

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NINA GRUBAR (roj. FRIC)

## **DIPLOMSKA NALOGA**

Univerzitetni program farmacije

Ljubljana, 2010

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NINA GRUBAR (roj. FRIC)

**OPTIMIZACIJA ZDRAVLJENJA Z  
VANKOMICINOM V SPLOŠNI BOLNIŠNICI NOVO  
MESTO**

**OPTIMIZATION OF VANCOMYCIN TREATMENT  
IN GENERAL HOSPITAL NOVO MESTO**

**DIPLOMSKA NALOGA**

**Ljubljana, 2010**

Diplomsko delo sem opravljala v Splošni bolnišnici Novo mesto, mikrobiološke preiskave pa so opravili v Zavodu za zdravstveno varstvo Novo mesto, Mikrobiološki laboratorij – Oddelek za medicinsko mikrobiologijo.

Zahvaljujem se prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm., Tatjani Remec, dr. med. spec. infektologije in Tanji Tomšič, mag. farm. za pomoč pri izdelavi diplomske naloge. Zahvaljujem se tudi vsem zaposlenim v Splošni bolnišnici Novo mesto, ki so sodelovali pri izdelavi naloge, zlasti Katji Vernig, mag. farm.

Zahvaljujem se svojim staršem za vso podporo in razumevanje tekom študija, Heleni Kuhar – ker me podpira v dobrem in slabem in ne nazadnje svojemu možu Mitji, ki mi stoji ob strani pri vsem, kar nama življenje prinese.

### **Izjava**

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm in somentorstvom Tatjane Remec, dr. med. spec. infektologije.

Ljubljana, december, 2010

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Danijel Kikelj

Član diplomske komisije: izr. prof. dr. Saša Baumgartner

# VSEBINA

1. Povzetek	1
2. Seznam okrajšav	2
3. Uvod	3
3.1. Kaj je vankomicin	3
3.2. Mehanizem delovanja vankomicina	3
3.3. Občutljivost bakterij na vankomicin	5
3.4. Odpornost na vankomicin	5
3.5. Indikacije za uporabo vankomicina	6
3.6. Neželeni učinki vankomicina	7
3.7. Mikrobiološki parametri vankomicina	9
3.8. Vzorci protimikrobnega delovanja vankomicina	10
3.9. Farmakokinetika vankomicina	11
3.10. Začetna določitev režima odmerjanja vankomicina	14
3.11. Spremljanje plazemskih koncentracij in ocena klinične učinkovitosti vankomicina	19
3.12. Sprememba režima odmerjanja vankomicina	21
4. Namen dela	24
5. Materiali in metode	25
5.1. Podatki v retrospektivni in prospektivni raziskavi	25
5.1.1. Vključitveni pogoji raziskav	25
5.1.2. Podatki, pridobljeni na osnovi pregledovanja popisov bolnikov in bolnišničnega programa BIRPIS	25
5.2. Prospektivna raziskava	29
5.2.1. Začetna določitev režima odmerjanja vankomicina	29
5.2.2. Spremljanje plazemskih koncentracij in sprememba režima odmerjanja vankomicina	33
5.3. ustreznost izmerjenih koncentracij vankomicina	36
5.4. Principi sprejemanja odločitev pri prilagajanju odmerjanja vankomicina	37
6. Rezultati in razprava	40
6.1. Osnovne značilnosti vzorca	40

6.2.	Ustreznost izmerjenih koncentracij vankomicina.....	42
6.3.	Ustreznost začetnega režima odmerjanja vankomicina.....	47
6.4.	Principi sprejemanja odločitev pri prilagajanju odmerjanja vankomicina.....	50
6.5.	Ocena delovanja ledvic.....	57
6.6.	Klinični izidi.....	59
7.	Sklep.....	63
8.	Literatura.....	66
9.	Priloga.....	69

# 1. POVZETEK

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje hudih okužb s po Gramu pozitivnimi mikroorganizmi, ki niso občutljivi na druga protimikrobna zdravila in pri bolnikih z znano alergijo na peniciline in cefalosporine. Visoka minimalna plazemska koncentracija vankomicina (nad 10-14  $\mu\text{mol/l}$ ) je povezana z nefrotoksičnostjo, kar se kaže v zmanjšanem obsegu glomerulne filtracije, koncentracija nad 21  $\mu\text{mol/l}$  lahko poškoduje tudi slušne živce. Zaradi tega je nujno stalno spremljanje in nadzorovanje ustrezne plazemske koncentracije vankomicina. Zdravljenje z vankomicinom mora biti skrbno načrtovano tako zaradi možnosti pojava neželenih učinkov kot tudi razvoja odpornosti mikroorganizmov.

Namen diplomskega dela je bil ugotoviti ustreznost zdravljenja z vankomicinom v realnem bolnišničnem okolju in uvesti izboljšave. V retrospektivnem delu raziskave smo preučili dosednji način zdravljenja z vankomicinom v Splošni bolnišnici Novo mesto pri 52 hospitalizacijah, v prospektivnem delu pa smo poskušali optimizirati zdravljenje z vankomicinom pri 16 bolnikih ter ga primerjati z retrospektivnim. Na podlagi literaturnih podatkov smo določili, da mora biti minimalna plazemska koncentracija vankomicina vedno nad 7  $\mu\text{mol/l}$ , pri resnejših okužbah vedno v razponu 10-14  $\mu\text{mol/l}$ . Z uporabo populacijske farmakokinetike vankomicina smo določali začetni režim odmerjanja vankomicina, nato pa z uporabo posamezniku lastnih farmakokinetičnih parametrov prirejali način odmerjanja vankomicina.

V retrospektivni raziskavi smo odkrili nepravilnosti pri pripravi in aplikaciji zdravila ter načinu odvzema vzorca krvi, ki smo jih v prospektivni raziskavi skušali odpraviti.

Računanje začetnega načina odmerjanja s pomočjo farmakokinetike v prospektivni raziskavi ima prednosti pred empiričnim določanjem prvega odmerjanja v retrospektivni raziskavi. Način odmerjanja in prilagajanja odmerjanja vankomicina se je izkazal bolj uspešen v prospektivni raziskavi. V prospektivni raziskavi se je manjšemu deležu bolnikov znatno poslabšalo delovanje ledvic, delež pozitivnih kliničnih izidov pa je bil malo večji. Ugotovili smo, da na klinični izid ne moremo vplivati le z ustreznimi plazemskimi koncentracijami vankomicina, vendar pa je to pomemben dejavnik pri zagotavljanju kliničnega uspeha zdravljenja. Z doslednejšim upoštevanjem navodil prospektivne raziskave lahko v prihodnosti dosežemo še boljše rezultate.

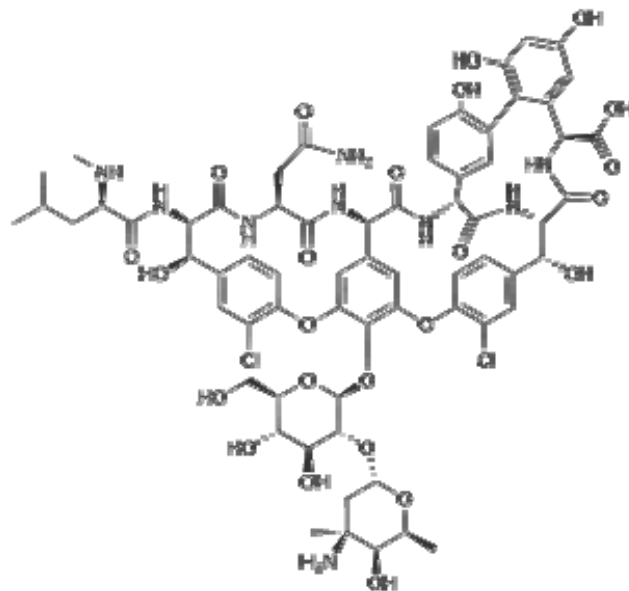
## 2. SEZNAM OKRAJŠAV

MRSA	na meticilin odporni sevi <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	na vankomicin odporni sevi enterokokov
VISA	sevi <i>Staphylococcus aureus</i> , ki so slabše občutljivi na vankomicin
AUC	površina pod koncentracijsko krivuljo
MIK	minimalna inhibitorna koncentracija
MBK	minimalna baktericidna koncentracija
$AUC_{24}/MIK$	razmerje med površino pod koncentracijsko krivuljo v 24 urah in minimalno inhibitorno koncentracijo vankomicina
$t_{1/2}$	razpolovni čas izločanja vankomicina
Cl <sub>cr</sub>	očistek kreatinina
DTM	dejanska telesna masa bolnika
Scr	koncentracija serumskega kreatinina
ITM	idealna telesna masa bolnika
PTM	prilagojena telesna masa bolnika
$V_d$	volumen distribucije vankomicina
Cl <sub>va</sub>	očistek vankomicina
k	konstanta eliminacije vankomicina
$\tau$	odmerni interval
D	odmerek
LD	začetni odmerek
$c_{maxss}$	maksimalna ravnotežna koncentracija vankomicina
$c_{minss}$	minimalna ravnotežna koncentracija vankomicina
$c_{ss}$	ravnotežna koncentracija vankomicina

## 3. UVOD

### 3.1. Kaj je vankomicin

Vankomicin je eden izmed dveh klinično uporabnih glikopeptidnih antibiotikov (Slika 1). Pridobivamo ga s fermentacijo iz *Streptomyces Orientalis*, s čimer nastane zmes sorodnih substanc, v kateri prevladuje vankomicin B. (1, 2). Kemijsko je vankomicin glikozilirani heptapeptid z neobičajnimi aromatskimi aminokislinami, ki so preko arileterskih vezi povezane v rigidni skelet (3). Molska masa vankomicina je 1450g/mol (1).

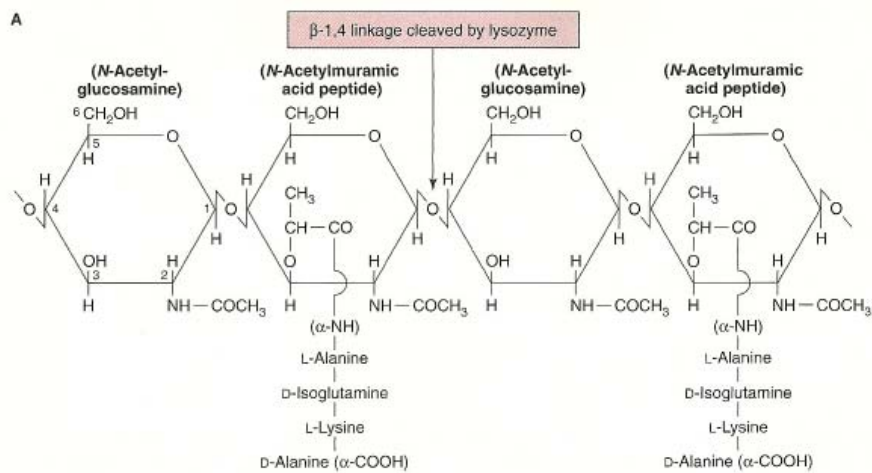


Slika 1: Vankomicin (1)

### 3.2. Mehanizem delovanja vankomicina

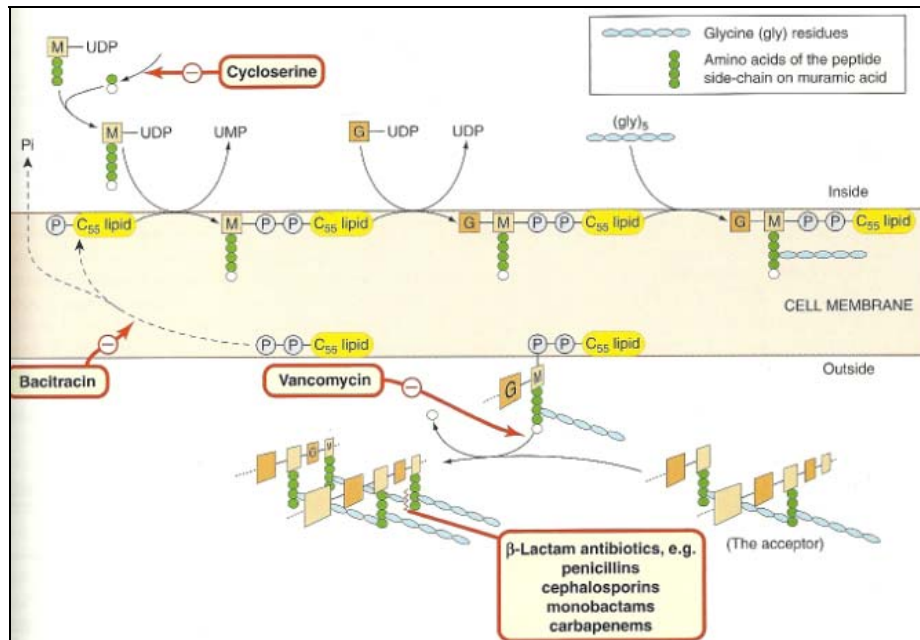
Vankomicin zavira nastajanje celične stene bakterij, ki vsebuje peptidoglikan značilen le za prokariotsko celico. Gram negativne bakterije imajo eno plast peptidoglikana, Gram pozitivne bakterije pa tudi do 40. Peptidoglikan je kompleksni polimer, katerega ogrodje je enako pri vseh bakterijskih vrstah in je sestavljeno iz izmenjujočega N-acetilglukozamina in N-acetilmuraminske kisline (slika 2). Na N-acetilmuraminsko kislino so pritrjene tetrapeptidne stranske verige, ki so med seboj dodatno premrežene s peptidnimi verigami. (4, 2).





Slika 2: Odsek peptidoglikana *Staphylococcus aureus* (2)

Gradniki peptidoglikana nastajajo v bakterijski citoplazmi (Slika 3). Skozi celično membrano do celične stene potujejo hidrofilni disaharid-pentapeptidi skupaj z lipidnim prenašalcem C55, na katerega so vezani s pirofosfatnim mostom. Nato se encimsko vežejo na nastajajoči peptidoglikan, nazadnje poteče transpeptidacija, kjer se odstrani terminalna aminokislina – alanin (4).



Slika 3: Shematični diagram biosinteze peptidoglikana v bakterijski celici in mesta delovanja različnih antibiotikov. G = N-acetilglukozamin, M = N-acetilmuraminska kislina, UDP = uridin difosfat UMP = uridin monofosfat (3)

*Vankomicin* zavira nastajanje celične stene bakterij tako, da se veže na C-konec acetil-D-alanil-D-alaninovih ostankov peptidoglikanovega gradnika UDP-N-

acetilmuramilpentapeptida na zunanji površini citoplazemske membrane (1, 2, 5) s čimer prepreči sprostitvev gradnika iz lipidnega prenašalca C55 (4). Zavira tudi delovanje transpeptidaz in karboksipeptidaz, ki povezujejo priležne verige peptidoglikana s pentaglicinskimi stranskimi verigami. Sledi liza celice, ki je verjetno posledica nenadzorovanega delovanja avtolitičnih encimov. Verjetno zavira tudi nastajanje ribonukleinskih kislin, vendar je ta mehanizem delovanja manj pomemben (5).

### 3.3. Občutljivost bakterij na vankomicin

Vankomicin je ozkospektralni antibiotik. Na številne po Gramu pozitivne bakterije deluje bakteriocidno, na enterokoke pa bakteriohistatično. Baktericidni učinek na enterokoke lahko pri nekaterih sevih dosežemo s kombinacijo vankomicina in aminoglikozidov, ki deluje sinergistično.

Na vankomicin so občutljivi:

- *stafilokoki* (tudi na meticilin odporni sevi *Staphylococcus aureus* - MRSA, *Staphylococcus haemolyticus* in *Staphylococcus epidermidis*)
- *streptokoki* (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* in drugi, neodvisno od občutljivosti na penicilin)
- *enterokoki* (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*)
- *Listeria monocytogenes*
- *Korinebakterije* (*Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium jeikeium*)
- *Bacillis spp.*
- *Clostridium spp.*
- *Propionibacterium acnes*
- *Actinomyces spp.*
- redki sevi *Lactobacillus*
- redki sevi *Rhodococcus equi* (5, 6)

### 3.4. Odpornost na vankomicin

Najpogosteje so na vankomicin odporni sevi enterokokokov (ang. vancomycin resistant enterococci, VRE) *E. faecium*, pa tudi *E. faecalis*. Obstaja več fenotipov rezistence na

vankomicin (vanA, VanB, VanC, VanD), od česar je odvisna stopnja odpornosti ter navzkrižna odpornost na vankomicin in teikoplanin. Geni za odpornost kodirajo različne encime, ki spreminjajo gradnike peptidoglikana, na katere se veže vankomicin. Tako nastane namesto D-Ala-D-Ala konca peptida D-Ala-D-laktat, na katerega se vankomicin ne more vezati. Geni za odpornost se lahko prenašajo s plazmidi ali pa so kromosomsko vezani.

Čedalje pogostejši so tudi sevi Staphylococcus aureus, ki so slabše občutljivi na vankomicin (ang. vancomycin intermediate Staphylococcus aureus, VISA). Mehanizem odpornosti je podoben kot pri enterokokih (2, 4, 5). Odpornost koagulaze negativnih stafilokokov je lahko reverzibilna ali stabilna. Pri VISA je verjetno pomembna zadebeljena celična stena, v kateri se kopiči vankomicin, kar onemogoča njegovo vezavo na prekursorje peptidoglikana (5). Novejše raziskave kažejo na pomembnost *agr lokusa* pri *S. aureus*, saj vpliva na ekspresijo adhezijskih faktorjev, nastanek biofilma, toleranco na vankomicin in virulenco. *Do pojava VISA lahko pride, ko so sevi MRSA z okvarjenim ali zmanjšanim izražanjem agr lokusa izpostavljeni suboptimalnim koncentracijam vankomicina* (7).

Po Gramu negativne bakterije so na vankomicin odporne zaradi neprepustnosti zunanje celične membrane (5).

*Pojavnost odpornosti na antibiotik se lahko zmanjša, če je učinkovina uporabljena v zadostnih koncentracijah in dovolj dolgo le pri okužbah z bakterijami, ki so na antibiotik občutljive. Verjetnost pojava odpornih bakterij lahko zmanjšamo tudi s kombinacijo dveh različnih antibiotikov* (6).

### **3.5. Indikacije za uporabo vankomicina**

Vankomicin je primeren za zdravljenje hudih okužb, ki jih povzročajo po Gramu pozitivni mikroorganizmi, ki niso občutljivi na druga protimikrobna zdravila in pri bolnikih z znano alergijo na peniciline in cefalosporine pri sledečih boleznih:

- endokarditis
- sepsa
- osteomielitis

- okužbe osrednjega živčevja
- okužbe spodnjega dela dihal (pljučnica)
- okužbe kože in mehkih tkiv

Peroralno se uporablja za:

- stafilokokni enterokolitis
- pseudomembranozni kolitis, povzročen s *Clostridium difficile*

Vankomicin je primeren za preprečevanje:

- endokarditisa pri bolnikih, ki so preobčutljivi za penicilinske antibiotike
- okužb pri kirurških posegih v ustni votlini ali zgornjem delu dihal in pri drugih posegih z velikim tveganjem okužbe z odpornimi, po Gramu pozitivnimi bakterijami (5, 8).

### 3.6. Neželeni učinki vankomicina

Vankomicin je imel v preteklosti 30% nečistot. Z večanjem čistosti učinkovine se je zmanjšala tudi pojavnost resnih neželenih učinkov, predvsem nefrotoksičnosti in ototoksičnosti (5, 7, 9).

Razvrstitev neželenih učinkov vankomicina glede na organske sisteme in pogostnost pojavljanja:

- **Motnje imunskega sistema** so najpogosteje povezane s prehitro aplikacijo zdravila. Pojavi se lahko anafilaktoidna reakcija s hipotenzijo, težkim dihanjem, urtikarijo in srbenjem, ki jo lahko spremljajo kožni izpuščaji. Prave anafilaktične reakcije so zelo redke, lahko pa se pojavita vročina ali mrzlica zaradi zdravila. Hitra infuzija vankomicina lahko povzroči tudi t.i. *sindrom rdečega moža*, ki se pojavi pri 5-11% bolnikov. Za sindrom je značilno srbenje kože, rdečica zgornjega dela telesa, angioedem, hipotenzija, tahikardija in bolečine v mišicah prsnega koša ter hrbta. Simptomi in znaki so posledica neposrednega sproščanja histamina, morda pa tudi drugih mediatorjev vnetja. Značilno se pojavijo pol ure po začetku infuzije. Intenzivnost in pogostnost sta odvisni od velikosti odmerka in hitrosti aplikacije. Pri ponavljajočih se odmerkih sindrom postopno izgine, reakcije minejo po 20 minutah ali

po večih urah. Sočasna uporaba anestetikov poveča možnost motenj imunskega sistema (5).

- **Slušne in ravnotežnostne motnje** pri zdravljenju z vankomicinom so posledica okvare slušnega živca, ki najprej prizadene zaznavanje zvokov z visokimi frekvencami, nato srednje in nazadnje nizkimi frekvencami. Nastopi lahko popolna gluhost. Zdravljenje je potrebno prekiniti pri tinitusu in kadar bolnik ne sliši visokofrekvenčnih zvokov. Slušne in ravnotežnostne motnje so pri monoterapiji z vankomicinom navadno reverzibilne (7). Pogostnost ototoksičnosti vankomicina je nižja od 2% in je pogostejša pri bolnikih z ledvično okvaro (če nimajo prilagojenega odmerjanja), bolnikih z že obstoječo okvaro sluha ali pri sočasnem zdravljenju z drugimi ototoksičnimi zdravili. Šumenje v ušesih, vrtoglavica in omotica se pojavijo redko. Ototoksičnost vankomicina naj bi bila pogostejša pri *serumskih koncentracijah vankomicina nad 40 mg/l*, vendar nekatere novejšje raziskave niso našle povezave med koncentracijami vankomicina in ototoksičnostjo (5, 7).
- **Ledvična obolenja** zaradi uporabe vankomicina so pogostejša pri sočasni uporabi aminoglikozidnih antibiotikov ali drugih nefrotoksinov, pri starejših bolnikih, daljšem zdravljenju in pri višjih povprečnih minimalnih plazemskih koncentracijah vankomicina, vendar je težko določiti, ali so višje koncentracije vankomicina vzrok ali posledica ledvičnega obolenja. Večja verjetnost pojava nefrotoksičnosti je pri *površini pod koncentracijsko krivuljo* (ang. area under the curve, AUC), *večji ali enaki 952 mg·h/l* (7), *minimalnih koncentracijah vankomicina nad 15mg/l*, *povprečnih stacionarnih koncentracijah vankomicina nad 28mg/l* in *dnevni odmerkih, ki presegajo 4g* (10). Večja verjetnost ledvičnega obolenja je tudi pri uporabi vankomicina za zdravljenje sepse, jetrnih obolenj, obstruktivne uropatije ali pankreatitisa. Pojavnost nefrotoksičnosti ob monoterapiji z vankomicinom je 3-7% ali manj, kar je le malo več od pojavnosti nefrotoksičnosti ob uporabi antibiotikov, ki ne veljajo za nefrotoksične (5, 7).
- **Spremembe v krvi in limfnem sistemu:** *reverzibilna nevtropenija* nastopi en teden ali več po začetku zdravljenja ali po doseženem skupnem odmerku vankomicina 25 g pri 2% bolnikov in izveni nekaj dni po koncu zdravljenja. Navadno je posledica dolgotrajnega zdravljenja. Redko se pojavi *eozinofilija*, izjemoma *trombocitopenija* in *agranulocitoza*.

- **Splošne motnje in težave na mestu aplikacije:** v 6-13% nastane na mestu dajanja infuzije *tromboflebitis*. Pogostost tromboflebitisa pri intravenski uporabi zmanjšamo s pravilnim redčenjem zdravila. Nehotene paravenozne ali intramuskularne injekcije lahko povzročijo bolečino, draženje ali nekrozo tkiva.
- **Obolenja kože in podkožja:** poleg neznačilnih izpuščajev, srbečice in koprivnice se lahko pojavijo eksfoliativni dermatitis, linearna IgA bulozna dermatitoza, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza in kožni vaskulitis.
- **Prebavne motnje:** Vankomicin ima neprijeten okus, zato lahko ob peroralni aplikaciji povzroči slabost in bruhanje, lahko tudi drisko. Huda, trdovratna driska je lahko znak superinfekcije z odpornimi mikroorganizmi oziroma psevdomembranoznega kolitisa (5).

### 3.7. Mikrobiološki parametri vankomicina

**Minimalna inhibitorna koncentracija (MIK)** je najmanjša koncentracija protimikrobnega zdravila, ki po 18 do 24 urah izpostavljenosti prepreči rast mikroorganizmov pri temperaturi 35 do 37°C. MIK je merilo za bakteriostatično aktivnost zdravila. Najpogosteje se uporablja MIK<sub>90</sub>, kjer dosežemo 90-odstotno inhibiranje mikroorganizmov.

**Minimalna baktericidna koncentracija (MBK)** je najmanjša koncentracija protimikrobnega zdravila, ki povzroči uničenje mikroorganizmov oz. jih v začetni kulturi ob standardnih pogojih preživi do 0,001%. Pri baktericidnih zdravilih so vrednosti MIK in MBK podobne, pri bakteriostatikih pa so MBK znatno večje od MIK.

**Poantibiotični učinek** pomeni nadaljnje zaviranje bakterijske rasti po prekinitvi izpostavljenosti protimikrobnim zdravilom, tudi po tem, ko zdravila v plazmi ne moremo več dokazati in je odvisen od vrste organizma. Ni povezan z MIK ali MBK, povečan je ob prisotnosti levkocitov (11).

Vankomicin ima kratek do zmeren poantibiotični učinek na po Gramu pozitivne koke (12).

Leta 2006 je Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) znižal **mejne vrednosti MIK vankomicina** zaradi klinične neučinkovitosti pri višjih MIK (Preglednica I).

Preglednica I: Mejne vrednosti MIK vankomicina (5)

Občutljivost bakterij	občutljiva	intermediarna	rezistentna
MIK (mg/l)	2	4-8	≥16

Kljub tej spremembi, različne raziskave dokazujejo značilno manjšo uspešnost terapije z vankomicinom pri bakterijskih okužbah z MIK 1-2 mg/l v primerjavi z manjšo ali enako 0,5 mg/l (7). Običajne minimalne inhibitorne koncentracije za na vankomicin občutljive stafilokoke in streptokoke so manjše ali enake 1 mg/l (7, 13). Enterokoki imajo višje vrednosti MIK vankomicina.

### 3.8. Vzorci protimikrobnega delovanja vankomicina

Nekatere raziskave in vitro in na poskusnih živalih so pokazale, da je pri plazemskih koncentracijah vankomicina pod 1,5mg/l baktericidno delovanje *odvisno* od koncentracije, pri višjih koncentracijah pa *od časa* (5, 7, 12). Obstajajo tudi raziskave, ki govorijo v prid koncentracijsko odvisnemu delovanju vankomicina (11, 12), zato so potrebne nadaljne raziskave.

- a) **Časovno odvisno delovanje:** stopnja baktericidnosti ni odvisna od razmerja med koncentracijo in MIK. Glavni indeks učinkovitosti je čas, ko je plazemska koncentracija učinkovine nad MIK.
- b) **Koncentracijsko odvisno delovanje:** baktericidnost je odvisna od koncentracije učinkovine. Z večanjem koncentracije se hitrost uničevanja mikroorganizmov povečuje, vendar le do neke specifične koncentracije. Pri teh zdravilih je poantibiotski učinek bolj izražen. Glavna indeksa učinkovitosti sta razmerje med najvišjo plazemsko koncentracijo učinkovine v plazmi in MIK ter površina pod inhibitorno krivuljo (11).

Indeks učinkovitosti protimikrobnega zdravljenja povezuje farmakokinetične in mikrobiološke parametre zdravila. Z njegovo pomočjo lahko napovemo klinični uspeh zdravljenja z antibiotikom (14).

### Indeksi učinkovitosti vankomicina:

**A. Razmerje med površino pod koncentracijsko krivuljo v 24 urah in minimalno inhibitorno koncentracijo vankomicina (  $AUC_{24}/MIK$  )** je najbolj primeren indeks učinkovitosti vankomicina pri zdravljenju okužb s *S. aureus*, ne glede na občutljivost na meticilin in vankomicin. Kakšna mora biti vrednost  $AUC/MIK$  parametra, da bo zdravljenje učinkovito, je odvisno od vrednosti  $MIK$  vankomicina in bakterijske gostote na mestu infekcije. Na podlagi preučevanja pljučnic, povzročenih s *S. aureus*, je priporočena vrednost  $AUC/MIK$  za doseg pozitivnega kliničnega izida vsaj  $400 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ , za pozitiven mikrobiološki izid pa vsaj  $850 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$  (7). Pozitiven klinični izid se odrazi z izboljšanjem znakov in simptomov bolezni, pozitiven mikrobiološki izid pa določimo po mikrobiološki preiskavi vzorca, ki ne pokaže prisotnosti patogena.

Pred začetkom terapije lahko ocenimo pričakovano  $AUC$  pri določenem režimu odmerjanja (13):

$$AUC_{0-24} = (\text{dnevni odmerek vankomicina v mg}) / Cl_{\text{van}} \quad (\text{enačba 1})$$

$Cl_{\text{van}}$ .....očistek vankomicina bolnika v l/h, ocenjen glede na očistek kreatinina

**B.** V realnem kliničnem okolju je težko zbrati več serumskih koncentracij vankomicina, potrebnih za določanje  $AUC$ , zato je spremljanje **minimalnih serumskih koncentracij vankomicina v stacionarnem stanju (  $c_{\text{minss}}$  )** najbolj primerna in praktična metoda za spremljanje učinkovitosti vankomicina. Da preprečimo možnost razvoja rezistence bakterij na vankomicin, mora biti  $c_{\text{minss}}$  vedno nad  $10 \text{ mg/l}$  oz.  $7 \mu\text{mol/l}$ . Pri resnih infekcijah, kot so bakteriemija, endokarditis, osteomielitis, meningitis in pljučnica, so priporočene vrednosti  $c_{\text{minss}}$  vankomicina  $15\text{-}20 \text{ mg/l}$  oz.  $10\text{-}14 \mu\text{mol/l}$  (7, 10, 12, 13).

### 3.9. Farmakokinetika vankomicina

**Absorpcija:** Vankomicin se iz prebavil po peroralni uporabi absorbira zelo slabo (  $<10\%$  ) (9). Če je črevesna sluznica vneta, se absorpcija nekoliko poveča. Po intraperitonealnem



dajanju se absorbira med 39 in 75% odmerka vankomicina. Ob vnetju peritoneja je absorpcija večja (5) in je lahko tudi do 90% (9).

**Porazdelitev:** Navidezni volumen distribucije ( $V_d$ ) vankomicina v ravnotežnem stanju je pri odraslih od 0,2 do 1,25 l/kg (5). V klinični praksi je najpogosteje uporabljen volumen distribucije vankomicina 0,7 l/kg (9, 10, 15). Vankomicin večinoma dobro prodira v tkiva (ledvice, jetra, pljuča, srce, žilne stene, abscesna votlina), telesne tekočine (plevralna, sinovialna, perikardialna, ascites) in izločke (seč, blato). Slabo prehaja v prekatno vodico in žolč. Tudi prehajanje v likvor je slabo, izboljša se ob vnetju možganskih ovojnic. Na beljakovine plazme, predvsem albumin in imunoglobulin A, se veže 30 – 55 % vankomicina.

**Presnova:** Presnova vankomicina ni znana in je verjetno neznatna. Morda nekoliko prispeva k izločanju vankomicina ob ledvični okvari (5).

**Izločanje:** Vankomicin se skoraj v celoti izloča nespremenjen skozi ledvice, pretežno z *glomerulno filtracijo* ( $\geq 90\%$ ). Razpolovni čas izločanja ( $t_{1/2}$ ) pri odraslih z normalnim delovanjem ledvic je običajno *med 7 in 9 ur*. Pri različnih bolezenskih stanjih se lahko izločanje in s tem razpolovni čas vankomicina znatno spremeni. Ledvična okvara upočasni izločanje, zato se lahko razpolovni čas poveča na 120-140 ur (9). Tako je izločanje vankomicina upočasnjeno pri starejših bolnikih in kritično bolnih. Razpolovni čas je podaljšan tudi pri bolnikih s poškodbo hrbtenjače. Izločanje vankomicina je pospešeno pri otrocih in odraslih z rakavimi obolenji, ljudeh s hudimi opeklinami ter odvisnikih od intravenskih mamil (5). Pri debelih bolnikih se razpolovni čas vankomicina skrajša tudi ob normalnih koncentracijah kreatinina zaradi hipertrofije ledvic. Učinek hemodialize na farmakokinetiko vankomicina je majhen in je odvisen od uporabljenega dializatorja. Z uporabo običajnega low-flux hemodializnega filtra se v 3 do 4 urah odstrani manj kot 10% vankomicina. Z uporabo high-flux filtra se izloči malo več kot 10% vankomicina, končno koncentracijo pa moramo izmeriti po 10 – 12h po koncu hemodialize. S peritonealno dializo odstranimo le zanemarljiv delež vankomicina (9). Za pospešeno odstranjevanje vankomicina iz telesa sta hemofiltracija in hemoperfuzija s polisulfonsko smolo učinkovitejši kot hemodializa in peritonealna dializa (5).

**Aplikacija:** Vankomicin dajemo v obliki intravenske infuzije. Peroralno se uporablja le za zdravljenje kolitisov (5). Največkrat uporabimo intermitentno infuzijo, v določenih primerih pa se uporabi kontinuirana infuzija. Kontinuirano odmerjanje je enakovredno

intermitentnemu (7, 12). Infektologi se odločijo za kontinuirano odmerjanje na podlagi stanja bolnika, večkrat pri hujših poškodbah in hemodinamsko nestabilnih bolnikih, saj je tako lažje prilagajati odmerke. Kadar je dnevni odmerek vankomicina večji od 4g, je uporaba kontinuirane infuzije priporočljiva, saj s takšnim načinom aplikacije zmanjšamo nevarnost nefrotoksičnosti zaradi previsokih maksimalnih koncentracij vankomicina (12). Pri odločitvi je potrebno upoštevati tudi število razpoložljivih infuzijskih črpalk in vpliv na počutje bolnika zaradi zmanjšane možnosti gibanja. Vankomicina ne injiciramo v bolus injekciji, ker draži tkivo in lahko povzroči tromboflebitis. Hitra intravenska infuzija lahko povzroči tudi resne motnje imunskega sistema. Vankomicina tudi ne dajemo intramuskularno, saj lahko povzročimo bolečino, draženje in celo nekrozo tkiva. Infuzijo dajemo počasi, največ 10 mg/minuto in vsaj 60 min (5). Če enkratni odmerek preseže 1 g, mora biti čas infuzije 1,5 do 2 uri (7). Koncentracija vankomicina v pripravljeni raztopini ne sme presegati 5 mg/ml (5).

**Farmakokinetični model:** Farmakokinetika vankomicina sledi dvo- ali triprostornemu modelu. Pri dvoprostornem modelu po koncu infuzije serumska koncentracija hitro pada, saj poteka distribucija učinkovine iz krvi v tkiva -  $\alpha$  faza distribucije. Približno 30 – 60 min po koncu infuzije koncentracija upada počasneje, nastopi  $\beta$  faza eliminacije, ki je odvisna od ledvične funkcije in pripadajoče konstante eliminacije vankomicina. Čeprav so večprostorni modeli pomembni za razumevanje, jih težko uporabimo v klinični farmakokinetiki zaradi matematične kompleksnosti.

Pri določanju maksimalne serumske koncentracije vankomicina po končani fazi distribucije (vsaj 1 uro po koncu infuzije), lahko uporabimo enoprostorni model (9, 13, 15), saj je trajanje časa infuzije in distribucijske faze kratko v primerjavi z  $t_{1/2}$  vankomicina (v povprečju 8 h pri normalni ledvični funkciji). V tem času se posledično izloči le manjši del učinkovine, zato ni nujna uporaba farmakokinetične enačbe za intravensko infuzijo. Za računanje koncentracij vankomicina po fazi distribucije lahko brez večjih napak uporabimo enačbe za bolus injekcijo (9, 15).

### 3.10. Začetna določitev režima odmerjanja vankomicina

#### I. Ocena ledvične funkcije

Ker se vankomicin skoraj v celoti izloča nespremenjen skozi ledvice z glomerulno filtracijo, moramo odmerjanje vankomicina prilagoditi delovanju ledvic posameznega bolnika in njihovi sposobnosti izločanja vankomicina iz telesa. Najbolj običajna metoda za oceno glomerulne filtracije je določanje **kreatininskega očistka**. Kreatinin je endogena substanca, ki nastaja iz kreatin fosfata kot stranski produkt mišičnega metabolizma. Iz telesa se odstranjuje skoraj v celoti z glomerulno filtracijo, le zelo majhen delež se izloča z aktivno tubularno sekrecijo. Normalno je hitrost nastajanja kreatinina približno enaka izločanju, zato je serumska koncentracija kreatinina posameznika relativno konstantna. Odvisna je predvsem od mišične mase, upada pa s starostjo. Nastajanje kreatinina je manjše pri ženskah zaradi manjše količine mišične mase. Ob normalni ledvični funkciji je očistek kreatinina (Clcr) 80 – 120 ml/min. Upad glomerulne filtracije se odraža z zmanjšanim očistkom kreatinina in vankomicina, kar povzroči podaljšano zadrževanje antibiotika v telesu (9, 15, 16).

Očistek kreatinina lahko določimo s **24 urnim zbiranjem urina** in izmerjeno plazemsko koncentracijo kreatinina z naslednjo enačbo (16):

$$\text{Clcr} = \frac{\text{Ucr} \cdot V}{\text{Pcr}} \quad (\text{enačba 2})$$

Ucr.....koncentracija kreatinina v seču

Pcr.....koncentracija kreatinina v plazmi

V.....volumen seča na časovno enoto

Zaradi večje praktičnosti in hitrosti očistek kreatinina največkrat le ocenimo. V uporabi je več enačb za ocenjevanje kreatininskega očistka iz serumske koncentracije kreatinina, ki upoštevajo spol, starost in telesno maso bolnika. V kliničnem okolju se največkrat uporablja **Cockcroft - Gault enačba** (9, 10, 15, 16).

#### **Cockcroft - Gault enačba:**

$$\text{Clcr (ml/min)} = (140 - \text{starost}) \cdot (\text{DTM}) / (72 \cdot \text{Scr}) \quad (\text{enačba 3})$$

DTM.....dejanska telesna masa bolnika v kg

Scr.....koncentracija serumskega kreatinina v mg/dl

starost.....v letih

Osnovna enačba velja za moške, za izračun kreatininskega očistka pri ženskah enačbo pomnožimo s faktorjem 0,85. Cockcroft – Gault enačbo lahko uporabljamo le za bolnike, ki so starejši od 18 let, imajo stabilne serumske koncentracije kreatinina in niso predebeli (9, 15).

Debelost je definirana kot prekomerno odstopanje od bolnikove idealne telesne mase ( ITM ). V različnih literaturnih virih je različno definirana kot odstopanje za 20 – 40 % od ITM (9, 13, 15, 16).

#### **Idealna telesna masa (ITM):**

- za ženske:  $ITM(kg) = 45 + 0,9 \cdot (\text{višina v cm} - 150\text{cm})$  (enačba 4)

- za moške:  $ITM(kg) = 50 + 0,9 \cdot (\text{višina v cm} - 150\text{cm})$  (enačba 5)

Za debele bolnike lahko uporabimo **Salazar – Corcoran enačbo** (9) ali pa v **Cockcroft – Gault enačbi** uporabimo bolnikovo idealno telesno maso namesto dejanske (9, 15, 16). Nekateri novejši viri priporočajo uporabo Cockcroft – Gault enačbe, ker je za razliko od Salazar – Corcoran enačbe validirana za prilagajanje odmerjanja zdravil, namesto dejanske telesne mase bolnika pa uporabimo **prilagojeno telesno maso (PTM)** (enačba 6), ki upošteva 40 % prekomerne telesne mase debelega bolnika (13, 15). Pri debelosti je najbolj očitno povečanje količine maščevja, vendar hipertrofirajo tudi nekatera nemaščobna tkiva (9), zato bi bila ocena kreatininskega očistka na podlagi dejanske telesne mase (DTM) previsoka, z upoštevanjem idealne telesne mase (ITM) pa prenizka (15).

$PTM (kg) = ITM + 0,4 \cdot (DTM - ITM)$  (enačba 6)

Pri bolnikih z obsežnim zadrževanjem tekočin (npr. edem ali ascites), maso odvečne tekočine v kg odštejemo od dejanske telesne mase (DTM). Podobno pri debelih pacientih z zadrževanjem tekočin pri izračunu prilagojene telesne mase od DTM odštejemo maso odvečne tekočine (15).

Pri bolnikih s prenizko telesno maso in pri shujšanih bolnikih zaradi bolezni (manj kot 60 - 80 % ITM) je ocena kreatininskega očistka na osnovi dejanske telesne mase navadno previsoka, ker takšni bolniki pri hujšanju navadno izgubijo neproporcionalno več mišične mase v primerjavi s celotno telesno maso. Posledično se serumska koncentracija kreatinina zniža bolj kot telesna masa, zaradi česar pride do previsoke ocene očistka kreatinina. Če bi pri računanju kreatininskega očistka pri takšnih bolnikih v Cocroft – Gaultovi enačbi

uporabili idealno telesno maso bolnika, bi bila ocena očistka še bolj previsoka, zato raje uporabimo dejansko telesno maso bolnika (15), ki je manjša od idealne. Oceno kreatininskega očistka lahko izboljšamo tako, da serumsko koncentracijo kreatinina zaokrožimo na 1mg/dl, ko je izmerjena serumsko koncentracija kreatinina manjša od 1mg/dl (9, 13, 15). Nekateri raziskave poročajo, da z uporabo laboratorijsko izmerjene serumsko koncentracije kreatinina bolje ocenimo ledvično funkcijo, zato se je potrebno klinično odločiti o zaokroževanju koncentracij za vsakega bolnika posebej z ozirom na tveganja in pridobitve s terapijo (15).

## II. Ocena volumna distribucije vankomicina

V klinični praksi je najpogosteje uporabljen navidezni volumen distribucije vankomicina ( $V_d$ ) 0,7 L/kg (9, 15).

$$V_d (1) = 0,7 \text{ L/kg} \cdot \text{DTM} \quad (\text{enačba 7})$$

Debeli bolniki nimajo preveč le maščobnega tkiva, temveč se poveča tudi količina podpornih tkiv, zunajcelične tekočine in krvi, nekatera nemaščobna tkiva pa hipertrofirajo. Posledično se lahko poveča volumen distribucije hidrofilnih učinkovin z majhnim volumnom distribucije. Ker ima vankomicin srednje velik volumen distribucije, vpliv debelosti na volumen distribucije ni velik, zato v izračunu za debele bolnike uporabimo idealno telesno maso (9) ali prilagojeno telesno maso.

Realni volumen porazdelitve se lahko drastično razlikuje od ocenjenega, zlasti pri bolnikih v intenzivnih enotah, ki jemljejo vazopresorje, pri bolnikih, ki se jim ledvična funkcija hitro spreminja in pri bolnikih z zadrževanjem tekočin (13). Zmanjšana vezava učinkovine v tkivih zmanjša navidezni volumen porazdelitve in zviša plazemske koncentracije učinkovine, kar je značilno za uremične bolnike. Manjša vezava na beljakovine plazme poveča volumen porazdelitve, hkrati pa poveča delež aktivne proste učinkovine v plazmi, zato je potrebna manjša celokupna plazemska koncentracija učinkovine za enak terapevtski učinek (15). Bolniki v intenzivnih enotah so zelo heterogena populacija, zato je za ustrezno odmerjanje vankomicina še bolj pomembno določiti njihove farmakokinetične parametre. Volumen distribucije bolnikov v intenzivnih enotah je znatno večji od povprečnega volumna distribucije vankomicina (17, 18) in znaša skoraj dvakratnik vrednosti 0,72 l/kg (17).

### III. Ocena očistka vankomicina

Očistek vankomicina ocenimo na podlagi očistka kreatinina spomočjo populacijske farmakokinetike. Izbira populacijskega modela je pri terapevtskem spremljanju koncentracij vankomicina ključna (19). Objavljenih je veliko različnih enačb, nekatere so zelo poenostavljene, druge pa so bile pridobljene z zapletenimi farmakokinetičnimi modeli.

Različne možnosti izračuna očistka vankomicin:

- $Cl_{va} = Cl_{cr} \cdot 0,75$  (enačba 8) (13)
- $Cl_{va} = 0,695 \cdot Cl_{cr} + 0,05$  (enačba 9) (9)
- $Cl_{va} = 0,354 + \frac{4,08}{120} Cl_{cr}$  (enačba 10) (20, 21)
- $Cl_{va} \approx Cl_{cr}$  (enačba 11) (15)

$Cl_{va}$ .....očistek vankomicina v l/h

$Cl_{cr}$ .....očistek kreatinina v ml/min

Za bolnike, ki se zdravijo v intenzivnih enotah, je značilno drugačno razmerje med očistkom kreatinina in vankomicina kot pri splošni populaciji. Na očistek vankomicina najbolj vpliva ledvična funkcija, rezultat ocene APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation ), starost in vrednost serumskega albumina (17).

### IV. Ocena konstante eliminacije in razpolovnega časa vankomicina

Konstanta eliminacije vankomicina:  $k (h^{-1}) = Cl_{va} / V_d$  (enačba 12)

Razpolovni čas vankomicina :  $t_{1/2} (h) = 0,693 / k$  (enačba 13)

### V. Izračun režima odmerjanja

*Intermitentna infuzija:*

Za izračun režima terapije uporabimo enoprostorni farmakokinetični model in enačbe za bolus injekcijo.

Odmerni interval ( $\tau$ ):  $\tau (h) = \ln (c_{maxss} / c_{minss}) / k$  (enačba 14)  
(9)

$c_{maxss}$  in  $c_{minss}$  .....želeni maksimalni in minimalni koncentraciji vankomicina v mg/l

k..... konstanta eliminacije

Odmerni interval zaokrožimo na klinično sprejemljivega: 6 h, 8 h, 12 h, 24 h, 36 h, 48 h itd. Odmerni interval je navadno približno 1 razpolovni čas vankomicina posameznega bolnika (15). Za bolj pogosto odmerjanje se odločimo zlasti pri bolnikih, ki potrebujejo višje dnevne odmerke. Z enakim dnevnim odmerkom in krajšim odmernim intervalom dosežemo višje minimalne in nižje maksimalne koncentracije (10).

Odmerek (D): 
$$D \text{ (mg)} = c_{minss} \cdot V_d \cdot (1 - e^{-k\tau}) / (e^{-k\tau}) \quad (\text{enačba } 15)$$
 (15)

Odmerek zaokrožimo na 100 oz 250 mg zaradi lažje priprave odmerkov (9). Ko smo v dvomih, odmerke raje zaokrožimo navzgor, saj je pomembno hitro doseči terapevtsko koncentracijo vankomicina v plazmi (13). Odmerek izračunamo z uporabo  $c_{minss}$ , saj je povezana z učinkovitostjo in je zato primarni cilj za odmerjanje (15).

Začetni odmerek (LD): 
$$LD \text{ (mg)} = c_{maxss} \cdot V_d \quad (\text{enačba } 16)$$

Začetni odmerek damo bolnikom kot prvi odmerek, saj tako prej dosežemo plazemske koncentracije v terapevtskem območju. Pri intermitentni infuziji preteče med začetnim odmerkom in prvim vzdrževalnim odmerkom en odmerni interval (9, 15).

V pomoč pri odmerjanju lahko uporabimo tudi nomograme, ki upoštevajo nova priporočila za plazemske koncentracije vankomicina in določajo količino začetnega odmerka le na podlagi mase (10), kar lahko pripomore k hitrejši odločitvi ob pomanjkanju časa zdravnikov (Preglednica II).

Preglednica II: Začetni odmerek vankomicina v odvisnosti od telesne mase bolnika

	Masa ( kg )		
	<60	60 - 90	>90
Začetni odmerek ( mg )	1000	1500	2000

Nove ameriške smernice priporočajo uporabo začetnega odmerka 25-30mg/kg DTM pri resno bolnih osebah (7).

*Kontinuirana infuzija:*

Odmerni interval: 24h

Odmerek (D):  $D(\text{mg})/24\text{h} = c_{ss} \cdot V_d \cdot k \cdot 24$  (enačba 17)

$c_{ss}$ .....želena koncentracija vankomicina v stacionarnem stanju v mg/l

Začetni odmerek (LD):  $LD(\text{mg}) = c_{ss} \cdot V_d$  (enačba 18)

Začetni odmerek dajemo bolnikom 1-2h kot prvi odmerek. Kontinuirana infuzija se začne takoj po končani aplikaciji začetnega odmerka (9, 12, 16).

### **3.11. Spremljanje plazemskih koncentracij in ocena klinične učinkovitosti vankomicina**

Zaradi farmakokinetične variabilnosti med bolniki in intrasubjektivne variabilnosti, z aplikacijo odmerkov vankomicina, izračunanih z uporabo populacijske farmakokinetike, ne dosežemo vedno ciljnih koncentracij. Ker ima vankomicin ozko terapevtsko okno, je potrebno spremljanje minimalnih plazemskih koncentracij pri bolnikih s slušno ali ledvično okvaro, otrocih in starejših od 60 let, pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z nefrotoksično ali ototoksično snovjo. Priporočljivo je tudi spremljanje koncentracij pri kritično bolnih bolnikih, pri bolnikih s poškodbo hrbtenjače ali z rakavimi obolenji, pri ljudeh s hudimi opeklinami, odvisnikih od intravenskih mamil, v nosečnosti, pri bolnikih s prekomerno telesno maso in pri dolgotrajni terapiji - več kot 3-5 dni ( 5, 7 ).

Pri intermitentni infuziji vankomicina je običajni odmerni interval približno en razpolovni čas (15). Serumske koncentracije vankomicina dosežejo stacionarno stanje po pretečenih 3–5 razpolovnih časih, zato izmerimo minimalne serumske koncentracije vankomicina *največ pol ure pred 4. ali 5. odmerkom*, ko je doseženo stacionarno stanje (9).

Pri kontinuirani infuziji lahko odvzamemo vzorec za meritev stacionarne koncentracije vankomicina po pretečenih petih razpolovnih časih (12), kar je običajno po dveh dneh (9). Vzorec lahko po dveh dneh vzamemo kadarkoli med kontinuirano infuzijo.

Pogostost določanja serumskih koncentracij vankomicina je odvisna od stanja pacienta. Pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo določamo koncentracijo vankomicina enkrat do



dvakrat tedensko, če je koncentracija pri prvi meritvi v določenem intervalu. Pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih je potrebno bolj pogosto, včasih tudi dnevno spremljanje plazemskih koncentracij vankomicina (7). Če koncentracija pri prvi meritvi ni ustrežna, spremenimo režim odmerjanja in pogosteje merimo koncentracijo. Pri bolnikih z nestabilno ledvično funkcijo iz katerega koli vzroka merimo koncentracijo vankomicina pogosteje.

Po 2 do 3 dneh je dober čas za prvo oceno klinične učinkovitosti. Klinično učinkovitost ocenimo z izboljšanjem stanja na specifičnih mestih okužbe, s padcem povišane telesne temperature, znižanjem koncentracije serumskega C-reaktivnega proteina, prokalcitonina in z diferencialno belo krvno sliko, ki se normalizira (9, 22). Zlasti pri bolnikih, ki se zdravijo v intenzivnih enotah, klinično učinkovitost in izid terapije ne moremo oceniti le na podlagi laboratorijskih izvidov in telesne temperature. Bolniki v intenzivnih enotah imajo pogosto izpraznjene metabolične in nevrohormonalne zaloge ter zelo oslabiljen imunski sistem, zato so nagnjeni h kolonizaciji in infekciji z bakterijami, ki so odporne na vrsto antibiotikov. Navadno imajo takšni bolniki tudi vrsto vzrokov za sistemsko vnetno reakcijo, ki ni povezana z infekcijo, zato je težko prepoznati morebitno novo okužbo ali oceniti učinkovitost terapije (22). Potrebna je celovita klinična ocena.

Med terapijo z vankomicinom je potrebno redno spremljanje serumskih koncentracij kreatinina vsaj trikrat na teden. Prvo meritev serumskega kreatinina moramo opraviti pred pričetkom zdravljenja z vankomicinom. Vse nadaljnje vrednosti serumskega kreatinina primerjamo s prvo meritvijo (9). Velja, da je ledvično obolenje neželeni učinek terapije z vankomicinom, če po večih dneh terapije z vankomicinom vsaj dva do trikrat izmerimo povišano koncentracijo serumskega kreatinina za 0,5 mg/dl ali za  $\geq 50\%$  in za povišanje ni druge razlage (5, 7).

Na osnovi koncentracij vankomicina v stacionarnem stanju in oceni učinkovitosti se lahko odločimo za prilagoditev antibiotične terapije (9).

### 3.12. Sprememba režima odmerjanja vankomicina

Če izmerjene minimalne koncentracije vankomicina niso v terapevtskem območju, je potrebno način odmerjanja spremeniti. Kadar ni na voljo izmerjene maksimalne stacionarne plazemske koncentracije vankomicina, lahko iz minimalne stacionarne koncentracije ocenimo maksimalno (15).

$$\text{pričakovana } c_{\text{maxss}} = c_{\text{minss}} + D / V_d \quad (\text{enačba 19})$$

D.....odmerek v mg

$V_d$ .....volumen distribucije v l

Za določanje spremembe režima odmerjanja uporabimo parametrično metodo, s katero lahko izračunamo posameznikove izboljšane farmakokinetične konstante (9).

*Intermitentna infuzija:*

➤ ***Izboljšana ocena konstante eliminacije in razpolovnega časa***

$$k \text{ (h}^{-1}\text{)} = \ln(c_{\text{maxss}} / c_{\text{minss}}) / \tau \quad (\text{enačba 20})$$

$$t_{1/2} \text{ (h)} = 0,693 / k \quad (\text{enačba 21})$$

$\tau$ .....prvotni odmerni interval (h)

$c_{\text{minss}}$ .....izmerjena minimalna koncentracija vankomicina

$c_{\text{maxss}}$ .....pričakovana maksimalna koncentracija vankomicina

➤ ***Določitev novega režima odmerjanja***

Odmerni interval ( $\tau$ ):  $\tau \text{ (h)} = \ln(c_{\text{maxss}} / c_{\text{minss}}) / k \quad (\text{enačba 14})$

Oderek (D):  $D \text{ (mg)} = c_{\text{minss}} \cdot V_d \cdot (1 - e^{-k\tau}) / (e^{-k\tau}) \quad (\text{enačba 15})$

$c_{\text{minss}}$ .....želena minimalna koncentracija vankomicina

$c_{\text{maxss}}$ .....želena maksimalna koncentracija vankomicina

➤ ***Ocena dejanskih  $c_{\text{maxss}}$  in  $c_{\text{minss}}$  pri odvzemu vzorcev ob napačnem času***

Če se vzorec za določitev  $c_{\text{minss}}$  odvzame ob napačnem času, z metodo poskus in napaka določimo konstanto eliminacije. Pri tem se uporabi naslednja enačba:

$$c_2 = (D / V_d) \cdot [(e^{-kt_1}) / (1 - e^{-k\tau})] \quad (\text{enačba 22})$$

$c_2$ .....koncentracija vankomicina, določena ob neprimernem času

$t_1$ .....čas od začetka infuzije

D in  $V_d$  sta določena z začetnim režimom odmerjanja

Najprej se v zgornjo enačbo vstavi vrednost prvotno določene konstante eliminacije. Če je izračunana  $c_2$  nižja od izmerjene  $c_2$ , je resnična konstanta eliminacije nižja in obratno. S poskušanjem spreminjamo vrednost konstante eliminacije dokler ni izračunana  $c_2$  podobna izmerjeni  $c_2$ . Nato se izračuna verjetno minimalno koncentracijo v stacionarnem stanju z uporabo nove konstante eliminacij. Če ni v zahtevanem intervalu, je potrebno spremeniti režim odmerjanja (15).

$$\text{Verjetna } c_{\text{minss}} = c_2 \cdot (e^{-k(\tau - t_1)}) \quad (\text{enačba 23})$$

*Kontinuirana infuzija:*

➤ ***Izboljšana ocena konstante eliminacije in razpolovnega časa***

$$k \text{ (h}^{-1}\text{)} = D / (24 \cdot V_d \cdot c_{\text{ss}}) \quad (\text{enačba 24})$$

D.....odmerek (mg)

$V_d$ .....volumen distribucije (l)

$c_{\text{ss}}$ .....izmerjena stacionarna koncentracija (mg/l)

$$t_{1/2} \text{ (h)} = 0,693 / k \quad (\text{enačba 21})$$

➤ ***Določitev novega režima odmerjanja***

Odmerni interval ( $\tau$ ): 24h

$$\text{Odmerek (D):} \quad D(\text{mg})/24\text{h} = c_{\text{ss}} \cdot V_d \cdot k \cdot 24 \quad (\text{enačba 17})$$

Če je koncentracija vankomicina znatno previsoka, lahko za nekaj časa ustavimo infuzijo, nato pa nadaljujemo s kontinuirano infuzijo z izračunanim novim odmerkom (9, 12, 16).

$$\text{Prekinitev infuzije (h):} \quad \text{čas prekinitve infuzije (h)} = \ln(c_{\text{pl}} / c_{\text{ss}}) / k \quad (\text{enačba 25})$$

$C_{pl}$ .....izmerjena previsoka plazemska koncentracija vankomicina

$c_{ss}$ .....želena stacionarna koncentracija vankomicina

$k$ .....izboljšana konstanta eliminacije ( $h^{-1}$ )

## 4. NAMEN DELA

Naš namen je preučiti dosedanje zdravljenje z vankomicinom v Splošni bolnišnici Novo mesto, in sicer z **retrospektivno raziskavo**, ki bo zajemala bolnike zdravljene z vankomicinom. Pregledali bomo odmerjanje, izmerjene plazemske koncentracije vankomicina, klinične in mikrobiološke izide. Opravili bomo tudi **prospektivno raziskavo**, ki bo zajemala približno 20 bolnikov. S pomočjo populacijske farmakokinetike vankomicina in podatkov o bolniku bomo določili ustrezen režim odmerjanja za posameznega bolnika. Med zdravljenjem bomo spremljali plazemske ravni vankomicina in kreatinina. Kjer bo potrebno, bomo spremenili režim odmerjanja. V zaključku bomo primerjali zdravljenje z vankomicinom v retrospektivni in prospektivni skupini. Primerjali bomo dosežene koncentracije vankomicina, primernost odločitev o spremembi režima odmerjanja, klinične in mikrobiološke izide ter pojav neželenih učinkov vankomicina na ledvice.

Naloga je del projekta, katerega cilj je **sestaviti priporočila**, ki bodo osnova za Standardni operativni postopek uporabe vankomicina v splošni bolnišnici Novo mesto in jih **vpeljati v uporabo**. Tako bomo omogočili varnejšo in bolj racionalno uporabo antibiotika.

## **5. MATERIALI IN METODE**

### **5.1. Podatki v retrospektivni in prospektivni raziskavi**

#### **5.1.1. Vključitveni pogoji raziskav**

Retrospektivno in prospektivno raziskavo smo izvajali v Splošni bolnišnici Novo mesto na kirurških in internističnih oddelkih, za kar smo pridobili soglasje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko. V retrospektivni raziskavi so bili zajeti bolniki, ki so začeli z zdravljenjem z vankomicinom v Splošni bolnišnici Novo mesto v letu 2009. Vsak vključen bolnik je imel vsaj eno meritev plazemske koncentracije vankomicina. Iz raziskave so bili izključeni bolniki, ki so začeli prejemati vankomicin v letu 2008 ali pa so se začeli zdraviti z vankomicinom v drugi bolnišnici. Izključeni so bili bolniki, katerih popis v času poteka raziskave ni bil vložen v arhiv ali če popis ni bil dostopen, ker je bil bolnik v času raziskave hospitaliziran in so potrebovali njegov popis. Iz retrospektivne raziskave smo bolnika izključili tudi, če v so popisu manjkali ključni podatki. Bolniki, ki so zavračali nadaljno zdravljenje z vankomicinom, so bili izključeni iz raziskave. V prospektivno raziskavo je bilo vključenih 16 bolnikov, ki so se v Splošni bolnišnici Novo mesto zdravili z vankomicinom v obdobju od aprila do vključno oktobra 2010. Vsakemu bolniku smo vsaj enkrat izmerili plazemsko koncentracijo vankomicina.

#### **5.1.2. Podatki, pridobljeni na osnovi pregledovanja popisov bolnikov in bolnišničnega programa BIRPIS**

Popisi bolnikov so uradni dokumenti, ki vsebujejo informacije o poteku zdravljenja bolnikov ter njihovem stanju. Vsebujejo temperaturni list, kjer so vpisane meritve telesne temperature bolnika, krvni tlak, telesna masa, vsa zdravila, ki jih bolnik prejema in druge informacije o stanju bolnika. Popisi bolnikov vsebujejo tudi laboratorijske in mikrobiološke izvide bolnika, podatke o negi bolnika, preiskavah, operativnih posegih, transfuzijah, dializah, odpustnice z oddelkov, obdukcijske liste, poročila zdravniku itd. Veliko podatkov, ki so zapisani v popisu bolnika, je pregledneje urejenih in jih lahko hitreje najdemo v bolnišničnem internem programu BIRPIS. Z natančnim proučevanjem popisov bolnikov smo želeli pridobiti čim več podatkov, ki smo jih uporabili v analizi retrospektivne in prospektivne raziskave ter njuni primerjavi.

- **Podatki, ki smo jih pridobili iz popisov bolnikov in programa BIRPIS so:** datum hospitalizacije, spol, starost, telesna masa, stanje bolnika, diagnoza, na osnovi katere je bilo indicirano zdravljenje z vankomicinom, čas trajanja terapije, morebitno predhodno in sočasno zdravljenje z drugimi antibiotiki, način odmerjanja vankomicina za vsak dan posebej, plazemska koncentracija vankomicina, intervencije na osnovi izmerjenih koncentracij vankomicina, koncentracija serumskega kreatinina, koncentracija sečnine v serumu, spremembe telesne temperature, koncentracija serumskega C-reaktivnega proteina in serumskega prokalcitonina, diferencialna bela krvna slika, izboljšanje na mestu infekcije, funkcija ledvic in mikrobiološke preiskave.

- **Podatki, potrebni za določitev začetnega odmerjanja vankomicina v prospektivni raziskavi:** zaporedna številka bolnika, datum, spol, starost, masa, višina, serumski kreatinin, ciljne koncentracije vankomicina.

- **Podatki, potrebni za spremembo režima odmerjanja v prospektivni raziskavi:** zaporedna številka bolnika, spol, starost, masa, višina, ciljne koncentracije vankomicina, izmerjene koncentracije vankomicina, predhodni režim odmerjanja.

Pomen posameznih podatkov v retrospektivni in prospektivni raziskavi:

**a) Spol in starost**

Spol in starost bolnika sta nujna podatka za izračun ocene kreatininskega očistka s Cocroft-Gault - ovo metodo (enačba 3). Pomembna sta tudi za opredelitev populacije bolnikov, vključenih v raziskavo.

**b) Telesna masa**

Telesna masa je potrebna za izračun ocene kreatininskega očistka s Cocroft-Gault - ovo metodo in oceno volumna porazdelitve vankomicina. Kadar tehtanje bolnika ni bilo možno, smo se zadovoljili z oceno telesne mase.

**c) Indikacija**

Pri posameznih bolnikih je lahko tudi več različnih indikacij za uporabo vankomicina. V retrospektivni in prospektivni raziskavi smo ocenili, če je bila indikacija za uporabo vankomicina pravilna.

**d) Predhodna in sočasna antimikrobna zdravila**

Predhodna in sočasna uporaba drugih protimikrobnih zdravil lahko pomembno vpliva na klinični in mikrobiološki izid zdravljenja z vankomicinom. Sočasna uporaba nefrotoksičnih antibiotikov poveča nevarnost pojava ledvičnih obolenj. Zaradi sočasne uporabe vankomicina in drugih antibiotikov lahko v določenih primerih dosežemo sinergistično ali vsaj aditivno delovanje, kar zveča možnosti za pozitivni klinični in mikrobiološki izid zdravljenja. Uporaba več antibiotikov hkrati je nujna pri okužbi z različnimi vrstami bakterij. Pri sočasni okužbi z glivami je potrebno uporabiti fungistatike.

**e) Čas trajanja terapije**

Čas trajanja terapije je izražen v dnevih in je odvisen od indikacije, učinkovitosti antibiotične terapije in morebitnih zapletov pri zdravljenju.

**f) Način odmerjanja in intervencije**

Način odmerjanja vankomicina je beležen za vsak dan posebej. Če se več dni zapored ne spremeni, je zapisana le prva in naslednja sprememba načina odmerjanja. Pomemben je odmerek, interval odmerjanja, čas infuzije ter koncentracija infuzijske raztopine. Pomembno je tudi, da način aplikacije ustreza indikaciji za uporabo vankomicina. Čim več podatkov o načinu odmerjanja pri posameznem bolniku smo pridobili tudi z intervjujem zdravstvenih delavcev.

**g) Merjenje plazemske koncentracije vankomicina**

V retrospektivno raziskavo so bili vključeni le bolniki, ki so jim vsaj enkrat izmerili plazemsko koncentracijo vankomicina. V prospektivni raziskavi smo vsem bolnikom merili minimalne stacionarne plazemske koncentracije vankomicina. V Splošni bolnišnici Novo mesto podajajo koncentracijo vankomicina v  $\mu\text{mol/l}$ .

Princip merjenja koncentracije vankomicina v plazmi:

Koncentracije vankomicina določajo v Diagnostičnem laboratoriju Splošne bolnišnice Novo mesto z metodo in vitro kemiluminiscentne imunoanalize mikrodelcev za kvantitativno določanje vankomicina v humanem serumu ali plazmi. Uporabljajo ARCHITECT Vankomicin reagentno pakiranje (1P30) in analizator



Architect. Za spremljanje koncentracij vankomicina pri posameznem bolniku vedno uporabimo enak tip vzorca in antikoagulant (23).

**h) Koncentracija serumskega kreatinina in sečnine ter ocena delovanja ledvic**

Prva meritev serumskega kreatinina pred začetkom zdravljenja z vankomicinom v prospektivni raziskavi je potrebna za začetno določitev režima odmerjanja ter kot meritev, s katero primerjamo nadaljnje vrednosti kreatinina med terapijo z vankomicinom. Koncentracije serumskega kreatinina in sečnine moramo spremljati zaradi pravočasnega ukrepanja pri morebitnem poslabšanju ledvične funkcije. Spremljali smo tudi koncentracije kreatinina in sečnine nekaj dni po koncu terapije z vankomicinom ter opazovali morebitno izboljšanje v delovanju ledvic. V Splošni bolnišnici Novo mesto podajajo serumsko koncentracijo kreatinina v  $\mu\text{mol/l}$ .

**i) Spremembe telesne temperature, koncentracija serumskega C-reaktivnega proteina in serumskega prokalcitonina, izboljšanje stanja na mestu infekcije**

Padec povišane telesne temperature, znižanje in normalizacija serumskega C-reaktivnega proteina in prokalcitonina ter izboljšanje stanja na mestu infekcije so pomembni znaki pozitivnega kliničnega izida.

**j) Mikrobiološke preiskave**

Večina bolnikov ima več mikrobioloških izvidov, v katerih so navedeni vsi mikroorganizmi, ki so bili izolirani iz določene vrste biološkega materiala bolnika, s priloženimi antibiogrami za vsako izolirano vrsto. Nekateri mikrobiološki testi se uporabljajo tudi za odkrivanje točno določene vrste mikroorganizmov. S pomočjo mikrobioloških izvidov lahko ocenimo primernost uporabe vankomicina ter mikrobiološki izid po koncu zdravljenja.

Določanje občutljivosti bakterij na vankomicin:

Mikrobiološke preiskave izvaja Zavod za zdravstveno varstvo Novo mesto, Mikrobiološki laboratorij – Oddelek za medicinsko mikrobiologijo. Antibiograme pridobivajo z difuzijsko metodo na diskih.

## 5.2. Prospektivna raziskava

### 5.2.1. Začetna določitev režima odmerjanja vankomicina

Pri računanju določanja režima odmerjanja in prirejanja načina odmerjanja vankomicina smo uporabljali program Microsoft Office Excel 2007.

#### A. Izračun idealne telesne mase bolnika in potrebne prilagoditve

- Idealna telesna masa (ITM)
  - za ženske:  $ITM(\text{kg}) = 45 + 0,9 \cdot (\text{višina v cm} - 150\text{cm})$  *(enačba 4)*
  - za moške:  $ITM(\text{kg}) = 50 + 0,9 \cdot (\text{višina v cm} - 150\text{cm})$  *(enačba 5)*
- Izračunamo količnik dejanske telesne mase (DTM) in idealne telesne mase: DTM/ITM. Če je količnik DTM / ITM večji od 1,2, je bolnik predebel, zato je potrebno izračunati prilagojeno telesno maso (PTM):

$$PTM (\text{kg}) = ITM + 0,4 \cdot (DTM - ITM) \quad \text{(enačba 6)}$$

#### B. Ocena kreatininskega očistka

Iz izmerjene koncentracije serumskega kreatinina izračunamo kreatininski očistek (Clcr) s pomočjo **Cocroft – Gaultove enačbe** (9, 10, 15, 16), ki je prilagojena zaradi podajanja serumske koncentracije kreatinina v  $\mu\text{mol/l}$ :

- za ženske:  $Clcr (\text{ml/min}) = (140 - \text{starost}) \cdot (DTM) / (Scr)$  *(enačba 26)*
- za moške:  $Clcr (\text{ml/min}) = 1,2 \cdot (140 - \text{starost}) \cdot (DTM) / (Scr)$  *(enačba 27)*

DTM.....dejanska telesna masa bolnika v kg

Scr.....koncentracija serumskega kreatinina v  $\mu\text{mol/l}$

starost.....izražena v letih

Pri debelih bolnikih (količnik DTM / ITM večji od 1,2 (15, 16)) uporabimo v Cocroft – Gaultovi enačbi prilagojeno telesno maso (13, 15) namesto dejanske.

Pri bolnikih s prenizko telesno maso in pri shujšanih bolnikih zaradi bolezni pri računanju kreatininskega očistka v Cocroft – Gaultovi enačbi uporabimo dejansko telesno maso bolnika (2). Ko je izmerjena serumska koncentracija kreatinina pri takšnih bolnikih manjša od 90  $\mu\text{mol/l}$ , lahko, odvisno od klinične odločitve, serumsko koncentracijo kreatinina zaokrožimo na 90  $\mu\text{mol/l}$  (9, 13, 15).

Pri bolnikih z obsežnim zadrževanjem tekočin (npr. edem ali ascites), maso odvečne tekočine v kg odštejemo od dejanske telesne mase. Podobno pri debelih pacientih z zadrževanjem tekočin pri izračunu prilagojene telesne mase od DTM odštejemo maso odvečne tekočine (15).

### C. Ocena navideznega volumna distribucije ( $V_d$ ) vankomicina

$$V_d = 0,7 \text{ L/kg} \cdot \text{DTM} \quad (\text{enačba 7})$$

V izračunu volumna distribucije za debele bolnike uporabimo prilagojeno telesno maso:

$$V_d = 0,7 \text{ L/kg} \cdot \text{PTM} \quad (\text{enačba 28})$$

### D. Ocena očistka vankomicina

Očistek vankomicina ( $Cl_{va}$ ) smo določili z uporabo ocenjenega kreatininskega očistka. V prospektivni raziskavi smo uporabili enačbo, ki so jo pridobili z retrospektivno raziskavo bolnikov, zdravljenih z vankomicinom v Splošni bolnišnici Jesenice pod okriljem Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani (20, 21):

$$Cl_{va} = 0,354 + \frac{4,03}{120} Cl_{cr} \quad (\text{enačba 10})$$

$Cl_{va}$ .....očistek vankomicina v l/h

$Cl_{cr}$ .....očistek kreatinina v ml/min

Enačbo iz zgoraj omenjene raziskave smo uporabili, ker je bila pridobljena z opazovanjem slovenskih bolnikov v slovenskem kliničnem okolju, hkrati pa z njeno uporabo nadaljujemo raziskovalno delo na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani. Slabosti uporabljene enačbe so, da raziskava ni bila randomizirana, število vključenih bolnikov pa je bilo majhno.

### **E. Ocena konstante eliminacije (k) in razpolovnega časa ( $t_{1/2}$ ) vankomicina**

$$k \text{ (h}^{-1}\text{)} = Cl_{va} / V_d \quad (\text{enačba 12})$$

$$t_{1/2} \text{ (h)} = 0,693 / k \quad (\text{enačba 13})$$

### **F. Izbira razpona koncentracije vankomicina v stacionarnem stanju**

*Intermitentna infuzija:*

Minimalno koncentracijo vankomicina ( $c_{\text{minss}}$ ) v stacionarnem stanju izberemo glede na tip, mesto in resnost okužbe.  $c_{\text{minss}}$  vankomicina mora biti *vedno nad*  $7 \mu\text{mol/l}$ . Pri resnejših okužbah (endokarditis, meningitis, osteomielitis, sepsa oz. septični šok, hospitalna pljučnica) morajo biti najnižje koncentracije vankomicina vedno v razponu  $10\text{-}14 \mu\text{mol/l}$  (7, 10, 12, 13). Če ni drugače določeno, v izračunih uporabimo  $12 \mu\text{mol/l}$ .

Maksimalno koncentracijo vankomicina v stacionarnem stanju ( $c_{\text{maxss}}$ ) izberemo navadno  $14\text{-}28 \mu\text{mol/l}$ . Pri resnih, življenje ogrožujočih okužbah centralnega živčnega sistema, lahko uporabimo  $c_{\text{maxss}}$  do  $41 \mu\text{mol/l}$ . Pri tako visokih  $c_{\text{maxss}}$  je potrebno dnevno preverjanje zgodnjih znakov ototoksičnosti (9). Če ni drugače določeno, v izračunih uporabimo  $19 \mu\text{mol/l}$ .

*Kontinuirana infuzija:*

Stacionarna koncentracija vankomicina ( $c_{\text{ss}}$ ): pri kontinuirani infuziji mora biti vedno v razponu  $10\text{-}14 \mu\text{mol/l}$ . Če ni drugače določeno, v izračunih uporabimo  $12 \mu\text{mol/l}$ .

## G. Izračun režima odmerjanja

V enačbah uporabimo faktor 1,45 kot pretvornik, saj je plazemska koncentracija vankomicina v Splošni bolnišnici Novo mesto podana v  $\mu\text{mol/l}$  in ne v  $\text{mg/l}$ , kot v večini objavljene literature.

*Intermitentna infuzija:*

Odmerni interval ( $\tau$ ):  $\tau (\text{h}) = \ln ( c_{\text{maxss}} / c_{\text{minss}} ) / k$  (enačba 14)

Odmerni interval zaokrožimo na klinično sprejemljive vrednosti: 6 h, 8 h, 12 h, 24 h, 36 h itd. Za bolj pogosto odmerjanje se odločimo zlasti pri bolnikih, ki potrebujejo višje dnevne odmerke.

Odmerek (D):  $D (\text{mg}) = c_{\text{minss}} \cdot 1,45 \cdot V_d \cdot (1 - e^{-k\tau}) / ( e^{-k\tau} )$  (enačba 29)

Odmerek zaokrožimo na 100 oz 250 mg zaradi lažje priprave odmerkov. Odmerke raje zaokrožimo navzgor.

Začetni odmerek (LD):  $LD (\text{mg}) = c_{\text{maxss}} \cdot 1,45 \cdot V_d$  (enačba 30)

Začetni odmerek damo bolnikom kot prvi odmerek. Pri intermitentni infuziji preteče med začetnim odmerkom in prvim vzdrževalnim odmerkom en odmerni interval.

*Kontinuirana infuzija:*

Odmerni interval: 24h

Odmerek (D):  $D(\text{mg})/24\text{h} = c_{\text{ss}} \cdot 1,45 \cdot V_d \cdot k \cdot 24$  (enačba 31)

Začetni odmerek (LD):  $LD (\text{mg}) = c_{\text{ss}} \cdot 1,45 \cdot V_d$  (enačba 32)

Začetni odmerek dajemo bolnikom 1-2h kot prvi odmerek. Kontinuirana infuzija se začne takoj po končani aplikaciji začetnega odmerka. (9, 12, 16)

Uporaba kontinuirane infuzije je priporočljiva, če je dnevni odmerek vankomicina večji od 4g in pri hemodinamsko izrazito nestabilnih bolnikih (12).

Infuzijo dajemo počasi, največ 10 mg/minuto in vsaj 60 min (5). Če enkratni odmerek preseže 1 g, mora biti čas infuzije 1,5 – 2 uri (7). Koncentracija vankomicina v pripravljeni raztopini ne sme presegati 5 mg/ml (5).

### **5.2.2. Spremljanje plazemskih koncentracij in sprememba režima odmerjanja vankomicina**

#### **A. Merjenje serumskih koncentracij vankomicina v stacionarnem stanju in ocena klinične učinkovitosti terapije**

Pri intermitentni infuziji izmerimo minimalne serumske koncentracije vankomicina *največ pol ure pred 4. ali 5. odmerkom*, ko je doseženo stacionarno stanje. Če je bolnik izrazito hemodinamsko nestabilen, lahko odvzamemo vzorec prej (9), vendar pri interpretaciji rezultata upoštevamo, da stacionarno stanje še ni bilo doseženo. Maksimalne serumske koncentracije vankomicina ne merimo.

Pri kontinuirani infuziji lahko odvzamemo vzorec krvi za meritev stacionarne koncentracije vankomicina po pretečenih petih razpolovnih časih, kar je običajno po dveh dneh. Vzorec lahko po dveh dneh vzamemo kadarkoli med kontinuirano infuzijo. Če je bolnik izrazito hemodinamsko nestabilen, lahko odvzamemo vzorec prej.

Pogostost določanja serumskih koncentracij vankomicina je odvisna od stanja pacienta. Pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo določamo koncentracijo vankomicina dvakrat do

trikrat tedensko. Pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih je potrebno spremljati plazemsko koncentracijo vankomicina bolj pogosto, včasih tudi dnevno.

Če je pri intermitentni infuziji izmerjena  $c_{\min ss}$  v izbranem intervalu, je režim odmerjanja primeren. V nasprotnem primeru spremenimo režim odmerjanja. Enako velja pri kontinuirani infuziji za izmerjeno  $c_{ss}$ . Meritev po novem 4. odmerku mora biti ustrezna, če ni, ponovno spremenimo odmerjanje.

Pojav **ledvične okvare** smo ocenili z meritvami serumskih koncentracij kreatinina in sečnine. Meritve kreatinina moramo med zdravljenjem opravljati vsaj trikrat tedensko. Če koncentracija serumskega kreatinina pri vsaj dveh meritvah naraste za več kot 44  $\mu\text{mol/l}$  ali pa se koncentracija kreatinina poveča za več kot 50% (kar je večje) glede na zadnjo meritev serumskega kreatinina pred uvedbo vankomicina, je potrebno še pogostejše določanje plazemskih koncentracij vankomicina, saj je možno, da je slabše delovanje ledvic neželeni učinek terapije z vankomicinom (7).

**Klinično učinkovitost** smo ocenili na podlagi izboljšanja stanja na specifičnih mestih okužbe, padca povišane telesne temperature, znižanja koncentracije serumskega C-reaktivnega proteina in prokalcitonina ter z diferencialno belo krvno sliko, ki se normalizira. O končnem kliničnem izidu je odločala zdravnica spec. infektolog z upoštevanjem vseh izvidov in celotnega poteka dogodkov med hospitalizacijo bolnika.

## B. Sprememba režima odmerjanja

*Intermitentna infuzija:*

➤ **Pričakovana  $c_{\max ss}$**

$$\text{pričakovana } c_{\max ss} (\mu\text{mol/l}) = c_{\min ss} (\mu\text{mol/l}) + D / V_d / 1,45 \quad (\text{enačba 33})$$

D.....odmerek v mg

$V_d$ .....volumen distribucije v l

$c_{\min ss}$ .....izmerjena minimalna koncentracija vankomicina ( $\mu\text{mol/l}$ )

➤ ***Izboljšana ocena konstante eliminacije( k) in razpolovnega časa ( t<sub>1/2</sub> )***

$$k \text{ (h}^{-1}\text{)} = \ln(c_{\text{maxss}} / c_{\text{minss}}) / (\tau) \quad (\text{enačba 20})$$

$\tau$ .....odmerni interval (h)

$c_{\text{minss}}$ .....izmerjena minimalna koncentracija ( $\mu\text{mol/l}$ )

$c_{\text{maxss}}$ .....pričakovana maksimalna koncentracija ( $\mu\text{mol/l}$ )

$$t_{1/2} \text{ (h)} = 0,693 / k \quad (\text{enačba 21})$$

➤ ***Določitev novega režima odmerjanja***

Izboljšano oceno konstante eliminacije in razpolovnega časa bolnika uporabimo v enačbah za določitev režima intermitentnega odmerjanja.

*Kontinuirana infuzija:*

➤ ***Izboljšana ocena konstante eliminacije( k) in razpolovnega časa ( t<sub>1/2</sub> )***

$$k \text{ (h}^{-1}\text{)} = D / (24 \cdot V_d \cdot c_{\text{ss}} \cdot 1,45) \quad (\text{enačba 34})$$

D.....odmerek (mg)

$V_d$ .....volumen distribucije (l)

$c_{\text{ss}}$ .....izmerjena stacionarna koncentracija ( $\mu\text{mol/l}$ )

$$t_{1/2} \text{ (h)} = 0,693 / k \quad (\text{enačba 21})$$

➤ ***Določitev novega režima odmerjanja***



Izboljšano oceno konstante eliminacije in razpolovnega časa bolnika uporabimo v enačbah za določitev režima kontinuiranega odmerjanja. Če je koncentracija vankomicina znatno previsoka, lahko za nekaj časa ustavimo infuzijo, nato pa nadaljujemo s kontinuirano infuzijo z izračunanim novim odmerkom.

Prekinitev infuzije (h): čas prekinitve infuzije (h) =  $\ln (c_{pl} / c_{ss} ) / k$  (enačba 25)

$C_{pl}$ .....izmerjena previsoka plazemska koncentracija vankomicina ( $\mu\text{mol/l}$ )

$c_{ss}$ .....želena stacionarna koncentracija vankomicina ( $\mu\text{mol/l}$ )

$k$ .....izboljšana konstanta eliminacije ( $\text{h}^{-1}$ )

### 5.3. Ustreznost izmerjenih koncentracij vankomicina

V okviru raziskave smo ocenjevali ustreznost izmerjenih minimalnih plazemskih koncentracij vankomicina.

Preglednica III: Referenčne vrednosti in posamezni razredi minimalnih koncentracij vankomicina

Ustrezna koncentracija		10 – 14 $\mu\text{mol/l}$
Prenizka koncentracija	1. stopnje	$7 \leq C < 10 \mu\text{mol/l}$
	2. stopnje	$C < 7 \mu\text{mol/l}$
Previsoka koncentracija	1. stopnje	$14 < C \leq 17 \mu\text{mol/l}$
	2. stopnje	$C > 17 \mu\text{mol/l}$

Ustreznost minimalnih koncentracij vankomicina smo opredelili glede na nove literaturne vire (Preglednica III). Priporočene terapevtske minimalne koncentracije vankomicina pri resnih infekcijah, kot so bakteriemija, endokarditis, osteomielitis, meningitis in pljučnica so od 10 – 14  $\mu\text{mol/l}$ . Te indikacije so značilne za velik del bolnikov v Splošni bolnišnici Novo mesto, ki se zdravijo z vankomicinom, hkrati pa se zdravniki v Splošni bolnišnici Novo mesto raje odločajo za višje koncentracije vankomicina, zato smo za ustrezno koncentracijo določili 10 – 14  $\mu\text{mol/l}$ . Za preprečevanje razvoja rezistence bakterij na vankomicin so potrebne minimalne koncentracije vankomicina nad 7  $\mu\text{mol/l}$ . Zgoraj definirane prenizke koncentracije 1. stopnje so po literaturnih podatkih lahko v določenih

primerih terapevtsko učinkovite, zato so prenizke koncentracije 1. stopnje pogojno ustrezne.

Bolnike smo razdelili v skupine glede na njihove izmerjene plazemske koncentracije vankomicina. Če je vsaj 70% izmerjenih koncentracij spadalo v posamezni razred, smo bolnike pripadajoče razporedili v naslednje skupine:

- Prenizke koncentracije
- Ustrezne koncentracije
- Previsoke koncentracije.

Če je vsaj 80% koncentracij vankomicina pri bolniku spadalo v razred ustreznih in prenizkih oziroma ustreznih in previsokih koncentracij, smo bolnike pripadajoče razvrstili:

- Ustrezne/prenizke koncentracije
- Ustrezne/previsoke koncentracije

Ostali bolniki spadajo v skupino:

- Nihanje do 1. stopnje (nobena koncentracija ne spada v prenizke ali previsoke 2. stopnje)
- Nihanje do 2. stopnje (vsaj ena koncentracija spada v prenizke ali previsoke 2. stopnje)

#### **5.4. Principi sprejemanja odločitev pri prilagajanju odmerjanja vankomicina**

Predlagali smo principe sprejemanja odločitev pri prilagajanju odmerjanja vankomicina, kar je zelo kompleksna problematika. Vsaki izmerjeni koncentraciji vankomicina sledi odločitev, ki je lahko sprememba režima odmerjanja ali pa vztrajanje pri obstoječem načinu odmerjanja vankomicina. Za analizo odločitev smo uporabili za to prilagojene šifre.

ŠIFRANT:

Vsaka odločitev ima oznako, ki je sestavljena iz treh pozicij: **XYZ**.

**Pozicija X** se nanaša na pravilnost izmerjene koncentracije vankomicina in se deli na:

- N.....nizka koncentracija vankomicina ( $< 10 \mu\text{mol/l}$ )
- V.....visoka koncentracija vankomicina ( $> 14 \mu\text{mol/l}$ )
- P.....pravilna koncentracija vankomicina ( $10 - 14 \mu\text{mol/l}$ )

**Pozicija Y** se nanaša na ukrep:

- V.....večji odmerek
- M....manjši odmerek
- N.....ne spreminjaš odmerjanja

Pri kontinuiranem načinu odmerjanja dosežemo z enakim dnevnim odmerkom višje minimalne koncentracije vankomicina, zato je prehod iz intermitentne infuzije na kontinuirano odmerjanje z enakim dnevnim odmerkom obravnavan kot večanje odmerka in obratno.

**Pozicija Z** se nanaša na pravilnost naslednje izmerjene koncentracije vankomicina:

- P.....pravilna koncentracija vankomicina ( $10 - 14 \mu\text{mol/l}$ )
- I....izboljšana koncentracija vankomicina
- S....slabša koncentracija vankomicina
- X...ukrep brez kontrole naslednje koncentracije vankomicina

Naslednja izmerjena koncentracija je izboljšana, če se prvotno nizka koncentracija zviša in se približa pravilnim koncentracijam antibiotika in obratno. Naslednja izmerjena koncentracija vankomicina je slabša, če se nizka koncentracija še zniža in obratno. Tudi primere, ko se prvotno nizka koncentracija zviša in doseže previsoke koncentracije ali obratno, opredelimo kot slabše koncentracije vankomicina.

Preglednica IV: Skupine šifer, ki opisujejo odločitve o spremembi režima odmerjanja vankomicina

<b>Pravilna odločitev</b>	VMP, NVP, PNP, PVP, PMP
<b>Izboljšanje</b>	VMI, NVI
<b>Slaba odločitev</b>	VV(P/I/S), NM(P/I/S)
<b>Neukrepanje</b>	VN(P/I/S), NN(P/I/S),
<b>Poslabšanje</b>	--S
<b>Ukrepi brez kontrole koncentracije</b>	--X

Pravilna odločitev je, ko pri izmerjenih nizkih koncentracijah povečamo odmerek ali obratno, naslednja izmerjena koncentracija vankomicina pa je pravilna. Če sta prvotno

izmerjena in naslednja koncentracija pravilni, je bila odločitev pravilna. Če je koncentracija vankomicina ustrežna, ni potrebno spreminjati režima odmerjanja, lahko pa zmanjšamo ali zvečamo odmerek, če ciljamo drugo vrednost v referenčnem intervalu koncentracij. Izboljšanje se nanaša na odločitve, pri katerih aktivno dosežemo pomik koncentracij vankomicina proti pravilnim koncentracijam, kar lahko dosežemo z zmanjšanjem odmerka pri previsokih koncentracijah in obratno. Slabe odločitve so povečanje odmerka pri previsokih koncentracijah in obratno, ne glede na ustreznost naslednje koncentracije. Če po takih odločitvah pride do izboljšane ali celo pravilne koncentracije, je to praviloma zgolj naključno in zato še vedno slaba odločitev. Neukrepanje se nanaša na vztrajanje pri enakem načinu odmerjanja, čeprav je izmerjena koncentracija prenizka ali previsoka. Tudi če pri posameznem primeru sklepamo, da je odmerjanje ustrezno in je za doseg pravilnih koncentracij potrebno le nekaj časa, lahko vseeno podaljšamo oziroma skrajšamo čas do naslednjega odmerka in tako hitreje dosežemo pravilne koncentracije vankomicina. V skupini poslabšanje so vse odločitve, katerim sledi poslabšanje koncentracije vankomicina, ne glede na smiselnost ukrepa. Koncentracije vankomicina se lahko poslabšajo, če se neustrezno odločimo o spremembi režima odmerjanja, ali pa se bolniku spremeni delovanje ledvic zaradi različnih razlogov. V skupino ukrepi brez kontrole koncentracije sodijo vse spremembe načina odmerjanja vankomicina, po katerih ni preverjeno, kako je ta sprememba vplivala na plazemske koncentracije vankomicina, ampak na slepo sledi ponovna sprememba režima odmerjanja. Vsota deležev posameznih razredov je večja od 100%, ker so lahko slabe odločitve ali neukrepanje tudi v razredu poslabšanje in ukrepi brez kontrole koncentracije.

## 6. REZULTATI IN RAZPRAVA

### 6.1. Osnovne značilnosti vzorca

#### a) Osnovne značilnosti vzorca v retrospektivni raziskavi

V retrospektivni raziskavi smo analizirali 48 bolnikov in 52 posameznih hospitalizacij z uporabo vankomicina, saj so bili v letu 2009 štiri bolniki zdravljeni z vankomicinom v dveh hospitalizacijah. Nekateri bolniki so se v času ene hospitalizacije zdravili z vankomicinom dvakrat ali trikrat, vendar smo končne rezultate teh zdravljenj združili. Preiskovano skupino je sestavljalo 32 moških (67% ) in 16 žensk (33% ). Dvakrat sta bila hospitalizirana dva moška in dve ženski. Starost bolnikov se je gibala med 31 in 87 let, vendar je bila večina bolnikov starih 60 let in več ( 73% ) (Preglednica 5).

Preglednica V: Starost bolnikov v retrospektivni raziskavi

Starost (leta)	< 40	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79	80 - 89
N	1	4	8	10	15	10
delež	22%			73%		

Le 15 bolnikov ( 31% ) je imelo v popisu zapisano telesno maso, zato nismo mogli ugotavljati vpliva telesne mase na ustreznost plazemskih koncentracij vankomicina.

Na kirurških oddelkih smo analizirali 21 (40%), na internističnih oddelkih pa 32 (61%) hospitalizacij. En bolnik se je med terapijo z vankomicinom zdravil na internističnih in kirurških oddelkih. Na kirurških intenzivnih oddelkih je vsaj del terapije z vankomicinom potekal 17x, na internističnih intenzivnih oddelkih pa 9x. Skupaj je vsaj del 26 zdravljenj z vankomicinom potekal na intenzivnih oddelkih, kar je 50% vseh hospitalizacij. Na infekcijskem oddelku smo analizirali 7 hospitalizacij, kar je 7,4% vseh analiziranih hospitalizacij in 21,9% hospitalizacij na internističnih oddelkih.

#### b) Osnovne značilnosti vzorca v prospektivni raziskavi

V prospektivno raziskavo je bilo vključenih 16 bolnikov, ki so se v Splošni bolnišnici Novo mesto zdravili z vankomicinom v obdobju od aprila do vključno oktobra 2010.

Preiskovano skupino je sestavljalo 9 moških (56%) in 7 žensk ( 44% ). Starost bolnikov se je gibala med 24 in 77 let, dobra polovica bolnikov je bila starih 60 let in več ( 56% ).

Preglednica VI: Starost bolnikov v prospektivni raziskavi

Starost (leta)	< 40	40 - 49	50 - 59	60 – 69	70 - 79	80 - 89
N	2	3	2	3	6	0
delež	44%			56%		

Telesno maso in višino smo v prospektivni raziskavi določili vsem bolnikom, vendar je zdravstveno osebje največkrat telesno maso in višino le ocenilo, ne izmerilo. Tako so ob dveh različnih priložnostih pri bolnici z zaporedno številko 11 ocenili telesno višino z 20 cm razlike in telesno maso z 18 kg razlike. Bolnica z zaporedno številko 5 je trdila, da tehta 65 kg, upoštevali pa smo oceno medicinskih sester, ki je bila 90 kg, kar je 25 kg več. Napačno ocenjena telesna masa lahko privede do večjih napak v izračunu očistka kreatinina in volumna distribucije vankomicina ter posledično bolnikovega razpolovnega časa vankomicina, zaradi česar je lahko predvsem prvo odmerjanje vankomicina napačno. Boljše bi bilo, da bi vsaj mobilne bolnike stehali. V prospektivni raziskavi so bile pretežke 4 bolnice, kar je definirano z razmerjem med dejansko in idealno maso (DTM/ITM), ki je večje od 1,2. Nihče ni bil prelahak, kar je definirano z DTM /ITM manjše od 0,8.

Na kirurških oddelkih se je zdravilo 12 (75%), na internističnih oddelkih pa 4 (25%) bolnikov. Na kirurških intenzivnih oddelkih je vsaj del terapije z vankomicinom potekal 9x, kar je 56% vseh bolnikov, vključenih v prospektivno raziskavo. Na infekcijskem oddelku so se zdravili 3 bolniki, kar je 19% vseh analiziranih hospitalizacij in 75% hospitalizacij na internističnih oddelkih.

### c) Primerjava osnovnih značilnosti vzorca v retrospektivni in prospektivni raziskavi

V retrospektivni in prospektivni raziskavi je bila večina bolnikov moških. V prospektivni raziskavi je bila preiskovana populacija bolnikov mlajša (preglednica 6), kar je lahko vplivalo na končni klinični in mikrobiološki izid zdravljenja, saj s starostjo pešajo vse fiziološke funkcije, tudi imunski sistem. V obeh raziskavah se je primerljivi delež bolnikov zdravil na intenzivnih oddelkih, kar 50% v retrospektivni in 56% v prospektivni raziskavi. Na intenzivnih oddelkih se zdravijo kritično bolni ljudje, pri katerih navadno opazimo hemodinamsko nestabilnost in spremembe v volumnu distribucije vankomicina. Takšnim

bolnikom težje primerno odmerjamo vankomicin, zato je potrebno veliko meritev serumskih koncentracij vankomicina, da pravočasno preprečimo neželene učinke previsokih koncentracij vankomicina oziroma možnost razvoja odpornosti bakterij pri prenizkih koncentracijah. V prospektivni raziskavi se je večina bolnikov zdravila na kirurških, v retrospektivni pa na internističnih oddelkih.

## 6.2. Ustreznost izmerjenih koncentracij vankomicina

V okviru raziskave smo ocenjevali ustreznost izmerjenih minimalnih plazemskih koncentracij vankomicina.

### a) Retrospektivna raziskava

V prilogi v preglednici XXII so za vsako hospitalizacijo v retrospektivni raziskavi podani način odmerjanja, serumske koncentracije vankomicina in opombe k načinu odmerjanja vankomicina.

Preglednica VII: Ustreznost minimalnih plazemskih koncentracij vankomicina v retrospektivni raziskavi

Razred konc.	ustrezna	prenizka		previsoka		Σ
		1. stopnje	2. stopnje	1. stopnje	2. stopnje	
Število konc.	184	77	46	104	131	542
delež	34%	14%	9%	19 %	24%	
		23%		43%		

Preglednica VIII: Ustreznost minimalnih plazemskih koncentracij vankomicina pri posameznih bolnikih v retrospektivni raziskavi

Konc.	prenizke	ustrezne	previsoke	Ustrezne/ prenizke	Ustrezne/ previsoke	Nihanje do 1. stopnje	Nihanje do 2. stopnje
N	10	4	11	8	11	2	6
delež	19%	8%	21%	15%	21%	4%	12%

V okviru retrospektivne raziskave smo odkrili, da v Splošni bolnišnici Novo mesto niso imeli enotno in jasno definiranih **referenčnih vrednosti koncentracij vankomicina**. Diagnostični laboratorij Splošne bolnišnice Novo mesto na laboratorijskih izvidih podaja referenčno vrednost koncentracij vankomicina 7 - 28  $\mu\text{mol/l}$  (23). V bolnikovih popisih smo devetkrat opazili zapisano, da ciljajo vrednosti koncentracij vankomicina 15 (pri

bolnikih z zaporedno številko 15B, 20, 22, 23, 24, 25, 37, 38, 39). Enkrat so zapisali ciljne vrednosti koncentracij vankomicina 15 – 20 (bolnik z zaporedno številko 46). Vsi omenjeni bolniki so se zdravili na kirurških oddelkih. Vedno so bile zelene vrednosti koncentracij podane brez merskih enot, kar je bilo verjetno ključno pri uporabi previsokih referenčnih vrednosti. V strokovni literaturi namreč pogosto navajajo referenčne vrednosti minimalnih koncentracij vankomicina v mg/l, v laboratoriju Splošne bolnišnice Novo mesto pa podajajo vrednosti koncentracij vankomicina v  $\mu\text{mol/l}$ . V najnovejših strokovnih virih priporočajo minimalne koncentracije vankomicina 15 – 20mg/l, kar je približno enako 10 - 14  $\mu\text{mol/l}$ . Tako so pri vsaj desetih bolnikih ciljali previsoke minimalne koncentracije vankomicina. Pri bolniku z zaporedno številko 20 so zapisali tudi, naj bolnik dobi naslednji odmerek le, če je izmerjena koncentracija nižja od ciljne 15, če je višja, pa ne. To kaže na nerazumevanje farmakokinetike zdravil in analiznih metod, saj nikoli ne moremo ciljati točno določene vrednosti, temveč vedno sprejemljivi interval koncentracij.

V okviru retrospektivne raziskave smo z metodo intervjuja ugotovili, da v Splošni bolnišnici Novo mesto niso imeli enotno in jasno definirane **časa in načina odvzema vzorca krvi** za določanje koncentracije vankomicina. Največkrat so vzorec krvi odvzeli vsem bolnikom na enem oddelku ob isti uri, takrat kot za vse druge preiskave, ne glede na čas prejetega odmerka vankomicina. Tako izmerjene koncentracije velikokrat niso bile najmanjše koncentracije vankomicina, ki so edine primerne za ugotavljanje pravilnosti odmerjanja vankomicina in jih izmerimo v krvi največ pol ure pred naslednjim odmerkom. Kljub temu so izmerjene koncentracije primerjali z referenčnimi vrednostmi minimalnih koncentracij vankomicina in se na podlagi njih odločali za spremembe načina odmerjanja, kar lahko privede do resnih napak, saj je možno, da so dejanske minimalne koncentracije vankomicina veliko nižje od izmerjenih koncentracij, kar se lahko izrazi s terapevtsko neučinkovitostjo antibiotika ali celo z razvojem odpornosti bakterij na vankomicin. Bolnišnični računalniški sistem predvideva vnos časa odvzema vzorca, vendar vanj največkrat ne vnesejo dejanskega časa odvzema vzorca krvi.

Ob pregledu plazemskih koncentracij vankomicina je težko ugotoviti, kateri vzorci so bili odvzeti največ pol ure pred novim odmerkom, vendar pa je pri nekaterih primerih možna ocena. Pri bolniku 3A v retrospektivni raziskavi so v enem dnevu trikrat izmerili plazemsko koncentracijo vankomicina, kljub temu, da je bolnik prejemal odmerek vankomicina le dvakrat na dan. Koncentracije so se med seboj tudi znatno razlikovale: 3,13; 1,73 in 8,47  $\mu\text{mol/l}$ , kar tudi kaže na to, da sta bila vsaj dva vzorca (prvi in tretji)



vzeta ob napačnih časih. Posledica takega jemanja vzorcev, je lahko neustrezno prilagajanje odmerkov. Pri omenjenem primeru v retrospektivni raziskavi odmerek ni bil zvišan kljub prenizkim koncentracijam druge stopnje. Tudi bolniku 13 so v enem dnevu trikrat izmerili plazemsko koncentracijo vankomicina kljub temu, da je bolnik prejemal odmerek le dvakrat na dan. Koncentracije so bile pomembno različne: 15,53; 25,54 in 18,77  $\mu\text{mol/l}$ , kar nakazuje, da sta bila vsaj dva vzorca krvi (drugi in tretji) odvzeta ob napačnem času. V takšnih primerih smo v analizi podatkov upoštevali najmanjšo koncentracijo, ki je bolj verjetno minimalna koncentracija vankomicina.

## b) Prospektivna raziskava

V prilogi v preglednici XXIII so za vsako hospitalizacijo v prospektivni raziskavi podani način odmerjanja, serumske koncentracije vankomicina in opombe k načinu odmerjanja vankomicina.

Preglednica IX: Ustreznost minimalnih plazemskih koncentracij vankomicina v prospektivni raziskavi

Razred konc.	ustrezna	prenizka		previsoka		$\Sigma$
		1. stopnje	2. stopnje	1. stopnje	2. stopnje	
Število konc.	61	21	8	28	9	127
delež	48%	17%	6%	22%	7%	
		23%		29%		

Preglednica X: Ustreznost minimalnih plazemskih koncentracij vankomicina pri posameznih bolnikih v prospektivni raziskavi

Konc.	prenizke	ustrezne	previsoke	Ustrezne/ prenizke	Ustrezne/ previsoke	Nihanje do 1. stopnje	Nihanje do 2. stopnje
N	0	3	2	3	3	3	2
delež	0%	19%	13%	19%	19%	19%	13%

V prospektivni raziskavi smo zdravstvenemu osebju velikokrat poudarili pomembnost odvzema vzorca krvi za določanje minimalne koncentracije vankomicina ob ustreznem času, zato je bilo napak manj, vendar so se kljub temu pojavljale. Prednost prospektivne raziskave je bila v boljši komunikaciji z medicinskimi sestrami, ki so zadolžene za odmerjanje zdravil in odvzeme vzorcev, zato smo napake velikokrat odkrili in jih

upoštevali pri prirejanju načina odmerjanja vankomicina. Nekateri zdravniki so bili najprej nezaupljivi do novih nižjih referenčnih vrednosti minimalnih koncentracij vankomicina, vendar so jih sčasoma sprejeli, a so se vseeno raje odločali za višje ciljne vrednosti.

Bolniku z zaporedno številko 9 v prospektivni raziskavi so prvi vzorec krvi za določanje koncentracije vankomicina odvzeli 1h po odmerku vankomicina. Koncentracija je ustrezala referenčnim vrednostim minimalnih koncentracij vankomicina, kar pomeni, da je bila dejanska minimalna koncentracija prenizka. To se je potrdilo naslednji dan, ko je bila koncentracija pravočasno odvzetega vzorca krvi prenizka. Bolniku z zaporedno številko 2 so tudi enkrat odvzeli vzorec takoj po odmerku vankomicina. Ker je bila koncentracija znatno previsoka za minimalno koncentracijo ( $23,40\mu\text{mol/l}$ ), je zdravnica zmanjšala odmerek. Zvečer so še enkrat pravilno odvzeli vzorec, koncentracija pa je bila le  $2,00\mu\text{mol/l}$ . To je dober primer, kako lahko napačno odvzet vzorec povzroči napačno spremembo načina odmerjanja in posledično zelo prenizke koncentracije vankomicina. Če se vzorec odvzame ob napačnem času, je potrebno na to opozoriti zdravstvenega delavca, ki odloča o spremembi načina odmerjanja.

V okviru prospektivne raziskave smo odkrili tudi **napake v odvzemu vzorcev krvi** za določanje plazemskih koncentracij vankomicina pri bolnikih s **kontinuiranim odmerjanjem** vankomicina. Vzorce krvi so jemali iz centralnih venskih katetrov, kjer je potekala aplikacija vankomicina, le da so zavrgli vsaj 5 ml krvi, kot so navajeni tudi za vzorce, namenjene za druge meritve. Tako so bile izmerjene koncentracije včasih mnogo previsoke, kar nas je tudi opozorilo na napake v odvzemu vzorcev. Pravilen bi bil odvzem krvi iz druge roke, vendar tega medicinske sestre niso želele zaradi oslabljenih žil in posledično težjega odvzema ali pa so hotele bolniku prihraniti po njihovem mnenju nepotrebno dodatno zbadanje.

Bolnik z zaporedno številko 12 je v prospektivni raziskavi dobival vankomicin kontinuirano. Trikrat so izmerili znatno previsoke koncentracije (vzorec je bil odvzet iz centralnega venskega katetra), zato so takrat za 15 min ustavili infuzijo vankomicina in nato odvzeli vzorec. Tako odvzeti vzorci so pokazali nižjo stacionarno koncentracijo, ki je ustrezala referenčnim vrednostim, zato ni bilo potrebno spremeniti način odmerjanja vankomicina. Pri istem bolniku 23.7.2010 več ur ni tekla infuzija z vankomicinom zaradi napake zdravstvenega osebja. Posledično je koncentracija vankomicina padla do prenizkih koncentracij druge stopnje. Po pojasnilu posledic takšnih napak se tovrstna napaka ni več

ponovila. Iz tega primera smo se veliko naučili, zato smo vsaj v času prospektivne raziskave z zdravstvenim osebjem sklenili kompromis in se dogovorili, da pri bolnikih s kontinuiranim odmerjanjem vankomicina odvezemajo vzorce krvi za določitev koncentracij vankomicina tako, da ustavijo infuzijo vankomicina za 15 min, nato pa odvzamejo vzorec iz iste roke. Takšen način doziranja in jemanja vzorcev ne bi smel prispevati k večji napaki, saj je 15min le 1% od 24h.

Pri bolniku z zaporedno številko 16 v prospektivni raziskavi je bilo storjenih več napak. Bolnik se je zdravil na oddelku, kjer so vankomicin običajno aplicirali le intermitentno. Prvo odmerjanje zdravila je bilo intermitentno, vendar smo zaradi prenizke koncentracije vankomicina druge stopnje prešli na kontinuirano odmerjanje, s katerim smo nameravali doseči primerne stacionarne koncentracije z manjšim dnevnim odmerkom vankomicina, kot bi bil potreben z intermitentnim odmerjanjem. 24.9.2010 so napačno odvzeli vzorec krvi med kontinuiranim odmerjanjem, vendar smo napako odkrili, zato so nato pravilno odvzeli vzorec. Naslednjih nekaj dni je koncentracija vankomicina zelo nihala, zato smo posumili na napako v odmerjanju ali odvzemu vzorcev. Po pogovoru z medicinskimi sestrami smo ugotovili, da na oddelku niso imeli infuzijske črpalke za kontinuirano odmerjanje, zato so uporabili regulator pretoka za gravitacijsko infuzijo, ki ne omogoča natančnega odmerjanja infuzijskih raztopin. 27.9.2010 so si iz drugega oddelka kirurgije sposodili črpalko za kontinuirano odmerjanje, način odmerjanja vankomicina smo določili glede na prenizke koncentracije vankomicina po intermitentnem odmerjanju in takoj naslednji dan dosegli ustrezne stacionarne koncentracije vankomicina. S takojšno uporabo črpalke bi bolnik imel ustrezne plazemske koncentracije vankomicina kar 6 dni prej. Ta primer kaže na **nujnost uporabe infuzijske črpalke za kontinuirano odmerjanje** in **neprimernost uporabe regulatorjev pretoka za gravitacijsko infuzijo** za kontinuirano aplikacijo vankomicina.

### c) Primerjava retrospektivne in prospektivne raziskave

V prospektivni raziskavi je večji delež izmerjenih plazemskih koncentracij vankomicina (48%) ustrezal referenčnim vrednostim minimalnih koncentracij vankomicina kot v retrospektivni raziskavi (34%). Skupaj s pogojno ustreznimi prenizkimi koncentracijami prve stopnje je bilo v prospektivni raziskavi ustreznih 65% izmerjenih koncentracij, v retrospektivni pa le 48%. Pomembno je tudi upoštevati, da je bilo v retrospektivni

raziskavi več vzorcev za določanje plazemske koncentracije vankomicina odvzeto ob neprimernem času, zato lahko v retrospektivni raziskavi z gotovostjo trdimo le, da je bilo vsaj 23% plazemskih koncentracij vankomicina prenizkih, od tega vsaj 9% zelo prenizkih. V retrospektivni raziskavi so zdravniki kot referenčno vrednost koncentracij vankomicina uporabljali 15 $\mu$ mol/l in več, zato so koncentracije, ki smo jim v raziskavah določili oznako ustrezne, bile nižje od ciljanih. Skupaj je bilo vsaj 57% izmerjenih koncentracij v retrospektivni raziskavi nižjih od ciljanih, v prospektivni pa le 23%. Če združimo v eno skupino prenizke in previsoke koncentracije druge stopnje, lahko ocenimo, v kateri raziskavi je bilo več večjih odstopanj od referenčnih vrednosti koncentracij vankomicina. V prospektivni raziskavi je takšnih meritev le 13%, v retrospektivni pa kar 32%.

Ko primerjamo deleže bolnikov, razporejenih v posamezne razrede koncentracij, ugotovimo, da je v prospektivni raziskavi znatno večji delež bolnikov imel ustrezne minimalne plazemske koncentracije vankomicina kot v retrospektivni raziskavi. V prospektivni raziskavi noben bolnik ni imel stalno prenizkih koncentracij vankomicina, v retrospektivni raziskavi pa kar 19%. V prospektivni raziskavi je bil tudi manjši delež bolnikov, ki so imeli stalno previsoke koncentracije. Delež bolnikov, ki so imeli ustrezno/prenizke oz. ustrezno/previsoke koncentracije, je bil v obeh raziskavah primerljiv. V prospektivni raziskavi je večim bolnikom nihala koncentracija vankomicina, vendar predvsem na račun manjšega nihanja okoli referenčnih vrednosti. Delež bolnikov, ki jim je koncentracija vankomicina nihala do neustreznih 2. stopnje, je bil v obeh raziskavah podoben.

Način odmerjanja in prilagajanja odmerjanja vankomicina se je izkazal bolj uspešen v prospektivni raziskavi. Z uporabo novih spoznanj, večjim upoštevanjem navodil in sodelovanjem med zdravstvenimi delavci, je rezultate prospektivne raziskave mogoče še izboljšati.

### **6.3. Ustreznost začetnega režima odmerjanja vankomicina**

Ustreznost začetnega režima odmerjanja vankomicina smo ocenjevali na podlagi prvih meritev koncentracij vankomicina.

Preglednica XI: Ustreznost prvih koncentracij vankomicina v retrospektivni raziskavi

		N	delež	
<b>Ustrezna koncentracija</b>		8	15%	
<b>Prenizka koncentracija</b>	<b>1. stopnje</b>	17	33%	64%
	<b>2. stopnje</b>	16	31%	
<b>Previsoka koncentracija</b>	<b>1. stopnje</b>	4	8%	21%
	<b>2. stopnje</b>	7	13%	
<b>Vsota hospitalizacij</b>		52		

Preglednica XII: Ustreznost prvih koncentracij vankomicina v prospektivni raziskavi

		N	delež	
<b>Ustrezna koncentracija</b>		7	54%	
<b>Prenizka koncentracija</b>	<b>1. stopnje</b>	5	38%	46%
	<b>2. stopnje</b>	1	8%	
<b>Previsoka koncentracija</b>	<b>1. stopnje</b>	0	0%	0%
	<b>2. stopnje</b>	0	0%	
<b>Vsota hospitalizacij</b>		13		

Tri hospitalizacije v prospektivni raziskavi (zaporedne številke 2, 12 in 14) so izključene iz ocene ustreznosti prvih koncentracij vankomicina in posledično iz analize pravilnosti začetnega načina odmerjanja vankomicina, ker sta se bolnika z zaporedno številko 2 in 12 začela zdraviti z vankomicinom še pred vključitvijo v prospektivno raziskavo, bolniku z zaporedno številko 14 pa vankomicina niso aplicirali v skladu z navodili prospektivne študije. Prva koncentracija vankomicina bolnikov teh bolnikov je tako odraz starejšega načina odmerjanja vankomicina, ki ga lahko opazujemo v retrospektivni raziskavi. Bolnik z zaporedno številko 2 je pred vključitvijo v prospektivno raziskavo imel prvo meritev koncentracije vankomicina prenizko 1. stopnje, nato pa 11 dni prenizke koncentracije 2. stopnje. Po prvi spremembi režima odmerjanja vankomicina v okviru prospektivne raziskave, je imela bolnik naslednji dan ustrezno minimalno plazemsko koncentracijo vankomicina, iz česar je razvidna boljša možnost prilagajanja odmerjanja vankomicina z uporabo populacijske farmakokinetike. Bolnik z zaporedno številko 12 je imel pred vključitvijo v prospektivno raziskavo prenizko koncentracijo 2. stopnje, po prvi spremembi režima odmerjanja vankomicina v okviru prospektivne raziskave, je imel naslednji dan ustrezno minimalno plazemsko koncentracijo vankomicina.

V prospektivni raziskavi je bilo ustreznih 54% prvih izmerjenih minimalnih koncentracij vankomicina, v retrospektivni raziskavi pa le 15%. Tudi prenizkih prvih koncentracij vankomicina je bilo v prospektivni raziskavi manj kot v retrospektivni. Pomembno je, da je bilo v prospektivni raziskavi veliko manj prenizkih koncentracij 2. stopnje (8%) v primerjavi z retrospektivno raziskavo (31%). Hitro doseganje dovolj visokih minimalnih koncentracij vankomicina je pomembno, da čim prej dosežemo terapevtski učinek in preprečimo nevarnost razvoja bakterijske rezistence na vankomicin, zato so prenizke koncentracije druge stopnje še posebno neustrezne.

Visok delež prenizkih prvih koncentracij je lahko posledica meritev koncentracij vankomicina še pred doseženim stacionarnem stanju, vendar lahko s tem opravičimo le malo prenizke koncentracije, ki se s časom zvišajo brez sprememb načina odmerjanja. Vzrok za visok delež prenizkih prvih koncentracij vankomicina v prospektivni raziskavi je lahko v enačbi, ki smo jo uporabili za **izračun očistka vankomicina iz očistka kreatinina**. Slabost uporabljene enačbe je, da je bila pridobljena z analizo majhnega števila preiskovancev, zato bi bilo smiselno razmisliti o uporabi druge enačbe za izračun očistka vankomicina, oziroma na podlagi lastnih rezultatov izpopolniti populacijski model. Več kot polovica bolnikov v naši raziskavi se je zdravila na intenzivnih oddelkih, kjer imajo bolniki navadno drugačen volumen distribucije vankomicina ter razmerje med očistkom kreatinina in vankomicina kot običajna populacija. Večina bolnikov v raziskavi, kjer so razvili uporabljeno populacijsko farmakokinetiko za izračun očistka vankomicina, se je tudi zdravilo v intenzivnih enotah, kar lahko predstavlja prednost pri uporabi te enačbe pri bolnikih, ki se zdravijo na intenzivnih oddelkih, hkrati pa lahko predstavlja težavo pri uporabi na ostali populaciji bolnikov.

Napačen izračun prvega načina odmerjanja je lahko tudi posledica napačnega **izračuna volumna distribucije vankomicina**. Navidezni volumen distribucije je lahko od 0,2 do 1,25 l/kg. Bolnik, ki je na skrajnih točkah tega intervala, ima dejanski volumen distribucije znatno drugačen, kot je izračunan z uporabo navideznega volumna distribucije 0,7 l/kg, kar je značilno zlasti za bolnike, ki se zdravijo na intenzivnih oddelkih in imajo značilno večji volumen distribucije vankomicina. Takšnih bolnikov je v prospektivni raziskavi kar 56%. K napaki doda nenatančna določitev telesne mase bolnika, ki je največkrat ne izmerijo, temveč le ocenijo. Tudi nekatere bolezni lahko spremenijo navidezni volumen distribucije. Pri **izračunu očistka kreatinina** iz serumske koncentracije kreatinina je lahko prišlo do

napak, saj je uporabljena Cockcroft – Gault enačba primerna za bolnike s stabilnimi serumskimi koncentracijami, nekateri bolniki pa temu pogoju niso ustrezali.

Kljub pomanjkljivostim se je izkazalo, da ima računanje prvega načina odmerjanja s pomočjo farmakokinetike v prospektivni raziskavi prednosti pred empiričnim določanjem prvega odmerjanja v retrospektivni raziskavi.

#### 6.4. Principi sprejemanja odločitev pri prilagajanju odmerjanja vankomicina

Preučevali smo pravilnost odločitev pri prilagajanju odmerjanja vankomicina. Za analizo odločitev smo uporabili za to prilagojene šifre.

Preglednica XIII: Ustreznost odločitev sprememb režima odmerjanja v retrospektivni raziskavi

	pravilna odločitev	izboljšanje	slaba odločitev	neukrepanje	poslabšanje	Ukrepi brez kontrole	Σ ukrep.
<b>N</b>	126	57	31	181	177	42	501
<b>delež</b>	0,25	0,11	0,06	0,36	0,35	0,08	
	0,36		0,42		/	/	

Preglednica XIV: Ustreznost odločitev sprememb režima odmerjanja v prospektivni raziskavi

	pravilna odločitev	izboljšanje	slaba odločitev	neukrepanje	poslabšanje	Ukrepi brez kontrole	Σ ukrep.
<b>N</b>	52	10	1	18	46	1	115
<b>delež</b>	0,45	0,09	0,01	0,16	0,40	0,01	
	0,54		0,17		/	/	

##### a) Retrospektivna raziskava

Naslednja klinična primera ponazarjata uporabo šifranta v retrospektivni raziskavi.

**Klinični primer:** Bolnik z zaporedno številko 8 v retrospektivni raziskavi

Bolnik z zaporedno številko 8 je prejemal z intermitentno infuzijo tudi do 4,5g in 6g vankomicina na dan, kar je zelo visok odmerek (preglednica XV). Bolj smiselna bi bila uporaba kontinuirane infuzije, s katero bi lahko dosegli primerne plazemske koncentracije vankomicina z manjšim dnevnim odmerkom. 6.3.2009 je bila koncentracija vankomicina

pre nizka, zato so povečali odmerke. Naslednji dan je bila koncentracija vankomicina rahlo previsoka (14,52  $\mu\text{mol/l}$ ), zato so znižali odmerek vankomicina, vendar je bila odločitev nepremišljena, saj so dnevni odmerek vankomicina zmanjšali za šestkrat. Posledično je bila plazemska koncentracija vankomicina naslednji dan (8.3.2009) prenizka 2. stopnje. Tokrat so povečali dnevni odmerek za štirikrat in 9.3.2009 dosegli ustrezno plazemsko koncentracijo vankomicina, vendar so nato zopet povečali dnevni odmerek na 6g. Naslednji dan je bila plazemska koncentracija vankomicina previsoka 2. stopnje. Iz kliničnega primera bolnika z zaporedno številko 8 je razvidno, da bi bilo bolj ustrezno izračunati spremembo načina odmerjanja s pomočjo izmerjenih plazemskih koncentracij vankomicina namesto drastičnega spreminjanja odmerkov na slepo, s čimer bi lahko preprečili nihanje koncentracij vankomicina od prenizkih druge stopnje do previsokih druge stopnje.

Preglednica XV: Principi sprejemanja odločitev pri prilagajanju odmerjanja vankomicina pri bolniku z zaporedno številko 8 v retrospektivni raziskavi

zap. št.	čas trajanja terapije	režim odmerjanja, čas trajanja infuzije	plazemske konc. vank. ( $\mu\text{mol/L}$ )	šifre	vsote šifer	
8	9 dni	3.3. 1,5g/12h 5.3. 1,5g/8h 6.3. 2g/8h 7.3. 1g/24h 8.3. 2g/12h 9.3. 2g/8h 10.3. 0,5g + 0,5g čez 8h + 1,5g čez 8h 11.3. 1,5g/8h	4.3.: 4,76 5.3.: 5,90 6.3.: 7,28 7.3.: 14,54 14,52 8.3.: 5,95 9.3.: 10,72 10.3.: 19,35 11.3.: 15,12 12.3.: 10,29	NNI NVI NVS VNS ----- NVP PVS VMI VVP	PVS: 1 NVP:1 NVI: 1 NVS: 1 NNI: 1 VMI: 1 VNS: 1 VVP: 1	
pravilna odločitev	izboljšanje	slaba odločitev	neukrep	poslabšanje	ukrep brez kontrole	vsota odločitev
1	2	1	2	3	0	8

**Klinični primer:** Bolnik z zaporedno številko 19A v retrospektivni raziskavi

Pri bolniku z zaporedno številko 19A je bilo sprejetih več neustreznih odločitev (preglednica XVI). Najprej je imel 7 dni prenizke koncentracije vankomicina 2. stopnje. Kljub zelo prenizkim koncentracijam 2 dni niso ukrepali. Nato so povečali dnevni odmerek vankomicina za le 500mg, zato so 24.11.2009 dosegli le manjše izboljšanje in še vedno prenizke koncentracije 2. stopnje. Takrat so sprejeli slabi odločitvi in dnevni odmerek kljub zelo prenizkim koncentracijam še zmanjšali. Ne da bi preverili



koncentracijo vankomicina, so še enkrat zmanjšali odmerek. Posledično je bila 27.11.2009 še nižja koncentracija vankomicina, zato so končno zvišali odmerek in 28.11.2009 dosegli izboljšanje koncentracije do prenizke 1. stopnje. Čeprav niso spremenili načina odmerjanja, je bila izmerjena koncentracija vankomicina naslednji dan previsoka 2. stopnje (kar 30,83 $\mu$ mol/l), zato bolnik dan in pol ni prejemal vankomicina. Koncentracija je padla do drastično prenizke (le 2,50 $\mu$ mol/l). Ker je koncentracija vankomicina ob enakem odmerjanju v enem dnevu narastla od 9,27 do 30,83 $\mu$ mol/l, ob ukrepanju pa padla na 2,50 $\mu$ mol/l, predvidevam, da so 29.11.2009 odvzeli vzorec krvi za določanje koncentracije vankomicina ob neprimernem času. Tako so izmerili koncentracije, ki so bližje maksimalnim in ne minimalnim, ki naj bi jih določili in ki jih primerjamo z referenčnimi vrednostmi. Taka meritev je bila zavajajoča za zdravnika, zato je sprejel drastičen ukrep, ki verjetno sploh ni bil potreben, zaradi česar je bolniku plazemska koncentracija padla tako nizko, da vsaj ta čas vankomicin ni mogel biti terapevtsko učinkovit, hkrati pa je bil pacient izpostavljen veliki nevarnosti bakterijskega razvoja rezistence na vankomicin. 2.12.2009 so ponovno sprejeli dve slabi odločitvi, saj so kljub prenizkim koncentracijam zmanjšali odmerek vankomicina, nato pa brez nadzora koncentracij vankomicina še enkrat zmanjšali odmerek. Bolniku 19A so odmerjali vankomicin na 12 ur. Večkrat so v enem dnevu dajali neenake odmerke vankomicina, s čimer težko dosežemo stacionarno stanje koncentracij vankomicina.

Preglednica XVI: Principi sprejemanja odločitev pri prilagajanju odmerjanja vankomicina pri bolniku z zaporedno številko 19A v retrospektivni raziskavi

zap. št.	čas trajanja terapije	režim odmerjanja, čas trajanja infuzije	plazemske konc. vank. ( $\mu\text{mol/L}$ )	šifre	vsote šifer	
19A	15 dni	20.11. 1g/12h 23.11. 1g + 1,5g čez 12h 24.11. 1g/12h 25.11. 1g + 0,5g čez 12h 27.11. 1g + 1,5g čez 12h 29.11. 1g + 0g 30.11. 0g 1.12. 1,5g/12h 2.12. 1g/12h 3.12. 1g + 0,5g čez 12h 4.12. 1g nato ukinjen	21.11.: 2,03 22.11.: 4,52 23.11.: 6,17 24.11.: 6,61 ----- 27.11.: 6,28 28.11.: 9,27 29.11.: 30,83 1.12.: 2,50 2.12.: 9,08	NNI NNI NVI NMX NMS NVI NNS VMS NVI NMX NMX	NNI: 2 NVI: 3 NMS: 1 NNS: 1 VMS: 1 NMX: 3	
pravilna odločitev	izboljšanje	slaba odločitev	neukrep	poslabšanje	ukrep brez kontrole	vsota odločitev
0	3	4	3	3	3	11

Pri analizi odločitev pri prilagajanju odmerjanja vankomicina v retrospektivni raziskavi smo odkrili tudi nekaj napak, ki so se večkrat ponavljale.

Pri devetih hospitalizacijah (zaporedne številke 3B, 12, 15B, 26, 30, 35, 38, 43, 45) smo ugotovili, da več dni **niso merili plazemske koncentracije vankomicina**, kljub včasih izrazito nepravilnim predhodnim plazemskim koncentracijam, ali pa sploh niso več dni izmerili prve koncentracije vankomicina. Najdlje je bil brez nadzora plazemske koncentracije vankomicina bolnik z zaporedno številko 38, ki mu niso izmerili koncentracije kar 12 dni, kljub predhodno prenizki koncentraciji 2. stopnje. Temu bolniku večkrat dalj časa niso merili koncentracij vankomicina v plazmi, možno, da zaradi izrazito dolgotrajnih terapij z vankomicinom, vendar to ni legitimen razlog za pomanjkanje nadzora.

Štirim bolnikom (zaporedne številke 2A, 3A, 26, 38) dalj časa **niso spremenili načina odmerjanja vankomicina kljub izrazito prenizkim koncentracijam 2. stopnje.** Bolniku z zaporedno številko 26 kljub koncentracijam vankomicina pod  $6\mu\text{mol/l}$  niso

prilagodili odmerka kar celotno terapijo z vankomicinom, ki je trajala 12 dni. Petim bolnikom (zaporedne številke 6, 23, 37, 41 in 45) dalj časa niso spremenili načina odmerjanja vankomicina **kljub izrazito previsokim koncentracijam 2. stopnje**. Bolniku z zaporedno številko 37 niso spremenili načina odmerjanja celotno terapijo, ki je trajala 13 dni, kljub koncentracijam vankomicina do 28,79 $\mu$ mol/l.

Pri šestih hospitalizacijah (zaporedne številke 4, 9, 18, 19A, 27, 28) so uporabljali **neenakomerni načina odmerjanja tekom dneva**. Na takšen način težko dosežemo ravnotežno stanje plazemskih koncentracij učinkovine, še težje pa je pravilno vrednotiti izmerjene plazemske koncentracije vankomicina. Bolnik z zaporedno številko 9 je tako devet dni prejemal vankomicin 1000mg in čez 12h 500mg. V to skupino bi lahko uvrstili tudi štiri bolnike (zaporedne številke 5, 11, 36, 38), ki so imeli **dnevno izmenjujoč se način odmerjanja** vankomicina. Pri bolniku z zaporedno številko 5 se je tako dnevno izmenjevalo odmerjanje 250mg/24h in 250mg/12h ter kasneje 500mg/12h in 250mg/12h. Pri bolniku z zaporedno številko 38 se je kar 29 dni izmenjevalo odmerjanje 500mg/24h in 500mg/12h. Najbolj neprimerno izmenjevanja načina odmerjanja je bilo pri bolniku z zaporedno številko 11. Pri tem bolniku so odmerjali 1000mg in čez 12h 500mg, naslednji dan 500mg in čez 12h 1000mg, nato 1000mg in čez 12h 500mg. S takšnim načinom odmerjanja povzročimo velika nihanja v plazemski koncentraciji vankomicina. Če bi hoteli izmeriti resnične minimalne koncentracije vankomicina, bi morali vzorec krvi odvzeti po prejetih dveh zaporednih 500mg odmerkih in tik pred naslednjim 1000mg odmerkom. Malo verjetno je, da so vzorec krvi odvzeli ob pravem času. Tudi če bi bila tako izmerjena minimalna koncentracija ustrezna, bi bolnika izpostavljali nepotrebno visokim maksimalnim koncentracijam vankomicina neposredno po dveh zaporednih 1000mg odmerkih.

**Zelo visoke dnevne intermitentne odmerke** sta dobivala dva bolnika (zaporedna številka 3B, 8). Prejemala sta do 6000 mg vankomicina dnevno. Tako visoki dnevni odmerki, aplicirani intermitentno, lahko povzročijo neželene učinke vankomicina na ledvice zaradi visokih maksimalnih koncentracij in velikih nihanj v plazemski koncentraciji vankomicina. Tudi nekateri literaturni viri (glej uvod) priporočajo uporabo kontinuirane infuzije pri dnevni odmerkih, ki so večji od 4000mg.

**S kontinuirano infuzijo** je vsaj del terapije prejemalo vankomicin 12 bolnikov, kar je 23% hospitalizacij (zaporedna številka 15B, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 37, 38, 39, 41, 46). Vsi

so se zdravili na kirurških oddelkih. Od teh je polovica bolnikov prejela **začetni odmerek v obliki kratkotrajne infuzije** (zaporedna številka 20, 23, 24, 38, 41, 46), s katerim lahko prej dosežemo želeno stacionarno plazemsko koncentracijo vankomicina.

Pri vseh bolnikih, ki so vankomicin prejemali s kontinuirano infuzijo, smo opazili, da so jim **aplicirali raztopine s previsoko koncentracijo vankomicina**. Koncentracija vankomicina v pripravljene raztopini po literaturnih podatkih ne sme presegati 5 mg/ml, sicer lahko povzročimo tromboflebitis. Veliko bolnikov ima slabo vidne in dostopne žile, kar otežuje intravensko aplikacijo zdravil in odvzeme vzorcev krvi, zato je še bolj pomembno, da varujemo njihove žile na mestu aplikacije vankomicina. Vse dnevne odmerke vankomicina so raztopili v 50 ml fiziološke raztopine, ne glede na velikost odmerka. Največkrat so uporabili odmerek 2000mg, s čimer so v 50 ml dosegli koncentracijo 40 mg/ml, kar je osemkrat previsoka koncentracija glede na predpisano. Pri bolniku z zaporedno številko 21 so v 50 ml raztopili kar 4000mg, s čimer so dosegli koncentracijo 80 mg/ml, kar je šestnajstkrat previsoko. Pri intermitentnem načinu odmerjanja so le enkrat zapisali način redčenja (zaporedna številka 44). 500 mg vankomicina so raztopili v 100 ml fiziološke raztopine, s čimer so dosegli koncentracijo vankomicina 5 mg/ml, kar je ustrezno. Iz enega zapisa načina redčenja težko sklepamo o pravilnosti redčenja vankomicina pri uporabi intermitentne infuzije v Splošni bolnišnici Novo mesto.

## **b) Prospektivna raziskava**

Največ neustreznih odločitev pri prilagajanju odmerjanja je bilo sprejetih zaradi neupoštevanja navodil prospektivne raziskave in zaradi slabe komunikacije med farmacevti, ki so svetovali o prilagajanju odmerjanja ter ostalem zdravstvenem osebju. Kadar zdravstveno osebje več dni ni sporočilo koncentracij vankomicina, nismo spremenili načina odmerjanja kljub neustreznim minimalnim koncentracijam vankomicina. Večkrat so upoštevali napotke o odmerjanju vankomicina z zakasnitvijo enega ali več dni, kar se je odrazilo tudi na minimalnih plazemskih koncentracijah vankomicina, ki so bile zaradi tega dlje neustrezne. Zdravniki so tudi sami spreminjali način odmerjanja brez upoštevanja postopka raziskave, kar največkrat ni bilo ustrezno. V temperaturnih listih bolnikov so bili večkrat nedosledni zapisi načina odmerjanja

vankomicina, ki se niso ujemali s svetovanim, včasih pa celo z dejanskim načinom odmerjanja vankomicina.

26.7.2010 zdravnik pri bolniku z zaporedno številko 12 ni upošteval navodil prospektivne raziskave in je spremenil kontinuirano odmerjanje vankomicina z dnevni odmerkom 3g v intermitentno odmerjanje 1g na 8h, čeprav je bila stacionarna plazemska koncentracija vankomicina ustrezna. Kljub enakemu dnevni odmerku in konstantni serumski koncentraciji kreatinina, je plazemska koncentracija vankomicina padla, iz česar je razvidno, da **ne smemo kontinuirano odmerjanje enačiti z intermitentnim ob enakem dnevnem odmerku**. Ob enakem dnevnem odmerku bodo stacionarne koncentracije vankomicina s kontinuiranim odmerjanjem višje od minimalnih plazemskih koncentracij z intermitentnim odmerjanjem, res pa bo dosežena enaka površina pod koncentracijsko krivuljo.

Pri analizi odločitev prilagajanja odmerjanja vankomicina v prospektivni raziskavi smo odkrili tudi nekaj napak, ki so podobne napakam v retrospektivni študiji.

Bolniku z zaporedno številko 3 dalj časa (7 dni) **niso spremenili načina odmerjanja vankomicina kljub prenizkim koncentracijam 1. stopnje**. Dvema bolnikoma (zaporedne številke 5, 15) dalj časa (5 in 6 dni) niso spremenili načina odmerjanja vankomicina **kljub previsokim koncentracijam 1. stopnje**. Bolniku z zaporedno številko 9 7 dni **niso merili plazemske koncentracije vankomicina**, kljub predhodni spremembi načina odmerjanja. **Zelo visoke dnevne intermitentne odmerke (5g)** je dobivala bolnica z zaporedno številko 2, vendar smo kasneje spremenili način odmerjanja v kontinuiranega.

**S kontinuirano infuzijo** so vsaj del terapije prejeli vankomicin 4 bolniki, kar je 25% vseh bolnikov (zaporedna številka 2, 10, 12, 16). Vsi so se zdravili na kirurških oddelkih. Od teh je polovica bolnikov prejela **začetni odmerek kot kratkotrajno infuzijo** (zaporedna številka 10, 16), s katerim lahko prej dosežemo želeno stacionarno plazemsko koncentracijo vankomicina. Ostala dva sta se začela zdraviti z vankomicinom pred vključitvijo v prospektivno študijo.

V prospektivni študiji smo vsem bolnikom **aplicirali raztopine z ustrezno koncentracijo vankomicina in ustreznim časom dajanja**.

### c) Primerjava retrospektivne in prospektivne raziskave

Iz preglednic XIII in XIV je razvidno, da je bilo v prospektivni raziskavi sprejetih znatno večji delež pravih odločitev (45%) kot v retrospektivni raziskavi (25%), katerim so sledile ustrezne minimalne koncentracije vankomicina. Tudi delež dobrih odločitev, katerim je sledila ustrezna koncentracija ali izboljšanje koncentracij vankomicina, je bil večji v prospektivni študiji. V retrospektivni raziskavi niso spremenili načina odmerjanja ob nepravilnih koncentracijah vankomicina v 36%, v prospektivni pa v 16%. Če bi se zdravstveno osebje dosledno držalo postopka prospektivne raziskave, bi ob neustreznih koncentracijah vedno spremenili režim odmerjanja vankomicina. Tudi slabih odločitev, ki so že v osnovi nesmiselne, in ukrepov brez kontrole koncentracij je bilo v prospektivni raziskavi manj. V prospektivni raziskavi so bila obdobja brez nadzora plazemskih koncentracij vankomicina krajša, enako tudi obdobja brez sprememb načina odmerjanja kljub neustreznim koncentracijam vankomicina. V retrospektivni raziskavi občasno dalj časa niso prilagodili režima odmerjanja ob izrazito neustreznih koncentracijah druge stopnje, kar se v prospektivni raziskavi ni zgodilo. V prospektivni raziskavi za razliko od retrospektivne raziskave niso uporabljali neenakih odmerkov tekom dneva. V prospektivni raziskavi so bili tudi manjši najvišji intermitentni odmerki, aplicirali so raztopine vankomicina ustreznih koncentracij, v retrospektivni pa so bile raztopine za kontinuirano odmerjanje vedno preveč koncentrirane (do šestnajstkrat). Ugotovili smo, da so bili **principi sprejemanja odločitev pri prilagajanju odmerjanja vankomicina boljši v prospektivni raziskavi**. Še boljše rezultate bi lahko dosegli, če bi bolj sledili navodilom prospektivne raziskave.

## 6.5. Ocena delovanja ledvic

Za znatno poslabšanje delovanja ledvic je značilno povišanje serumske koncentracije kreatinina za  $44\mu\text{mol/l}$  ali za 50% od začetne vrednosti (kar je več) pri vsaj dveh meritvah. V odsotnosti drugega pojasnila lahko vzrok za poslabšano delovanje ledvic pripišemo nefrotoksičnemu delovanju vankomicina, ki je navadno bolj izraženo pri višjih plazemskih koncentracijah vankomicina. Sočasna uporaba aminoglikozidnih antibiotikov in vankomicina poveča nevarnost nefrotoksičnega delovanja.

### a) Retrospektivna raziskava

V retrospektivni raziskavi se je med terapijo z vankomicinom petim bolnikom (zaporedne številke 32, 34, 36, 40, 45) znatno poslabšalo delovanje ledvic. V retrospektivni raziskavi je le bolnik z zaporedno številko 7 sočasno prejemal gentamicin, vendar se mu delovanje ledvic ni poslabšalo.

Preglednica XVII: Koncentracije vankomicina bolnikov, ki se jim je med terapijo z vankomicinom poslabšalo delovanje ledvic

koncentracije vankomicina	ustrezne/visoke	visoke	niha do 2. stopnje
Št. bolnikov	1	3	1
delež bolnikov	20%	60%	20%

### b) Prospektivna raziskava

V prospektivni študji se je znatno poslabšalo delovanje ledvic le bolniku z zaporedno številko 13, ki je imel ustrezne koncentracije vankomicina (preglednica XVIII). Noben bolnik ni sočasno z vankomicinom prejemal aminoglikozidnega antibiotika.

Preglednica XVIII: Ocena ledvične funkcije pri bolniku z zaporedno številko 13 v prospektivni raziskavi

zap. št.	določen režim odmerjanja	plazemske konc. vank. ( $\mu\text{mol/L}$ )	konc. kreatinina ( $\mu\text{mol/L}$ )
13	28.6.: LD = 1200mg nato 500mg/12h 1.7.: 500mg/24h 13.7.: ukinjen	1.7.: 12,43 3.7.: 11,08 5.7.: 11,27 7.7.: 10,89 10.7.: 9,18	28.6.: 158 1.7.: 300 3.7.: 279 5.7.: 234 7.7.: 211 10.7.: 211 13.7.: 227 15.7.: 219 naprej podobno

### c) Analiza retrospektivne in prospektivne raziskave

V prospektivni raziskavi se je manjšemu deležu bolnikov (6%) znatno poslabšalo delovanje ledvic v primerjavi z retrospektivno raziskavo (10%). To je lahko posledica manjšega deleža bolnikov s previsokimi plazemskimi koncentracijami vankomicina v prospektivni raziskavi. Pri povezavi visokih plazemskih koncentracij vankomicina in poslabšanja delovanja ledvične funkcije je težko vedno ločiti vzrok od posledice. Pri slabšem

delovanju ledvic več vankomicina ostaja v telesu, zato se zvišajo plazemske koncentracije vankomicina, hkrati pa lahko visoke plazemske koncentracije vankomicina delujejo nefrotoksično. Pri bolnikih, ki se jim drastično slabša delovanje ledvic, je pomembno ugotoviti vzrok poslabšanja. Vzrokov je lahko zelo veliko. Odpoved ledvic je lahko zaplet pri sepsi, diabetesu, abscesih v trebušni votlini, infekciji ledvic itd. Če ne najdemo drugega vzroka, je potrebno pomisliti na možnost nefrotoksičnega delovanja vankomicina in ga zamenjati z drugim antibiotikom. V retrospektivni raziskavi nismo mogli določiti vzroke za poslabšanje delovanja ledvic zaradi pomanjkljivih podatkov.

V prospektivni raziskavi je imel bolnik z zaporedno številko 13 kljub poslabšanju delovanja ledvic ustrezne minimalne plazemske koncentracije vankomicina. Prva izmerjena koncentracija vankomicina je bila ustrezna, vendar je zdravnica opazila dvakrat višje serumske koncentracije kreatinina, zato je razpolovila dnevni odmerek vankomicina. Naslednje izmerjene koncentracije vankomicina so bile ustrezne. Iz tega primera je razvidna **pomembnost spremljanja plazemskih koncentracij kreatinina pri določanju načina odmerjanja vankomicina** ne le zaradi pravočasnega preprečevanja ledvičnih okvar, temveč tudi zaradi pravočasnega prilagajanja odmerkov pri znatnem izboljšanju ali poslabšanju delovanja ledvic. Tako lahko tudi pri spreminjajoči ledvični funkciji bolje prilagajamo odmerjanje vankomicina. V retrospektivni raziskavi so bili pri temu manj uspešni, saj je imelo 60% bolnikov, ki se jim je znatno poslabšalo delovanje ledvic, previsoke in 20% ustrezne/visoke koncentracije vankomicina.

## 6.6. Klinični izidi

Preglednica XIX: Klinični izidi v retrospektivni raziskavi

	napačna indikacija	napačna aplikacija	negativen klinični izid	pozitiven klinični izid
N	5	1	24	22
delež	10%	2%	46%	42%

V retrospektivni raziskavi je bil vankomicin v 10% hospitalizacij uporabljen ob napačni indikaciji. Predpisan je bil na podlagi pozitivnih kontrolnih brisov na MRSA, kar je neprimerno, saj kolonizacija kože, nosnic in žrela ni enaka okužbi z MRSA, ali pa so ga



predpisali kljub temu, da so bili mikroorganizmi občutljivi na druge protimikrobne učinkovine. Bolniku z zaporedno številko 31 so vankomicin napačno aplicirali intravensko, čeprav je iz mikrobioloških izvidov in diagnoze (akutni gastroenterokolitis s *Clostridium difficile*) razvidno, da je bila potrebna peroralna aplikacija vankomicina.

Preglednica XX: Klinični izidi v prospektivni raziskavi

	ne vemo	ukinjen zaradi alergije	negativen klinični izid	pozitiven klinični izid
<b>N</b>	2	1	4	9
<b>delež</b>	13%	6%	25%	56%

V prospektivni raziskavi pri dveh bolnikih ne moremo določiti kliničnega izida, ker so ju še pred zaključkom zdravljenja z vankomicinom predstavili v Univerzitetni klinični center v Ljubljani. Pri bolnici z zaporedno številko 16 je bil pozitiven klinični odziv, vendar smo zdravljenje z vankomicinom predčasno zaključili zaradi pojava imunske reakcije v obliki izpuščajev po celem telesu. Bolnica je bila predhodno operirana, zato je možno, da je uporabljen anestetik sočasno z vankomicinom povzročil motnje v imunskem sistemu bolnice.

Delež pozitivnih kliničnih izidov je malo večji v prospektivni raziskavi, kar je lahko posledica boljšega načina odmerjanja in posledično večjega deleža ustreznih minimalnih koncentracij vankomicina, vendar sta preiskovana vzorca premajhna, da bi lahko z gotovostjo potrdili to trditev.

Preglednica XXI: Klinični izidi v odvisnosti od koncentracij vankomicina

Razredi koncentracij vankomicina	RETROSPEKTIVNA RAZISKAVA				PROSPEKTIVNA RAZISKAVA			
	Pozitiven klinični izid		Negativen klinični izid		Pozitiven klinični izid		Negativen klinični izid	
	N	delež	N	delež	N	delež	N	delež
Ustrezna	2	9%	2	8%	1	11%	1	25%
Ustrezna/ prenizka	6	27%	1	4%	2	22%	/	/
Ustrezna/ previsoka	3	14%	6	25%	2	22%	/	/
Niha do 1. stopnje	/	/	2	8%	3	33%	/	/
Niha do 2. Stopnje	3	14%	3	13%	/	/	2	50%
Prenizka	6	27%	2	8%	/	/	/	/
Previsoka	2	9%	8	33%	1	11%	1	25%
vsota	22		24		9		4	

V prospektivni raziskavi je bil pozitiven klinični izid zdravljenja v 88% pri bolnikih, ki so imeli ustrezne minimalne koncentracije vankomicina ali pa so se te gibale okoli njih. 50% negativnih kliničnih izidov zdravljenja je bilo ob ustreznih ali previsokih koncentracijah vankomicina, iz česar lahko sklepamo, da na klinični izid vpliva več faktorjev in ne le dovolj visoka minimalna plazemska koncentracija vankomicina, zato je nesmiselno nepremišljeno višanje zelenih minimalnih plazemskih koncentracij vankomicina.

Pri retrospektivni raziskavi težje delamo zaključke na podlagi izmerjenih plazemskih koncentracij vankomicina, saj te velikokrat zaradi napačnega časa odvzema vzorca krvi niso bile minimalne plazemske koncentracije. 50% pozitivnih kliničnih izidov zdravljenja v retrospektivni raziskavi je bilo pri bolnikih, ki so imeli ustrezne minimalne koncentracije vankomicina ali pa so se te gibale okoli njih. Kar 27% pozitivnih kliničnih izidov je bilo

pri bolnikih s stalno prenizkimi plazemskimi koncentracijami vankomicina in 41% negativnih kliničnih izidov pri bolnikih z ustreznimi ali previsokimi koncentracijami vankomicina. Tudi analiza kliničnih izidov v retrospektivni raziskavi kaže, da **na klinični izid ne moremo vplivati le z ustreznimi plazemskimi koncentracijami vankomicina, vendar so pomemben dejavnik pri zagotavljanju kliničnega uspeha zdravljenja.** Dovolj nizka minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) vankomicina je nujna za pozitiven klinični izid. Antibiogrami v Splošni bolnišnici Novo mesto so izdelani z metodo disk difuzije, zato določijo le, če je mikroorganizem občutljiv na vankomicin in ne podajo MIK. Bolje bi bilo, da bi podali tudi MIK, saj je verjetnost pozitivnega kliničnega izida pri bakterijskih okužbah z MIK 1-2 mg/l značilno manjša. Takrat bi lahko zdravnik pretehtal izbiro drugege protimikrobne učinkovine.

## 7. SKLEP

V okviru diplomske naloge smo v retrospektivnem delu raziskave preučili dosednji način zdravljenja z vankomicinom v Splošni bolnišnici Novo mesto, v prospektivnem delu pa smo poskušali optimizirati zdravljenje z vankomicinom. Rezultate prospektivnega dela smo primerjali z retrospektivnim delom raziskave.

- V retrospektivni raziskavi smo ugotovili, da niso imeli enotno in **jasno definiranih referenčnih vrednosti minimalnih koncentracij vankomicina**. V prospektivni raziskavi smo določili, da mora biti minimalna plazemska koncentracija vankomicina **vedno nad 7  $\mu\text{mol/l}$** . Pri resnejših okužbah (endokarditis, meningitis, osteomielitis, sepsa oz. septični šok, hospitalna pljučnica) morajo biti najnižje koncentracije vankomicina vedno v razponu **10-14  $\mu\text{mol/l}$** .
- V retrospektivni raziskavi smo ugotovili, da niso imeli jasno definirane **časa in načina odvzema vzorca krvi** za določanje koncentracije vankomicina. Izmerjene koncentracije velikokrat niso bile najmanjše plazemske koncentracije vankomicina, kar je večkrat povzročilo napačno spremembo režima odmerjanja. V prospektivni raziskavi smo določili, da je potrebno odvzeti vzorec krvi **največ pol ure pred 4. ali 5. odmerkom**, ko je doseženo **stacionarno stanje**. V prospektivni raziskavi smo ugotovili nepravilnosti v odvzemu vzorca krvi pri bolnikih s **kontinuiranim odmerjanjem** vankomicina. Vzorce krvi so jemali iz centralnih venskih katetrov, kjer je potekala aplikacija vankomicina, zato so bile izmerjene koncentracije včasih mnogo previsoke. Dogovorili smo se, da pri bolnikih s kontinuiranim odmerjanjem vankomicina odvijajo vzorce krvi za določitev koncentracij vankomicina tako, da ustavijo infuzijo vankomicina za 15 min, nato pa odvzamejo vzorec iz iste roke.
- V prospektivni raziskavi smo ugotovili **nujnost uporabe infuzijske črpalke za kontinuirano odmerjanje** in **neprimernost uporabe regulatorjev pretoka za gravitacijsko infuzijo** za kontinuirano aplikacijo vankomicina.
- V prospektivni raziskavi je večji delež **izmerjenih plazemskih koncentracij vankomicina** ustrezal referenčnim vrednostim minimalnih koncentracij vankomicina kot v retrospektivni raziskavi. Skupaj je bilo vsaj 57% izmerjenih koncentracij v retrospektivni raziskavi nižjih od ciljnih, v prospektivni pa le 23%. V retrospektivni raziskavi je bilo več večjih odstopanj od referenčnih vrednosti koncentracij

vankomicina. S primerjavo deležev bolnikov, razporejenih v **posamezne razrede koncentracij**, ugotovimo, da je v prospektivni raziskavi znatno večji delež bolnikov imel ustrezne minimalne plazemske koncentracije vankomicina. V prospektivni raziskavi noben bolnik ni imel stalno prenizkih koncentracij vankomicina, v retrospektivni raziskavi pa kar 19%. V prospektivni raziskavi je večim bolnikom nihala koncentracija vankomicina, vendar predvsem na račun manjšega nihanja okoli referenčnih vrednosti. **Način odmerjanja in prilagajanja odmerjanja vankomicina se je izkazal bolj uspešen v prospektivni raziskavi.** Z uporabo novih spoznanj, večjim upoštevanjem navodil in sodelovanjem med zdravstvenimi delavci, je rezultate prospektivne raziskave mogoče še izboljšati.

- **Računanje prvega načina odmerjanja s pomočjo farmakokinetike** v prospektivni raziskavi ima **prednosti pred empiričnim določanjem** prvega odmerjanja v retrospektivni raziskavi. V prospektivni raziskavi je bilo ustreznih 54% prvih izmerjenih minimalnih koncentracij vankomicina, v retrospektivni raziskavi pa le 15%. V prospektivni raziskavi je bilo veliko manj prenizkih koncentracij 2. stopnje. V prihodnje bi bilo smotrno poiskati ustrežnejšo populacijsko farmakokinetiko za izračun očistka vankomicina iz očistka kreatinina.
- Ugotovili smo, da so bili **principi sprejemanja odločitev pri prilagajanju odmerjanja vankomicina boljši v prospektivni raziskavi.** Z doslednejšim upoštevanjem novo postavljenih smernic je možno doseči še boljše rezultate.
- V retrospektivni raziskavi smo ugotovili, da so s kontinuirano infuzijo **aplicirali raztopine s previsoko koncentracijo vankomicina**, s čimer lahko povzročimo tromboflebitis. V prospektivni raziskavi smo to napako odpravili.
- V prospektivni raziskavi se je manjšemu deležu bolnikov (6%) znatno poslabšalo **delovanje ledvic** v primerjavi z retrospektivno raziskavo (10%). To je lahko posledica manjšega deleža bolnikov s previsokimi plazemskimi koncentracijami vankomicina v prospektivni raziskavi.
- Delež pozitivnih **kliničnih izidov** je malo večji v prospektivni raziskavi, kar je lahko posledica boljšega načina odmerjanja in posledično večjega deleža ustreznih minimalnih koncentracij vankomicina. Ugotovili smo, da **na klinični izid ne moremo vplivati le z ustreznimi plazemskimi koncentracijami vankomicina,**

**vendar so pomemben dejavnik pri zagotavljanju kliničnega uspeha zdravljenja.**

V prihodnosti bi bilo smotrno poleg antibiogramov podati tudi minimalne inhibitorne koncentracije vankomicina.

Omejitev raziskave je majhno število preiskovancev v prospektivnem delu in nepopolno upoštevanje navodil prospektivne raziskave. V prihodnosti bi bilo smotrno ponoviti študijo z večjim številom preiskovancev.

## 8. LITERATURA

1. Williams D.A., Lemke T.L. Foye's Principles of Medicinal Chemistry, Lippincott Williams & Wilkins, 5<sup>th</sup> Ed., 2002 : 860 – 862
2. Brooks G. F., Butel J. S., Carroll K. C., Morse S. A.: Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology, McGraw-Hill, 24<sup>th</sup> Ed., 2007: 52-62, 161-196, 233-248
3. Kikelj D. Učinkovine za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij. Strokovno izpopolnjevanje magistrov farmacije, Lekarniška zbornica slovenije, Ljubljana, 2005: 43-44
4. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Flower R. J.: Rang and Dale's Pharmacology, Churchill Livingstone, 6<sup>th</sup> Ed., 2007: 105-106 in 650 – 674
5. Edicin Smpc
6. Madigan M. T., Martinko J. M., Dunlap P. V., Clark D. P.: Brock Biology of Microorganisms, Pearson Education Inc., San Francisco, 12<sup>th</sup> Ed., 2009: 779-838, 900-963
7. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschahfer JC, Moellering, Jr. RC, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP: 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
8. Vancocin Smpc
9. Bauer LA: Applied Clinical Pharmacokinetics, McGraw-Hill, Washington, 2001: 50-80 in 180-261
10. Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM: Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations, J Antimicrob Chemother., 2009; 63(5): 1050-1057
11. Mrhar A., Obradović M., Cesar T., Drnovšek T.: Pomen farmakokinetike in farmakodinamike pri napovedovanju terapevtskih izidov protimikrobnih zdravil. Strokovno izpopolnjevanje magistrov farmacije, Lekarniška zbornica slovenije, Ljubljana, 2005: 55-68
12. Pea F, Furlanut M, Negri C, Pavan F, Crapis M, Cristini F, Viale P: Prospectively Validated Dosing Nomograms for Maximizing the Pharmacodynamics of Vancomycin

- Administered by Continuous Infusion in Critically Ill Patients, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009 May;53(5):1863-1867
13. DeRyke CA, Alexander DP: Optimizing Vancomycin Dosing Through Pharmacodynamic Assessment Targeting Area Under the Concentration-Time Curve/Minimum Inhibitory Concentration, *Hospital Pharmacy*, 2009; 44: 751-765
  14. Mrhar A, Pavlišič M. Kako zagotoviti najprimernejše odmerjanje protimikrobnih zdravil, *Zdravniški vestnik*, Ljubljana, 2001; 70: 547-552
  15. Winter ME: Basic Clinical Pharmacokinetics, Lippincott Williams & Wilkins, San Francisco, 4<sup>th</sup> Ed., 2004: 97-105 in 451-476
  16. Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC: Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, McGraw-Hill, 5<sup>th</sup> Ed., 2005: 613-695 in 108-122
  17. del Mar Fernández de Gatta Garcia M, Revilla N, Calvo MV, Domínguez-Gil A, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients, *Intensive Care Med.*, 2007; 33(2): 279-285
  18. Llopis-Salvia P, Jiménez-Torres NV. Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients, *J Clin Pharm Ther.*, 2006; 31(5): 447-454
  19. Neef C, Touw DJ, Harteveld AR, Eerland JJ, Uges DR. Pitfalls in TDM of antibiotic drugs: analytical and modelling issues, *Therapeutic Drug Monitoring*, 2006; 28(5): 686-689
  20. Koder B: Analiza učinkovitosti in varnosti zdravljenja z vankomicinom, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2007
  21. Mavsar Najdenov B, Koder B, Grabnar I, Mrhar A; Analiza učinkovitosti in varnosti zdravljenja z vankomicinom, *Zdrav Vestn* 2007; 76, 695-700
  22. Tsangaris I, Plachouras D, Kavatha D, Gourgoulis GM, Argirios T, Kopterides P, Tsaknis G, Dimopoulou I, Orfanos S, Giamarellos-Bourboulis E, Giamarellou H, Armaganidis A. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay, *BMC Infectious Diseases*, 2009; 9: 213-220
  23. Standardni operativni postopek določanja koncentracije vankomicina v Splošni bolnišnici Novo mesto



## **VIRI SLIK**

1. <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Vancomycin.svg>, julij 2010
2. Brooks G. F., Butel J. S., Carroll K. C., Morse S. A.: Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology, McGraw-Hill, 24<sup>th</sup> Ed., 2007: 23
3. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Flower R. J.: Rang and Dale's Pharmacology, Churchill Livingstone, 6<sup>th</sup> Ed., 2007: 651

## 9. PRILOGA

Preglednica XXII: Čas trajanja terapije, način odmerjanja vankomicina in plazemske koncentracije vankomicina v retrospektivni raziskavi

zap. št.	čas trajanja terapije	režim odmerjanja, čas trajanja infuzije	plazemske konc. vank. ( $\mu\text{mol/L}$ )	opombe o načinu spreminjanja doziranja	
1	39 dni	3.12. 1g/12h, 15.12. 1g + 0,5g čez 12h; 16.12. 1g/12h, 18.12. 1g/24h, 19.12.09 ukinjen, zamenjan z linezolidom, ponovno vankomicin 26.12.09 zamenjan za linezolid,	28.12.09 ponovno uveden vankomicin 31.12.09 1g/12h, 5.1.2010 1g + čez 12h 0,5g, 9.1.2010 1g/24h ukinjen 11.1.2010	6.12.: 9,34 7.12.: 10,58 9.12.: 11,97 12.12.: 14,66 15.12.: 13,61 18.12.: 18,94 28.12.: 10,86 1.1.10: 10,52 3.1.10: 15,83 5.1.10: 17,48 8.1.10: 17,43	Zaradi masav z žilami so večkrat (neuspešno) poskušali s peroralno terapijo z linezolidom (ukinitve linezolida zaradi purpuričnih sprememb na goleni). Neenaki odmerki tekom dneva. Neukrepanje ob nepravilnih konc. 3 dni
2 A	18 dni	20.4. do 8.5. 1g/12h		22.4.: 2,02 24.4.: 6,18 26.4.: 6,44 28.4.: 6,19 3.5.: 8,45 4.5.: 15,60 8.5.: 12,41	celotna terapija (18 dni) brez sprememb odmerjanja kljub 7 dni izrazito prenizkih koncentracij (manj od 7 $\mu\text{mol/l}$ ), do zadnje meritve so bile koncentracije nepravilne
2B	4 dni	16.6. 1g/12h 20.6 ukinjen, zamenjan za Zyvoxid in ciprinol		17.6.: 9,67 18.6.: 10,21	prva meritve koncentracije je bila prehitro (že čez 1 dan)
3A	5 dni	18.6. 1g/12h 23.6. ukinjen in zamenjan za linezolid		20.6.: 3,35 21.6.: 3,13 1,73 8,47 22.6.: 5,11 23.6.: 5,38	Celotna terapija (5 dni) brez sprememb odmerjanja, kljub izrazito prenizkim koncentracijam (manj od 7 $\mu\text{mol/l}$ ). V enem dnevu so 3x merili konc. vanko – očitno ob napačnih časih.
3B	9 dni	18.7. 2g/12h 20.7. 2g/8h 23.7. 2g/12h 24.7. 1g/12h 28.7. ukinjen, zamenjan za Tazocin in mirocef		20.7.: 6,06 23.7.: 29,80	Brez monitoringa kljub nepravilni koncentraciji (izrazito previsoka: nad 17) in spremembi doziranja: 5 dni, spreminjanje doziranja, ne da bi vedeli kakšna je konc. vanko. 3 dni je bolnik dobival dnevno dozo vankomicina kar 6g, konc. je zrasla na izrazito visoko.

zap. št.	čas trajanja terapije	režim odmerjanja, čas trajanja infuzije		plazemske konc. vank. (µmol/L)		opombe o načinu spreminjanja doziranja
4	18 dni	24.3. 1g/12h 26.3. 1,5g/12h 27.3. 1,5g + 1g čez 12h 28.3. 1g/12h 29.3. 1,5g + 1g čez 12h 30.3. 1,5g/12h 11.4. ukinjen, zamenjan s Tygacilom		25.3.: 8,01 26.3.: 9,36 27.3.: 11,90 28.3.: 12,35 29.3.: 9,49 30.3.: 9,82 31.3.: 12,61 1.4.: 11,98 2.4.: 12,87 3.4.: 13,28	4.4.: 12,70 5.4.: 11,45 6.4.: 11,47 7.4.: 11,42 8.4.: 11,02 9.4.: 12,30 11.4.: 10,05	neenaki odmerki v enem dnevu - ne moreš doseči ravnovesja
5	40 dni	11.12. 2g/12h 12.12. 500mg + 750mg čez 12h 13.12. 500mg 14.12. 250mg/24h 20.12. 500mg/12h 22.12. 250mg/12h 23.12. 500mg/12h 24.12. 500mg + 250mg čez 12h 1.1.10 250mg/12h 3.1. 0mg + 250mg čez 12h 4.1. 250mg/24h 5.1. 250mg/12h 6.1. 250mg/24h 9.1. 250mg/12h 12.1. 250mg/24h	13.1. 500mg + 250mg čez 12h 14.1. 500mg/12h 15.1. 250mg/12h 16.1. 500mg/12h 17.1. 250mg 18.1. 500mg 19.1. 500mg/12h 20.1. ukinjen	12.12.: 28,08 13.12.: 26,75 14.12.: 21,19 15.12.: 15,23 17.12.: 11,64 18.12.: 9,57 19.12.: 9,08 20.12.: 7,51 21.12.: 8,35 22.12.: 9,30 23.12.: 8,58 24.12.: 9,88 25.12.: 11,03 26.12.: 11,96 27.12.: 13,30 28.12.: 13,54 29.12.: 13,34 30.12.: 12,74 31.12.: 12,83 1.1.10: 15,19	2.1.: 14,24 3.1.: 16,32 4.1.: 13,77 5.1.: 12,64 6.1.: 13,10 7.1.: 13,42 8.1.: 10,46 9.1.: 11,59 10.1.: 12,86 11.1.: 11,97 12.1.: 11,59 13.1.: 9,15 14.1.: 9,04 15.1.: 11,05 16.1.: 10,61 17.1.: 13,09 18.1.: 10,94 19.1.: 9,90 20.1.: 13,09	Neprimeren alternirajoči način spreminjanja odmerjanja, neenaki odmerki v enem dnevu - ne moreš doseči ravnovesja.
6	11 dni	14.12. 1g/12h 24.12. 1g/24h 26.12. ukinjen		16.12.: 11,24 18.12.: 17,53 22.12.: 18,01 24.12.: 22,0 25.12.: 19,97		neukrepanje ob nepravilnih konc.: 6 dni
7	9 dni	22.9.09 1g/12h, 25.9. 750mg/12h, 27.9. 500mg/12h, 1.10. ukinjen		23.9.: 5,15 24.9.: 12,88 12,77 25.9.: 14,81 26.9.: 13,48 27.9.: 15,79 28.9.: 15,05 29.9.: 13,23 30.9.: 11,95 1.10.: 11,20		

zap. št.	čas trajanja terapije	režim odmerjanja, čas trajanja infuzije	plazemske konc. vank. ( $\mu\text{mol/L}$ )	opombe o načinu spreminjanja doziranja
8	9 dni	3.3.09 1,5g/12h 5.3. 1,5g/8h 6.3. 2g/8h 7.3. 1g/24h 8.3. 2g/12h 9.3. 2g/8h 10.3. 0,5g + 0,5g čez 8h + 1,5g čez 8h 11.3. 1,5g/8h	4.3.: 4,76 5.3.: 5,90 6.3.: 7,28 7.3.: 14,54 14,52 8.3.: 5,95 9.3.: 10,72 10.3.: 19,35 11.3.: 15,12 12.3.: 10,29	intermitentno je dobival dnevne doze 4,5g in 6g
9	14 dni	4.11. 1g/12h 6.11. 1g + 500mg čez 12h 15.11. 500mg/12h 16.11. 0 + 500mg čez 12h 17.11. 500mg, nato ukinjen, zamenjan za Tazocin	5.11.: 7,96 6.11.: 12,74 7.11.: 12,44 8.11.: 12,37 9.11.: 13,25 10.11.: 13,21 11.11.: 13,39 12.11.: 13,37	13.11.: 14,55 14.11.: 14,84 15.11.: 15,71 16.11.: 15,36 17.11.: 12,69 18.11.: 11,26 I neenakomeren odmerek čez dan
10	19 dni	23.4.09 1g/24h 25.4. 500mg/24h 5.5. 0mg 6.5. 500mg/24h 7.5. 0mg 9.5. 500mg/24h 12.5. ukinjen, zamenjan za mirocef in ciprofloksacin	24.4.: 8,90 25.4.: 13,70 26.4.: 12,85 27.4.: 14,14 28.4.: 13,87 29.4.: 14,91 1.5.: 13,97 1.5.: 15,67 2.5.: 16,63	3.5.: 13,90 4.5.: 15,85 5.5.: 15,22 6.5.: 9,72 7.5.: 13,44 8.5.: 10,09 10.5.: 11,61 11.5.: 12,04
11	14 dni	11.2. 1g/24h 14.2. 1g/12h 20.2. 1g + 500mg čez 12h 21.2. 500mg + 1g čez 12h 22.2. 1g + 500mg čez 12h 25.2. ukinjen	12.2.: 8,23 13.2.: 12,19 14.2.: 13,65 15.2.: 13,63 16.2.: 12,61 17.2.: 13,61 18.2.: 12,52 19.2.: 13,51	20.2.: 14,45 21.2.: 11,69 22.2.: 12,79 23.2.: 12,62 neprimeren alternirajoči način doziranja: 1g + 500mg 500mg + 1g 1g + 500mg
12	16 dni + 8 dni	15.12.09 1g/12h 31.12. ukinjen, nato le Conet 12.1. spet uveden vankomicin 1g/12h do smrti	18.12.: 7,77 23.12.: 15,65	Zelo malo meritev koncentracij v prvem ciklusu ( 2 v 16 dneh), kljub neprimernim konc. vanko. V drugem ciklu niso monitorirali konc.

zap. št.	čas trajanja terapije	režim odmerjanja, čas trajanja infuzije	plazemske konc. vank. ( $\mu\text{mol/L}$ )	opombe o načinu spreminjanja doziranja	
13	6 dni	22.2.09 1,5g/12h 25.2. 0g + 1g čez 12h 26.2. 0g 27.2. umrl	23.2.: 8,39 24.2.: 15,53 25,54 18,77 25.2.: 16,81 13,39 26.2.: 17,56	V enem dnevu so merili koncentracije vanko 3x, iz njih je razvidno, da so vzorce vzeli ob neprimernih časih.	
14	4 dni + 7 dni	9.11.09 1g/12h 12.11. 2g nato ukinjen in zamenjan za Mirocef in Tygacil 24.11. ponovno uveden: 1,5g/12h	27.11. 2g/12h 29.11. 1,5g/12h 30.11. 1,5g/12h nato ukinjen, do smrti je brez antibiotikov	11.11.: 3,64 12.11.: 4,41 13.11.: 3,57 26.11.: 8,50 27.11.: 8,52 28.11.: 12,33 29.11.: 14,42 30.11.: 10,68	
15A	5 dni	8.7. 1g/12h 11.7. 1g + 0,5g čez 12h 13.7. ukinjen	10.7.: 7,93 11.7.: 11,56 12.7.: 13,06 13.7.: 13,83		
15B	12 dni + 10 dni	28.9. 500mg v 1h 29.9. 2g/50ml: 2ml/h 2.10. 2g/50ml: 1,5ml/h 4.10. prenehajo 5.10. 2g/50ml: 1,5ml/h	6.10. 2g/50ml: 2ml/h, premeščen, nato 1g/12h v 250ml 7.10. 1g/12h 9.10. 1g, nato ukinjen 14.10. 1g/12h 24.10. ukinjen	30.9.: 15,60 1.10.: 18,89 2.10.: 19,50 3.10.: 15,01 4.10.: 19,09 5.10.: 15,82 6.10.: 13,49 9.10.: 15,79 21.10.: 16,02	2g vankomicina so razredčili v le 50ml FR - 8x previsoka koncentracija raztopine vankomicina. Vankomicin so ukinili za 5 dni in ga nato ponovno uvedli. V drugem ciklu so izmerili konc vanko le enkrat v 10 dnevih, kljub temu, da je bila neprimerna. Ciljali so nivo 15.
16	21 dni	14.4. 1g/12h 16.4. 0mg 17.4. 500mg/12h 18.4. 500mg/24h 5.5. ukinjen	15.4.: 18,98 16.4.: 20,84 17.4.: 15,68 18.4.: 18,67 19.4.: 15,31	20.4.: 15,91 23.4.: 19,61 29.4.: 10,82 5.5.: 13,38	
17	6 dni	10.10. 1g/12h 15.10. 1g nato ukinjen	11.10.: 4,06 12.10.: 8,36 14.10.: 8,29		

zap. št.	čas trajanja terapije	režim odmerjanja, čas trajanja infuzije	plazemske konc. vank. ( $\mu\text{mol/L}$ )	opombe o načinu spreminjanja doziranja	
18	10 dni	21.12. 1g/12h 24.12. 1g + 1,5g čez 12h 25.12. 1,5g + 2g čez 12h 26.12. 2g/12h 28.12. 2g + 1,5g čez 12h 30.12. 2g, nato odpuščena	24.12.: 5,85 25.12.: 5,98 26.12.: 10,15 28.12.: 10,64 30.12.: 16,92	neenaki odmerki v enem dnevu - ne moreš doseči ravnovesja	
19A	15 dni	20.11. 1g/12h 23.11. 1g + 1,5g čez 12h 24.11. 1g/12h 25.11. 1g + 0,5g čez 12h 27.11. 1g + 1,5g čez 12h	29.11. 1g + 0g 30.11. 0g 1.12. 1,5g/12h 2.12. 1g/12h 3.12. 1g + 0,5g čez 12h 4.12. 1g nato ukinjen	21.11.: 2,03 22.11.: 4,52 23.11.: 6,17 24.11.: 6,61 27.11.: 6,28 28.11.: 9,27 29.11.: 30,83 1.12.: 2,50 2.12.: 9,08	Zelo slabo prilagajano, vmes je ena meritev, kjer so očitno vzeli vzorec ob nepravem času.
19B	6 dni	31.12. 1g/12h 2.1. 1g + 2g čez 12h 4.1. 3g/24h kontinuirano	6.1. ukinjen, zamenjan za Hikoncil	2.1.10: 5,27 5.1.10: 13,47	Neenaki odmerki v dnevu.
20	16 dni	29.6. 500mg v 1h nato 1g/50ml: 2ml/h 30.6. 1g/50ml: 2ml/h 2.7. 0mg 3.7. 1g/50ml: 2ml/h 4.7. 0mg 5.7. 1g/50ml: 2ml/h 6.7. 0mg 7.7. 500mg/50ml: 2ml/h 15.7. ukinjen		1.7.: 16,93 2.1.: 19,80 3.7.: 15,93 4.7.: 34,45 5.7.: 15,15 6.7.: 18,05 7.7.: 13,36 8.7.: 14,49 9.7.: 11,29 10.7.: 13,26 11.7.: 13,34 12.7.: 13,03 13.7.: 13,51	1g vankomicina so razredčili v le 50ml FR - 4x previsoka koncentracija raztopine vankomicina. 500mg vankomicina so razredčili v le 50ml FR - 2x previsoka koncentracija raztopine vankomicina. Večkrat ponovljena napaka: previsok odmerek, naslednji dan nič, naslednji dan spet enak previsok odmerek. Odmerjanje kontinuirano za nivo 15, odmerek le, če pade pod 15

zap. št.	čas trajanja terapije	režim odmerjanja, čas trajanja infuzije	plazemske konc. vank. ( $\mu\text{mol/L}$ )	opombe o načinu spreminjanja doziranja
21	12 dni	4.6. 2g/50ml: 2ml/h 8.6. 500mg v 1h nato 3g/50ml: 2ml/h 9.6. 3g/50ml: 2ml/h 11.6. 4g/50FR: 2ml/h 13.6. 4g/50FR: 1ml/h 14.6. 1g/50FR: 1ml/h 15.6. 1g/50FR: 1ml/h, umre	6.6.: 8,67 7.6.: 8,89 8.6.: 8,59 9.6.: 16,94 10.6.: 14,46 11.6.: 13,49 13.6.: 11,38 14.6.: 11,91	4g vankomicina so razredčili v le 50ml FR - 16x previsoka koncentracija raztopine vankomicina. 3g vankomicina so razredčili v le 50ml FR - 12x previsoka koncentracija raztopine vankomicina. 2g vankomicina so razredčili v le 50ml FR - 8x previsoka koncentracija raztopine vankomicina. 1g vankomicina so razredčili v le 50ml FR - 4x previsoka koncentracija raztopine vankomicina.
22	22 dni	11.6. 2g/50FR: 2ml/h 16.6. 2g/50FR: 3ml/h 19.6. 2g/50FR: 2ml/h 2.7. ukinjen	12.6.: 3,87 13.6.: 6,74 14.6.: 7,76 16.6.: 7,53 17.6.: 11,74 18.6.: 13,22	19.6.: 16,20 20.6.: 14,06 21.6.: 13,51 24.6.: 7,52 29.6.: 9,74 2.7.: 10,22 2g vankomicina so razredčili v le 50ml FR - 8x previsoka koncentracija raztopine vankomicina. Ciljali so nivo 15.
23	14 dni	16.6. 500mg v 1h nato 1g/50ml: 2ml/h 17.6. 1g/50ml: 2ml/h 18.6. 500mg/50m IFR: 2ml/h 27.6. 500mg/50m IFR: 1,5ml/h 29.6. ukinjen	17.6.: 12,66 18.6.: 15,35 21.6.: 13,66 22.6.: 15,49 23.6.: 15,72 24.6.: 16,04 25.6.: 16,92 27.6.: 16,30 28.6.: 15,69 29.6.: 15,16	1g vankomicina so razredčili v le 50ml FR - 4x previsoka koncentracija raztopine vankomicina. 500mg vankomicina so razredčili v le 50ml FR - 2x previsoka koncentracija raztopine vankomicina. Kljub previsokim konc vanko 5 dni niso ukrepali. Ciljali so nivo 15.

zap. št.	čas trajanja terapije	režim odmerjanja, čas trajanja infuzije	plazemske konc. vank. ( $\mu\text{mol/L}$ )	opombe o načinu spreminjanja doziranja		
24	44 dni	1.10. 1g nato 2g/50ml: 2ml/h 4.10. ukini 5.10. 2g/50ml: 2ml/h 14.10. 0mg 17.10. 500mg nato 2g/50ml: 2ml/h 18.10. 0mg 20.10. 2g/50ml: 2ml/h 21.10. 0mg 22.10. 2g/50ml: 2ml/h 23.10. 2g/50ml: 1ml/h	25.10. 2g/50ml: 1,5ml/h 27.10. 500mg/24 h 28.10. 2g/50ml: 2ml/h 2.11. 1g/50ml: 2ml/h 4.11. 500mg/12h 6.11. 1g/24h bol. 7.11. 2g/50ml: 2ml/h 10.11. 0mg 11.11. 2g/50ml: 2ml/h 12.11. teče pol dneva, nato 0mg 13.11. teče pol dneva, nato 0mg	2.10.: 20,30 4.10.: 27,14 5.10.: 9,09 7.10.: 14,77 8.10.: 7,37 10.10.: 10,87 12.10.: 13,80 14.10.: 21,39 15.10.: 11,71 16.10.: 5,90 17.10.: 2,70 18.10.: 16,42 19.10.: 22,50 20.10.: 13,10 21.10.: 18,28 22.10.: 9,55 23.10.: 19,50 24.10.: 16,79 25.10.: 12,98	26.10.: 15,23 27.10.: 15,04 28.10.: 7,91 29.10.: 15,44 30.10.: 19,98 1.11.: 22,34 2.11.: 24,06 3.11.: 10,17 4.11.: 8,21 5.11.: 8,81 6.11.: 9,88 7.11.: 6,92 8.11.: 15,94 9.11.: 19,26 10.11.: 20,88 11.11.: 14,06 12.11.: 19,59 13.11.: 22,79	2g vankomicina so razredčili v le 50ml FR - 8x previsoka koncentracija raztopine vankomicina. Kljub neprimernim koncentracijam alternirajo dnevni odmerek z 0g in enakim odmerkom, ki se je že izkazal za neprimerne. Ciljali so nivo 15.
25	34 dni	8.10. 2g/50FR: 2ml/h do preместitve v KC 14.10. 1g/24h 21.10. 1g/12h 22.10. 1g + 0,5g čez 12h 26.10. 1g/12h	31.10. 0g 1.11. 2g/24h: 1ml/h kontinuirano 2.11. 0g 3.11. 2g/50ml: 1ml/h tako do odpusta	9.10.: 10,02 10.10.: 15,11 11.10.: 20,81 15.10.: 12,02 18.10.: 10,41 21.10.: 9,47 24.10.: 11,30 26.10.: 11,69 29.10.: 16,33	31.10.: 26,33 1.11.: 16,68 2.11.: 18,78 3.11.: 15,85 4.11.: 17,43 6.11.: 18,12 9.11.: 16,98	2g vankomicina so razredčili v le 50ml FR - 8x previsoka koncentracija raztopine vankomicina. Ciljali so nivo 15.
26	12 dni	6.3. 1g/12h do odpusta		8.3.: 4,57 12.3.: 5,83		V 12 dneh terapije so koncentracijo merili le 2x, kljub izrazito prenizkim konc. vanko, niso nikoli prilagodili odmerjanja
27	11 dni	7.3. 1g/12h 10.3. 1g + 0,5g čez 12h tako do odpusta		8.3.: 9,19 9.3.: 9,09 10.3.: 10,27 12.3.: 8,31 14.3.: 10,13		
28	22 dni	1.3. 1,5g + 1g čez 12h 2.3. 1g/12h 3.3. 1,5g + 1g čez 12h 5.3. 1g/12h 6.3. 1,5g + 1g čez 12h	16.3. 1g/12h 17.3. 1,5g + 1g čez 12h 19.3. 1g/12h 23.3. ukinjen	2.3.: 7,07 3.3.: 5,07 4.3.: 8,20 5.3.: 12,58 7.3.: 11,60 8.3.: 13,88 9.3.: 15,12	11.3.: 15,28 13.3.: 17,87 16.3.: 18,44 18.3.: 17,02 20.3.: 16,92	neenakomerni odmerki čez dan
29	6 dni	30.9. 250mg/12h 6.10. ukinjen		1.10.: 8,18 3.10.: 8,33		3 dni neukrepanja
30	7 dni	3.8. 1g/12h 10.8. ukinjen		10.8.: 16,31		Prvo meritev so naredili po 7 dneh.



zap. št.	čas trajanja terapije	režim odmerjanja, čas trajanja infuzije	plazemske konc. vank. ( $\mu\text{mol/L}$ )	opombe o načinu spreminjanja doziranja	
31	10 dni	16.7. 1g/12h 19.7. 1,5g/12h 26.7. ukinjen	18.7.: 6,87 19.7.: 7,63 20.7.: 9,77 21.7.: 13,05		
32	9 dni	11.11. 1g/12h 16.11. 1g/24h 17.11. 1g + 0,5g čez 12h	18.11. 0g + 0,5g čez 12h 19.11. 0,5g/24h 20.11. ukinjen	13.11.: 10,68 16.11.: 18,85 18.11.: 20,01 19.11.: 15,59	
33	4 dni	4.8. 1g/24h 8.8. ukinjen in zamenjan za linezolid		7.8.: 8,95	
34	9 dni	11.3. 0g + 1g čez 12h 12.3. 1g/12h 13.3. 1g + 0,5g čez 12h	15.3. 0g + 0,5g čez 12h 16.3. 0,5g/24h 20.3. ukinjen	12.3.: 12,09 13.3.: 20,08 14.3.: 22,73 15.3.: 20,72 16.3.: 20,51 18.3.: 20,99 20.3.: 23,62	
35	7 dni	26.2. 1g/12h 5.3. ukinjen		2.3.: 5,29 4.3.: 5,88	Prvo meritev so naredili šele po 4 dneh terapije.
36	15 dni + 15 dni	10.11. 2g/24h 14.11. 1g/12h kontinuirano 16.11. 1g/24h 18.11. 1g/12h 20.11. 1g/24h 21.11. 1g/12h 25.11. ukinjen, 26.11. ga zamenja Tygacil, 2.12. ponovno uveden vankomicin 1g/24h	3.12. 0,5g/24h 9.12. 1g/24h 10.12. 1g/12h 11.12. 1g/24h 12.11. 1g/12h 13.12. 0,5g/12h 17.11. ukinjen in zamenjan za Primotren,.	11.11.: 9,81 12.11.: 6,68 14.11.: 7,25 16.11.: 22,49 17.11.: 19,20 18.11.: 1,33 20.11.: 5,34 23.11.: 11,11 3.12.: 11,63 4.12.: 13,31 5.12.: 12,22 7.12.: 12,09 9.12.: 7,36 10.12.: 14,44 12.12.: 7,95 13.12.: 15,08 15.12.: 11,72 17.12.: 14,10	Alternirajoč način doziranja odmerjanja.
37	8 dni + 13 dni	6.4. 0,5g v 1h, nato 1g kontinuirano v 24h 7.4. 2g/50ml: 2ml/h 14.4. ukinjen	7.5. ponovno uveden vankomicin 1g/12h 20.5. ukinjen	7.4.: 7,93 8.4.: 9,15 9.4.: 13,14 10.4.: 13,57 11.4.: 12,96 10.5.: 16,66 12.5.: 22,76 15.5.: 28,26 17.5.: 22,15 19.5.: 28,79 21.5.: 10,93	2g vankomicina so razredčili v le 50ml FR - 8x previsoka koncentracija raztopine vankomicina. V 2. ciklusu terapije (13 dni) nikoli ne prilagodijo odmerka, kljub vseskozi izredno previsokim koncentracijam. Ciljali so nivo 15.

zap. št.	čas trajanja terapije	režim odmerjanja, čas trajanja infuzije		plazemske konc. vank. (µmol/L)		opombe o načinu spreminjanja doziranja
38	14 dni + 48 dni + 88 dni	20.2. 1g/12h 3.3. 1g + 1,5g čez 12h 6.3. ukinjen 19.3. 1g nato 2g/50ml: 2ml/h 21.3. 2g/24h 6.5. ukinjen 10.7. 2g/50ml: 2ml/h 13.7. 2g/50ml: 2,5ml/h 16.7. 2g/50ml: 2ml/h 20.7. 2g/50ml: 1,5ml/h 28.7. 1g/12h	7.8. 1g + 0,5g čez 12h 13.8. 1g/12h 17.8. 1g + 0,5g čez 12h 1.9. 0,5g/12h 7.9. 0,5g/24h 8.9. 0,5g/12h 9.9. 0,5g/24h 10.9. 0,5g/12h enako izmenjujoče naprej 6.10. ukinjen in zamenjan za Linezolid	22.2.: 6,97 26.2.: 12,23 27.2.: 7,38 3.3.: 8,41 21.3.: 13,74 23.3.: 6,10 26.3.: 8,10 28.3.: 8,77 30.3.: 8,75 3.4.: 8,18 7.4.: 9,59 10.4.: 11,46 15.4.: 12,83 20.4.: 12,68 23.4.: 13,22 28.4.: 22,78 5.5.: 25,84 12.7.: 16,75 13.7.: 11,56 14.7.: 16,60	15.7.: 16,89 17.7.: 19,49 18.7.: 17,22 19.7.: 19,04 22.7.: 14,30 23.7.: 19,48 25.7.: 14,46 27.7.: 19,07 30.7.: 16,35 3.8.: 16,42 7.8.: 22,90 16.8.: 23,95 20.8.: 20,79 28.8.: 16,26 3.9.: 6,40 16.9.: 16,05 22.9.: 13,28 28.9.: 13,13 5.10.: 23,64	2g vankomicina so razredčili v le 50ml FR - 8x previsoka koncentracija raztopine vankomicina. Izmenjujoče odmerjanje 29 dni 500mg/24h 500mg/12h to upoštevamo kot en način odmerjanja. V drugem ciklusu vankomicina niso kontrolirali konc. vanko 8 zaporednih dni, kljub izrazito previsokim koncentracijam. V tretjem ciklusu vankomicina niso kontrolirali konc. vanko 12 zaporednih dni, kljub izrazito prenizkim koncentracijam in 5 zaporednih dni kljub previsokim koncentracijam. Ciljali so nivo 15.
39	38 dni	8.10. 2g/50FR: 2ml/h 11.10 2g/50FR: 1ml/h 13.10. 0g 14.10. 2g/50FR: 2ml/h 17.10. ustavijo infuzijo do 18:00, nato 2g/50FR: 1ml/h 18.10. 2g/50FR: 2ml/h 19.10. 1,5g/50FR: 2ml/h 20.10. 2g/50FR: 2ml/h	21.10. 0g 22.10. 2g/50FR: 2ml/h 24.10. prekinjeno za 8h, naprej 2g/50FR: 1ml/h 26.10. 0g 27.10. 0,5g 28.10. 1g/50ml: 2ml/h 2.11. 0g 3.11. 1g/50FR: 1ml/h 4.11. 0,5g/12h 6.11. 0,5g/24h 15.11. ukinjen	10.10.: 11,23 11.10.: 15,57 12.10.: 17,53 13.10.: 16,11 14.10.: 12,34 16.10.: 18,96 17.10.: 21,47 18,10 18.10.: 16,79 19.10.: 16,60 20.10.: 11,83 21.10.: 19,55 22.10.: 14,42 23.10.: 17,45 24.10.: 20,92 25.10.: 17,84 26.10.: 19,12 27.10.: 14,91	28.10.: 12,50 29.10.: 14,27 30.10.: 14,60 1.11.: 17,80 2.11.: 18,62 3.11.: 14,90 4.11.: 13,11 5.11.: 14,39 6.11.: 17,40 7.11.: 14,61 8.11.: 13,97 9.11.: 14,40 10.11.: 14,07 11.11.: 13,99 12.11.: 13,61 14.11.: 16,82 15.11.: 15,24 18.11.: 9,24	2g vankomicina so razredčili v le 50ml FR - 8x previsoka koncentracija raztopine vankomicina. 1,5g vankomicina so razredčili v le 50ml FR -6x previsoka koncentracija raztopine vankomicina. 1g vankomicina so razredčili v le 50ml FR - 4x previsoka koncentracija raztopine vankomicina. Ciljali so nivo 15.
40	11 dni	17.9. 1g/24h 22.9. 0g 23.9. 1g/24h 28.9. ukinjen		21.9.: 27,24 23.9.: 13,31 25.9.: 17,82		

zap. št.	čas trajanja terapije	režim odmerjanja, čas trajanja infuzije		plazemske konc. vank. ( $\mu\text{mol/L}$ )		opombe o načinu spreminjanja doziranja
41	25 dni	kontinuirano: 19.10. 1g + 0,5g 20.10. 0,5g/24h 29.10. do 16:00, nato 0mg 1.11. 500mg/24h 13.11. ukinjen		22.10.: 16,83 26.10.: 27,07 2.11.: 21,02 4.11.: 19,81 6.11.: 24,01 9.11.: 25,77 11.11.: 23,50	13.11.: 27,29 15.11.: 20,68 16.11.: 19,92 18.11.: 16,10 10,70	Kljub izrazito previsokim koncentracijam ne prilagodijo odmerjanja 11 dni.
42	15 dni	15.3. 500mg + 2g/50ml: 2ml/h 24.3. 1g/12h 30.3. ukinjen		16.3.: 9,94 17.3.: 11,61 18.3.: 9,94 19.3.: 12,87	20.3.: 11,67 21.3.: 12,74 25.3.: 6,90	
43	55 dni	23.5. 1g/12h 26.5. 1,5g + 1g čez 12h 15.6. 1g/24h 16.6. 1g + 1,5g čez 12h 19.6. 1g/12h 22.6. 1,5g/24h 24.6. 1g/12h 29.6. 1g + 0,5g čez 12h	30.6. 1,5g/24h 3.7. 1g/24h 4.7. 1g/12h 7.7. 1g + 0,5g čez 12h 17.7. ukinjen in zamenjan za linezolid	25.5.: 6,61 27.5.: 7,94 30.5.: 11,32 2.6.: 10,41 5.6.: 12,92 10.6.: 13,60 15.6.: 15,32 19.6.: 16,75 27.6.: 19,82 6.7.: 10,84 13.7.: 10,95		7 dni brez kontrole kljub previsoki konc. vanko in 8 dni brez kontrole kljub izrazito previsoki konc. vankomicina. Neenaki odmerki v dnevnu.
44	13 dni	16.3. 0,5g/8h v 100ml teče 1h 27.3. 0g 28.3. 0,5g/12h teče 1h 29.3. ukinjen		26.3.: 20,64 27.3.: 17,65 29.3.: 26,25 30.3.: 20,68		500mg vankomicina so raztopili v 100ml FR, kar je pravilno.
45	21 dni	7.4. 1g/12h 16.4. 1g/ + 0g 28.4. Ukinjen		10.4.: 22,33 17.4.: 37,82 19.4.: 25,99 21.4.: 19,73		6 dni brez spremembe odmerjanja kljub izrazito previsoki konc. vanko in 6 dni brez kontrole kljub izrazito previsoki konc. Vanko. Nato 11 dni brez spremembe odmerjanja kljub izrazito previsoki konc. vanko.

zap. št.	čas trajanja terapije	režim odmerjanja, čas trajanja infuzije		plazemske konc. vank. (µmol/L)		opombe o načinu spreminjanja doziranja
46	35 dni	2.3. 500mg nato 2g/50ml FR: 2ml/h 5.3. ustavi do 18.00 nato 2g/50ml 1ml/h 6.3. 500mg/50ml FR 2ml/h 8.3. prekinitiv ob 16.00 9.3. 500mg/50ml FR 2ml/h 10.3. prekinitiv za 5h, nato 500mg/50ml FR 2ml/h	30.3. 1g/50ml FR 2ml/h 31.3. 500mg/50ml FR 2ml/h za nivo 15 – 20 3.4. 1g/50ml FR 1ml/h 4.4. 1g/50ml FR 2ml/h 6.4. ukinjen	4.3.: 19,07 5.3.: 22,21 6.3.: 19,02 7.3.: 24,01 8.3.: 20,89 9.3.: 15,40 10.3.: 11,92 11.3.: 10,92 13.3.: 11,20 14.3.: 11,15 15.3.: 11,42 16.3.: 11,35 18.3.: 9,98 19.3.: 10,30 20.3.: 10,64 21.3.: 10,41 22.3.: 10,42	23.3.: 9,41 25.3.: 9,91 26.3.: 10,11 27.3.: 11,51 28.3.: 10,48 29.3.: 12,49 30.3.: 13,84 31.3.: 20,23 1.4.: 15,61 2.4.: 24,01 3.4.: 22,53 4.4.: 14,16 5.4.: 12,44 6.4.: 19,16 7.4.: 10,01 8.4.: 6,50	2g, 1g, 0,5g vankomicina so razredčili v le 50ml FR - 8x, 4x, 2x previsoka koncentracija raztopine vankomicina. Zaželeno koncentracije so definirali kot 15 - 20 brez napisanih enot!
47		21.7. 1g/12h do odpusta, takrat je zamenjan za linezolid		23.7.: 11,20 31.7.: 12,11 3.8.: 12,20		
48	13 dni	11.2. 1g/12h 16.2. 2g/12h do odpusta		16.2.: 4,41 18.2.: 8,23		dnevni odmerek intermitentno 4g

Preglednica XXIII: Čas trajanja terapije, način odmerjanja vankomicina in plazemske koncentracije vankomicina v prospektivni raziskavi

zap. št.	čas trajanja terapije	režim odmerjanja in čas trajanja infuzije		plazemske koncentracije vankomicina ( $\mu\text{mol/L}$ )		opombe o načinu spreminjanja doziranja
1	12 dni	26.4.: LD = 1250mg v 250ml FR nato 250mg/8h v 100ml FR 27.4.: 350mg/8h v 100ml FR 29.4.: 500mg/8h 3.5.: 400mg/8h 5.5.: 350mg/8h 8.5.: ukinjen		27.4.: 8,94 29.4.: 9,92 1.5.: 14,06 2.5.: 13,72 3.5.: 15,58 5.5.: 15,30 7.5.: 12,76		redčenje v ustreznih volumnih fiziološke raztopine
2	34 dni	pred vključitvijo v raziskavo: 12.4.: 2g/50ml FR 2ml/h 14.4.: 2g/50ml FR 3ml/h 15.4.: 2g/50ml FR 2ml/h 16.4.: 1g/12h v 100ml FR teče 1h 24.4. 1g/12h v 250ml FR teče 2h po vključitvi v raziskavo: 28.4.: 1250mg/6h 29.4.: 1g/8h zdravnik sam zmanjša dozo 30.4.: zdravnik napiše 1g/12h za nivo 15 – 20, kasneje v dnevu spremenijo po navodilih na 1250mg/6h	1.5.: zdravnica napiše 1g/12h za nivo 15 – 20 2.5.: po navodilih 1250mg/6h 5.5.: 4g kontinuirano v 1000ml 42ml/h 7.5.: 2g v 500ml FR 20ml/h 9.5.: 4g v 1000ml FR 42ml/h 13.5.: ni napisana doza 15.5.: ukinjen in zamenjan za linezolid	pred raziskavo: 14.4.: 7,76 15.4.: 9,55 16.4.: 5,51 17.4.: 7,05 18.4.: 3,06 19.4.: 4,75 20.4.: 3,74 21.4.: 2,92 22.4.: 2,07 23.4.: 1,98 24.4.: 3,18 25.4.: 3,28 26.4.: 6,53 28.4.: 4,63 2,74 v raziskavi: 29.4.: 10,26	30.4.: 23,40 zjutraj vzeto napačno tik po odmerku, zvečer je 2,00 2.5.: 5,79 3.5.: 12,02 5.5.: 9,72 6.5.: 13,40 7.5.: 25,55 8.5.: 14,46 9.5.: 5,93 10.5.: 12,62 11.5.: 12,87 13.5.: 14,75	Pred vključitvijo v raziskavo prejema standardne odmerke vankomicina v premajhnem volumnu fiziološke raztopine, koncentracije so stalno prenizke 2. stopnje. Po vključitvi v raziskavo je prva koncentracija ustrezna, vendar zdravnik 29.4. sam zmanjša dnevni odmerek za 2g. 30.4. odvzamejo vzorec ob napačnem času, zdravnik napiše, da ciljamo koncentracijo 15 - 20. V temperaturnem listu so nedosledni zapisi načina odmerjanja vankomicina, ne ujemajo se z naročenim in tudi dejanskim načinom odmerjanja. Dobivala je 5g vankomicina intermitentno, kasneje smo prešli na kontinuirano infuzijo.

zap. št.	čas trajanja terapije	režim odmerjanja in čas trajanja infuzije		plazemske koncentracije vankomicina ( $\mu\text{mol/L}$ )		opombe o načinu spreminjanja doziranja
3	17 dni	3.5.: LD = 1250mg v 250ml FR teče 2h nato 350mg/8h v 100ml FR teče 1h 5.5.: 600mg/8h v 250ml FR teče 1,5h 20.5.: ukinjen, zamenjan za Primotren		5.5.: 7,19 7.5.: 10,61 9.5.: 10,49 11.5.: 13,52 12.5.: 12,63 zjutraj, opoldne 10,00 13.5.: 7,79 19.5.: 9,75		7 dni neukrepanja kljub prenizkim koncentracijam 1. stopnje
4	17 dni	4.5.: dr. določi 1g/12h, dobi 1g, nato naprej po programu 1,5g/8h v 500ml FR teče 2,5h 8.5.: naročimo 1250mg/8h, vendar še naprej dobiva 1,5g/8h 10.5.: 1250mg/8h v 250ml FR	11.5.: 1g/8h 13.5.: naročimo 750mg/8h vendar še naprej dobiva 1g/8h 14.5.: 750mg/8h v 250ml FR 21.5.: ukinjeno	6.5.: 12,86 8.5.: 15,67 10.5.: 16,38 12.5.: 15,74 13.5.: 16,37 19.5.: 12,71 21.5.: 12,01		Z zamudo so upoštevali spremembe načina odmerjanja po navodilih, kar se je odrazilo tudi na izmerjenih koncentracijah vankomicina.
5	17 dni	10.5.: LD = 1500mg nato 300mg/12h 19.5.: prekinitiv za 36h 20.5.: prekinitiv za 24h 21.5.: zjutraj dobi 200mg, nato prekinitiv za 36h	23.5. zjutraj 200mg/12h 25.5. prekinitiv za 12h, nato 200mg/12h 27.5. ukinitiv	12.5.: 12,19 14.5.: 14,25 18.5.: 18,36 19.5.: 20,57 20.5.: 17,01 21.5.: 15,92 23.5.: 14,01 26.5.: 14,10 27.5.: 20,07		5 dni neukrepanja ob previsokih koncentracijah
6	4 dni terapijo nadaljuje v UKC	21.5.: LD = 1500mg v 500ml FR teče 2h nato 700mg/8h teče 1h		24.5.: 10,62		
7	4 dni, terapijo nadaljuje v UKC	21.5.: LD = 1250mg nato 400mg/12h		23.5.: 11,77 24.5.: 14,35		
8	15 dni	27.5.: LD = 1250mg nato 500mg/8h 30.5.: 1g/12h 11.6.: ukinjen, zamenjan za Tazocin in Diflazon		30.5.: 8,57 1.6.: 11,27 7.6.: 10,57 11.6.: 10,27		

zap. št.	čas trajanja terapije	režim odmerjanja in čas trajanja infuzije		plazemske koncentracije vankomicina ( $\mu\text{mol/L}$ )		opombe o načinu spreminjanja doziranja
9	18 dni	Pred vključitvijo v raziskavo: 14.6.: 1g/12h Po vključitvi v raziskavo: 15.6.: 750mg/8h 17.6.: 1250mg/8h 18.6.: 1g/8h	24.6.: ob neupoštevanju navodil: zdravnica svetuje zvečer dodati 500mg, naprej 1g/12h 2.7. ukinjen	16.6.: 12,95 vzeto 1h po odmerku 17.6.: 7,47 18.6.: 14,68 21.6.: 10,59 24.6.: 10,28		16.6. napačen čas odvzema vzorca. 24.6. zdravnica kljub ustreznim koncentracijam svetuje zvišanje dnevne doze za 500mg in nato nerazumljivo naslednji dan znižanje za 1000mg, nato 7 dni ne merijo koncentracij.
10	10 dni	15.6.: LD = 1000mg nato 3g/24h kontinuirano 22.6.: 2g/24h kontinuirano 25.6. ukinjen		16.6.: 12,81 18.6.: 14,67 22.6.: 16,66		
11	61 dni	1.7.: LD = 1000mg (so dali mimo programa) nato 600mg/12h 5.7.: 500mg/8h 20.7. naročimo 750mg/8h, vendar so en odmerek izpustili, ker niso imeli več zdravila, nato je še naprej dobivala 500mg/8h	22.7.: 750mg/8h 27.7.: 600mg/8h 30.7.: 400mg/8h 3.8.: 500mg/8h 6.8.: 600mg/8h 27.8.: prekinitiv za 8h (brez enega odmerka) nato 500mg/8h 31.8.: ukinejo	3.7.: 9,04 5.7.: 9,33 7.7.: 10,32 9.7.: 10,63 12.7.: 11,07 17.7.: 10,33 20.7.: 9,80 22.7.: 8,74 24.7.: 12,47 27.7.: 15,57 30.7.: 17,14 2.8.: 8,99	4.8.: 9,11 6.8.: 9,68 9.8.: 11,84 11.8.: 13,39 18.8.: 12,59 23.8.: 12,51 27.8.: 20,11 30.8.: 14,58 31.8.: 14,26	20.7. izpustijo en odmerek ker nimajo zdravila, nato ne upoštevajo navodil za spremembo načina odmerjanja

zap. št.	čas trajanja terapije	režim odmerjanja in čas trajanja infuzije		plazemske koncentracije vankomicina ( $\mu\text{mol/L}$ )		opombe o načinu spreminjanja doziranja
12	46 dni	pred vključitvijo v raziskavo: 5.7.: 1g/12h po vključitvi v raziskavo: 6.7.: 3g v 500ml FR 21ml/h 13.7.: 3750mg v 500ml FR 21ml/h 15.7.: 4500mg v 1000ml FR 42ml/h 16.7.: 4000mg v 1000ml FR 42ml/h 17.7.: 3500mg 1000ml FR 42ml/h 19.7.: 3000mg v 1000ml FR 42ml/h	23.7.: 3000mg v 1000ml FR 42ml/h, 3h ni tekla infuzija zaradi napake osebja 26.7.: zdravnik spremeni sam na 1g/8h 2.8.: 4500mg v 1000ml FR 42ml/h 5.8.: 4500mg v 1000ml FR 30ml/h 13.8.: 4500mg v 1000ml FR 42ml/h 20.8.: ukinjen	6.7.: 1,87 7.7.: 11,26 8.7.: 12,74 9.7.: 11,15 10.7.: 11,59 11.7.: 12,07 12.7.: 12,24 13.7.: 9,41 14.7.: 29,10 - napačno odvzet vzorec 10,61 15.7.: 9,84 16.7.: 14,47 17.7.: 14,49 18.7.: 22,62 - napačno odvzet vzorec 12,14 19.7.: 14,63	20.7.: 11,02 22.7.: 15,39 23.7.: 6,32 napake pri odmerjanju 24.7.: 10,01 26.7.: 10,55 29.7.: 8,04 2.8.: 5,76 3.8.: 10,11 4.8.: 38,24 - napačno odvzet vzorec 11,84 6.8.: 11,54 9.8.: 11,16 11.8.: 11,25 13.8.: 8,36 16.8.: 11,07 18.8.: 12,58	Trikrat napačno odvzet vzorec. 23.7. zaradi napake osebja infuzija ni tekla 3h. 26.7. zdravnik sam spremeni 3g kontinuirano v 1g/8h intermitentno, zato padejo koncentracije vankomicina. 4 dni neukrepanja ob pre nizkih koncentracijah.
13	15 dni	28.6.: LD = 1200mg nato 500mg/12h 1.7.: 500mg/24h 13.7.: ukinjen		1.7.: 12,43 3.7.: 11,08 5.7.: 11,27 7.7.: 10,89 10.7.: 9,18		1.7. zdravnica sama pravilno razpolovi dnevni odmerek zaradi dvakratnega povišanja koncentracije kreatinina.
14	9 dni	20.7.: 500mg/8h, naročeno je bilo LD = 1500mg nato 400mg/12h 21.7.: 500mg/8h in 400mg/12h, ni jasno, kako so odmerjali 22.7.: 500mg/8h	28.7.: ni jasno napisan režim odmerjanja, verjetno je mišljeno 500mg/12h	22.7.: 6,40 24.7.: 15,64 26.7.: 16,99 28.7.: 19,47		Niso se držali navodil študije za odmerjanje vankomicina, na temperaturnem listu ni jasno zapisan način odmerjanja.
15	14 dni	23.8.: LD = 1250mg nato 750mg/8h 6.9.: ukinjen		25.8.: 12,18 27.8.: 10,71 29.8.: 12,47 31.8.: 14,50 6.9.: 16,94		6 dni neukrepanja ob previsokih koncentracijah



zap. št.	čas trajanja terapije	režim odmerjanja in čas trajanja infuzije		plazemske koncentracije vankomicina ( $\mu\text{mol/L}$ )		opombe o načinu spreminjanja doziranja
16	20 dni	17.9.:LD = 1250mg nato 750mg/8h 20.9.: 1g/8h po navodilu dr. 22.9.: 2750mg/24h kontinuirano 24.9.: prekinitev 4h nato 1750mg/24h v 500ml FR 21ml/h 27.9.: 2500mg/24h kontinuirano	29.9.: 3000mg/24h kontinuirano v 500mlFR 21ml/h 6.10.: 3500mg/24h kontinuirano v 11 FR 42ml/h ukinjeno zaradi pojava imunske reakcije - izpuščaji po celem telesu	20.9.: 5,67 21.9.: 6,98 24.9.: 21.33 - napačno odvzet vzorec 18,71 27.9.: 2,82	28.9.: 10,68 10,42 29.9.: 9,60 1.10.: 10,96 5.10.: 10,40 8.10.: 12,46	20.9. ne sledijo navodilom raziskave. Zaradi kapalnega sistema odmerjanja kontinuirane infuzije pride do napak. Enkrat so napačno odvzeli vzorec.

FR.....fiziološka raztopina

vanko.....vankomicin

konc.....koncentracija