση δόσης φόρτισης (LD) 25-30mg/kg σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς εξασφαλίζει την πρώιμη επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων trough [3, 43, 44, 45].

Η μελέτη αυτή αποτελεί πρωτοποριακή εργασία καθώς είναι η πρώτη μελέτη φαρμακοκινητικής – φαρμακοδυναμικής της βανκομυκίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς της ΜΕΘ για τα ελληνικά δεδομένα και συνιστά το έναυσμα για την εφαρμογή εξατομικευμένου PK μοντέλου και εξατομικευμένης δόσης για κάθε νοσηλευόμενο παιδιατρικό ασθενή της ΜΕΘ. Επίσης, τα δεδομένα της μελέτης προκύπτουν από πραγματικούς ασθενείς και όχι πληθυσμιακά μοντέλα προσομοίωσης όπως συμβαίνει με τις περισσότερες σχετικές με το θέμα δημοσιευμένες μελέτες. Τα αποτελέσματα τόσο της αναδρομικής όσο και προδρομικής μελέτης επιβεβαίωσαν το αρχικό ερώτημα της εργασίας σχετικά με τη μεγάλη μεταβλητότητα και ποικιλομορφία της φαρμακοκινητικής της βανκομυκίνης στους παιδιατρικούς ασθενείς και συνακόλουθα της αναγκαιότητας εφαρμογής εξατομικευμένου δοσολογικού σχήματος.

Η τυχαιοποίηση των ασθενών του προδρομικού σκέλους της μελέτης (RCT) αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα για τη συγκριτική εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της δεδομένης θεραπευτικής παρέμβασης, εν προκειμένω της χορήγησης δόσης φόρτισης βανκομυκίνης.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ένας σημαντικός περιορισμός της μελέτης είναι ο μικρός αριθμός ασθενών που συμμετείχαν στο προδρομικό σκέλος της μελέτης και οφείλεται στον περιορισμένο χρόνο διεξαγωγής της.

Αναφορικά με την αναδρομική μελέτη λόγω απουσίας καταγραφής τιμών ύψους των νοσηλευόμενων ασθενών προς υπολογισμό eGFR, δεν ήταν εφικτή η διερεύνηση πιθανής νεφροτοξικότητας της βανκομυκίνης. Επίσης, η αναδρομική μελέτη δεν υπεισήλθε σε έλεγχο πιθανής συσχέτισης επιπέδων βανκομυκίνης και παχυσαρκίας – υποθρεψίας λόγω αδυναμίας υπολογισμού του δείκτη μάζας σώματος (BMI). Οι προαναφερθείσες δυσκολίες δεν υφίσταντο στο προδρομικό σκέλος καθώς υπήρχε ενδεδειγμένη καταγραφή των αντίστοιχων δεδομένων για κάθε ασθενή που συμμετείχε στο πρωτόκολλο. Επιπλέον, σχετικά με το θεραπευτικό αποτέλεσμα και τις θετικές για σταφυλόκοκκο αιμοκαλλιέργειες, λόγω του περιορισμένου αριθμού των επιβεβαιωμένων λοιμώξεων με σταφυλόκοκκο δεν ήταν δυνατή η εξαγωγή συμπεράσματος καθώς δεν υπήρχαν τιμές MIC για τον ακριβή υπολογισμό του κλάσματος AUC/MIC για τις περιπτώσεις αυτές. Για αυτό το λόγο θεωρήθηκε υποθετική τιμή $MIC \leq 1$ που αφορά τα πλέον συνηθισμένα στελέχη σταφυλοκόκκου που απομονώνονται στο νοσοκομείο μας. Παρόλα αυτά, η πρόκληση είναι να επιτευχθούν όσο το δυνατό γρηγορότερα τα θεραπευτικά επίπεδα και σπάνια υπάρχει διαθέσιμη τιμή MIC εντός 72 ωρών από την έναρξη της αντιβιοτικής αγωγής.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗΣ – ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Η παρούσα έρευνα θα συνεχιστεί περιλαμβάνοντας μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, ενώ ήδη αποτελεί το έναυσμα και το θεμέλιο λίθο εφαρμογής εξατομικευμένου δοσολογικού σχήματος βανκομυκίνης αφού υπάρχει διαθέσιμο θεραπευτικό πρωτόκολλο. Επίσης αναδεικνύεται και τονίζεται η ανάγκη χρήσης λογισμικού ανάλυσης φαρμακοκινητικού μοντέλου (pharmacokinetic modeling software) για κάθε ασθενή, ως είθισται σε πολλά νοσοκομεία παγκοσμίως αντί των επιπέδων trough ο στόχος των οποίων μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερες από τις απαραίτητες τιμές AUC, αυξάνοντας τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας.

Επιπλέον, στο μεγαλύτερο δείγμα ασθενών της προδρομικής μελέτης, η οποία και θα συνεχιστεί, θα είναι εφικτό να εφαρμοστούν και άλλοι εξατομικευμένοι μαθηματικοί τύποι – φαρμακοκινητικά μοντέλα υπολογισμού της δόσης για κάθε ασθενή καθώς και να μελετηθούν διάφορα δοσολογικά σχήματα και τρόποι χορήγησης της βανκομυκίνης, όπως για παράδειγμα να συγκριθούν τρεις τυχαιοποιημένες ομάδες: α) σύνηθες ανά διαστήματα δοσολογικό σχήμα 60mg/kg/24h, β) χορήγηση δόσης φόρτισης επιπλέον του συνήθους σχήματος και γ) συνεχής 24ωρη έγχυση.

Η αναλυτική καταγραφή χαρακτηριστικών και δεδομένων για κάθε ασθενή, η οποία περιλαμβάνει το ήδη σχεδιασμένο πρωτόκολλο, θα συμβάλλει στη μελέτη συσχέτισης των επιπέδων βανκομυκίνης και αλβουμίνης δεδομένης της πρωτεϊνοσυνδετικής ικανότητας της βανκομυκίνης καθώς και συσχέτισης μεταξύ βανκομυκίνης και νεφροτοξικότητας δεδομένης της παρακολούθησης και καταγραφής της νεφρικής λειτουργίας με υπολογισμό της CLCr για κάθε ασθενή.

Καθώς τα περισσότερα δεδομένα σχετικά με τα θεραπευτικά επίπεδα και τη PK-PD της βανκομυκίνης προέρχονται από μελέτες ενηλίκων, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης μπορούν να συμβάλλουν στο σχεδιασμό μεγαλύτερων, πολυκεντρικών προοπτικών μελετών για τη χρήση νέων PK μοντέλων και Bayesian προσεγγίσεων – υπολογισμών. Συνακόλουθα, η επίτευξη του βέλτιστου εξατομικευμένου για κάθε παιδιατρικό ασθενή δοσολογικού σχήματος θα εξασφαλίσει τη βέλτιστη δυνατή χρήση ενός παλαιού αντιβιοτικού με ένα καλύτερο αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα σε περιβάλλον ΜΕΘ, ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο τοξικότητας για τον ευάλωτο παιδιατρικό πληθυσμό.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη μας, δεν προέκυψε γραμμική συσχέτιση μεταξύ μετρούμενων επιπέδων trough και λόγου AUC/MIC. Η επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων trough με τα συνήθη δοσολογικά σχήματα στους παιδιατρικούς ασθενείς της ΜΕΘ είναι δύσκολη. Ωστόσο, η χορήγηση βανκομυκίνης με αρχική δόση φόρτισης (LD) μπορεί να οδηγήσει σε άμεση επίτευξη θεραπευτικού λόγου AUC/MIC που αποτελεί τον πλέον ρεαλιστικό θεραπευτικό στόχο και στους παιδιατρικούς ασθενείς. Η μεγάλη ποικιλομορφία της φαρμακοκινητικής της βανκομυκίνης επιβάλλει την εφαρμογή εξατομικευμένου για κάθε παιδιατρικό ασθενή δοσολογικού μοντέλου με στόχο το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα, ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο τοξικότητας του φαρμάκου αλλά και ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής.

Βιβλιογραφία

1. Levine DP. Vancomycin: A History. *Clin Infect Dis*. 2006 Jan 1;42 Suppl 1:S5-12. doi: 10.1086/491709.
2. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 1;52(3):e18-55. doi: 10.1093/cid/ciq146.
3. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2009 Jan 1;66(1):82-98. doi: 10.2146/ajhp080434.
4. Alvarez R, Lopez Cortes L.E, Molina J, Cisneros J.M and Pachon J. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2016 May; 60(5):2601–2609. doi: 10.1128/AAC.03147-14.
5. Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων. Βανκομυκίνη. Διαθέσιμο <https://www.galinos.gr>
6. Patel S, Bernice F. Vancomycin. [Updated 2018 Nov 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459263>
7. Finch NA, Zasowski EJ, Murray KP, Mynatt RP, Zhao JJ, Yost R, et al. The impact of vancomycin area under the concentration – time curve-guided dosing on vancomycin – associated nephrotoxicity: a quasi-experiment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Nov 22;61(12). doi: 10.1128/AAC.01293-17.
8. Zasowski EJ, Murray KP, Trinh TD, Finch NA, Pogue JM, Mynatt R, et al. Identification of vancomycin exposure toxicity thresholds in hospitalized patients receiving intravenous vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Jan;62(1). doi: 10.1128/AAC.01684-17.
9. Sheiner LB, Beal SL. Bayesian individualization of pharmacokinetics: simple implementation and comparison with non-Bayesian methods. *J Pharm Sci*. 1982 Dec;71(12):1344-8.
10. Neely MN, Youn G, Jones B, Jelliffe RW, Drusano GL, Rodvold KA, et al. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrob. Agents Chemother*. 2014 Jan; 58(1): 309–316. doi: 10.1128/AAC.01653-13.
11. Nunn MO, Corallo CE, Aubron C, Poole S, Dooley MJ, Cheng AC. Vancomycin dosing: assessment of time to therapeutic concentration and predictive accuracy of pharmacokinetic modeling software. *Ann Pharmacother*. 2011 Jun;45(6):757-763. doi: 10.1345/aph.1P634.

12. Hoang J, Dersch-Mills D, Bresee L, Kraft T, Vanderkooi OG. Achieving Therapeutic Vancomycin Levels in Pediatric Patients. *Can J Hosp Pharm.* 2014 Nov;67(6):416-422.
13. Hwang D, Chiu NC, Chang L, Peng CC, Huang DT, Huang FY, et al. Vancomycin dosing and target attainment in children. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2017 Aug;50(4):494-499. doi: 10.1016/j.jmii.2015.08.027.
14. Demirjian A, Finkelstein Y, Nava-Ocampo A, Arnold A, Jones S, Mouteaux M, et al. A randomized controlled trial of a vancomycin loading dose in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013 Nov;32(11):1217-1223. doi: 10.1097/INF.0b013e3182a26774.
15. Durham SH, Simmons ML, Mulherin DW, Foland JA. An evaluation of vancomycin dosing for complicated infections in pediatric patients. *Hosp. Pediatr.* 2015 May;5(5):276-281. doi: 10.1542/hpeds.2014-0081.
16. Abdel Hadi O, Al Omar S, Nazer LH, Mubarak S, Le J. Vancomycin pharmacokinetics and predicted dosage requirements in pediatric cancer patients. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2016 Jun;22(3):448-53. doi: 10.1177/1078155215591386.
17. Le J, Bradley JS, Murray W, Romanowski GL, Tran TT, Nguyen N, et al. Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Apr;32(4):e155-63. doi: 10.1097/INF.0b013e318286378e.
18. Eiland LS, English TM, Eiland EH 3rd. Assessment of vancomycin dosing and subsequent serum concentrations in pediatric patients. *Ann Pharmacother.* 2011 May;45(5):582-589. doi: 10.1345/aph.1P588.
19. Goutelle S, Neely M, Bleyzac N. Comment: assessment of vancomycin dosing and subsequent serum concentrations in pediatric patients. *Ann. Pharmacother.* 2011 Sep;45(9):1171-2. doi: 10.1345/aph.1P588a.
20. Frymoyer A, Guglielmo BJ, Hersh AL. Desired vancomycin trough serum concentration for treating invasive methicillin-resistant staphylococcal infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013 Oct;32(10):1077-9, doi: 10.1097/INF.0b013e318299f75c.
21. Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Vancomycin: a review of population pharmacokinetic analyses. *Clin Pharmacokinet.* 2012;51:1-13. doi:10.2165/11596390-000000000-00000.
22. Zhao W, Kagouelidou F, Biran V, Zhang D, Allegaert K, Capparelli EV, et al. External evaluation of population pharmacokinetic models of vancomycin in neonates: the transferability of published models to different clinical settings. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013;75:1068-1080.
23. Zhao W, Zhang D, Fakhoury M, Duquesne F, Storme T, Baruchel A, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of vancomycin in children with malignant hematological disease. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014 Jun;58(6):3191-9. doi:10.1128/AAC.02564-13.

24. Hoog M, Mouton JW, van den Anker JN. Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates. *Clin. Pharmacokinet.* 2004;43(7):417-40.
25. Emoto C, Johnson TN, McPhail BT, Vinks AA, Fukuda T. Using a Vancomycin PBPK Model in Special Populations to Elucidate Case-Based Clinical PK Observations. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2018 Apr;7(4): 237–250. doi:10.1002/psp4.12279.
26. Alvarez O, Plaza-Plaza JC, Ramirez M, Peralta A, Amador CA, Amador A. Pharmacokinetic Assessment of Vancomycin Loading Dose in Critically Ill Patients. 2017 Jul 25;61(8). doi: 10.1128/AAC.00280-17.
27. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009 Mar;37(3):840-51. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181961bff.
28. Reardon J, Lau TT, Ensom MH. Vancomycin loading doses: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2015 May;49(5):557-65. doi: 10.1177/1060028015571163.
29. Hadeel Al-Kofide, Iman Zaghloul and Lamy Al-Naim. Pharmacokinetics of vancomycin in adult cancer patients. *J Oncol Pharm Pract* 2010 16(4): 245-50. doi:10.1177/1078155209355847.
30. da Silva D, Seixas GTF, de Araujo OR, Arduini RG, de Moraes FA, Petrilli AS. Vancomycin serum concentrations in pediatric oncologic/hematologic intensive care patients. *Braz j infect dis.* 2012 Aug;16(4):361–365.
31. Kishk O, Lardieri AB, Heil EL, Morgan JA. Vancomycin AUC/MIC and Corresponding Troughs in a Pediatric Population. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2017 Jan-Feb;22(1):41-47. doi: 10.5863/1551-6776-22.1.41.
32. Le J, Ngu B, Bradley JS, Murray W, Nguyen A, Nguyen L. Vancomycin monitoring in children using Bayesian estimation. *Ther Drug Monit.* 2014 Aug;36(4):510-8. doi: 10.1097/FTD.0000000000000039.
33. Frymoyer A, Hersh AL, Coralic Z, Benet LZ, Joseph Guglielmo B. Prediction of vancomycin pharmacodynamics in children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a Monte Carlo simulation. *Clin Ther.* 2010 Mar; 32(3):534–42. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.03.005.
34. Hoegy D, Goutelle S, Garnier N, Renard C, Faure-Conte C, Bergeron C, et al. Continuous intravenous vancomycin in children with normal renal function hospitalized in hematology-oncology: prospective validation of a dosing regimen optimizing steady-state concentration. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2018;32:323-329. doi: 10.1111/fcp.12344.
35. Genuini M, Oualha M, Bouazza N, Moulin F, Treluyer JM, MD, Lesage F, et al. Achievement of Therapeutic Vancomycin Exposure With Continuous Infusion in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2018 Jun;19(6):e263-e269. doi: 10.1097/PCC.0000000000001474.

36. Thakkar N, Salerno S, Hornik CP, Gonzalez D. Clinical pharmacology studies in critically ill children. *Pharmaceut Res* [Internet]. 2016;1–18. doi:10.1007/s11095-016-2033-y.
37. Frymoyer A, Hersh AL, Benet LZ, Guglielmo BJ. Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 May;28(5):398-402. doi: 10.1097/INF.0b013e3181906e40.
38. Ploessl C, White C, Manasco K. Correlation of a Vancomycin Pharmacokinetic Model and Trough Serum Concentrations in Pediatric Patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Oct;34(10):e244-7. doi: 10.1097/INF.0000000000000817.
39. Bel Kamel A, Bourguignon L, Marcos M, Ducher M, Goutelle S. Is Trough Concentration of Vancomycin Predictive of the Area Under the Curve? A Clinical Study in Elderly Patients. *Ther Drug Monit*. 2017 Feb;39(1):83-87. doi: 10.1097/FTD.0000000000000359.
40. Gordon CL, Thompson C, Carapetis JR, Turnidge J, Kilburn C, Currie BJ. Trough concentrations of vancomycin: adult therapeutic targets are not appropriate for children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Dec;31(12):1269-71. doi: 10.1097/INF.0b013e31826a3eaf.
41. Bartlett AH, Brown-Alm D, Landon E, Brielmaier BD, Bhagat PH. Vancomycin Loading Dose in Pediatric Patients Receiving Intermittent Vancomycin Dosing. Session: Antimicrobial Use in Children. 2013 Oct 3;San Francisco, ID Week 2013.
42. Bhagat PH, Bartlett AH. Evaluation of Vancomycin Loading Dose in Pediatric Patients. Session:44. Pediatric Antimicrobial Stewardship. 2014 Oct 4; ID Week 2014.
43. Truong J, Levkovich BJ, Padiglione AA. Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels. *Intern Med J*. 2012 Jan;42(1):23-9. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02459.x.
44. Wang JT, Fang CT, Chen YC, Chang SC. Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2001 Feb;47(2):246.
45. Mohammedi I, Descloux E, Argaud L, Le Scanff J, Robert D. Loading dose of vancomycin in critically ill patients: 15 mg/kg is a better choice than 500 mg. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Mar;27(3):259-62.