

IZZIVI PRI ODMERJANJU ANTIBIOTIKOV SKOZI OČI BOLNIŠNIČNEGA FARMACEVTA

CHALLENGES IN ANTIMICROBIAL DOSING THROUGH THE EYES OF A HOSPITAL PHARMACIST

AVTORICA / AUTHOR:

Tanja Tomšič, mag. farm., spec.

*Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tanja.tomsic@ukc-mb.si



POVZETEK

Odmerjanje protimikrobnih zdravil še vedno predstavlja izziv, saj lahko prenizki odmerki vodijo v neuspeh zdravljenja in razvoj bakterijske odpornosti, previsoki pa povečajo tveganje za neželene učinke. Posebno zahtevno je zdravljenje bolnikov z izrazito farmakokinetično variabilnostjo, kot so starejši odrasli, bolniki z ledvično okvaro, po amputacijah ali z več pridruženimi boleznimi. Individualizacijo zdravljenja omogoča terapevtsko spremljanje koncentracij zdravilnih učinkovin s pomočjo uporabe z modelom podprtega natančnega odmerjanja, ki združuje matematične farmakokinetične in farmakodinamične modele ter značilnosti patogena in bolnika. Prispevek predstavlja primer 85-letne bolnice z okužbo amputacijskega krna po nadkolenski amputaciji. Zaradi napredovanja okužbe je bilo uvedeno zdravljenje s cefepimom in vankomicinom. Opisani so izzivi pri odmerjanju obeh protimikrobnih zdravil in vloga bolnišničnega farmacevta pri optimizaciji zdravljenja z antibiotiki. Primer poudarja tudi pomen sodelovanja med infektologom in kliničnim farmacevtom. Uporaba terapevtskega spremljanja koncentracij in z modelom podprto natančno odmerjanje omogočata natančnejše prilagajanje odmerkov in izboljšata doseganje farmakokinetično-farmakodinamičnih ciljev pri bolnikih.

KLJUČNE BESEDE:

neželeni učinek, odmerjanje, protimikrobno zdravilo, terapevtsko spremljanje koncentracij

ABSTRACT

Dosing of antimicrobial drugs remains challenging, as subtherapeutic doses may lead to treatment failure and the development of antimicrobial resistance, whereas high doses can increase the risk of adverse effects. Management is particularly demanding in patients with marked pharmacokinetic variability, such as elderly, patients with renal impairment, patients after amputations, or individuals with multiple comorbidities. Personalized treatment can be achieved through therapeutic drug monitoring combined with model-informed precision dosing. This approach uses mathematical pharmacokinetic/pharmacodynamic models tailored to specific pathogens and patient characteristics. This paper presents the



case of an 85-year-old woman with an infection of the residual limb following an above-knee amputation. Due to progression of the infection, treatment with cefepime and vancomycin was initiated. The challenges associated with dosing of both antimicrobial drugs are described, and the role of the clinical pharmacist in optimizing antibiotic therapy. The case also highlights the importance of collaboration between the infectious diseases specialist and the clinical pharmacist. Therapeutic drug monitoring and model-informed precision dosing enable more accurate dose adjustments and improve the attainment of pharmacokinetic and pharmacodynamic treatment goals.

KEY WORDS:

adverse effect, antimicrobials, dosing, therapeutic drug monitoring

1 UVOD

Pravilna in hitra izbira protimikrobnega zdravljenja je ključnega pomena za ustrezno zdravljenje infekcijskih bolezni, ki so še vedno pomemben razlog za visoko obolevnost in umrljivost (1, 2). Izpostavljenost protimikrobnim zdravilom je močno odvisna od farmakokinetike (FK) in farmakodinamike (FD), ki pa se med različnimi skupinami bolnikov lahko precej razlikujeta. Optimizacija odmerjanja protimikrobnih zdravil na podlagi načel FK/FD pomembno vpliva na zdravljenje okužb (3). Tradicionalno odmerjanje ne upošteva kompleksnih odnosov med patogenom, bolnikom in zdravilom in je zelo verjetno neustrezno pri bolnikih z veliko variabilnostjo v FK ter pri okužbah z odpornimi mikroorganizmi. Skupine bolnikov z veliko variabilnostjo v FK pogosto niso vključene v klinične raziskave, hkrati ima vsaka od teh populacij specifične FK značilnosti, ki jih moramo upoštevati pri odmerjanju protimikrobnih zdravil (6–9). Hkrati moramo glede na posamezno okužbo oziroma izvor okužbe upoštevati tudi prodiranje protimikrobnega zdravila v določeno tkivo, na primer v centralni živčni sistem, kosti, kožo, pljuča (10). Nizka koncentracija zdravila in posledično nizka izpostavljenost patogena lahko vodita v neuspeh zdravljenja in hkrati selekcijo odpornih sevov (4). Na drugi strani lahko visoka izpostavljenost zdravilu povzroči neželene učinke (4, 5).

Optimizacija odmerjanja pri posamezniku je mogoča s terapevtskim spremljanjem koncentracij zdravilnih učinkovin (angl. *therapeutic drug monitoring*, TDM) in novejšimi pristopi, kot je z modelom podprto natančno odmerjanje (angl. *model informed precision dosing*, MIPD) (11, 12). TDM je multidisciplinarno področje, ki je namenjeno izboljšanju oskrbe bolnika z individualnim prilaganjem odmerjanja zdravilnih učinkovin. TDM lahko temelji na predhodnih farmakogenetskih, demografskih ali kliničnih podatkih in podatkih o koncentraciji zdravila v plazmi (13). Zgodovinsko gledano se je uporabljal predvsem pri zdravilih z ozkim terapevtskim oknom za zmanjšanje tveganja toksičnosti, vendar pa je boljše razumevanje izpostavljenosti protimikrobnim zdravilom privedlo do širše uporabe TDM z namenom izboljšanja učinkovitosti zdravljenja in zmanjšanja razvoja odpornosti. Napredna metoda individualizacije odmerjanja pa je MIPD, ki združuje matematične modele parametrov FK/FD ter značilnosti patogena in bolnika (11, 12, 14). Prednost MIPD v primerjavi s tradicionalnim TDM je, da lahko populacijski model uporabimo že za izračun prvega odmerka zdravila in napoved verjetnosti doseganja želenega FK/FD cilja. Ko so na voljo meritve koncentracije zdravilne učinkovine, te vključimo v model in s pomočjo Bayesove ocene izračunamo individualne parametre FK bolnika. Z večjim številom meritev koncentracij se izboljša natančnost ocene individualnih parametrov FK (11).

V nadaljevanju prispevka je predstavljen primer bolnice z okužbo kirurške rane, ki se je zdravila z vankomicinom, katerega odmerjanje je potekalo s pomočjo programa FK, ki z uporabo Bayesovih izrekov in bolnikovih parametrov individualno izračuna odmere vankomicina za posameznega bolnika (15).

KLJUČNA SPOROČILA

- Izpostavljenost protimikrobnim zdravilom je močno odvisna od farmakokinetike in farmakodinamike, ki pa se med različnimi skupinami bolnikov lahko precej razlikujeta.
- Nizka koncentracija protimikrobnega zdravila na mestu okužbe in posledično nizka izpostavljenost patogena zdravilni učinkovini lahko vodita v neuspeh zdravljenja in hkrati selekcijo odpornih sevov.
- Optimizacija odmerjanja pri posamezniku je mogoča s terapevtskim spremljanjem koncentracij zdravilnih učinkovin in novejšimi pristopi, kot je z modelom podprto natančno odmerjanje.

2 PRIKAZ PRIMERA

85-letna bolnica je bila sprejeta v bolnišnico zaradi zdravljenja okužbe v področju amputacijskega krna po nadkolenski amputaciji. Gospa je imela več pridruženih bolezni, zdravila se je še zaradi sladkorne bolezni z zapleti, arterijske hipertenzije, hiperholesterolemije in hipotiroze. Pri gospe so ob sprejemu odvzeli kužnine, uvedli protimikrobno terapijo s ciprofloksacinom 500 mg na 12 ur *per os* in klindamicinom 600 mg na 8 ur intravensko ter predvideli tudi operativno zdravljenje, ki se je zaradi objektivnih razlogov izvedlo 14 dni kasneje. Pri gospe so 5 dni po opravljenem posegu zabeležili izrazit porast vnetnih parametrov, zato so ponovno odvzeli bris rane in prosili za posvet z infektologom. V mikrobioloških izvidih brisa, ki je bil odvzet ob sprejemu v bolnišnico in pred uvedbo protimikrobne terapije, so bili identificirani *Streptococcus dysgalactiae*, ki je bil občutljiv na vse testirane antibiotike, *Klebsiella oxytoca*, ki je bila odporna na ampicilin, ter na meticilin občutljiv *Staphylococcus aureus* (MSSA). Infektolog je zaradi suma na vnetno dogajanje v področju krna svetoval ukinitvev dosedanje protimikrobne terapije, poleg že odvzetih kužnin še odvzem hemokultur ter v terapijo uvedel cefepim v odmerku 2 g na 8 ur intravensko in vankomicin 1,5 g na 12 ur intravensko. Priporočal je posvet s kliničnim farmacevtom glede odmerjanja protimikrobne terapije z navodilom, da naj bodo odmerki visoki, vendar prilagojeni glede na ledvično funkcijo in telesno maso gospe, ki je bila zmanjšana tudi zaradi nadkolenske amputacije. Gospa je pred amputacijo imela 162 cm in 80 kg. Telesna masa po amputaciji ni bila znana, saj je bila gospa zaradi nedavne amputacije nepokretna.

Klinični farmacevt je glede na mnenje infektologa, podatek o kreatininu in oceni telesne mase po amputaciji priporočal cefepim v maksimalnem odmerku 2 g na 8 ur in vankomicin v polnilnem odmerku 1,5 g ter v nadaljevanju 1 g na 12 ur. V nadaljevanju je klinični farmacevt odmerke cefepima prilagajal glede na oceno glomerulne filtracije in vankomicina glede na predvideno doseganje površine pod krivuljo v 24-ih urah (AUC_{24}), ki naj bi bila 400–600 (mg·h)/L (16). Doseganje ustreznega AUC_{24} je bilo izziv zlasti v začetku zdravljenja, ker je bil očistek višji od predvidenega s pomočjo programa DoseMeRx (DoseMe Pty Ltd). Petnajsti dan zdravljenja z vankomicinom in cefepimom je bil opravljen ponovni poseg skrajšanja krna zaradi gnojnih izcedkov iz rane ter ponovno odvzete kužnine. Pri gospe je po to-

kratnem posegu, tj. 17. dan prejetje vankomicina in cefepima, prišlo do akutne ledvične odpovedi, zato je farmacevt poleg vankomicina prilagodil tudi odmerek cefepima.

V brisu rane, ki je bil opravljen na dan uvedbe vankomicina in cefepima, ter ob drugem posegu, na 15. dan zdravljenja z vankomicinom in cefepimom, je bil izoliran na metacilin odporen *Staphylococcus aureus* (MRSA). MRSA je bil odporen na oksacilin, klindamicin, ciprofloksacin; minimalna inhibitorna koncentracija za vankomicin je bila 1 mg/L. Ponoven posvet z infektologom je bil opravljen 24. dan zdravljenja, ki je zdravljenje s cefepimom zaključil in predvidel zdravljenje z vankomicinom za 14 dni od zadnjega revizijskega posega (torej skupno 29 dni). Ob ugodnem poteku je svetoval prehod na peroralno terapijo v skupnem trajanju predvidoma 12 tednov in možnostjo podaljšanja. V preglednici 1 je podrobneje predstavljeno odmerjanje vankomicina in cefepima tekom zdravljenja bolnice. Izmerjene minimalne koncentracije vankomicina so bile uporabljene za izračun predvidenega AUC_{24} v programu DoseMeRx. V preglednici so navedene tudi vrednosti C-reaktivnega proteina in število levkocitov v krvi kot pokazatelja vnetja.

3 RAZPRAVA

3.1 ODMERJANJE PROTIMIKROBNE TERAPIJE

Okužbe kosti, vključno z osteomielitisom in okužbami sklepnih protez, predstavljajo klinični problem, povezan z znatno obolevnostjo in umrljivostjo. Njihovo zdravljenje je zapleteno zaradi omejene prekrvljenosti kostnega tkiva, nastajanja biofilmov in zmanjšane prodiranja antibiotikov na mesto okužbe. Učinkovito zdravljenje okužbe kosti in protez pogosto zahteva sočasno kirurško in dolgotrajno antibiotično zdravljenje. Trajanje protimikrobnega zdravljenja ni natančno opredeljeno in je odvisno tudi od kirurškega zdravljenja, ki spremlja protimikrobno terapijo. V vseh primerih zdravljenje začnemo z intravenskim protimikrobnim zdravilom, ki praviloma traja od 4–6 tednov, temu pa sledi prehod na peroralno zdravljenje. Cilj empiričnega zdravljenja je pokriti najverjetnejše povzročitelje okužb kosti in vsadkov, in sicer *Staphylococcus aureus* (vključno z MRSA), koagulaza negativne stafilokoke, β -hemolitične streptokoke, enterokoke in po Gramu negativne bacile, npr. *Escherichia*

Preglednica 1: Odmerjanje vankomicina in cefepima pri bolnici.
Tabel 1: Vancomycin and cefepime dosing in a female patient.

Dan	Kreatinin (μmol/L)	Ocena GF (ml/min/1,73 m ²)	CRP (mg/L)	Levkociti (*10 ⁹ /L)	Odmerek vankomicina	C _{min} vankomicina (mg/L)	Predviden AUC ₂₄ vankomicina ((mg×h)/L)	Odmerek cefepima
1	44	89	304	10,0	1,5 g; 1 g/12 ur	/	506	2 g/8 ur
2	60	80	299	8,43	1 g/12 ur	8,1	455	2 g/8 ur
3	46	87	179	6,52	1 g/12 ur	10,1	409	2 g/8 ur
5	44	89	49	7,20	1,2 g/12 ur	10,5	440	2 g/8 ur
7	45	88	32	8,06	1,2 g/12 ur	13,2	481	2 g/8 ur
9	44	89	19	9,73	1,25 g/12 ur	12,6	448	2 g/8 ur
11	49	86	13	8,71	1,2 g/12 ur	14,7	428	2 g/8 ur
13	39	> 90	11	6,98	1 g/12 ur	16,9	394	2 g/8 ur
15	48	86	9	7,34	1,25 g/12 ur	11,6	404	2 g/8 ur
17	146	39	64	9,60	0	26, 7	453	0,5 g/24 ur
19	133	31	33	6,57	1,5 g/24 ur	16,7	410	0,5 g/24 ur
20	123	35	19	5,76	0	24,3	410	0,5 g/24 ur
21	/		/	/	0,5 g/24 ur	/	/	0,5 g/24 ur
22	131	32	13	5,50	1 g/24 ur	16,4	383	0,5 g/24 ur
24	137	30	7	5,59	0,75 g/24 ur	19,7	454	/
27	120	40	7	5,88	0,75 g/24 ur	17,2	483	/

Ocena GF – ocena glomerulne filtracije, določena z enačbo CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration); CRP – C-reaktivni protein; c_{min} – minimalna koncentracija, določena tik pred aplikacijo odmerka; AUC₂₄ – površina pod krivuljo v 24-ih urah

coli, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* (17, 18, 19). Odmerki protimikrobnih zdravil morajo zagotavljati dovolj visoke koncentracije na mestu delovanja, hkrati pa morajo biti prilagojeni tako, da čim bolj zmanjšamo tveganje za neželene učinke (15). Poseben izziv pri odmerjanju zdravil predstavljajo bolniki po amputacijah, saj imajo zmanjšano telesno maso in površino. Raziskave kažejo na značilno nižje vrednosti serumskega kreatinina pri bolnikih po amputacijah v primerjavi s splošno populacijo, kar predstavlja tveganje za precenjevanje ledvičnega očistka zdravil pri teh bolnikih (20).

3.2 ODMERJANJE CEFEPIMA

Cefepim je cefalosporinski antibiotik, učinkovit proti širokemu spektru okužb, ki jih povzročajo po Gramu negativne

in po Gramu pozitivne bakterije. Uporablja se za zdravljenje pljučnice, zapletenih in nezapletenih okužb sečil, okužb kože in mehkih tkiv, zapletenih intraabdominalnih okužb in za zdravljenje febrilne nevtropenije (21, 22). Glavna pot izločanja je glomerulna filtracija, zato okrnjena ledvična funkcija zelo vpliva na izločanje zdravila. Običajno ga odmerjamo od 1 do 2 g na 8 do 12 ur, pri hudih okužbah praviloma 2 g na 8 ur (22). Kot večina cefalosporinov se dobro porazdeljuje po telesu, vključno s plevralno in sinovijsko tekočino, kostmi in centralnim živčnim sistemom. Resen, življenjsko ogrožajoč neželeni učinek predstavlja nevrotoksičnost. Dejavniki tveganja za njen pojav vključujejo ledvično okvaro (očistek kreatinina ≤ 60 mL/min), uporabo pri starejših bolnikih, kritično bolnih, predhodno možgansko kap, anamnezo epileptičnih napadov ter okvarjeno krvno-možgansko pregrado (21–24).

3.3 ODMERJANJE VANKOMICINA

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik, učinkovit pri širokem spektru okužb, povzročenih s po Gramu pozitivnimi bakterijami, vključno z MRSA. Uporablja se za zdravljenje zapletenih okužb kože in mehkih tkiv, okužb kosti in sklepov, pljučnice ter infekcijskega endokarditisa. Izloča se predvsem z glomerulno filtracijo, zato zmanjšana ledvična funkcija vpliva na kopičenje zdravila in zvišano tveganje za neželene učinke. Pomembna neželena učinka sta nefrotoksičnost in ototoksičnost (25). Glede na smernice Ameriškega združenja za infektologijo (angl. *Infectious Diseases Society of America*) moramo pri bolnikih s sumom ali potrjeno okužbo z MRSA za doseganje klinične učinkovitosti in hkrati varnosti bolnika vankomicin odmerjati individualno. Odmerjanje temelji na razmerju med površino pod krivuljo (AUC) in minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK). Za zagotavljanje učinkovitega zdravljenja okužbe z MRSA je treba zagotoviti razmerje $AUC/MIK \geq 400$. Hkrati želimo zmanjšati verjetnost za pojav nefrotoksičnosti, kar dosežemo z odmerjanjem vankomicina, kjer AUC_{24} ne preseže vrednosti 600 (mg×h)/L. Ciljno območje AUC_{24} za vankomicin pri zdravljenju MRSA je torej med 400 in 600 (mg×h)/L, ob predpostavki, da je MIK za vankomicin 1 mg/L. Če je MIK za vankomicin višji od 1 mg/L, je zdravljenje z vankomicinom lahko manj učinkovito, saj težko hkrati zagotovimo $AUC/MIK \geq 400$ in $AUC_{24} < 600$ (mg×h)/L. Priporočljiv pristop za spremljanje AUC_{24} in optimizacijo odmerjanja vankomicina vključuje uporabo Bayesovih programskih orodij, v katera je vključen model FK, ki omogoča optimizacijo odmerjanja vankomicina na podlagi izmerjenih koncentracij vankomicina (16). Priporočen polnilni odmerek je 25 do 30 mg na kg telesne mase (ne več kot 3 g), vzdrževalni odmerek pa 15 do 20 mg na kg telesne mase na 8 do 12 ur in nadaljnja prilagoditev glede na izmerjene nivoje (26).

4 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Bolnica je imela uvedeno zdravljenje z vankomicinom in cefepimom z navodilom infektologa, da se odmerjanje optimizira glede na zahtevnost okužbe in verjetnost slabega prehajanja na mesto okužbe. Za zagotavljanje varnosti zdravljenja je bilo odmerjanje potrebno prilagoditi značilnostim bolnice, ki je bila starejša, s številnimi pridruženimi boleznimi in po amputaciji noge. Glede na njeno starost,

okrnjeno mobilnost in odsotnost spodnje okončine smo predvidevali, da bi ledvični očistek ocenjen glede na serumski kreatinin lahko precenili. Hkrati je amputacija noge vplivala na telesno maso bolnice in volumen porazdelitve, kar je bilo pomembno predvsem za izbiro polnilnega odmerka vankomicina. Telesna masa bolnice po amputaciji ni bila na voljo in glede na literaturo smo ocenili zmanjšanje telesne mase za vsaj 11 % (20).

Pri ocenjeni telesni masi 71 kg smo glede na priporočila izračunali polnilni odmerek vankomicina 1780 mg in se odločili, da ta odmerek zaokrožimo navzdol na 1500 mg. Za nižji odmerek smo se odločili, ker gospa kljub visokim kazalcem vnetja ni bila življenjsko ogrožena in zaradi dveh glede realnega ledvičnega očistka. Poleg tega smo podatke o bolnici vnesli v program DoseMeRx, s pomočjo katerega smo izračunali tudi vzdrževalni odmerek 1 g na 12 ur in s tem odmerkom AUC_{24} 506 (mg×h)/L, kar je ustrezno za zdravljenje okužbe z MRSA. Koncentracijo vankomicina smo določali na 2 do 3 dni. V začetku zdravljenja je bil izziv prilagajanja odmerka vankomicina predvsem v zagotavljanju ustreznega AUC_{24} za učinkovitost zdravljenja, saj je bil dejanski AUC_{24} nekoliko nižji od predvidenega. Gospa je potrebovala večje odmerke od tistih, ki smo jih sprva izračunali s pomočjo programa FK. V nadaljevanju, 17. dan zdravljenja, je prišlo do akutne ledvične okvare, kar smo pripisovali predvsem dolgotrajnemu zdravljenju z vankomicinom in tudi operativnemu posegu, ki ga je gospa imela na 15. dan zdravljenja. S pomočjo programa DoseMeRx smo predvideli ustrezno podaljšanje odmernega intervala ter odmerjanje vankomicina glede na akutno ledvično okvaro. Ledvični okvari se kljub pogostemu spremljanju in uporabi MIPD nismo mogli izogniti ali jo napovedati, smo pa odmerjanje zdravil lahko ustrezno prilagodili.

Na začetno odmerjanje cefepima telesna masa ne vpliva, pomemben je predvsem ledvični očistek. Odločili smo se, da začnemo z odmerjanje v maksimalnem odmerku, 2 g na 8 ur, ker vemo, da lahko s prilagoditvijo betalaktamskega antibiotika ob ledvični okvari počakamo do dva dni. Doseganje ustrezne koncentracije zdravila je še posebej pomembno v prvih dveh dneh zdravljenja okužbe, pri čemer je ob uporabi standardnega odmerka betalaktamskega antibiotika v tem obdobju verjetnost toksičnosti zelo nizka (27, 28). Merjenje koncentracije cefepima v naši ustanovi trenutno še ni na voljo. Pri odmerjanju cefepima smo se zato zanašali na oceno glomerulne filtracije, hkrati smo posredno lahko sklepali o očistku cefepima iz očistka vankomicina. Ob ledvični okvari smo poleg vankomicina prilagodili tudi odmerek cefepima.

5 SKLEP

Predstavljeni primer prikaže pomen individualiziranega pristopa k protimikrobnemu zdravljenju pri bolnikih z zapletenimi okužbami in pomembno variabilnostjo FK. Uporaba TDM in MIPD je pri bolnici omogočila doseganje ciljev FK/FD. Kljub spremljanju koncentracij vankomicina in ustreznem odmerjanju pa se ob dolgotrajnem zdravljenju nismo popolnoma izognili ledvični okvari, kar pa ne zmanjšuje vrednosti uporabe tega pristopa, saj na ta način izboljšamo učinkovitost zdravljenja in zmanjšamo tveganje za neželene učinke.

6 LITERATURA

1. Sanz-Codina M, Bozkir H, Jorda A, Zeitlinger M. Individualized antimicrobial dose optimization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29:845-857. doi: 10.1016/j.cmi.2023.03.018.
2. Prescott HC, Antonelli M, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2026. *Intensive Care Med.* 2026. doi:10.1007/s00134-026-08361-1.
3. Monogue ML, Sanders JM, Mercurio NJ, Hodge CK, Golnabi E, Carettini T, et al. Antimicrobial Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in Special Populations: A Call to Action. *Open Forum Infect Dis.* 2026;13(3):ofag093. doi: 10.1093/ofid/ofag093.
4. Sumi CD, Heffernan AJ, Lipman J, Roberts JA, Sime FB. What antibiotic exposures are required to suppress the emergence of resistance for Gram-negative bacteria? A systematic review. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(11):1407-1443. doi:10.1007/s40262-019-00791-z.
5. Goneau LW, Delpont J, Langlois L, Poutanen SM, Razvi H, Reid G, Burton JP. Issues beyond resistance: inadequate antibiotic therapy and bacterial hypervirulence. *FEMS Microbes.* 2020;1(1):xtaa004. doi:10.1093/femsmc/xtaa004.
6. Boidin C, Moshiri P, Dahyot-Fizelier C, Goutelle S, Lefeuvre S. Pharmacokinetic variability of beta-lactams in critically ill patients: a narrative review. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39(1):87-109. doi:10.1016/j.accpm.2019.07.016.
7. Blot S, Koulenti D, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care.* 2014;18(3):R99. doi:10.1186/cc13874.
8. Grimsrud KN, Sherwin CM, Constance JE, Tak C, Zuppa AF, Spigarelli MG, Mihalopoulos NL. Special population considerations and regulatory affairs for clinical research. *Clin Res Regul Aff.* 2015;32(2):47-56. doi:10.3109/10601333.2015.1001900.
9. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-e111. doi:10.1093/cid/ciw353.
10. Finazzi S, Luci G, Olivieri C, Langer M, Mandelli G, Corona A, et al. Tissue penetration of antimicrobials in intensive care unit patients: a systematic review-Part I. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(9):1164. doi:10.3390/antibiotics11091164.
11. Wicha SG, Märtsen AG, Nielsen EI, Koch BCP, Friberg LE, Alfenaar JW, Minichmayr IK; International Society of Anti-Infective Pharmacology (ISAP), PK/PD Study Group of ESCMID. From therapeutic drug monitoring to model-informed precision dosing for antibiotics. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109:928-941. doi:10.1002/cpt.2202.
12. Ewoldt TMJ, Abdulla A, Rietdijk WJR, Muller AE, de Winter BCM, Hunfeld NGM, et al. Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial. *Intensive Care Med.* 2022;48(12):1760-1771. doi:10.1007/s00134-022-06921-9.
13. International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Definitions of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology [Internet]. Dostopno na: <https://iatdmct.org/about-us/> (citirano maj 2026).
14. Abdul-Aziz MH, Alfenaar JC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1127-1153. doi:10.1007/s00134-020-06050-1.
15. DoseMeRx. The story of DoseMeRx [Internet]. Dostopno na: <https://doseme-rx.com/> (citirano maj 2026).
16. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(11):835-864. doi:10.1093/ajhp/zxaa036.
17. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(2):302-345.
18. Tomažič J, Strle F, ur. Infekcijske bolezni. 1. izd. Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo; 2014. str. 183-192.
19. Antimicrobial Therapy, Inc. Sanford Guide [Mobile application software]. Version 7.2.6 Sperryville (VA): Antimicrobial Therapy, Inc.; 2026. Topic: Osteomyelitis [updated 2026 Jul; cited 2026 Aug 15]. Dostopno na: <https://www.sanfordguide.com/> (citirano avgust 2026)
20. Elbarbry F, Nguyen V, Kawaguchi-Suzuki M. Pharmacokinetic considerations in amputees. *J Pharm Pract.* 2021;34(5):794-799. doi:10.1177/0897190020942659.
21. O'Connor A, Lopez MJ, Patel P, et al. Cefepime. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Updated 2024 Feb 28. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542232/> (citirano junij 2026).
22. Antimicrobial Therapy, Inc. Sanford Guide [Mobile application software]. Version 7.2.6 Sperryville (VA): Antimicrobial Therapy, Inc.; 2026. Topic: Cefepime [updated 2026 Jun]. Dostopno na: <https://www.sanfordguide.com/> (citirano avgust 2026)
23. Beumier M, Casu GS, Hites M, Wolff F, Cotton F, Vincent JL, et al. Elevated β -lactam concentrations associated with neurological deterioration in ICU septic patients. *Minerva*

- Anesthesiol.* 2015;81(5):497-506. doi:10.23736/S0375-9393.16.03479-8.
24. Roger C, Louart B. Beta-lactams toxicity in the intensive care unit: an underestimated collateral damage? *Microorganisms*. 2021 Jul 14;9(7):1505. doi:10.3390/microorganisms9071505.
 25. Patel S, Preuss CV, Bernice F. Vancomycin. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Updated 2024 Oct 29. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459263/> (citirano junij 2026).
 26. Antimicrobial Therapy, Inc. Sanford Guide [Mobile application software]. Version 7.2.6 Sperryville (VA): Antimicrobial Therapy, Inc.; 2026. Topic: Vancomycin [updated 2026 Jul]. Dostopno na: <https://www.sanfordguide.com/> (citirano junij 2026)
 27. Crass RL, Rodvold KA, Mueller BA, Pai MP. Renal Dosing of Antibiotics: Are We Jumping the Gun? *Clin Infect Dis*. 2019;68(9):1596-1602. doi: 10.1093/cid/ciy790. PMID: 30219824.
 28. Thompson Bastin ML, Rech MA, Betthausen KD, Heavner MS, Horng M, Lemieux SM, et al. Impact of beta-lactam antibiotic renal dose adjustment on clinical outcomes in patients with septic shock and acute kidney injury from gram-negative bloodstream infections: a multicenter observational study. *CMI Commun*. 2025;2(3):105084. doi:10.1016/j.cmicom.2025.105084.

