

Jenni Saarenketo, Tony Häggblom, Väinö Hippi, Pia Björklöf ja Maija Valta

## Jatkuva vankomysiini-infuusio sairaalan ulkopuolella

Suonensisäistä vankomysiiniä käytetään grampositiivisten bakteerien aiheuttamien vakavien infektioiden hoidossa. Annoksen määrittäminen on usein hankalaa, ja 12 tunnin välein annettava jaksoittainen hoito toteutetaan yleensä sairaalaosastolla. Hyväkuntoisen potilaan vankomysiinihoito voidaan antaa jatkuvana infuusiona elastomeerisen pumpun avulla myös sairaalan ulkopuolella. Kuvaamamme potilaan aivojen märkäpesäkkeen mikrobilääkehoito onnistui vankomysiinipumpulla hänen kotiuduttuaan sairaalasta. Pumppuhoito kotona on turvallista, tehokasta ja käytännöllistä niin potilaille kuin henkilökunnallekin. Pumppu nopeuttaa potilaan paluuta aktiiviseen arkeen ja säästää todennäköisesti terveydenhuollon kustannuksia.

Vankomysiinin aloitusannos päätetään munuaisten toimintakyvyn perusteella. Optimaalisen annoksen määrittämistä vaikeuttavat potilaiden väliset erot lääkeaineenvaihdunnassa ja vankomysiinin kapea terapeuttinen alue. Vankomysiini on nefro- ja ototoksinen, joten hoidon aikana on huolehdittava potilaan säännöllisestä, kliinisestä ja verikoeseurannasta.

UpToDate-tietokannan ja tuoreen yhdysvaltalaisohjeen mukaan vankomysiinin jaksoittaisen antamisen tulisi vaikeiden infektioiden yhteydessä perustua pitoisuus-aikakuvaajan pinta-alaan 24 tunnin aikana ( $AUC_{24}$ , area under curve) (1,2). Hiljattain julkaistiin kattava kotimainen katsaus vankomysiiniannoksen säätämisestä jaksoittaisessa hoidossa (3).

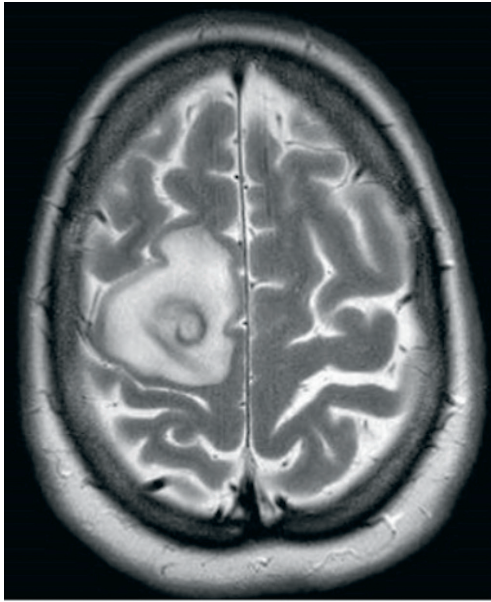
Hyvään hoitovasteeseen tarvittava  $AUC_{24}$ -arvo on 400–600-kertainen lukuarvo vankomysiinin pienimpään bakteereiden kasvua estävään lääkeainepitoisuuteen verrattuna (minimal inhibitory concentration, MIC) (1–3). Esimerkiksi kun MIC on 1 mg/l,  $AUC_{24}$ -arvon tulee olla 400–600 h × mg/l. Annoksen määrittämiseksi suositellaan huippu- ja jännöspitoisuuden määrittystä ja niiden analysoin-

tia farmakokineettisellä mallinnuksella, mutta käytännössä tätä on vaikea toteuttaa (1,3).

Vankomysiinin jatkuva antaminen on todettu tehokkaaksi ja turvalliseksi jaksoittaiseen antamiseen verrattuna (1,2,4–6). Jatkuvana infuusiona annettavan lääkkeen pitoisuus pysyy tasaisempuna, jolloin annoksen arviointi on yksinkertaisempaa: seerumipitoisuudella 18 mg/l  $AUC_{24}$ -arvoksi tulee 24 h × 18 mg/l = 432 h × mg/l. Olemme hoitaneet kotisairaalaissa useita potilaita jatkuvalla vankomysiini-infusiolla. Kokemuksemme ovat olleet positiivisia, eikä infuusihoitoja ole jouduttu pumppuun liittyvistä syistä keskeyttämään. Kyselyidemme perusteella potilaat arvostavat kotona annettavaa pumppuhoitoa ja arvioivat sen helpottavan elämäänsä.

### Oma potilas

Työssäkäyvä 63-vuotias nainen oli aiemmin ollut varsin terve. Hammaslääkärissä hän kävi säännöllisesti, ja ientaskuja oli vastikään puhdistettu. Tapahtumat alkoivat yöllä, kun potilaan huuto ja raajojen tärinä herättivät hänen puolisonsa. Paikalle hälytetyt ensihoitajat havaitsivat, ettei sekavasti käyttäytyvä potilas kyennyt noudattamaan kaikkia kehoituksia.



**KUVA 1.** Potilaan T2-painotteinen magneettikuvaus osoitti, että 17 x 15 x 10 mm:n kokoinen aivomuutos sopi lokeroiseksi märkäpesäkkeeksi.

Potilas kuljetettiin päivystykseen, missä todettiin lievä vasemman raajaparin halvaus. Verikokeissa CRP-pitoisuus oli alle 1 mg/l, leukosyyttimäärä  $9,8 \times 10^9/l$  ja hemoglobiinipitoisuus 117 mg/l. Pään tietokonetomografiassa havaittiin kasvaimelta vaikuttava, turvotuksen ympäröimä muutos aivojen oikean etulohkon takaosassa. Hoidoksi aloitettiin levetirasetami- ja deksametasonilääkitys.

Pään magneettikuvaus osoitti seuraavana päivänä, että aivomuutos sopi paremmin lokeroiseksi märkäpesäkkeeksi (**KUVA 1**). Neurokirurgi tyhjensi pesäkkeen, ja mikrobilääkehoidoksi aloitettiin suonensisäinen meropeneemi. Samalla deksametasonilääkitys lopetettiin ja aloitettiin ylipainehappihoito. Märkäviljelynäytteestä kasvoi *Streptococcus anginosus*, joka nukleiinihapposekvensoinnilla täsmäntyi *S. intermedius* -lajiksi. Kyseessä on erityisesti hammasinfektioeräisiä märkäpesäkkeitä aiheuttava bakteeriryhmä. Suukirurgi poisti potilaalta huonokuntoisen hampaan, jonka apikaalipuolella oli röntgenkuvassa todettu tulehduspesäke. Sydämen kulkuvauksessa ei havaittu endokardiittimuutoksia.

Viikon päästä seurantakuvaus havaittiin toinen märkäpesäke, jonka sijainti oli edellistä mediaalisempi, ja tehtiin uusi punktio. Toisestakin punktionäytteestä pystyttiin osoittamaan *S. intermediuksen* genomia. Veriviljelyt sekä märkänäytteistä otetut sieni- ja tuberkuloosinäytteet jäivät negatiivisiksi. Potilaan vointi alkoi kohentua, ja kolmannella viikolla märkäpesäkkeitä ympäröivä turvotus oli magneettikuvauslöydöksen perusteella selvästi vähentynyt.

Jatkohoitopaikassa todettiin maksa-arvojen suureneminen ja neutropenia. Laboratorioarvot korjaantuivat, kun hoidoksi annettiin valkosolukasvutekijää ja mikrobilääkkeeksi vaihdettiin suonensisäinen keftriaksoni. Muutaman viikon päästä potilaille nousi yllättäen yli 40 asteen kuume.

Päivystyksellisessä magneettikuvausssä märkäpesäkkeet olivat pienentyneet, mutta niitä ympäröivä turvotus oli yllättäen lisääntynyt. Verikokeissa CRP-pitoisuus oli edelleen vain 14 mg/l ja valkosolumäärä  $3,6 \times 10^9/l$ . Päivystäjällä heräsi epäily keskuslaskimokannyli-infektiosta. Kannyli vaihdettiin, ja keftriaksonin tilalle aloitettiin suonensisäinen vankomysiini annoksella 1 g 12 tunnin välein.

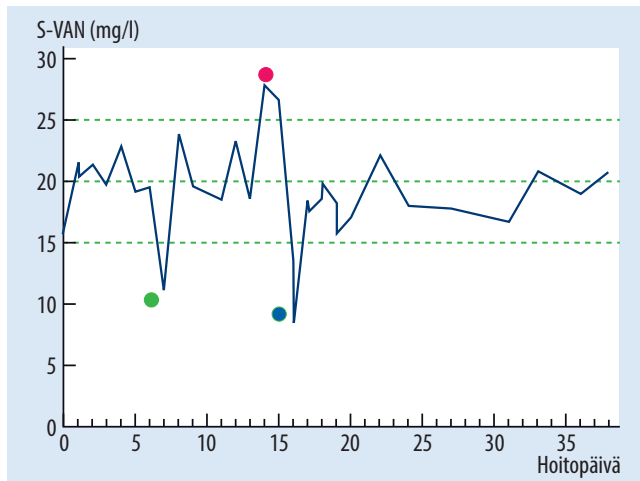
Potilaan kielessä oli mustaa katetta, joten varmuuden vuoksi hoitoon liitettiin kaspofungiini mahdollisen sieninfektion varalta kahden viikon ajaksi. Kielestä otetussa näytteessä kasvoi *Candida glabrata* -hiiva, mutta veriviljelystä tai kanyylin kärjestä ei mikrobikasvua todettu.

Kuumeilu loppui, ja potilaan palattu vuodeosastolle hänen yleisvointinsa koheni nopeasti. Hoitojakso oli kuitenkin kestänyt jo kaksi kuukautta, ja potilas alkoi väsyä sairaalassa olemiseen. Kun vankomysiinihoitoa jatkettiin elastomeerisella pumpulla, potilas pääsi siirtymään kotisairaalaan. Jatkuvan infuusion aikana seerumin vankomysiinin tavoitepitoisuutena pidettiin arvoa 20 mg/l, ja annosta korjattiin pitoisuusarvojen mukaisesti (**KUVA 2**). Potilaan vointi ja munuaisarvot pysyivät kotisairaalahajaksolla hyvinä, kuulo-oireita ei ilmennyt ja fysioterapeuttinen kuntoutus eteni hyvin.

Kuuden viikon vankomysiinihoidon jälkeen tehdysssä seurantamagneettikuvausssä todettiin märkäonteloiden hävinnan ja niitä ympäröineen turvotuksen vähentyneen. Mikrobilääkehoito päästiin lopettamaan noin viikkoa myöhemmin sen kestänyt kaikkiaan 15 viikkoa. Kahden kuukauden päästä aivojen magneettikuvausssä näkyi enää arpitehostumaa sairastetun infektion merkinä. Neurologi havaitsi vastaanotolla yhä lievää vasemman yläraajan kömpelyyttä ja liikkumisen huteruutta, mutta yli puoli vuotta kestäneen sairauspoissaolon jälkeen potilas oli vihdoin palaamassa työelämään.

## Pohdinta

Kotimaisessa katsauksessa kiinnitettiin huomiota siihen, että jatkuvan infuusion aikana potilaat joutuvat olemaan koko ajan kiinni infuusiolaitteistossa (3). Potilaamme jatkuva vankomysiinihoito toteutettiin kokonaan sairaalan ulkopuolella elastomeerisen pumpun avulla, tietäksemme ensimmäisiä kertoja Suomessa. Potilaamme oli erittäin tyytyväinen pumppuhoitoon: noin tuttupullon kokoinen, vain 300 g



**KUVA 2.** Seerumin vankomysiiniipitoisuudet (S-VAN) jatkuvan infuusion aikana. Infuusiolaite tyhjenee vakionopeudella, mutta infuusion loppuvaiheessa pitoisuudet voivat vaihdella (9). Pitoisuusmittaukset seerumista tehtiin alkuun pumpunvaihdon yhteydessä ja 15. hoitovuorokauden jälkeen aina vähintään kolme tuntia ennen pumpunvaihtoa tai sen jälkeen, jolloin havaittu pitoisuusvaihtelu pieni. Optimaalinen pitoisuus seerumissa on 20 mg/l ja tavoitepitoisuusalue 15–25 mg/l (vihreät viivat). Virtaushäiriö (vihreä symboli): pumpun letkun sulkija oli epähuomiossa jäänyt kiinni, jolloin pitoisuus jäi liian pieneksi. Suuri pitoisuus (punainen symboli): vankomysiinin jatkuva infuusio annoksella 2 g/vrk tauotettiin yön ajaksi, ja pitoisuuden pienentyttyä (sininen symboli) uusi infuusio (1,5 g/vrk) aloitettiin pumpulla. Vapaan vankomysiinin pitoisuuden seerumissa suhde ECOFF-arvoon (epidemiological cut-off values for resistance) oli *Streptococcus intermediuksen* osalta yli 1 jokaisessa mittauspisteessä (lukuun ottamatta sinisellä symbolilla merkittyä mittausta, jolloin infuusiolaite oli kiinni) (12). ECOFF-arvoa käytettiin, koska MIC-arvoa ei ollut saatavissa.

painavan pumpun kanssa hän pystyi asumaan kotona ja ulkoilemaan vapaasti.

Potilaamme sairasti hammasperäisen aivojen märkäpesäkkeen, jonka yleisimpiä aiheuttajabakteereja ovat streptokokit, enterobakteerit ja *Staphylococcus aureus* (7). Vaikeasta keskushermostoinfektioista huolimatta potilaamme CRP-pitoisuus oli suurimmillaankin vain 22 mg/l. Aivojen märkäpesäkkeiden mikrobilääkehoidot kestävät usein jopa 4–8 viikkoa (7). Potilaamme hoitoaika venyi peräti 15 viikkoon osin puutteellisen hoitovasteen ja osin infektiota komplisoivien tekijöiden vuoksi (suurentuneet maksa-arvot, neutropenia, kuumeilu).

Vaikka potilaamme loppuhoito toteutettiin vankomysiinillä, sitä ei voida pitää aivojen märkäpesäkkeiden ensisijaisena hoitona. Paremminkin vankomysiiniä voitaisiin käyttää vierasesineinfektioita, luutulehduksia ja MRSA-infektioita hoidettaessa. Tapauksemme kuitenkin osoittaa, että turvallinen vankomysiinihoito onnistuu kotiooloissakin.

Potilaamme vankomysiiniipitoisuus määritettiin aluksi aamuisin muiden verikokeiden ja

pumpunvaihdon yhteydessä (KUVA 2). Seerumin vankomysiiniipitoisuus pysyi turvallisena, alle arvon 25 mg/l, ja päiväkohtainen vaihtelu oli huomattavaa, vaikka pumpun käyttöön liittyviä poikkeamia todettiin vain kerran. Vankomysiinin on todettu pysyvän stabiilina infuusiolaiteessa, ja infuusioaine tyhjenee tasaisella nopeudella, mutta infuusion loppuvaiheessa pitoisuudet seerumissa voivat vaihdella (8,9). Pumpun tulisi olla samalla tasolla suonikanyylin kanssa ja virtauksensäätimen huolellisesti ihoa vasten kiinnitettynä, jotta virtausnopeus ei muuttuisi. Lisäksi äärimmäisiä lämpötiloja on vältettävä.

Kun pitoisuusmittaukset alettiin tehdä vähintään kolme tuntia ennen pumpunvaihtoa tai sen jälkeen, vaihtelu pieni ja seuranta kahdesti viikossa riitti. Jatkuvan vankomysiinihoidon etu on verrattain nopea lääkkeen tehokkaan ja vakaan pitoisuuden saavuttaminen seerumissa. Tämä helpottaa AUC<sub>24</sub>-arvojen laskeamista pumppuhoidossa, joskaan vankomysiinin tavoitepitoisuuksia jatkuvan infuusion aikana ei ole validoitu (1).

Kriittisesti sairaiden potilaiden jatkuvaan vankomysiini-infuusioon liittyy vähäisempi nefrotoksisuuden riski (5). Tehohoidossa ja hemodialyysissä olevien potilaiden lisäksi jatkuva infuusio voi hyödyttää potilaita, jotka saavat suonensisäistä mikrobilääkehoitoa sairaalan ulkopuolella (outpatient parenteral antimicrobial therapy, OPAT) (1,2,4,6). Vankomysiinihoito elastomeerisellä pumpulla on todettu tehokkaaksi ja turvalliseksi jaksoittaiseen hoitoon verrattuna, kun hoito toteutetaan sairaalatasoista hoitoa vaativien infektioiden hoitoon perehtyneessä OPAT-yksikössä, esimerkiksi kotisairaalassa (6,10). Jatkuvaa ja jaksoittaista vankomysiinihoitoa vertailevia, satunnaistettuja tutkimuksia tarvitaan kuitenkin lisää.

## Lopuksi

Kerran päivässä vaihdettava, helppokäyttöinen pumppu säästää hoitajien työaika, mutta potilaiden on toisinaan ollut hankalaa ymmärtää pumpun oikean sijoituskorkeuden tärkeyttä. Potilasvalinta edellyttää huolellisuutta, ja etenkin uudenlaisen hoitomuodon osalta niin potilaiden kuin henkilökunnankin riittävä tukeminen tärkeää. Meta-analyysi hoitokustannuksia arvioineista 35 tutkimuksesta osoitti, että OPAT-hoito voi tuottaa keskimäärin 57 %:n säästöt terveydenhuollolle (11). Kokemustemme perusteella pumppuhoitoa kannattaakin harkita vaihtoehtona vankomysiinin jaksoittaiselle antamiselle. ■

### JENNI SAARENKETO, LL, VTM, sisätauteihin erikoistuva lääkäri, tohtorikoulutettava

Turun yliopisto  
Helsingin yliopisto  
Turun kaupungin hyvinvointitoimialan sairaalal palvelut

### TONY HÄGGBLOM, sisätautien, infektiosairauksien ja geriatrian erikoislääkäri

Turun kaupungin hyvinvointitoimialan sairaalal palvelut

### VÄINÖ HIPPI, proviisori

Turun kaupungin hyvinvointitoimialan lääkehuolto

### PIA BJÖRKLÖF, osastonhoitaja

Turun kaupungin hyvinvointitoimialan sairaalal palvelut

### MAIJA VALTA, LT, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri

Turun kaupungin hyvinvointitoimialan sairaalal palvelut  
Turun yliopisto

### VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

### SIDONNAISUUDET

**Jenni Saarenketo:** Hankkeet (Turun kaupunki, Kotisairaalan kehittäminen -työryhmä)

**Tony Häggblom:** Asiantuntijapalkkio (Tillots)

**Väinö Hippi:** Luottamustoimet (European Association of Hospital Pharmacy)

**Pia Björklöf:** Ei sidonnaisuuksia

**Maija Valta:** Apuraha (TYKS ERVA, valtionosuudet Suomen Akatemia), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie, Cellgene)

### KIRJALLISUUTTA

- Rybak, MJ, Le J, Levine DP, ym. 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;77:835–64.
- Drew R, Sakoulas G. Vancomycin: parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults. *Waltham: UpToDate* 2020. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- Ilmavirta H, Hämäläinen S, Kokki M, ym. Vankomysiinin annoksen säätäminen munuaisten toimintakyvyn ja pitoisuusmääritysten perusteella. *Duodecim* 2020; 136:1301–10.
- Verrall, AJ, Llorin R, Tam VH, ym. Efficacy of continuous infusion of vancomycin for the outpatient treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2970–3.
- Flannery AH, Bissell BD, Bastin MT. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin and the risk of acute kidney injury in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2020;48:912–8.
- Shakeraneh, P, Fazili T, Wang D, ym. Nephrotoxicity risk and clinical effectiveness of continuous versus intermittent infusion vancomycin among patients in an outpatient parenteral antimicrobial therapy program. *Pharmacotherapy* 2020;40:357–62.
- Brook I. Microbiology and treatment of brain abscess. *J Clin Neurosci* 2017;38:8–12.
- Walker SE, Iazzetta J, Law S, ym. Stability of commonly used antibiotic solutions in an elastomeric infusion device. *Can J Hosp Pharm* 2010;63:212–24.
- Ackermann M, Maier S, Ing H, ym. Evaluation of the design and reliability of three elastomeric and one mechanical infusers. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:77–84.
- Voumard R, Gardiol C, André, ym. Efficacy and safety of continuous infusions with elastomeric pumps for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): an observational study. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2540–5.
- Psaltikidis EM, da Silva EN, Bustorff-Silva JM, ym. Economic evaluation of outpatient parenteral antimicrobial therapy: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2017;17:355–75.
- MIC EUCAST - Antimicrobial wild type distributions of microorganisms. Växjö: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. <https://mic.eucast.org/search/>.