
Rezumatul tezei de doctorat

Optimizarea schemelor de administrare ale antibioticelor pe baza criteriilor farmacocinetice la pacientul critic

Student Doctorand: **Ligia Ancuța SECARĂ (HUI)**

Coordonator științific: **Prof. Dr. Laurian VLASE**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE.....	1
STADIUL ACTUAL AL ACUNOȘTERII	3
1.Informații generale.....	5
2.Perfuzia continuă cu linezolid versus perfuzia intermitentă.....	9
2.1.Articole din literatura de specialitate care studiază infuzia continuă cu linezolid	9
2.2.Aspecte farmacocinetice (PK)	15
2.3.Rezultate. Efecte secundare și aspecte clinice.	19
2.4.Provocări întâmpinate cu perfuzia intravenoasă continuă	22
2.5.Concluzii	23
3.Monitorizareaterapeutică a medicamentelor pentru vancomicină	25
3.1.Perfuzia continuă de vancomicină	27
CONTRIBUȚIE PERSONALĂ.....	29
4.Scop și obiective	31
5. Studiul 1. Perfuzie continuă versus intermitentă de linezolid. Un studiu farmacocinetic.....	33
5.1.Introducere.....	33
5.2.Obiective	33
5.3.Materiale și metoda.....	34
5.4.Rezultate.....	39
5.5.Discuții.....	54
5.6.Concluzii	57
6. Studiul 2. Perfuzie continuă versus intermitentă de linezolid. Un studiu de siguranță și eficacitate	59
6.1.Introducere.....	59
6.2.Obiective.....	59

6.3. Materiale și metodă	60
6.4. Rezultate	62
6.5. Discuții	75
6.6. Concluzii	78
7. Studiul 3. Determinarea concentrației serice pentru vancomicină ca standard de îngrijire într-un spital din România.....	79
7.1. Introducere	79
7.2. Obiective	80
7.3. Materiale și metoda	80
7.4. Rezultate	83
7.5. Discuții	94
7.6. Concluzii	98
8. Concluzii generale	99
9. Originalitatea și contribuțiile inovatoare ale cercetării doctorale	101
REFERINȚE.....	103

Cuvinte cheie: linezolid, vancomicină, farmacocinetică, farmacodinamică, terapie intensivă, pacient critic, monitorizarea concentrațiilor terapeutice, perfuzie continuă, perfuzie intermitentă

Lista publicațiilor

Articole *publicate in extenso* ca si rezultat al cercetării doctorale

1. **Hui LA**, Bodolea C, Vlase L, Hiriscau EI, Popa A. Linezolid Administration to Critically Ill Patients: Intermittent or Continuous Infusion? A Systematic Literature Search and Review. *Antibiotics* (Basel) 2022; 11(4):436. doi: 10.3390/antibiotics11040436 *PubMed*. *ISI, Factor de Impact-4,3 (studiu conținut în capitolul 2 de la Stadiul Actual al Cunoașterii)*.
2. **Hui LA**, Bodolea C, Popa A, Vlase AM, Hirișcău EI, Vlase L. Linezolid Pharmacokinetics in Critically Ill Patients: Continuous Versus Intermittent Infusion.

Antibiotics 2024; 13(10):961. 10.3390/antibiotics13100961 *PubMed*. *ISI*, *Factor de Impact -4,3 (studiu conținut în Capitolul 5 de la Contribuții Personale-Studiul 1)*.

3. **Hui LA**, Bodolea C, Vlase, AM, Hirișcău EI, Bălan AM, Vlase, L, et al. Clinical pharmacist led therapeutic drug monitoring for vancomycin in a Romanian hospital. *Farmacia* 2025;73:867–75. *ISI*, *Impact factor - 1,6 (studiu conținut în Capitolul 7 de la Contribuții Personale- Studiul 3)*

INTRODUCERE

Rezistența microbiană este în continuă creștere, iar presiunea la nivel mondial asupra spitalelor a tulpinilor de *Stafilococcus spp.* și *Enterococcus spp.* cu gene de rezistență este monitorizată îndeaproape. Din acest motiv, se caută în permanență metode de limitare a acestei rezistențe. Acest lucru poate fi realizat și prin asigurarea atingerii concentrațiilor țintă la fiecare pacient tratat. În plus, având în vedere că s-a identificat un succes terapeutic mai mare cu un risc mai mic de reacții adverse prin utilizarea perfuziei prelungite sau continue la antibiotice dependente de timp, cum ar fi beta-lactamele și vancomicina, se caută în mod constant alți agenți antiinfecțioși noi care ar avea același tip de proprietăți și beneficii utilizând acest tip de perfuzie. Prin urmare, obiectivul acestei teze a fost de a investiga administrarea continuă de antibiotice injectabile la pacienții critici, precum și de a evalua performanța monitorizării terapeutice a medicamentelor (ajustarea dozei în funcție de concentrația plasmatică/serică determinată) într-un spital din România.

Acest obiectiv a fost atins prin determinarea farmacocineticii linezolidului administrat prin perfuzie continuă în comparație cu perfuzia intermitentă la pacienții critici. De asemenea, a fost evaluată eficacitatea și siguranța linezolidului administrat prin perfuzie continuă în comparație cu perfuzia intermitentă la pacienții critici.

Pentru a evalua performanța TDM la nivel de spital în România, au fost efectuate determinări ale concentrației serice de vancomicină la pacienții care necesită terapie intensivă și s-a determinat modul în care siguranța vancomicinei este influențată de ajustarea dozei pe baza concentrației serice.

Stadiul actual al cunoașterii a fost publicat sub forma unui review și meta-analize, fiind primul review la nivel mondial care a evaluat literatura de specialitate privind perfuzia continuă versus perfuzia intermitentă cu linezolid.

Primul și al treilea studiu au o valoare semnificativă și au fost publicate sub formă de articole. De asemenea, din aceste două studii, date parțiale au fost prezentate în cadrul Zilelor Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” din 2023 și, respectiv, 2024.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Pentru a preveni eșecul tratamentului și a menține sensibilitatea bacteriană, reducând în același timp riscul de efecte secundare, optimizarea dozei de antibiotice este esențială, în special la pacienții în stare critică.

Administrarea intermitentă (600 mg la fiecare 12 ore) de linezolid s-a dovedit a fi suboptimă în atingerea indicilor PK/PD la pacienții critici, ceea ce duce la riscul de eșec terapeutic și favorizează rezistența bacteriană, cu un impact mai mare la pacienții obezi, cu ARC și ECMO/CRRT. Cu toate acestea, aceste deficiențe pot fi depășite prin utilizarea perfuziei continue (doză de încărcare de 600 mg, apoi 1200 mg/24 ore ca doză de întreținere) de linezolid, principalii beneficiari fiind pacienții cu funcție renală conservată, cei cu ARC și cei cu obezitate. În plus, CI a linezolidului este și mai eficientă la CMI ridicate [34,37-39].

S-a constatat că pacienții cu insuficiență renală și/sau albumină serică scăzută au concentrații sanguine ridicate de medicament și că acumularea metabolitului primar al linezolidului poate duce la efecte adverse, inclusiv toxicitate hematologică. Pacienții supuși hemodializei au o probabilitate mai mare de a dezvolta complicații hematologice și metabolice, care sunt dependente de doză. În plus, s-a demonstrat că durata tratamentului care depășește 11-15 zile și $C_{min} > 8,2$ mg/L sunt asociate cu un risc crescut de trombocitopenie [54].

Vancomicina este un antibiotic cu un indice terapeutic îngust și un risc crescut de nefrotoxicitate, de aceea se recomandă ajustarea dozei de vancomicină utilizând TDM în locul clearance-ului de creatinină. Doza de încărcare pentru vancomicină (prima doză) nu trebuie ajustată la niciun pacient, indiferent de starea funcției renale, deoarece s-a demonstrat că aceasta nu crește riscul de insuficiență renală, ci crește șansa unui efect terapeutic bun (răspuns clinic). Dozele ulterioare, până la atingerea stării de echilibru, pot fi ajustate în funcție de clearance-ul creatininei, dar odată ce acesta este atins, este necesar să se determine concentrațiile sanguine și să se ajusteze dozele următoare utilizând aceste concentrații [6].

Ținta terapeutică este AUC/MIC de 400-600 mg/L*h. Când aceasta nu poate fi utilizată, ajustarea bazată pe C_{min} poate fi utilizată ca substitut, cu o țintă terapeutică de 10-20 mg/L. În cazul CI, ținta terapeutică pentru C_{ss} este de 20-25 mg/L. $AUC \geq 700$ mg/L*h, $C_{min} \geq 20$ mg/L și $C_{ss} > 25$ mg/L au fost asociate cu un risc crescut de reacții adverse, mai precis nefrotoxicitate [6].

CI este metoda recomandată de administrare în terapia intensivă datorită atingerii rapide a concentrației terapeutice și optimizării activității bactericide [47,48].

CONTRIBUȚII PERSONALE

Studiu 1

Titlu: Perfuzarea continuă versus intermitentă a linezolidului. Un studiu farmacocinetic

Obiective: În studiul de față, am comparat parametrii farmacocinetici ai linezolidului după administrarea sub formă de perfuzie intermitentă versus perfuzie continuă la pacienții în stare critică din unitatea de terapie intensivă.

Materiale si metodă

Acesta a fost un studiu prospectiv, deschis, unicentric, cu două brațe, realizat între iulie 2022 și martie 2023 la unitatea de terapie intensivă a Spitalului Municipal Universitar din Cluj-Napoca. S-a obținut consimțământul informat în scris de la participanți sau de la un membru al familiei.

În studiul de față, grupul CI a fost supus unei perfuzii intravenoase de 600 mg de linezolid (cu o viteză de 600 mg/oră) ca doză de încărcare, urmată de 1200 mg/zi prin perfuzie continuă (cu o viteză de 50 mg/oră). Al doilea grup a primit un regim de dozare de 600 mg de linezolid perfuzat în 1 sau 2 ore la fiecare 12 ore, cu o viteză de 300-600 mg/oră. Au fost apoi prelevate probe de sânge la intervale de timp prestabilite de la fiecare participant.

Pentru a determina concentrația de linezolid, s-a utilizat o metodă LC-MS, validată special pentru analiza serului înainte de studiul clinic, asigurând atât acuratețea, cât și precizia măsurătorilor concentrației medicamentului în această matrice.

Modelarea farmacocinetică utilizată în studiul nostru a utilizat atât modelele mono-compartimentale, cât și bi-compartimentale disponibile în Phoenix WinNonlin, versiunea 6.3 (Certara, Princeton, NJ, SUA). Un model bicompartimental s-a dovedit a fi cel mai potrivit și a fost selectat pentru analiza finală. Au fost obținuți și evaluați mai mulți parametri farmacocinetici.

Indicii PK/PD selectați pentru acest studiu au inclus $AUC_{24-48}/MIC > 80$ la MIC de 1, 2 și 4 $\mu\text{g/mL}$ și $T > MIC > 80\%$, cu obiectivul de a determina probabilitatea atingerii țintei (PTA).

Rezultate

Au fost analizate în total 396 de probe de sânge. Profilurile farmacocinetice din grupul CI după modulare demonstrează liniaritate în ceea ce privește concentrația, fără variații semnificative observate în timpul tratamentului, cu excepția momentului în care a fost administrată doza de încărcare.

Pentru grupul CI, $T > MIC > 80\%$ a fost atins pentru MIC de 1 și 2 $\mu\text{g/mL}$ în 100% din cazuri și în 93% din cazuri la MIC=4 $\mu\text{g/mL}$, în timp ce pentru grupul II, acest procent a fost de 93%, 73% și, respectiv, 67% la MIC de 1, 2 și, respectiv, 4. În ceea ce privește $AUC_{24-48}/MIC > 80$, PTA a fost atins în 100% din cazuri în grupul CI, comparativ cu 87% în grupul II pentru un MIC de 1 $\mu\text{g/mL}$. Pentru același parametru, PTA a fost atins în 64% din cazuri în grupul CI și în 60% din cazuri în grupul II pentru un MIC de 2 $\mu\text{g/mL}$. La o MIC de 4 $\mu\text{g/mL}$, PTA este chiar mai scăzută.

Au fost evaluate diferite covariate care ar putea influența concentrațiile serice de linezolid, indiferent de perfuzie. Au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere statistic în cazul mai multor parametri. Sexul influențează în mod semnificativ clearance-ul de distribuție ($p=0,018$), constanta de distribuție din compartimentul central în cel periferic ($p=0,025$), concentrația serică maximă ($p=0,024$) și volumul de distribuție al compartimentului periferic ($p=0,023$). Acest lucru este probabil atribuit raportului diferit dintre țesutul muscular și țesutul adipos între sexe. Această observație indică faptul că volumele compartimentelor centrale și periferice variază între bărbați și femei. În plus, vârsta are un impact asupra constantei de distribuție din compartimentul central hidrofil la cel periferic lipofil, dar nu este semnificativ din punct de vedere statistic ($p=0,097$), și asupra clearance-ului de distribuție, dar nu a depășit pragul de semnificație statistică ($p=0,084$).

Concluzii

Cele două metode de perfuzare pot fi utilizate în mod comparabil, dar utilizarea CI ca alternativă la II poate avea potențiale beneficii, inclusiv evitarea perioadelor de concentrații suboptimale și o variabilitate intraindividuală mai mică, ceea ce poate îmbunătăți profilurile de siguranță și rezultatele clinice. Având în vedere numărul relativ redus de studii efectuate până în prezent cu privire la perfuzarea continuă de linezolid, dar care sunt în creștere, rezultatele prezentului studiu pot fi de interes.

Studiu 2

Titlu: Perfuzarea continuă versus intermitentă a linezolidului. Un studiu de siguranță și eficacitate

Obiective: pentru a compara siguranța și eficacitatea perfuziei continue (CI) față de perfuzia intermitentă (II) cu linezolid la pacienții care necesită îngrijiri de terapie intensive.

Materiale si metodă

Acesta a fost un studiu prospectiv, deschis, unicentric, cu două brațe, realizat între iulie 2022 și martie 2023 la unitatea de terapie intensivă a Spitalului Municipal din Cluj-Napoca. Pentru a fi incluși în studiu, pacienții sau un membru al familiei au acordat consimțământul informat în scris. Datele privind siguranța hematologică și eficacitatea au fost colectate și comparate între pacienții care au primit CI respectiv II, utilizând aceeași doză zilnică de linezolid (1200 mg/zi).

Rezultate

Un total de 29 de pacienți au fost incluși în studiu. Primii 14 pacienți înrolați în studiu au fost repartizați în grupul CI, iar următorii 15 pacienți în grupul II. Terapia empirică a fost inițiată la 19 pacienți, în timp ce restul de 10 au primit terapie țintită pentru o infecție bacteriană cu bacterii gram-pozitive.

În ceea ce privește răspunsul terapeutic, în grupul CI, de la momentul inițial până la sfârșitul tratamentului, am observat o scădere statistic semnificativă a CRP ($p=0,038$). Această scădere nu a fost statistic semnificativă în grupul II ($p=0,132$). În ceea ce privește nivelurile leucocitelor, reducerea a fost semnificativă din punct de vedere statistic în grupul II ($p = 0,028$) și aproape semnificativă în grupul CI ($p = 0,057$). Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele două grupuri în ceea ce privește supraviețuirea la 30 de zile.

În ceea ce privește siguranța, în grupul CI, am obținut o scădere statistic semnificativă a valorilor de la momentul inițial până la momentul final pentru Hb ($p = 0,034$) și Ht ($p = 0,047$). În același grup, nu s-au observat diferențe statistice semnificative între valorile inițiale ale trombocitelor și cele de la sfârșitul monitorizării la 30 de zile de la inițierea terapiei ($p = 0,167$) în ansamblu sau stratificate pe subgrupuri de CrCl. În grupul II, a existat o diferență statistic semnificativă în scăderea de la momentul inițial până la momentul final pentru Hb ($p = 0,047$), RBC ($p = 0,049$), trombocite ($p = 0,006$) și trombocite la pacienții cu CrCl < 60 ml/min ($p = 0,023$). Ht a înregistrat o scădere aproape de semnificația statistică, cu $p = 0,059$.

Discuții

În ceea ce privește eficacitatea, tratamentul cu linezolid administrat în perfuzie continuă a redus semnificativ nivelurile de CRP, în timp ce perfuzia intermitentă nu a avut acest efect. Din câte știm, niciun alt studiu nu a raportat modificări ale nivelurilor de CRP. Dintre cei 29 de pacienți tratați cu linezolid, 19 au primit tratament empiric, doar unul dintre ei fiind purtător de bacterii gram pozitive, și anume VRE, care a răspuns bine la linezolid (5%). Ceilalți 18 pacienți (95%) ar fi putut fi tratați cu un antibiotic din clasa penicilinelor, deoarece toate tulpinile identificate erau sensibile la ampicilină. Indiferent dacă tratamentul a fost țintit sau empiric, 21% dintre pacienți ar fi putut fi tratați exclusiv cu linezolid pe baza antibiogramelor lor. Pentru restul de 79%, terapia

cu linezolid nu a fost susținută de antibiograme, deoarece nu au fost identificate probe microbiologice cu G+ cu gene de rezistență la ampicilină sau vancomicină. Cu toate acestea, având în vedere limitările testelor microbiologice, decizia s-a bazat pe judecata clinică, luând în considerare gravitatea infecției și considerentele individuale ale pacientului.

În plus, terapia empirică cu linezolid nu este necesară în instituțiile cu antecedente de rate scăzute de VRE sau MRS. Nu este necesară acoperirea speciilor VRE și MRS la pacienții cu șoc septic care nu au infecții anterioare sau colonizare cu aceste bacterii. Ceea ce este încurajator este faptul că nu s-a găsit nicio tulpină bacteriană rezistentă la linezolid.

Nu am găsit diferențe statistice semnificative în mortalitatea la 30 de zile între cele două grupuri în analiza globală sau în cadrul grupurilor stratificate în funcție de tipul de infecție, tratamentul empiric versus tratamentul țintit sau categoriile CCI, ceea ce este în concordanță cu alte două studii. Warda et al. nu au găsit, de asemenea, diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește mortalitatea între grupuri, la fel ca și Albadry et al. Cu toate acestea, rezultatele lor au fost mai aproape de semnificație, cu o valoare p de 0,076, care a fost mai mare în grupul II [46,47].

Tascini et al. au raportat un risc de 12,5% de trombocitopenie în grupul II, comparativ cu 0% în grupul CI, dar nu au calculat semnificația statistică [9]. Am constatat o diferență statistic semnificativă în ceea ce privește trombocitopenia globală atunci când am comparat valorile înainte de tratament și la sfârșitul tratamentului cu linezolid în grupul II, dar nu și în grupul CI. Studiul Albadry et al., care a inclus 70 de pacienți în fiecare grup (perfuzie continuă vs. intermitentă), nu a constatat nicio diferență statistic semnificativă în ceea ce privește nivelurile de trombocite în grupul CI între pacienții cu Clcr \leq 60 ml/min și cei cu Clcr \geq 60 ml/min. În schimb, în grupul II, a existat o diferență semnificativă, pacienții cu Clcr \leq 60 ml/min prezentând un risc mai mare de trombocitopenie [46]. Aceste rezultate sunt în concordanță cu datele noastre. Warda et al., care au inclus 92 de pacienți în grupul CI și 87 în grupul II, au observat un risc statistic mai mare de trombocitopenie în grupul II. Ei au identificat trei condiții care cresc riscul: trombocite inițiale \leq 200.000/mm³, CrCl \leq 30 ml/min și perfuzie intermitentă [47]. Wicha et al. au constatat că, pentru CI, riscul de trombocitopenie de gradul 3 (trombocite \leq 50.000/mm³) este de 10,4%, care crește la 15,2% dacă Clcr $<$ 20 ml/min. Cu toate acestea, utilizarea TDM cu un Css țintă de 7 mg/L a redus riscul la 6,3% [50].

Având în vedere numărul redus de pacienți, am ales să examinăm mai amănunțit parametrii hematologici ai acestora pentru a identifica alte fracțiuni sanguine care ar putea fi afectate de terapia cu linezolid. Din câte știm, niciun alt autor nu a raportat date atât de detaliate privind modificările acestor fracțiuni hematologice.

Concluzii

Pe baza datelor analizate, putem concluziona că perfuzia continuă cu linezolid este superioară față de linezolid în perfuzie intermitentă în ceea ce privește siguranța și riscul de efecte secundare pentru pacienții în stare critică și este non-inferior în ceea ce privește eficacitatea.

Având în vedere aprobarea actuală a perfuziei intravenoase intermitente cu linezolid și numărul crescând de studii care explorează perfuzarea continuă a antibioticelor pe baza duratei în care concentrația depășește concentrația minimă inhibitorie, evaluarea administrării linezolidului prin CI este de interes. Având în vedere numărul relativ mic de studii efectuate până în prezent cu privire la linezolid, aceste constatări pot fi relevante. În orice caz, sunt necesare studii pe o populație mai mare pentru a aplica rezultatele la o populație mai largă.

Studiu 3

Titlu: Determinarea concentrației serice a vancomicinei ca standard de îngrijire într-un spital din România

Obiective: Obiectivul a fost de a analiza farmacocinetica și farmacodinamia vancomicinei utilizând TDM, de a compara frecvența afectării funcției renale la pacienții cu TDM față de pacienții fără TDM și de a evalua rolul farmacistului clinician în gestionarea pacienților din ATI care primesc vancomicină.

Materiale și metodă

Acesta a fost un studiu retrospectiv, deschis, unicentric, cu două brațe, realizat retrospectiv, incluzând pacienți internați în secția ATI a Spitalului Clinic Municipal din Cluj-Napoca între august 2021 și decembrie 2024. Diagrama de intrare în studiu este prezentată în Figura 12.

54 de pacienți au avut concentrația serică de vancomicină determinată în perioada de studiu (ianuarie 2023 - decembrie 2024)

↓
3 pacienți au fost excluși din studiu din cauza lipsei de date

51 pacienți incluși în studiu - grupul VAN -
Prima etapă a studiului

↓
4 pacienți au fost dializați în perioada de studiu și au fost excluși

47 de pacienți au fost incluși în analiza riscului de afectare renală în grupul VAN -
Etapa a doua a studiului

60 de pacienți au avut vancomicină intravenoasă fără concentrație serică de vancomicină determinată în perioada de studiu (august 2021-decembrie 2022)

↓
9 pacienți au fost dializați în perioada de studiu și au fost excluși

51 pacienți incluși în studiu - grupul NoVAN -
Etapa a doua a studiului

↓
30 de pacienți nu au beneficiat de servicii de farmacie clinică (august 2021-mai 2022) -
Subgrupul de pacienți FĂRĂ servicii de farmacie clinică

↓
21 de pacienți au beneficiat de servicii de farmacie clinică (iunie 2022-decembrie 2022) -
Subgrupul de pacienți CU servicii de farmacie clinică

Figura 12. Diagrama de selecție a pacienților – prima și a doua etapă a studiului.

Concentrațiile serice de vancomicină au fost determinate de laboratorul spitalului utilizând o metodă imunologică de inhibare turbidimetrică îmbunătățită cu particule omogene (PETINIA), cu ajutorul kitului de testare Vancomycin Assay Kit și al analizorului chimic clinic Architect C 4000 produs de Abbott Core Laboratory, Illinois, SUA. Toate concentrațiile serice au fost clasificate ca terapeutice, subdozate și supradozate în funcție de ASC sau Ctrough obținute. ASC/CMI de 400-600 mg/L*h și Ctrough de 15-20 mg/L au fost considerate valori țintă pentru ajustarea dozelor [86]. CMI a fost considerată =1 mg/L, deoarece nu a fost determinată [90].

Rezultate

Rezultatele acestui studiu sugerează că, în 62% din cazuri, doza administrată nu a atins concentrațiile serice necesare pentru o eficacitate terapeutică optimă, minimizând în același timp efectele adverse. În cazul acestor pacienți, TDM a jucat un rol crucial în obținerea concentrațiilor serice dorite.

În grupul VAN, la sfârșitul tratamentului, 84% dintre pacienți au prezentat o reducere a markerilor inflamatori, iar toți pacienții, cu excepția unuia, au avut culturi bacteriene negative la reevaluare, ceea ce indică faptul că răspunsul terapeutic la vancomicină poate fi considerat în general adecvat.

Comparația modificărilor funcției renale este prezentată în Figura 13.

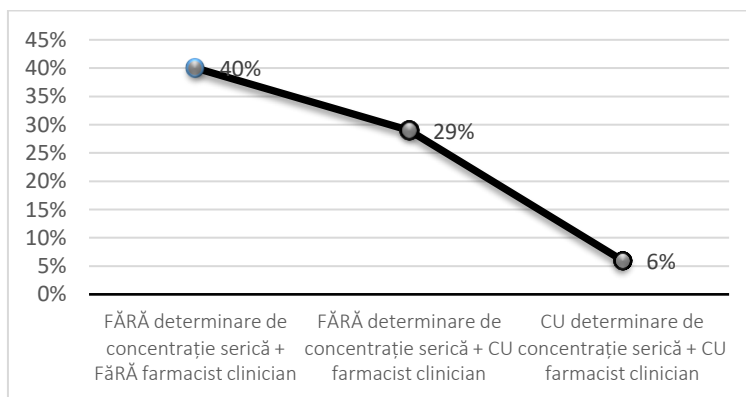


Figura 13. Procentul de pacienți cu alterare a funcției renale în timpul tratamentului intravenos cu vancomicină de minim 48 de ore

Concluzii

Rolul TDM în gestionarea pacienților tratați cu vancomicină este crucial pentru maximizarea răspunsului terapeutic și minimizarea riscului de reacții adverse, în special nefrotoxicitatea.

Ajustările dozelor pe baza ASC demonstrează o precizie superioară în comparație cu TDM bazat pe Ctrough și sunt recomandate ori de câte ori este posibil din punct de vedere logistic.

Includerea farmaciștilor clinicieni în echipele de terapie intensivă s-a dovedit a îmbunătăți semnificativ îngrijirea pacienților. Această integrare utilizează expertiza unică a farmaciștilor în domeniul PK/PD, biotehnologiei medicamentelor și formulării, cu obiectivul de a optimiza terapia cu vancomicină. Principalele beneficii ale acestei abordări includ îmbunătățirea rezultatelor clinice și reducerea riscului de efecte secundare. În acest context, creșterea investițiilor în serviciile de farmacie clinică în spitalele din România reprezintă o strategie valoroasă pentru îmbunătățirea calității generale a îngrijirii.

CONCLUZII GENERALE

Ca prim pas în cercetarea noastră, am verificat toate articolele care analizau perfuzia continuă cu linezolid din punct de vedere farmacocinetic, al eficacității și al siguranței. Am organizat aceste date într-un review sistematic care a fost publicat [13]. Din toate publicațiile identificate, am observat o tendință pozitivă în ceea ce privește superioritatea perfuziei continue cu linezolid față de perfuzia intermitentă.

Primul studiu din secțiunea Contribuții Personale evaluează farmacocinetica linezolidului administrat pacienților în stare critică prin perfuzie continuă versus perfuzie intermitentă. Acest studiu a utilizat determinarea concentrației prin LC-MS și modelarea farmacocinetică folosind atât modele mono-compartimentale, cât și bi-compartimentale. Analiza datelor a identificat o variabilitate interindividuală crescută a concentrațiilor de linezolid. Variabilitatea intraindividuală de la un moment la altul în timpul terapiei a fost observată în cazul perfuziei intermitente, dar aceasta este evitată prin perfuzia continuă. Niciunul dintre pacienții evaluați nu a avut concentrații serice sub 3 mg/L în timpul terapiei cu linezolid administrat sub formă de perfuzie continuă, dar acest lucru a fost identificat în unele cazuri la pacienții care au primit perfuzie intermitentă. S-a constatat că, în cazul perfuziei continue, perioada în care concentrația serică depășește concentrația minimă inhibitoare este mai lungă [14].

În al doilea studiu, am evaluat siguranța și eficacitatea linezolidului administrat prin perfuzie continuă comparativ cu perfuzia intermitentă administrată pacienților în stare critică. Studiul a inclus o analiză statistică cuprinzătoare a rezultatelor testelor

hematologice și ale proteinei C reactive efectuate tuturor pacienților ca standard de îngrijire în spital. S-a constatat că, indiferent de tipul perfuziei, apare un anumit grad de afectare hematologică, nivelurile trombocitelor fiind cele mai afectate. Această afectare este mai pronunțată în cazul perfuziei intermitente. În ceea ce privește eficacitatea, perfuzia continuă s-a dovedit a fi non-inferioară perfuziei intermitente, fără diferențe semnificative din punct de vedere statistic.

În al treilea studiu, am analizat retrospectiv farmacocinetica și farmacodinamia vancomicinei utilizând TDM, pentru a compara frecvența afectării funcției renale la pacienții cu TDM față de pacienții fără TDM și pentru a evalua rolul farmacistului clinician în gestionarea pacienților din ATI care primesc vancomicină. Am inclus toți pacienții care au fost internați în unitatea de terapie intensivă în perioada de studiu de doi ani și cărora li s-a prescris perfuzie continuă sau intermitentă cu vancomicină. Am utilizat o metodă de imunotestare prin inhibare turbidimetrică (PETINIA) cu analiză farmacocinetică minimă, care poate fi furnizată la nivel de spital în timp real, la patul pacientului, și care a fost utilizată pentru luarea deciziilor terapeutice. În 62% din cazuri, doza prescrisă nu a produs concentrații serice adecvate, iar TDM a jucat un rol crucial în gestionarea acestor pacienți. S-a obținut o reducere cu 34% a incidenței insuficienței renale prin TDM gestionat de farmacistul clinician pentru vancomicină [15].

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE CERCETĂRII DOCTORALE

Aspectele inovatoare și originalitatea acestei teze pot fi regăsite în fiecare capitol al tezei, inclusiv în stadiul actual al cunoșterii. Rezultatele studiilor noastre și ale literaturii de specialitate evaluate au fost publicate în mai multe reviste indexate, recunoscute la nivel mondial, reflectând noutatea cercetării.

Având în vedere că nu existau review-uri sau meta-analize privind perfuzia continuă cu linezolid, am efectuat un review sistematic și meta-analiză a literaturii de specialitate, pe care l-am publicat. De asemenea, această review semnalează lipsa datelor privind siguranța și eficacitatea perfuziei continue cu linezolid. Acest articol poate fi foarte util în cazul modificării ghidurilor internaționale de tratament cu antibiotice privind terapia cu linezolid injectabil.

Având în vedere dificultatea realizării de studii pe pacienți din secțiile de terapie intensivă, primul studiu privind farmacocinetica linezolidului se numără printre cele mai ample studii de acest tip care compară perfuzia continuă cu perfuzia intermitentă tradițională și a devenit o altă piatră de temelie în favoarea perfuziei continue. Acest studiu farmacocinetic a fost completat printr-un al doilea studiu, care este o analiză a

eficacității și siguranței perfuziei continue în comparație cu perfuzia intermitentă, fiind unul dintre puținele studii la nivel mondial care realizează o astfel de analiză.

În multe țări, TDM a fost integrat în practica clinică de mai mulți ani, foarte adesea cu implicarea activă a farmaciștilor clinicieni. În România, implementarea TDM se află încă într-un stadiu incipient de dezvoltare, cu un număr limitat de farmaciști clinicieni angajați în prezent în spitale și cu un număr și mai mic de farmaciști care participă direct la procesul TDM. Mai mult, doar un număr foarte mic de laboratoare spitalicești din țară sunt în prezent echipate pentru a efectua măsurători ale concentrației medicamentelor, cu accent special pe antibiotice. Din câte știm, al treilea studiu din această teză este primul studiu care evaluează TDM într-un spital din România, unde a fost calculată aria de sub curbă și, mai mult, a avut implicarea farmacistului clinician.

SUMMARY OF THE PhD THESIS

Optimization of antibiotic administration regimens based on pharmacokinetic criteria in the critically ill patient

PhD Student: **Ligia Ancuța SECARĂ (HUI)**

PhD supervisor: **Prof. Dr. Laurian VLASE**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENT

INTRODUCTION	1
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	3
1. General information	5
2. Linezolid continuous versus intermittent infusion	9
2.1. Articles in the literature studding continuous infusion of linezolid	9
2.2. Pharmacokinetic (PK) aspects	15
2.3. Outcomes. Side effects and clinical aspects.	19
2.4. Challenges encountered with continuous intravenous infusion	22
2.5. Conclusions	23
3. Therapeutic drug monitoring for vancomycin	25
3.1. Continuous infusion of vancomycin	27
PERSONAL CONTRIBUTION	29
4. Purpose and objectives	31
5. Study 1. Continuous versus intermittent infusion of linezolid. A pharmacokinetic study	33
5.1. Introduction	33
5.2. Objectives	33
5.3. Materials and method	34
5.4. Results	39
5.5. Discussions	54
5.6. Conclusions	57
6. Study 2. Continuous versus intermittent infusion of linezolid. A safety and efficacy study	59
6.1. Introduction	59
6.2. Objectives	59
6.3. Materials and method	60
6.4. Results	62
6.5. Discussions	75
6.6. Conclusions	78

7. Study 3. Seric concentration determination for vancomycin as standard of care in a Romanian hospital.....	79
7.1. Introduction.....	79
7.2. Objectives.....	80
7.3. Materials and method.....	80
7.4. Results.....	83
7.5. Discussions.....	94
7.6. Conclusions.....	98
8. General conclusions	99
9. Originality and innovative contributions of doctoral research.....	101
REFERENCES.....	103

Keywords: linezolid, vancomycin, pharmacokinetics, pharmacodynamics, intensive care, critically ill, therapeutic drug monitoring, continuous infusion, intermittent infusion

LIST OF PUBLICATIONS

Articles published *in extenso* as a result of PhD research

1. **Hui LA**, Bodolea C, Vlase L, Hiriscau EI, Popa A. Linezolid Administration to Critically Ill Patients: Intermittent or Continuous Infusion? A Systematic Literature Search and Review. *Antibiotics (Basel)* 2022; 11(4):436. doi: 10.3390/antibiotics11040436 *PubMed*. *ISI Impact factor - 4,3 (study contained in Chapter 2 from Current State of Knowledge).*
2. **Hui LA**, Bodolea C, Popa A, Vlase AM, Hirișcău EI, Vlase L. Linezolid Pharmacokinetics in Critically Ill Patients: Continuous Versus Intermittent Infusion. *Antibiotics* 2024; 13(10):961. 10.3390/antibiotics13100961 *PubMed*. *ISI Impact factor - 4,3 (study contained in Chapter 5 from Personal Contribution – Study 1).*
3. **Hui LA**, Bodolea C, Vlase, AM, Hirișcău EI, Bălan AM, Vlase, L, et al. Clinical pharmacist led therapeutic drug monitoring for vancomycin in a Romanian hospital.

INTRODUCTION

Microbial resistance is constantly increasing, and worldwide pressure on hospitals and strains of *Stafilococcus spp.* and *Enterococcus spp.* with resistance genes are being closely monitored. For this reason, there is a constant search for methods to limit this resistance. This can also be achieved by ensuring that target concentrations are reached in each patient treated. In addition, given that greater therapeutic success with a lower risk of adverse reactions has been identified with the use of prolonged or continuous infusion of time-dependent antibiotics such as beta-lactams and vancomycin, there is a constant search for other new anti-infective agents that would have the same type of properties and benefits using this type of infusion. Therefore, the objective of this thesis was to investigate the continuous administration of intravenous injectable antibiotics in critically ill patients as well as to evaluate the performance of therapeutic drug monitoring (dose adjustment according to the determined plasma/serum concentration) in a Romanian hospital.

This objective was achieved by determining the pharmacokinetics of linezolid administered by continuous infusion in comparison to intermittent infusion in the critically ill patients. Also, the efficacy and safety of linezolid administered by continuous infusion in comparison to intermittent infusion in the critically ill patients was assessed.

To evaluate the TDM performance at the hospital level in Romania, serum vancomycin concentration determinations were performed in patients requiring intensive care and it was determined how vancomycin safety is influenced by dose adjustment based on serum concentration.

The Actual State of Knowledge was published as a review and meta-analysis as the first review worldwide that evaluated literature regarding continuous infusion versus intermittent infusion of linezolid.

The first and third study have significant value and were published as articles. Also, from these two studies, partial data were presented during Zilele Universitatii de Medicina si Farmacie "Iuliu Hatieganu" from 2023 and 2024, respectively.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

To prevent treatment failure and maintain bacterial susceptibility, while reducing the risk of side effects, optimizing the dosage of antibiotics is essential, especially in critically ill patients.

Intermittent administration (600 mg every 12 hours) of linezolid is shown to be suboptimal in achieving PK/PD indices in critical care patients, leading to the risk of therapeutic failure and promoting bacterial resistance with a greater impact in obese, ARC and ECMO/CRRT patients. However, these shortcomings can be overcome by using continuous infusion (600 mg loading dose, then 1200 mg/24hours) of linezolid, the main beneficiaries being patients with preserved renal function, those with ARC and those with obesity. In addition, CI of linezolid is even more effective at elevated bacterial MIC levels [34,37–39].

It has been found that patients with renal impairment and/or low serum albumin have elevated drug blood concentrations, and that the accumulation of linezolid's primary metabolite may result in adverse effects, including haematological toxicity. Patients undergoing haemodialysis have a higher probability of developing haematological and metabolic complications, which are dose-dependent. Furthermore, it has been demonstrated that treatment duration exceeding 11-15 days and $C_{min} > 8.2$ mg/L are associated with an elevated risk of thrombocytopenia [54].

Vancomycin is an antibiotic with a narrow therapeutic index and an increased risk of nephrotoxicity, so it is recommended that vancomycin dosage to be adjusted using TDM rather than creatinine clearance. The loading dose for vancomycin (first dose) should not be adjusted in any patient regardless of renal function status because it has been shown that this does not increase the risk of renal failure but increases the chance of good therapeutic effect (clinical cure). Subsequent doses, until the steady state is reached, can be adjusted according to creatinine clearance, but once this is reached, it is necessary to determine blood concentrations and adjust the next doses using these concentrations [6].

The therapeutic target is AUC/MIC of 400-600 mg/L*h. When this cannot be used, adjustment based C_{min} can be used as a surrogate, with a therapeutic target of 10-20 mg/L. In the case of CI, the therapeutic target for the C_{ss} is 20-25 mg/L. $AUC \geq 700$ mg/L*h, $C_{trough} \geq 20$ mg/L and $C_{ss} > 25$ mg/L have been associated with an increased risk of adverse reactions, more specifically nephrotoxicity [6].

CI is the recommended method of administration in critical care because of the rapid therapeutic concentration achievement and bactericidal activity optimization [47,48].

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1

Title: Continuous versus intermittent infusion of linezolid. A pharmacokinetic study

Objectives: In the present study, we aim to compare the pharmacokinetic parameters of linezolid after administration as intermittent infusion versus continuous infusion to critically ill patients from the intensive care unit.

Materials and method

This was a prospective, open-label, single-centre, two-arm study conducted in between July 2022 and March 2023 at the intensive care unit of the University Clinical Municipal Hospital, Cluj-Napoca. Written informed consent was obtained from the participants or from a family member.

In the present study, the CI group underwent an intravenous infusion of 600 mg of linezolid (with a rate of 600 mg/hr) as a loading dose, followed by 1200 mg/day via continuous infusion (with a rate of 50 mg/hr). The second group received a dose regimen of 600 mg of linezolid infused in 1 or 2 hr every 12 hr with a rate of 300-600 mg/hr. Blood samples were then collected at designated time points from each participant.

An LC-MS method, specifically validated for serum analysis prior to the clinical study was used to determine the concentration of linezolid, ensuring both accuracy and precision of the drug concentration measurements in this matrix.

The pharmacokinetic modeling employed in our study utilized both mono- and bi-compartmental models available in Phoenix WinNonlin, version 6.3 (Certara, Princeton, NJ, USA). A bi-compartmental model demonstrated the best fit and was selected for the final analysis. Several pharmacokinetic parameters were obtained and evaluated.

The PK/PD indices selected for this study included $AUC_{24-48}/MIC > 80$ at MIC of 1, 2 and 4 $\mu\text{g/mL}$, and $T > MIC > 80\%$, with the objective of determining the probability of target attainment (PTA).

Results

A total of 396 blood samples were analyzed. The PK profiles from the CI group after modulation demonstrate linearity in terms of concentration, with no significant variations observed during treatment, except when the loading dose was administered.

For the CI group, the $T > MIC > 80\%$ was achieved for MICs of 1 and 2 $\mu\text{g/mL}$ in 100% of the times, and in 93% at $MIC = 4 \mu\text{g/mL}$ whereas for group II, this was 93%, 73%, and 67% respectively in MIC of 1, 2 and 4 respectively. Regarding $AUC_{24-48}/MIC > 80$, the PTA was reached in 100% of cases in the CI group compared with 87% in the II group for a MIC of 1 $\mu\text{g/mL}$. For the same parameter, the PTA was reached in 64% of cases in the CI group and in 60% of cases in the II group for a MIC of 2 $\mu\text{g/mL}$. At a MIC of 4 $\mu\text{g/mL}$, the PTA is even lower.

Different covariates that could influence the serum concentrations of linezolid regardless of the infusion were evaluated. Statistically significant differences were noted in several parameters. Gender significantly influences the distribution clearance ($p=0.018$), the distribution constant from the central to the peripheral compartment ($p=0.025$), the maximum serum concentration ($p=0.024$) and the distribution volume of the peripheral compartment ($p=0.023$). This is likely attributable to the differential ratio of muscle tissue versus adipose tissue between sexes. This observation indicates that the volumes of the central and peripheral compartments vary between males and females. In addition, age has an impact on the distribution constant from the central hydrophilic compartment to the peripheral lipophilic one, but not statistically significant ($p=0.097$), and on the distribution clearance, but it did not pass the threshold of statistical significance ($p=0.084$).

Conclusions

The two infusion methods may be used comparably, but utilizing CI as an alternative to II may have potential benefits, including avoiding periods of suboptimal concentrations, and less intra-individual variability which may enhance safety profiles and clinical outcomes. Considering the relatively few studies performed on linezolid to date, which are increasing in number, the results of the present study may be of interest.

Study 2.

Title: Continuous versus intermittent infusion of linezolid. A safety and efficacy study

Objectives: to compare the safety and efficacy of continuous (CI) versus intermittent infusion (II) of linezolid in patients requiring intensive care.

Materials and method

This was a prospective, open-label, single-center, two-arm study, carried out between July 2022 and March 2023 at the intensive care unit of the Municipal Hospital, Cluj-Napoca. Written informed consent was obtained from the patients or from a family member in order to be included in the study. Data regarding haematologic safety and

efficacy were collected and compared between patients receiving CI and II, respectively of the same daily dose of linezolid (1200 mg/day).

Results

A total of 29 patients were included in the study. The first 14 patients enrolled in the study were assigned to the CI group, and the subsequent 15 patients to the II group. Empirical therapy was initiated in 19 patients while the remaining 10 received targeted therapy for a gram-positive bacterial infection.

In terms of therapeutic response, in the CI group, from baseline to the end of treatment, we observed a statistically significant decrease in CRP ($p=0.038$). This decrease was not statistically significant in group II ($p=0.132$). Regarding leukocyte levels, the reduction was statistically significant in group II ($p=0.028$) and nearly significant in the CI group ($p=0.057$). No statistically significant differences were observed between the two groups in 30-day survival.

In terms of safety, in the CI group, we obtained a statistically significant decrease in the values from Baseline to Last for Hb ($p = 0.034$) and Ht ($p = 0.047$). In the same group, no statistically significant differences were observed between the initial platelet values and those at the end of monitoring ($p = 0.167$) overall or stratified on CrCl subgroups. In the II group, there was a statistically significant difference in the decrease from Baseline to Last Hb ($p=0.047$), RBC ($p=0.049$), platelets ($p = 0.006$) and platelets in patients with CrCl < 60 ml/min ($p = 0.023$). Ht was close to ststisticaly significance with $p=0.059$.

Discussions

In terms of efficacy, treatment with continuously infused linezolid significantly lowered CRP levels, whereas intermittent infusion did not. To our knowledge, no other study has reported changes in CRP levels. Of the 29 patients treated with linezolid, 19 received empiric treatment, with only one harboring G+ bacteria, which was VRE and responded well to linezolid (5%). The other 18 patients (95%) could have been treated with a penicillin-class antibiotic, as all identified strains were sensitive to ampicillin. Regardless of whether the treatment was targeted or empirical, 21% of the patients could have been treated solely with linezolid based on their antibiograms. For the remaining 79%, linezolid therapy was not supported by antibiograms, as no G+ microbiological samples with resistance genes to ampicillin or vancomycin were identified. However, given the limitations of microbiological testing, the decision was based on clinical judgment, taking into account the severity of infection and individual patient considerations.

Furthermore, empiric linezolid therapy is unnecessary in institutions without a history of low rates of VRE or MRS. It is not needed to cover VRE and MRS species in

patients with septic shock who have no previous infections or colonization with these bacteria. What is encouraging is that no linezolid-resistant bacterial strain has been found.

We did not find any statistically significant differences in 30-day mortality between the two groups in the overall analysis or within stratified groups by type of infection, empiric versus targeted treatment, or CCI categories which is in line with other two studies. Warda et al. also did not find statistically significant differences in terms of mortality between the groups, nor did Albadry et al. However, their results were closer to significance, with a p-value of 0.076, which was higher in the II group [46,47].

Tascini et al. reported a 12.5% risk of thrombocytopenia in the II group compared to 0% in the CI group, but they did not calculate statistical significance [9]. We did find statistically significant difference in overall thrombocytopenia when comparing values before treatment and at the end of linezolid treatment in II group, but not in CI group. Albadry et al study, which included 70 patients in each group (continuous vs. intermittent infusion), found no statistically significant difference in platelet levels in the CI group between patients with $\text{Clcr} \leq 60$ ml/min and those with $\text{Clcr} \geq 60$ ml/min. However, in group II, there was a significant difference, with patients having $\text{Clcr} \leq 60$ ml/min showing a higher risk of thrombocytopenia [46]. These results are in line with our data. Warda et al., who included 92 patients in the CI group and 87 in the II group, observed a statistically higher risk of thrombocytopenia in the II group. They identified three conditions that increase the risk: baseline platelets $\leq 200,000/\text{mm}^3$, $\text{CrCl} \leq 30$ ml/min, and intermittent infusion —note that only Warda's index was used here [47]. Wicha et al. found that for CI, the risk of grade 3 thrombocytopenia (platelets $\leq 50,000/\text{mm}^3$) is 10.4%, which increases to 15.2% if $\text{Clcr} < 20$ ml/min. However, using TDM with a target C_{ss} of 7 mg/L reduced the risk to 6.3% [50].

Given the small number of patients, we chose to examine their hematological parameters more thoroughly to identify other blood fractions that could be affected by linezolid therapy. To our knowledge, no other author has reported data on alterations in these hematological fractions in such detail.

Conclusions

Based on our analyzed data, we can conclude that linezolid CI is superior to linezolid II in terms of safety and side effect risk for critically ill patients and non-inferior in terms of efficacy.

Considering the current approval of intermittent intravenous infusion of linezolid and the increasing number of studies exploring CI of antibiotics based on the duration during which the concentration exceeds the minimum inhibitory concentration, evaluating linezolid administration by CI is of interest. Given the relatively small number

of studies conducted on linezolid so far, these findings may be relevant. Anyway, larger population studies are needed to apply the results to a broader population.

Study 3

Title: Seric concentration determination for vancomycin as standard of care in a Romanian hospital

Objectives: The objective was to analyze the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin using TDM, to compare the frequency of renal function impairment in patients with TDM versus patients without TDM and to evaluate the clinical pharmacist's role in managing ICU patients receiving vancomycin

Materials and method

This was a retrospective, open-label, single-center, two-arm study, carried out retrospectively including patients admitted in the ICU of the Municipal Clinical Hospital from Cluj-Napoca between August 2021 and December 2024. The study selection flowchart is presented in Figure 12.

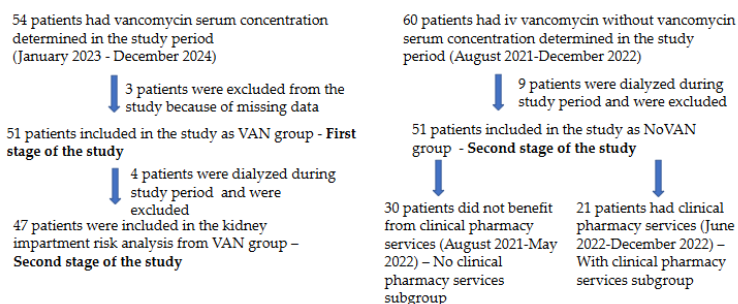


Figure 12. Patients' selection flow chart – first and second stage of the study.

Vancomycin serum concentrations were performed by the hospital laboratory using a homogeneous particle-enhanced turbidimetric inhibition immunoassay method (PETINIA) using Vancomycin Assay Kit with Architect C 4000 Clinical Chemistry Analyzer produced by Abbott Core Laboratory, Illinois, USA. All serum concentrations were classified as therapeutic, sub-dosing and over-dosing according to the AUC or Ctrough obtained. AUC/minimal inhibitory concentration (MIC) of 400-600 mg/L*h and Ctrough of 15-20 mg/L were considered as target values for dosage adjustments [86]. MIC was considered =1 mg/L as the actual MIC was not determined [90].

Results

The findings of this study suggest that in 62% of cases, the administered dosage did not attain the required serum concentrations necessary for optimal therapeutic efficacy while concurrently minimizing adverse effects. In the case of these patients, TDM played a crucial role in obtaining the desired serum concentrations.

In the VAN group, by the end of treatment, 84% of patients showed a reduction in inflammatory markers, and all but one patient had negative bacterian cultures upon reassessment, indicating that the therapeutic response to vancomycin was generally considered adequate.

The kidney function alteration comparison is presented in Figure 12.

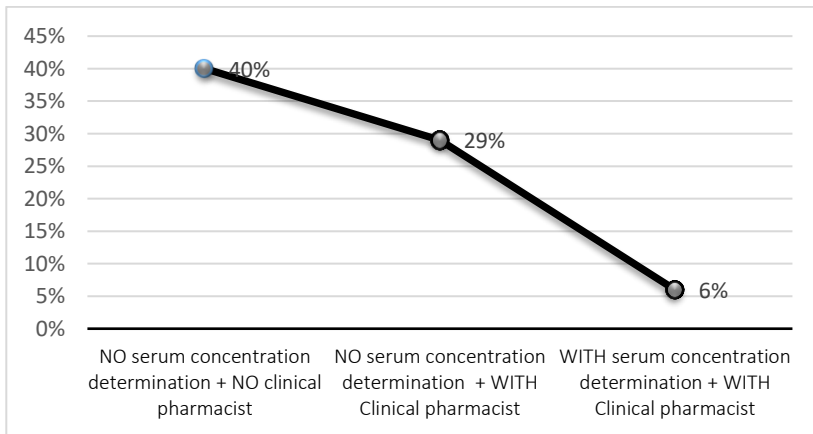


Figure 13. Percentage of patients with renal function alteration during vancomycin intravenous treatment over 48 hours

Conclusions

The role of TDM in managing patients with vancomycin therapy is crucial for maximizing therapeutic response while minimizing the risk of adverse reactions, particularly nephrotoxicity.

Dose adjustments based on AUC demonstrate superior accuracy compared to Ctrough-based TDM and are recommended whenever logistically feasible.

The incorporation of clinical pharmacists into ICU teams has been demonstrated to markedly improve patient care. This integration utilizes the unique expertise of pharmacists in the area of PK/PD, drugs biotechnology and formulation with the objective of optimizing vancomycin therapy. The primary benefits of this approach

include enhanced clinical outcomes and reduced side effect risk. In this context, increased investment in clinical pharmacy services within Romanian hospitals represents a valuable strategy for enhancing the overall quality of care

GENERAL CONCLUSIONS

As the first step in our research, we checked out all the articles that looked at continuous linezolid infusion in terms of pharmacokinetics, effectiveness, and safety. We organized this data into a systematic review and published it [13]. From all the publications identified, we observed a positive trend regarding the superiority of continuous infusion of linezolid over intermittent infusion.

The first study from the Personal Contribution section evaluates the pharmacokinetics of linezolid administered to critically ill patients using continuous infusion versus intermittent infusion. This study had LC-MS concentration determination and pharmacokinetic modeling employed using both mono- and bi-compartmental models. Data analysis identified increased interindividual variability in linezolid concentrations. Intraindividual variability was also observed from one moment to another during therapy in the case of intermittent infusion, but this is avoided by continuous infusion. None of the patients evaluated had serum concentrations below 3 mg/L during linezolid therapy administered as a continuous infusion, but this was identified in some cases in patients receiving intermittent infusion. It was found that with continuous infusion, the time during which the serum concentration exceeds the minimum inhibitory concentration is longer [14].

In the second study, we evaluated the safety and efficacy of linezolid administered by continuous infusion versus intermittent infusion administered to critically ill patients. The study included comprehensive statistical analysis of the hematological test results and of the C reactive protein that were done to all patients as a standard of care in the hospital. It was found that regardless of the type of infusion, a degree of hematological impairment occurs, with platelet levels being the most affected. This impairment is more pronounced in the case of intermittent infusion. In terms of efficacy, continuous infusion proved to be non-inferior to intermittent infusion, with no statistically significant differences found.

In the third study, we analyzed retrospectively the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin using TDM, to compare the frequency of renal function impairment in patients with TDM versus patients without TDM and to evaluate the clinical pharmacist's role in managing ICU patients receiving vancomycin. We included all patients that were admitted to the intensive care unit during the two-year

study period and were prescribed continuous or intermittent infusion of vancomycin. We used a turbidimetric inhibition immunoassay method (PETINIA) with minimal pharmacokinetic analysis, that can be provided at the hospital level in real time, at the bed side of the patient and that was used for treatment decision making. In 62% of cases, the prescribed dose did not produce adequate serum concentrations, and TDM played a crucial role in managing these patients. A 34% reduction in the incidence of renal impairment was achieved through clinical pharmacist-led TDM for vancomycin [15].

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF DOCTORAL RESEARCH

The innovative aspects and the originality of this thesis can be found in each chapter of this thesis, including in the actual state of knowledge. The findings from our studies and for the literature were published in several globally recognized, indexed journals, reflecting the novelty of the research.

Given that there were no reviews or meta-analyses on continuous infusion of linezolid, we conducted a systematic review of the literature and a meta-analysis, which we published in the specialized literature. Also, there is a signal given through this review of the lack in safety and efficacy data regarding continuous infusion of linezolid. This article may be very useful in the event of changes to international antibiotic therapy guidelines regarding injectable linezolid therapy.

Given the difficulty of conducting studies using intensive care patients, the first study on the pharmacokinetics of linezolid is among the largest studies of its kind comparing continuous infusion to traditional intermittent infusion and has become another cornerstone in favor of continuous infusion. This pharmacokinetic study was complemented through our second study which is an analysis of the efficacy and safety of continuous infusion versus intermittent infusion, which is one of the few studies worldwide to perform such an analysis.

In many countries, TDM has been integrated into clinical practice for several years, very often with the active involvement of clinical pharmacists. In Romania, the implementation of TDM is still in an early developmental stage, with a limited number of clinical pharmacists currently employed in hospitals and even fewer participating directly in the TDM process. Moreover, only a very small number of hospital laboratories across the country are presently equipped to perform drug concentration measurements, with particular emphasis on antibiotics. As far as we know, the third study from this thesis is the first study that evaluates TDM in a Romanian hospital,

where area under the curve was calculated and moreover it had the involvement of the clinical pharmacist.