

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MAJA CVIKL

**OPTIMIZACIJA REŽIMA ODMERJANJA VANKOMICINA S
POMOČJO RAČUNALNIŠKEGA FARMAKOKINETIČNEGA
PROGRAMA V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU
MARIBOR**

**OPTIMIZING VANCOMYCIN DOSAGE REGIMEN USING
COMPUTER PHARMACOKINETIC PROGRAM AT UNIVERSITY
CLINICAL CENTER MARIBOR**

Ljubljana, 2010

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor pod somentorstvom Polonce Drofenik, mag. farm., spec. klin. farm.

Zahvala

Posebna zahvala je namenjena moji somentorici Polonci Drofenik, mag. farm., spec. klin. farm. za izkazano zaupanje, vztrajnost, odločnost ter za čas, ki si ga je v svojem prepolnem urniku izborila zame. Iskrena hvala tudi mentorju prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm. za razumevanje, vodenje in strokovno pomoč pri nastajanju diplomske naloge. Zahvalila bi se tudi vsem zaposlenim Centralne lekarne UKC Maribor, ki so mi omogočili delo, mi pomagali in me spodbujali pri uresničevanju zastavljenih ciljev. Hvala tudi zaposlenim UKC Maribor, ki so na neposreden ali posreden način imeli vpliv na izvajanje diplomske naloge.

Vsem iskrena hvala.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., in somentorice Polonce Drofenik, mag. farm., spec. klin. farm.

Maja Cvikel

KAZALO VSEBINE

POVZETEK.....	I
SEZNAM OKRAJŠAV	II
1. UVOD.....	1
1.1. INDIKACIJE ZA VANKOMICIN	1
1.2. FARMAKODINAMIKA VANKOMICINA.....	2
1.3. FARMAKOKINETIKA VANKOMICINA.....	2
1.4. MIKROBIOLOŠKI PARAMETRI	3
1.5. KLINIČNA UČINKOVITOST IN INDEKS UČINKOVITOST ZA VANKOMICIN ...	4
1.6. ODMERJANJE VANKOMICINA.....	6
1.7. SPREMLJANJE KONCENTRACIJ PO PRIPOROČILIH IZ LETA 2009.....	8
1.8. VARNOST ZDRAVLJENJA Z VANKOMICINOM.....	9
1.8.1. Neželeni učinki, povezani s hitrostjo infuzije.....	10
1.8.2. Nefrotoksičnost	10
1.8.3. Ototoksičnost	14
1.9. POSAMEZNE POPULACIJE, KI SE ZDRAVIJO Z VANKOMICINOM.....	15
1.9.1. Bolniki v intenzivnih enotah	15
1.9.2. Osteomielitis	16
1.9.3. Bolnišnična pljučnica.....	17
1.9.4. Bakteriemija in sepsa.....	17
1.9.5. Endokarditis	17
1.9.6. Abdominalne okužbe	18
1.9.7. Okužbe osrednjega živčevja.....	18
1.10. PROSTORNI MODELI, IZBOR ENAČB.....	19
1.11. METODE ZA POMOČ PRI ODMERJANJU VANKOMICINA.....	19
1.11.1. Začetno odmerjanje	19
1.11.2. Prilagajanje odmerjanja po določitvi C_{min}	21
2. NAMEN DELA.....	22
3. MATERIALI IN METODE.....	24
3.1. MATERIALI.....	24
3.1.1. Podatki	24
3.1.2. Računalniški program KINETIDEX®.....	24
3.2. METODE.....	31
4. REZULTATI	33
4.1. PRIMERI BOLNIKOV.....	33
4.1.1. Primeri, kjer smo pri odmerjanju sodelovali	33
4.1.2. Primeri, kjer pri odmerjanju nismo sodelovali oz. naših priporočil niso upoštevali	68
4.2. KONČNI REZULTATI	73
4.2.1. Spol, starost, telesna masa in telesna višina	73

4.2.2. Oddelek	73
4.2.3. Način zdravljenja z vankomicinom	73
4.2.4. Sočasni antibiotiki	75
4.2.5. Začetni režim odmerjanja vankomicina	75
4.2.6. Doseganje C _{min} v stacionarnem stanju po začetnem režimu odmerjanja	76
4.2.7. Prilagajanje odmerjanja vankomicina	77
4.2.8. Uspešnost prilagajanja odmerjanja	78
4.2.9. Delovanje ledvic	80
5. RAZPRAVA	82
5.1. UGOTOVITVE PRI UPORABI KINETIDEX®-a	82
5.1.1. Režim odmerjanja »manjkrat po več«	82
5.1.2. Napovedovanje koncentracije vankomicina v serumu po izpustitvi odmerka	84
5.1.3. Prilagoditev predlaganega režima odmerjanja	84
5.1.4. Vključevanje določenih C _{min} v izračun farmakokinetičnih parametrov	85
5.1.5. Slabosti programa	85
5.2. PRIMERI BOLNIKOV	85
5.2.1. Spol, starost, telesna masa in telesna višina	85
5.2.2. Oddelek	86
5.2.3. Način zdravljenja z vankomicinom	86
5.2.4. Sočasni antibiotiki	86
5.2.5. Začetni režim odmerjanja vankomicina	86
5.2.6. C _{min} po začetnem režimu odmerjanja in prilagajanje režim odmerjanja vankomicina	87
5.2.7. Uspešnost prilagajanja odmerjanja	88
5.2.8. Delovanje ledvic	88
5.3. POSPLOŠITVE	89
6. SKLEP	92
7. LITERATURA	93
8. PRILOGE	i
8.1. PRILOGA I: SOP zdravljenja z vankomicinom za klinične farmacevte UKC Maribor i	
8.2. PRILOGA II: Odmerjanje vankomicina pri bolnikih na nadomestnem ledvičnem zdravljenju	vii
8.3. PRILOGA III: Matzke-jev nomogram	xiv
8.4. PRILOGA IV: Farmakokinetične enačbe za vankomicin – različni avtorji	xv

POVZETEK

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik, ki ga uporabljamo za zdravljenje življenje ogrožajočih okužb s po Gramu pozitivnimi bakterijami. Zaradi morebitne nefrotoksičnosti in zmanjšanja možnosti za razvoj rezistence mikroorganizmov je potrebno spremljati serumske koncentracije vankomicina. Po zadnjih priporočilih so želene minimalne koncentracije med 10 – 20 mg/L, pri zapletenih okužbah pa ciljamo na zgornji interval terapevtskega območja, t.j. med 15 – 20 mg/L. Za preprečevanje nefrotoksičnosti ob minimalnih koncentracijah vankomicina spremljamo tudi koncentracijo serumskega kreatinina.

V septembru 2010 so v UKC Maribor sprejeli nov način spremljanja zdravljenja vankomicina in izdelali protokol za spremljanje koncentracij tega antibiotika v krvi. Pri prilagajanju odmerjanja sodelujejo klinični farmacevti, pomagajo pa si s farmakokinetičnim računalniškim programom KINETIDEX®.

Želeli smo preveriti, ali režim odmerjanja, ki ga predlaga KINETIDEX®, vodi do zelenih minimalnih koncentracij vankomicina v serumu. Na populaciji 30 bolnikov, ki so se poleti in jeseni 2010 zdravili z vankomicinom v UKC Maribor, smo izvedli prospektivno raziskavo. S pomočjo KINETIDEX®-a smo, ko je to bilo potrebno, za specifičnega bolnika predlagali nov režim odmerjanja, nato pa spremljali koncentracije vankomicina v serumu.

Ugotovili smo, da so bolniki, pri katerih smo režim odmerjanja vankomicina prilagodili s pomočjo KINETIDEX®-a, v veliki večini dosegli terapevtsko območje minimalnih koncentracij in tako dokazali, da je program uporaben na populaciji bolnikov, ki se zdravijo v UKC Maribor. Povzamemo lahko, da lahko zaposleni UKC Maribora brez pomislekov uporabljajo KINETIDEX® pri prilagajanju režima odmerjanja vankomicina, saj se z njegovo pomočjo zagotovi bolj varno in učinkovito zdravljenje, hkrati pa znižamo tveganje za razvoj rezistence.

SEZNAM OKRAJŠAV

AUC_{24} – površina pod plazemsko krivuljo v 24 urah

AUC_{24}/MIK – površina pod plazemsko krivuljo v 24 urah / minimalna inhibitorna koncentracija (glavni indeks učinkovitosti vankomicina)

CL_{kreat} – očistek kreatinina

CL_{vanco} – očistek vankomicina

C_{max} – najvišja koncentracija vankomicina

C_{min} – minimalna koncentracija vankomicina

D_{24} – odmerek, ki ga bolnik prejme v 24 urah

k_{el} – konstanta eliminacije

MIK – minimalna inhibitorna koncentracija

MRSA – meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*

OŽS – osrednji živčni sistem

S.aureus - *Staphylococcus aureus*

S-kreatinin – serumsko koncentracija kreatinina

SS – stacionarno stanje

$t > MIK$ – čas nad minimalno inhibitorno koncentracijo mikroorganizma

UKC Maribor – Univerzitetni klinični center Maribor

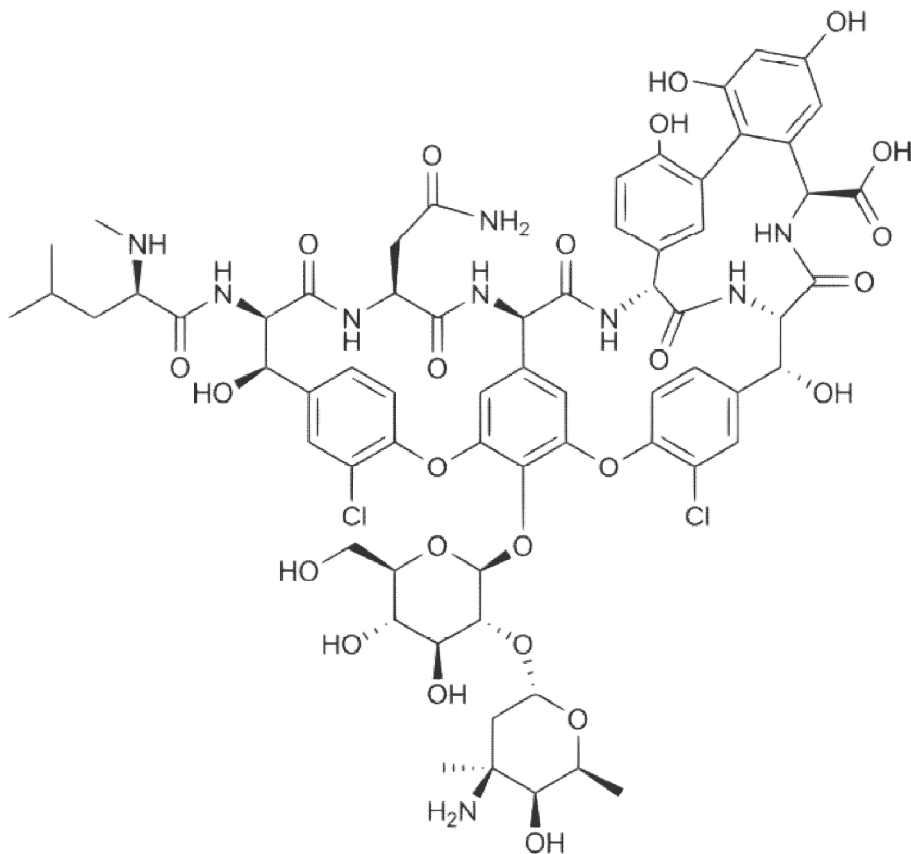
V_d – volumen porazdelitve

VISA – vankomicin delno občutljiv *Staphylococcus aureus*

VRSA – vankomicin rezistentni *Staphylococcus aureus*

1. UVOD

Vankomicin uporabljamo za zdravljenje po Gramu pozitivnih okužb že več kot 50 let. Ob odkritju plosinteznih penicilinskih antibiotikov je uporaba vankomicina upadla, povečala pa se je ob pojavu večjega števila meticilin rezistentnega *Staphylococcus aureus*-a (MRSA) v začetku 80-ih let (1). Slika 1 prikazuje kemijsko formulo vankomicina.



Slika 1: kemijska formula vankomicina

1.1. INDIKACIJE ZA VANKOMICIN

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik, ki deluje baktericidno na po Gramu pozitivne mikroorganizme. Običajno se uporablja v obliki intravenske infuzije za zdravljenje resnih okužb (endokarditis, osteomielitis, sepsa, okužbe osrednjega živčnega sistema (OŽS), pljučnica, okužbe kože in mehkih tkiv), ki jih povzročajo po Gramu pozitivni mikroorganizmi, rezistentni na β -laktamske antibiotike. Njegova uporaba je indicirana tudi v primeru okužb s po Gramu pozitivnimi bakterijami pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na peniciline in cefalosporine. Profilaktično se uporablja za preprečevanje endokarditisa

pri bolnikih, preobčutljivih na peniciline, ter za preprečevanje okužb z rezistentnimi po Gramu pozitivnimi bakterijami pri določenih operativnih posegih (ustna votlina, zgornji del dihal...). Peroralno se daje za zdravljenje stafilokoknega enterokolitisa in psevdomembranoznega kolitisa, če predhodna terapija z metronidazolom ni bila uspešna (2, 3). Vankomicin naj se ne bi uporabljal za zdravljenje okužb s po Gramu pozitivnimi bakterijami, ki so občutljive na β -laktamske antibiotike, saj je njegovo baktericidno delovanje počasnejše, še večji problem pa predstavlja hitro pridobivanje rezistence (3).

1.2. FARMAKODINAMIKA VANKOMICINA

Vankomicin deluje tako, da zavira sintezo bakterijske celične stene. Veže se na D-ala-D-ala konce predhodnikov celične stene in tako onemogoči povezovanje osnovnih gradnikov med seboj. Deluje baktericidno, a je ta učinek na bakterijo počasnejši kot npr. pri β -laktamih. Vankomicin izraža časovno odvisno delovanje (oz. koncentracijsko neodvisno delovanje). Za tovrstne antibiotike je značilno, da so najučinkovitejši, ko je koncentracija antibiotika 3-5 krat višja od minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) mikroorganizma. Nekateri sevi enterokokov imajo višje MIK za vankomicin – v teh primerih lahko vankomicin deluje le bakteriostatično (4).

1.3. FARMAKOKINETIKA VANKOMICINA

Vankomicin se preko prebavnega trakta praktično ne absorbira (le do 5%), absorpcija pa je povečana ob prisotnosti vnetja v prebavilih. Peroralno se uporablja le za terapijo enterokolitisov. Za zdravljenje sistemskih infekcij je potrebno vankomicin vnašati intravensko (5).

Volumen porazdelitve močno variira; znaša od 0,4 - 1,0 L/kg. Na plazemske proteine se veže med 50-55% vankomicina (1, 5). Vstop vankomicina v tkiva je različen, nanj vpliva tudi vnetje in sočasna obolenja. Načeloma ne prehaja krvno-možganske pregrade, a je ob vnetih ovojnicah povečan vstop tudi v osrednji živčni sistem (1).

Vankomicin se v organizmu ne metabolizira. Več kot 90% vankomicina se nespremenjenega izloča skozi ledvice z glomerulno filtracijo (4). Očistek vankomicina je linearno odvisen od očistka kreatinina in v grobem znaša 70 – 80% očistka kreatinina (6). Zato je med zdravljenjem z vankomicinom potrebno spremljati serumske koncentracije kreatinina in tako spremljati delovanje ledvic. Ob poslabšanju ledvičnega delovanja (tudi zaradi samega antibiotika) se vankomicin počasneje izloča z urinom, kar poveča njegovo

zadrževanje v organizmu, s tem pa se poveča tudi njegova toksičnost. Razpolovni čas eliminacije vankomicina je zelo različen, od 6 - 10 ur, pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic se lahko poveča tudi do 7 dni (5).

1.4. MIKROBIOLOŠKI PARAMETRI

V preteklosti so bile minimalne inhibitorne koncentracije vankomicina (MIK) za večino bakterij, občutljivih na vankomicin, 1 mg/L ali manj. V zadnjih letih se je povečala pojavnost okužb z meticilin rezistentnim *Staphylococcus aureus* (MRSA), dokumentirani so tudi sicer redki pojavi okužb z vankomicin delno občutljivimi *Staphylococcus aureus* (VISA) in vankomicin rezistentnimi *Staphylococcus aureus* (VRSA). Hkrati se je pojavilo večje število neuspešnega zdravljenja MRSA okužb, ki imajo MIK okoli 4 mg/L, zato je Inštitut za klinične in laboratorijske standarde (Clinical and Laboratory Standard Institute - CLSI) leta 2006 znižal vrednost občutljivosti MRSA na vankomicin (t.i. susceptibility breakpoint) iz 4 mg/L na 2 mg/L. (1, 7). Preglednici I in II predstavljata vrednosti občutljivosti na vankomicin za različne po Gramu pozitivne bakterije. Preglednica I je ustvarjena na podlagi CLSI dokumentov (8), preglednica II pa na podlagi EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) dokumentov (9).

Preglednica I: Občutljivost *S.aureus* in koagulazno negativnih stafilokokov na podlagi CLSI dokumentov (8).

Mikroorganizem	Občutljiv	Intermediarno občutljiv	Rezistenten
Koagulazno pozitivni stafilokok (<i>S.aureus</i>)	< 2 mg/L	4 - 8 mg/L	> 16 mg/L
Koagulazno negativni stafilokoki	≤ 4 mg/L	8 – 16 mg/L	>32 mg/L

Preglednica II: Občutljivost po Gramu pozitivnih bakterij na vankomicin na podlagi EUCAST dokumentov (9).

Mikroorganizem	Občutljiv	Rezistenten
<i>Staphylococcus spp.</i>	< 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Streptococcus spp.</i>	< 2 mg/L	> 2 mg/L
<i>Enterococcus spp.</i>	< 4 mg/L	> 4 mg/L

Tako danes velja, da je po Gramu pozitivna bakterija na vankomicin občutljiva, če je njena MIK pod 2 mg/L (1, 7); le za enterokoke je MIK lahko višja (do 4 mg/L, da je enterokok še občutljiv na vankomicin) (9).

Od leta 2007 se je povečal odstotek neuspešnega zdravljenja tudi MRSA z MIK 2 mg/L (6). Ugotovili so, da je uspeh zdravljenja nižji, če ima bolnik okužbo z bakterijo, katere MIK je v zgornjem intervalu občutljivosti na vankomicin, to je med 1 – 2 mg/L. Nekateri strokovnjaki celo priporočajo, naj se ponovno zniža točka občutljivosti bakterij na vankomicin. Če je MIK bakterije 2 mg/L ali več, je potrebno razmisliti o alternativnem antibiotiku (1). Prav zaradi vseh teh razlogov je nujno optimizirati režim odmerjanja vankomicina, saj bomo le tako lahko združili klinično učinkovitost z znižanim pojavom rezistence (6).

1.5. KLINIČNA UČINKOVITOST IN INDEKS UČINKOVITOST VANKOMICINA

Zaradi časovno odvisnega delovanja vankomicina so mnogi predpostavljali, da je indeks, ki najbolje opiše klinično učinkovitost vankomicina, čas, v katerem je koncentracija antibiotika ves čas nad MIK povzročitelja ($t > \text{MIK}$). V preteklosti so bile MIK za večino bakterij, občutljivih na vankomicin, 1 mg/L ali manj, zato so strokovnjaki sprejeli želene minimalne koncentracije vankomicina med 5 – 10 mg/L. Tako bi teoretično zagotovili primerno učinkovitost ($t > \text{MIK}=100\%$), čeprav ni bilo oprijemljivih dokazov, da doseganje tega terapevtskega območja vodi do želene klinične učinkovitosti (6).

Po priporočilih iz leta 2009 (1) je ciljno območje $C_{\min}$ danes višje, med 10 – 20 mg/L oz. za zdravljenje zapletenih okužb med 15 – 20 mg/L (1). Kljub doseženim $C_{\min}$ med 15 – 20 mg/L zdravljenje ni vedno uspešno, čeprav je v tem primeru $t > \text{MIK}=100\%$. Tudi če upoštevamo, da je na plazemske proteine vezane 55 % učinkovine in je aktivna le nevezana oblika antibiotika, je parameter $f_t > \text{MIK}$ (čas nad MIK za nevezan vankomicin) še vedno 100 %. Na podlagi teh ugotovitev so predpostavili, da morda $t > \text{MIK}$ ni idealen indeks učinkovitosti za vankomicin (6).

Leta 1987 je Ebert s sod. raziskoval, kateri indeks učinkovitosti bi bil najbolj primeren za vankomicin. Na živalskem modelu je ugotovil, da je z baktericidnim delovanjem vankomicina na bakterije najbolj povezano razmerje površine pod plazemsko krivuljo v 24 urah (AUC_{24}) in MIK bakterije (6). Leta 2004 je Moise-Broder s sod. (10) preiskovala povezavo med $\text{AUC}_{24}/\text{MIK}$ z učinkovitostjo in ugotovila, da je klinična učinkovitost terapije z vankomicinom kar 7 krat večja, če je dosežena $\text{AUC}_{24}/\text{MIK}$ nad 360 $\mu\text{gh/mL}$ ter je eradikacija bakterij hitrejša, če je $\text{AUC}_{24}/\text{MIK}$ nad 400 $\mu\text{gh/mL}$ (6, 10). Na podlagi teh

rezultatov največjo klinično učinkovitost vankomicina dosežemo, če ciljamo na vrednosti AUC_{24}/MIK nad 400 $\mu\text{gh/mL}$ (1).

Vankomicin izkazuje tudi poantibiotični učinek (PAU). To je učinek, ko se kljub prekinitvi izpostavljenosti bakterije vankomicinu še zmeraj zavira bakterijska rast. Poantibiotični učinek za vankomicin je sicer kratek, znaša približno 2 uri (11). Tudi zaradi poantibiotičnega učinka je bolj natančen indeks učinkovitosti vankomicina AUC_{24}/MIK v primerjavi z $t > MIK$ (6, 12).

Kljub temu, da je danes splošno sprejet indeks učinkovitosti vankomicina $AUC_{24}/MIK > 400 \mu\text{gh/mL}$, se zaradi lažje dostopnosti za opredelitev klinične učinkovitosti uporablja določanje minimalne koncentracije vankomicina ($C_{\min}$) v serumu (1). Splošno sprejeto območje je minimalna koncentracija vankomicina, ki predstavlja 4 – 5 krat bakterijsko MIK (7). Ker se MIK bakterije določa le redko, minimalno koncentracijo vankomicina v krvi med 10 – 20 mg/L sprejmemo kot nadomestni kazalec $AUC_{24}/MIK > 400 \mu\text{gh/mL}$ in si tako na enostavnejši način pomagamo opredeliti klinično učinkovitost terapije z vankomicinom. Zavedati se moramo, da do danes še zmeraj ni oprijemljivih kliničnih dokazov, da se pri doseganju $C_{\min}$ med 10 – 20 mg/L ob nižjem pojavu rezistence izboljša tudi klinična učinkovitost (1, 6).

DeRyke s sod. (6) je novembra 2009 objavil članek, v katerem poudarja pomembnost računanja individualnega režima odmerjanja vankomicina na podlagi dejanskega indeksa učinkovitosti (AUC_{24}/MIK nad 400 $\mu\text{gh/mL}$). Izpostavil je problem, ki se pojavi, ko bolnik, ki je sicer v terapevtskem območju in doseže $C_{\min}$ npr. med 15 – 20 mg/L, ne doseže vedno tudi želene vrednosti AUC_{24}/MIK . In obratno, lahko je $C_{\min}$ nizka in po smernicah zahteva dvig odmerka, a je $AUC_{24}/MIK > 400 \mu\text{gh/mL}$ že dosežena (6).

Primer: bolnik s telesno maso 80 kg, normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina je 108 mL/min, v grobem ocenimo očistek vankomicina na $0,75 \times CL_{\text{kreat}}$) in režimom odmerjanja 1g/12ur doseže $C_{\min} = 9,5 \text{ mg/L}$. Če izračunamo AUC_{24} po Enačbi 1:

Enačba 1:
$$AUC_{24} = \frac{D_{24}}{CL_{\text{vanco}}}$$

$$AUC_{24} = \frac{2000\text{mg min}}{0,75 * 108 \text{ mL}}$$

$$AUC_{24} = 411 \mu\text{gh/mL}$$

V primeru, da je MIK pod 1 mg/L (=AUC₂₄/MIK je nad 411 $\mu\text{gh/mL}$), ni potrebe po dvigu odmerka kljub temu, da minimalna koncentracija vankomicina ni v terapevtskem območju (6).

Zaradi teh primerov DeRyke zaključuje, da bi morda dosegli največjo klinično učinkovitost z izračunom AUC₂₄/MIK za vsakega bolnika posebej, a bi potrebovali podatek o MIK izoliranega mikroorganizma. Za izračun farmakokinetike vankomicina bi morali predpostaviti očistek vankomicina (6). Tudi Guiliano s sod. (13) je januarja 2010 objavil članek, v katerem poudarja, da je potrebno zaradi poraščanja MIK MRSA odmerjati vankomicin za vsakega pacienta individualno upoštevajoč vrednosti MIK (13).

1.6. ODMERJANJE VANKOMICINA

Običajen intravenski dnevni odmerek za odrasle je 2000 mg. Dajemo ga v 2 ali 4 enakih odmerkih, t. j. 500 mg na vsakih 6 ur ali 1000 mg na vsakih 12 ur. Infuzijo dajemo počasi, največ 10 mg/minuto, in vsaj 60 minut ali dlje. Koncentracija vankomicina v pripravljeni raztopini naj ne preseže 5 mg/mL. Pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic moramo odmerek zdravila in/ali presledek med dvema odmerkoma prilagoditi stopnji okvare (2). Ker po povzetku značilnosti zdravila Edicin® želimo doseči C_{min} med 5 – 10 mg/L, je verjetno, da z v njem navedenim odmerjanjem ne moremo vedno doseči želenih C_{min} po novejših priporočilih (10 – 20 mg/L).

Po priporočilih iz leta 2009 (1) se začetni režim odmerjanja določa na podlagi dejanske telesne mase, tudi za bolnike s prekomerno telesno maso, odmerno shemo pa nato prilagodimo glede na določeno minimalno koncentracijo vankomicina v serumu (1).

Pri bolnikih z življenje ogrožajočimi okužbami lahko razmislimo o višjem začetnem odmerku (loading dose) za hitro doseganje C_{min} v terapevtskem območju. Ta odmerek znaša med 25 – 30 mg/kg, izračunan na podlagi dejanske telesne mase. Vzdrževalni odmerek znaša za bolnike z normalnim delovanjem ledvic med 15 – 20 mg/kg, apliciran na 8 ali 12 ur (1).

Zavedati se moramo, da bi z običajnim režimom odmerjanja 1g/12ur dosegli pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem (t.j. z očistkom kreatinina nad 70 mL/min) AUC_{24}/MIK nad 400 $\mu\text{gh/mL}$ le, če bi bila MIK bakterije pod 0,5 mg/L. Za višje MIK potrebujemo višji dnevni odmerek; če je MIK = 1 mg/L, bi morali dnevni odmerek povečati na 3 – 4 g, če je MIK = 2 mg/L, potrebujemo še višji dnevni odmerek. V kolikor enkratni odmerek preseže 1 g, je potrebno čas trajanja infuzije podaljšati na 1,5 – 2 uri, da znižamo verjetnost pojava neželenih učinkov, povezanih s hitrostjo infuzije (1).

Hidayat s sod. (7) je leta 2006 opravila prospektivno raziskavo na odraslih bolnikih, okuženih z MRSA. Preiskovali so porazdelitev MIK izolatov MRSA, opredeliti so želeli tudi učinkovitost zdravljenja in tveganje za nefrotoksičnost pri takšnem odmerjanju vankomicina, da se doseže 4 krat MIK nevezanega vankomicina v krvi. Raziskava je zajela 95 bolnikov, od katerih je bilo 54% okuženih z MRSA z visoko MIK (= 2 mg/L). Ugotovili so, da je kljub doseženim tarčnim vrednostim $C_{\min}$ izid terapije slabši pri okužbah z bakterijami, katere MIK so bile visoke. Opazili so tudi, da je bila pri bolnikih, ki so tarčno $C_{\min}$ dosegli v roku 72 ur, 20% večja odzivnost na zdravljenje. Slabši odziv na zdravljenje z vankomicinom se je pojavil, če je bila MIK patogena 2 mg/L in če so bila prisotna druga obolenja. Opazili so večji pozitiven izid zdravljenja, če je bolnik sočasno z vankomicinom prejemal še drug antibiotik (rifampicin, daptomicin, linezolid). Zaključili so, da je pri okužbah z MRSA z MIK = 2 mg/L potrebno izbrati nadomestno zdravljenje ali vankomicinu dodati še kak drug antibiotik (7).

Lepe s sod. (14) je marca 2010 objavil izsledke raziskave, v kateri so se osredotočili na zmožnost obstoječega režima odmerjanja vankomicina za doseganje AUC_{24}/MIK nad 400 $\mu\text{gh/L}$. Ugotovili so, da z odmerjanjem 30 mg/kg/dan (t.j. približno 2 g/dan) dosežemo AUC_{24}/MIK nad 400 $\mu\text{gh/L}$ pri približno 66% bolnikov. Verjetnost za doseg želenega indeksa učinkovitosti je veliko nižja, če je MIK bakterije nad 1 mg/L (14).

Zaradi časovno odvisnega delovanja vankomicina so predvidevali boljši klinični izid pri zdravljenju s kontinuirano intravensko infuzijo. Narejenih je bilo več raziskav, ki so primerjale mikrobiološki ali klinični izid zdravljenja kontinuirane in intermitentne infuzije, rezultati so pa velikokrat izključujoči. Po priporočilih iz leta 2009 kontinuirana infuzija v primerjavi z intermitentnim odmerjanjem naj ne bi imela prednosti (1).

1.7. SPREMLJANJE KONCENTRACIJ VANKOMICINA V SERUMU (TDM) PO PRIPOROČILIH IZ LETA 2009

Spremljanje koncentracij vankomicina v serumu se je pričelo na podlagi ugotovitev, da je farmakokinetika vankomicina zelo podobna farmakokinetiki aminoglikozidov (majhen volumen porazdelitve, hidrofilnost, izločanje preko ledvic brez metabolizma, majhna vezava na plazemske proteine), oboji pa imajo ozek terapevtski indeks in lahko povzročajo nefrotoksičnost ali ototoksičnost. Na podlagi tega so sprva spremljali najvišjo in najnižjo koncentracijo vankomicina v serumu, terapevtsko območje pa je bilo določeno izkustveno. Raziskovalec Geraci je leta 1977 objavil poročilo, v katerem je izpostavil, da $C_{\max}$ ne smejo preseči 50 mg/L, saj je pri dveh bolnikih, ki sta se zdravila z vankomicinom, opazil pojav ototoksičnosti, $C_{\max}$ pa je bila v obeh primerih med 80 – 100 mg/L. Za $C_{\max}$ je bilo za začetek sprejeto terapevtsko območje med 20 – 40 mg/L kljub pomanjkanju dokazov, da doseganje tega terapevtskega območja vodi do varne in učinkovite uporabe vankomicina (15, 16).

Čeprav je med aminoglikozidi in vankomicinom podobnost v farmakokinetiki in varnostnem profilu, so razlike v farmakodinamiki. Aminoglikozidi so koncentracijsko odvisni antibiotiki in je njihova učinkovitost močno povezana s $C_{\max}$. Učinkovitost vankomicina pa ni toliko odvisna od najvišje koncentracije, temveč od časa, v katerem je koncentracija antibiotika nad MIK mikroorganizma. Zato je več raziskovalcev želelo opredeliti, ali je spremljanje najvišje koncentracije sploh še pomembno. S $C_{\max}$ namreč ni bilo dokazane povezave z učinkovitostjo zdravljenja (učinkovitost je povezana z minimalno koncentracijo), najvišja koncentracija prav tako naj ne bi bila povezana z nefrotoksičnostjo. $C_{\max}$ so uspeli povezati le z razvojem ototoksičnosti, ta pa naj bi se z večjo verjetnostjo pojavila ob zelo visokih koncentracijah vankomicina ($C_{\max}$ nad 80 mg/L). Vsaj teoretično je bilo lažje zagovarjati določanje minimalne koncentracije vankomicina, zato so predlagali, naj se v serumu spremlja le minimalna koncentracija, $C_{\max}$ pa le še v primerih, kjer želimo iz realnih vrednosti izračunati individualne farmakokinetične parametre (15, 16). Hkrati so ugotovili tudi, da se redko doseže $C_{\max}$ nad 40 mg/L, če je minimalna koncentracija pod 15 mg/L (16).

Povzamemo lahko, da zaradi slabe povezave med $C_{\max}$ in toksičnostjo ter učinkovitostjo pri zdravljenju z vankomicinom raje določamo $C_{\min}$. Za le-to obstaja več tako teoretičnih

kot praktičnih dokazov, ki povezujejo koncentracijo vankomicina v serumu z učinkovitostjo in varnostjo (1, 36).

Rybak s sod. (1) je leta 2009 opravil pregled literature na temo farmakokinetike, farmakodinamike, učinkovitosti, varnosti in rezistence vankomicina, objavljene v podatkovni bazi PubMed od leta 1958 – 2008, na podlagi rezultatov pa objavil priporočila za terapevtsko spremljanje koncentracij vankomicina. Zavedati se moramo, da so na to temo v preteklosti opravili le malo prospektivnih in randomiziranih raziskav, tako večina objavljene literature opisuje le sklepe strokovnjakov, pridobljene iz opazovanja (1).

Za spremljanje učinkovitosti se uporablja določanje minimalne koncentracije vankomicina v serumu. To je najbolj praktična metoda, $C_{\min}$ pa je okvirni kazalec tudi za AUC_{24} . Vzorec krvi se vzame v stacionarnem stanju, tik pred naslednjim odmerkom. Stacionarno stanje nastopi v odvisnosti od razpolovnega časa vankomicina (v odvisnosti od individualnih farmakokinetičnih parametrov bolnika), običajno se pojavi po vnosu četrtega odmerka. Spremljanje najvišje ($C_{\max}$) koncentracije danes ni več pomembno (1).

Opazili so neposredno povezavo med minimalno koncentracijo vankomicina pod 10 mg/L in pojavnostjo VISA, zato priporočajo, da je želena vrednost $C_{\min}$ vedno nad 10 mg/L. Nižje vrednosti so namreč povezane z večjim številom neuspešnega zdravljenja in povečanim pojavom VISA in VRSA (1).

Da se poveča vstop vankomicina na mesto okužbe in se z večjo verjetnostjo zagotovi AUC_{24}/MIK nad 400 $\mu\text{gh/mL}$, po zadnjih priporočilih ciljamo na višje minimalne koncentracije za zdravljenje zapletenih okužb (osteomielitis, endokarditis, meningitis, bolnišnična pljučnica, sepsa), t.j. med 15 – 20 mg/L. Za večino bolnikov, ki dosežejo to terapevtsko območje, je AUC_{24}/MIK nad 400 $\mu\text{gh/mL}$, če je MIK bakterije $\leq 1\text{ mg/L}$ (1).

1.8. VARNOST ZDRAVLJENJA Z VANKOMICINOM

Vankomicin so po odkritju poimenovali misisipijsko blato (»Mississippi mud«) zaradi rjave barve, saj je bila čistota preparata le 70%. Visoka toksičnost vankomicina na začetku njegove uporabe je bila v veliki meri posledica nečistot. Z izboljšanjem čistote priprava se je znižalo poročanje o neželenih učinkih (1).

1.8.1. NEŽELENI UČINKI, POVEZANI S HITROSTJO INFUZIJE

Najpogostejši neželeni učinek vankomicina ni povezan s serumsko koncentracijo, temveč s hitrostjo, s katero se vankomicin vnaša v organizem. Gre za t.i. sindrom rdečega moža (ali sindrom rdečega vratu), pri katerem pride do sprostitve histamina, kar lahko povzroča mravljinčenje, srbečico, rdečico zgornjega dela telesa, angioedem, hipotenzijo, tahikardijo, bolečine v mišicah in prsnem košu. Pojavi se pri približno 5 – 11 % bolnikov, značilno se izrazi pol ure po pričetku infuzije. Pri ponavljajočih se odmerkih sindrom postopoma izgine; če se sindrom pojavi, je infuzijo naslednjega odmerka potrebno podaljšati na 2 uri, bolniku pa predhodno dati še antihistaminike. Možen je tudi pojav anafilaktoidne reakcije s hipotenzijo, težkim dihanjem, urtikarijo in srbenjem. Tveganje za obe neželeni reakciji lahko znižamo, če infuzijo dajemo počasi, vsaj 60 min (2). Če enkratni odmerek vankomicina preseže 1 g, je potrebno čas trajanja infuzije podaljšati na 1,5 – 2 uri (1).

1.8.2. NEFROTOKSIČNOST

Mehanizem

Vankomicin je dolgo veljal za nefrotoksično učinkovino. Deluje tako, da poveča proliferacijo proksimalnih tubulnih epitelnih celic ledvic, kar vodi do povečanega vstopa kisika v te celice. Ker se poviša tudi koncentracija ATP (adenozin trifosfata), vankomicin deluje kot povzročitelj oksidativnega stresa. Vse skupaj lahko privede do okvare glomerula in nekroze proksimalnega tubula, okvarita pa se lahko tudi Henlyjeva zanka in zbirni tubul. Nefrotoksičnost kot posledica zdravljenja z vankomicinom se pojavlja pri približno 5-7 % bolnikov (1).

Povezava s koncentracijo vankomicina v serumu

Nefrotoksičnost vankomicina ni pogosta pri standardnem odmernem režimu (2 g dnevno) in je le rahlo višja kot pri ostalih antibiotikih, ki niso opredeljeni kot nefrotoksične učinkovine. Na živalskih modelih so opazili povečano nefrotoksičnost po terapiji z vankomicinom le v primerih močno povišanih dnevnih odmerkov (nad 350 mg/kg dvakrat dnevno) ali ob sočasni uporabi aminoglikozidov (1).

Morda se več nefrotoksičnosti in ototoksičnosti pojavlja, če je maksimalna koncentracija vankomicina nad 45 mg/L, a je povezava s to vrednostjo šibka, običajno pa bolniki, ki razvijejo ototoksičnost ali nefrotoksičnost, prejemajo še druge potencialno toksične učinkovine. Ni še opravljenih raziskav, ki bi širše preiskovale povezavo med morebitnimi

drugimi sočasnimi obolenji in toksičnostjo, ki jo sicer pripisujemo vankomicinu (17). Najvišja koncentracija vankomicina naj ne bi bila povezana z nefrotoksičnostjo, saj se je v raziskavah okvara ledvic pojavljala tudi, če so bile dosežene terapevtske vrednosti za $C_{\max}$ in $C_{\min}$ (15, 16). V nekaterih raziskavah so nefrotoksičnost uspeli povezati predvsem s $C_{\min}$ (1).

Verjetnost za pojav nefrotoksičnosti naj bi bila večja, če so $C_{\min}$ nad 15 mg/L. Veliko bolnikov, ki prejemajo vankomicin, je kritično bolnih, zato je za poslabšano delovanje ledvic lahko vzrok tudi v hipotenziji, sočasni uporabi nefrotoksičnih učinkovin... Preden okvaro ledvic pripišemo vankomicinu, je potrebno izločiti druge vzroke (4).

Cantu s sod. (14) je leta 1994 objavil izsledke pregleda literature na temo nefrotoksičnosti vankomicina in zaključil, da se okvara ledvic pojavlja pri 5 – 7 % bolnikov, ki se zdravijo samo z vankomicinom. Ni bilo dokazov za manjšo nefrotoksičnost vankomicina, če je $C_{\min}$ v terapevtskem območju (18).

Hidayat s sod. (7) je leta 2006 med drugim preiskovala tudi tveganje za nefrotoksičnost pri takšnem odmerjanju vankomicina, da se doseže 4 krat MIK nevezanega vankomicina v krvi. Raziskava je potekala prospektivno na 95 bolnikih. V skupini bolnikov, ki so imeli tarčne $C_{\min}$ pod 15 mg/L, niso opazili ledvičnega popuščanja. 66% bolnikov je potrebovalo povprečne $C_{\min}$ med 15 – 20 mg/L, pri tej populaciji pa je 12% (= 11 bolnikov) razvilo okvaro ledvic. Od teh 11 bolnikov je bilo kar 10 takih, ki so sočasno z vankomicinom prejemali tudi drugo učinkovino z nefrotoksičnim potencialom, predvsem aminoglikozide, lahko tudi amfotericin B, štirje od teh bolnikov pa so imeli ledvično obolenje že pred terapijo z vankomicinom. Tveganje za nefrotoksičnost pri bolnikih s tarčno $C_{\min}$ med 15 – 20 mg/L je poraščalo premosorazmerno s trajanjem zdravljenja (7).

Lodise s sod. (19) je leta 2009 objavil rezultate raziskave, kjer je proučeval vpliv začetne določene minimalne koncentracije vankomicina na nefrotoksičnost med hospitaliziranimi bolniki. Ugotovil je, da povezava med začetno minimalno koncentracijo vankomicina in nefrotoksičnostjo obstaja, za okvaro ledvic so bolj dovzetni bolniki intenzivnih enot in tisti s telesno težo nad 101 kg. Zaključil je, da lahko začetna minimalna koncentracija dobro napoveduje verjetnost za okvaro ledvic. Z doseganjem visokih minimalnih koncentracij med 15 – 20 mg/L vankomicina z namenom zagotavljanja večje klinične učinkovitosti

(AUC₂₄/MIK nad 400 µgh/mL) bolnika izpostavimo večjemu tveganju za razvoj akutne okvare ledvic. Raziskavo so opravili na podlagi opazovanj le v enem kliničnem centru (15).

Leta 2008 je isti avtor (Lodise) s sod. (20) opravil raziskavo, v kateri je primerjal tveganje za nefrotoksičnost pri bolnikih, pri katerih je potrebno za zagotavljanje primernega terapevtskega območja povišati dnevi odmerek nad 4 g/dan. Ugotovil je, da je bila pojavnost okvare ledvic pri bolnikih, ki so prejeli ≥ 4 g, kar 34,6%; pri tistih, ki so prejeli pod 4 g dnevno pa je bil odstotek precej nižji, 10,9%. Tako ob predpisovanju višjih odmerkov vankomicina za doseg terapevtskih območij izpostavimo bolnika večjemu tveganju za nefrotoksičnost. Večje tveganje naj bi imeli bolniki s telesno maso nad 101,4 kg, očistkom kreatinina pod 86,6 ml/min in tisti, ki se zdravijo v intenzivnih enotah (20).

Hazlewood s sod. (21) je februarja 2010 objavila, da pri bolnikih, ki v osnovi nimajo velikega tveganja za nefrotoksičnost, tudi vankomicin ne povzroča okvare ledvic. Večjo verjetnost za razvoj nefrotoksičnosti imajo bolniki, ki ob vankomicinu prejema še druge nefrotoksične učinkovine, imajo ledvično popuščanje ali so hemodinamsko nestabilni. Hkrati je poudarila, da je za znižanje pojava rezistence na vankomicin nujno, da ciljamo na višje $C_{\min}$ (med 10 – 20 mg/L). Pri bolnikih, kjer se bojimo nefrotoksičnosti, raje uporabimo alternativni antibiotik, kot da dajemo nižje odmerke za doseganje nižjih $C_{\min}$ (21).

Nefrotoksičnost vankomicina je reverzibilna, če se pojavi, pa zdravljenje začasno prekinemo, nato lahko uporabimo drug antibiotik ali ponovno vankomicin z nižjim odmerkom in/ali daljšim intervalom odmerjanja (4, 11).

Povezave med specifično $C_{\min}$ in pojavom okvare ledvic danes ni mogoče natančno opredeliti. Vzrok so nasprotujoči si rezultati raziskav, saj je več raziskovalcev ugotovilo povečano nefrotoksičnost vankomicina pri višjih $C_{\min}$, spet drugi raziskovalci omenjene povezave niso dokazali. Raziskave med seboj je težko primerjati, saj so bile opravljene na različnih populacijah bolnikov, raziskovalci so imeli različne definicije nefrotoksičnosti, prav tako ni mogoče opredeliti časovnega sosledja; ni namreč povsem jasno, ali je višja

koncentracija vzrok ledvičnega popuščanja, ali je samo posledica okvare ledvic zaradi drugega vzroka (npr. sočasno vnesenih nefrotoksičnih učinkovin, vazopresinov, rentgenskih kontrastnih sredstev in sočasnih bolezenskih stanj) (1).

Sočasna uporaba vankomicina in aminoglikozida

Več raziskav opredeljuje za 3 – 4 krat povečano nefrotoksičnost ob kombinaciji vankomicina in aminoglikozidov v primerjavi z uporabo monoterapije z vankomicinom (1, 11).

Leta 1990 je Rybak s sod. (22) na populaciji 224 bolnikov izvedel prospektivno raziskavo, v kateri je primerjal nefrotoksičnost vankomicina in aminoglikozidov v monoterapiji in v kombinaciji ter ugotovil, da je pojavnost ledvične okvare pri monoterapiji z vankomicinom 5%, monoterapiji z aminoglikozidi 11%, v kombinaciji pa 22% (22).

Goetz s sod. (23) je leta 1993 opravil meta analizo objavljene literature in primerjal nefrotoksičnost vankomicina v monoterapiji in kombinacijo vankomicina in aminoglikozidov. Ugotovil je, da se okvara ledvic pojavlja veliko pogosteje pri bolnikih, ki so hkrati zdravljeni z obema antibiotikoma. Pojav nefrotoksičnosti je v tem primeru 13,3%, tveganje za razvoj ledvične odpovedi pa je nižje pri monoterapiji z vankomicinom, 4,3% (23).

Pojav nefrotoksičnosti

Za odkrivanje morebitne nefrotoksičnosti vankomicina je potrebno spremljati serumsko koncentracijo kreatinina. Pri tem je pomembno, da bolniku določijo serumski kreatinin še pred terapijo z vankomicinom, da se pridobi bazalna koncentracija, nato pa naj bi spremljali serumski kreatinin vsaj trikrat tedensko med zdravljenjem (4).

Definicija okvare ledvic, povzročene z vankomicinom, po zadnjih priporočilih zajema: povišanje serumskega kreatinina za več kot 44 $\mu\text{mol/L}$ ali za več kot 50% (karkoli je večje) v primerjavi z vrednostjo pred pričetkom zdravljenja, določeno v dveh zaporednih dneh po nekaj dneh terapije z vankomicinom ob izključitvi drugih vzrokov za ledvično popuščanje (1).

1.8.3. OTOTOKSIČNOST

Ototoksičnost je še en neželen učinek zdravljenja z vankomicinom. Pojavlja se pri 1 – 9 % bolnikov. Huda okvara sluha, povzročena z zdravljenjem z vankomicinom, je zelo redka. Sprva se okvari sluh za visokofrekvenčne tone, nato srednje in na koncu nižje tone. Ob pojavu naglušnosti za visokofrekvenčne tone v kombinaciji s šumenjem v ušesih se mora zdravljenje z vankomicinom ukiniti (1). Ototoksičnost vankomicina naj bi bila bolj povezana z najvišjo koncentracijo ($C_{\max}$) vankomicina v krvi kot z $C_{\min}$, opazili so večjo pojavnost zlasti pri $C_{\max}$ nad 80 mg/L, nekateri primeri ototoksičnosti pa so se pojavili že pri $C_{\max} = 40$ mg/L. Večina primerov ototoksičnosti se je pojavila ob sočasnem zdravljenju z drugimi ototoksičnimi učinkovinami ali pri bolnikih z okvaro ledvic, katerim odmerek vankomicina ni bil prilagojen (11).

Spremljanje minimalne koncentracije za preprečevanje ototoksičnosti ni priporočljivo, če se vankomicin uporablja kot monoterapija, saj ototoksičnost v veliki meri ni odvisna od specifične minimalne koncentracije v serumu. Spremljanje $C_{\min}$ v te namene je lahko pomembno le, če se ob vankomicinu sočasno uporablja še kakšno drugo učinkovino z ototoksičnim potencialom (1).

Forouzesh s sod. (24) je leta 2009 objavil rezultate raziskave, kjer je med 82 bolniki, zdravljenimi z vankomicinom, raziskoval ototoksičnost vankomicina. Zaključil je, da lahko povečano tveganje za okvaro sluha pričakujemo pri bolnikih srednjih let in pri starejših, ni pa opazil povezave med zvišanimi $C_{\min}$ vankomicina in ototoksičnostjo. Raziskava je bila retrospektivna, opravljena na bolnikih, ki niso bili naključno izbrani, zato je izsledke potrebno interpretirati s previdnostjo (24).

Odkrivanje morebitne ototoksičnosti vankomicina je zapleteno – če se pojavi okvara sluha, je zelo težko oceniti, ali je vzrok za okvaro zdravljenje z vankomicinom. Pri pacientih bi se namreč morala narediti avdiometrija pred zdravljenjem in nato tudi tekom zdravljenja, kar pa pri resno bolnih ni mogoče in se zato izvaja zelo redko. Bolj pozorni moramo biti na znake ototoksičnosti: šumenje in pritisk v ušesih, opazna naglušnost, tudi spremembe ravnotežja, slabost, bruhanje, nistagmus, ataksija. Ototoksičnost kot neželeni učinek vankomicina je največkrat ireverzibilna (4).

Toksičnosti vankomicina se popolnoma ne moremo izogniti, tudi če je C_{min} ves čas v terapevtskem območju, s spremljanjem koncentracij v serumu in primernim prilagajanjem odmerjanja pa lahko toksične učinke znižamo na najnižjo možno mero (4).

1.9. POSAMEZNE POPULACIJE BOLNIKOV, KI SE ZDRAVIJO Z VANKOMICINOM

1.9.1. BOLNIKI V INTENZIVNIH ENOTAH

Bolniki, ki se zdravijo v intenzivnih enotah, imajo večjo pojavnost okužb, saj je njihovo klinično stanje nestabilno. Velikokrat predstavljajo rezervoar za agresivne in multirezistentne mikroorganizme. V intenzivnih enotah največ težav povzročajo meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*, multirezistentni *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* in *Enterobacteriaceae*. Zdravljenje tovrstnih okužb pri bolnikih v intenzivnih enotah je velikokrat neuspešno, saj so organizmi rezistentni na širok spekter protimikrobnih učinkovin, zaradi neprimerne uporabe antibiotikov se dodatno povečuje pojav rezistence mikroorganizmov. Na intenzivnih oddelkih je zato nujno optimizirati uporabo in odmerjanje antibiotikov. Upoštevati moramo farmakokinetiko in farmakodinamiko antibiotika, kot tudi občutljivost mikroorganizma (12).

Za kritično bolne so značilne spremembe v porazdelitvi tekočin. Ob sepsi, hipoalbuminemiji, odpovedi ledvic ali srca pride do ekstrasvazacije tekočine, povečane izgube tekočin so opazne pri bolnikih z opeklinami ali kirurškimi drenažami, lahko pa pride do lokalnega kopičenja tekočine, npr. pri ascitesu. Vse te spremembe v porazdelitvi tekočin vplivajo na volumen porazdelitve hidrofilnih antibiotikov (vankomicin) (12).

Lahko pride tudi do povečanega srčnega delovanja (sepsa, septični šok), kar poveča pretok plazme skozi ledvice, ta pa privede do povečanega izločanja vankomicina v urin. Pogosto pri kritično bolnih opazimo tudi hipoalbuminemijo, kar lahko poveča izločanje antibiotikov, ki se močneje vežejo na plazemske proteine, ker se poveča odstotek proste učinkovine. Ker se na plazemske proteine veže do 55% vankomicina, je vpliv hipoalbuminemije na njegovo farmakokinetiko manjši. Očistek antibiotika nenazadnje spremenijo tudi učinkovine, ki vplivajo na hemodinamiko – dopamin, dobutamin, diuretiki (12).

Po drugi strani pa je pri kritično bolnih pogosta odpoved enega ali večih organov. Pri akutni ledvični odpovedi se zmanjša izločanje vankomicina in podaljša se njegov razpolovni čas. Pri posameznih kritično bolnih se uporablja nadomestno ledvično

zdravljenje (npr.: hemodializa), ki lahko spremeni očistek antibiotika. Odpoved jeter spremeni izločanje predvsem lipofilnih učinkovin (12).

Septični šok lahko spremeni porazdelitev antibiotikov do te mere, da je koncentracija le-tega na mestu delovanja nižja kljub terapevtskemu območju, ki ga določimo v serumu (12). Vankomicin slabo prodira v tkiva, zato so nekateri strokovnjaki mnenja, naj se bolnišnična pljučnica z MRSA pri kritično bolnih ne zdravi z vankomicinom oz. naj se z višjim začetnim odmerkom hitro doseže C_{min} med 15 – 20 mg/L. Ugotovili so tudi, da se s standardnimi režimi odmerjanja le redko doseže C_{min} med 15 – 20 mg/L. Običajno je potrebno dnevni odmerek zvišati, kar pa lahko predstavlja večje tveganje za nefrotoksičnost (12).

Patanwala s sod. (25) je oktobra 2009 objavil rezultate retrospektivnega pregleda 36 kritično bolnih pacientov, kjer je preiskoval vpliv začetnega odmerjanja vankomicina na doseženo C_{min} . Ugotovil je, da je pri kritično bolnih za zdravljenje bolnišnične pljučnice, povzročene z MRSA, potrebno dati vsaj 1 g vankomicina na 8 ur pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, da se v večjem odstotku dosežejo priporočene C_{min} med 15 – 20 mg/L (25).

1.9.2. OSTEOMIEELITIS

Osteomielitis je okužba kosti, ki jo najpogosteje povzroča bakterija. Pojavi se vnetje, notranje mehko tkivo nabrekne, kar stisne žile v kostnem mozgu. Zaradi slabše oskrbe kosti s krvjo lahko postopoma pride do nekroze tkiva. Pogosti mikroorganizmi, ki povzročajo osteomielitis, so *Staphylococcus aureus*, koagulazno negativni stafilokoki, *Pseudomonas aeruginosa*, streptokoki, *Bartonella henselae* in *Candida albicans*. Najpogostejši povzročitelj je *Staphylococcus aureus*, okužbo s tem patogenom je velikokrat težko zdraviti zaradi zmožnosti preživetja bakterije v notranjosti osteocita ter pogoste rezistence na antibiotike. Da preprečimo nekrozo kostnega tkiva, moramo čim prej začeti zdravljenje (kirurško ali/in farmakološko). Zdravljenje osteomielitisa, ki ga povzročajo po Gramu pozitivne bakterije, traja med 4 – 6 tednov, zato je pomembno optimalno odmerjanje vankomicina za preprečevanje toksičnosti in doseganje čim večje klinične učinkovitosti. Opazili so, da je koncentracija vankomicina v vnetem kostnem tkivu med 15 – 30 % tiste v serumu. Da dosežemo 4 – 5 krat MIK na mestu okužbe, je

potrebno doseči optimalne $C_{\min}$ v krvi. Priporočene $C_{\min}$ za zdravljenje osteomielitisa so med 15 – 20 mg/L, s tem se doseže boljša penetracija vankomicina v kostno tkivo (11).

Nefrotoksičnost in ototoksičnost pri zdravljenju osteomielitisa opazimo le redko, saj se vankomicin običajno uporablja v monoterapiji. Priporočajo, da se $C_{\min}$ določi ob nastopu stacionarnega stanja, po spremembi režima odmerjanja, enkrat tedensko po dosegu optimalnega režima in nato periodično v odvisnosti od bolnikove funkcije ledvic (11).

1.9.3. BOLNIŠNIČNA PLJUČNICA

Koncentracija vankomicina v pljučnem tkivu je med 5 – 25 % (26) oz. 20 – 30% (7) tiste v plazmi. Zaradi slabega prodiranja vankomicina v pljučno tkivo je za zdravljenje bolnišnične pljučnice potrebno doseči višje $C_{\min}$ (26). Leta 2005 je American Thoracic society objavila smernice, v katerih poroča, naj se doseže $C_{\min}$ vankomicina vsaj 15 – 20 mg/L (1).

1.9.4. BAKTERIEMIJA IN SEPSA

Izraz bakteriemija se nanaša na prisotnost bakterij v krvnem obtoku. Ob pojavu kliničnih znakov (hipertermija, hipotermija, tahikardija, tahipnea, hiperglikemija, pojav edemov ali pozitivne bilance tekočin, levkocitoza ali levkopenija, povišana koncentracija serumskega C-reaktivnega proteina in prokalcitonina, hipertenzija ali hipotenzija...) bakteriemija preraste v sepsa. Hujši zaplet sepse je zmanjšana prekrvitev, zaradi česar lahko pride tudi do odpovedi organov in nekroze tkiv. Med ukrepe zdravljenja sepse sodi izbira antibiotika, zdravljenje z njim pa naj bi se začelo po osamitvi povzročitelja, če to ne pomeni velikega zamika v začetku aplikacije antibiotika. Če je že prišlo do zapletene sepse (hipoperfuzija tkiv) ali do septičnega šoka (odpoved organov), je nujno takoj začeti izkustveno zdravljenje s širokospektralnimi antibiotiki (27). Vankomicin se za zdravljenje sepse pogosto uporablja, saj so kot povzročitelji iz hemokultur velikokrat izolirani MRSA ali koagulazno negativni stafilokoki. Zadnja priporočila svetujejo, naj bo ciljno območje minimalnih koncentracij vankomicina za zdravljenje sepse med 15 – 20 mg/L (1).

1.9.5. ENDOKARDITIS

Najpogostejši povzročitelji bakterijskega endokarditisa so streptokoki, enterokoki in stafilokoki. Pogoste so okužbe umetne zaklopke, pojavljajo se tudi endokarditisi naravnih zaklopk. Najpogostejša je okužba s *Staphylococcus aureus*. Glikopeptidni antibiotiki so

lahko manj učinkoviti pri zdravljenju infekcijskega endokarditisa zaradi počasnega baktericidnega delovanja in slabšega prehajanja v vegetacijo. Vankomicin se za zdravljenje endokarditisa uporablja pri bolnikih s preobčutljivostjo na peniciline ali pri okužbah z rezistentnimi mikroorganizmi. Izkustveno zdravljenje endokarditisa se običajno začne s kombinacijo vankomicina in gentamicina (28, 29).

Gre za življenje ogrožajočo okužbo, ki običajno potrebuje agresivno protimikrobno terapijo z visokimi koncentracijami antibiotika v serumu za daljše obdobje. Ker se za zdravljenje endokarditisa velikokrat uporablja kombinacija vankomicina z aminoglikozidom, je povečano tveganje za odpoved ledvic. Zato je zelo pomembno, da nadzorujemo ledvično delovanje, določamo koncentracijo aminoglikozida in vankomicina v krvi in prilagajamo odmerjanje (28, 29). Po zadnjih priporočilih so želene minimalne koncentracije vankomicina za zdravljenje endokarditisa za izboljšanje vstopa na mesto okužbe med 15 – 20 mg/L (1).

1.9.6. ABDOMINALNE OKUŽBE

Za izkustveno zdravljenje abdominalnih okužb se običajno uporablja kombinacija antibiotikov; meropenem ali imipenem/cilastatin pokrijeta spekter po Gramu negativnih bakterij, velikokrat se doda vankomicin za učinkovitost proti po Gramu pozitivnim bakterijam. Vankomicin slabo prodira na mesto okužbe (30).

Čeprav MRSA najpogosteje povzroča bakteriemijo in bolnišnično pljučnico, so pogoste tudi abdominalne okužbe. Za zdravljenje zapletenih intraabdominalnih okužb z MRSA je prva izbira vankomicin. *In vitro* za zdravljenje MRSA delujejo tudi novejši antibiotiki (kvinupristin/dalfopristin, linezolid, daptomicin, tigeciklin), a je malo objavljenih podatkov o uspešnosti zdravljenja intraabdominalnih okužb, zato se novejše učinkovine uporabljajo načeloma le tedaj, ko se pojavi rezistenca na vankomicin ali je zdravljenje z vankomicinom neuspešno (31).

1.9.7. OKUŽBE OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Krvno-možgansko pregrado prehaja le prost antibiotik v serumu. Na prodiranje učinkovine v OŽS vpliva lipofilnost, krvno-možganska pregrada pa s pomočjo aktivnega transporta lahko izvrže antibiotik nazaj v kri. Ta mehanizem je inhibiran ob prisotnosti vnetja mening, zato vankomicin kot hidrofilni antibiotik doseže terapevtske koncentracije v OŽS le, če je prisotno vnetje (32). Koncentracije vankomicina v cerebrospinalni tekočini so

okoli 20% tiste v serumu, če so ovojnice zdrave, in okoli 50%, če je prisoten meningitis (33). Za povečanje vstopa vankomicina v OŽS so priporočene minimalne koncentracije v serumu med 15 – 20 mg/L (1). Morda je bolje, da se za zdravljenje okužb OŽS uporablja drug antibiotik, npr. linezolid, katerega koncentracije v cerebrospinalni tekočini so tudi do 70% tiste v serumu (33).

1.10. PROSTORNI MODELI, IZBOR ENAČB

Farmakokinetiko vankomicina lahko opišemo z eno, dvo ali troprostornim modelom. Če se poslužujemo uporabe dvoprostornega modela, po koncu kratkotrajne intravenske infuzije koncentracija vankomicina v plazmi hitro pada zaradi porazdelitve vankomicina v tkiva (α faza). Ta faza traja od 30 – 60 min, nato pa koncentracija vankomicina upada počasneje; nastopi β -faza oz. faza eliminacije (4).

Če uporabljamo troprostorni model, se med α in β fazo pojavi še tretja, t.i. intermitentna faza. Troprostorni model v realnem kliničnem okolju navadno ni uporaben, saj je matematično prezapleten. Najpogosteje se v klinični praksi uporablja matematično preprostejši enoprostorni model. Ta omogoča dovolj natančno računanje režima odmerjanja vankomicina, da se pa izognemo distribucijski fazi, je potrebno jemati vzorec krvi za določanje najvišje ($C_{\max}$) koncentracije 1 uro po končani infuziji, ko je distribucijska faza končana (4). Za določanje minimalnih koncentracij vankomicina v krvi nimamo težav, saj vzorec vzamemo v času, ko prevladuje le eliminacija (1).

Vankomicin se vnaša v obliki kratkotrajne intravenske infuzije. Ker je razpolovni čas vankomicina dolg, se v času trajanja kratkotrajne infuzije izloči zanemarljivo malo učinkovine. Zato lahko kljub temu, da uporabljamo kratkotrajno intravensko infuzijo, za hiter izračun farmakokinetike vankomicina uporabljamo enačbe za bolus injekcijo brez večjih napak. Tovrstne enačbe so preprostejše in zato lažje uporabne v klinični praksi (4).

1.11. METODE ZA POMOČ PRI ODMERJANJU VANKOMICINA

1.11.1. ZAČETNO ODMERJANJE

Za izbiro začetnega odmerjanja vankomicina je na voljo veliko število metod. V preteklosti so pogosto uporabljali nomograme, ki določajo začetni odmerek in/ali odmerni interval na podlagi očistka kreatinina. Splošno sprejetih farmakokinetičnih populacijskih parametrov za vankomicin ni, čeprav je bilo narejenih že veliko raziskav na to temo. Izbira parametrov

je odvisna od presoje ustanove, raziskovalcev ali zdravnikov, ki želijo natančneje odmerjati vankomicin.

Zaradi zelo raznolike farmakokinetike vankomicina med bolniki se je skozi leta razvilo več različnih metod za pomoč pri odmerjanju vankomicina. Med največkrat citirane sodijo: Nielsen-ova, Rotschafer-jeva, Lake-ova metoda, Birt-ova, Matzke-jeva, Burton-ova in Rodvold-ova. Farmakokinetične enačbe različnih avtorjev so dodane v Prilogi (Priloga IV). Metode so razvili na specifičnih populacijah, zato lahko ena bolje opiše plazemski profil vankomicina kot druga; uporabnost in natančnost predvidenih koncentracij vankomicina je torej odvisna od podobnosti med populacijo, na kateri se metoda uporablja, in tisto, na kateri je bila metoda razvita (17).

Metode zajemajo izračun farmakokinetičnih parametrov bolnika. Pri tem uporabljajo različne enačbe za izračun očistka kreatinina, očistka vankomicina, raznolikost se pojavi tudi pri vnašanju telesne mase za izračun očistka kreatinina in volumna distribucije (dejanska telesna masa ali idealna) (17).

Eno izmed metod za določanje odmernega režima vankomicina so razvili tudi leta 2006 v Sloveniji (Mavsar-Najdenov s sod. (34)). Na populaciji 26 bolnikov so razvili enoprostorni farmakokinetični model za izračun očistka vankomicina iz očistka kreatinina (ta je izračunan po Cockcroft-Gaultovi enačbi), rezultat pa predstavili z enačbo 2.

Enačba 2: $CL_{\text{vanco}} \text{ (L/h)} = 0,354 + (4,03 CL_{\text{kreat}} \text{ [mL/min]}) / (120 \text{ [mL/min]})$

Z izračunanim očistkom vankomicina in volumnom porazdelitve lahko preračunamo konstanto eliminacije in razpolovno dobo vankomicina, nato pa napovemo, kakšno minimalno in maksimalno koncentracijo bomo dosegli z izbranim režimom odmerjanja (34).

Rezultate raziskav populacijskih farmakokinetičnih parametrov so raziskovalci velikokrat pretvorili v nomograme, ki so za uporabo veliko enostavnejši. Ti določajo začetni odmerek in/ali odmerni interval vankomicina na podlagi očistka kreatinina. Najbolj znana sta Matzke-jev in Moellering-ov nomogram. Starejše nomograme so razvili za doseganje C_{min} med 5 – 10 mg/L (17), ker pa želimo danes doseči višje C_{min} , tovrstni nomogrami niso več uporabni (1).

Idealno bi bilo, da bi za vsako populacijo v določeni ustanovi razvili svoj farmakokinetični model, ali pa bi za vsako že razvito metodo raziskali, kako na dani populaciji predvidi odmerni režim in oceni koncentracije vankomicina v serumu (17).

1.11.2. PRILAGAJANJE ODMERJANJA PO DOLOČITVI C_{min}

Pri prilagajanju odmerjanja vankomicina si danes lahko pomagamo tudi z uporabo računalniških programov. Najbolj zanesljivi so taki, ki uporabljajo nelinearen regresijski algoritem s komponentami Bayesianovega teorema. Načeloma delujejo tako: v računalniški program vnesemo demografske podatke o bolniku, režim odmerjanja in določene minimalne koncentracije vankomicina. Program ima vgrajene farmakokinetične enačbe za specifično učinkovino in določen način aplikacije. Najpogosteje se uporablja enoprostorni model, nekateri programi pa uporabniku omogočajo, da izbere med različnimi modeli. Program na podlagi demografskih podatkov o bolniku in režimu odmerjanja vankomicina s pomočjo populacijskih farmakokinetičnih parametrov oceni predvidene serumske koncentracije vankomicina. Ocenjene nato primerja z dejanskimi določenimi – najbližjo vrednost si zapomni, tako delno prilagodi populacijske farmakokinetične parametre. Program to ponavlja tako dolgo, dokler ne dobi farmakokinetičnih parametrov, ki ocenjene serumske koncentracije vankomicina statistično najboljše prilagodi določenim C_{min} . Bayesianov teorem se v računalniškem algoritmu uporablja za uravnoteženje vrednosti, ki so izračunane na podlagi serumske koncentracije na eni in populacijskimi parametri na drugi strani (4).

Običajno se programi, ki delujejo na osnovi Bayesianovega teorema, uporabljajo za prilagoditev odmerjanja pri bolnikih, ki imajo zelo spremenljivo farmakokinetiko učinkovine (npr. kritično bolni). Prav tako so tovrstni računalniški programi uporabni tudi v primerih, ko je vzorec krvi za določitev učinkovine v plazmi odvzet ob nepravem času (npr. ko še ni vzpostavljeno stacionarno stanje). Na voljo je več Bayesianovih farmakokinetičnih programov, ki pa dajejo med seboj primerljive rezultate (4).

2. NAMEN DELA

Optimizacija zdravljenja z vankomicinom je nujna. Po zadnjih priporočilih iz leta 2009 naj bi bila minimalna koncentracija vankomicina vsaj 10 mg/L, da se izognemo pojavi rezistence. Vankomicin je hidrofilni antibiotik, ki slabo prodira v tkiva, zato se za doseg koncentracije vankomicina na mestu delovanja, ki naj bo vsaj 4 – 5 krat višja od MIK mikroorganizma za boljšo klinično učinkovitost, za zdravljenje zapletenih okužb priporočajo višje $C_{\min}$, med 15 – 20 mg/L. Hkrati moramo paziti na pojav nefrotoksičnosti in ototoksičnosti.

Ob predpisovanju režima odmerjanja vankomicina si lahko osebje Univerzitetnega kliničnega centra Maribor (UKC Maribor) pomaga z uporabo računalniškega programa KINETIDEX®. Gre za farmakokinetični program, ki je lahko v pomoč pri odmerjanju učinkovin z ozkim terapevtskim indeksom, med katerimi je tudi vankomicin. Po prvi določitvi minimalne koncentracije vankomicina v serumu program na podlagi režima odmerjanja, ki ga prejema bolnik, in določene $C_{\min}$ vankomicina populacijske parametre prilagodi posamezniku na podlagi statistične funkcije (Bayesiana metoda). Če je potrebno spremeniti režim odmerjanja, program na podlagi individualnih parametrov predlaga novo odmerno shemo.

V mesecu septembru 2010 so v UKC Maribor sprejeli nov način odmerjanja in spremljanja serumskih koncentracij vankomicina, ki vključuje sodelovanje lečečega zdravnika, infektologa, kliničnega farmacevta in medicinske sestre. Razvili so ga zdravniki infektologi, Centralna lekarna in Oddelek za laboratorijsko diagnostiko, potrdila pa ga je strokovna direktorica UKC Maribor. V UKC Maribor so izdelali protokol za spremljanje koncentracij vankomicina v serumu. Dodan je v Prilogi (v okviru priloge I).

Pred sprejetjem protokola so bolnikom kri za določitev vankomicina v krvi odvzeli 1 uro po zaključeni infuziji, določali so najvišjo koncentracijo vankomicina v serumu. Želeni nivoji $C_{\max}$ so bili med 30 – 40 mg/L. Minimalne koncentracije vankomicina niso določali.

Namen našega dela bo ovrednotiti delovanje računalniškega programa KINETIDEX®. Preiskovali bomo, ali predlagan režim odmerjanja s strani KINETIDEX®-a doseže optimalne minimalne serumske koncentracije vankomicina. Izvedli bomo prospektivno

raziskavo, ki bo zajela 30 bolnikov, ki se v UKC Maribor zdravijo z vankomicinom. S pomočjo računalniškega programa KINETIDEX®, podatkov o bolnikih, režima odmerjanja vankomicina in serumskih koncentracij vankomicina bomo skušali predlagati ustrezno prilagoditev režima odmerjanja z namen zagotoviti minimalne koncentracije vankomicina med 10 – 20 mg/L.

Z diplomsko nalogo želimo ugotoviti, ali je računalniški program KINETIDEX® uporaben na populaciji bolnikov, ki se zdravijo v UKC Maribor. Rezultat dela bo v korist tako farmacevtom v Centralni lekarni kot tudi zdravnikom UKC Maribor, da se bo v prihodnje lažje zagotovilo čim bolj varno in učinkovito zdravljenje z vankomicinom.

3. MATERIALI IN METODE

3.1. MATERIALI

3.1.1. PODATKI, ki smo jih pridobili od bolnikov: spol, starost, telesna masa, telesna višina, indikacija za zdravljenje z vankomicinom, datum in ura začetka zdravljenja z vankomicinom, natančen režim odmerjanja (z vsemi spremembami), serumska koncentracija vankomicina, S-kreatinin.

3.1.2. RAČUNALNIŠKI PROGRAM KINETIDEX®

KINETIDEX® je farmakokinetični računalniški program, ki so ga razvili pri podjetju THOMSON'S. Zdravnikom in farmacevtom UKC Maribor je v pomoč pri načrtovanju odmerjanja za učinkovine z ozkim terapevtskim indeksom. Na tak način lahko pomaga optimizirati zdravljenje z naslednjimi učinkovinami: vankomicinom, tobramicinom, gentamicinom, digoksinom, teofilinom in valprojsko kislino.

KINETIDEX® se poslužuje uporabe enoprostornega farmakokinetičnega modela, uporablja nelinearno regresijo in Bayesianov teorem. Tako lahko iz režima odmerjanja vankomicina in določene koncentracije v serumu populacijske parametre prilagodi specifičnemu pacientu (35). Bayesianova statistična metoda z nelinearno regresijo je opisana v uvodu.

a) ENAČBE ENOPROSTORNEGA MODELA

Za izračun farmakokinetike vankomicina KINETIDEX® uporablja enačbe enoprostornega modela za kratkotrajno intravensko infuzijo. *Enačbe 3, 4 in 5* prikazujejo izračun koncentracije vankomicina v krvi v odvisnosti od časa.

Enačba 3: Koncentracija ob času t v času trajanja infuzije:

$$C_t = \frac{D[1 - e^{-k_{el} \cdot t}]}{k_{el} \cdot V_d \cdot t_{inf}}$$

Enačba 4: Koncentracija v času T po koncu infuzije:

$$C_t = \frac{D[1 - e^{-k_{el} \cdot t_{inf}}]}{k_{el} \cdot V_d \cdot t_{inf}} \cdot e^{-k_{el} \cdot T}$$

Enačba 5: Koncentracija v stacionarnem stanju ob času T po koncu kratkotrajne infuzije, ki traja t_{inf} , aplicirana vsake τ ure:

$$C_t = \frac{D[1 - e^{-k_{el} \cdot t_{inf}}]}{k_{el} \cdot V_d \cdot t_{inf} \cdot [1 - e^{-k_{el} \cdot \tau}]} \cdot e^{-k_{el} \cdot T}$$

C_t ...koncentracija vankomicina (mg/L)

D...odmerek (mg)

t_{inf} ...čas trajanja infuzije (h)

k_{el} ...konstanta eliminacije (h^{-1})

V_d ...volumen distribucije (L)

T...čas po končani infuziji (h) (za C_{min} je to vrednost $\tau - t_{inf}$)

τ ...interval med posameznimi odmerki (h) (35)

b) POPULACIJSKI PARAMETRI

Populacijski parametri, ki so v KINETIDEX®-u izbrani za vankomicin, izvirajo iz t.i. Matzke-jeve metode (35). Matzke s sod. (36) je leta 1984 na 56 bolnikih (v ZDA, bolnišnica v Severni Dakoti) z raznoliko ledvično funkcijo opredelil farmakokinetiko vankomicina. Bolnike je razporedil v 3 skupine glede na očistek kreatinina, ki so ga izračunali na podlagi Cockcroft-Gaultove enačbe: skupina I > 60ml/min, skupina II med 60 – 10 ml/min, skupina III: < 10 ml/min. Ugotovil je, da je očistek vankomicina močno povezan z očistkom kreatinina. Znižana ledvična funkcija torej močno zniža očistek vankomicina, zato je pri bolnikih z okvaro ledvic nujno prilagajanje odmerjanja. Rezultat raziskave je matematična povezava konstante eliminacije in očistka vankomicina z očistkom kreatinina, ki jo predstavljata *Enačbi 6* in *7*:

Enačba 6: $K_{el}(1/h) = 0,00083 \cdot CL_{kreat}(mL/min) + 0,0044$

Enačba 7: $CL_{vanco}(ml/min) = 0,689 \cdot CL_{kreat}(mL/min) + 3,66$

Na podlagi teh dveh enačb je Matzke sestavil tudi nomogram za odmerjanje vankomicina. Zdravljenje se prične z začetnim odmerkom 25 mg/kg, vzdrževalni odmerek je 19 mg/kg, odmerni interval pa se izbere glede na očistek kreatinina iz grafične predstavitve nomograma (36). Nomogram je dodan v prilogi (Priloga III).

Nomogram so razvili z namenom doseganja $C_{\max} = 30 \text{ mg/L}$ in $C_{\min} = 7,5 \text{ mg/L}$. Odmerek je torej vedno enak ne glede na ledvično funkcijo, razlika je le v odmernem intervalu (36). Matzke-jev nomogram danes ni več uporaben, ker je želeno območje $C_{\min}$ danes višje, med $10 - 20 \text{ mg/L}$ (1). Še vedno pa se lahko uporabljajo matematični izrazi za izračun očistka vankomicina in njegove konstante eliminacije na podlagi Matzke-jevih populacijskih parametrov (35).

Matzke-jeva metoda je ovrednotena v številnih člankih, veliko izmed njih jo opisuje kot primerno za računanje odmerjanja vankomicina. Bila naj bi natančna in nepristranska (4). Murphy s sod. (17) je leta 2007 primerjal napovedno vrednost minimalnih koncentracij vankomicina, predvideno iz sedmih različnih metod: Matzke-jevo, Rodvold-ovo, Birt-ovo, Ambrose-jevo, Bauer-jevo, Burton-ovo in prilagojeno Burton-ovo. Retrospektivno so pregledali podatke 189 bolnikov in za vsakega izračunali očistek kreatinina in vankomicina, volumen porazdelitve vankomicina in predvideno $C_{\min}$. $C_{\min}$ so primerjali z dejansko določeno $C_{\min}$. Ugotovili so, da nobena izmed metod ni idealna za predvidevanje $C_{\min}$, še najboljše je $C_{\min}$ predvidevala Matzke-jeva metoda. V zaključku so poudarili, da nobena izmed metod ne more nadomestiti spremljanja minimalnih koncentracij vankomicina v serumu (17).

KINETIDEX® za izračun individualnega volumna porazdelitve in konstante eliminacije torej uporablja Matzke-jeve enačbe. Farmakokinetični parametri, ki jih program na ta način predpostavlja, so predstavljeni z *enačbama 8 in 9*:

Enačba 8: $k_{el}(\text{h}^{-1}) = 0,00083 \times \text{CL}_{\text{kreat}}(\text{mL/min}) + 0,0044$

Enačba 9: $V_d = 0,6 \text{ L/kg}$

C_{kreat} ...serumska koncentracija kreatinina v mg/dL (program samodejno preračuna CL_{kreat} tudi iz podatka o serumskem kreatininu v $\mu\text{mol/L}$)

k_{el} ...konstanta eliminacije

V_d ...volumen distribucije

CL_{kreat} ...očistek kreatinina, izračunan z Cockcroft – Gaultovo enačbo, ki jo opisuje

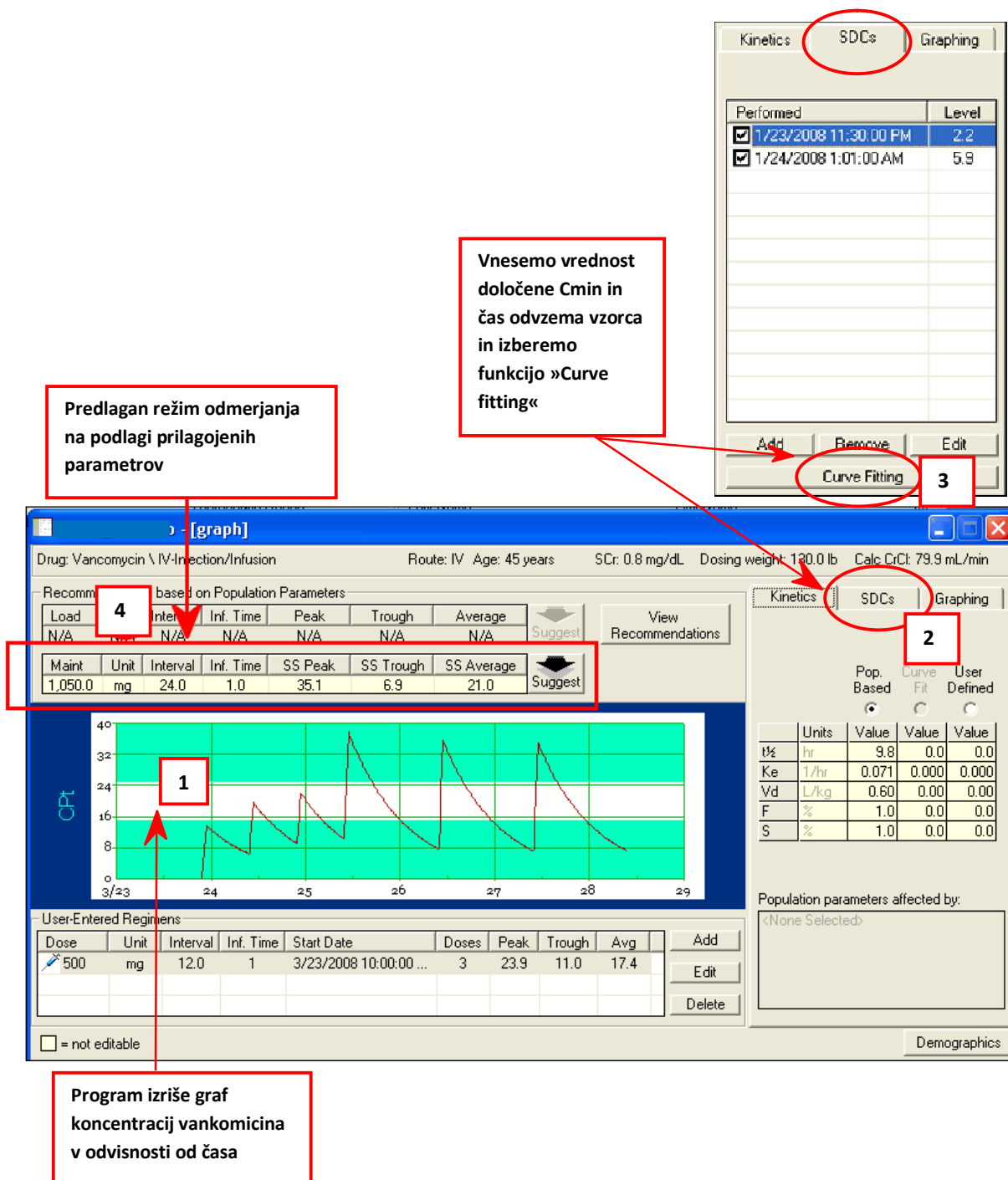
Enačba 10 (35)

Enačba 10: $\text{CL}_{\text{kreat}} = \text{masa (kg)} * \frac{140 - \text{leta}}{72 * x_{\text{Ckreat}}} \text{ (za ženske rezultat pomnožimo z 0,85)}$

$C_{\min}$ se moramo zavedati, da je za zapletene okužbe ciljno območje $C_{\min}$ v zgornjem intervalu, torej med 15 – 20 mg/L. Najvišje ($C_{\max}$) koncentracije več niso natančno definirane, saj naj ne bi bilo močne povezave z učinkovitostjo zdravljenja, prav tako ni jasno opredeljene meje, nad katero je vankomicin toksičen. Za izbor $C_{\max}$ smo se oprijeli poročila o spremembi v terapevtskem območju vankomicina iz Mayo Clinic – Mayo Medical Laboratories iz konca leta 2009 (37). Ti priporočajo $C_{\max}$ med 25 – 50 mg/L.

3. Vnesemo demografske podatke o bolniku: datum rojstva ali starost, spol, telesno višino, telesno maso, serumsko koncentracijo kreatinina.
4. Izračunajo se bolnikovi farmakokinetični parametri na podlagi populacijskih.
5. Vnesemo točen predhodni režim odmerjanja.

Ko smo izpolnili prvi list programa, z izbiro OK preidemo na drugi list. Drugi list programa prikazuje Slika 3.

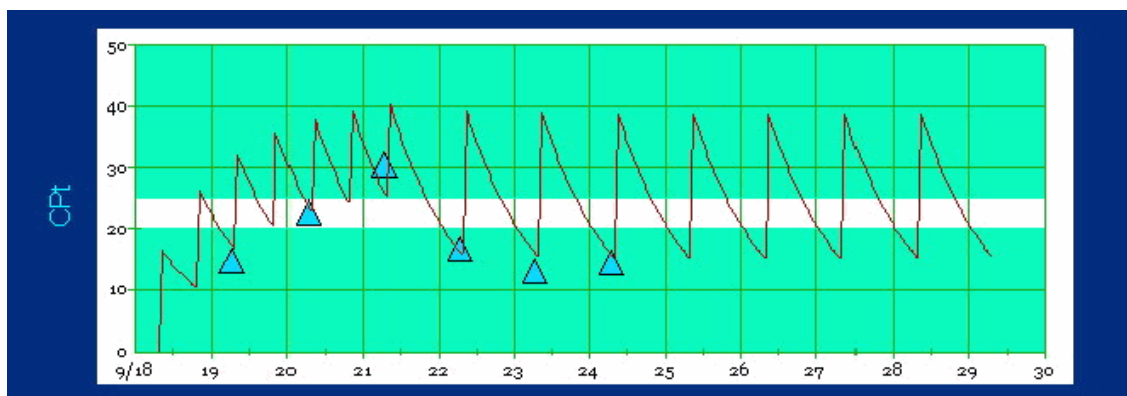


Slika 3: vnos podatkov v drugi list programa KINETIDEX®

1. Program izriše graf koncentracije vankomicina v krvi v odvisnosti od časa.
2. Pod izbiro »SDCs – serum drug concentrations« vnesemo čas odvzema vzorca in določeno C_{min} vankomicina.
3. Z izbiro »curve-fitting« nam program populacijske farmakokinetične parametre prilagodi specifičnemu bolniku.

4. Na podlagi novih parametrov program predlaga režim odmerjanja z namenom doseganja terapevtskega območja C_{min} .

Ko končamo, imamo možnost izpisa t.i. »consult report« - poročila. Primer poročila je dodan v Prilogi v okviru priloge I. Izriše se graf odvisnosti koncentracije vankomicina v odvisnosti od časa, ki ga prikazuje Slika 4.



Slika 4: primer grafične predstavitve koncentracije vankomicina v plazmi (mg/L) v odvisnosti od časa z vnesenimi določenimi C_{min} (modri trikotniki)

Opis grafičnega prikaza koncentracij vankomicina v odvisnosti od časa:

- na x-osi so predstavljeni dnevi, razvrščeni po datumu
- na y-osi so predstavljene koncentracije vankomicina v mg/L
- bela linija predstavlja območje, v katerem naj bi se gibale **povprečne** koncentracije vankomicina v stacionarnem stanju (med 20 – 25 mg/L). Hkrati nam je v pomoč pri hitri oceni varnosti zdravljenja, saj mora spodnji zobec ostati vedno pod belo linijo (pod 20 mg/L). Z modrimi trikotniki so prikazane minimalne koncentracije vankomicina, ki so bile določene v serumu in smo jih vključili v izračun za prilagajanje farmakokinetičnih parametrov (»curve-fitting«). Vrednost določene C_{min} je najbolj natančno opredeljena s spodnjo stranico trikotnika. V primeru, da določene minimalne koncentracije v programu ne vključimo v izračun farmakokinetičnih parametrov, so trikotniki v grafu obarvani črno.

3.2. METODE

1. Začetni režim odmerjanja so določili infektologi. Zdravniki so izpolnili naročilnico za rezervni antibiotik, ki ga je nato prejela Centralna lekarna. Vankomicin se je za bolnika izdal na oddelek.
2. V Centralni lekarni UKC Maribor smo v računalniški program KINETIDEX® vnesli bolnikove demografske podatke: spol, starost, telesna višina, telesna masa, serumski kreatinin, točen začetek zdravljenja z vankomicinom – datum in ura, točen začetni odmerni režim.
3. Bolniku so določili prvo minimalno koncentracijo vankomicina v serumu, zaželen je bil odvzem krvi 30 minut pred (še bolje tik pred) pričetkom infuzije po vzpostavitvi stacionarnega stanja, kar pomeni pred 4. ali 5. odmerkom (jutranjim). Oddelek za laboratorijsko diagnostiko UKC Maribor je vnesel vrednost določitve vankomicina v interno podatkovno bazo Medis. V primeru, da je bila že prva določitev vankomicina v terapevtskem območju in prilagajanje odmerjanja ni potrebno, se je po protokolu priporočal ponoven odvzem vzorca krvi po 3 dneh, in če je bila tudi ta vrednost optimalna, se je znova določila C_{min} po enem tednu in naprej enkrat tedensko. V primeru, da smo pri bolniku opazili spremembe v delovanju ledvic ali spremembe v porazdelitvi tekočin, smo predlagali ponovno določitev C_{min} . Kadar je bilo potrebno odmerjanje prilagoditi, se je po 3 dneh terapije s spremenjenim režimom odmerjanja ponovno določila C_{min} . (Algoritem za spremljanje koncentracij vankomicina je priložen v okviru Priloge I.)
4. Specialist oz. specializant klinične farmacije je v Medisu poiskal bolnikovo določitev C_{min} . Prav tako je bil pozoren na morebitne spremembe v ledvični funkciji – spremljal je tudi koncentracijo kreatinina.
5. Določeno C_{min} smo vnesli v KINETIDEX®. Izbrali smo funkcijo »curve-fitting«, ki je na podlagi primerjave med ocenjeno C_{min} in dejansko C_{min} prilagodila populacijske parametre vankomicina temu specifičnemu bolniku. Tedaj je na podlagi pacientovih specifičnih parametrov program predlagal nov režim odmerjanja z namenom doseganja C_{min} med 10 – 20 oz. 15 – 20 mg/L.
6. Specialist oz. specializant klinične farmacije je, ko je bilo odmerjanje potrebno prilagoditi, predlagan odmerni režim prilagodil na način, ki je najbolj sprejemljiv za bolnika in medicinske sestre. Vnesel je opombe o prilagoditvi režima odmerjanja in pripravil izpis z grafično predstavitevijo bolnikove farmakokinetike vankomicina.

Obrazec se je dostavi na oddelek, kjer je bil na voljo lečečemu zdravniku in konziliarnemu infektologu kot pomoč pri izbiri novega režima odmerjanja. (Primer obrazca je dodan v okviru Priloge I.)

7. Specialist oz. specializant klinične farmacije je spremljal bolnikove koncentracije vankomicina in S-kreatinin vse dokler bolnik ni zaključil zdravljenja z vankomicinom. Podatke o spremembah v režimu odmerjanja smo pridobili od medicinskih sester in zdravnikov.

4. REZULTATI

4.1. PRIMERI BOLNIKOV

Podatki za posameznega bolnika so predstavljeni v obliki preglednice (osnovni podatki o bolniku, režim odmerjanja vankomicina s spremljanjem $C_{\min}$, rezultati biokemijskih preiskav, farmacevtske intervencije in ukrepanje zdravnikov; Št pomeni število prejetih odmerkov). Za vsakega bolnika je dodan končni graf, ki ga je izrisal KINETIDEX®.

4.1.1. PRIMERI, KJER SMO PRI ODMERJANJU SODELOVALI

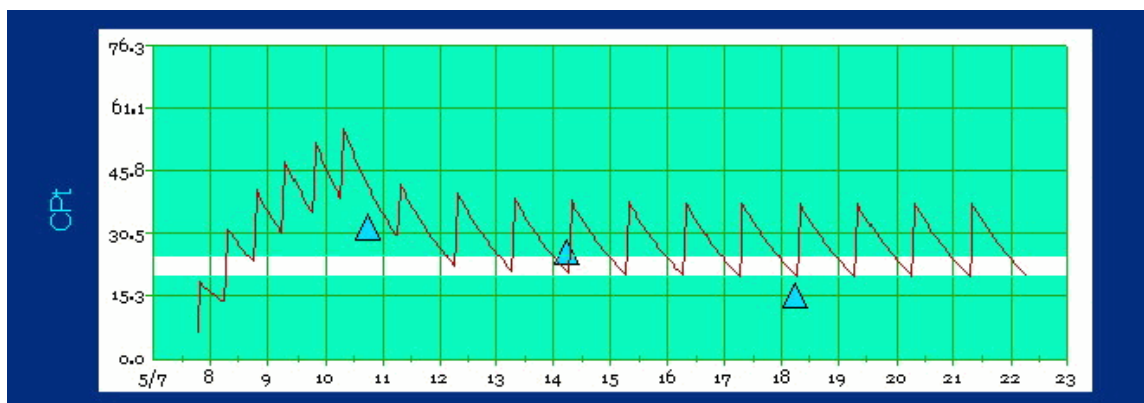
PRIMER 1

Preglednica III: podatki za primer 1

Spol	ženski	Telesna masa	65kg
Starost	90 let	Telesna višina	165cm
Diagnoze	zamenjava kolčne endoproteze		
Indikacija za vankomicin	okužba endoproteze s koagulazno negativnimi stafilokoki		
Sočasni antibiotiki	rifampicin 300mg/12ur		
Oddelek	Oddelek za ortopedijo		
Drugo	/		

REŽIM ODMERJANJA VANKOMICINA			TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št	Datum in ura	C _{min}	Datum	S-kreatinin
7.5.2010 ob 19.00	1000mg/12ur	6	10.5.2010 ob 18.30	32,0 mg/L	5.5.2010 19.5.2010	104μmol/L
10.5.2010 ob 19.00	Izpust, 0mg/12ur	1	14.5.2010 ob 6.30	25,8 mg/L		93μmol/L
11.5.2010 ob 7.00	750mg/24ur	1	18.5.2010 ob 6.30	15,2 mg/L		
12.5.2010 ob 7.00	1000mg/24ur	10				
zadnji odmerek: 21.5.2010 zjutraj						

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
10.5.2010	Opozorili na visok začetni odmerek glede na ledvično delovanje	10.5.2010	Izpust večernega odmerka, 11.5.2010 zjutraj aplikacija 750mg
11.5.2010	1000mg/24ur	12.10.2010	Sprememba režima na 1000mg/24ur



Slika 5: končni graf primera 1

Pacientka je vankomicin izločala počasneje, kot je bilo pričakovano, saj je namreč majhna in verjetno ima manjšo mišično maso zaradi dolgotrajne imobilizacije. Gre za prvi primer, s katerim smo se srečali pri spremljanju zdravljenja z vankomicinom. Zdravljenje je potekalo še v času, ko nov protokol za spremljanje koncentracij vankomicina še ni bil sprejet in kot naš prvi primer je imel veliko pomanjkljivosti. Izboljšali bi ga lahko tako, da bi s programom predvideli, kako dolgo v pacientkin organizem ne bi smeli dodatno vnesti vankomicina, da bi povišana koncentracija v krvi padla v terapevtsko območje. To je bil morda tudi razlog, da je bila vrednost C_{min} po prilagoditvi odmerjanja še vedno nad terapevtskim nivojem. Po 5 dneh zdravljenja s spremenjenim odmerjanjem je bila koncentracija vankomicina v terapevtskem območju, ledvična funkcija pa se ni poslabšala. Bolnica je bila po 3 tednih zdravljenja odpuščena v domačo oskrbo.

PRIMER 2

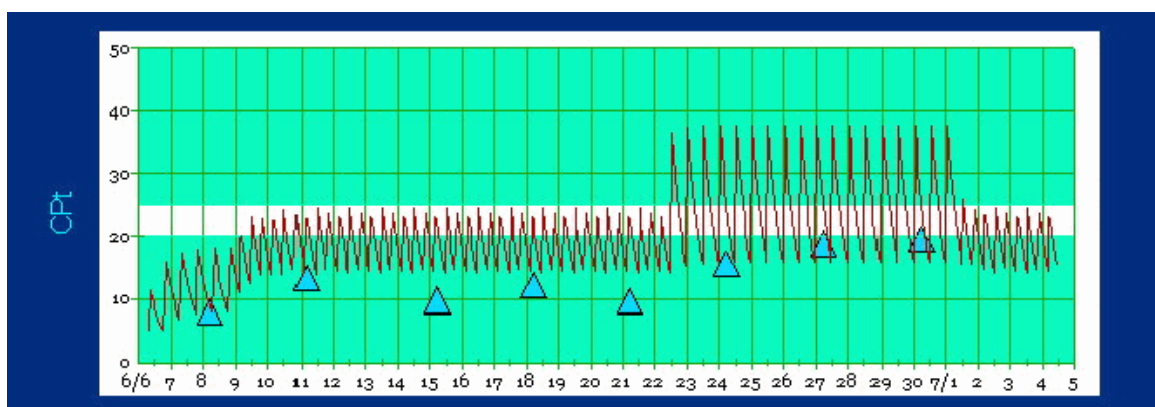
Preglednica IV: podatki za primer 2

Spol	moški	Telesna masa	87kg
Starost	59 let	Telesna višina	173cm
Diagnoze	odprt zlom desne goleni		
Indikacija za vankomicin	okužba rane s koagulazno negativnim stafilokokom, sepsa – povzročitelj meticilin rezistentni <i>Staphylococcus spp.</i>		
Sočasni antibiotiki	rifampicin 300mg/8ur ciprofloksacin 750mg/12ur		
Oddelek	Oddelek za travmatologijo		
Drugo	/		

REŽIM ODMERJANJA VANKOMICINA			TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št.od.	Datum in ura	C_{min}	Datum	S-kreatinin
6.6.2010 ob 8.00	1000mg/12ur	5	8.6.2010 ob 7.30	8,1 mg/L	26.5.2010	97 μ mol/L
8.6.2010 ob 20.00	1000mg/8ur	41	11.6.2010 ob 7.30	13,4 mg/L	11.6.2010	92 μ mol/L
22.6.2010 ob 8.00	2000mg/12ur	18	15.6.2010 ob 7.30	9,9 mg/L	15.6.2010	74 μ mol/L

1.7.2010 ob 8.00	1000mg/8ur	9	18.6.2010 ob 7.30	12,3 mg/L	21.6.2010	90 μ mol/L
zadnji odmerek:			21.6.2010 ob 7.30	9,7 mg/L	22.6.2010	88 μ mol/L
4.7.2010 zjutraj			24.6.2010 ob 7.30	15,7 mg/L	27.6.2010	92 μ mol/L
			27.6.2010 ob 7.30	18,8 mg/L	30.6.2010	83 μ mol/L
			30.6.2010 ob 7.30	19,5 mg/L	6.7.2010	96 μ mol/L

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
8.6.2010	2000mg/12ur	8.6.2010	1000mg/8ur
21.6.2010	2000mg/12ur	22.6.2010	2000mg/12ur, a nato 1.7.2010 predpišejo ponovno 1000mg/8ur



Slika 6: končni graf primera 2

Z začetnim režimom odmerjanja so bile C_{min} prenizke. Bolnik je terapevtske nivoje vankomicina v serumu dosegel šele z odmerkom 2g/12ur. Gre za primer, ki je bil eden prvih, ko smo pričeli s spremljanjem zdravljenja vankomicina, zato bi ga v prihodnje lahko izboljšali. Z vedno večjim številom bolnikov, ki smo jim tekom raziskave prilagodili odmerjanje vankomicina, so tudi zdravniki pridobili več zaupanja v predpisovanje višjih dnevnih odmerkov. Ukrep z zvišanjem odmerjanja bi v prihodnje moral biti hitrejši, da bi hitreje zagotovili primerne vrednosti C_{min} .

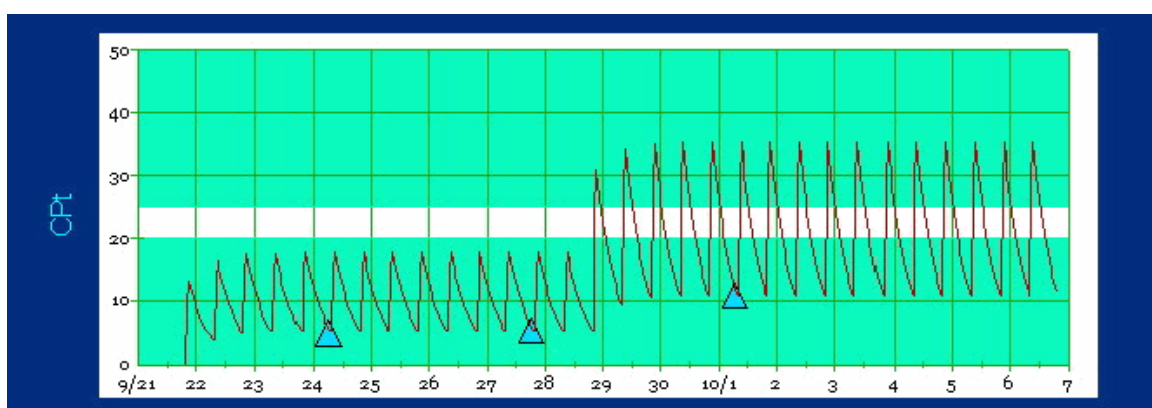
PRIMER 3

Preglednica V: podatki za primer 3

Spol	ženski	Telesna masa	80kg
Starost	48 let	Telesna višina	167cm
Diagnoze	menjava kolčne proteze		
Indikacija za vankomicin	okužba kolčne proteze s <i>Staphylococcus aureus</i>		
Sočasni antibiotiki	/		
Oddelek	Oddelek za ortopedijo		
Drugo	/		

REŽIM VANKOMICINA			ODMERJANJA		TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št	Datum in ura	C _{min}	Datum	S- kreatinin		
21.9.2010 ob 20.00	1000mg/12ur	14	24.9.2010 ob 7.30	5,1 mg/L	24.9.2010	72 µmol/L		
28.9.2010 ob 20.00	2000mg/12ur	16	27.9.2010 ob 19.30	5,5 mg/L	27.9.2010	65 µmol/L		
zadnji odmerek: 6.10.2010 zjutraj			1.10.2010 ob 7.30	10,8 mg/L	1.10.2010	58 µmol/L		

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
27.9.2010	2000mg/12ur	28.9.2010	2000mg/12ur



Slika 7: končni graf primera 3

S prilagoditvijo odmerjanja na 2g/12ur smo bolnico sicer pripeljali v terapevtsko območje, a je bila njena koncentracija še vedno prenizka, saj se za zdravljenje kosti in sklepov priporoča višja C_{min}, med 15 – 20 mg/L. Gre za primer, kjer gospa izredno dobro izloča vankomicin in bi morda potrebovala še celo višji odmerek. Ledvično delovanje je bilo stabilno in ni bilo prisotnih drugih sočasnih obolenj, ki bi lahko prispevala k spremenljivi farmakokinetiki vankomicina. Po protokolu bi se sicer morala kri za določitev C_{min} odvzeti še 4.10.2010. Ob naslednjem rezultatu C_{min} bi po potrebi morda morali še povišali odmerjanje. Po nekaj več kot dveh tednih zdravljenja je bila bolnica odpuščena v domačo oskrbo, zato je bilo zdravljenje z vankomicinom ukinjeno.

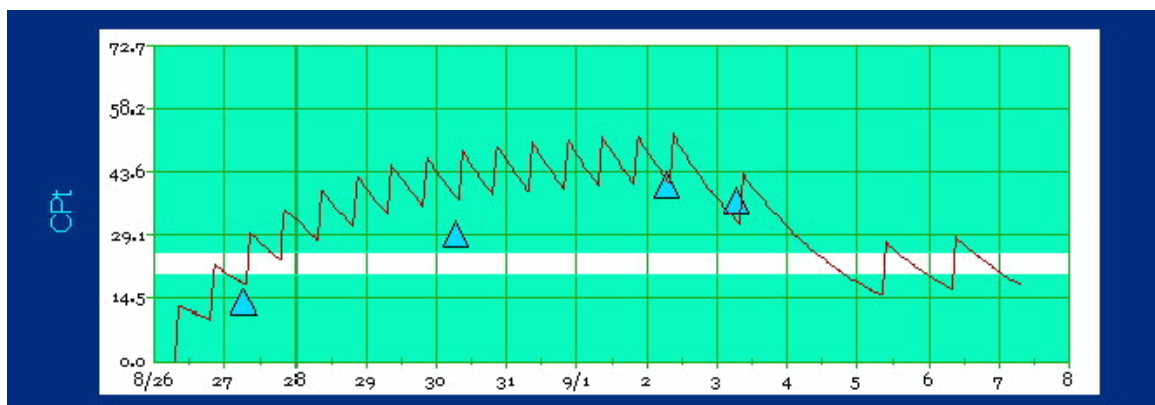
PRIMER 4

Preglednica VI: podatki za primer 4

Spol	moški	Telesna masa	80kg
Starost	87 let	Telesna višina	180cm
Diagnoze	pljučnica, sepsa, vstavljena biološka srčna zaklopka, kažejo se znaki endokarditisa		
Indikacija za vankomicin	sepsa – povzročitelj <i>Staphylococcus epidermidis</i> , ki je rezistenten za β -laktame		
Sočasni antibiotiki	gentamicin 80mg/8h, nato dodajo tudi rifampicin		
Oddelek	Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja		
Drugo	/		

REŽIM VANKOMICINA			ODMERJANJA		TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št	Datum in ura	C _{min}	Datum	S-kreatinin		
26.8.2010 ob 8.00	1000mg/12ur	15	27.8.2010 ob 7.30	13,7 mg/L	24.8.2010	114 µmol/L		
2.9.2010 ob 20.00	Izpust; 0mg/12ur	1	30.8.2010 ob 7.30	29,4 mg/L	27.8.2010	103 µmol/L		
3.9.2010 ob 8.00	1000mg/24ur	1	2.9.2010 ob 7.30	40,7 mg/L	30.8.2010	126 µmol/L		
4.9.2010 ob 8.00	Izpust 0mg/24	1	3.9.2010 ob 7.30	37,2 mg/L	2.9.2010	150 µmol/L		
5.9.2010 ob 8.00	1000mg/24ur	2						
zadnji odmerek:								
6.9.2010 zjutraj								

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
2.9.2010	Izpust večernega odmerka 2.9.2010, nadaljevanje zdravljenja 3.9.2010 zjutraj z odmerkom 1000mg/24ur	2.9.2010	Izpust večernega odmerka 2.9.2010, nadaljevanje zdravljenja 3.9.2010 zjutraj z odmerkom 1000mg/24ur
3.9.2010	Izpust odmerka na dan 4.9.2010, nadaljevanje 5.9.2010 z 1000mg/24ur	3.9.2010	Izpust odmerka na dan 4.9.2010, nadaljevanje 5.9.2010 z 1000mg/24ur



Slika 8: končni graf primera 4

Bolnik je z začetnim režimom odmerjanja dosegel previsoke C_{min} , zato je bilo potrebno odmerjanje vankomicina prilagoditi. V tem primeru podatka, kakšne vrednosti C_{min} je

bolnik dejansko dosegel s prilagojenim režimom odmerjanja, nimamo, saj je bolnik umrl še pred določitvijo nove C_{min} .

S tem primerom smo potrdili, da lahko s pomočjo programa predvidimo tudi, kakšno koncentracijo vankomicina v krvi dosežemo v določenem času po izpustu odmerka. V KINETIDEX®-u je namreč funkcija »Graphing – Level Forecaster«, vgrajena ravno z namenom, da se ugotovi, kako dolgo je potrebno počakati z aplikacijo novega odmerka, da previsoka C_{min} pade v terapevtsko območje. V bodoče smo bili pozorni na paciente, ki so imeli povišane C_{min} , saj je bilo pri teh potrebno ugotoviti, kako dolgo je potrebno počakati pred dajanjem naslednjega odmerka, hkrati pa predlagati aplikacijo novega odmerka ob uri, ki bo sprejemljiva tudi za medicinske sestre za čim boljše compliance.

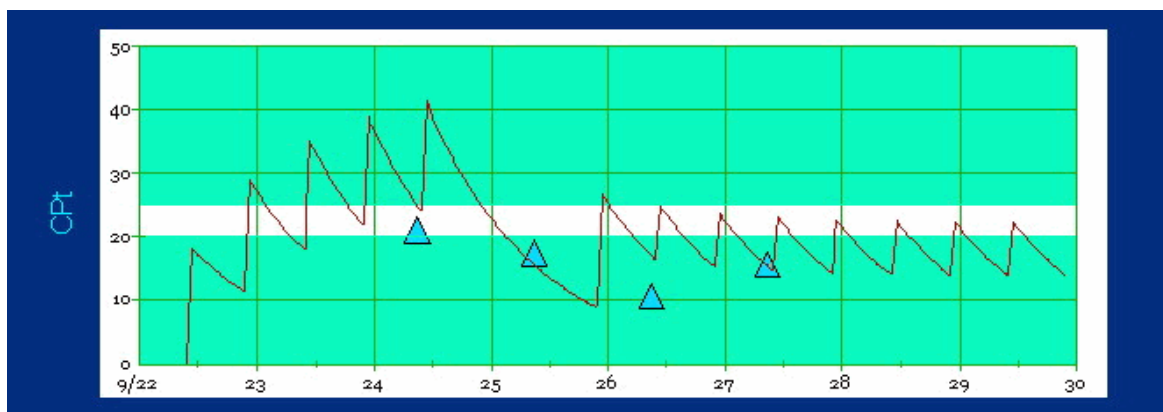
PRIMER 5

Preglednica VII: podatki za primer 5

Spol	ženski	Telesna masa	58kg
Starost	88 let	Telesna višina	160cm
Diagnoze	sepsa, preležanine		
Indikacija za vankomicin	sepsa, povzročitelji koagulazno negativni stafilokoki		
Sočasni antibiotiki	gentamicin		
Oddelek	Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja		
Drugo	/		

REŽIM VANKOMICINA			ODMERJANJA		TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št.	Datum in ura	C _{min}	Datum	S-kreatinin		
22.9.2010 ob 10.00	1000mg/12ur	5	24.9.2010 ob 9.30	21,0 mg/L	19.9.2010	88 μmol/L		
24.9.2010 ob 22.00	0 mg/24ur	1	25.9.2010 ob 9.30	17,4 mg/L	22.9.2010	78 μmol/L		
25.9.2010 ob 22.00	1000mg/12ur	1	26.9.2010 ob 9.30	10,5 mg/L	24.9.2010	80 μmol/L		
26.9.2010 ob 10.00	500mg/12ur	7	27.9.2010 ob 9.30	15,7 mg/L	28.9.2010	78 μmol/L		
zadnji odmerek: 29.9.2010 zjutraj								

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
/	/	24.9.2010	Zaradi povišanih C_{min} izpust dveh odmerkov, nadaljevanje zdravljenja 25.9.2010 zvečer z 1000mg, nato 26.9.2010 zjutraj 500mg/12ur



Slika 9: končni graf primera 5

Po začetnem režimu odmerjanja je bolnica dosegla nekoliko previsoke C_{min} . Ker je bil konec tedna in je bila Centralna lekarna UKC Maribor zaprta, nismo poslali priporočila za spremenjen režim odmerjanja, hkrati takšna C_{min} tudi ni pretirano previsoka. Zdravniki so odmerni režim prilagodili sami. Opazili smo, da so se na previsoko vrednost hitro odzvali in ukrepali z izpustom dveh odmerkov ter prilagajali odmerjanje določenim C_{min} . Primer bi se dalo izboljšati še tako, da bi se izpustil le en odmerek in bi se terapija namesto 25.9.2010 zvečer nadaljevala že zjutraj, čas, potreben, da koncentracija vankomicina pade v primerno terapevtsko območje, pa bi lahko predvideli tudi s pomočjo KINETIDEX®-a. V tem primeru bi bil predlog za spremembo režima odmerjanja naslednji: po določeni $C_{min}=21,0$ mg/L bi se izpustil večerni odmerek 24.9.2010, terapija pa nadaljevala 25.9.2010 zjutraj z odmerkom 1500mg/24ur. Tudi pri odmerjanju 500mg/12ur se pričakujejo koncentracije v terapevtskem območju, nimamo pa določene C_{min} po 3 dneh po spremembi režima odmerjanja – pričakovali bi, da bi bila naslednja določitev C_{min} nekoliko nižja, saj se ob zadnji določitvi C_{min} še ni vzpostavilo pravo stacionarno stanje po spremembi režima odmerjanja.

PRIMER 6

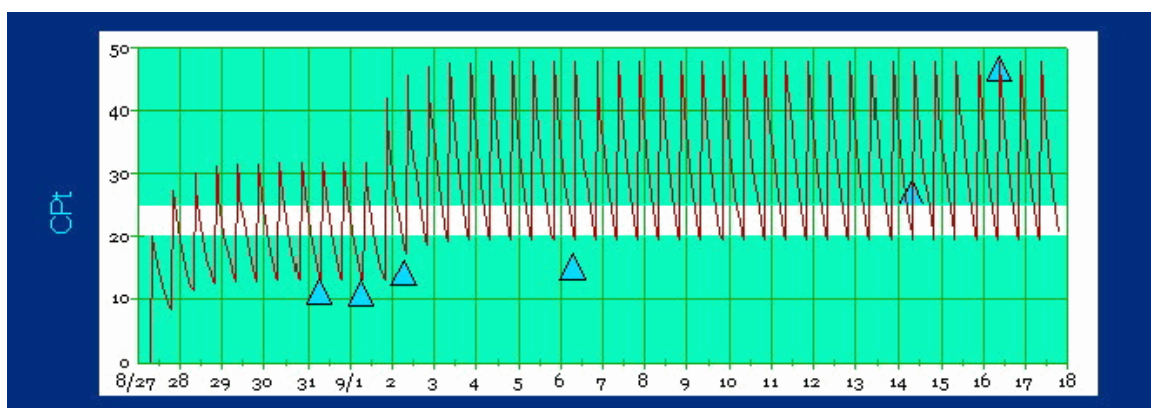
Preglednica VIII: podatki za primer 6

Spol	ženski	Telesna masa	60kg
Starost	54 let	Telesna višina	163cm
Diagnoze	pancitopenija in febrilna nevtropenija po kemoterapiji		
Indikacija za vankomicin	sepsa, povzročitelji koagulazno negativni stafilokoki		
Sočasni antibiotiki	ciprofloksacin 400mg/12ur		
Oddelek	Oddelek za revmatologijo		
Drugo	/		

REŽIM VANKOMICINA			ODMERJANJA		TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura		Režim odmerjanja	Št.	Datum in ura		C _{min}	Datum	S- kreatinin
27.8.2010 ob 8.00		1000mg/12h	11	31.8.2010 ob 7.30		11,3 mg/L	26.8.2010	79 µmol/L
1.9.2010 ob 20.00		1500mg/12h	32	1.9.2010 ob 7.30		11,1 mg/L	27.8.2010	76 µmol/L
zadnji odmerek: 17.9.2010 zjutraj				2.9.2010 ob 7.30		14,3 mg/L	30.8.2010	86 µmol/L
				6.9.2010 ob 7.30		15,2 mg/L	31.8.2010	83 µmol/L
				15.9.2010 ob 7.30		27,1 mg/L	1.9.2010	74 µmol/L
				16.9.2010 ob 9.30 *		46,6 mg/L*	6.9.2010	59 µmol/L
							7.9.2010	76 µmol/L
						8.9.2010	75 µmol/L	

*C_{max}!!!

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
31.8.2010	1500mg/12ur	1.9.2010	1500mg/12ur



Slika 10: končni graf primera 6

Z začetnim režimom odmerjanja je bolnica sicer dosegla terapevtske nivoje vankomicina v serumu (11,3 mg/L), a so za zdravljenje sepse priporočene višje C_{min} med 15 – 20 mg/L, zato smo s pomočjo KINETIDEX®-a predlagali zvišanje odmerka na 1500mg/12ur. S tem režimom odmerjanja smo dosegli terapevtske vrednosti. 10.9.2010 smo poklicali na oddelek in svetovali ponovno določitev C_{min} po protokolu, a so kri za določitev odvzeli šele čez 5 dni. Čeprav je bila koncentracija S-kreatinina stabilna, je bila C_{min} previsoka. Vzrok za nepričakovano povišano vrednost C_{min} je morda v spremenjenem volumnu porazdelitve. Ker novi protokol za določanje vankomicina v krvi še ni bil uradno sprejet, so zdravniki naslednji dan predpisali odvzem krvi PO infuziji (C_{max}); vrednost določitve pa je bila tudi po starih priporočilih (C_{max} med 30 – 40 mg/L) previsoka. Pacientko so po 3 tednih zdravljenja z vankomicinom odpustili v domačo oskrbo.

Srečali smo se s primerom, kjer je farmakokinetika vankomicina spremenjena kljub stabilnem ledvičnem delovanju. Primer bi lahko izboljšali tako, da bi po protokolu določili C_{min} nekoliko prej, na primer 12.9.2010 in bi lahko ob povišani C_{min} ukrepali hitreje. Ledvična funkcija je kljub povišanim koncentracijam vankomicina pri bolnici ostala nespremenjena.

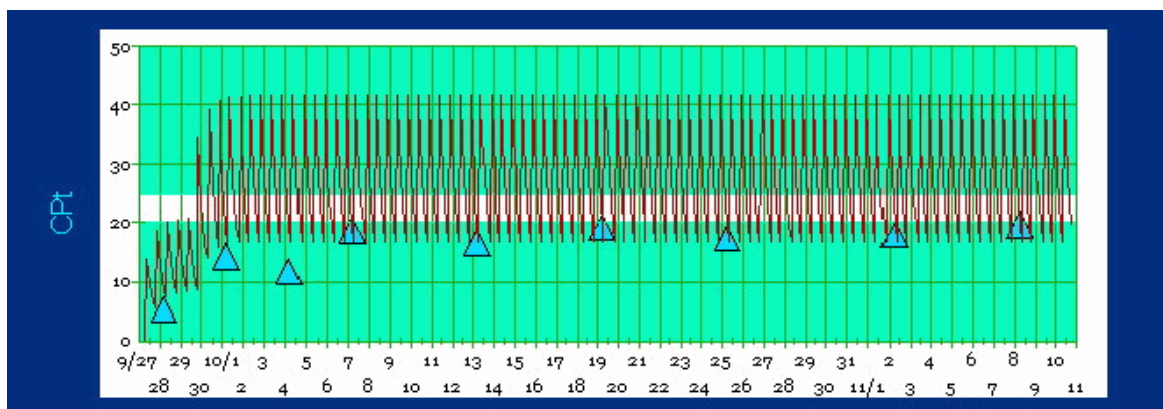
PRIMER 7

Preglednica IX: podatki za primer 7

Spol	moški	Telesna masa	80kg
Starost	43 let	Telesna višina	170cm
Diagnoze	sepsa, možganski absces		
Indikacija za vankomicin	sepsa – povzročitelji Gram pozitivni koki, občutljivi na vankomicin; nato razvoj možganskega abscesa		
Sočasni antibiotiki	meropenem 1g/8ur		
Oddelek	Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja		
Drugo	/		

REŽIM VANKOMICINA			ODMERJANJA		TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št.	Datum in ura	C _{min}	Datum	S- kreatinin		
27.9.2010 ob 8.00	1000mg/12ur	5	28.9.2010 ob 7.30	5,4 mg/L	26.9.2010	87 µmol/L		
29.9.2010 ob 20.00	2000mg/12ur	>84	1.10.2010 ob 7.30	14,2 mg/L	29.9.2010	96 µmol/L		
zadnji odmerek: do 12.11.2010 zdravljenja še ni zaključil			4.10.2010 ob 7.30	11,6 mg/L	1.10.2010	89 µmol/L		
			7.10.2010 ob 7.30	18,6 mg/L	4.10.2010	76 µmol/L		
			13.10.2010 ob 7.30	16,7 mg/L	7.10.2010	80 µmol/L		
			19.10.2010 ob 7.30	19,2 mg/L	13.10.2010	82 µmol/L		
			25.10.2010 ob 7.30	17,5 mg/L	19.10.2010	69 µmol/L		
			2.11.2010 ob 7.30	18,0mg/L	25.10.2010	74 µmol/L		
			8.11.2010 ob 7.30	19,7mg/L	2.11.2010	83 µmol/L		
					8.11.2010	74 µmol/L		

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
28.9.2010	2000mg/12ur	29.9.2010	2000mg/12ur



Slika 11: končni graf primera 7

Z začetnim režimom odmerjanja je bolnik dosegel prenizke minimalne koncentracije vankomicina. Terapevtske nivoje je dosegel šele z dvigom odmerka na 2g/12ur, nato pa smo enkrat tedensko poklicali na oddelek in spomnili medicinsko osebje na odvzem krvi za ponovno določitev C_{min} . Do 12.11.2010 se zdravljenje z vankomicinom še ni zaključilo. Pri tem primeru je potrebno poudariti, da je bilo sodelovanje med farmacevti, zdravniki in medicinskimi sestrami zgledno. S skupnimi močmi smo pri bolniku s sicer dokaj visokim dnevnim odmerkom dosegli priporočene minimalne koncentracije vankomicina, hkrati pa spremljali ledvično delovanje, ki se med zdravljenjem ni poslabšalo. Skupaj smo skrbeli za primerno spremljanje terapije v smislu določanja C_{min} , tako povečali varnost in učinkovitost zdravljenja po naših najboljših močeh, hkrati pa smo se izognili nepotrebnemu določanju C_{min} . Moramo pa se zavedati, da smo imeli opravka z mladim bolnikom, ki ni imel resnejših sočasnih obolenj in je tudi to verjetno vzrok, da je bilo zdravljenje z vankomicinom dobro vodeno.

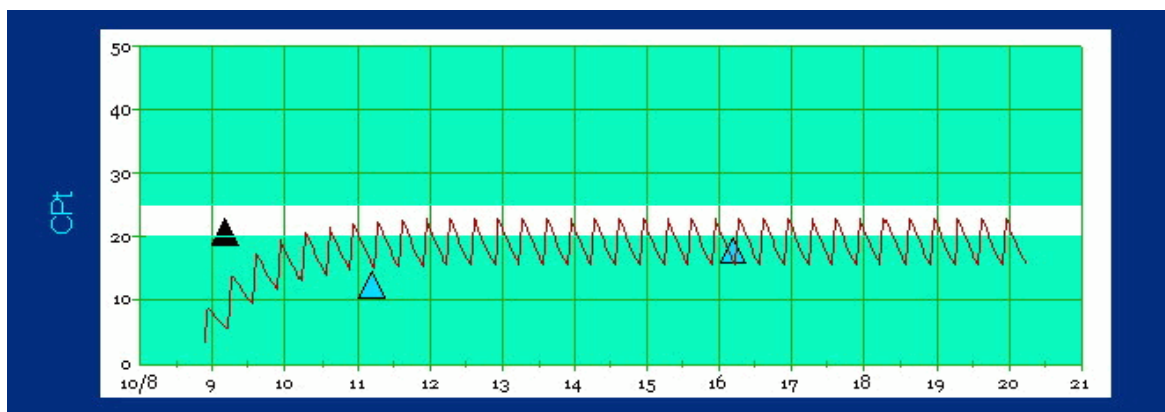
PRIMER 8

Preglednica X: podatki za primer 8

Spol	moški	Telesna masa	86kg
Starost	74 let	Telesna višina	170cm
Diagnoze	nepojasnjena okužba, pancitopenija, febrilna nevtropenija		
Indikacija za vankomicin	sepsa, povzročitelji streptokoki		
Sočasni antibiotiki	meropenem 1g/12ur		
Oddelek	Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo		
Drugo	/		

REŽIM VANKOMICINA			ODMERJANJA		TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št.	Datum in ura	C _{min}	Datum	S- kreatinin		
8.10.2010 ob 22.00	500mg/8ur	34	9.10.2010 ob ?	20,7 mg/L	6.10.2010	80 µmol/L		
zadnji odmerek: 19.10.2010 zvečer			11.10.2010 ob 5.30	12,4 mg/L	9.10.2010	83 µmol/L		
			16.10.2010 ob 5.30	17,9 mg/L	11.10.2010	67 µmol/L		
					15.10.2010	77 µmol/L		
					20.10.2010	77 µmol/L		

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
/	/	/	/



Slika 12: končni graf primera 8

Zdravljenje z vankomicinom se je pri bolniku pričelo z odmerkom 500mg/8ur. Po dveh prejetih odmerkih je bila C_{min} že določena, znašala je že 20,7 mg/L. Pričakovali smo, da bo koncentracija v stacionarnem stanju še višja, a je bila 11.10.2010 vrednost v terapevtskem območju (= 12,4 mg/L). Pomislili smo, da so zdravniki že sami odreagirali in znižali odmerek, a ko smo poklicali na oddelek, so nam povedali, da je odmerni režim ostal ves čas nespremenjen. Vzrok za visoko koncentracijo 8.10.2010 je morda v nepravilnem odvzemu krvi in ker nismo bili prepričani, ali je spremljanje C_{min} potekalo po protokolu, prve določitve C_{min} nismo upoštevali (zato je v grafu opazen črn trikotnik). Tudi naslednja C_{min} je bila v terapevtskem območju, tako prilagajanje odmerjanja pri tem bolniku ni bilo potrebno.

PRIMER 9

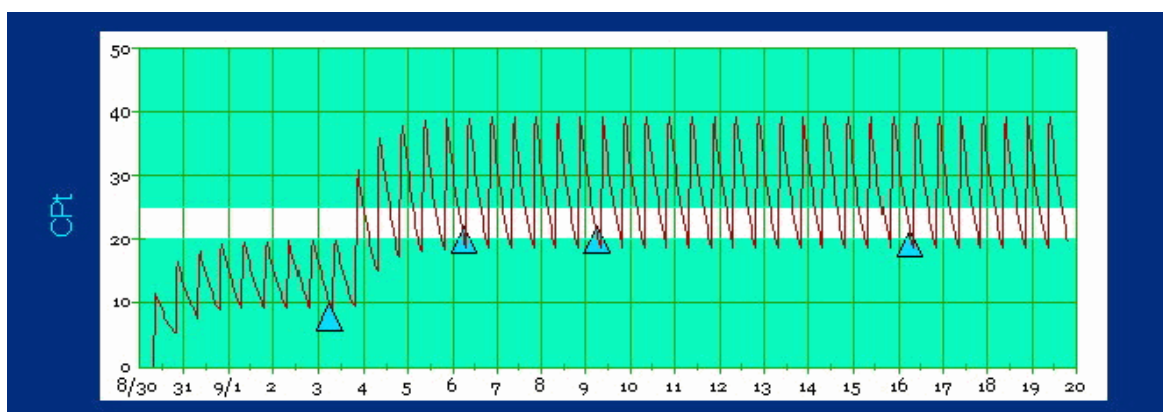
Preglednica XI: podatki za primer 9

Spol	moški	Telesna masa	120 kg
Starost	50 let	Telesna višina	197cm
Diagnoze	okužba medvretenčne ploščice, intraspinalni absces		
Indikacija za vankomicin	okužba medvretenčne ploščice s koagulazno negativnimi stafilokoki		
Sočasni antibiotiki	gentamicin od 10.9.2010 še ciprofloksacin		
Oddelek	Oddelek za nevrokirurgijo		
Drugo	/		

REŽIM VANKOMICINA			ODMERJANJA		TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št.	Datum in ura	C _{min}	Datum	S-kreatinin		
30.8.2010 ob 8.00	1000mg/12ur	9	3.9.2010 ob 7.30	7,9 mg/L	28.8.2010	143 μmol/L		
3.9.2010 ob 20.00	2000mg/12ur	32	6.9.2010 ob 7.30	19,9 mg/L	1.9.2010	115 μmol/L		
			9.9.2010 ob 7.30	19,9 mg/L	3.9.2010	108 μmol/L		
zadnji odmerek:			16.9.2010 ob 7.30	19,4 mg/L	6.9.2010	110 μmol/L		

19.9.2010 zjutraj					9.9.2010	115 $\mu\text{mol/L}$
					16.9.2010	127 $\mu\text{mol/L}$
					27.9.2010	116 $\mu\text{mol/L}$

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
3.9.2010	2000mg/12ur	3.9.2010	Sprememba režima na 2000mg/12 ur 3.9.2010 zvečer



Slika 13: končni graf primera 9

Pri bolniku smo dosegli primerne terapevtske vrednosti vankomicina v serumu šele z odmernim režim 2g/12ur. $C_{\min}$ so bile po prilagoditvi odmerjanja ves čas na zgornji meji terapevtskega območja, a okužba medvretenčne ploščice sodi med zapletene okužbe, kjer ciljamo na višje $C_{\min}$, zato je celo bolje, da je koncentracija vankomicina bliže najvišjim dovoljenih $C_{\min}$. Sočasno je bolnik prejemal tudi aminoglikozid, in sicer gentamicin, a se ledvično delovanje med terašijo ni poslabšalo - serumski kreatinin je bil ves čas konstanten.

Ta primer bi lahko bil vzgled ostalim. Glede na prenizko $C_{\min}$ po odmerjanju 1000mg/12 ur je bilo vmesno povišanje odmerka, zdravniki so po posvetu s kliničnim farmacevtom nasvet za spremembo v režimu odmerjanja na 2000mg/12ur tudi upoštevali. Po prilagoditvi odmerjanja je bil bolnik ves čas v terapevtskem območju, predpisani odvzemi krvi so popolnoma sledili protokolu, vse skupaj se je odražalo v optimalnem zdravljenju v korist bolnika. Zavedati se moramo, da je bolnik moški srednjih let, sicer v dobri kondiciji, brez prisotnih drugih bolezenskih stanj, kar lahko pripomore h konstantnemu delovanju ledvic in očistku vankomicina, s tem pa tudi konstantne koncentracije vankomicina v serumu.

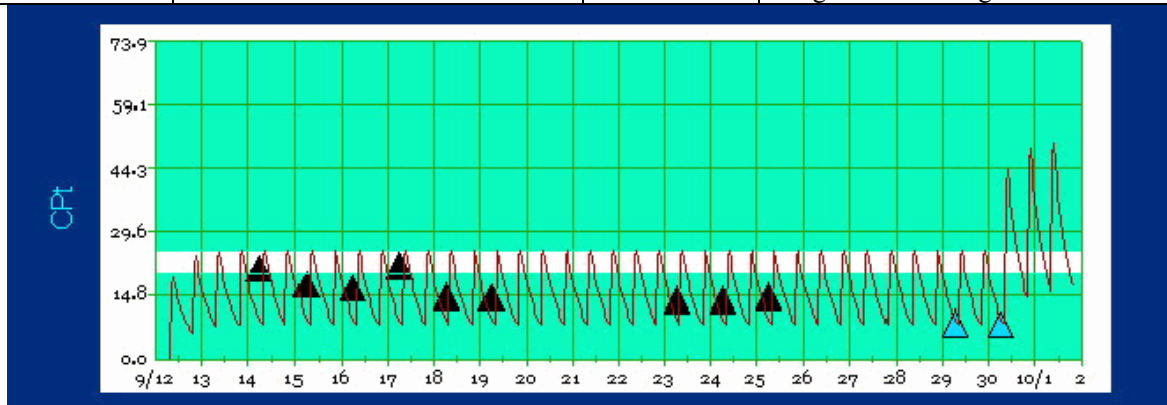
PRIMER 10

Preglednica XII: podatki za primer 10

Spol	moški	Telesna masa	77kg
Starost	22 let	Telesna višina	186cm
Diagnoze	opravljena apendektomija, difuzni peritonitis, okužba trebuha, sepsa		
Indikacija za vankomicin	okužba trebuha, iz abscesa izolirani po Gramu pozitivni koki, občutljivi na vankomicin		
Sočasni antibiotiki	imipenem/cilastatin 500mg/6ur		
Oddelek	Oddelek za perioperativno intenzivno terapijo		
Drugo	/		

REŽIM VANKOMICINA			ODMERJANJA		TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št.	Datum in ura	C _{min}	Datum	S-kreatinin		
12.9.2010 ob 8.00	1000mg/12ur	36	14.9.2010 ob 7.30	21,1mg/L	11.9.2010	65 µmol/L		
30.9.2010 ob 8.00	2000mg/12ur	3	15.9.2010 ob 7.30	17,3 mg/L	12.9.2010	74 µmol/L		
zadnji odmerek: 1.10.2010 zjutraj			16.9.2010 ob 7.30	16,6 mg/L	13.9.2010	158 µmol/L		
			17.9.2010 ob 7.30	21,7 mg/L	14.9.2010	119 µmol/L		
			18.9.2010 ob 7.30	14,6 mg/L	15.9.2010	85 µmol/L		
			19.9.2010 ob 7.30	14,3 mg/L	16.9.2010	85 µmol/L		
			23.9.2010 ob 7.30	13,8 mg/L	17.9.2010	87 µmol/L		
			24.9.2010 ob 7.30	13,7 mg/L	18.9.2010	75 µmol/L		
			25.9.2010 ob 7.30	14,6 mg/L	19.9.2010	66 µmol/L		
			29.9.2010 ob 7.30	8,4 mg/L	20.9.2010	70 µmol/L		
			30.9.2010 ob 7.30	8,1 mg/L	21.9.2010	66 µmol/L		
					22.9.2010	60 µmol/L		
					23.9.2010	66 µmol/L		
					24.9.2010	68 µmol/L		
					25.9.2010	78 µmol/L		
					26.9.2010	76 µmol/L		
					27.9.2010	81 µmol/L		
					28.9.2010	71 µmol/L		
					29.9.2010	76 µmol/L		
					30.9.2010	73 µmol/L		
		1.10.2010	75 µmol/L					
		2.10.2010	88 µmol/L					

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
/	/	30.9.2010	Dvig odmerka na 2g/12ur



Slika 14: končni graf primera 10

Bolnik je imel koncentracije vankomicina praktično vseskozi v terapevtskem območju, zato prilagajanje odmerka ni bilo potrebno. Kljub nespremenjenemu odmerku in dokaj stabilni koncentraciji S-kreatinina (ta se je sicer tretji dan zdravljenja močno povečal, a se je nato delovanje ledvic izboljšalo in bilo do konca zdravljenja stabilno) pa smo lahko opazili, da je minimalna koncentracija vankomicina ves čas nihala. Na koncu zdravljenja z vankomicinom smo opazili tudi znižanje C_{min} pod terapevtske nivoje (okoli 8,2 mg/L), pri tem so zdravniki že sami spremenili odmerjanje na 2000mg/12ur. Po dveh tednih zdravljenja so bolniku vankomicin ukinili.

Spoznali smo, da je lahko farmakokinetika vankomicina tudi za bolnika s stabilnim ledvičnim delovanjem zelo spremenljiva, in lahko koncentracija vankomicina brez opozorila pade pod terapevtsko območje. V takšnih primerih lahko v KINETIDEX®-u izberemo le tiste določene C_{min} , ki so v danem trenutku najbolj realne. V tem primeru ob koncu zdravljenja, ko je C_{min} 8,4 mg/L oz. 8,1 mg/L, izberemo za »curve-fitting« le zadnji dve C_{min} , zato so ostale C_{min} v končnem grafu obarvane črno, saj niso vključene v izračun individualnih parametrov.

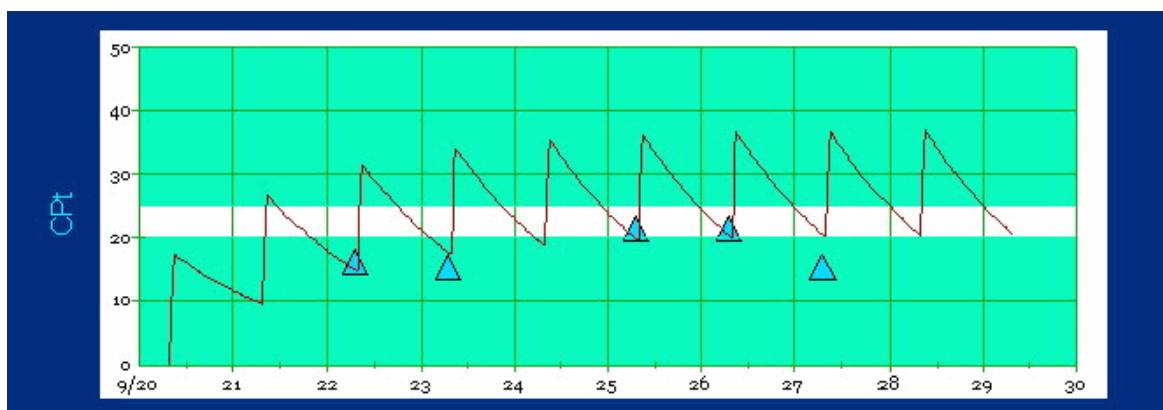
PRIMER 11

Preglednica XIII: podatki za primer 11

Spol	ženski	Telesna masa	80kg
Starost	80 let	Telesna višina	160cm
Diagnoze	perforacija duodenuma, biliarni peritonitis		
Indikacija za vankomicin	bris rane pozitiven na <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> in <i>Enterococcus faecalis</i>		
Sočasni antibiotiki	imipenem/cilastatin 500mg/6ur		
Oddelek	Oddelek za perioperativno intenzivno terapijo		
Drugo	akutna ledvična odpoved pred zdravljenjem z vankomicinom		

REŽIM VANKOMICINA			ODMERJANJA		TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št.	Datum in ura	C _{min}	Datum	S-kreatinin		
20.9.2010 ob 8.00 zadnji odmerek: 28.9.2010 zjutraj	1000mg/24ur	9	22.9.2010 ob 7.30	16,1 mg/L	20.9.2010	174 μmol/L		
			23.9.2010 ob 7.30	15,3 mg/L	21.9.2010	173 μmol/L		
			25.9.2010 ob 7.30	21,6 mg/L	22.9.2010	166 μmol/L		
			26.9.2010 ob 7.30	21,4 mg/L	24.9.2010	201 μmol/L		
			27.9.2010 ob 7.30	15,4 mg/L	25.9.2010	220 μmol/L		
					26.9.2010	192 μmol/L		
					27.9.2010	149 μmol/L		
					28.9.2010	171 μmol/L		
				29.9.2010	211 μmol/L			

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
/	/	/	/



Slika 15: končni graf primera 11

Pacientka je imela z režimom odmerjanja 1000 mg/24ur koncentracije vankomicina praktično vseskozi v terapevtskem območju in prilagoditve odmerka ni potrebovala. Pri tem primeru smo opazili, da so zdravniki začetno odmerjanje vankomicina prilagodili slabši ledvični funkciji.

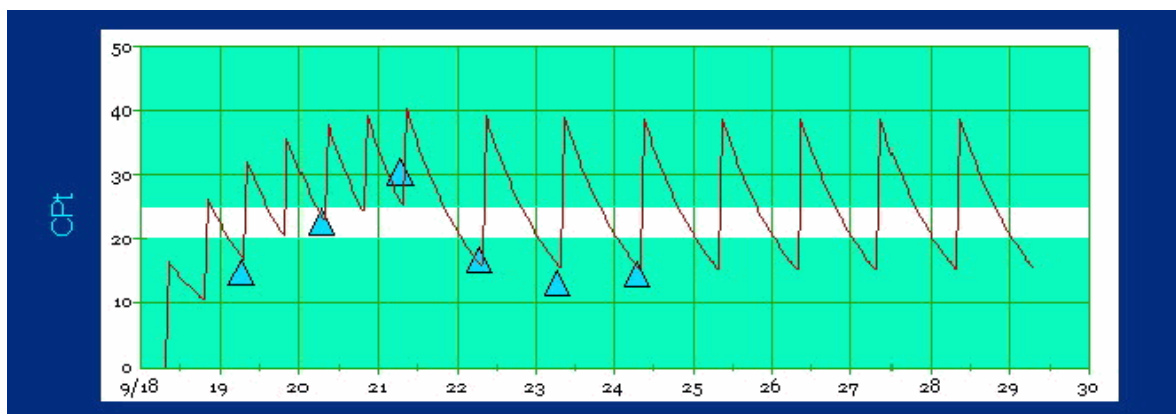
PRIMER 12

Preglednica XIV: podatki za primer 12

Spol	moški	Telesna masa	90kg
Starost	64 let	Telesna višina	178cm
Diagnoze	akutni miokardni infarkt		
Indikacija za vankomicin	izkustveno zdravljenje okužbe dihal		
Sočasni antibiotiki	imipenem/cilastatin 500mg/6h		
Oddelek	Oddelek za perioperativno intenzivno terapijo		
Drugo	akutno ledvično popuščanje pred zdravljenjem z vankomicinom		

REŽIM ODMERJANJA VANKOMICINA			TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št	Datum in ura	C _{min}	Datum	S-kreatinin
18.9.2010 ob 8.00	1000mg/12ur	7	19.9.2010 ob 7.30	14,9 mg/L	18.9.2010	192 µmol/L
21.9.2010 ob 20.00	izpust; 0 mg/12ur	1	20.9.2010 ob 7.30	22,7 mg/L	19.9.2010	228 µmol/L
22.9.2010 ob 8.00	1500mg/24ur	7	21.9.2010 ob 7.30	30,5 mg/L	20.9.2010	274 µmol/L
			22.9.2010 ob 7.30	16,7 mg/L	21.9.2010	247 µmol/L
			23.9.2010 ob 7.30	13,1 mg/L	22.9.2010	185 µmol/L
			24.9.2010 ob 7.30	14,6 mg/L	23.9.2010	138 µmol/L
					24.9.2010	162 µmol/L
					25.9.2010	152 µmol/L
					26.9.2010	131 µmol/L
					27.9.2010	136 µmol/L
zadnji odmerek: 28.9.2010 zjutraj						

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
21.9.2010	Izpust večernega odmerka 21.9.2010 in nadaljevanje zdravljenja 22.9.2010 zjutraj z režimom 1500mg/24ur	21.9.2010	Izpust večernega odmerka 21.9.2010 in nadaljevanje zdravljenja 22.9.2010 zjutraj z režimom 1500mg/24ur



Slika 16: končni graf primera 12

Pri tem primeru je bila prva določitev C_{min} izvedena že po dveh odmerkih vankomicina, ker pa še ni bilo doseženo stacionarno stanje, ni bila primerna za ocenitev ustreznosti terapije. V naslednjih dveh dneh se je pokazala dejanska C_{min} v stacionarnem stanju in ker je bila le-ta previsoka, smo na oddelek poslali priporočilo za spremembo odmernega režima; po prilagoditvi odmerka vankomicina je bila C_{min} ves čas v terapevtskem območju. Ledvična funkcija se je tik ob začetku terapije nekoliko poslabšala, a se je S-kreatinin vrnil na začetno vrednost, nato pa se je ledvična funkcija celo izboljševala. Po dobrem tednu zdravljenja z vankomicinom so bolnika iz bolnišnice odpustili.

Pri tem bolniku nam je uspelo po začetnem predoziranju z vankomicinom optimizirati režim odmerjanja. Primer bi lahko izboljšali predvsem v smislu primerne odvzema krvi za določitev C_{min} , ki bi morala slediti protokolu. Tako bi se izognili določitve C_{min} , ko koncentracija vankomicina še ni v stacionarnem stanju, prav tako bi se po spremembi režima odmerjanja C_{min} določila po 3 dneh, in nato šele čez 1 teden.

PRIMER 13

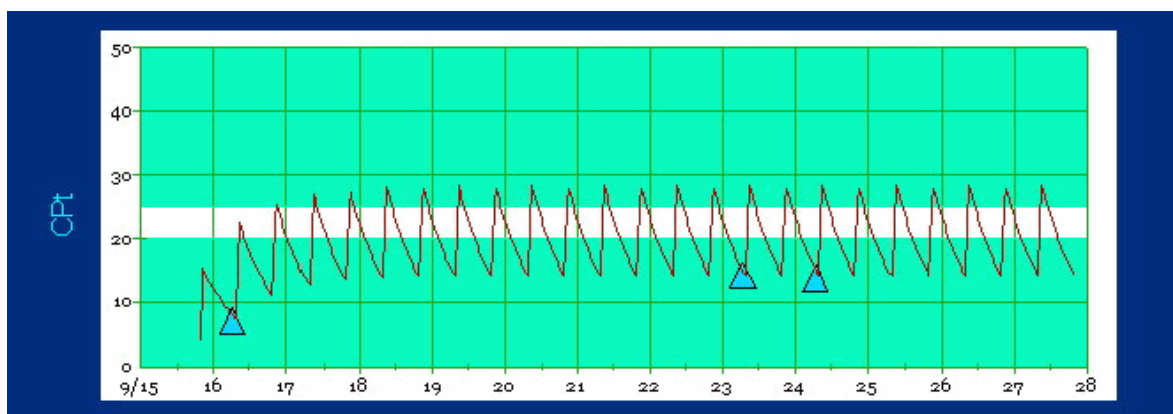
Preglednica XV: podatki za primer 13

Spol	ženski	Telesna masa	68kg
Starost	66 let	Telesna višina	160cm
Diagnoze	difuzni peritonitis		
Indikacija za vankomicin	sepsa, izkustveno zdravljenje		

Sočasni antibiotiki	imipenem/cilastatin 500mg/6ur
Oddelek	Oddelek za perioperativno intenzivno terapijo
Drugo	/

REŽIM VANKOMICINA			ODMERJANJA		TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št	Datum in ura	C _{min}	Datum	S-kreatinin		
15.9.2010 ob 20.00	1000mg/12ur	24	16.9.2010 ob 7.30	7,3 mg/L	15.9.2010	62 μmol/L		
zadnji odmerek: 27.9.2010 zjutraj			23.9.2010 ob 7.30	14,1 mg/L	16.9.2010	81 μmol/L		
			24.9.2010 ob 7.30	13,8 mg/L	17.9.2010	89 μmol/L		
					18.9.2010	85 μmol/L		
					19.9.2010	76 μmol/L		
					20.9.2010	112 μmol/L		
					21.9.2010	87 μmol/L		
					22.9.2010	71 μmol/L		
					23.9.2010	73 μmol/L		
					24.9.2010	74 μmol/L		
					25.9.2010	63 μmol/L		
					26.9.2010	82 μmol/L		
					27.9.2010	73 μmol/L		

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
/	/	/	/



Slika 17: končni graf primera 13

Pri bolnici so prvič določili C_{min} že po enem prejetem odmerku vankomicina, ko še ni bilo vzpostavljeno stacionarno stanje, in ta je znašala 7,3 mg/L. KINETIDEX® je po funkciji »curve-fitting« predvidel C_{min} v stacionarnem stanju 16,7 mg/L. Naslednje določitve C_{min} so bile v terapevtskem območju. Zdravljenje z vankomicinom je bilo pri tej bolnici dobro vodeno, le odvzem krvi za prvo določitev C_{min} ni bil opravljen ob primernem času, ker še ni nastopilo stacionarno stanje. Če poznamo točen začetni režim odmerjanja in točen začetek terapije z vankomicinom, nam tudi določena C_{min} , ki še ni v stacionarnem stanju, s

pomočjo KINETIDEX®-a poda enako dobro informacijo o primernosti režima odmerjanja. V primeru, da bi sklepali, da je 7,3 mg/L C_{min} v stacionarnem stanju, bi lahko, če programa ne bi imeli, to vrednost napačno interpretirali in po nepotrebnem pacientki zvišali dnevni odmerek. Tako odmerjanja ni bilo potrebno prilagajati.

PRIMER 14

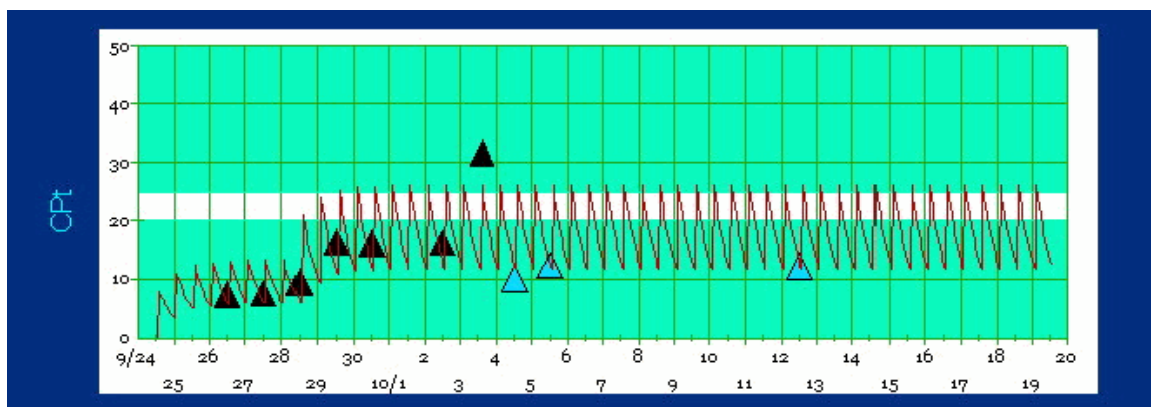
Preglednica XVI: podatki za primer 14

Spol	ženski	Telesna masa	80kg
Starost	62 let	Telesna višina	160cm
Diagnoze	bolnišnična pljučnica		
Indikacija za vankomicin	izkustveno zdravljenje		
Sočasni antibiotiki	imipenem/cilastatin 500mg/6ur		
Oddelek	Oddelek za intenzivno interno medicino, nato Oddelek za kardiologijo in angiologijo		
Drugo	akutno ledvično poslabšanje pred zdravljenjem z vankomicinom		

REŽIM VANKOMICINA			ODMERJANJA		TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št	Datum in ura	C _{min}	Datum	S-kreatinin		
24.9.2010 ob 14.00	500mg/12ur	8	26.9.2010 ob 13.30	7,3 mg/L	24.9.2010	132 μmol/L		
28.9.2010 ob 14.00	1000mg/12ur	42	27.9.2010 ob 13.30	7,6 mg/L	25.9.2010	132 μmol/L		
zadnji odmerek: 19.10.2010			28.9.2010 ob 13.30	9,5 mg/L	26.9.2010	129 μmol/L		
			29.9.2010 ob 13.30	16,4 mg/L	27.9.2010	125 μmol/L		
			30.9.2010 ob 13.30	16,1 mg/L	28.9.2010	130 μmol/L		
			2.10.2010 ob 13.30	16,2 mg/L	29.9.2010	174 μmol/L		
			3.10.2010 ob 15.30*	31,8 mg/L*	30.9.2010	159 μmol/L		
			4.10.2010 ob 13.30	10,1 mg/L	1.10.2010	150 μmol/L		
			5.10.2010 ob 13.30	12,3 mg/L	2.10.2010	156 μmol/L		
			12.10.2010 ob 13.30	12,2 mg/L	3.10.2010	141 μmol/L		
					4.10.2010	126 μmol/L		
					5.10.2010	96 μmol/L		
				6.10.2010	94 μmol/L			
				7.10.2010	71 μmol/L			
				8.10.2010	86 μmol/L			
				9.10.2010	74 μmol/L			
				11.10.2010	74 μmol/L			
				19.10.2010	50 μmol/L			

* C_{max} !!

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
28.9.2010	2000mg/24ur	28.9.2010	1000mg/12ur
8.10.2010	Zaradi izboljšanja ledvične funkcije svetujemo ponovno določitev vankomicina v krvi		



Slika 18: končni graf primera 14

Zdravljenje z vankomicinom se je pričelo z odmerkom 500mg/12ur zaradi slabšega delovanja ledvic. C_{min} v stacionarnem stanju je bila prenizka, zato smo predlagali spremembo režima odmerjanja na 2g/24ur. Zdravniki so predpisali 1g/12ur. Po prilagoditvi odmernega režima so bile C_{min} v terapijskem območju. 3.10.2010 so odvzeli kri po infuziji, C_{max} je znašala 31,8 mg/L. Opazili smo izboljšanje ledvične funkcije med zdravljenjem z vankomicinom, zato smo 8.10.2010 na oddelek poslali mnenje, da priporočamo ponovno določitev vankomicina v serumu. C_{min} so ponovno določili šele 12.10.2010, a je bila le-ta še vedno v terapijskem območju in odmerjanja tako ni bilo potrebno prilagoditi. Po štirih tednih zdravljenja je bil vankomicin ukinjen (tudi zaradi posveta med kliničnim farmacevtom in infektologom) zaradi izolirane *Pseudomonas aeruginosa*. Zdravniki so ob predpisu začetnega odmerka vankomicina upoštevali tudi ledvično delovanje. S sodelovanjem vsega medicinskega osebja je bila terapija z vankomicinom pri tej bolnici v celoti gledano dobro vodena.

V končnem grafu primera 14 opazimo črne trikotnike – gre za določene minimalne koncentracije, ki jih zaradi spremembe v ledvičnem delovanju nismo vključili v izračun farmakokinetičnih parametrov. Modri trikotniki predstavljajo C_{min} , ki smo jih v »curve-fitting« vključili – te vrednosti bolje opisujejo trenutno farmakokinetiko vankomicina.

PRIMER 15

Preglednica XVII: podatki za primer 15

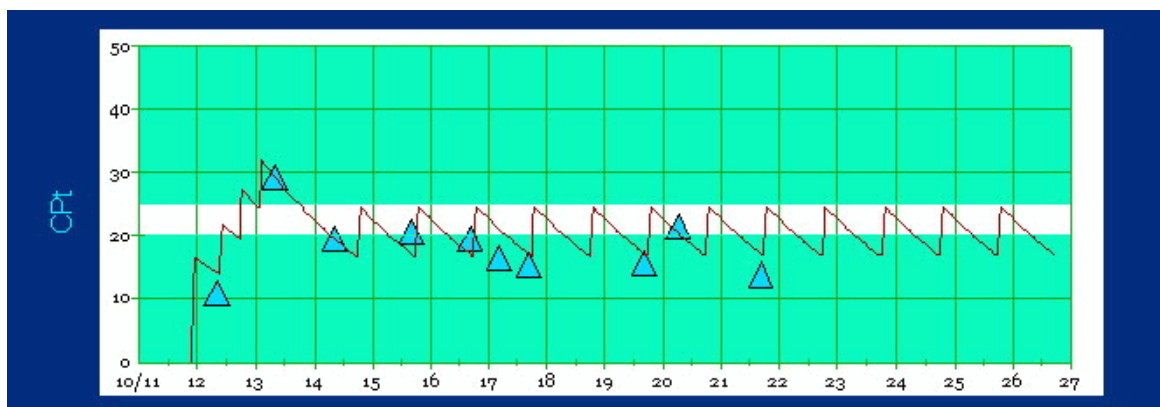
Spol	ženski	Telesna masa	73kg
Starost	79 let	Telesna višina	160cm
Diagnoze	difuzni peritonitis, bolnišnična pljučnica, septično-toksični šok		
Indikacija za vankomicin	okužba abdominalne votline z <i>Enterococcus faecium</i> , občutljivim na vankomicin		

Sočasni antibiotiki	meropenem 1g/12ur
Oddelek	Oddelek za perioperativno intenzivno terapijo
Drugo	akutno ledvično popuščanje pred zdravljenjem z vankomicinom

REŽIM ODMERJANJA VANKOMICINA			TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št	Datum in ura	C _{min}	Datum	S-kreatinin
11.10.2010 ob 22.00	1000mg/24ur	1	12.10.2010 ob 9.30	10,8 mg/L	11.10.2010	209 µmol/L
12.10.2010 ob 10.00	500mg/8h	3	13.10.2010 ob 9.30	29,3 mg/L	12.10.2010	215 µmol/L
13.10.2010 ob 10.00	Izpust; 0mg/32ur	1	14.10.2010 ob 7.30	19,5 mg/L	13.10.2010	200 µmol/L
14.10.2010 ob 18.00	500mg/24ur	12	15.10.2010 ob 17.30	20,6 mg/L	14.10.2010	208 µmol/L
zadnji odmerek: 25.10.2010 popoldan			16.10.2010 ob 17.30	19,5 mg/L	15.10.2010	180 µmol/L
			17.10.2010 ob 7.30 *	16,5 mg/L*	16.10.2010	171 µmol/L
			17.10.2010 ob 17.30	15,3 mg/L	17.10.2010	169 µmol/L
			19.10.2010 ob 17.30	15,7 mg/L	18.10.2010	160 µmol/L
			20.10.2010 ob 7.30*	21,4 mg/L*	19.10.2010	156 µmol/L
			21.10.2010 ob 17.30	13,8 mg/L	20.10.2010	153 µmol/L
			22.10.2010 ob 17.30	11,7 mg/L	21.10.2010	154 µmol/L
			23.10.2010 ob 7.30*	15,9 mg/L*	22.10.2010	148 µmol/L
					23.10.2010	161 µmol/L
					24.10.2010	194 µmol/L
					25.10.2010	252 µmol/L

*naključne koncentracije vankomicina v serumu; niso C_{min}

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
/	/	12.10.2010	500mg/8ur
13.10.2010	Izpust vseh odmerkov 13.10.2010, nadaljevanje zdravljenja 14.10.2010 z odmerkom 500mg/24ur	13.10.2010	Izpust vseh odmerkov 13.10.2010, nadaljevanje zdravljenja 14.10.2010 z odmerkom 500mg/24 ur



Slika 19: končni graf primera 15

Zdravljenje z vankomicinom je pacientka pričela z nižjim dnevnim odmerkom 1000mg/24ur zaradi slabšega ledvičnega delovanja. C_{min} je bila določena že po enem odmerku, ko koncentracija vankomicina še ni bila v stacionarnem stanju, in je znašala 10,8 mg/L. Na podlagi tega rezultata smo opazili povišanje odmerjanja na 500mg/8ur. Ker je

bila naslednja $C_{\min}$ previsoka, smo na oddelek poslali priporočilo za spremenjen režim odmerjanja. Po prilagoditvi odmerjanja so bile vse nadaljne $C_{\min}$ v terapevtskem območju in zdravljenje z vankomicinom je bilo dobro vodeno.

Primer nakazuje pomembnost začetne določitve $C_{\min}$, ki bi se morala določiti v stacionarnem stanju, sicer obstaja verjetnost, da se rezultat določitve napačno interpretira. Hkrati bi bila morda terapija bolje vodena, če bi se odmerek, ki ga je bolnica prejela enkrat dnevno, apliciral zjutraj. S tem bi se izognili nepotrebnemu jemanju krvi ob času, ki ni pred prejetjem novega odmerka (ležeče napisane vrednosti $C_{\min}$ v preglednici XVII). Zavedati se moramo tudi, da Oddelek za laboratorijsko diagnostiko opravlja določitve vankomicina le v jutranjem delovnem času, zato je v primeru, če je vzorec krvi odvzet npr. zvečer, potrebno primerno hraniti epruvetko s krvjo.

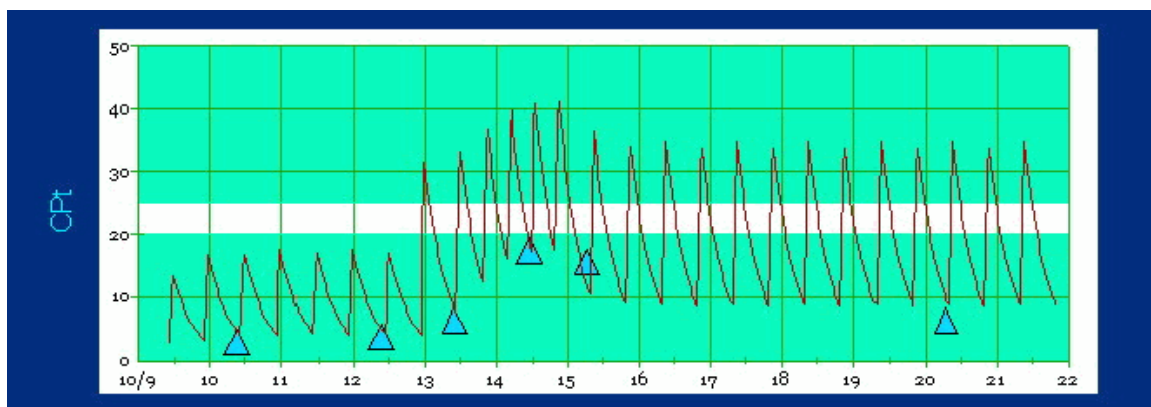
PRIMER 16

Preglednica XVIII: podatki za primer 16

Spol	moški	Telesna masa	75kg
Starost	52 let	Telesna višina	175cm
Diagnoze	difuzna poškodba glave		
Indikacija za vankomicin	sepsa, povzročitelj <i>S.aureus</i> ; pljučnica, povzročitelj <i>S.aureus</i>		
Sočasni antibiotiki	imipenem/cilastatin 500mg/8h		
Oddelek	Oddelek za perioperativno intenzivno terapijo		
Drugo	/		

REŽIM ODMERJANJA VANKOMICINA			TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št	Datum in ura	$C_{\min}$	Datum	S-kreatinin
9.10.2010 ob 11.00	1000mg/12ur	7	10.10.2010 ob 10.30	3,0 mg/L	9.10.2010	61 $\mu\text{mol/L}$
12.10.2010 ob 23.00	2000mg/12	2	12.10.2010 ob 10.30	4,0 mg/L	10.10.2010	58 $\mu\text{mol/L}$
13.10.2010 ob 20.00	2000mg/8ur	3	13.10.2010 ob 10.30	6,4 mg/L	12.10.2010	50 $\mu\text{mol/L}$
14.10.2010 ob 20.00	2000mg/12ur	14	14.10.2010 ob 11.30	17,4 mg/L	13.10.2010	54 $\mu\text{mol/L}$
zadnji odmerek: 21.10.2010 zjutraj			15.10.2010 ob 7.30	15,6 mg/L	14.10.2010	53 $\mu\text{mol/L}$
			20.10.2010 ob 7.30	6,5 mg/L	15.10.2010	56 $\mu\text{mol/L}$
					18.10.2010	45 $\mu\text{mol/L}$
					20.10.2010	53 $\mu\text{mol/L}$
					21.10.2010	57 $\mu\text{mol/L}$

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
12.10.2010	2000mg/8ur	12.10.2010 13.10.2010	2000mg/12ur 2000mg/8ur, a le 3 odmerki, nato pa so ponovno nadaljevali z odmerkom 2000mg/12ur



Slika 20: končni graf primera 16

Prva določitev $C_{\min}$ je bila tudi v tem primeru predpisana po dveh prejetih odmerkih in je bila zelo nizka. Opazili smo, da je bolnik šele s spremembo režima odmerjanja na 2g/8h dosegel primerne terapevtske koncentracije vankomicina za zdravljenje sepse. Menimo, da je tovrsten dnevni odmerek vankomicina res zelo visok, a je tudi potreben, saj z nižjimi dnevnimi odmerki ne dosežemo $C_{\min}$ niti nad 10 mg/L, še manj nad 15 mg/L. Če zdravniki tovrstnega režima odmerjanja ne želijo predpisati, je v takšnih primerih bolje, da se vankomicin zamenja z alternativnim antibiotikom (če je to mogoče), saj se z nizkimi $C_{\min}$ hitreje razvija rezistenca na vankomicin. Progam je izredno lepo opisal farmakokinetiko vankomicina, kar je moč razbrati tudi iz grafa.

PRIMER 17

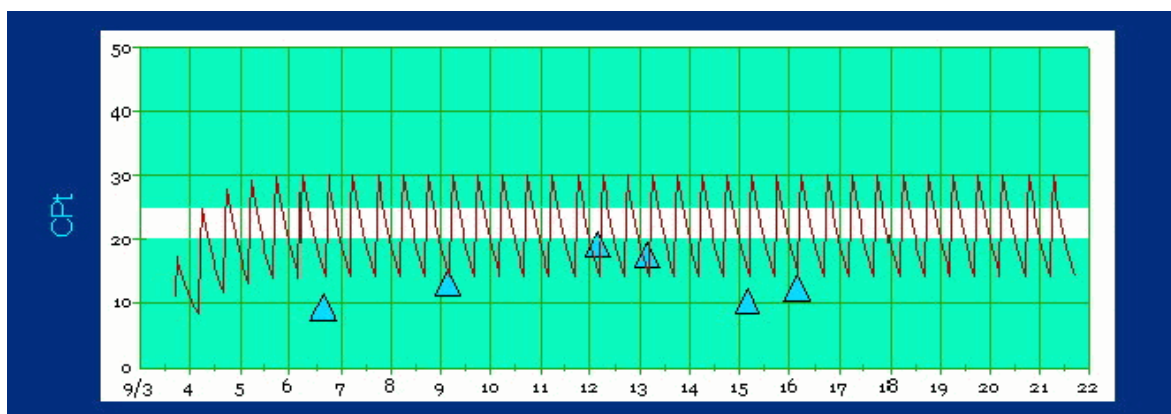
Preglednica XIX: podatki za primer 17

Spol	moški	Telesna masa	100kg
Starost	44 let	Telesna višina	186cm
Diagnoze	akutni pankreatitis		
Indikacija za vankomicin	izkustveno zdravljenje zaradi povišanih kazalcev vnetja		
Sočasni antibiotiki	/		
Oddelek	Oddelek za perioperativno intenzivno terapijo		
Drugo	/		

REŽIM VANKOMICINA			ODMERJANJA		TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št	Datum in ura	C _{min}	Datum	S-kreatinin		
3.9.2010 ob 17.00	1000mg/12ur	36	6.9.2010 ob 16.30	9,4 mg/L	3.9.2010	59 μmol/L		
zadnji odmerek: 21.9.2010 zjutraj			9.9.2010 ob 4.30	13,2 mg/L	4.9.2010	67 μmol/L		
			12.9.2010 ob 4.30	19,3 mg/L	5.9.2010	78 μmol/L		
			13.9.2010 ob 4.30	17,5 mg/L	6.9.2010	74 μmol/L		
			15.9.2010 ob 4.30	10,2 mg/L	7.9.2010	88 μmol/L		
			16.9.2010 ob 4.30	12,4 mg/L	8.9.2010	84 μmol/L		
					9.9.2010	75 μmol/L		

					10.9.2010	79 µmol/L
					11.9.2010	61 µmol/L
					12.9.2010	73 µmol/L
					13.9.2010	69 µmol/L
					14.9.2010	78 µmol/L
					15.9.2010	102 µmol/L
					16.9.2010	80 µmol/L
					17.9.2010	88 µmol/L
					18.9.2010	81 µmol/L
					19.9.2010	83 µmol/L
					20.9.2010	84 µmol/L
					21.9.2010	78 µmol/L
					22.9.2010	63 µmol/L

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
/	/	/	/



Slika 21: končni graf primera 17

V tem primeru so bile po predpisu začetnega režima odmerjanja vse C_{min} v terapevtskem območju, opazili pa smo večje nihanje le-teh kljub nespremenjenemu režimu odmerjanja in stabilni ledvični funkciji. Vzrok za nihanje lahko morda pripišemo spremembam v volumnu porazdelitve, saj so pri bolniku opazili tudi zadrževanje tekočine v organizmu in nastanek edemov na nogah. Sicer je bila v času terapije z vankomicinom funkcija ledvic konstantna. Morda je vzrok za večje nihanje koncentracij vankomicina tudi odvzem krvi in aplikacije novega odmerka ob nekoliko različnih časih. Seveda se moramo zavedati, da gre za bolnika, ki je kritično bolen in se zdravi v intenzivni enoti, kar vsekakor tudi vpliva na spremenljivo farmakokinetiko vankomicina.

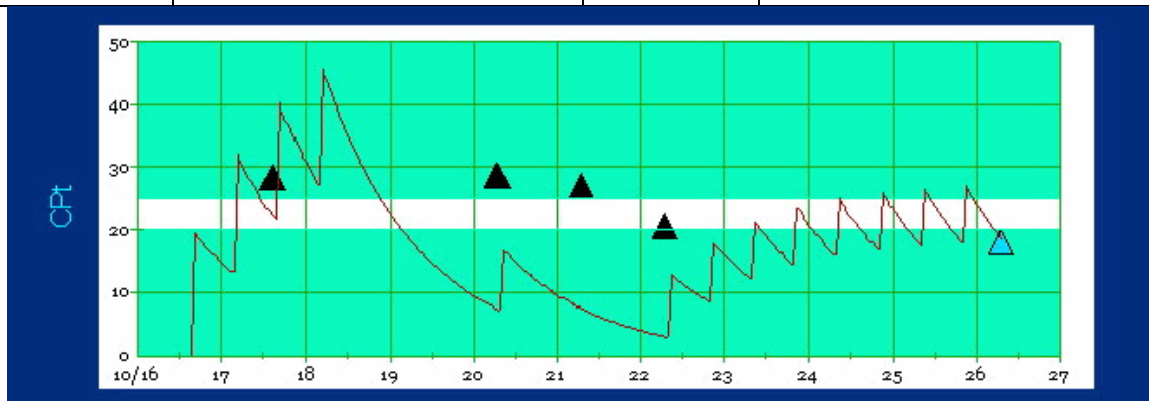
PRIMER 18

Preglednica XX: podatki za primer 18

Spol	moški	Telesna masa	75kg
Starost	71 let	Telesna višina	172cm
Diagnoze	peritonitis, sepsa, bolnišnična pljučnica		
Indikacija za vankomicin	sepsa, izkustveno zdravljenje		
Sočasni antibiotiki	imipenem/cilastatin 500mg/6ur		
Oddelek	Oddelek za perioperativno intenzivno terapijo, nato Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo		
Drugo	akutno ledvično poslabšanje pred zdravljenjem z vankomicinom		

REŽIM ODMERJANJA VANKOMICINA			TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Š t	Datum in ura	C _{min}	Datum	S-kreatinin
16.10.2010 ob 16.00	1000mg/12ur	4	17.10.2010 ob 15.30	28,5 mg/L	15.10.2010	224 µmol/L
18.10.2010 ob 16.00	Izpust, 0mg/40ur	1	20.10.2010 ob 7.30	28,7 mg/L	16.10.2010	280 µmol/L
20.10.2010 ob 8.00	500mg/24ur	1	21.10.2010 ob 7.30	27,0 mg/L	17.10.2010	394 µmol/L
21.10.2010 ob 8.00	Izpust, 0mg/24ur	1	22.10.2010 ob 7.30	20,6 mg/L	18.10.2010	478 µmol/L
22.10.2010 ob 8.00	500mg/12ur	8	23.10.2010 ob 7.30	14,9 mg/L	19.10.2010	520 µmol/L
			26.10.2010 ob 7.30	18,0 mg/L	20.10.2010	503 µmol/L
zadnji odmerek:					21.10.2010	419 µmol/L
25.10.2010 zvečer					22.10.2010	314 µmol/L
					23.10.2010	219 µmol/L
					24.10.2010	193 µmol/L
					25.10.2010	189 µmol/L
					26.10.2010	176 µmol/L

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
18.10.2010	Izpust večernega odmerka 18.10. in vseh odmerkov 19.10. ter nadaljevanje zdravljenja 20.10.2010 zjutraj z odmerkom 500 mg/24 ur	18.10.2010	Izpust večernega odmerka 18.10. in vseh odmerkov 19.10. ter nadaljevanje zdravljenja 20.10.2010 zjutraj z odmerkom 500 mg/24 ur
20.10.2010	Ponovno izpust odmerka 21.10. in nadaljevanje zdravljenja 22.10.2010 s 500mg/24ur	20.10.2010	Izpust odmerka 21.10.2010, nato nadaljevanje zdravljenja 22.10.2010 s 500mg/12ur
25.10.2010	Svetujemo ponovno določitev vankomicina v krvi		



Slika 22: končni graf primera 18

Zdravljenje z vankomicinom je bolnik pričel z odmerkom 1000mg/12ur kljub poslabšani ledvični funkciji. Po 2 odmerkih je bila prvič določena C_{min} in že ta je bila previsoka. Po naših priporočilih bolnik vankomicina ni prejel 18.10. in 19.10.2010, a je bila kljub izpustu odmerka odmerka C_{min} še vedno previsoka. Čeprav smo pričakovali nižjo C_{min} , lahko povišano koncentracijo razložimo s povišanjem S-kreatinina, ki je te dni porastel do 520 $\mu\text{mol/L}$. Po priporočilih so znova odmere vankomicina izpustili, koncentracija pa je padla na 20,7 mg/L. Ravno v tem času so bolnika premestili iz oddelka za intenzivno terapijo na oddelk abdominalne in splošne kirurgije, kjer so odmerjanje vankomicina nadaljevali z režimom 500mg/12ur. Pričakovali smo ponovno povišanje C_{min} , a se je ledvično delovanje v naslednjih dneh izboljšalo, tako je bolnik kljub prejetemu višjemu dnevnemu odmerku imel C_{min} v terapevtskem območju. Po našem predlogu je bila zaradi izboljšanja ledvičnega delovanja spet določena C_{min} , ki pa je ponovno dosegla terapevtske nivoje.

Gre za primer, kjer se je bolnik zdravil v intenzivni enoti in je bilo njegovo stanje kritično, zato smo zasledili več sprememb v nihanju farmakokinetičnih parametrov za vankomicin ob spremenljivi ledvični funkciji. Pri teh bolnikih je zelo težko napovedati, v kakšni C_{min} se bo odražal odmerni režim, zato je pri njih priporočljivo pogosteje spremljati C_{min} . Vseeno smo s skupnimi močmi bolnika pripeljali v terapevtsko območje C_{min} in se izognili pretirano povišanim koncentracijam vankomicina v krvi. V primeru, da ne bi hitro odreagirali na povišane C_{min} , bi lahko pri takemu bolniku, ki že ima razvito akutno ledvično popuščanje, delovanje ledvic še dodatno poslabšali. Ledvično popuščanje je pri bolniku v prvih dneh terapije napredovalo (morda celo zaradi povišanih C_{min} vankomicina), nato pa se je ledvična funkcija precej izboljšala. Črni trikotniki v končnem grafu primera 18 predstavljajo C_{min} , ki so bile določene v času, ko je bila ledvična funkcija poslabšana, zato je farmakokinetiko vankomicina na koncu zdravljenja najbolje opisala zadnja določena C_{min} (moder trikotnik).

PRIMER 19

Preglednica XXI: podatki za primer 19

Spol	moški	Telesna masa	75kg
Starost	78 let	Telesna višina	170cm
Diagnoze	kronična ledvična odpoved 5. stopnje z akutnim poslabšanjem, opravljena srčna operacija po akutnem miokardnem infarktu		
Indikacija za vankomicin	zdravljenje bolnišnične pljučnice, povzročene z <i>Enterococcus spp.</i>		
Sočasni antibiotiki	imipenem/cilastatin 500mg/12ur (nato 250mg/12ur)		
Oddelek	Oddelek za perioperativno intenzivno terapijo		
Drugo	Kronična odpoved ledvic z akutnim poslabšanjem, dializa		

REŽIM VANKOMICINA			ODMERJANJA		TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št.	Datum in ura	C _{min}	Datum	S-kreatinin		
28.9.2010 ob 18.00	1000mg/12ur	16	29.9.2010	26,9 mg/L	27.9.2010	812 µmol/L		
6.10.2010 ob 18.00	500mg/12ur	1	30.9.2010	25,3 mg/L	28.9.2010	806 µmol/L		
7.10.2010 ob 6.00	0mg/24ur	1	1.10.2010	31,2 mg/L	29.9.2010	896 µmol/L		
8.10.2010 ob 8.00	500mg/24 ur	5	2.10.2010	28,1 mg/L	30.9.2010	695 µmol/L		
zadnji odmerek: 12.10.2010			3.10.2010	30,3 mg/L	1.10.2010	583 µmol/L		
			4.10.2010	27,5 mg/L	2.10.2010	677 µmol/L		
			5.10.2010	28,8 mg/L	3.10.2010	557 µmol/L		
			6.10.2010	36,2 mg/L	4.10.2010	630 µmol/L		
			6.10.2010	23,5 mg/L	5.10.2010	508 µmol/L		
			7.10.2010	33,0 mg/L	6.10.2010	713 µmol/L		
			8.10.2010	27,4 mg/L	7.10.2010	524 µmol/L		
			10.10.2010	23,5 mg/L	8.10.2010	590 µmol/L		
			11.10.2010	17,6 mg/L	9.10.2010	460 µmol/L		
					10.10.2010	328 µmol/L		
				11.10.2010	495 µmol/L			
				12.10.2010	435 µmol/L			
				13.10.2010	553 µmol/L			

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
/	/	6.10.2010	Odmerek znižajo na 500mg/12ur
7.10.2010	1000mg/24ur	8.10.2010	500mg/24ur

Posebnost tega primera je bila, da je bolnik zaradi kronične odpovedi ledvic z akutnim poslabšanjem potreboval dializo, in sicer je prejemal kontinuirano venovensko hemodiafiltracijo (CVVHDF). Ugotovili smo, da KINETIDEX® nima vgrajene funkcije za hemodializo in da pri tem bolniku slabo opiše njegovo farmakokinetiko vankomicina. Zato smo poiskali članke, ki opisujejo priporočen režim odmerjanja vankomicina prav pri bolnikih, ki prejemajo nadomestno ledvično terapijo. Na osnovi pridobljenih podatkov smo izdelali okvirna priporočila za odmerjanje vankomicina pri bolnikih z nadomestnim ledvičnim zdravljenjem in tako zdravnikom priskrbeli dodatno informacijo. Infuzija vankomicina naj bi se aplicirala po zaključeni dializi, lahko tudi med, a v zadnji uri dialize. Odmerjanje je različno glede na tip membrane, ki ga dializator uporablja, in tip same dialize. Kri za določanje minimalne koncentracije vankomicina je potrebno odvzeti pred pričetkom dialize, priporočene C_{min} pa so enake, med 10 – 20 mg/L, lahko celo nekoliko višje. Vankomicin se zaradi ledvične odpovedi namreč dlje časa zadržuje v organizmu, in pri telesni temperaturi se večja količina pretvori tudi do njegovega kristaliničnega produkta, ki nima več protibakterijske aktivnosti, vseeno pa v določenih sistemih reagira kot vankomicin, kar lahko povzroči lažno povišane C_{min} vankomicina. Okvirna priporočila

za odmerjanje vankomicina pri bolnikih z nadomestnim ledvičnim zdravljenjem so priložena v Prilogi (Priloga II).

Glede na tip dialize, ki jo je bolnik v času zdravljenja z vankomicinom prejemal, bi vzdrževalni odmerek vankomicina moral znašati 1000mg/24ur, prilagajali pa bi ga na podlagi določenih C_{min} . Zdravniki so zaradi C_{min} , ki so bile vseskozi previsoke, predpisali raje 500mg/24ur. S spremenjenim režimom odmerjanja je bolnikova koncentracija vankomicina padla in je bila prvič v terapevtskem območju. Opazili smo tudi, da so zdravniki režim odmerjanja prilagodil tudi za imipenem/cilastatin; ob začetku zdravljenja so predpisali 500mg/6ur (običajen režim za bolnike z normalnim delovanjem ledvic), kasneje je bolnik prejemal le še 250mg/12ur. Primer je bil za nas zelo poučen, saj smo se morali spoznati z različnimi tipi dialize in priporočenimi režimi odmerjanja vankomicina pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo, hkrati pa smo opazili, da so tudi zdravniki pri tem bolniku postali bolj pozorni na odmerjanje učinkovin, katerih farmakokinetika je precej odvisna od delovanja ledvic.

PRIMER 20

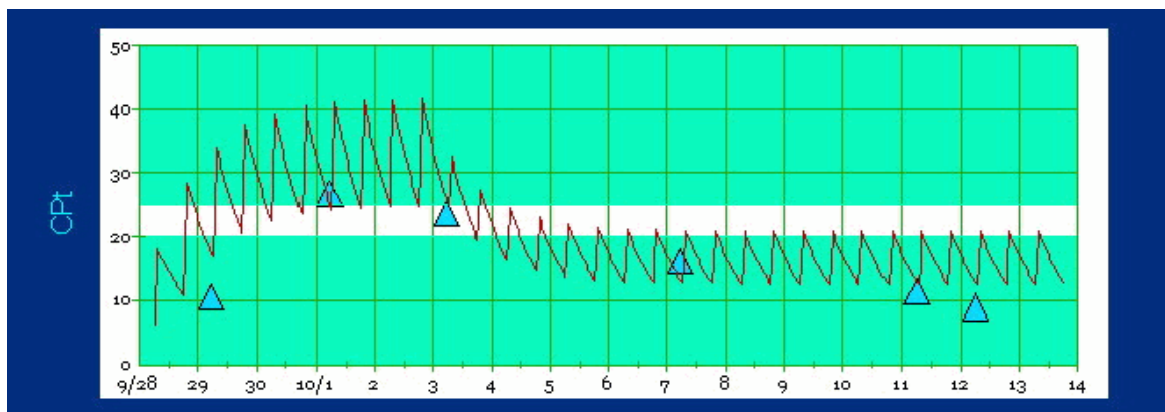
Preglednica XXII: podatki za primer 20

Spol	ženski	Telesna masa	57kg
Starost	73 let	Telesna višina	157cm
Diagnoze	srčna operacija		
Indikacija za vankomicin	izkustveno zdravljenje zaradi vztrajanja povišanih vnetnih parametrov		
Sočasni antibiotiki	Imipenem/cilastatin 500mg/8ur		
Oddelek	Oddelek za kardiokirurgijo		
Drugo	akutno ledvično popuščanje pred zdravljenjem z vankomicinom		

REŽIM VANKOMICINA			ODMERJANJA		TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št	Datum in ura	C _{min}	Datum	S-kreatinin		
28.9.2010 ob 7.00	1000mg/12ur	10	29.9.2010 ob 6.30	10,5 mg/L	28.10.2010	241 μmol/L		
3.10.2010 ob 7.00	500mg/12ur	21	1.10.2010 ob 6.30	26,8 mg/L	29.9.2010	268 μmol/L		
zadnji odmerek: 13.10.2010 zjutraj			3.10.2010 ob 6.30	23,7 mg/L	30.9.2010	231 μmol/L		
			7.10.2010 ob 6.30	16,2 mg/L	1.10.2010	204 μmol/L		
			11.10.2010 ob 6.30	11,4 mg/L	2.10.2010	158 μmol/L		
			12.10.2010 ob 6.30	9,0 mg/L	3.10.2010	166 μmol/L		
					4.10.2010	145 μmol/L		
					5.10.2010	111 μmol/L		
					6.10.2010	118 μmol/L		
					7.10.2010	101 μmol/L		
					8.10.2010	104 μmol/L		
					9.10.2010	105 μmol/L		
				10.10.2010	97 μmol/L			
				11.10.2010	86 μmol/L			

					12.10.2010 14.10.2010	100 $\mu\text{mol/L}$ 83 $\mu\text{mol/L}$
--	--	--	--	--	--------------------------	---

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
1.10.2010	Izpust večernega odmerka 1.10.2010, nadaljevanje zdravljenja 2.10.2010 zjutraj z odmerkom 1000mg/24ur	3.10.2010	Brez izpustitve odmerka, predpis režima 500mg/12ur
13.10.2010	1500mg/24ur	/	/



Slika 23: končni graf primera 20

Zdravljenje z vankomicinom se je pričelo z odmerkom 1000mg/12ur, čeprav je bilo delovanje ledvic pri bolnici okrnjeno. Prvo določitev $C_{\min}$ so izvedli po dveh prejetih odmerkih vankomicina. Ta je bila sicer v terapevtskem območju, a ker se še ni vzpostavilo stacionarno stanje, ni bila primerna za ocenitev ustreznosti zdravljenja. Prva $C_{\min}$ v SS je bila previsoka. Po prilagoditvi režima odmerjanja so bili doseženi terapevtski nivoji vankomicina v serumu. Opazili smo postopen padec $C_{\min}$, kar smo si razlagali z izboljšanjem ledvične funkcije. Ker je minimalna koncentracija vankomicina 12.10.2010 bila pod zelenim območjem, smo predlagali dvig dnevnega odmerka, a je pacientka zdravljenje že prej zaključila.

Ta primer nakazuje slabše sodelovanje med kliničnimi farmacevti in zdravniki na oddelkih. Po prilagoditvi režima odmerjanja je bila koncentracija vankomicina v terapevtskem območju, a je tudi v tem primeru potrebno redno spremljati delovanje ledvic in odmerjanje vseh učinkovin, katerih farmakokinetika je močno odvisna od ledvične funkcije, prilagoditi. Po izboljšanju ledvične funkcije je koncentracija vankomicina v serumu padala, zato je bila ob koncu zdravljenja pod terapevtskim nivojem.

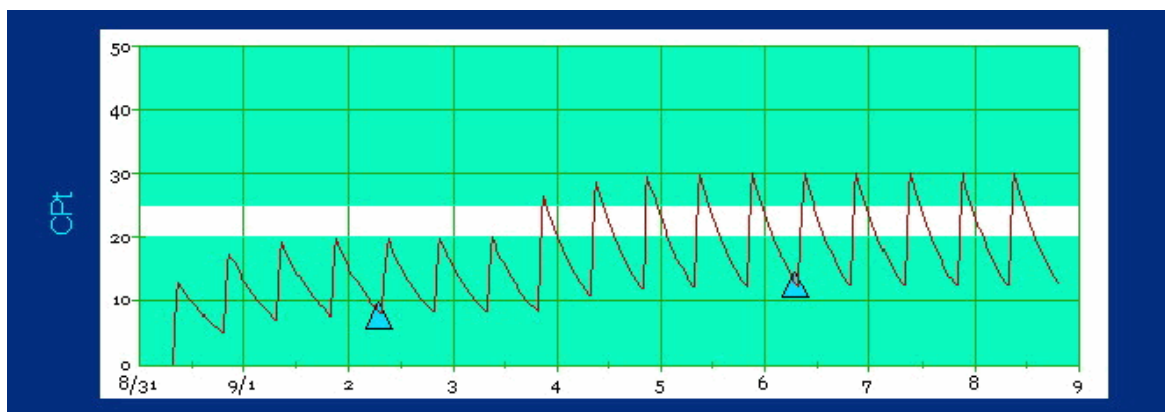
PRIMER 21

Preglednica XXIII: podatki za primer 21

Spol	moški	Telesna masa	106kg
Starost	69 let	Telesna višina	171cm
Diagnoze	akutni miokardni infarkt, srčna operacija		
Indikacija za vankomicin	izkustveno zdravljenje zaradi povišanih vnetnih kazalcev		
Sočasni antibiotiki	ciprofloksacin 400mg/12ur		
Oddelek	Oddelek za perioperativno intenzivno terapijo, nato Oddelek za kardiokirurgijo		
Drugo	/		

REŽIM VANKOMICINA			ODMERJANJA		TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št.	Datum in ura	C _{min}	Datum	S- kreatinin		
31.8.2010 ob 8.00	1000mg/12ur	7	2.9.2010 ob 7.30	7,9 mg/L	30.8.2010	60 µmol/L		
3.9.2010 ob 20.00	1500mg/12ur	10	6.9.2010 ob 7.30	12,6 mg/L	31.8.2010	78 µmol/L		
zadnji odmerek: 8.9.2010 zjutraj					1.9.2010	74 µmol/L		
					2.9.2010	77 µmol/L		
					3.9.2010	74 µmol/L		
					5.9.2010	84 µmol/L		
					6.9.2010	76 µmol/L		
					7.9.2010	83 µmol/L		
					8.9.2010	93 µmol/L		
					9.9.2010	71 µmol/L		
					10.9.2010	81 µmol/L		
					11.9.2010	82 µmol/L		
					12.9.2010	86 µmol/L		

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
2.9.2010	1500mg/12ur	3.9.2010	1500mg/12ur



Slika 24: končni graf primera 21

Bolnik je z začetnim odmerjanjem dosegel prenizke koncentracije vankomicina v serumu. S prilagajanjem režima odmerjanja smo pri bolniku že dosegli terapevtske nivoje. V

primeru, da bi se terapija nadaljevala, bi bilo potrebno ponovno določiti $C_{\min}$ 9.9.2010. Videli bi, ali bi bilo morda potrebno še nekoliko povišati odmere.

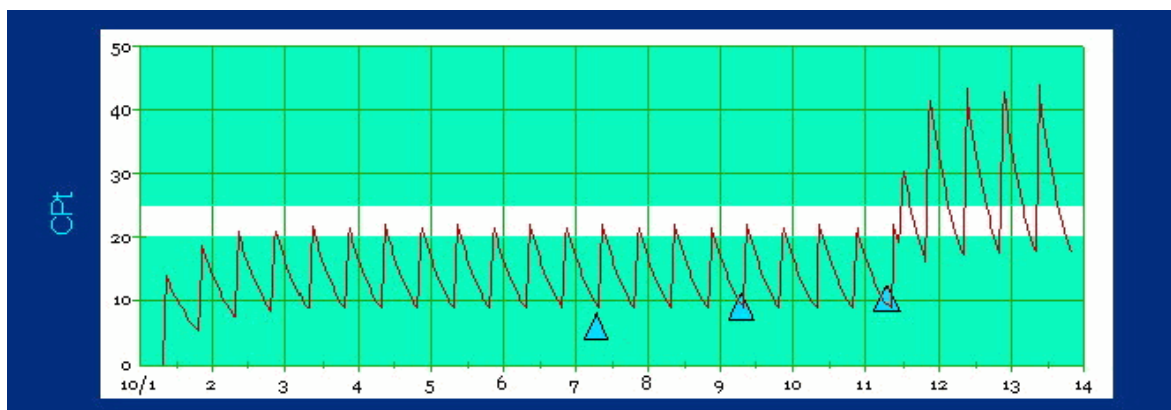
PRIMER 22

Preglednica XXIV: podatki za primer 22

Spol	moški	Telesna masa	90kg
Starost	53 let	Telesna višina	160cm
Diagnoze	operacija srca, vgrajena biološka zaklopka, sepsa		
Indikacija za vankomicin	sepsa – povzročitelj <i>Staphylococcus epidermidis</i>		
Sočasni antibiotiki	gentamicin		
Oddelek	Oddelek za kardiokirurgijo		
Drugo	/		

REŽIM VANKOMICINA			ODMERJANJA		TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št	Datum in ura	C _{min}	Datum	S-kreatinin		
1.10.2010 ob 8.00	1000mg/12ur	20	7.10.2010 ob 7.30	6,1 mg/L	29.9.2010	69 µmol/L		
11.10.2010 ob 8.00	1000mg	1	9.10.2010 ob 7.30	9,2 mg/L	1.10.2010	102 µmol/L		
11.10.2010 ob 11.00	1000mg	1	11.10.2010 ob 7.30	10,2 mg/L	2.10.2010	73 µmol/L		
11.10.2010 ob 20.00	2000mg/12ur	4			4.10.2010	87 µmol/L		
					6.10.2010	82 µmol/L		
zadnji odmerek:					8.10.2010	70 µmol/L		
13.10.2010 zjutraj					11.10.2010	87 µmol/L		
					13.10.2010	76 µmol/L		
					15.10.2010	80 µmol/L		

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
6.10.2010	Predlagamo določitev $C_{\min}$	/	/
7.10.2010	Dvig odmerka na 2000mg/12ur	/	/
9.10.2010	Dvig odmerka na 2000mg/12ur	11.10.2010	2000mg/12ur



Slika 25: končni graf primera 22

C_{min} je bila določena šele po tem, ko je klinični farmacevt medicinsko osebje na oddelku spomnil na odvzem krvi. Koncentracija vankomicina je bila pod želenimi nivoji. Priporočilo o spremembi režima odmerjanja so zdravniki sicer upoštevali, a z zamikom. V tem primeru nimamo podatka, ali je priporočen režim dejansko dosegel terapevtsko območje, ker je bolnik zdravljenje hitro zaključil.

Ukrepanje bi se v tem primeru dalo še izboljšati. Prva C_{min} bi morala biti določena 3 dni po pričetku zdravljenja z vankomicinom, in ne šele po 7 dneh terapije. Tako bi lahko že prej prešli na odmerni režim 2000mg/12ur, kar bi se odražalo tudi v višjih koncentracijah vankomicina v krvi.

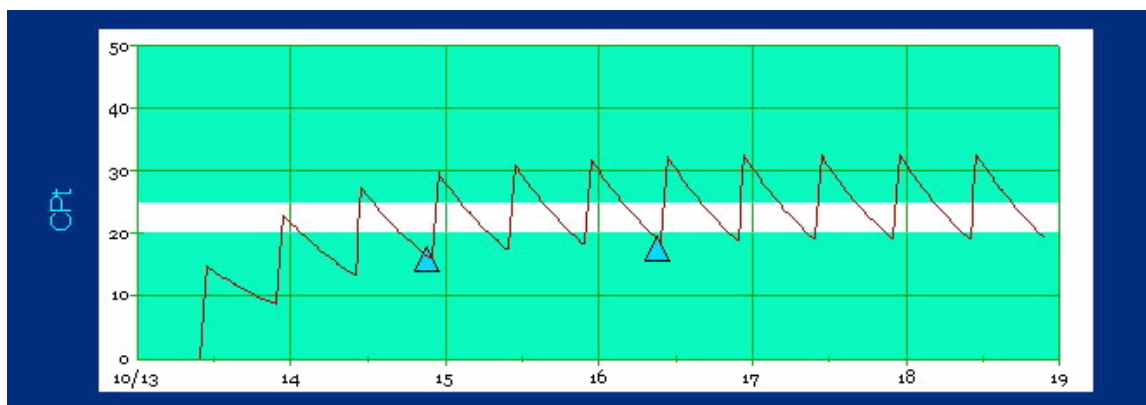
PRIMER 23

Preglednica XXV: podatki za primer 23

Spol	ženski	Telesna masa	79kg
Starost	70 let	Telesna višina	165cm
Diagnoze	operacija srca		
Indikacija za vankomicin	izkustveno zdravljenje po operaciji srca		
Sočasni antibiotiki	/		
Oddelek	Oddelek za kardiokirurgijo		
Drugo	/		

REŽIM VANKOMICINA			TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št	Datum in ura	C_{min}	Datum	S-kreatinin
13.10.2010 ob 10.00 zadnji odmerek: 18.10.2010 zjutraj	1000mg/12ur	11	14.10.2010 ob 21.30 16.10.2010 ob 9.30	15,9 mg/L 17,5 mg/L	13.10.2010 14.10.2010 15.10.2010 16.10.2010 17.10.2010 18.10.2010 19.10.2010 20.10.2010	115 μ mol/L 127 μ mol/L 105 μ mol/L 95 μ mol/L 99 μ mol/L 102 μ mol/L 90 μ mol/L 100 μ mol/L

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
15.10.2010	Predlagamo ponovno določitev C_{min} , saj prejšna določitev ni bila izvedena v SS	/	/



Slika 26: končni graf primera 23

Tudi pri tem primeru je bila C_{min} določena po dveh prejetih odmerkih. Po določitvi C_{min} v SS je bila vrednost v zelenem območju in prilagoditev odmerjanja ni bila potrebna. Ponovno gre za bolnico s stabilnim ledvičnim delovanjem in konstantno farmakokinetiko vankomicina. V primeru, da bi se zdravljenje nadaljevalo, bi pričakovali ponovno določitev vankomicina v krvi 23.10.2010.

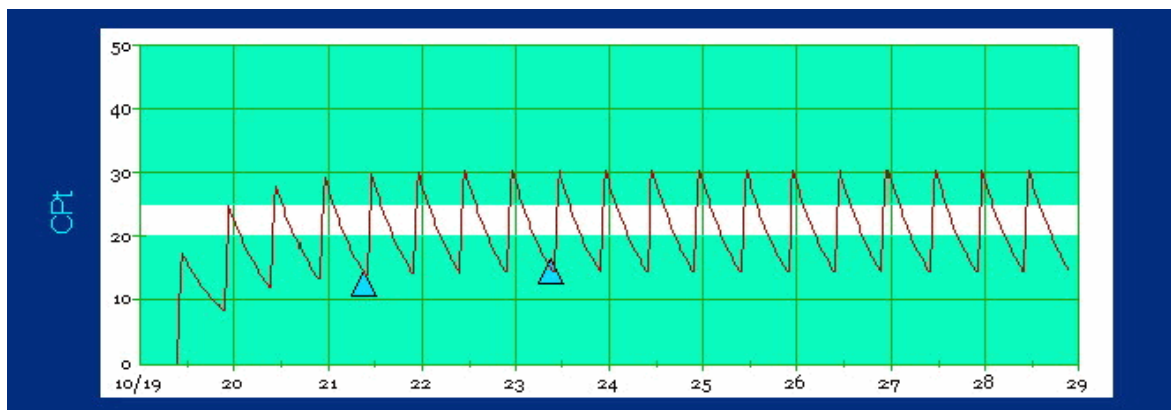
PRIMER 24

Preglednica XXVI: podatki za primer 24

Spol	moški	Telesna masa	68kg
Starost	74 let	Telesna višina	165cm
Diagnoze	srčna operacija		
Indikacija za vankomicin	izkustveno zdravljenje po operaciji srca		
Sočasni antibiotiki	/		
Oddelek	Oddelek za kardiokirurgijo		
Drugo	/		

REŽIM VANKOMICINA			ODMERJANJA		TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št	Datum in ura	C _{min}	Datum	S-kreatinin		
19.10.2010 ob 10.00	1000mg/12ur	19	21.10.2010 ob 9.30	12,5 mg/L	19.10.2010	79 µmol/L		
zadnji odmerek: 28.10.2010 zjutraj			23.10.2010 ob 9.30	14,5 mg/L	20.10.2010	94 µmol/L		
					21.10.2010	89 µmol/L		
					22.10.2010	87 µmol/L		
					23.10.2010	84 µmol/L		
					24.10.2010	84 µmol/L		
					25.10.2010	105 µmol/L		
					26.10.2010	129 µmol/L		
					27.10.2010	129 µmol/L		
					28.10.2010	122 µmol/L		

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
/	/	/	/



Slika 27: končni graf primera 24

Bolnik je bil v času zdravljenja vseskozi v terapevtskem območju, prilagajanje odmerjanja pa v tem primeru ni bilo potrebno. V primeru, da bi se zdravljenje nadaljevalo, bi ponovno odvzeli kri 30.10.2010 in po potrebi prilagodili odmerjanje.

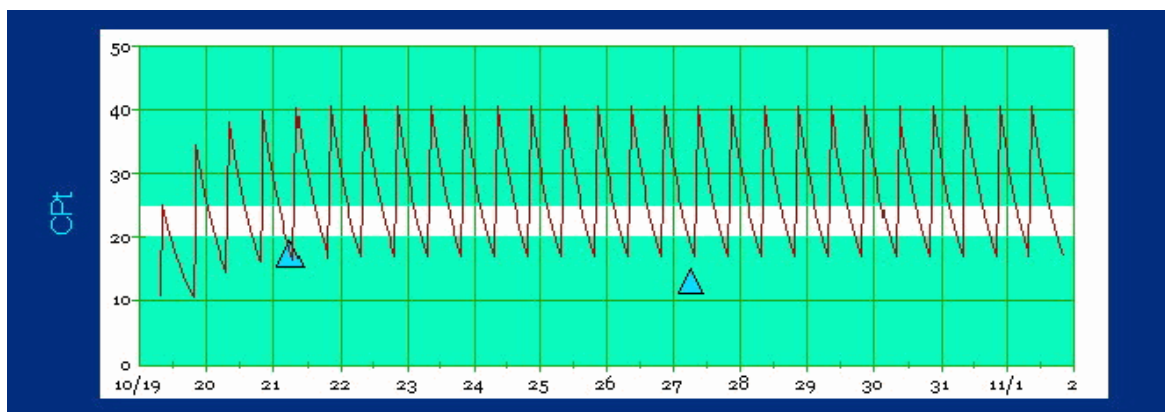
PRIMER 25

Preglednica XXVII: podatki za primer 25

Spol	moški	Telesna masa	70kg
Starost	51 let	Telesna višina	175cm
Diagnoze	srčna operacija		
Indikacija za vankomicin	izkustveno zdravljenje po operaciji srca		
Sočasni antibiotiki	ciprofloksacin		
Oddelek	Oddelek za kardiologijo in angiologijo		
Drugo	/		

REŽIM VANKOMICINA		ODMERJANJA	TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št	Datum in ura	C _{min}	Datum	S-kreatinin
19.10.2010 ob 8.00	1000mg/12ur	27	21.10.2010 ob 7.30	17,4 mg/L	19.10.2010	81 µmol/L
zadnji odmerek: 1.11.2010 zjutraj			27.10.2010 ob 7.30	13,1 mg/L	20.10.2010	104 µmol/L
					25.10.2010	76 µmol/L
					27.10.2010	82 µmol/L
					28.10.2010	94 µmol/L

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
26.10.2010	Pokličemo na oddelek in spomnimo na ponovno določitev C_{min}	/	/



Slika 28: končni graf primera 25

Bolnik je z začetnim režimom odmerjanja vankomicina dosegel terapevtske koncentracije, odmerjanja ni bilo potrebno prilagoditi. Klinični farmacevt je v tem primeru spremljal zdravljenje vankomicina in po protokolu svetoval ponovno določitev vankomicina v krvi. Po dveh tednih terapije se je zdravljenje z vankomicinom zaključilo. Če bi se terapija z nadaljevala, bi bilo po enem tednu potrebno ponovno določili C_{min} in po potrebi prilagodili odmerjanje.

PRIMER 26

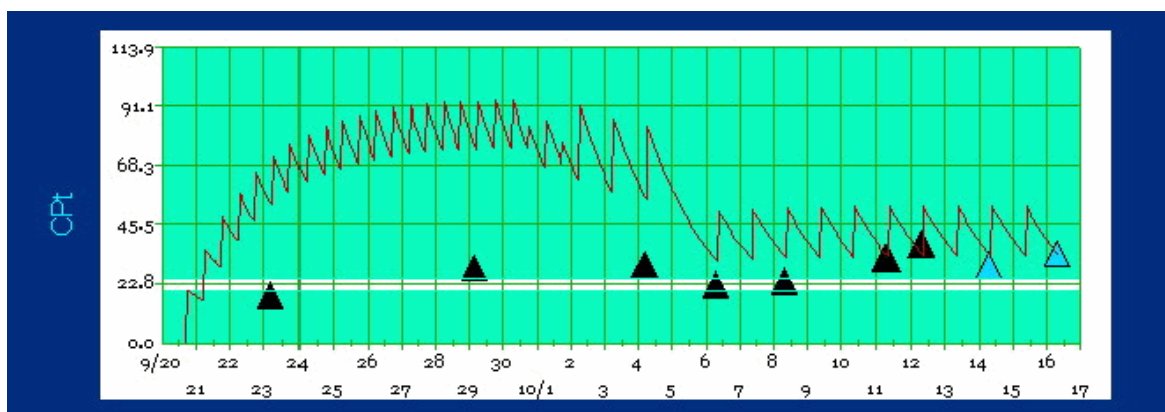
Preglednica XXVIII: podatki za primer 26

Spol	ženski	Telesna masa	50kg
Starost	68 let	Telesna višina	150cm
Diagnoze	endokarditis, sepsa, vstavljen srčni spodbujevalnik		
Indikacija za vankomicin	bris elektrode srčnega spodbujevalnika in hemokulture pozitivne na koagulazno negativni stafilokok		
Sočasni antibiotiki	gentamicin 80mg/8ur rifampicin		
Oddelek	Oddelek za torakalno kirurgijo		
Drugo	poslabšanje ledvične funkcije MED zdravljenjem z vankomicinom		

REŽIM ODMERJANJA VANKOMICINA			TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št	Datum in ura	C_{min}	Datum	S-kreatinin
20.9.2010 ob 18.00	1000mg/12ur	20	23.9.2010 ob 5.30	18,3 mg/L	20.9.2010	106 μ mol/L
30.9.2010 ob 18.00	500mg	1	29.9.2010 ob 5.30	28,9 mg/L	29.9.2010	153 μ mol/L
1.10.2010 ob 6.00	1000mg	1	4.10.2010 ob 5.30	30,3 mg/L	4.10.2010	179 μ mol/L
1.10.2010 ob 18.00	500mg	1	6.10.2010 ob 8.00	22,2 mg/L	6.10.2010	166 μ mol/L

2.10.2010 ob 6.00	1500mg/24ur	3	8.10.2010 ob 8.00	23,5 mg/L	8.10.2010	224 µmol/L
5.10.2010 ob 6.00	Izpust 0mg/26,5ure	1	11.10.2010 ob 8.00	32,5 mg/L	11.10.2010	329 µmol/L
6.10.2010 ob 8.30	1000mg/24ur	10	12.10.2010 ob 8.00	38,0 mg/L	13.10.2010	394 µmol/L
zadnji odmerek: 15.10.2010 zjutraj					16.10.2010	435 µmol/L
					18.10.2010	383 µmol/L
					26.10.2010	152 µmol/L

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
28.9.2010	Svetujemo ponovno določitev vankomicina po protokolu		
30.9.2010	Izpust enega odmerka, nato nadaljevanje s 1500mg/24ur	30.9.2010	30.9.2010 zvečer 500mg, 1.10. zjutraj 1000mg in zvečer 500mg
1.10.2010	1500mg/24ur	2.10.2010	1500mg/24ur
4.10.2010	Izpust odmerka 5.10.2010, nadaljevanje 6.10. s 1000mg/24ur	5.10.2010	Izpust odmerka 5.10.2010, nadaljevanje 6.10. s 1000mg/24ur
8.10.2010	1000mg/48ur; Posvet z infektologom o smiselnosti zdravljenja	/	/
		15.10.2010	Zdravljenje ukinjeno



Slika 29: končni graf primera 26

Srečali smo se s primerom, kjer se je razvila okvara ledvičnega delovanja, verjetno zaradi sočasnega zdravljenja z dvema učinkovinama, ki sta lahko nefrotoksični. Ledvična funkcija se je po prekinitvi zdravljenja z obema potencialno nefrotoksičnima učinkovinama precej izboljšala. Obenem gre za zapleteno okužbo, ki jo je težko pozdraviti le farmakološko. V prihodnje bi morali določati tudi koncentracijo aminoglikozida, saj je ta bolj nefrotoksičen kot vankomicin in bi bilo še bolj pomembno prilagajati njegovo odmerjanje. Morda bi bilo smiselno takoj, ko je bilo zaznано pomembno ledvično popuščanje, terapijo ukiniti oz. jo nadomestiti z drugimi učinkovinami. Spoznali smo

predvsem, kako pomembno je medsebojno sodelovanje medicinskega osebja različnih strok, da se zagotovi optimalno zdravljenje individualnega bolnika.

Končni graf tega primera ponovno vsebuje več črnih trikotnikov – zaradi spremenljive ledvične funkcije in vrednosti serumskega kreatinina smo na koncu v izračun farmakokinetičnih parametrov vključili le zadnji 2 vrednosti $C_{\min}$ (modri trikotnik), ostale so obarvane črno.

4.1.2. PRIMERI, KJER PRI ODMERJANJU NISMO SODELOVALI oz. NAŠIH PRIPOROČIL NISO UPOŠTEVALI

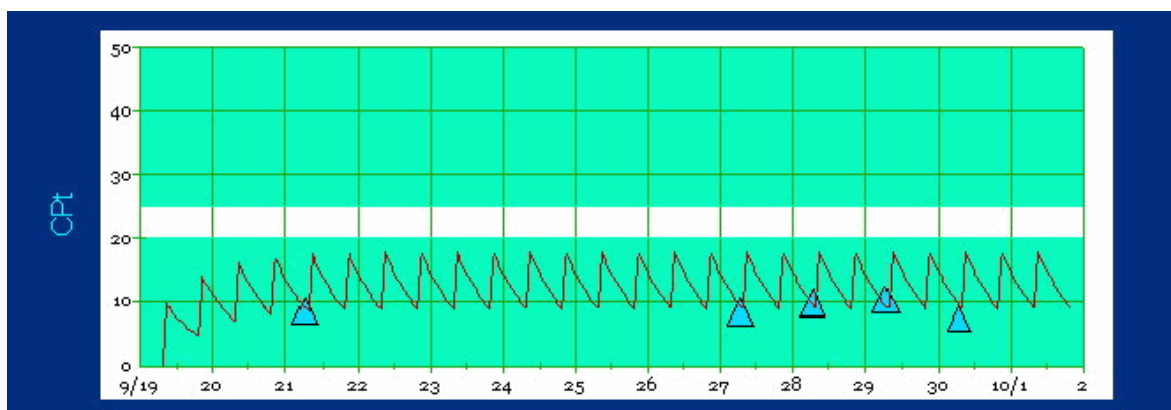
PRIMER 27

Preglednica XXIX: podatki za primer 27

Spol	moški	Telesna masa	85kg
Starost	62 let	Telesna višina	175cm
Diagnoze	kacinom pljuč, bolnišnična pljučnica		
Indikacija za vankomicin	bolnišnična pljučnica, izkustveno zdravljenje		
Sočasni antibiotiki	imipenem/cilastatin 500mg/6ur		
Oddelek	Oddelek za perioperativno intenzivno terapijo		
Drugo	akutno ledvično popuščanje pred zdravljenjem z vankomicinom		

REŽIM ODMERJANJA VANKOMICINA			TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št	Datum in ura	$C_{\min}$	Datum	S-kreatinin
19.9.2010 ob 8.00 zadnji odmerek: 1.10.2010 zjutraj	500mg/12h	25	21.9.2010 ob 7.30	8,6 mg/L	18.9.2010	220 $\mu\text{mol/L}$
			27.9.2010 ob 7.30	8,5 mg/L	19.9.2010	207 $\mu\text{mol/L}$
			28.9.2010 ob 7.30	9,8 mg/L	20.9.2010	232 $\mu\text{mol/L}$
			29.9.2010 ob 7.30	10,3 mg/L	21.9.2010	201 $\mu\text{mol/L}$
			30.9.2010 ob 7.30	7,4 mg/L	22.9.2010	157 $\mu\text{mol/L}$
					23.9.2010	139 $\mu\text{mol/L}$
					24.9.2010	118 $\mu\text{mol/L}$
					25.9.2010	110 $\mu\text{mol/L}$
					26.9.2010	119 $\mu\text{mol/L}$
					27.9.2010	95 $\mu\text{mol/L}$
					28.9.2010	88 $\mu\text{mol/L}$
					29.9.2010	92 $\mu\text{mol/L}$
					1.10.2010	100 $\mu\text{mol/L}$

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
21.9.2010	1000mg/12ur	/	/



Slika 30: končni graf primera 27

Bolnikova koncentracija vankomicina v krvi je bila vseskozi terapije pod priporočenimi nivoji (torej pod 10 mg/L), kar je idealno za povečan razvoj rezistence na vankomicin s strani bakterij. Opazili smo, da so zdravniki začetni odmerni režim prilagodil slabši ledvični funkciji, je pa potrebno odmerjanje prilagoditi tudi dejanskim C_{min} . Ledvično delovanje se je pri pacientu med zdravljenjem z vankomicinom izboljšalo.

PRIMER 28

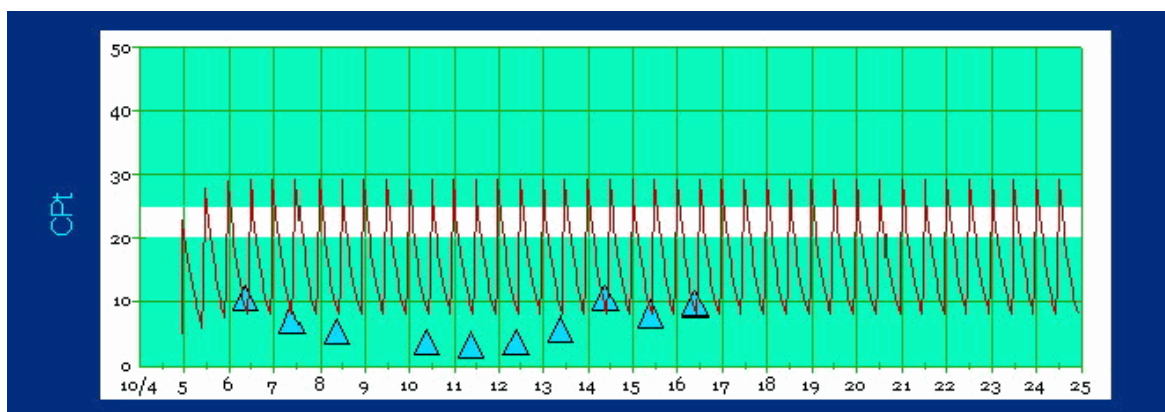
Preglednica XXX: podatki za primer 28

Spol	moški	Telesna masa	75kg
Starost	42 let	Telesna višina	173cm
Diagnoze	anevrizma aorte		
Indikacija za vankomicin	bolnišnična okužba, izkustveno zdravljenje		
Sočasni antibiotiki	Imipenem/cilastatin 500mg/6ur		
Oddelek	Oddelek za perioperativno intenzivno terapijo		
Drugo	/		

REŽIM VANKOMICINA		ODMERJANJA	TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št	Datum in ura	C_{min}	Datum	S-kreatinin
4.10.2010 ob 23.00 zadnji odmerek: 24.10.2010 zjutraj	1000mg/12ur	40	6.10.2010 ob 22.30	10,7 mg/L	4.10.2010	184 μ mol/L
			7.10.2010 ob 10.30	7,2 mg/L	5.10.2010	201 μ mol/L
			8.10.2010 ob 10.30	5,5 mg/L	6.10.2010	174 μ mol/L
			10.10.2010 ob 10.30	3,8 mg/L	7.10.2010	94 μ mol/L
			11.10.2010 ob 10.30	3,4 mg/L	8.10.2010	65 μ mol/L
			12.10.2010 ob 10.30	3,9 mg/L	10.10.2010	58 μ mol/L
			13.10.2010 ob 10.30	5,8 mg/L	11.10.2010	58 μ mol/L
			14.10.2010 ob 10.30	10,7 mg/L	12.10.2010	54 μ mol/L
			15.10.2010 ob 10.30	8,2 mg/L	13.10.2010	55 μ mol/L
			16.10.2010 ob 10.30	9,7 mg/L	14.10.2010	72 μ mol/L

			17.10.2010 ob 10.30	8,8 mg/L	15.10.2010	73 µmol/L
					16.10.2010	74 µmol/L
					17.10.2010	59 µmol/L
					18.10.2010	64 µmol/L
					19.10.2010	81 µmol/L
					20.10.2010	74 µmol/L

FARMACEVTSKA INTERVENCIJA		UKREPANJE ZDRAVNIKOV	
Datum	Predlagan režim	Datum	Spremenjen režim
7.10.2010	1500mg/12ur	/	/
12.10.2010	1500mg/8ur	/	/



Slika 31: končni graf primera 28

Do konca zdravljenja z vankomicinom je bila C_{min} praktično ves čas pod terapevtskim nivojem, kar je idealno za povečano pojavnost rezistence na vankomicin.

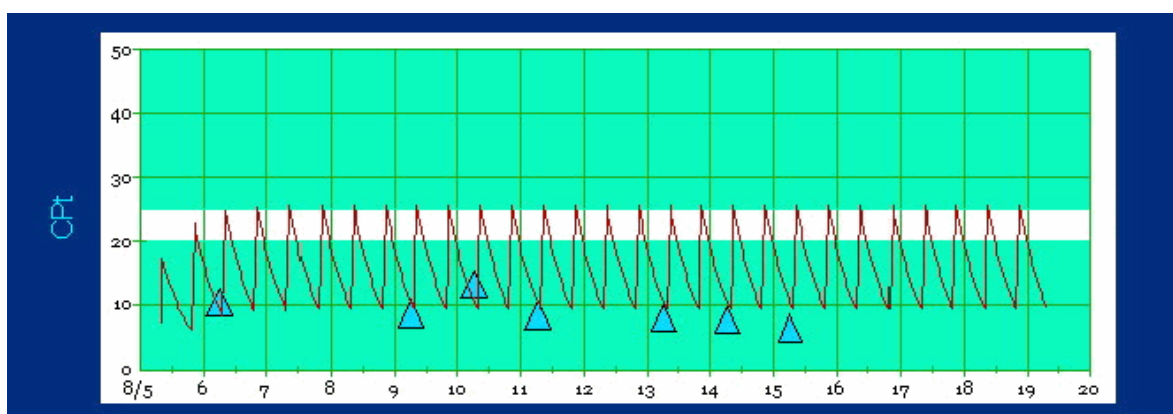
PRIMER 29

Preglednica XXXI: podatki za primer 29

Spol	moški	Telesna masa	105kg
Starost	58 let	Telesna višina	184cm
Diagnoze	politravma, sepsa		
Indikacija za vankomicin	izkustveno zdravljenje zaradi vztrajanja močno povišane telesne temperature		
Sočasni antibiotiki	imipenem/cilastatin 500mg/6ur		
Oddelek	Oddelek za perioperativno intenzivno terapijo		
Drugo	/		

REŽIM VANKOMICINA			ODMERJANJA		TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št.	Datum in ura	C _{min}	Datum	S- kreatinin		
5.8.2010 ob 8.00	1000mg/12ur	28	6.8.2010 ob 7.30	10,4 mg/L	5.8.2010	89 µmol/L		
			9.8.2010 ob 7.30	8,8 mg/L	6.8.2010	78 µmol/L		
			10.8.2010 ob 7.30	13,2 mg/L	7.8.2010	55 µmol/L		
			11.8.2010 ob 7.30	8,1 mg/L	8.8.2010	53 µmol/L		
zadnji odmerek: 18.8.2010 zvečer								

			13.8.2010 ob 7.30	8,5 mg/L	9.8.2010	43 µmol/L
			14.8.2010 ob 7.30	7,8 mg/L	10.8.2010	54 µmol/L
			15.8.2010 ob 7.30	6,5 mg/L	11.8.2010	52 µmol/L
					12.8.2010	45 µmol/L
					13.8.2010	43 µmol/L
					14.8.2010	41 µmol/L
					15.8.2010	26 µmol/L
					16.8.2010	40 µmol/L
					17.8.2010	44 µmol/L
					18.8.2010	43 µmol/L
					23.8.2010	43 µmol/L
					27.8.2010	25 µmol/L



Slika 32: končni graf primera 29

Bolnik je vankomicin prejemal dva tedna. V tem obdobju je imel $C_{\min}$ določeno 7-krat, pri čemer sta bili le dve $C_{\min}$ v terapevtskem območju. Ostale vrednosti $C_{\min}$ so bile pod terapevtskimi nivoji, kar je znižalo učinkovitost vankomicina, hkrati pa je bila povečana možnost pojava rezistence. Bolnik je imel ves čas terapije normalno ledvično delovanje z dokaj stabilno koncentracijo kreatinina v serumu, zato bi pri njem bilo potrebno povišati dnevni odmerek, da bi zagotovili $C_{\min}$ v terapevtskem območju. Primer se je pojavil v času, ko nov način spremljanja zdravljenja z vankomicinom še ni bil sprejet, zato pri bolniku nismo svetovali povišanja odmerjanja. Sicer bi s pomočjo KINETIDEX®-a predlagali dvig odmerka na 1500mg/12ur, pričakovana $C_{\min}$ po tem režimu odmerjanja bi bila 13,7 mg/L.

PRIMER 30

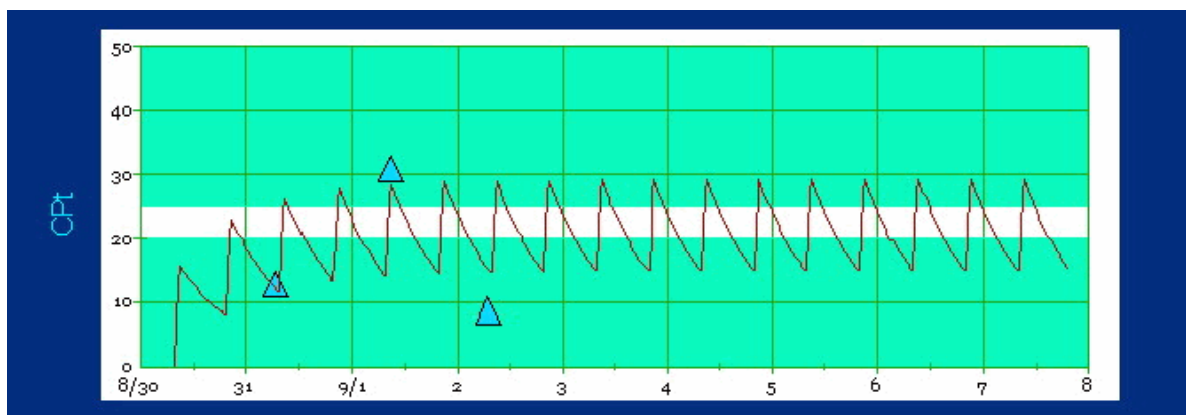
Preglednica XXXII: podatki za primer 30

Spol	moški	Telesna masa	85kg
Starost	66 let	Telesna višina	178cm
Diagnoze	srčna operacija		
Indikacija za vankomicin	izkustveno zdravljenje po operaciji srca		

Sočasni antibiotiki	ciprofloksacin
Oddelek	Oddelek za kardiokirurgijo
Drugo	zmerno poslabšano delovanje ledvic pred zdravljenjem z vankomicinom

REŽIM VANKOMICINA			ODMERJANJA		TDM		BIOKEMIJA	
Datum in ura	Režim odmerjanja	Št	Datum in ura	C _{min}	Datum	S-kreatinin		
30.8.2010 ob 8.00	1000mg/12ur	17	31.8.2010 ob 7.30	12,8 mg/L	30.8.2010	115 µmol/L		
zadnji odmerek: 7.9.2010 zjutraj			1.9.2010 ob 9.30*	31,0 mg/L*	31.8.2010	158 µmol/L		
			2.9.2010 ob 7.30	8,8 mg/L	1.9.2010	198 µmol/L		
					2.9.2010	152 µmol/L		
					3.9.2010	135 µmol/L		
					4.9.2010	124 µmol/L		
					6.9.2010	123 µmol/L		
					7.9.2010	109 µmol/L		
				8.9.2010	113 µmol/L			

*C_{max}!!!



Slika 33: končni graf primera 30

Ta primer je značilen primer za obdobje, ko nov protokol za spremljanje koncentracij vankomicina v plazmi še ni bil v celoti sprejet in zdravljenja z vankomicinom še nismo intenzivno spremljali, zato so zdravniki včasih določali najvišjo koncentracijo po starem protokolu (v Preglednici XXXII pod odsekom TDM je vrednost C_{max} napisana ležeče), včasih pa že C_{min} po novem protokolu. Vsekakor bi zdravljenje tega bolnika v prihodnje morali optimizirati. Prva C_{min} bi v idealnem primeru bila določena po 3 dneh terapije, če bi bila le-ta v terapevtskem območju, bi se ponovno vzela kri po 3 dneh, nato pa bi se koncentracija vankomicina spremljala enkrat tedensko. Odmerek bi morali prilagoditi, v kolikor določena koncentracija vankomicina ne bi bila v terapevtskem območju, in po 3 dneh po spremembi terapije ponovno določiti C_{min}. S pomočjo KINETIDEX®-a bi v tem primeru priporočali 1500mg/12ur, pričakovana C_{min} pa bi v tem primeru bila 15,6 mg/L.

4.2. KONČNI REZULTATI

4.2.1. SPOL, STAROST, TELESNA MASA in TELESNA VIŠINA

Od 30 bolnikov, vključenih v raziskavo, je bilo 11 ženskega in 19 bolnikov moškega spola. Povprečna starost bolnikov je bila $63,2 \pm 15,5$ let, povprečna telesna masa $79,3 \pm 15,2$ kg in povprečna telesna višina $170,2 \pm 10,3$ cm.

4.2.2. ODDELEK

Od 30 bolnikov se jih je največ (13) zdravilo na oddelku intenzivne terapije; od tega so med zdravljenjem z vankomicinom na drug oddelek premestili 4 bolnike: 2 na oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo – intenzivni odsek, enega na oddelek za kardiologijo in angiologijo ter enega na oddelek nevrokirurgije. Podatki o številu bolnikov, glede na oddelek so predstavljeni v preglednici XXXIII.

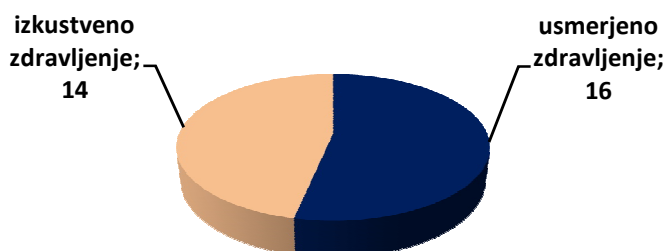
Preglednica XXXIII: Število bolnikov glede na oddelek, kjer so se zdravili z vankomicinom.

ODDELEK	ŠT.	ODDELEK	ŠT.
Oddelki intenzivnih terapij *	13	Oddelek za revmatologijo	1
Oddelek za kardiologijo	6	Oddelek za torakalno kirurgijo	1
Oddelek za nalezljive bolezni in vročinska stanja	3	Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo	1
Oddelek za ortopedijo	2	Oddelek za nevrokirurgijo	1
Oddelek za travmatologijo	1	Oddelek za kardiologijo in angiologijo	1

* Oddelek za perioperativno intenzivno terapijo in Oddelek interne intenzivne medicine

4.2.3. NAČIN ZDRAVLJENJA Z VANKOMICINOM

Od 30 bolnikov je 14 vankomicin prejelo le izkustveno, ostalih 16 pa usmerjeno zdravljenje z vankomicinom. Podatki so predstavljeni s sliko 34.



Slika 34: Število bolnikov glede na način zdravljenja z vankomicinom

Izmed 16 bolnikov, pri katerih je bilo zdravljenje z vankomicinom usmerjeno, je bilo 9 takih, ki so imeli izoliranega na vankomicin občutljivega povzročitelja še pred pričetkom zdravljenja z vankomicinom. Od teh 9 bolnikov se je eden zdravil zaradi okužbe osrednjega živčevja (okužba medvretenčne ploščice s koagulazno negativnimi stafilokoki), 2 zaradi okužbe kolčne endoproteze (*Staphylococcus aureus* 1x, *Staphylococcus epidermidis* 1x), en zaradi endokarditisa (koagulazno negativni stafilokoki), 5 bolnikov se je zdravilo zaradi sepse (koagulazno negativni stafilokoki 2x, *Staphylococcus epidermidis* 1x, *Staphylococcus aureus* 1x in po Gramu pozitivni koki 1x).

21 bolnikov je imelo sprva uvedeno izkustveno zdravljenje z vankomicinom, od tega jih 14 do konca terapije ni imelo izoliranega povzročitelja, ki bi bil občutljiv na vankomicin. 7 primerov je bilo takšnih, ki so jim tekom zdravljenja izolirali povzročitelja, občutljivega na vankomicin. Pri dveh primerih so iz abdominalne votline izolirali *Enterococcus faecium*, trije bolniki so imeli sepso (izolirani so bili: *Staphylococcus epidermidis* 1x, *Staphylococcus aureus* 1x in *Streptococcus spp.* 1x), dva pa sta se zdravila zaradi bolnišnične pljučnice (*Enterococcus faecium* 2x).

Spodnja preglednica XXXIV prikazuje izolirane povzročitelje pri bolnikih z usmerjenim zdravljenjem z vankomicinom glede na indikacijo.

Preglednica XXXIV: Povzročitelji, izolirani pri bolnikih z usmerjenim zdravljenjem z vankomicinom glede na indikacijo.

INDIKACIJA	ŠT.	POVZROČITELJ	ŠT.
sepsa	8	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
		<i>Staphylococcus aureus</i>	2
		Po Gramu pozitivni koki – polimikrobna sepsa*	1
		Koagulazno negativni stafilokoki*	2
		<i>Streptococcus spp.</i> *	1
pljučnica	2	<i>Enterococcus faecalis</i>	1
		<i>Enterococcus spp.</i> *	1
osteomielitis	2	<i>Staphylococcus aureus</i>	1
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
abdominalna votlina	2	<i>Enterococcus faecium</i>	2
osrednji živčni sistem	1	Koagulazno negativni stafilokoki*	1
endokarditis	1	Koagulazno negativni stafilokoki*	1

*podatki, ki smo jih imeli na voljo

Od 14 bolnikov, ki so prejeli le izkustveno zdravljenje z vankomicinom, se je 8 bolnikov zdravilo v enotah intenzivne terapije (kritično bolni), vseh ostalih 6 je imelo

uvvedeno izkustveno zdravljenje z vankomicinom po operaciji srca in se je zdravilo ali na oddelku za kardiokirurgijo (5 bolnikov) ali pa na oddelku za kardiologijo in angiologijo (1 bolnik).

4.2.4. SOČASNI ANTIBIOTIKI

Od 30 bolnikov jih je 25 sočasno ob vankomicinu prejelo tudi drug antibiotik, od tega 11 imipenem/cilastatin, 5 gentamicin, 4 ciprofloksacin, 3 meropenem, dva bolnika pa kombinacijo dveh antibiotikov (rifampicin-gentamicin in rifampicin-ciprofloksacin). Seveda so to le podatki, ki jih imamo na voljo v Centralni lekarni UKC Maribor. Za specifičnega bolnika lahko podrobno opredelimo le, ali prejema katerega od rezervnih antibiotikov, in če, katerega. Za antibiotike, ki niso na rezervni listi, pa tega ne moremo natančno vedeti, razen v primeru, ko zdravnik, ki naroča rezervni antibiotik, dosledno izpolni naročilnico. Tako je povsem verjetno, da je večina bolnikov ob zgoraj omenjenih antibiotikih prejela še kakšnega zraven.

4.2.5. ZAČETNI REŽIM ODMERJANJA VANKOMICINA

Zdravniki so 25 bolnikom predpisali začetni režim odmerjanja 1000mg/12ur, od tega jih je 20 ob pričetku zdravljenja z vankomicinom imelo normalno ledvično delovanje, 4 bolniki so imeli akutno ledvično popuščanje, eden izmed njih pa celo kronično odpoved ledvic s predpisanim nadomestnim ledvičnim zdravljenjem.

Štirim bolnikom je bil začetni odmerek vankomicina prilagojen slabši ledvični funkciji, od tega sta dva bolnika prejela začetni odmerek vankomicina 500mg/12ur, dva pa 1000mg/24ur.

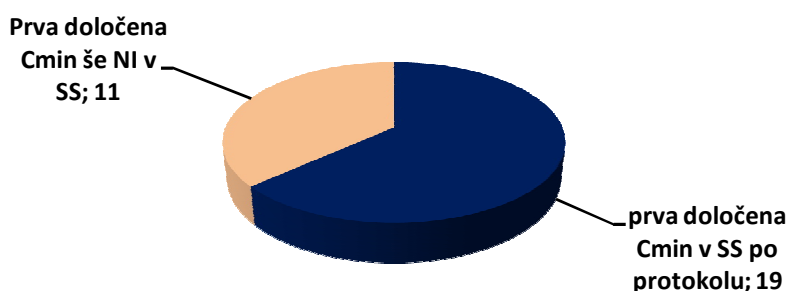
En bolnik je imel normalno ledvično delovanje in izbran začetni režim odmerjanja 500mg/8ur. Preglednica XXXV prikazuje število bolnikov glede na izbran začetni režim odmerjanja.

Preglednica XXXV: Število bolnikov na predpisan začetni režim odmerjanja vankomicina.

ZAČETNI REŽIM ODMERJANJA	ŠT.	OPOMBE	ŠT.
1000mg/12ur	25	Normalno ledvično delovanje	20
		Poslabšano ledvično delovanje	5
500mg/12ur	2	Poslabšano ledvično delovanje	
1000mg/24ur	2	Poslabšano ledvično delovanje	
500mg/8ur	1	Normalno ledvično delovanje	

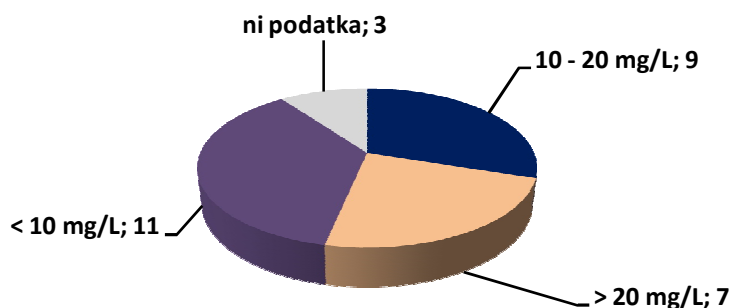
4.2.6. DOSEGANJE C_{min} V STACIONARNEM STANJU PO ZAČETNEM REŽIMU ODMERJANJA VANKOMICINA

Po začetnem režimu odmerjanja je bil odvzem krvi za določitev prve C_{min} po protokolu (tik pred 4. ali 5. odmerkom) predpisan pri 19 pacientih. Pri 11 bolnikih je bil odvzem krvi predpisan prehitro in tako prva določena minimalna koncentracija ni bila v stacionarnem stanju. Od teh 11 bolnikov so trem odvzeli kri že po prvem odmerku, pri osmih pa po drugem odmerku. V enem primeru je bil odmerni režim spremenjen na podlagi C_{min} , ki pa še ni bila v stacionarnem stanju. Podatki so predstavljeni tudi v obliki diagrama na sliki 35.



Slika 35: Število določitev prvih C_{min} glede na vzpostavitev stacionarnega stanja

Prva določena minimalna koncentracija v stacionarnem stanju po začetnem režimu odmerjanja je bila v 9 primerih znotraj terapevtskega območja med 10 – 20 mg/L. 11 bolnikov je imelo vrednost pod 10mg/L, 7 pa nad 20mg/L. Pri treh bolnikih nimamo podatka o doseženi C_{min} v stacionarnem stanju, saj smo pri dveh že takoj po prvi določitvi spremenili odmerjanje (enkrat previsoka in enkrat prenizka C_{min}), v enem primeru se je odmerek povečal glede na prvo določitev C_{min} , ki pa ni bila v stacionarnem stanju. Podatki so predstavljeni tudi v obliki diagrama na sliki 36.

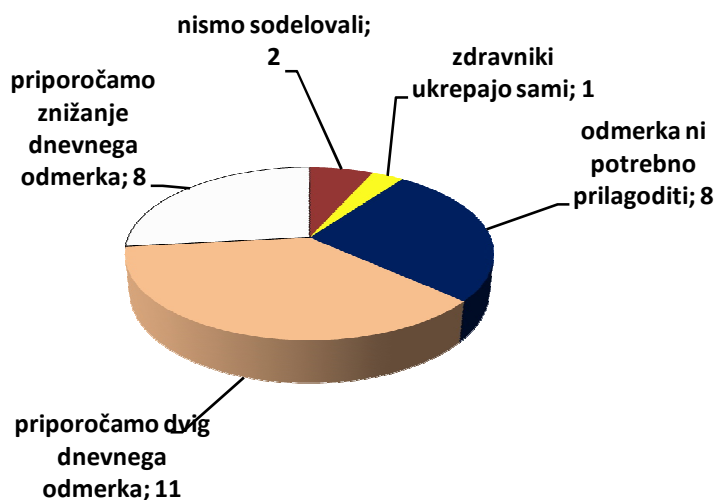


Slika 36: Porazdelitev vrednosti prve določene C_{min} v stacionarnem stanju

4.2.7. PRILAGAJANJE ODMERJANJA VANKOMICINA

2 bolnika sta se z vankomicinom zdravila v času, ko koncentracij vankomicina še nismo natančno spremljali, in smo ju vključili v raziskavo kot primera, pri katerih pri prilagajanju odmerjanja nismo sodelovali (gre za primera 29 in 30). Ostalih 28 bolnikov smo intenzivneje spremljali med zdravljenjem z vankomicinom.

Izmed 28 bolnikov pri 8 ni bilo potrebno prilagoditi odmerjanja, saj so praktično vseskozi tekom zdravljenja dosegli terapevtske nivoje vankomicina v serumu. Pri enem primeru je bilo potrebno prilagajanje odmerjanja, a so zdravniki ukrepali že sami in priporočila za prilagoditev odmerjanja na oddelek nismo poslali. Pri 19 bolnikih smo na oddelek poslali priporočila za spremembo odmerjanja. Podatki so predstavljeni tudi v obliki diagrama na sliki 37.



Slika 37: Prilagajanje odmerjanja vankomicina

$C_{\min}$ nad terapevtskim območjem

Izmed 19 bolnikov, za katere smo na oddelek poslali priporočilo za spremembo odmerjanja, smo pri 8 bolnikih predlagali znižanje dnevnega odmerka, saj so imeli eno ali več $C_{\min}$ **nad** terapevtskim območjem. Izmed teh bolnikov je bilo kar 5 takšnih, ki so imeli ledvično delovanje poslabšano že pred zdravljenjem z vankomicinom, a so prejeli začetni odmerek enak tistemu pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. 4-krat smo po izpustu odmerka za določen čas predlagali odmerni režim 1000mg/24ur, 2-krat 1500mg/24ur in 2-krat 500mg/24ur.

C_{min} pod terapevtskim območjem

Izmed 19 bolnikov, katerim smo skušali odmerjanje prilagoditi, je imelo 11 bolnikov tekom zdravljenja eno ali več C_{min} **pod** terapevtskim območjem, in pri njih smo predlagali povišanje dnevnega odmerka vankomicina. 5-krat smo predlagali dvig odmerka na 2000mg/12ur, 3-krat 1500mg/12ur, 1-krat 1000mg/12ur, 1-krat 2000mg/24ur in 1-krat 2000mg/8ur.

4.2.8. USPEŠNOST PRILAGAJANJA ODMERJANJA

Na oddelek smo za 19 bolnikov poslali priporočilo za spremembo odmerjanja.

- Popolnoma so naša priporočila upoštevali pri 11 primerih, pri nekaterih smo opazili le nekoliko zakasnitev pri predpisu novega režima odmerjanja. Od teh 11 bolnikov je bilo 6 takšnih, ki so po prilagoditvi režima odmerjanja imeli C_{min} ves čas zdravljenja v terapevtskem območju; v enem primeru so se sicer po prilagoditvi režima odmerjanja dosegli terapevtski nivoji, a je nato brez poslabšanja ledvične funkcije C_{min} porastla; en bolnik pa je po prilagoditvi režima odmerjanja sprva imel še povišano vrednost C_{min} , pa je kasneje le dosegel terapevtske nivoje. Pri dveh primerih smo odmerjanje prilagodili, a sta bolnika zdravljenje z vankomicinom zaključila še pred določitvijo nove C_{min} . Izmed 11 bolnikov so v enem primeru kljub prilagoditvi odmerjanja bile C_{min} vseskozi nad terapevtskimi nivoji, čeprav smo prvič predlagali spremembo odmerjanja na 1500mg/24ur, kasneje pa 1000mg/24ur. V tem primeru se je razvila akutna ledvična odpoved, S-kreatinin je močno poraščal, s tem pa tudi koncentracija vankomicina v serumu kljub prilagajanju odmerjanja.
- Naša priporočila so sicer upoštevali, a ne popolnoma dosledno, pri 6 primerih. Pri teh smo največkrat opazili, da zdravniki velikokrat raje predpišejo nižji odmerek, apliciran pogosteje, zato so nekatera naša priporočila upoštevali v smislu celokupnega dnevnega odmerka, ne pa tudi v samem odmernem režimu. Tako so priporočilo 1000mg/24ur »pretvorili« v 500mg/12ur in 2000mg/24ur v 1000mg/12ur. Pri enem bolniku smo priporočali 2000mg/12ur, pa so raje predpisali 1000mg/8ur. Pri enem bolniku smo priporočali 2000mg/8ur, a so zdravniki sprva predpisali 2000mg/12ur, nato pa 2000mg/8ur, a le za en dan. En bolnik je prejemal

nadomestno ledvično terapijo in po priporočilih naj bi se odmerek prilagodil na 1000mg/24ur, nato pa bi ga prilagajali določenim C_{min} . Zaradi konstantno visokih C_{min} so raje kot 1000mg/24ur predpisali 500mg/24ur, kar je bilo v tem primeru upravičeno. Pri enem pacientu so bila naša priporočila upoštevana, a so ob premestitvi na drug oddelek predpisali višji dnevni odmerek, ki pa je v tem primeru sovpadal z izboljšanjem ledvične funkcije in je zato bila C_{min} dobro vodena kljub temu, da nismo priporočali zvišanja odmerka.

Od teh 6 bolnikov so vsi dosegli terapevtske nivoje. Od tega so bile pri dveh primerih C_{min} v terapevtskem območju šele, ko je bil predpisan precej višji dnevni odmerek; tako so pri enem bolniku dosegli terapevtsko območje šele z odmerkom 2000mg/8ur (pred tem je bolnik prejemal 2000mg/12ur), pri drugem pa z 2000mg/12ur (pred tem 1000mg/8ur), pri obeh primerih pa smo tovrstno odmerjanje, ki je vodilo do terapevtskih C_{min} , s pomočjo KINETIDEX®-a predlagali že na začetku.

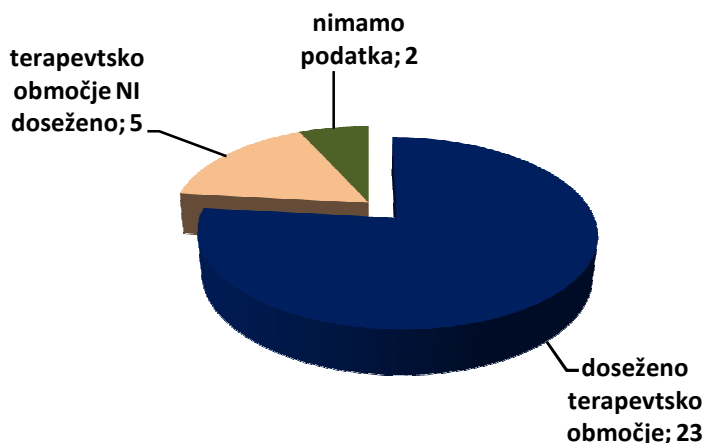
- Pri 2 primerih niso upoštevali nobenega izmed priporočil. Pri enem bolniku smo predlagali dvig odmerka na 1000mg/12ur, pri drugem pa sprva 1500mg/12ur, nato pa 1500mg/8ur. Pri teh dveh bolnikih ni nihče spremenil režima odmerjanja, oba sta vseskozi zdravljenja imela C_{min} pod terapevtskim območjem (pod 10 mg/L).

Gledano v celoti je izmed 17 bolnikov, kjer so naša priporočila upoštevali, 14 od njih doseglo terapevtske koncentracije vankomicina v serumu po prilagoditvi odmerjanja, za dva bolnika nimamo podatka, ker nista imela določenih C_{min} po prilagoditvi odmerjanja, pri enem primeru pa tudi po prilagajanju odmerjanja terapija ni bila dobro vodena zaradi napredujoče ledvične odpovedi.

Izmed 30 bolnikov, ki smo jih vključili v raziskavo, je imelo terapijo z vankomicinom dobro vodeno 23 bolnikov. Od teh 23 v 9 primerih odmerjanja ni bilo potrebno prilagajati, pri 14 primerih pa smo uspešno posredovali iz Centralne lekarne.

Od 30 bolnikov jih 5 terapevtskih nivojev vankomicina ni doseglo. Izmed teh petih primerov naših priporočil niso upoštevali pri dveh bolnikih, dva bolnika pa sta bila zdravljenja v času, ko še nismo spremljali vseh bolnikov (primera 29 in 30), ter v enem primeru terapija z vankomicinom ni bila dobro vodena kljub našemu posredovanju.

Od 30 pri 2 bolnikih podatka o $C_{\min}$ po prilagoditvi režima odmerjanja nimamo, ker sta zdravljenje že prej zaključila (en bolnik je umrl, pri drugem so zdravljenje ukinili). Podatki so predstavljeni tudi v obliki diagrama na sliki 38, skupaj z obrazložitvami pa tudi v preglednici XXXVI.



Slika 38: Uspešnost prilagajanja odmerjanja vankomicina glede na doseženo $C_{\min}$

Preglednica XXXVI: Uspešnost prilagajanja odmerjanja vankomicina glede na doseženo $C_{\min}$ z obrazložitvami primerov.

TERAPEVTSKO OBMOČJE	Št.	OPOMBE
Doseženo	23	Prilagajanje odmerjanja ni bilo potrebno
		Zdravniki so odmerek prilagodili že sami
		Pri prilagajanju odmerjanja sodeluje Centralna lekarna
Ni doseženo	5	Priporočila Centralne lekarne niso bila upoštevana
		Pri spremljanju zdravljenja še nismo sodelovali
		Kljub upoštevanju priporočil terapevtsko območje ni doseženo
Nimamo podatka	2	Bolnika sta zdravljenje končala pred določitvijo $C_{\min}$ po prilagoditvi odmerka

4.2.9. DELOVANJE LEDVIC

Od 30 bolnikov je imelo pred pričetkom zdravljenja z vankomicinom normalno ledvično delovanje 21 bolnikov, ostalih 9 pa poslabšanje ledvičnega delovanja (8 akutno odpoved ledvic, 1 kronično odpoved ledvic).

Od 21 bolnikov, ki so imeli normalno ledvično funkcijo pred pričetkom zdravljenja z vankomicinom, se ledvična funkcija med zdravljenjem pri 20 bolnikih ni poslabšala, v enem primeru pa se je med zdravljenjem z vankomicinom razvila akutna ledvična odpoved. Sočasno je bil pri tem bolniku predpisan tudi aminoglikozid in najverjetneje je bila kombinacija teh dveh antibiotikov vzrok za razvoj akutnega ledvičnega popuščanja. Po

ukinitvi aminoglikozida in vankomicina se je v roku 14 dni ledvična funkcija vrnila na izhodiščno.

Od 30 bolnikov je imelo poslabšano delovanje ledvic 9 bolnikov. Pri 4 izmed njih se je ob predpisovanju režima odmerjanja upoštevalo delovanje ledvic, 5 pa jih je prejelo začetni odmerek enak tistemu pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo.

Izmed 9 bolnikov, ki so zdravljenje z vankomicinom začeli s poslabšanim ledvičnim delovanjem, se je štirim med zdravljenjem z vankomicinom ledvična funkcija izboljšala. Enemu pacientu so glede na boljše izločanje vankomicina zdravniki že sami povišali odmerek, v enem primeru smo priporočali ponovni odvzem krvi za določitev C_{min} (C_{min} je bila še vedno v terapevtskem območju), pri drugem smo predlagali dvig odmerka (a se je zdravljenje zaključilo), pri enem bolniku pa naših priporočil niso upoštevali.

Petim bolnikov, ki je imelo poslabšano ledvično delovanje že pred zdravljenjem z vankomicinom, se med terapijo ledvično delovanje ni spremenilo.

Pet bolnikov je sočasno ob vankomicinu prejelo tudi aminoglikozid. Pri 4 ni bilo opaziti poslabšanega delovanja ledvic, v enem primeru pa se je razvilo akutno ledvično popuščanje. Opazili smo, da koncentracij aminoglikozidov v serumu ne spremljajo pogosto, čeprav bi v teh primerih, ko imamo bolnika na sočasni terapiji z dvema ali celo več nefrotoksičnimi učinkovinami, bilo nujno spremljati tudi koncentracije aminoglikozidov v serumu, saj naj bi le-ti bili nefrotoksični kot vankomicin. V preglednici XXXVII je predstavljena ledvična funkcija ob pričetku zdravljenja ter spremembe v ledvičnem delovanju med zdravljenjem z vankomicinom.

Preglednica XXXVII: Ledvična funkcija pred in med zdravljenjem z vankomicinom.

LEDVIČNA FUNKCIJA	PRED	ŠT.	MED ZDRAVLJENJEM	ŠT.
Normalna		21	Brez poslabšanja	20
			Akutna ledvična odpoved	1
Poslabšana		9	Brez poslabšanja	5
			Izboljšanje	4

5. RAZPRAVA

5.1. UGOTOVITVE PRI UPORABI KINETIDEX®-a

Pri spremljanju bolnikov, ki se zdravijo z vankomicinom, smo se podrobno spoznali s farmakokinetiko vankomicina in tudi z računalniškim programom KINETIDEX®.

5.1.1. REŽIM ODMERJANJA »manjkrat po več«

Opazili smo, da KINETIDEX® pogosteje predlaga višji odmerek na daljši časovni interval. Če imamo npr. možnost aplikacije 500mg/8ur, program pogosto raje predlaga 1500mg/24ur. Da bi upravičili to potezo KINETIDEX®-a, smo poiskali članke, ki primerjajo učinkovitost in varnost zdravljenja z vankomicinom, apliciranim na različne načine pri enakem celokupnem dnevnem odmerku.

Osredotočimo se na glavni indeks učinkovitosti vankomicina AUC_{24}/MIK . Ta naj bi znašal za ustrezno klinično učinkovitost nad 400 $\mu\text{gh/mL}$. Ker je MIK lastnost mikroorganizma, lahko vplivamo le na AUC_{24} , ki se izračuna po *enačbi 13*:

Enačba 13:
$$AUC_{24} = \frac{D_{24}}{CL_{\text{vanco}}}$$

Očistek vankomicina naj se ne bi spreminjal, tako na izračun AUC_{24} vpliva zlasti odmerek, ki ga bolnik prejme v 24 urah (D_{24}). Pri tem je vseeno, ali vnašamo po 1500mg/24h ali razdrobimo odmerek na 500 mg trikrat dnevno. Veliko zdravnikov se raje odloča za aplikacijo »večkrat dnevno po manjši odmerku«. S stališča glavnega indeksa učinkovitosti razlike med tema dvema režimoma ni (6).

Razlika med odmernima režimoma je zlasti med nihanjem koncentracij vankomicina v stacionarnem stanju: če damo enkrat dnevno po 1500mg, bo C_{max} višja in C_{min} nižja od tistih koncentracij, ki jih dobimo z odmerjanjem 500mg/8ur. Pri odmernem režimu »manjkrat po več« nas lahko torej skrbi toksičnost. Nefrotoksičnost naj bi bila bolj povezana z minimalno koncentracijo kot najvišjo, C_{min} pa je v primeru dajanja višji odmerek manjkrat dnevno nižja. Skrbi nas lahko morda ototoksičnost, ker pa tudi C_{max} ne posežejo v pretirano visoke vrednosti (nad 50 mg/L), bolnika načeloma ne izpostavimo bistveno večjim tveganjem za razvoj toksičnosti.

Healy s sod. (38) je leta 1987 opravil raziskavo, kjer so na 11 prostovoljcih primerjali $C_{\max}$ in $C_{\min}$ dveh režimov odmerjanja vankomicina: 500mg/6ur in 1000mg/12ur. Ugotovili so, da so najvišje koncentracije pri odmerjanju 500mg/6ur nižje ter $C_{\min}$ višje, in zaključili, da bi bilo potrebno za oba režima odmerjanja imeti svoje terapevtsko območje. Ob morebitni enaki učinkovitosti in varnosti obeh režimov bi bilo bolj priročno odmerjanje 1000mg/12h (38).

Leta 1997 je Houlihan s sod. (39) na *in vitro* modelu okuženih celic trombocitov preiskovala farmakodinamiko monoterapije vankomicina ali ob sočasnem dajanju gentamicina. Vankomicin so vnašali v *in vitro* model kot 2000mg/24ur, 1000mg/12ur, 500mg/6ur in v obliki kontinuirane infuzije. Pri monoterapiji z vankomicinom so ugotovili podoben baktericiden učinek pri vseh odmernih režimih (39).

Cohen s sod. (40) je leta 2002 na 103 bolnikih, zdravljenih z vankomicinom, preiskoval učinkovitost in varnost dveh različnih režimov odmerjanja vankomicina: 30mg/kg enkrat dnevno v primerjavi z 30mg/kg na dan, razdeljeno na 2 enakomerna odmerka. Pri svoji raziskavi se je oprl na izsledke *in vitro* raziskave Houlihana s sod. (opisane zgoraj). Preiskoval je morebitne prednosti odmerjanja »manjkrat po več«. Vankomicin ima (sicer šibek) poantibiotični učinek, kar bi lahko zagovarjalo ta režim odmerjanja, hkrati bi se zaradi manjšega števila vnosa vankomicina v organizem znižalo število napak, samodejno bi se znižalo število vzorcev za spremljanje koncentracije v plazmi, s tem pa bi znižali tudi stroške zdravljenja. Vankomicin izkazuje časovno odvisno delovanje, zato je ena izmed metod zagotavljanja učinkovitosti $t > \text{MIK}$. Mikrobiološka učinkovitost naj bi se izboljšala, če je koncentracija nevezane učinkovine na mestu delovanja 4 – 5 krat višja od MIK bakterije. Če antibiotik dajemo v višjem odmerku, npr. enkrat dnevno, je več nevezane učinkovine na voljo za delovanje, kar bi lahko izboljšalo mikrobiološko učinkovitost antibiotika. Ta učinek je sicer bolj pomemben pri antibiotikih, ki se močno vežejo na plazemske proteine; pri vankomicinu torej ni izrazit, saj je vezava na proteine plazme približno 55%. Izvedli so prospektivno, randomizirano raziskavo. Ugotovili so, da je tako klinična kot mikrobiološka učinkovitost enaka pri obeh odmernih režimih, hkrati je podobna tudi pojavnost neželenih učinkov (nefrotoksičnost, ototoksičnost, flebitisa in sindrom rdečega moža). V zaključku so poudarili, da je učinkovitost in varnost za oba odmerni režima podobna, je pa odmerjanje enkrat dnevno bolj priročno (40).

5.1.2. NAPOVEDOVANJE KONCENTRACIJE VANKOMICINA V SERUMU PO IZPUSTITVI ODMERKA

Spoznali smo, da se lahko v programu KINETIDEX® poslužujemo uporabe funkcije »Graphing – Level forecaster«, ki je uporabna v primerih, ko predpisan režim odmerjanja povzroči previsoke minimalne koncentracije vankomicina v serumu. Takrat lahko s pomočjo te funkcije predvidimo, kako dolgo je potrebno počakati z aplikacijo novega odmerka, da previsoka $C_{\min}$ pade v terapevtsko območje. Ko predvidimo, kdaj bo $C_{\min}$ v zelenem območju, lahko predlagamo režim odmerjanja, ki ga izračuna KINETIDEX®, hkrati pa se trudimo predlagati aplikacijo novega odmerka ob uri, ki bo sprejemljiva tudi za medicinske sestre za čim boljšo complianco.

5.1.3. PRILAGODITEV PREDLAGANEGA REŽIMA ODMERJANJA

Režim odmerjanja, ki ga predlaga KINETIDEX®, navadno ni neposredno uporaben v klinični praksi, saj odmerki niso zaokroženi (KINETIDEX® predlaga npr.: 1075mg/12ur). Zato je v nekaterih primerih potrebno presoditi, kakšen režim odmerjanja bomo dejansko predlagali, da bo kar najboljše sprejemljiv za medicinske sestre na oddelkih. V primeru, da program predlaga vnos 1375mg/12ur, preverimo, kakšne $C_{\min}$ KINETIDEX® predvidi po spremembi odmerjanja na 1500mg/12ur ali na 1000mg/12ur. Upoštevati je potrebno tudi ledvično funkcijo bolnika in kritično presoditi, kateri odmerni režim bi bil za bolnika najustreznejši. Zavedati se moramo, da imamo na voljo vankomicin v obliki praška za pripravo infuzijske raztopine v odmerku 500 mg in 1000 mg. Če se le da, je bolje, da odmerek zaokrožimo na najbližjih 500 mg, ki je bolj uporaben za medicinske sestre; na tak način se lahko izognemo napakam, povezanim z izračunom redčenja antibiotika.

Program je nekajkrat predlagal tudi odmerni režim 1000mg/48ur. Pri tovrstni odmerni shemi obstaja večja verjetnost slabše compliance s strani medicinskih sester in v teh primerih običajno raje predlagamo odmerni režim 500mg/24ur, v kolikor se tudi za takšen režim pričakuje, da bo $C_{\min}$ v terapevtskem območju.

Povzamemo lahko torej, da nismo preverjali neposrednega režima odmerjanja, ki ga je predlagal KINETIDEX®, ampak iz naše strani prilagojen režim. KINETIDEX® je namreč kot farmakokinetični program le pripomoček, s katerim si lahko pomagamo pri optimiziranju zdravljenja s problematičnimi učinkovinami.

5.1.4. VKLJUČEVANJE DOLOČENIH C_{min} V IZRAČUN FARMAKOKINETIČNIH PARAMETROV

V KINETIDEX®-u lahko izbiramo, katere izmed C_{min} bomo vključili v izračun; tiste, ki jih ne izberemo, so prikazane v grafu v obliki črnih trikotnikov. Ta možnost nam omogoča, da lahko individualno prilagajamo odmerjanje tudi pri bolnikih s spremenljivo ledvično funkcijo (ob večji spremembi S-kreatinina vključimo le npr. zadnji dve vrednosti, da najbolje opišemo trenutno farmakokinetiko), ali pri takšnih, kjer se naenkrat spremeni farmakokinetika vankomicina zaradi drugi razlogov (npr. spremenjenega volumna porazdelitve). To funkcijo programa lahko uporabimo tudi v primeru, ko nismo prepričani, ali se je ob primernem času odvzel vzorec krvi.

5.1.5. SLABOSTI PROGRAMA

Opazili smo, da KINETIDEX® slabo opiše farmakokinetiko vankomicina v primeru, ko ima bolnik predpisano tudi nadomestno ledvično zdravljenje (npr.: hemodializo). V takšnih primerih se raje kot priporočila iz KINETIDEX®-a oprimemo priporočil za odmerjanje vankomicina pri bolnikih z nadomestim ledvičnim zdravljenjem, ki smo jih sestavili na podlagi primerne literature. Priporočila so pripeta v Prilogi (Priloga II).

Pri bolnikih, ki tekom zdravljenja z vankomicinom razvijejo akutno ledvično okvaro, ali pri tistih, kjer se ledvična funkcija precej izboljša, v KINETIDEX®-u nimamo možnosti le spremeniti koncentracije serumskega kreatinina, ampak je potrebno odpreti novo datoteko in znova vnesti vse odmerne režime in določene C_{min} , na ta način pa imamo po nepotrebnem dodatno delo. Morda bi bilo dobro proizvajalcem programa predlagati, da bi z novejšo različico programa odstranili to oviro, uporabniku pa tako olajšali delo pri vnosu podatkov v program.

5.2. PRIMERI BOLNIKOV

5.2.1. SPOL, STAROST, TELESNA MASA in TELESNA VIŠINA

Z vankomicinom se je zdravilo več moških kot žensk. Povprečna starost bolnikov je bila 63 let, povprečna telesna masa 79 kg in telesna višina 170 cm. Zavedati se moramo, da so podatki o telesni višini ali telesni masi v določenih primerih le ocenjeni, saj je bilo več bolnikov v kritičnem stanju in je bilo pridobivanje tovrstnih podatkov oteženo.

5.2.2. ODDELEK

Največje število bolnikov se je zdravilo v enotah intenzivne terapije. Na teh oddelkih gre za bolnike, ki so kritično bolni, imajo prisotna števila druga bolezenska stanja (ascites, edeme, srčno popuščanje, opekline, ledvična odpoved, jetrna odpoved, septični šok...), ki lahko signifikantno vplivajo na farmakokinetiko vankomicina, nanjo pa vplivajo tudi številna zdravila, ki jih prejemajo kritično bolni. Opazili smo, da je pri tovrstnih bolnikih izziv napovedati minimalno koncentracijo vankomicina v serumu na podlagi predpisanega režima odmerjanja; tudi, ko s prilagajanjem odmerjanja že dosežemo terapevtske nivoje vankomicina, nimamo zagotovila, da se bo odmerni režim vseskozi odražal v primernih C_{min} . Zato je pri kritično bolnih boljše, da se minimalna koncentracija vankomicina določa pogostejše, režim odmerjanja pa prilagaja dejanskim C_{min} in stanju bolnika. Pri tovrstnih bolnikih je potrebno skrbno spremljati tudi ledvično funkcijo.

5.2.3. NAČIN ZDRAVLJENJA Z VANKOMICINOM

Usmerjeno zdravljenje z vankomicinom je prejemala dobra polovica bolnikov. Izkušveno zdravljenje je bilo najpogostejše predpisano v enotah intenzivne terapije, kar tudi sovпада z dejstvom, da je vankomicin antibiotik na rezervni listi in se uporablja le v posebnih primerih.

5.2.4. SOČASNI ANTIBIOTIKI

Večina bolnikov je ob zdravljenju z vankomicinom sočasno prejemala še drug antibiotik; vzrok za to je prav tako verjetno večje število bolnikov, zdravljenih v intenzivnih enotah. Kombinacija antibiotikov, ki pokrijejo širok spekter mikroorganizmov, je pri kritično bolnih nujna, še posebej ko gre za izkušveno terapijo. V posameznih primerih so izolirali tudi več povzročiteljev, zato je bilo potrebno sočasno zdravljenje z večimi antibiotiki.

5.2.5. ZAČETNI REŽIM ODMERJANJA VANKOMICINA

Zdravniki so najpogostejše predpisali začetni režim odmerjanja vankomicina 1000mg/12ur. Pri kar polovici bolnikov, ki bi zaradi poslabšanega ledvičnega delovanja pred pričetkom zdravljenja z vankomicinom potrebovali prilagoditev začetnega odmerka, je bil predpisan dnevni odmerek za bolnike z normalno ledvično funkcijo. Pri tem je potrebno opozoriti na interpretacijo serumskega kreatinina pri določevanju začetnega režima odmerjanja vseh učinkovin, ki se pretežno izločajo preko ledvic. Opazili smo, da se večkrat zgodi, da je

serumski kreatinin v referenčnem območju (npr. na zgornji meji) in je zaradi tega predpisan začetni odmerek vankomicina 1000mg/12ur, ledvična funkcija pa je kljub vsemu poslabšana; gre npr. za bolnike, ki so majhni, imajo nizko telesno maso, lahko imajo tudi manjšo mišično maso (npr. zaradi dolgotrajne hospitalizacije) in za te bolnike so morda referenčne vrednosti S-kreatinina nižje kot v splošni populaciji.

5.2.6. C_{min} PO ZAČETNEM REŽIMU ODMERJANJA IN PRILAGAJANJE REŽIMA ODMERJANJA VANKOMICINA

Odvzem krvi za določitev prve C_{min} v stacionarnem stanju je bil pravilno predpisan v dveh tretjinah primerov; pri tretjini bolnikov je bila C_{min} določena še pred nastopom stacionarnega stanja, zato ni bila uporabna za oceno primernosti režima odmerjanja. Pri odmerjanju učinkovin z ozkim terapevtskim indeksom je nujno, da se zavedamo farmakokinetike učinkovine, saj le s tovrstnim znanjem uspešno interpretiramo vrednost učinkovine v krvi.

Opazili smo, da je z začetnim režimom odmerjanja terapevtske koncentracije vankomicina v serumu dosegla manj kot tretjina bolnikov, pri ostalih je bilo potrebno spremeniti odmerni režim. Nekaj manj kot tretjini bolnikov je bilo potrebno dnevni odmerek vankomicina znižati, saj so dosegli previsoke vrednosti C_{min} . Izmed teh bolnikov je bila več kot polovica takšnih, ki so kljub akutnem poslabšanju ledvic prejeli začetni odmerek enak tistemu pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. V prihodnje bi se torej lahko izognili povišanim C_{min} po uvedbi zdravljenja z vankomicinom, morali bi pa poudariti pomen predpisovanja začetnega režima odmerjanja na podlagi ledvičnega delovanja.

Dobri tretjini bolnikov je bilo potrebno dnevni odmerek vankomicina povišati. Zaradi povečane pojavnosti rezistence je nujno, da bolnikove C_{min} čim prej dosežejo terapevtsko območje, da se pa izboljša še prehod vankomicina v okuženo tkivo, se za zapletene okužbe cilja celo na zgornji interval terapevtskega območja. Med raziskavo smo se naučili, da je v nekaterih primerih potrebno aplicirati zelo visok dnevni odmerek vankomicina (tudi 6 g/dan), da dosežemo ciljne vrednosti C_{min} . Pri bolnikih, ki so prejeli višje dnevne odmerke (4 g ali celo 6 g/dan), nismo opazili poslabšanega delovanja ledvic.

5.2.7. USPEŠNOST PRILAGAJANJA ODMERJANJA

Pri bolnikih, kjer smo s pomočjo KINETIDEX®-a predlagali spremembo odmernega režima in so naše priporočilo tudi upoštevali, bolniki pa so po spremembi v odmerjanju imeli vsaj še eno določeno C_{min} (takšnih bolnikov je bilo 15), je več kot 90% (14/15) po prilagoditvi odmerne sheme doseglo želene nivoje vankomicin v serumu. Le v enem primeru so bile C_{min} kljub znižanju celokupnega dnevnega odmerka nad terapevtskimi vrednostmi, saj se je ledvična funkcija zelo hitro slabšala. V tem primeru bi bilo po našem mnenju v prihodnje nujno že takoj, ko smo zaznali pojav akutne ledvične odpovedi, zdravljenje z vankomicinom (in v tem primeru tudi gentamicinom) prekiniti.

Če gledamo na populacijo bolnikov, ki smo ji imeli na voljo prilagoditi režim odmerjanja in so zdravniki, ko je bilo potrebno odmerek prilagoditi, naša priporočila upoštevali, ter smo ob koncu zdravljenja imeli na voljo vse potrebne podatke (vključno z C_{min} , določeno po prilagoditvi odmernega režima) (to je skupno 23 bolnikov), je bilo zdravljenje z vankomicinom dobro vodeno pri 22 bolnikih (več kot 95%). Ob koncu lahko rečemo, da je KINETIDEX® uspešno napovedal režim odmerjanja, ki naj bi vodil do terapevtskih nivojev vankomicina v serumu. Izjemo dobro je opisal farmakokinetiko vankomicina v primerih, ko je bila ledvična funkcija pri bolniku konstantna vseskozi zdravljenja z vankomicinom. Program je uporaben tudi v primeru, ko se tekom zdravljenja pri bolniku spremeni ledvična funkcija in je potrebno odmerek primerno prilagoditi. Težave smo imeli le pri enem primeru, kjer se je razvila huda akutna ledvična odpoved in v tem primeru niti KINETIDEX®-u ni uspelo napovedati režima odmerjanja, ki bi zagotovil optimalne C_{min} . Menimo, da je v tovrstnih primerih hude akutne ledvične odpovedi nujno ukiniti zdravljenje z vankomicinom (in sočasnimi učinkovinami, ki lahko povzročajo nefrotoksičnost) in poiskati ustrezno nadomestno terapijo.

5.2.8. DELOVANJE LEDVIC

Od 30 bolnikov, ki smo jih vključili v raziskavo, smo tekom zdravljenja z vankomicinom opazili, da se je akutna ledvična odpoved razvila le v enem primeru, kjer pa je bil sočasno z vankomicinom predpisan tudi aminoglikozid. Pri ostalih 29 bolnikih je bila ledvična funkcija tekom terapije konstantna, v štirih primerih, kjer so imeli bolniki poslabšano ledvično delovanje že pred zdravljenjem z vankomicinom, pa smo celo opazili izboljšanje ledvične funkcije. Pri posameznih primerih smo sicer opazili prehoden porast S-kreatinina,

a se je ledvična funkcija pri vseh primerih v zelo kratkem času vrnila vsaj na začetno raven.

Povzamemo lahko, da je možno znižati pojav nefrotoksičnosti vankomicina na najnižjo možno mero. Moramo pa spremljati koncentracije vankomicina in S-kreatinina (tudi drugih nefrotoksičnih učinkovin - aminoglikozidi), po potrebi prilagoditi odmerjanje nefrotoksičnih učinkovin in zdravljenje prekiniti, če pride do hude akutne ledvične odpovedi, saj je nefrotoksičnost, ki jo povzroča vankomicin, običajno reverzibilna.

5.3. POSPLOŠITVE

Namen našega dela je bil predvsem opredeliti uporabnost KINETIDEX®-a kot pomoč pri prilagajanju odmerjanja vankomicina. Dokazali smo, da je program izjemno uporaben pri prilagajanju režima odmerjanja za specifičnega bolnika, pri tem pa je pomembno tudi, da uporabnik programa primerno interpretira KINETIDEX®-ovo priporočilo in ga, če je to potrebno, prilagodi v takšno obliko, ki bo najboljše sprejemljiva za celotno medicinsko osebje, še posebej pa za bolnika.

Dokazali smo tudi farmacevtov prispevek k optimalnem zdravljenju pacienta z vankomicinom. Ni pomembno, ali zdravniki na oddelku dosledno sledijo našim predlogom, pomembno je, da bolnik v krvi doseže terapevtske nivoje vankomicina. Farmacevti lahko s svojim predlogom zdravniku pomagajo predpisati režim odmerjanja, ki se bo odražal v ciljnih C_{min} , zdravniki pa so tisti, ki lahko priporočilo tudi prilagodi bolnikovemu stanju.

Hkrati smo želeli vzbuditi večjo pozornost za spremljanje ledvične funkcije med zdravljenjem z vankomicinom, želeli smo tudi, da bi se zdravniki hitreje odzvali na tiste C_{min} , ki niso v terapevtskem območju. V primeru, da pri bolniku zaznamo minimalno koncentracijo vankomicina v serumu, ki ni v zelenem območju, in glede na to ne prilagodimo odmerjanja, rezultat določitve vankomicina nima pomena, le stroški zdravljenja so povišani.

Poudariti moramo tudi dejstvo, da smo raziskavo izvedli sočasno s sprejetjem novega načina spremljanja koncentracij vankomicina v serumu, torej ravno v obdobju, ko se je določanje koncentracij vankomicina spremenilo iz C_{max} na C_{min} . Dokler protokol ni bil

uradno sprejet, so bile v laboratorijskih izvidih in v interni podatkovni bazi o bolnikih Medis referenčne vrednosti za vankomicin še stare, torej za $C_{\max}$ med 30 – 40 mg/L, kar je velikokrat begalo zdravnike, ki so že določali $C_{\min}$. Sedaj, ko je od sprejetja novega načina preteklo že nekaj časa, dvomov glede referenčnega območja več ni in je zato tudi zdravljenje z vankomicinom boljše vodeno.

Sodelovanje kliničnih farmacevtov Centralne lekarne in zdravnikov na oddelkih se je odražalo v optimalnem zdravljenju bolnikov. Glavna težava pri tem je, da velikokrat zdravniki na oddelkih izvedo rezultate določitve vankomicina prej kot jih imamo na voljo v Centralni lekarni, zato je občasno motena komunikacija med farmacevti, zdravniki in medicinskimi sestrami. Prav tako farmacevti pogosto nimajo neposrednega stika z bolniki, zato je velikokrat težko priporočati režim odmerjanja, ki bi bil optimalen za specifičnega pacienta, saj nimamo na voljo vseh podatkov o splošnem stanju tega bolnika. Zaenkrat lahko na podlagi bolnikovih podatkov o spolu, starosti, telesni masi, telesni višini ter vrednosti serumskega kreatinina in $C_{\min}$ s pomočjo KINETIDEX®-a predlagamo odmerni režim vankomicina, zdravniki pa so tisti, ki lahko priporočilo prilagodijo specifičnemu bolniku glede na njegovo splošno stanje (sočasne nefrotoksične učinkovine, srčno popuščanje, edemi, ascites, hidracija, pokretnost, ledvična odpoved ali zdravljenje z nadomestno ledvično terapijo...). Tako lahko s skupnimi močmi odmerjamo vankomicin na način, ki se bo odražal v optimalnih serumskih koncentracijah vankomicina.

Izredno pomembno je pri zdravljenju z vankomicinom zagotoviti, da se vzorec krvi za določanje $C_{\min}$ odvzame ob pravem času, torej 30 min pred (ali tik pred) aplikacijo novega odmerka v stacionarnem stanju. Pri tem je potrebno informacije o pravilnem odvzemu krvi in dajanju vankomicina podati tudi medicinskim sestram. Edino s sodelovanjem vsega medicinskega osebja je zdravljenje z vankomicinom lahko dobro vodeno.

Zavedati se je potrebno tudi, da Oddelek za laboratorijsko diagnostiko UKC Maribor določitve vankomicina v krvi izvaja le v dopoldanskem delovnem času, zato je najbolje svetovati, da se odvzem krvi opravi pred jutranjim odmerkom. V primeru, da se vzorec odvzame pred večernim odmerkom vankomicina, je potrebno primerno shraniti epruvetko s krvjo.

S sodelovanjem zdravnikov, kliničnih farmacevtov, medicinskih sester in Oddelka za laboratorijsko diagnostiko smo optimizirali odmerjanje vankomicina v UKC Maribor in na tak način pokazali pomen sodelovanja strokovnjakov različnih medicinskih vej za dobrobit bolnika. V raziskavi se je farmakokinetični računalniški program KINETIDEX® izkazal kot odličen pripomoček pri prilagajanju režima odmerjanja vankomicina. Povzamemo lahko, da lahko zaposleni UKC Maribora brez pomislekov uporabljajo KINETIDEX® pri prilagajanju režima odmerjanja vankomicina.

S pomočjo rezultatov diplomske naloge smo izdelali tudi splošni operativni postopek (SOP) spremljanja zdravljenja vankomicina za klinične farmacevte UKC Maribor, ki je dodan v prilogi (Priloga I).

6. SKLEP

1. Začetni režim odmerjanja vankomicina je potrebno predpisati na podlagi ledvične funkcije.
2. Zaradi morebitne nefrotoksičnosti vankomicina in zmanjšanja možnosti za razvoj rezistence mikroorganizmov je potrebno spremljati serumske koncentracije, rezultat določitve pa nam poda tudi oceno učinkovitosti zdravljenja.
3. Po zadnjih priporočilih so ciljne $C_{\min} = 10 - 20$ mg/L, pri zapletenih okužbah so želene vrednosti na zgornjem intervalu, t.j. med 15 – 20 mg/L. Vzorec krvi se odvzame 30 minut pred (še bolje tik pred) naslednjim odmerkom. $C_{\min}$ se prvič določi, ko se v organizmu vzpostavi stacionarno stanje, t.j. tik pred 4. ali 5. odmerkom (kateri je jutranji). Odvzem krvi za naslednje določitve sledi protokolu: če je $C_{\min}$ v terapevtskem območju, se ponovno določi po 3 dneh, in če je ta spet v zelenih nivojih, se odvzem krvi ponovi čez 1 teden in nato enkrat tedensko. Po vsaki spremembi v režimu odmerjanja je potrebno ponoviti določitev $C_{\min}$.
4. Glede na določeno vrednost $C_{\min}$, bolnikove demografske podatke in predhodni odmerni režim predlagamo novo odmerno shemo (če je to potrebno), pri tem si pomagamo z računalniškim programom KINETIDEX®.
5. Pozorni moramo biti na delovanje ledvic, zato moramo spremljati serumske koncentracije kreatinina. Posebej pozorni moramo biti na ledvično funkcijo pri bolnikih, ki ob vankomicinu prejemajo še kakšno drugo učinkovino z nefrotoksičnim potencialom, npr.: aminoglikozid. Opozoriti je potrebno na spremljanje koncentracij aminoglikozida.
6. Ob spremembi ledvične funkcije je potrebno ponovno določiti minimalno koncentracijo vankomicina v serumu in po potrebi prilagoditi odmerjanje. V primeru, da se ledvična funkcija kljub znižanju dnevnega odmerka vankomicina hitro slabša, je potrebno zdravljenje z vankomicinom (in/ali drugimi nefrotoksičnimi učinkovinami) ukiniti.

7. LITERATURA

1. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J, Moellering R, Craig W, Billeter M, Dalovisio J and Levine D. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66:82-98.
2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Edicin – pridobljeno iz internetne strani www.zdravila.net, dne 15.10.2010.
3. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995 Feb;16(2):105-13.
4. Bauer LA: Applied clinical pharmacokinetics. McGraw-Hill, Washington 2001: 181-261.
5. Winter ME: Basic Clinical Pharmacokinetics, Lippincott Williams & Wilkins, San Francisco, 4th Ed., 2004: 451-476
6. DeRyke CA, Alexander DP. Optimizing Vancomycin Dosing Through Pharmacodynamic Assessment Targeting Area Under the Concentration-Time Curve/Minimum Inhibitory Concentration. *Hospital Pharmacy*, September 2009 ; 44(9): 751-65.
7. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med.* 2006 Oct 23;166(19): 2138-44.
8. Novosti v dokumentu CLSI 2009: <http://www.imi.si/dokumenti/Sekcija2009/01.pdf> (pridobljeno dne: 25.11.2010)
9. MIC distribution of species for different antimicrobials: <http://217.70.33.99/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Micdif=mic&NumberIndex=50&Antib=38&Specium=-1> (pridobljeno dne: 25.11.2010)
10. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(13):925-42.
11. Malloy KM, Davis GA. Summary of ASHP/IDSA/SIDP Vancomycin Monitoring Recommendations: A Focus on Osteomyelitis. *Orthopedics* July 2009;32(7):499.
12. Petrosillo N, Drapeau CM, Agrafiotis M, Falagas ME. Some current issues in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of antimicrobials in intensive care. *Minerva Anesthesiol.* 2010 Jul;76(7):509-24.

13. Giuliano C, Haase KK, Hall R. Use of vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic properties in the treatment of MRSA infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 Jan; 8(1):95-106.
14. Lepe JA, Gil-Navarro MV, Santos-Rubio MD, Bautista J, Aznar J. Evaluation of pharmacodynamic target attainment with vancomycin treatment of bacteremia due to *Staphylococcus aureus* methicillin resistant. *Rev Esp Quimioter.* 2010 Mar;23(1):43-7.
15. Begg EJ, Barclay ml, Kirkpatric MJ. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *Br J Clin. Pharmacol.* 1999 Jan;47(1):23-30.
16. James CW, Gurk-Turner C. Recommendations for monitoring serum vancomycin concentrations. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2001, April;14(2):189-190.
17. Murphy JE, Gillespie DE, Bateman CV. Predictability of Vancomycin Trough Concentrations Using Seven Approaches for Estimating Pharmacokinetic Parameters. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2006;63(23):2365-2370.
18. Cantú TG, Yamanaka-Yuen NA, Lietman PS: Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. *Clin Infect Dis.* 1994 Apr;18(4):533-43.
19. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL: Relationship between Initial Vancomycin Concentration-Time Profile and Nephrotoxicity among Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis.* 2009 Aug 15;49(4):507-14.
20. Lodise TP, Lomaestro B, Graves J and Drusano GL. Larger Vancomycin Doses (at Least Four Grams per Day) Are Associated with an Increased Incidence of Nephrotoxicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, April 2008; 52(4): 1330-1336.
21. Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD, Hall RG. Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? *Am J Med.* 2010 Feb;123(2):182.e1-7.
22. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1990; 25(4): 679-687.
23. Goetz MB, Sayers J. Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination. *J Antimicrob Chemother.* 1993 Aug;32(2):325-34.
24. Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Feb;53(2):483-6.
25. Patanwala AE, Norris CJ, Nix DE, Kopp BJ, Erstad BL. Vancomycin dosing for pneumonia in critically ill trauma patients. *J Trauma.* 2009 Oct;67(4):802-4.

26. Stein GE, Wells EM. The importance of tissue penetration in achieving successful antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia and complicated skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and linezolid. *Curr Med Res Opin.* 2010 Mar;26(3):571-88.
27. Dellinger RP et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1):296-327.
28. GIESSEL BE et al. Management of Bacterial Endocarditis. *American Family Physician Journal*, 2000 march 15; 1739.
29. Baddour LM et al. Infective Endocarditis. *Journal of american heart association* 2005;111:394-434.
30. Hasper D, Schefold JC and Baumgart DC. Management of Severe Abdominal Infections. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery* 2009; 4(1):57-65.
31. Solomkin JS et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:133–64.
32. Raza MW, Shad A, Pedler SJ, Karamat KA. Penetration and activity of antibiotics in brain abscess. *J Coll Physicians Surg Pak* Mar 2005;15(3):165-7.
33. Naesens R, Ronsyn, Druwe P, Denis O, Ieven M, Jeurissen A. Central nervous system invasion by community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Medical Microbiology* 2009;58: 1247–1251.
34. Mavsar-Najdenov B, Koder B, Grabnar I, Mrhar A. Analiza učinkovitosti in varnosti zdravljenja z vankomicinom. *Zdrav Vestn* 2007; 76: 695–700.
35. Navodila za uporabo računalniškega programa Kinetidex
36. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984 April; 25(4): 433-437.
37. <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-notifications/attachment.php?id=1439> (pridobljeno dne: 14. maj 2010)
38. Healy DP, Polk DE, Garson ML, Rock DT, Comstock TJ. Comparison of Steady-State Pharmacokinetics of Two Dosage Regimens of Vancomycin in Normal Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987 March; 31(3): 393-397.
39. Houlihan HH, Mercier RC, Rybak MJ. Pharmacodynamics of vancomycin alone and in combination with gentamicin at various dosing intervals against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected fibrin-platelet clots in an in vitro infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 November; 41(11): 2497–2501.

40. Cohen E, Dadashev A, Drucker M, Samra Z, Rubinstein E, Garty M. Once-daily versus twice-daily intravenous administration of vancomycin for infections in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother.* 2002 Jan;49(1):155-60.

8. PRILOGE

8.1. PRILOGA I: SOP zdravljenja z vankomicinom za klinične farmacevte UKC

Maribor



Centralna lekarna

November, 2010

SOP

SPREMLJANJA ZDRAVLJENJA Z VANKOMICINOM ZA KLINIČNE FARMACEVTE UKC MARIBOR

1. NAMEN

1. Spremljanje predpisovanja vankomicina.
2. Doseganje terapevtskega območja vankomicina z namenom zmanjšanja pojava rezistence, neželenih učinkov ter povečanja klinične in mikrobiološke učinkovitosti.
3. Spremljanje ledvičnega delovanja in ob pojavu morebitne nefrotoksičnosti hitro ukrepanje.

2. PRIPOMOČKI ZA DELO

1. Izpolnjena naročilnica za rezervni antibiotik.
2. Podatki o bolniku: spol, starost, telesna masa, telesna višina, koncentracija serumskega kreatinina, režim odmerjanja vankomicina, točen začetek zdravljenja z vankomicinom, določitve minimalnih koncentracij vankomicina, vse spremembe v režimu odmerjanja.
3. Interna podatkovna baza Medis.
4. Računalniški program KINETIDEX®.
5. Algoritem za spremljanje koncentracij vankomicina v serumu.

3. POSTOPEK

1. Zdravnik predpiše začetni režim odmerjanja vankomicina in izpolni naročilnico za rezervni antibiotik. Farmacevt v Centralni lekarni na podlagi naročilnice izda primerno količino vial z vankomicinom za specifičnega bolnika na oddelek. Izdanemu zdravilu doda algoritem za spremljanje koncentracij vankomicina v krvi.

2. Bolnikove podatke vnese v računalniški program KINETIDEX®. V primeru, da vseh podatkov nima na voljo, pokliče na oddelek in pridobi potrebne podatke.
3. Klinični farmacevt v podatkovni bazi Medis poišče vrednost določitve minimalne koncentracije vankomicina. Želeno območje $C_{\min}$ je med 10 – 20 mg/L, za zdravljenje zapletenih okužb pa med 15 – 20 mg/L.
4. Vrednost določitve $C_{\min}$ vstavi v KINETIDEX® in uporabi funkcijo »Curve-fitting«. Program populacijske farmakokinetične parametre prilagodi specifičnemu bolniku.
5. Bolnike, ki se zdravijo z vankomicinom, beleži v Excelovi tabeli, naročilnice pa shranjuje v posebni mapi, ločeno od naročilnic za druge rezervne antibiotike.
6. Klinični farmacevt spremlja vse bolnikove določitve koncentracij vankomicina. Pozanima se, kako so pri bolniku spreminjali režim odmerjanja, vse podatke pa vnese v KINETIDEX®. Po potrebi glede na določene $C_{\min}$ predlaga nov režim odmerjanja (opisano v intervencijah).
7. Pozornost posveti tudi vrednostim serumskega kreatinina in spremlja delovanje ledvic.
8. Skrbi za to, da poteka spremljanje zdravljenja z vankomicinom po protokolu.

4. INTERVENCIJE

1. V primeru, da je določena $C_{\min}$ POD terapevtskim območjem, klinični farmacevt prilagodi režim odmerjanja, ki ga predlaga KINETIDEX®, na tak način, da je kar najbolj sprejemljiv za bolnika in medicinske sestre. Priporočilo (t.j. izpis iz programa KINETIDEX® z grafično predstavitevjo odvisnosti koncentracije vankomicina od časa) s svojim komentarjem pošlje na oddelek v zaprti kuverti in jo naslovi na lečečega zdravnika in konziliarnega infektologa.
2. V primeru, da je določena $C_{\min}$ NAD terapevtskim območjem, uporabi funkcijo »Graphing - level forecaster«, s katero ugotovi, kako dolgo v bolnikov organizem ne smemo vnesti dodatnega odmerka vankomicina, da bo $C_{\min}$ prešla v terapevtsko območje. Predlaga torej izpustitev odmerka za določen čas, svetuje pa tudi, s kakšnim režimom odmerjanja naj se pri bolniku zdravljenje nadaljuje. Priporočilo (t.j. izpis iz programa KINETIDEX® z grafično predstavitevjo odvisnosti koncentracije vankomicina od časa) pošlje na oddelek v zaprti kuverti, ki jo naslovi na lečečega zdravnika in konziliarnega infektologa.
3. V primeru, da se ledvična funkcija tekom zdravljenja z vankomicinom spremeni, v KINETIDEX® vstavi novo vrednost serumskega kreatinina in priporoča novo

določitev C_{min} . Po potrebi prilagodi odmerjanje ali se glede zdravljenja posvetuje z zdravnikom.

4. Če ugotovi, da spremljanje terapije ne sledi protokolu, pokliče na oddelek in govori z lečečim zdravnikom, konziliarnim infektologom ali medicinsko sestro. Po potrebi na oddelek pošlje algoritem za spremljanje koncentracij vankomicina v krvi.

5. IZVAJALEC

1. ODOBRITEV KOLIČINE REZERVNEGA ANTIBIOTIKA: farmacevt
2. PRIDOBIVANJE IN VNOS PODATKOV V KINETIDEX®: farmacevt
3. VNOS PODATKOV V EXCELOVO TABELO: farmacevt
4. INTERVENCIJE: specialist ali specializant klinične farmacije

6. KONTROLA IN NADZOR

Kontrolo in nadzor izvaja specialist klinične farmacije.

7. DOKUMENTACIJA

1. Naročilnica za rezervni antibiotik
2. Izpis poročila iz programa KINETIDEX® (z grafično predstavitev koncentracije vankomicina v odvisnosti od časa) s priporočilom o spremenjenem režimu odmerjanja
3. Baza podatkov o bolnikih, ki prejemajo vankomicin, v programu Excel

8. LITERATURA

1. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis. 2009 Aug 1;49(3):325-7.
2. Ostala primerna literatura, iz katere farmacevt črpa podatke, ki jih potrebuje (članki, knjige, zborniki).

9. IZOBRAŽEVANJE

Zdravljenje z vankomicinom je najbolje vodeno v primerih, ko sodeluje vso medicinsko osebje. Zdravniki, farmacevti in medicinske sestre bi potrebovali skupno izobraževanje na temo farmakokinetike in farmakodinamike vankomicina. Poudariti bi morali predvsem:

1. predpisovanje primerne odvzema krvi za določitev prve minimalne koncentracije vankomicina v serumu. Prva $C_{\min}$ naj se določi v stacionarnem stanju;
2. pravilen odvzem krvi za določitev $C_{\min}$ (primerna epruveta, čas odvzema krvi, morebitno shranjevanje vzorca krvi, transport vzorca do Centralnega laboratorija);
3. terapevtsko območje $C_{\min}$ za zdravljenje nezapletenih in zapletenih okužb;
4. pomen doseganja terapevtskega območja z namenom izboljšanja klinične učinkovitosti vankomicina ter zmanjšanja pojava toksičnih neželenih učinkov in rezistence na vankomicin;
5. pomen indeksa učinkovitosti vankomicina pri predpisovanju režima odmerjanja;
6. morebitna nefrotoksičnost in ototoksičnost, predvsem ob sočasnem zdravljenju z drugimi učinkovinami, ki lahko povzročajo nefrotoksičnost ali ototoksičnost;
7. spremljanje $C_{\min}$ po protokolu.

10. PRILOGE

1. Algoritem spremljanja koncentracij vankomicina v serumu
2. Primer izpisa (poročila) iz programa KINETIDEX®

ALGORITEM ZA SPREMLJANJE KONCENTRACIJ VANKOMICINA

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

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

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

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

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

$C(V_0) = 10 - 20 \text{ mg/L}$

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

Če izmerjena koncentracija
 $C(V_0)$ NI v območju 10– 20 mg/L

Za prilagoditev režima odmerjanja se posvetujte z infektologom na tel.št: 26-57 ali 26-65.
Informacijsko podporo nudi lekarna – klinični farmacevt na št. 29-64 ali 27-91.

Algoritem NE VELJA za kirurško profilakso in NE VELJA za otroke!
Pogostejše kontrole niso smiselne.
Najvišje koncentracije (**peak = po aplikaciji = $C(V_p)$**) niso pomembne.

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

Patient: **Priimek, Ime**
 MRN:
 Drug: Vancomycin \ IV-Injection/Infusion

Physician: Oddelek
 Facility: UKC Maribor
 Service: Centralna lekarna
 Room:

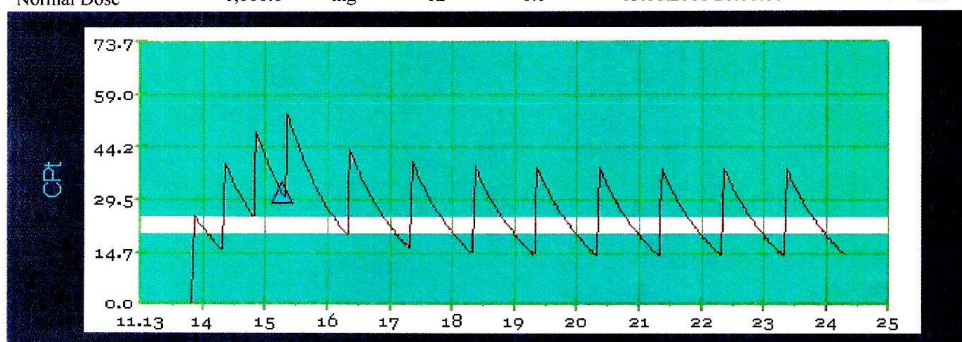
Demographics

Gender: Female
 DOB: 15.11.1938
 Serum Creatinine: 95,0 $\mu\text{mol/L}$
 Calculated CrCl: 36,5 mL/min

Height: 150,0 cm.
 Actual Weight: 50,0 kg
 Ideal Weight: 48,1 kg
 Dosing Weight: 50,0 kg

Dosage Regimen History

	Dose	Units	Interval	Inf. Time	Start Time	# Doses	Peak	Trough	Average
Normal Dose	1,000.0	mg	12	1.0	13.11.2010 20:00:00	4	61.0	37.6	49.2

**Serum Drug Levels**

	Time Performed	Level
Curve Fit	15.11.2010 7:30:00	31,5

Kinetic Parameters

	Population	Curve Fit	User-Defined	
t1	20,0	15,7	0,0	hr
Ke	0,035	0,044	0,000	1/hr
VD	0,60	0,78	0,00	L/kg
F	1,0	1,0	0,0	%
S	1,0	1,0	0,0	%

Dosage Regimen Recommendation

	Dose	Units	Interval	Inf. Time	Start Time	# Doses	Peak	Trough	Average
Hold Dosing	0.0	mg	12	0.0	15.11.2010 20:00:00	1			
Normal Dose	1,000.0	mg	24	1.0	16.11.2010 8:00:00	3	38.4	13.9	26.2

Notes: 15.11.2010: Pacientka ima previsoke vrednosti vankomicina v krvi, zato priporočamo izpustitev današnjega večernega odmerka (15.11.2010) in nadaljevanje terapije jutri, 16.11.2010 zjutraj z odmerkom 1000mg/24ur.

Signed: _____ Date: _____ Contact: _____

15. november 2010 8:54:14

8.2. PRILOGA II: Odmerjanje vankomicina pri bolnikih na nadomestnem ledvičnem zdravljenju

OKVIRNA PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE VANKOMICINA PRI PACIENTIH NA NADOMESTNEM LEDVIČNEM ZDRAVLJENJU

Bolniki, ki se zaradi kronične ali akutne ledvične odpovedi zdravijo z eno izmed oblik nadomestne ledvične terapije, velikokrat potrebujejo antibiotično zdravljenje. Ker je farmakokinetika antibiotikov v tem primeru lahko spremenjena, je potrebno odmerjanje nekaterih protimikrobnih učinkovin prilagoditi.

Režim odmerjanja vankomicina se razlikuje glede na vrsto nadomestnega ledvičnega zdravljenja, ki ga pacient prejema.

1. HEMODIALIZA

Je najbolj razširjena metoda nadomestne ledvične terapije. Običajno se uporablja kot nadomestno ledvično zdravljenje pri pacientih s kronično odpovedjo ledvic, lahko pa tudi za odstranjevanje toksičnih metabolitov pri akutni odpovedi ledvic ali za odstranjevanje določenih toksinov ob zastrupitvah. Cilj terapije je odstraniti toksične metabolite (oz. toksine), uravnati serumske elektrolite na želene vrednosti ter odstraniti odvečno tekočino. Hitrost dializnega pretoka je med 300 – 450 mL/min, zato so pogostejša nihanja v krvnem tlaku, manj stabilen je tudi intrakranialni tlak (1).

Kri teče v dializator. Toplenci prehajajo skozi polprepustno membrano zaradi razlike v koncentraciji med krvjo in dializno raztopino ter zaradi hidrostatskega pritiska; da je učinkovitost dialize kar največja, tečeta kri in dializna raztopina v nasprotni smeri. Ultrafiltracija povzroči odstranitev odvečne tekočine, skupaj z vodo pa se po tem principu lahko odstranijo tudi toplenci z majhno velikostjo. Difuzija je odgovorna za odstranitev sečnine in odvečnih elektrolitov. Vzpostavitev želene koncentracije elektrolitov lahko nadzorujemo z izbiro koncentracije elektrolitov v dializni tekočini. Prečiščena kri se vrne v pacientov krvi obtok, dializna raztopina pa se zavrže (1).

Za izvedbo hemodialize potrebujemo primeren dostop v krvni obtok. Poznamo tri tipe dializnega dostopa: arteriovenska fistula (AVF; je najbolj zaželena, gre za kirurško vzpostavitev anastomoze med arterijo in veno), arteriovenski vstavek (manj idealen, je alternativa arteriovenski fistuli, če pacient nima primerno močnega žilja) in kateter (najmanj zaželen, običajno vstavljen pri pacientih, ki še nimajo AVF) (1).

1.1. INTERMITENTNA HEMODIALIZA (IHD) - izvaja se 3x tedensko, običajno vsaka hemodializa traja 3-4 ure (1).

PRIPOROČILA:

- začetni odmerek: 1000mg, apliciran v zadnji uri hemodialize (1, 2, 3, 4) (oz. glede na telesno maso, a največ 1500mg, apliciranih v zadnjih 90 min hemodialize (5))
- vzdrževalni odmerek: 500mg, apliciran po končani hemodializi (1, 4, 6, 7) (lahko tudi v zadnji uri hemodialize (2, 5, 8, 9))

- potrebno je spremljati minimalno koncentracijo vankomicina v krvi, prvič se določi pred 4. hemodializo. Ciljno območje $C_{\min}$ koncentracij je med 10 – 20* mg/L, za zdravljenje zahtevnejših infekcij (osteomielitis, endokarditis, pljučnica, meningitis, sepsa) ciljamo na območje med 15 - 20 mg/L. Odmerek vankomicina prilagodimo dejanski $C_{\min}$ v serumu; običajno je potrebno aplicirati med 500 – 1000mg vankomicina po vsaki IHD. Običajno apliciramo odmerek, ko $C_{\min}$ pred dializo pade pod 15 mg/L (1).

V člankih se velikokrat pojavljajo še:

- začetni odmerek: 15 – 20 mg/kg (6, 10, 11, 12) (tudi do 25mg/kg (8) oz. 30mg/kg (7))
- vzdrževalni odmerek: med 500 – 1000mg (oz. 7mg/kg (12)), potrebno je prilagajanje vzdrževalnega odmerka glede na določeno $C_{\min}$ (3, 10, 12)

1.2. KRATKOTRAJNA DNEVNA HEMODIALIZA (SDHD »short daily hemodialysis«)

Izvaja se pogosteje, 6x tedensko, a vsaka traja krajši čas, kumulativni tedenski odmerek dialize je enak kot v primeru intermitentne hemodialize (1).

PRIPOROČILA:

- začetni odmerek: 20mg/kg
- vzdrževalni odmerek: 10mg/kg po koncu vsake druge SDHD (13).

**Vpliv metabolitov na določanje koncentracije vankomicina*

Pri ledvični odpovedi se v plazmi prekomerno nabirajo tudi metaboliti vankomicina. Ker je vankomicin pri teh bolnikih dalj časa v organizmu, se pod vplivom telesne temperature večja količina pretvori do kristaliničnega degradacijskega produkta. Ta produkt je strukturno zelo podoben samemu vankomicinu in ga zato najobširneje uporabljena tehnika določanja vankomicina v serumu pFPIA Abbott TDx zazna kot vankomicin. Tako pride do lažno povišanih določenih koncentracij vankomicina (za 10 – 40%), zato nekateri strokovnjaki svetujejo, da je za pacienta na hemodializi bolje, če se cilja na nekoliko višji interval $C_{\min}$, med 15 – 25 mg/L (11, 14). Še bolje bi bilo, če bi za določanje koncentracije vankomicina v serumu uporabljali metodo, ki tovrstne metabolite loči od vankomicina, npr: mPPIA Abbott AxSYM (14).

Vpliv membran v dializatorju

Membrane v dializatorjih se razlikujejo po sestavi, površini, prepustnosti za vodo ter po učinkovitosti odstranjevanja sečnine in molekul z višjo molekulsko maso. Delimo jih na t.i. »low-flux«, ki so se uporabljale predvsem v preteklosti. Te membrane imajo manjše pore in nižji koeficient ultrafiltracije. Odstranjujejo snovi z velikostjo do 500Da. Sem spadajo membrane: kuprofan, celulozni acetat in Fresenius (polisulfon z majhnimi porami) F8. Danes se pogosteje uporabljajo »high-flux« membrane. Te imajo večje pore, odstranjujejo delce manjše od 5000Da. Sem sodijo: polimetilmetakrilat, sulfoniran poliakrilonitril, celulozni triacetat, celulozni diacetat, polisulfon (Fresenius, vsi tipi razen F8; odvisno od proizvodnega procesa) (3, 15). Ker se nekaj vankomicina odstrani pri »high-flux« hemodializi, je lahko tovrstna hemodializa tudi način zdravljenja predoziranja z vankomicinom (16).

Velikost vankomicina je okoli 1500Da, zato se pri dializi z »low-flux« membrano ne odstranjuje signifikantno (3, 17), medtem ko lahko »high-flux« membrane odstranijo med 25 – 50% učinkovine (17) oz. med 30 – 38% učinkovine (2), običajno okrog 17% (15).

Koncentracija po končani hemodializi z »high-flux« membranami torej precej pade, opažen pa je ponovni dvig po 3-6 urah po koncu hemodialize (3, 7, 15). Koncentracija vankomicina porase za približno 21% tiste tik po zaključku hemodialize (7). Vzrok je ponovna vzpostavitev ravnotežnega stanja med prosto učinkovino v plazmi in tisto, vezano na plazemske proteine (med hemodializo se odstranjuje le prosta učinkovina). Nekaj vankomicina se vrne v kri tudi iz perifernih tkiv, a glede na majhen volumen porazdelitve je ta pritok v glavnem zanemarljiv. Zaradi tega je nesmiselno jemati vzorec krvi za določanje C_{max} vrednosti tik po koncu dialize, priporočeno je določanje C_{min} vrednosti, vzorec krvi pa se odvzame tik pred pričetkom hemodialize (3, 15). Porast koncentracije vankomicina po hemodializi ni opažen pri uporabi dializatorja z »low-flux« membranami (15).

2. KONTINUIRANO NADOMESTNO LEDVIČNO ZDRAVLJENJE

Običajno se uporablja pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic. Tovrstno zdravljenje ima nekaj prednosti pred IHD: ker je hitrost dializnega pretoka je med 15 – 40 mL/min, so nihanja v krvnem tlaku manjša, tudi intrakranialni tlak naj bi bil bolj stabilen. Očistek tekočine in topljencev je kumulativno enak kot pri IHD. Glavna težava je, da terapija potek ves čas, zaradi počasnega pretoka krvi skozi dializni aparat je ves čas potrebna antikoagulantna terapija, potreben je stalni nadzor s strani medicinskega osebja. Ni dokazov o podaljšnem preživetju v primerjavi z IHD (1).

Kontinuirana nadomestna ledvična terapija uporablja principe difuzije, konvekcije ali obojega, odvisno od uporabljenih metode. Glede na princip prehajanja snovi skozi dializno membrano delimo kontinuirano nadomestno ledvično zdravljenje na:

- kontinuirano venovensko hemofiltracijo (CVVH) – glavni princip prehoda topljencev skozi membrano je konvekcija. Gre za prehajanje topila (v tem primeru vode) preko dializne membrane zaradi filtracijskega tlaka, skupaj z vodo prehajajo tudi določeni topljenci. Tak princip posnema glomerulno filtracijo. Ker se na ta način odstrani veliko vode iz krvnega obtoka, se mora izgubljena tekočina nadomeščati s t.i. nadomestno raztopino.
- kontinuirano venovensko hemodializo (CVVHD) - topljenci se odstranjujejo iz krvi v t.i. dializno raztopino po principu difuzije preko dializne membrane, ki poteka zaradi razlike v koncentraciji.
- kontinuirano venovensko hemodiafiltracijo (CVVHDF) - ta metoda združuje princip obeh zgoraj naštetih tehnik. V tem primeru potrebujemo tako nadomestno kot dializno raztopino, saj potekata hkrati difuzija in konvekcija (1).

PRIPOROČILA: (10, 18)

CVVH	- začetni odmerek: 15 – 20 mg/kg - vzdrževalni odmerek: 1000mg/48h
CVVHD in CVVHDF	- začetni odmerek: 15-20 mg/kg - vzdrževalni odmerek: 1000mg/24h

Potrebno je spremljanje koncentracije vankomicina v serumu in na podlagi rezultatov prilagoditi odmerjanje (18).

ali: 500 mg 1x dnevno ali vsak drug dan (1).

3. SUSTAINED LOW EFFICIENCY DIALYSIS (SLED)

Združuje prednosti IHD in kontinuirane nadomestne ledvične terapije, saj je pri SLED manj nihanj v krvnem tlaku (kot pri IHD). Uporablja se predvsem pri kritično bolnih v intenzivnih enotah, traja običajno med 10 – 12 urami, hitrost dializnega pretoka pa je podobna pretoku krvi, t.j. 100 – 200 mL/min. Lahko se izvaja ponoči, podnevi pa je bolnik na razpolago zdravnikom za preiskave (1).

Po osmih urah terapije s SLED se odstrani približno 36% vankomicina. **PRIPOROČILO:** Po zaključku SLED se aplicira vsaj 500mg vankomicina (za večino bolnikov). Pomembno je spremljati koncentracijo vankomicina in prilagajati odmerjanje (19).

4. PERITONEALNA DIALIZA

Uporablja se pri pacienti s kronično odpovedjo ledvic, zlasti pri tistih, ki zaradi kakršnih koli razlogov ne prenašajo hemodialize. Membrana, preko katere se odstranjujejo topljenci, je tukaj kar peritoneum v abdomnu. Skozi trajen vstavek se v peritonealno votlino aplicira dializna raztopina. Topljenci, ki so pri ledvični odpovedi nakopičeni v krvi, preko peritonealnih kapilar prehajajo v dializno tekočino in se s principom difuzije odstranijo. Voda se odstrani s principom ultrafiltracije, saj je dializna raztopina hiperosmolarna. Ves čas med vnosom in odstranitvijo dializne raztopine v peritonealno votlino lahko pacient nadaljuje s svojimi dnevnimi aktivnostmi. Po končani dializi se dializna raztopina odstrani pod vplivom težnosti v novo vrečko (1).

Je sicer redkeje uporabljena metoda nadomestne ledvične terapije, a omogoča večjo mobilnost bolnika, saj se lahko zdravi tudi doma. Ugotovljeno je bilo manjše število hospitaliziranih dni pri pacientih, ki so prejeli peritonealno dializo, s tem so tudi celokupni stroški nižji kot pri IHD. Za izvedbo potrebujemo invazivni poseg v peritonealno votlino, kar pa pri vseh pacientih ni mogoče. Odstranjevanje tekočin je manj predvidljivo, nižji pa je tudi očistek sečnine (1).

Poznamo 2 obliki izvedbe peritonealne dialize:

- »continuous ambulatory peritoneal dialysis« (CAPD): pacient si na domu sam menjava vrečke. Običajno se uporablja 2-3 litre peritonealne raztopine, ki se v peritonealni votlini zadržuje med 4 – 8 urami. Izmenjava poteka ves čas, raztopina se menja 4x dnevno, na 6h.
- »continuous cycling peritoneal dialysis« (CCPD): gre za avtomatizirano menjavanje raztopine čez noč, s tremi ali več cikli; raztopina se menja samodejno na 2 uri. Zadnja izmenjana raztopina ostane v peritonealni votlini čez dan in se ponovno izmenja zvečer. Obstaja še ena različica tovrstne peritonealne dialize, kjer se raztopina zadnjega cikla popolnoma odstrani iz peritonealne votline (običajno se uporablja pri pacientih, ki imajo še nekoliko ohranjeno ledvično funkcijo). (1)

PRIPOROČILA:

- Začetni odmerek: 1000mg i.v. infuzija, ki traja vsaj 60 min (10), oz. 15-20 mg/kg (11)
- Vzdrževalni odmerek: 500 - 1000mg na 2-3 dni, odvisno od določene C_{min} (10) oz. 15-20mg/kg 1x tedensko (11).

Za zdravljenje infekcijskega peritonitisa je alternativa intravenski infuziji vankomicina intraperitonealna aplikacija. Odmerek je v tem primeru takšen, da je koncentracija vankomicina v peritonealni tekočini med 15 – 30 mg/L (10) oz. 15 – 30mg/kg intraperitonealno na 5-7 dni - velja za raztopino, ki je v peritonealni votlini najdlje (1, 20). Spremlja se koncentracija vankomicina v serumu, dodaten odmerek se aplicira, ko koncentracija v plazmi pade pod 15 mg/L. Pri intraperitonealnem vnosu se v krvni obtok absorbira približno 50% vankomicina, odstotek pa naraste do 90% pri peritonitisu (20).

LITERATURA

1. Windus D, Henderson KE, De Fer TM: Nephrology subspecialty consult, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Washington, 2008: 151-157, 260-271, 273-285.
2. Ariano RE, Fine A, Sitar DS, Rexrode S, Zelenitsky SA. Adequacy of a Vancomycin Dosing Regimen in Patients Receiving High-Flux Hemodialysis. American journal of kidney disease 2005; 46(4): 681-687.
3. Launay-Vacher W, Izzedine H, Mercadal L, Deray G. Clinical review: Use of vancomycin in haemodialysis patients. Critical Care 2002, 6:313-316.
4. Keller F, Hörstensmeyer C, Looby M, Borner K, Pommer W, Erdmann K, Giehl M. Vancomycin dosing in haemodialysis patients and Bayesian estimate of individual pharmacokinetic parameters. Int J Artif Organs. 1994 Jan;17(1):19-26.
5. Panais R, Hirsch DJ, Dipchand C, Storsley L, Finkle SN. A protocolized approach to vancomycin dosing in conventional hemodialysis. J Nephrol. 2010 Sep-Oct; 23(5): 569-74.
6. Barth RH, DeVincenzo N. Use of vancomycin in high-flux hemodialysis: experience with 130 courses of therapy. Kidney Int. 1996 Sep; 50(3): 929-36.
7. Bravo JJ, Díaz A, Donado E, Tarragó J, Tato F, Romero R, Sánchez-Guisande D, Mardaras J. Behaviour of vancomycin with the new techniques in haemodialysis. Nefrologia 2005; 25(5): 527-34.
8. Vancocin SmPC:
<http://www.vhpharmsci.com/pdtm/Monographs/vancomycin.htm> (pridobljeno 10.10.2010)
9. Zvonar R, Natarajan S, Edwards C, Roth V. Assessment of vancomycin use in chronic haemodialysis patients: room for improvement. Nephrol Dial Transplant. 2008 Nov; 23(11): 3690-5.
10. Vancomycin Drug Information Provided by Lexi-Comp:
<http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/vancomycin.html> (pridobljeno 10.10.2010)
11. Kanjwal MK, Lutfi SA. Accuracy of vancomycin trough levels: An experience at a large university based hospital . The Internet Journal of Family Practice 2007; 5(2).
12. Ruano R, Martín-Reyes G, Muñoz I, Pizarro JL, Gallego C, Moreno MV, Ruiz J, Franquelo R, Ramos B, Fernández J. Monitoring of vancomycin plasma levels in patients undergoing hemodialysis. Farm Hosp. 2005 Nov-Dec;29(6):354-8.

13. Decker BS, Kays MB, Chambers M, Kraus MA, Moe SM, Sowinski KM. Vancomycin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics during Short Daily Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jul 8. [Epub ahead of print]
14. Fitzpatrick F, McGaley T, Rajan L, Crowley R, Turley M, Humphreys H, Smyth E. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in patients receiving haemodialysis: time for a change. *J Clin Pathol*. 2006 June; 59(6): 666–667.
15. <http://prodruginfo.com/Formulary/P&TReviews/VancomycinDialysis.pdf> (pridobljeno: 8.10.2010)
16. Ulinski T, Deschênes G, Bensman A. Large-pore haemodialysis membranes: an efficient tool for rapid removal of vancomycin after accidental overdose. *Nephrol. Dial. Transplant*. July 2005; 20 (7): 1517-1518.
17. Pai AB, Pai MP. Vancomycin Dosing in High Flux Hemodialysis. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2004;61(17): 1812-1816.
18. Trotman RL, Williamson JC, Shoemaker DM, Salzer WL. Antibiotic dosing in critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Infect Dis*. 2005 Oct 15;41(8):1159-66.
19. Golestaneh L, Gofran A, Mokrzycki MH, Chen JL. Removal of vancomycin in sustained low-efficiency dialysis (SLED): a need for better surveillance and dosing. *Clin Nephrol*. 2009 Oct;72(4):286-91.
20. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, Boeschoten E. ISPD guidelines/recommendations, peritoneal dialysis – related infections recommendations: 2005 update. *Peritoneal Dialysis International*; 25, 107–131.

PRILOGA: Povzetek okvirnih priporočil za odmerjanje vankomicina pri nadomestnem ledvičnem zdravljenju

OKVIRNA PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE VANKOMICINA PRI NADOMESTNEM LEDVIČNEM ZDRAVLJENJU

1. HEMODIALIZA

1.1. Intermitentna hemodializa (IHD)

PRIPOROČILA:

- začetni odmerek: 1000mg, apliciran v zadnji uri hemodialize
- vzdrževalni odmerek: 500mg, apliciran po **vsaki** končani hemodializi (lahko tudi v zadnji uri hemodialize)
- pred 4. hemodializo se vzame vzorec krvi za določitev koncentracije vankomicina v krvi. Ciljno območje je med 10 – 20 mg/L (oz. 15-20 mg/L). Odmerek vankomicina prilagodimo določeni koncentraciji; običajno je potrebno aplicirati med 500 – 1000mg, odmerek damo po koncu hemodialize, lahko tudi v zadnji uri hemodialize.
- Ponovno določimo vankomicin v krvi po klinični presoji, a vedno pred pričetkom hemodialize.

1.2. Kratkotrajna dnevna hemodializa (SDHD »short daily hemodialysis«)

PRIPOROČILA:

- začetni odmerek: 1000mg
- vzdrževalni odmerek: 500 mg po koncu **vsake** **druge** SDHD

2. KONTINUIRANO NADOMESTNO LEDVIČNO ZDRAVLJENJE

PRIPOROČILA:

CVVH (continous venovenous hemofiltration)	○ začetni odmerek: 1000mg ○ vzdrževalni odmerek: 1000mg/48h
CVVHD(continous venovenous hemodialysis) in CVVHDF (continous venovenous hemodiafiltration)	○ začetni odmerek: 1000mg ○ vzdrževalni odmerek: 1000mg/24h

3. SUSTAINED LOW EFFICIENCY DIALYSIS (SLED)

PRIPOROČILO:

Po zaključku SLED se aplicira 500mg vankomicina. Pomembno je spremljati koncentracijo vankomicina in prilagajati odmerjanje.

4. PERITONEALNA DIALIZA

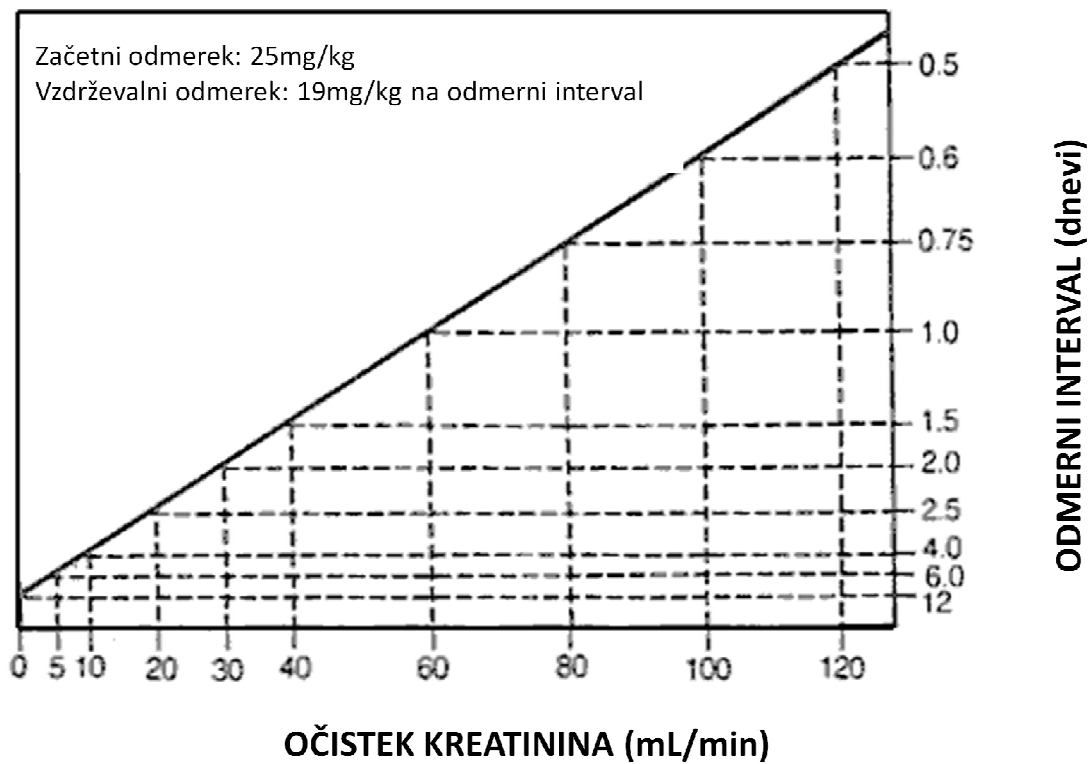
PRIPOROČILA:

- začetni odmerek: 1000mg i.v. infuzija, ki traja vsaj 60 min
- vzdrževalni odmerek: 500 - 1000mg na 2-3 dni, odvisno od določene C_{min}

za intraperitonealni vnos: 15 – 30 mg/kg v dializni raztopini za intraperitonealno aplikacijo (velja za raztopino, ki se v peritonealni raztopini zadržuje najdlje), ponovimo odmerek na 5-7dni, prilagajamo določeni C_{min} .

8.3. PRILOGA III: Matzke-jev nomogram

MATZKE-jev NOMOGRAM



8.4. PRILOGA IV: Farmakokinetične enačbe za vankomicin – različni avtorji

MATZKE

$$CL_{\text{vanco}}(\text{ml/min}) = CL_{\text{kreat}} \times 0,689 + 3,66$$

$$V_d = 0,72 \text{ L/kg, če je } CL_{\text{kreat}} > 60 \text{ ml/min}$$

$$V_d = 0,89 \text{ L/kg, če je } CL_{\text{kreat}} \text{ med } 10 - 60 \text{ ml/min}$$

$$V_d = 0,9 \text{ L/kg, če je } CL_{\text{kreat}} < 10 \text{ ml/min}$$

RODVOLD

$$CL_{\text{vanco}}(\text{ml/min}) = CL_{\text{kreat}} \times 0,79 + 15,7$$

$$V_d = 0,5 \text{ L/kg, če je } CL_{\text{kreat}} > (70 \text{ ml/min})/70 \text{ kg}$$

$$V_d = 0,59 \text{ L/kg, če je } CL_{\text{kreat}} \text{ med } 40 - 70 \text{ ml/min/70 kg}$$

$$V_d = 0,64 \text{ L/kg, če je } CL_{\text{kreat}} \text{ med } 10 - 39 \text{ ml/min/70 kg}$$

BIRT

$$CL_{\text{vanco}}(\text{ml/min}) = CL_{\text{kreat}} \times 0,647 + 13,45$$

$$V_d = 0,54 \text{ l/kg}$$

AMBROSE

$$CL_{\text{vanco}}(\text{ml/min}) = CL_{\text{kreat}}$$

$$V_d(\text{L}) = 0,17 \times \text{starost (leta)} + 0,33 \times \text{dejanska telesna masa (kg)}$$

BURTON

$$CL_{\text{vanco}}(\text{ml/min/kg}) = CL_{\text{kreat}}(\text{mL/min}) \times 0,0075 + 0,04$$

$$V_d = 0,47 \text{ L/kg}$$

BURTON REVISED

$$CL_{\text{vanco}}(\text{L/h}) = CL_{\text{kreat}}(\text{mL/min}) \times 0,048$$

$$V_d = 0,706 \text{ L/kg}$$

BAUER

$$CL_{\text{vanco}}(\text{ml/min/kg}) = CL_{\text{kreat}}(\text{mL/min/kg}) \times 0,695 + 0,05$$

$$V_d = 0,7 \text{ L/kg}$$

MAVSAR-NAJĐENOV B, KODER B, GRABNAR I, MRHAR A.

$$CL_{\text{vanco}}(\text{L/h}) = 0,354 + (4,03 CL_{\text{kreat}}[\text{mL/min}]) / (120[\text{mL/min}])$$

$$V_d = 0,7 \text{ L/kg}$$