

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MAJA FORTE

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2018

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MAJA FORTE

**PREGLED VREDNOTENJA VANKOMICINA NA
ONKOLOŠKEM INŠTITUTU LJUBLJANA**

**EVALUATION OF VANCOMYCIN USE AT THE
INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA**

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2018

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom izr. prof. dr. Tomaža Vovka, mag. farm., in na Onkološkem inštitutu Ljubljana pod somentorstvom asist. dr. Sama Rožmana, mag. farm., spec. klin. farm.

Zahvala

Posebna zahvala gre somentorju asist. dr. Samu Rožmanu, mag. farm., spec. klin. farm. za vso strokovno pomoč, zavzetost, zaupanje in precejšno mero potrpežljivosti. Zahvaljujem se tudi zaposlenim v lekarni Onkološkega inštituta Ljubljana za prijaznost in spodbudne besede. Najlepša hvala glavnemu mentorju izr. prof. dr. Tomažu Vovku, mag. farm. za vso pomoč, prijaznost in razumevanje. Izdelava magistrske naloge ne bi uspela brez stalne podpore domačih, prijateljev in sošolcev Ane, Bojana, Mance, Monike, Petre in Tanje. Zahvaljujem se tudi fantu Aljažu, ki mi je ves čas stal ob strani.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom izr. prof. dr. Tomaža Vovka, mag. farm. in somentorstvom asist. dr. Sama Rožmana, mag. farm., spec. klin. farm.

Maja Forte

KAZALO VSEBINE

POVZETEK	v
ABSTRACT	vi
SEZNAM OKRAJŠAV	vii
1. UVOD	1
1.1. INDIKACIJE	1
1.2. FARMAKODINAMIKA VANKOMICINA	2
1.3. FARMAKOKINETIKA VANKOMICINA	2
1.4. UČINKOVITOST ZDRAVLJENJA Z VANKOMICINOM	3
1.5. ODMERJANJE VANKOMICINA	4
Začetni odmerki	4
Način aplikacije	5
Odmerni interval	5
Odmerjanje v primeru debelosti in podhranjenosti	6
Odmerjanje glede na ledvično funkcijo	6
Pripomočki za odmerjanje vankomicina	7
1.6. TERAPEVTSKO SPREMLJANJE MINIMALNIH SERUMSKIH KONCENTRACIJ	7
1.7. ODPORNOST NA VANKOMICIN	9
1.8. VARNOST ZDRAVLJENJA Z VANKOMICINOM	10
Neželeni učinki, povezani s hitrostjo infuzije	10
Nefrotoksičnost	10
Ototoksičnost	11
2. NAMEN DELA	12
3. MATERIALI IN METODE	13
3.1. MATERIALI	13
3.2. METODE	13
Izbira bolnikov	13
Ocena ledvične funkcije bolnikov za potrebe odmerjanja vankomicina	14
Kriteriji za spremljanje ustreznosti zdravljenja z vankomicinom	14
Priprava preglednice za ugotavljanje ustreznosti začetnega odmerka glede na telesno maso in ledvično	

funkcijo.....	16
Obdelava rezultatov.....	17
4. REZULTATI.....	18
4.1. ZNAČILNOSTI BOLNIKOV	18
4.2. OCENA LEDVIČNE FUNKCIJE ZA POTREBE ODMERJANJA VANKOMICINA	19
PRVE VREDNOSTI CL_{CR}	19
OCENA STABILNOSTI LEDVIČNE FUNKCIJE.....	19
4.3. UPORABA POLNILNEGA ODMERKA	21
4.4. USTREZNOST IZBIRE ZAČETNEGA REŽIMA ODMERJANJA.....	21
4.5. OCENA SPECIFIČNOSTI TERAPEVTSKEGA OBMOČJA.....	25
4.6. USTREZNOST ČASA TRAJANJA INFUZIJE, ČE ENKRATNI ODMEREK VANKOMICINA PRESEGA 1 GRAM.....	25
4.7. USTREZNOST SPREMLJANJA SERUMSKIH KONCENTRACIJ VANKOMICINA....	25
ČAS PRVEGA ODVZEMA VZORCA ZA SPREMLJANJE C_{MIN}	25
NADALJNE SPREMLJANJE C_{MIN}	26
STROŠKI KOT POSLEDICA NEPOTREBNIH MERITEV C_{MIN}	28
CELOKUPNA USTREZNOST SPREMLJANJA C_{MIN}	28
4.8. UKREPANJE V PRIMERU C_{MIN} IZVEN TERAPEVTSKEGA OBMOČJA	29
5. RAZPRAVA.....	35
5.1. ZNAČILNOSTI BOLNIKOV IN OCENA LEDVIČNE FUNKCIJE	35
5.2. UPORABA POLNILNEGA ODMERKA	36
5.3. USTREZNOST IZBIRE ZAČETNEGA REŽIMA ODMERJANJA VANKOMICINA	36
5.4. OCENA SPECIFIČNOSTI TERAPEVTSKEGA OBMOČJA.....	38
5.5. ČAS TRAJANJA INFUZIJE VANKOMICINA, KO ZAČETNI ODMEREK PRESEGA 1 GRAM	38
5.6. SPREMLJANJE C_{MIN}	38
5.7. PRILAGODITEV REŽIMA ODMERJANJA.....	39
5.8. OMEJITVE RAZISKAVE	40
6. SKLEP	41
7. LITERATURA.....	42
8. PRILOGE	45

8.1. PRILOGA I: Nomogram s priporočenimi odmerki vankomicina glede na dejansko telesno maso in ledvično funkcijo bolnika	45
8.2. PRILOGA II: Ocena presoje etičnosti predloga raziskave na Komisiji za medicinsko etiko Republike Slovenije.....	48
8.3. PRILOGA III: Ocena presoje etičnosti predloga raziskave na Komisiji za medicinsko etiko Onkološkega inštituta Ljubljana	49

POVZETEK

Vankomicin spada med glikopeptidne antibiotike in ga uporabljamo za zdravljenje resnih okužb s po Gramu pozitivnimi bakterijami. Je učinkovina z ozkim terapevtskim območjem in možnostjo razvoja bakterijske odpornosti, zato je pravilna uporaba vankomicina izrednega pomena. Mednarodna priporočila, ki jih je leta 2009 sprejelo Ameriško združenje farmacevtov zdravstvenega sistema, natančno definirajo odmerjanje in terapevtsko spremljanje minimalnih serumskih koncentracij vankomicina, ki morajo biti za doseganje učinkovitosti in varnosti znotraj intervala 7–14 $\mu\text{mol/L}$.

Z retrospektivno raziskavo smo na osnovi izbranih kriterijev ocenili skladnost uporabe vankomicina na Onkološkem inštitutu Ljubljana z mednarodnimi priporočili. V raziskavo smo vključili 82 bolnikov, ki so se v obdobju devetih mesecev leta 2016 zdravili z vankomicinom vsaj 5 dni.

Ugotovili smo neskladje s priporočili pri uporabi polnilnega odmerka, času infundiranja in želenem terapevtskem območju. Delno skladnost smo ugotovili v primerih odmerjanja glede na telesno maso in ledvično funkcijo, spremljanja minimalne serumske koncentracije in ukrepanja, ko je $C_{\min}$ izven terapevtskega območja. Rezultati te raziskave kažejo na potrebo po optimizaciji uporabe vankomicina na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

KLJUČNE BESEDE: vankomicin, terapevtsko spremljanje serumskih koncentracij, priporočila Ameriškega združenja farmacevtov zdravstvenega sistema.

ABSTRACT

Vancomycin belongs to the class of glycopeptide antibiotics and is used to treat severe infections with gram positive bacteria. The proper use of vancomycin is very important because of its narrow therapeutic range and risk of antibiotic resistance. In 2009, the expert panel from the American Society of Health-System Pharmacists accepted international guidelines providing accurate recommendations for vancomycin dosing and trough serum concentration monitoring. To assure efficacy and safety of vancomycin, troughs must be between 7 and 14 $\mu\text{mol/L}$.

The aim of this study was to retrospectively evaluate the adherence to vancomycin use based on international guidelines at the Institute of Oncology Ljubljana. 82 adult patients who received vancomycin treatment for at least 5 days over a 9-month period in 2016, were enrolled in this study.

Among the selected criteria, there were discrepancies with the following criteria: use of loading doses, infusion rate according to vancomycin dose and targeted therapeutic range. The partial adherence was noticed to criteria: dosing based on renal function and actual body weight, appropriate trough serum concentration monitoring and dosing adjustment when $C_{\min}$ fail to achieve therapeutic range. The results of the study show the need for optimisation of vancomycin use at the Institute of Oncology Ljubljana.

KEY WORDS: vancomycin, therapeutic drug monitoring, international guidelines from American Society of Health-System Pharmacists

SEZNAM OKRAJŠAV

ASHP – Ameriško združenje farmacevtov zdravstvenega sistema (angl. American Society of Health-System Pharmacists)

AUC – površina pod krivuljo (angl. Area under a curve)

AUC/MIK – razmerje med površino pod krivuljo in minimalno inhibitorno koncentracijo

AUC₂₄ – površina pod plazemsko krivuljo v 24 urah

Cl_{Cr} – očistek kreatinina

C_{min} – minimalna serumska koncentracija

IDSA – Ameriško združenje za infekcijske bolezni (angl. Infectious diseases society of America)

ITM – indeks telesne mase

KME – komisija za medicinsko etiko

MIK – minimalna inhibitorna koncentracija

MRSA – na meticilin odporni *Staphylococcus aureus* (angl. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)

S_{Cr} – serumska koncentracija kreatinina

SIDP – Ameriško infektološko združenje farmacevtov (angl. Society of infectious diseases Pharmacists)

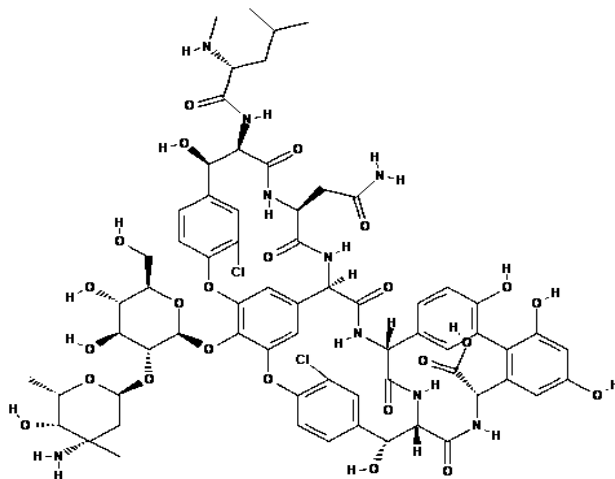
TDM – terapevtsko spremljanje serumskih koncentracij (angl. Therapeutic drug monitoring)

V_d – volumen porazdelitve

WHO – Svetovna zdravstvena organizacija (angl. World Health Organization)

1. UVOD

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik z molekulsko maso 1449 g/mol (slika 1). Uporaba vankomicina je v osemdesetih letih 20. stoletja močno porasla, ker se je izkazal za učinkovitega pri zdravljenju okužb, ki jih povzročajo proti meticilinu odporni stafilokoki (angl. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA) (1, 2). Danes vankomicin uvrščamo na bolnišnično listo rezervnih antibiotikov zaradi ozkega intervala terapevtskega območja ter nevarnosti razvoja rezistence. Ob neustrezni uporabi se namreč poveča verjetnost za pojav na vankomicin odpornih bakterij, zato je pravilna uporaba izrednega pomena (3).



Slika 1. Strukturna formula vankomicina.

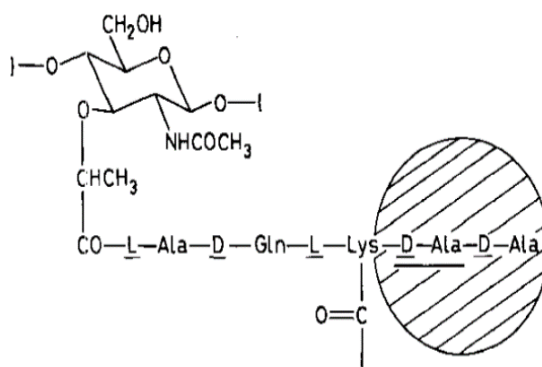
1.1. INDIKACIJE

Vankomicin je indiciran za parenteralno zdravljenje bakteriemije, endokarditisa, hude bolnišnične pljučnice ter zapletenih okužb kosti in mehkih tkiv, ki jih povzročajo po Gramu pozitivni mikroorganizmi. Uporabljamo ga tudi kot alternativo v kirurški profilaksi v primeru dokazane alergije na cefalosporine ali v bolnišnicah pri znani kolonizaciji z MRSA. Na tržišču sta trenutno prisotna praška za pripravo raztopine za infundiranje (500 mg in 1000 mg). Izjemoma lahko vankomicin uporabljamo peroralno za zdravljenje enterokolitisa,

povzročenega z bakterijo *Clostridium difficile*. Na vankomicin so pogosto občutljive po Gramu pozitivne bakterije kot so stafilokoki, streptokoki, enterokoki in klostridiji (4).

1.2. FARMAKODINAMIKA VANKOMICINA

Na molekularni ravni vankomicin zavira sintezo peptidoglikana, ki je glavni sestavni del celične stene po Gramu pozitivnih bakterij. Le-te imajo celično steno sestavljeno iz debelejšje plasti peptidoglikana kot po Gramu negativne bakterije, proti katerim vankomicin ne deluje. Z nespecifično vezavo na proste konce fragmentov peptidoglikana D-Ala-D-Ala vankomicin poruši integriteto bakterijske celične stene, kar vodi v bakterijsko smrt (slika 2) (5).



Slika 2. Struktura dela fragmenta bakterijske celične stene z označenim vezavnim mestom za vankomicin.

1.3. FARMAKOKINETIKA VANKOMICINA

Vankomicin je velika hidrofilna molekula, ki se po peroralni aplikaciji absorbira v manj kot 5 %. Izločanje poteka v ledvicah z glomerulno filtracijo. Več kot 80–90 % se ga v nespremenjeni obliki izloči z urinom v prvih 24 urah po aplikaciji enkratnega odmerka. Pri bolniku z normalno ledvično funkcijo traja faza porazdeljevanja (distribucije) 0,5–1 uro, razpolovni čas izločanja (eliminacije) pa 6–12 ur. Volumen porazdelitve (V_d) vankomicina precej variira, ocenjen je na 0,4–1 L/kg (2, 6). Vankomicin se v 50–55 % veže na plazemske proteine, kar upoštevamo pri spremljanju učinkovitosti zdravljenja, saj terapevtsko aktivnost izkazuje le prosta oblika (1, 6).

Farmakokinetiko vankomicina lahko ponazorimo z eno-, dvo- ali troprostornim farmakokinetičnim modelom. Računalniški farmakokinetični programi (npr.

KINETIDEX[®]) se pri prilagajanju odmerkov poslužujejo uporabe enoprostornega farmakokinetičnega modela, ki kljub enostavnosti zadovoljivo opiše farmakokinetiko vankomicina za čas po končani fazi distribucije pri večini bolnikov (1, 7).

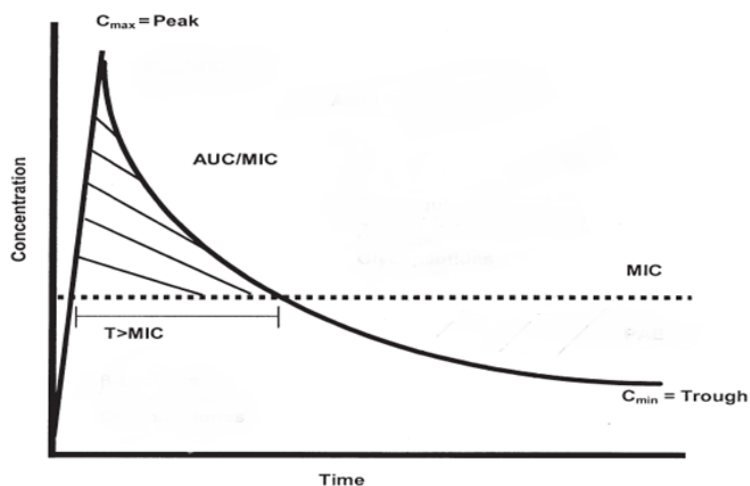
1.4. UČINKOVITOST ZDRAVLJENJA Z VANKOMICINOM

Koncentracije vankomicina, ki so 4- do 5-kratnik minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), delujejo baktericidno na po Gramu pozitivne bakterije po koncentracijsko neodvisni poti (8). MIK pomeni najnižjo koncentracijo antibiotika, ki že zavira rast bakterij in je eden pomembnejših parametrov pri določanju uspeha zdravljenja z antibiotiki: nižja, kot je MIK antibiotika na določenem bakterijskem sevu, večja je občutljivost na uporabljeni antibiotik (6). To so v študiji dokazali Hidayat s sod., ki so ugotovili, da so se sevi MRSA z $MIK \geq 2 \mu\text{g/mL}$ slabše odzvali na zdravljenje z vankomicinom. Pri teh bolnikih so dokazali višjo stopnjo smrtnosti zaradi okužbe, kot pri bolnikih z izoliranimi sevi MRSA in $MIK \leq 1 \mu\text{g/mL}$. Avtorji v primeru izolatov z $MIK \geq 2 \mu\text{g/mL}$ svetujejo razmislek o uporabi alternativnega antibiotika ali o sočasnem zdravljenju z več antibiotiki (8). Učinkovitost antibiotika je poleg MIK za posamezno bakterijo odvisna še od vrste patogena, obsežnosti in mesta okužbe (6).

Vankomicin uvrščamo med antibiotike s časovno odvisnim delovanjem, kjer je pomemben čas, ko je koncentracija antibiotika nad MIK ($t > MIK$). Naslednji indeks učinkovitosti vankomicina je površina pod plazemsko krivuljo (AUC) in predstavlja celotno izpostavljenost zdravilne učinkovine v telesu. AUC običajno definiramo za obdobje 24 ur (AUC_{24}) (7).

Najpomembnejši indeks učinkovitosti vankomicina je razmerje AUC/MIK . Moise-Broder in sod. so v prospektivni študiji ugotovili, da je razmerje $AUC_{24}/MIK \geq 400$ povezano z boljšim izidom zdravljenja, a takšno vrednost v praksi težko dosežemo (9). MIK $1 \mu\text{g/mL}$ za patogene pri 80-kilogramskemu človeku z normalno ledvično funkcijo in odmerjanjem 1 g/12 ur dosežemo vrednost AUC/MIK kvečjemu 250, vendar v teh razmerah minimalne serumske koncentracije vankomicina ($C_{\min}$) le redko dosežejo zgornji interval terapevtskega območja $10 - 14 \mu\text{mol/L}$ (1, 9). V literaturi zasledimo različne enote za serumsko koncentracijo vankomicina (predvsem mg/L in $\mu\text{mol/L}$). Na Onkološkem inštitutu Ljubljana za izražanje serumske koncentracije vankomicina uporabljajo enoto $\mu\text{mol/L}$.

Določitev AUC in posledično AUC/MIK je zahtevna, hkrati se zdravniki v praksi le redko odločajo za določitev MIK. Nadomestni faktor za določanje učinkovitosti je tako postala $C_{\min}$. Redno določanje $C_{\min}$ je najučinkovitejša in najbolj praktična metoda za spremljanje zdravljenja z vankomicinom. Kljub temu še vedno primanjkuje študij, ki bi dokazale povezavo med klinično učinkovitostjo in spremljanjem $C_{\min}$. Tudi Cao s sod. omenjene povezave ni uspel dokazati (1, 10). Slika 3 na krivulji koncentracije v odvisnosti od časa prikazuje parametre z dokazanim vplivom na učinkovitost vankomicina (11).



Slika 3. Odvisnost koncentracije antibiotika od časa in parametri učinkovitosti.

1.5. ODMERJANJE VANKOMICINA

Začetni odmerek

Izbira začetnega odmerka vankomicina za posameznega bolnika je odvisna od ledvične funkcije, starosti, telesne mase in pridruženih bolezni. Posebno pozornost pri odmerjanju potrebujejo bolniki z okvaro ledvic, nosečnice, bolniki z obsežnimi opeklinami, bolniki s prekomerno telesno maso in kritično bolni (10).

Za hitro doseganje terapevtskih koncentracij vankomicina lahko uporabimo polnilni odmerek 25–30 mg/kg telesne mase. Uporaba takšnega odmerka je zaželena pri zdravljenju življenjsko ogrožajočih okužb, npr. sepse, bolnikov z večjim ledvičnim očistkom, bolnikov s povečanim volumnom krvi (hipervolemijo) in bolnikov z obsežnimi opeklinami (10).

Običajni način aplikacije vankomicina za bolnike z normalno ledvično funkcijo je

intermitentna intravenska infuzija vsakih 12 ur v odmerku 15–20 mg/kg dejanske telesne mase, pri čemer enkratni odmerek ne sme preseči 2 g. Pri mlajših bolnikih z normalno ledvično funkcijo in bolnikih z obsežnimi opeklinami je potrebno odmerni interval zaradi hitrega izločanja vankomicina skrajšati z 12 na 8 ur (10).

Način aplikacije

Avtorji več študij so primerjali učinkovitost in varnost med intermitentno in kontinuirano intravensko infuzijo. V primeru kontinuirane intravenske infuzije so ugotovili hitrejšo doseganje tarčnih koncentracij, vendar razlik v klinični učinkovitosti med tema dvema načinoma aplikacije niso dokazali (12–14). V študiji Vuagnat in sod. so se neželeni učinki vankomicina pogosteje pojavili pri bolnikih z intermitentno infuzijo (13). V preostalih dveh študijah statistično značilnih razlik v varnosti niso odkrili (12, 14). V vseh navedene študije predlagajo uporabo kontinuirane intravenske infuzije pri kritično bolnih na dalj časa trajajočem zdravljenju, vendar je intermitentna infuzija zaradi krajšega časa infundiranja in primerljive učinkovitosti še vedno prevladujoč način aplikacije vankomicina (12–14). Velja pravilo, da vsakih 500 mg učinkovine apliciramo v vsaj 30 minutah. Če se med zdravljenjem z vankomicinom pojavijo neželeni učinki, povezani s hitrostjo infuzije (npr. sindrom rdečega moža, ki se kaže kot intenzivna rdečica zgornjega dela telesa), podaljšamo čas infuzije vsakih 500 mg vankomicina s 30 na 60 minut (1, 10).

Odmerni interval

Cohen s sod. je v randomizirani prospektivni raziskavi primerjal učinkovitost in varnost odmerjanja vankomicina enkrat na dan z odmerjanjem dvakrat na dan. Učinkovitost so spremljali z oceno AUC/MIK, varnost pa z avdiometrijo in spremljanjem ledvične funkcije. Ugotovili so, da je odmerjanje enkrat na dan po učinkovitosti in varnosti primerljivo z odmerjanjem dvakrat na dan. Avtorji študije so za spremljanje učinkovitosti uporabili območje $C_{\min}$ 3,5–7 $\mu\text{mol/L}$. Sedaj vemo, da je vankomicin učinkovit šele v območju 7–14 $\mu\text{mol/L}$, zato v primeru odmerka 2 g vankomicina na dan običajno uporabljamo odmerjanje dvakrat na dan (1 g/12 ur), ki zagotavlja višje vrednosti $C_{\min}$ v primerjavi z odmerjanjem enkrat na dan (2 g/24 ur) (15).

Odmerjanje v primeru debelosti in podhranjenosti

Indeks telesne mase (ITM) je razmerje med bolnikovo telesno maso v kg in kvadratom telesne višine v m². Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) opredeljuje debelost pri bolnikih z $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ in podhranjenost pri $ITM < 18,5 \text{ kg/m}^2$ (16). Za izračun odmerka vankomicina pri obeh skupinah uporabimo dejansko telesno maso bolnika. Pogosto se zgodi, da tako izračunan odmerek pri bolniku z zapleteno okužbo in s telesno maso več kot 100 kg presega najvišji dovoljeni enkratni odmerek 2 g, kar poveča tveganje za nefrotoksičnost (10, 17).

Odmerjanje glede na ledvično funkcijo

Vankomicin se zaradi hidrofilnosti izloča predvsem skozi ledvice, zato se v primeru slabe ledvične funkcije kopiči in deluje dodatno nefrotoksično. Najbolj razširjena metoda za oceno ledvične funkcije v analiznih laboratorijih je določitev serumske koncentracije kreatinina (S_{Cr}). Kreatinin je kot endogeni mišični razgradni produkt odvisen od spola, starosti, telesne aktivnosti in (mesne) prehrane bolnika. Kreatinin se, podobno kot vankomicin, izloča pretežno z glomerulno filtracijo. Do 15 % kreatinina se lahko izloči tudi s tubulno sekrecijo (18–20).

Za potrebe odmerjanja vankomicina izračunamo očistek kreatinina (Cl_{Cr}) po Cockcroft-Gaultovi enačbi (*enačba 1*), ki poleg S_{Cr} upošteva še dejansko telesno maso, spol in starost bolnika (18). Normalne vrednosti Cl_{Cr} so 90 – 130 mL/min. Na osnovi prve vrednosti Cl_{Cr} določimo začetni režim odmerjanja vankomicina in nato med zdravljenjem redno spremljamo ledvično funkcijo bolnika. Dnevne spremembe v S_{Cr} pri bolnikih s stabilno ledvično funkcijo znašajo 8–20 %. Veliko nihanje v S_{Cr} pomeni nestabilno ledvično funkcijo in predstavlja dodaten izziv pri zagotavljanju optimalne koncentracije antibiotika v krvi. Pri bolnikih z nestabilno ledvično funkcijo je potrebno vsakodnevno, pri bolnikih s stabilno ledvično funkcijo pa enkrat do trikrat tedensko merjenje S_{Cr} (11, 18).

Enačba 1. Cockcroft-Gaultova enačba za izračun očistka kreatinina v mL/min, pri čemer je Cl_{Cr} očistek kreatinina v mL/min, F eksperimentalna vrednost (1,23 za moške in 1,04 za ženske), starost v letih, TM telesna masa v kg ter S_{Cr} serumska koncentracija kreatinina v $\mu\text{mol/L}$ (18).

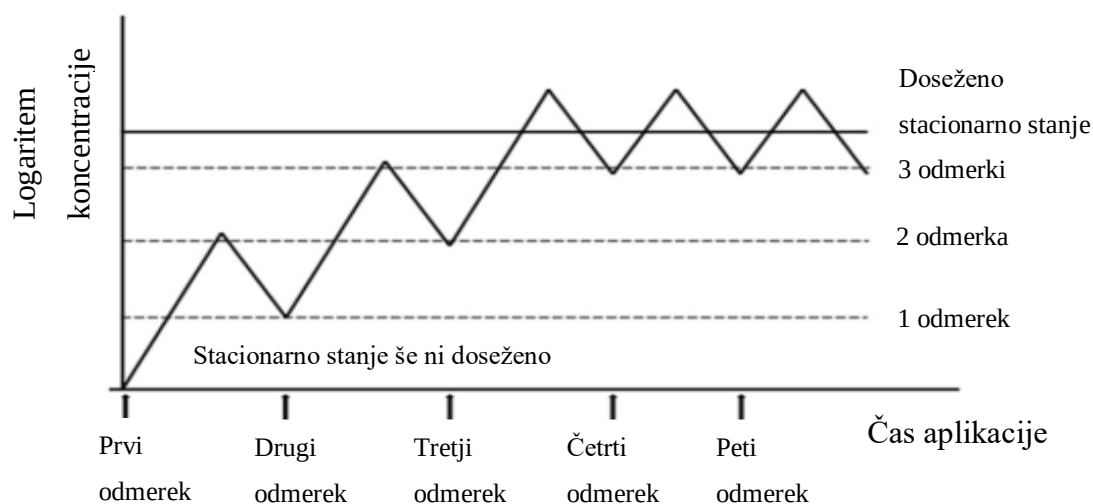
$$Cl_{Cr} = F \times \frac{(140 - \text{starost}) \times TM}{S_{Cr}}$$

Pripomočki za odmerjanje vankomicina

Na podlagi farmakokinetičnih raziskav so razvili nomograme – pripomočke za odmerjanje vankomicina glede na bolnikove lastnosti. Eden izmed prvih razvitih nomogramov sta bila Matzkov in nomogram, ki sedaj ni več v uporabi, saj cilja na nižje $C_{\min}$ od današnjih priporočenih (3,5–7 $\mu\text{mol/L}$). Večina nomogramov normira odmerke glede na bolnikovo telesno maso in ledvično funkcijo ter cilja na doseganje optimalnih $C_{\min}$ v območju 7–14 $\mu\text{mol/L}$. Uporaba nomogramov se je izkazala za bolj učinkovito v primerjavi z običajnim odmerjanjem, zahteva malo podatkov o bolnikih in lahko vodi do hitrejšega doseganja tarčnih $C_{\min}$. Po drugi strani je večina do sedaj ustvarjenih nomogramov z vidika uporabe vprašljiva zaradi pomanjkanja kontroliranih prospektivnih raziskav na večji populaciji bolnikov. Uspešnost doseganja ciljnih vrednosti $C_{\min}$ po uporabi nomograma je odvisna tudi od podobnosti farmakokinetičnih parametrov med bolniki, na osnovi katerih so nomogram razvili in bolniki, na katerih so nomogram uporabili (21).

1.6. TERAPEVTSKO SPREMLJANJE MINIMALNIH SERUMSKIH KONCENTRACIJ

Terapevtsko spremljanje minimalnih serumskih koncentracij vankomicina (angl. *therapeutic drug monitoring* – TDM) izvajamo pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z vankomicinom več kot 3 do 5 dni, za krajše obdobje (manj kot 5 dni) terapevtsko spremljanje koncentracij načeloma ni potrebno (1). $C_{\min}$ vedno določamo, ko je stacionarno stanje že vzpostavljeno. Takrat je hitrost dovajanja učinkovine enaka hitrosti izločanja, zato se v telesu ohranja konstantna količina učinkovine (7). Glede na razpolovni čas vankomicina se stacionarno stanje pri bolnikih s stabilno ledvično funkcijo doseže na približno tretji dan zdravljenja (po 4–5 razpolovnih dobah vankomicina) pri režimu odmerjanja na 12 ur, zato za spremljanje $C_{\min}$ svetujemo prvi odvzem vzorca krvi tik pred 4. ali 5. odmerkom vankomicina, ko je stacionarno stanje že vzpostavljeno (slika 4) (22). Najprimernejši čas odvzema vzorca krvi je največ 30 minut pred naslednjim odmerkom vankomicina (1, 11).



Slika 4. Število odmerkov vankomicina glede na čas vzpostavitve stacionarnega stanja. Prirejeno po (22).

Pri terapevtskem spremljanju koncentracij ciljamo na $C_{\min}$ v intervalu 7–14 $\mu\text{mol/L}$. Pri $C_{\min}$ pod terapevtskim območjem je večja možnost za razvoj na vankomicin odpornih bakterij (1). Po drugi strani so Pritchard in sod. dokazali, da je doseganje višjih koncentracij znotraj intervala terapevtskega območja (10–14 $\mu\text{mol/L}$) povezano z višjo incidenco nefrotoksičnosti zaradi vankomicina (23).

Pri bolniku s stabilno ledvično funkcijo in $C_{\min}$ v želenem terapevtskem območju, naslednje $C_{\min}$ določamo na 5–7 dni (enkrat do dvakrat tedensko). Če $C_{\min}$ ni v terapevtskem območju, merjenje ponovimo dva do tri dni po prilagoditvi odmerka. Pri hemodinamsko nestabilnih bolnikih in bolnikih z velikim nihanjem v ledvični funkciji je pogostost spremljanja $C_{\min}$ predmet klinične presoje (1).

Pri življenjsko ogrožajočih okužbah, kot so npr. bakteriemija, endokarditis, osteomielitis, meningitis in pri bolnišnični pljučnici, katere povzročitelj je bakterija *Staphylococcus aureus*, priporočajo ciljanje $C_{\min}$ na višji interval terapevtskega območja, 10–14 $\mu\text{mol/L}$. S tem izboljšamo potencial prodiranja učinkovine do tarčnih tkiv. Pri blažjih okužbah ali empiričnem zdravljenju ciljamo na spodnji interval terapevtskega območja, 7–10 $\mu\text{mol/L}$ (1).

Terapevtsko spremljanje koncentracij je posebej priporočljivo pri bolnikih, ki sočasno prejemajo še druga nefrotoksična zdravila, npr. aminoglikozidne antibiotike, amfotericin in ciklosporin. Tudi pri bolnikih z nestabilno ledvično funkcijo ali spremenljivim volumnom

telesnih tekočin, hemodinamsko nestabilnih bolnikov, kritično bolnih in bolnikov na dializi je redno spremljanje $C_{\min}$ vankomicina še posebej zaželeno (1,10).

V literaturi zasledimo tudi spremljanje maksimalnih serumskih koncentracij vankomicina ($C_{\max}$) vsaj 1 uro po končani infuziji odmerka pri bolnikih, ki za doseg optimalnih koncentracij potrebujejo višje odmerke (npr. kritično bolni in bolniki z ITM ≥ 30 kg/m²) (1, 17). Vankomicin deluje po koncentracijsko neodvisni poti, zato nam $C_{\max}$ spremljanja učinkovitosti zdravljenja z vankomicinom ne omogoča. Ker $C_{\min}$ bolje korelira z nefrotoksičnostjo kot $C_{\max}$ in daje hkrati informacijo o učinkovitosti delovanja vankomicina, priporočamo zgolj rutinsko spremljanje $C_{\min}$, medtem ko se spremljanje $C_{\max}$ opušča (1).

1.7. ODPORNOST NA VANKOMICIN

Z množično uporabo vankomicina za zdravljenje okužb z MRSA je prišlo do razvoja sevov bakterije *Staphylococcus aureus* z zmanjšano občutljivostjo na vankomicin (VISA, angl. *vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus*). Izolati VISA z višjimi vrednostmi MIK (3–8 µg/mL) so nastali z mutacijo na vankomicin občutljivih sevov MRSA. Leta 2002 so prvič opazili tudi seve VRSA (angl. *vancomycin resistant Staphylococcus aureus*) z MIK več kot 100 µg/mL. Določeni sevi VRSA imajo spremenjen genski zapis, ki se izrazi v drugačnem peptidnem zaporedju gradnikov bakterijske celične stene z bistveno zmanjšano afiniteto za vankomicin (D-ala-D-lac namesto D-ala-D-ala na sliki 2). Predvidevajo, da so nekateri sevi VRSA pridobili zapis za spremenjeno vezavno mesto za vankomicin od bakterije *Enterococcus faecium*, odporne na vankomicin (VRE, angl. *vancomycin resistant enterococci*) (24). V preglednici I je navedena občutljivost bakterij na vankomicin po priporočilih Evropskega komiteja za testiranje protimikrobnih učinkovin (angl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* – EUCAST) (25).

Preglednica I. Mejne vrednosti občutljivih bakterij na vankomicin glede na MIK po EUCAST priporočilih (25).

VRSTA BAKTERIJE	MIK (µg/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2
Na koagulazo negativni <i>Staphylococcus</i>	≤ 4
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4
<i>Streptococcus spp.</i>	≤ 2

Po Gramu pozitivni anaerobi	≤ 2
<i>Corynebacterium spp.</i>	≤ 2

1.8. VARNOST ZDRAVLJENJA Z VANKOMICINOM

Vankomicin so prvič izolirali v petdesetih letih 20. stoletja iz vzorcev zemlje. Zaradi značilne rjave barve zgodnjih oblik vankomicina je dobil vzdevek misisipijsko blato (angl. *Mississippi mud*). Toksičnost vankomicina je bila v prvih letih uporabe povezana predvsem z veliko vsebnostjo nečistot (30 %), ki so nastale v procesu proizvodnje. Z leti so je proizvodnjo vankomicina izpopolnili, leta 1985 je produkt vseboval le še 5 – 8 % nečistot. Z višanjem stopnje čistosti vankomicina se je zmanjšalo tudi poročanje o neželenih učinkih (1, 26).

Neželeni učinki, povezani s hitrostjo infuzije

Najpogostejši neželeni učinki so odvisni od hitrosti infundiranja učinkovine. Običajno se pojavijo, ko je hitrost infundiranja večja od 10 mg/min (4). Izrazijo se kot bolečine v mišicah, tromboflebitis, urtikarija, hipotenzija, tahikardija in sindrom rdečega moža. Zaradi lokalnega draženja učinkovine je priporočljivo menjati vstopno mesto pri intravenski aplikaciji. Z vidika varnosti zdravljenja z vankomicinom je pomembno tudi, da koncentracija vankomicina v infuzijski raztopini ne preseže 5 mg/mL (4, 27).

Sindrom rdečega moža opišemo kot intenzivno rdečico zgornjega dela telesa (rdeč obraz, vrat in/ali zgornje okončine). Neželeni učinek povezujejo z direktnim toksičnim učinkom vankomicina na tkivne bazofilce (mastocite), iz katerih se sprosti histamin, ki naj bi sprva povzročil nenaden padec krvnega tlaka. Sledijo dispneja, angioedem, koprivnica in srbenje (pruritis) (27). Simptomi običajno izginejo po 20 minutah, a so pri nekaterih bolnikih prisotni še več ur po intravenski aplikaciji. V akutni fazi sindroma rdečega moža je potrebno takoj prekiniti infuzijo vankomicina. Za hitrejšo odpravo simptomov uporabljamo antihistaminike, kortikosteroide in infuzijo fiziološke raztopine (10, 27).

Nefrotoksičnost

O nefrotoksičnosti, povezani z vankomicinom govorimo, ko serumska koncentracija kreatinina v dveh zaporednih dneh naraste za več kot 50 % ali 44 µmol/L v odsotnosti druge

možne razlage (23). Vankomicin, ki se kopiči v ledvicah, povzroča okvaro glomerula in nekrozo proksimalnih tubulov zaradi povečanega nastanka reaktivnih kisikovih zvrsti (27). Raziskovalci so določili, da je bila pogostost pojava nefrotoksičnosti pri monoterapiji z vankomicinom 5–7 % (28). Fullmer s sod. navaja pojav nefrotoksičnosti pri 17 % bolnikov, ki so prejeli le vankomicin, in pri 35 % bolnikov, ki so poleg vankomicina prejeli še druga nefrotoksična zdravila (npr. aciklovir ali aminoglikozide) (29). Dejavniki tveganja za nefrotoksičnost so še starost nad 65 let, daljši čas trajanja terapije (več kot 7 dni), in višje serumske koncentracije vankomicina (21 – 41 $\mu\text{mol/L}$) (23, 28).

Ototoksičnost

Okvara sluha (ototoksičnost), povezana z vankomicinom, je ireverzibilen pojav, ki se sprva pokaže kot izguba sluha visokofrekvenčnih tonov in zahteva takojšnjo prekinitev zdravljenja z vankomicinom. O razvoju ototoksičnosti so poročali predvsem pri bolnikih z ledvično okvaro, pri bolnikih z velikimi vrednostmi $C_{\min}$ (nad 28 $\mu\text{mol/L}$) in pri tistih, ki so sočasno prejeli druga ototoksična zdravila (npr. aminoglikozide). Danes velja kot eden izmed redkejših z vankomicinom povezanih neželenih učinkov (10, 27).

2. NAMEN DELA

Z retrospektivno raziskavo bomo ocenili skladnost uporabe vankomicina na Onkološkem inštitutu Ljubljana z mednarodnimi priporočili. Ovrednotili bomo dosednji način obravnave bolnikov, ki so se z vankomicinom zdravili vsaj pet dni. Na podlagi zbranih podatkov o odmerjanju in spremljanju minimalnih serumskih koncentracij vankomicina želimo ugotoviti najpogostejša neskladja s priporočili ter v prihodnje optimizirati zdravljenje z vankomicinom.

Na osnovi mednarodnih priporočil bomo definirali glavne kriterije, s katerimi bomo ocenili učinkovitost in varnost uporabe vankomicina. Po pregledu klinične dokumentacije bolnikov bomo ovrednotili ustreznost izbire začetnega režima odmerjanja glede na bolnikovo telesno maso in ledvično funkcijo. Preverili bomo pogostost uporabe polnilnega odmerka, izbiro zelenega intervala terapevtskega območja in zabeležili opozorila o spremenjenem času infundiranja v primeru enkratnega odmerka, višjega od 1 g. Na osnovi zbranih podatkov bomo preverili, če je spremljanje minimalnih serumskih koncentracij vankomicina potekalo v skladu s priporočili, in opredelili delež bolnikov, pri katerih je bilo zdravljenje z vankomicinom ustrezno vodeno.

3. MATERIALI IN METODE

Za izvedbo raziskave smo pridobili dovoljenji Komisije za medicinsko etiko (KME) Onkološkega inštituta Ljubljana in KME Republike Slovenije za oceno etičnosti (Prilogi II in III).

3.1. MATERIALI

a) Pregled temperaturnih listov bolnikov

Iz temperaturnih listov bolnikov, ki so shranjeni v arhivu Onkološkega inštituta Ljubljana, smo pridobili osnovne demografske podatke o bolnikih, in sicer: spol, starost, telesno maso, telesno višino, datum hospitalizacije, datum začetka in konca zdravljenja z vankomicinom ter natančen režim odmerjanja (uro aplikacije in odmere).

b) WebDoctor[®]

WebDoctor je informacijski sistem za zdravstvene delavce, ki omogoča pregled osebnih in zdravstvenih podatkov za posameznega bolnika. V sistemu WebDoctor smo pridobili podatke o serumski koncentraciji kreatinina za oceno ledvične funkcije bolnika v času zdravljenja z vankomicinom.

c) Laboratorij Kliničnega inštituta za klinično kemijo in biokemijo

Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana opravlja laboratorijsko diagnostično dejavnost. Izvaja osnovne in specialne hematološke, biokemijske in imunološke laboratorijske preiskave, med drugim analizo urina in spremljanje koncentracij zdravil v serumu. Preko spletne aplikacije smo dostopali do meritev C_{min} vankomicina in meritev S_{Cr} , opravljenih v dežurnem 24-urnem laboratoriju.

3.2. METODE

Izbira bolnikov

Retrospektivno raziskavo smo pričeli z izbiro bolnikov na zdravljenju z vankomicinom v obdobju od januarja do septembra 2016. V raziskavo smo vključili bolnike, ki so bili na

terapiji z vankomicinom vsaj pet dni ali več in za katere smo lahko pridobili popolne temperaturne liste s podatki o odmerjanju, telesni masi, starosti in telesni višini.

Ocena ledvične funkcije bolnikov za potrebe odmerjanja vankomicina

Priporočila za terapevtsko spremljanje koncentracij vankomicina so namenjena predvsem uporabi pri bolnikih s stabilno ledvično funkcijo. Kot osnovo za oceno ledvične funkcije smo uporabili meritve S_{Cr} v $\mu\text{mol/L}$, pridobljene na dan določanja C_{min} . S Cockcroft-Gaultovo enačbo (*enačba 1*) smo izračunali očistke kreatinina v mL/min . Za uporabo *enačbe 1* smo se odločili, ker so le-to uporabili tudi pri farmakokinetičnih študijah v sklopu pridobitve dovoljenja za promet zdravil z vankomicinom in ker je bil izbrani nomogram osnovan z uporabo te enačbe (30).

Za oceno nihanja v ledvični funkciji smo namesto S_{Cr} uporabili izračunane vrednosti Cl_{Cr} , ker zajemajo še demografske podatke bolnika (starost, spol in telesno maso). Po *enačbi 2* smo izračunali odstopanje med zaporednima meritvama Cl_{Cr} glede na prvo izmed vrednosti Cl_{Cr} . Odstopanje vrednosti Cl_{Cr} med dvema zaporednima meritvama pri posameznem bolniku ni smelo biti višje od 20 %. Z upoštevanjem omenjenega kriterija smo dobili nabor bolnikov s stabilno ledvično funkcijo.

Enačba 2. Odstopanje med zaporednima meritvama Cl_{Cr} , kjer je Cl_{Cr1} očistek kreatinina, pridobljen na dan meritve prve C_{min} in Cl_{Cr2} očistek kreatinina, pridobljen na dan meritve naslednje C_{min} .

$$\text{Odstopanje očistkov kreatinina} = \frac{Cl_{Cr2} - Cl_{Cr1}}{Cl_{Cr1}} \times 100 \%$$

Kriteriji za spremljanje ustreznosti zdravljenja z vankomicinom

Ameriško združenje farmacevtov v zdravstvenem sistemu (angl. American Society of Health-System Pharmacists – ASHP) je v sodelovanju z organizacijama Ameriškega združenja za infekcijske bolezni (angl. *Infectious Diseases Society of America* – IDSA) in Ameriškega združenja farmacevtov za preprečevanje nalezljivih bolezni (angl. *Society of Infectious diseases Pharmacists* – SIDP) leta 2009 sprejela priporočila za TDM vankomicina (priporočila ASHP), ki v bolnišnicah in terciarnih zdravstvenih ustanovah veljajo kot standard za spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja z vankomicinom. Na osnovi priporočil ASHP smo določili kriterije, s katerimi smo vrednotili ustreznost uporabe in

spremljanja serumskih koncentracij vankomicina (1).

a) Uporaba polnilnega odmerka

Polnilni odmerek 25–30 mg/kg telesne mase uporabljamo pri bolnikih s kompliciranimi okužbami (npr. sepsa, bolnišnična pljučnica, endokarditis), ko je hitro doseganje terapevtskega območja še posebej pomembno (1, 10). Ugotavljali smo prisotnost uporabe polnilnega odmerka na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

b) Ustreznost izbire začetnega odmerka glede na telesno maso in ledvično funkcijo

Začetni režim odmerjanja vankomicina določimo na podlagi dejanske telesne mase in ledvične funkcije bolnika. Ustreznost izbire začetnega režima odmerjanja smo vrednotili z nomogramom za odmerjanje vankomicina, ki smo ga za potrebe bolnikov na Onkološkem inštitutu Ljubljana preoblikovali v preglednico II. Določili smo skladnost predpisanih začetnih režimov odmerjanja vankomicina s preglednico II in preverili, v kolikšni meri je bilo terapevtsko območje doseženo že po prvem spremljanju $C_{\min}$ v stacionarnem stanju.

c) Ocena specifičnosti terapevtskega območja

Terapevtsko območje vankomicina definiramo z intervalom 7–14 $\mu\text{mol/L}$. V primeru življenjsko ogrožajočih okužb (bakteriemije, endokarditisa, osteomielitisa, meningitisa ali bolnišnične pljučnice), povzročenih z bakterijo *Staphylococcus aureus*, je zaželeno ciljanje na zgornji interval terapevtskega območja (10–14 $\mu\text{mol/L}$). V primeru empiričnega zdravljenja nezapletenih okužb zadošča ciljanje na spodnji interval terapevtskega območja (7–10 $\mu\text{mol/L}$) (1). Določili smo, pri kolikšnem številu bolnikov je bilo na temperaturnem listu zabeleženo specifično ciljanje na $C_{\min}$ v zgornjem ali spodnjem intervalu terapevtskega območja.

d) Uravnavanje časa trajanja infuzije vankomicina

Po priporočilih ASHP je potrebno vsakih 500 mg vankomicina infundirati vsaj 30 minut. Če posamezni odmerek vankomicina presega 1 g, se mora čas infuzije podaljšati z 1 ure na 1,5 do 2 uri (1). Določili smo delež bolnikov z enkratnim odmerkom več kot 1 g, ki imajo na temperaturnih listih zabeležen podaljšan čas infundiranja.

e) Ustreznost spremljanja serumskih koncentracij vankomicina

Po priporočilih ASHP mora biti prvi vzorec krvi za spremljanje $C_{\min}$ odvzet tik pred 4. ali 5. odmerkom vankomicina, ko je stacionarno stanje že doseženo. Pogostost nadaljnjega spremljanja $C_{\min}$ je odvisna od stanja bolnika ter uspešnosti doseganja terapevtskega območja. Pri bolnikih s stabilno ledvično funkcijo z dvema zaporednima vrednostma $C_{\min}$ znotraj terapevtskega območja ob nespremenjenem režimu odmerjanja zadostuje enkrat do dvakrat tedensko spremljanje $C_{\min}$. V primeru odstopanja vrednosti od želenega intervala terapevtskega območja 2 do 3 dni po spremembi režima odmerjanja (ko se vzpostavi stacionarno stanje) ponovno določimo $C_{\min}$. Pri bolnikih z nestabilno ledvično funkcijo je spremljanje $C_{\min}$ odvisno od klinične presoje in poteka pogostejše kot pri bolnikih s stabilno ledvično funkcijo (1).

Preverili smo, pri kolikšnem deležu bolnikov so prvi odvzem vzorca krvi za določitev $C_{\min}$ opravili v skladu s priporočili. Opredelili smo, če je bilo nadaljnje spremljanje $C_{\min}$ ustrezno pogosto, in ocenili približni znesek dodatnih stroškov pri bolnikih s stabilno ledvično funkcijo, ki so nastali zaradi meritev $C_{\min}$ v neskladju s priporočili.

f) Ustreznost ukrepanja, ko serumska koncentracija vankomicina ni znotraj terapevtskega območja 7 – 14 $\mu\text{mol/L}$

Ko vrednost $C_{\min}$ ni znotraj terapevtskega območja, je potrebno odmerek znižati, ko je vrednost nad zgornjo mejo terapevtskega območja (14 $\mu\text{mol/L}$), in ga povečati, ko je vrednost pod spodnjo mejo terapevtskega območja (7 $\mu\text{mol/L}$) (10). Ukrepanje smo označili kot ustrezno, če so odmerek prilagodili na osnovi pridobljene vrednosti $C_{\min}$, in sicer najkasneje dva dni po pridobljeni vrednosti $C_{\min}$ izven terapevtskega območja. Podali smo delež zdravljenj z ustrezno prilagojenim odmerjanjem glede na meritve $C_{\min}$ ter na podlagi zbranih podatkov opredelili napake pri prilagoditvi režima odmerjanja vankomicina.

Priprava preglednice za ugotavljanje ustreznosti začetnega odmerka glede na telesno maso in ledvično funkcijo

Na podlagi nomograma za odmerjanje vankomicina smo pripravili preglednico II z intervali priporočenih odmerkov glede na bolnikovo dejansko telesno maso in ledvično funkcijo, ocenjeno z *enačbo 1*. Osnovni vir podaja priporočene odmerke vankomicina glede na spodnji

(7–10 $\mu\text{mol/L}$) in zgornji (10–14 $\mu\text{mol/L}$) interval priporočenega terapevtskega območja (30). Ker so zdravniki pri vseh bolnikih ciljali na celoten interval terapevtskega območja (7–14 $\mu\text{mol/L}$), smo izračunali aritmetično sredino priporočenih odmerkov zgornjega in spodnjega intervala ter dodatno upoštevali še 20-odstotno odstopanje od aritmetične sredine. Odmerkov nismo dodatno zaokroževali na najbližjih 250 mg, razen v primerih, ko interval priporočenih odmerkov v poljih preglednice II ni zajel odmerka, ki ga je mogoče aplicirati v klinični praksi.

Preglednica II. Intervali priporočenih odmerkov vankomicina v mg/12ur glede na bolnikovo telesno maso in ledvično funkcijo na osnovi Cl_{Cr} v mL/min. Prirejeno po (30).

Telesna masa (kg)						
Očistek kreatinina (mL/min)	50 do 59	60 do 69	70 do 79	80 do 89	90 do 99	nad 100
	Interval priporočenih odmerkov v mg/12ur z upoštevanjem ± 20 -odstotna odstopanja					
10 do 19	142–213	183–275	183–275	225–338	225–338	267–400
20 do 29	200–300	250–375	258–387	317–475	317–475	342–513
30 do 39	283–425	283–425	367–550	450–650	450–675	483–725
40 do 49	400–600	400–600	517–775	583–875	633–950	633–950
50 do 59	400–600	517–775	517–775	633–950	633–950	750–1125
60 do 69	567–850	633–950	733–1100	900–1350	900–1350	967–1450
70 do 79	567–850	733–1100	733–1100	900–1350	900–1350	1067–1600
80 do 89	567–850	733–1100	1000–1500	1100–1650	1200–1800	1200–1800
90 do 99	800–1200	800–1200	1000–1500	1200–1800	1200–1800	1200–1800
≥ 100	850–1275	850–1275	1100–1650	1350–2025	1350–2025	1350–2025

Obdelava rezultatov

Rezultate smo zbrali in analizirali v računalniškem programu Microsoft Excel®.

4. REZULTATI

4.1. ZNAČILNOSTI BOLNIKOV

Po pregledu temperaturnih listov 124 bolnikov smo v retrospektivno raziskavo vključili 82 bolnikov. Iz raziskave smo izključili temperaturne liste 42 bolnikov: 16 bolnikov so z vankomicinom zdravili manj kot pet dni, temperaturni list 23 bolnikov ni bil dostopen, preostale tri bolnike pa smo izključili zaradi pomanjkanja podatkov o telesni masi. Obravnavali smo 95 zdravljenj z vankomicinom: 74 bolnikov so zdravili v obdobju izvajanja raziskave z vankomicinom pet dni ali več enkrat, pet bolnikov dvakrat, dva bolnika trikrat in eno bolnico petkrat. Bolniki, vključeni v raziskavo, so vankomicin v povprečju prejeli 11 dni (razpon: 5 – 28 dni).

34 (41,5 %) bolnikov je bilo ženskega in 48 (58,5 %) moškega spola. Povprečna starost je bila 66 let (razpon: 21–86 let), povprečna telesna masa 73 kg (razpon: 44–117 kg) in povprečna telesna višina 169 cm (razpon: 153 – 190 cm). Največ bolnikov so hospitalizirali na internističnih oddelkih. Glavne značilnosti bolnikov so predstavljene v preglednici III.

Opravili so pet premestitev med bolniškimi oddelki. Z radioterapevtskega oddelka so premestili dva bolnika: enega na intenzivni in enega na internistični oddelek. Enega bolnika so premestili z intenzivnega na internistični oddelek in enega bolnika z internističnega na radioterapevtski oddelek. Eno bolnico so med prvim zdravljenjem z vankomicinom hospitalizirali na radioterapevtskem, med drugim zdravljenjem pa na intenzivnem oddelku.

Preglednica III. Osnovne značilnosti bolnikov.

Lastnosti bolnikov		Število (delež) bolnikov (N = 82)
Spol	Moški	48 (58,5 %)
	Ženski	34 (41,5 %)
Starost	< 65 let	30 (36,6 %)
	≥ 65 let	52 (63,4 %)
Telesna masa	> 50 kg	8 (9,8 %)
	50–70 kg	31 (37,8 %)
	71–100 kg	38 (46,3 %)
	> 100 kg	5 (6,1 %)

Onkološka indikacija	Raki prebavil	39 (47,6 %)
	Limfomi	23 (28,0 %)
	Rak dojke	12 (14,6 %)
	Ostalo	8 (9,8 %)
Bolniški oddelek (pred premestitvijo bolnikov)	Internistični oddelek	34 (41,5 %)
	Intenzivni oddelek	20 (24,4 %)
	Kirurški oddelek	13 (15,9 %)
	Oddelek radioterapije	15 (18,3 %)

4.2. OCENA LEDVIČNE FUNKCIJE ZA POTREBE ODMERJANJA VANKOMICINA

PRVE VREDNOSTI Cl_{Cr}

Na osnovi prvih vrednosti Cl_{Cr} smo s pomočjo preglednice II določili priporočeni začetni odmerki. Povprečna prva vrednost Cl_{Cr} je znašala 87 mL/min (razpon: 18–305 mL/min). Preglednica IV prikazuje podatke o prvih vrednostih Cl_{Cr} na vseh 95 obravnavanih zdravljenjih. Ob začetku zdravljenja z vankomicinom je imelo 18 od skupno 82 (22,0 %) bolnikov poslabšano ledvično funkcijo na vsaj enem izmed zdravljenj z vankomicinom, zato bi bilo tem bolnikom potrebno prilagoditi režim odmerjanja.

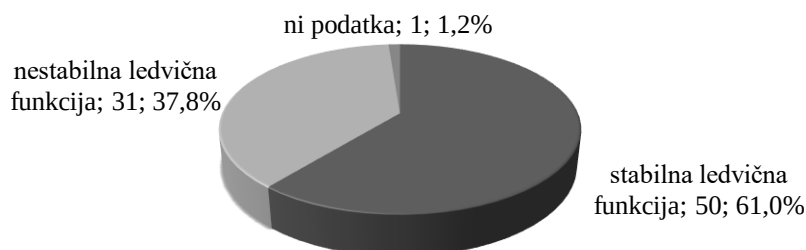
Preglednica IV. Porazdelitev prvih vrednosti očistka kreatinina.

Prve vrednosti Cl_{Cr} (mL/min)	Število (delež) posameznih zdravljenj (N = 95)
Pod 30	9 (9,5 %)
30 do 39	2 (2,1 %)
40 do 49	9 (9,5 %)
50 do 59	9 (9,5 %)
60 do 69	16 (16,8 %)
70 do 79	8 (8,4 %)
80 do 89	4 (4,2 %)
90 do 99	8 (8,4 %)
≥ 100	30 (31,6 %)

OCENA STABILNOSTI LEDVIČNE FUNKCIJE

Od skupno 82 bolnikov smo pri 50 (61,0 %) bolnikih izračunali manj kot 20 % odstopanja med zaporednima vrednostma Cl_{Cr} (bolniki s stabilno ledvično funkcijo). Pri 31 (37,8 %) bolnikih smo ledvično funkcijo zaradi več kot 20 % odstopanj med zaporednima vrednostma Cl_{Cr} ocenili kot nestabilno. Bolniki s stabilno ledvično funkcijo so se z vankomicinom

zdravili 52-krat in bolniki z nestabilno ledvično funkcijo 42-krat. Pri enem bolniku so v času zdravljenja z vankomicinom pridobili zgolj eno vrednost S_{Cr} , zato ocena stabilnosti ledvične funkcije ni bila mogoča. Razporeditev bolnikov glede na stabilnost ledvične funkcije prikazuje tudi slika 5.



Slika 5. Razporeditev bolnikov glede na stabilnost ledvične funkcije.

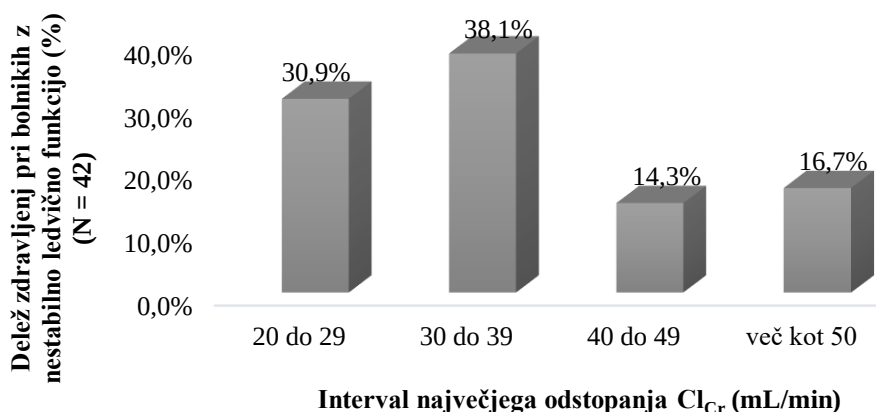
Preglednica V prikazuje razporeditev vrednosti Cl_{Cr} glede na posamezno zdravljenje z vankomicinom po klasifikaciji za kronično ledvično bolezen, ki jo je v namen odmerjanja zdravil sprejela Zvezna agencija za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration* – FDA) (31).

Preglednica V. Razporeditev glede na vrednosti Cl_{Cr} pri zdravljenju z vankomicinom.

Očistek kreatinina (mL/min)	Število (delež) zdravljenj pri bolnikih s stabilno ledvično funkcijo (N = 52)	Število (delež) zdravljenj pri bolnikih z nestabilno ledvično funkcijo (N = 42)
Manj kot 30	1 (1,9 %)	3 (7,1 %)
30 do 60	6 (11,5 %)	9 (21,4 %)
60 do 90	17 (32,7 %)	9 (21,4 %)
Več kot 90	28 (53,8 %)	11 (26,2 %)
Razvrstitev ni možna	/	10 (23,8 %)

Pri 18 od skupno 31 (58,1 %) bolnikov z nestabilno ledvično funkcijo je do več kot 20 % odstopanj med zaporednima vrednostma Cl_{Cr} sprememb prišlo le enkrat, pri 13 (41,9 %) bolnikih pa vsaj dvakrat tekom zdravljenja. Posebna previdnost pri izbiri in prilagajanju režima odmerjanja je bila potrebna pri 7 bolnikih z več kot 50 % odstopanjem med zaporednima vrednostma Cl_{Cr} . Porazdelitev posameznih zdravljenj z vankomicinom je glede

na interval največjega odstopanja med zaporednima vrednostma Cl_{Cr} (mL/min) prikazana na sliki 6.



Slika 6. Razporeditev bolnikov z nestabilno ledvično funkcijo glede na največje odstopanje med zaporednima vrednostma Cl_{Cr} (mL/min).

4.3. UPORABA POLNILNEGA ODMERKA

Pri nobenem izmed 82 bolnikov nismo zasledili uporabe polnilnega odmerka v jakosti 25–30 mg/kg telesne mase.

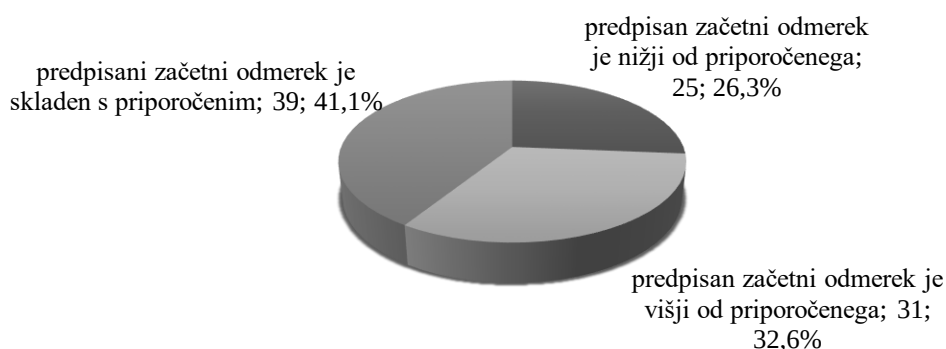
4.4. USTREZNOST IZBIRE ZAČETNEGA REŽIMA ODMERJANJA

Najpogosteje uporabljen začetni režim odmerjanja vankomicina, 1 g/12 ur, so predpisali skupno 63 bolnikom, in sicer 70-krat (v 73,6 % primerov). 14-krat (v 14,7 % primerov) so predpisali 1 g vankomicina na dan. Preostale začetne režime odmerjanja vankomicina so uporabili pri 11 zdravljenjih z vankomicinom (v 11,6 % vseh primerov). Uporabo začetnih režimov odmerjanja vankomicina smo navedli tudi v preglednici VI.

Preglednica VI: Predpisani začetni režimi odmerjanja vankomicina.

Začetni režim odmerjanja	Število (delež) predpisanih začetnih odmerkov n = 95
1 g/12 ur	70 (73,6 %)
1 g/24 ur	12 (12,6 %)
0,5 g/12 ur	2 (2,1 %)
1 g/8 ur	2 (2,1 %)
1,5g /24 ur	1 (1,1 %)
1 g zjutraj in 0,5 g zvečer	4 (4,2 %)
1 g zjutraj in 0,25 g zvečer	3 (3,2 %)
0,25 g zjutraj in 0,5 g zvečer	1 (1,1 %)

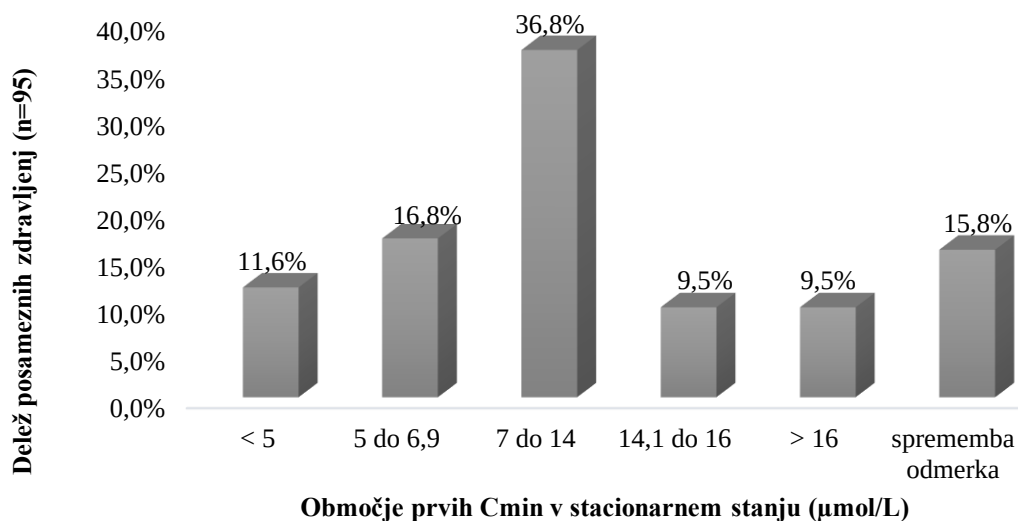
Začetni režim odmerjanja vankomicina so skladno s preglednico II določili pri 39 od skupno 95 zdravljenj z vankomicinom (v 41,1 % primerov). 25-krat (v 26,3 % primerov) je bil izbrani začetni odmerek nižje jakosti in 31-krat (v 32,6 % primerov) višje jakosti od priporočenega odmerka po preglednici II. Začetni režim odmerjanja 1 g/12 ur so skladno s preglednico II uporabili na 31 od skupno 70 zdravljenj z vankomicinom (v 44,3 % primerov). Podatki o skladnosti predpisanih začetnih odmerkov s preglednico II so predstavljeni tudi na sliki 7.



Slika 7. Ustreznost izbire začetnega režima odmerjanja glede na posamezno zdravljenje z vankomicinom.

Po začetnem režimu odmerjanja se je 35 od skupno 95 (36,8 %) prvih C_{min} v stacionarnem stanju nahajalo znotraj terapevtskega območja. Kar 27 od skupno 95 (28,4 %) prvih C_{min} v stacionarnem stanju je bilo še pod spodnjo mejo terapevtskega območja. 11 (11,6 %) vseh pridobljenih vrednosti C_{min} je bilo nižjih od 5 $\mu\text{mol/L}$. 18-krat (v 18,9 % primerov) je že prva C_{min} v stacionarnem stanju presegla zgornjo mejo terapevtskega območja, pri čemer so sedemkrat kljub poslabšani ledvični funkciji izbrali običajni začetni režim odmerjanja

vankomicina (1 g/12 ur). 15-krat (v 15,8 % primerov) so režim odmerjanja spremenili že takoj naslednji dan po uvedbi vankomicina.



Slika 8. Razporeditev prvih vrednosti C_{min} v stacionarnem stanju po začetnem režimu odmerjanja.

Bolniki s poslabšano ledvično funkcijo

Preglednica VII prikazuje ustreznost izbire začetnega režima odmerjanja v primeru slabše ledvične funkcije (Cl_{Cr} < 60 mL/min). Po priporočilih ASHP za vse bolnike s poslabšano ledvično funkcijo priporočajo nižji začetni odmerek od 1 g/12 ur. Začetni režim odmerjanja vankomicina so glede na priporočila ustrezno prilagodili pri 14 od skupno 29 (48 %) posameznih zdravljenj z vankomicinom. Pri petih od skupno 14 zdravljenj smo prve C_{min} v stacionarnem stanju zabeležili znotraj terapevtskega območja. Pri dveh bolnikih so bile že prve vrednosti C_{min} nad terapevtskim območjem. Oba bolnika sta imela že ob začetku zdravljenja z vankomicinom močno poslabšano ledvično funkcijo (Cl_{Cr} < 30 mL/min). Pri sedmih zdravljenjih so režim odmerjanja spremenili še pred prvim merjenjem C_{min} v stacionarnem stanju.

Pri preostalih 15 od skupno 29 (52 %) zdravljenj so kljub poslabšani ledvični funkciji izbrali običajni začetni režim odmerjanja (1 g/12 ur). Pri sedmih od skupno 15 zdravljenj so se prve C_{min} v stacionarnem stanju še nahajale znotraj terapevtskega območja kljub začetnem režimu odmerjanja 1 g/12 ur. Pri šestih od skupno 15 zdravljenj z vankomicinom, kjer so kljub

poslabšani ledvični funkciji uporabili začetni režim odmerjanja 1 g/12 ur, je bila že prva vrednost $C_{\min}$ v stacionarnem stanju nad zgornjo mejo terapevtskega območja, 14 $\mu\text{mol/L}$. Pri preostalih dveh zdravljenjih smo opazili naknadno znižanje začetnega režima odmerjanja vankomicina.

Preglednica VII. Ustreznost izbire začetnega režima odmerjanja pri bolnikih s poslabšano ledvično funkcijo.

Prva vrednost $\text{Cl}_{\text{Cr}} < 60$ mL/min (n = 29)	Število (delež) posameznih zdravljenj	Vrednost $C_{\min}$ ($\mu\text{mol/L}$)	Število posameznih zdravljenj
Začetni režim odmerjanja so prilagodili	14 (48 %)	7 – 14	5
		>14	2
		Sprememba odmerka pred prvo meritvijo $C_{\min}$ v stacionarnem stanju	7
Kljub poslabšani ledvični funkciji so izbrali režim odmerjanja 1g/12ur	15 (52 %)	7 – 14	7
		>14	6
		Sprememba odmerka pred prvo meritvijo $C_{\min}$ v stacionarnem stanju	2

Bolniki z normalno ledvično funkcijo in telesno maso nad 80 kg

Pri 11 bolnikih s prvo vrednostjo Cl_{Cr} nad 100 mL/min in telesno maso nad 80 kg se po preglednici II priporoča uporaba višjega odmerka od 1 g/12 ur. V enem primeru je bila kljub prilagoditvi začetnega odmerka prva meritev $C_{\min}$ pod terapevtskim območjem, pri ostalih 10 bolnikih pa so izbrali običajni začetni odmerek, 1 g/ 12 ur. Po začetnem odmerku 1 g/12 ur je bilo terapevtsko območje doseženo le pri polovici (pri petih od skupno 10 bolnikov). Pri eni bolnici je zaradi nenadnega poslabšanja ledvične funkcije prva vrednost $C_{\min}$ celo presegla 14 $\mu\text{mol/L}$. Pri preostalih štirih bolnikih so bile prve vrednosti $C_{\min}$ v stacionarnem stanju še pod spodnjo mejo terapevtskega območja. Podatki so prikazani tudi v preglednici VIII.

Preglednica VIII. Ustreznost začetnega režima odmerjanja pri bolnikih z dobro ledvično funkcijo in telesno maso, večjo od 80 kg.

Prva vrednost $\text{Cl}_{\text{Cr}} > 100$ mL/min in telesna masa > 80 kg (n = 11)	Št. obravnav	Vrednost $C_{\min}$ ($\mu\text{mol/L}$)	Št. zdravljenj
Jakost začetnega režima odmerjanja so zvišali	1	< 7	1

Kljub normalni ledvični funkciji in telesni masi nad 80 kg so izbrali začetni režim odmerjanja 1g /12 ur	10	7 – 14	5
		< 7	4
		> 14	1

4.5. OCENA SPECIFIČNOSTI TERAPEVTSKEGA OBMOČJA

Pri nobenem izmed 82 bolnikov niso ciljali na specifični interval terapevtskega območja (7–10 $\mu\text{mol/L}$ ali 10–14 $\mu\text{mol/L}$).

4.6. USTREZNOST ČASA TRAJANJA INFUZIJE, ČE ENKRATNI ODMEREK VANKOMICINA PRESEGA 1 GRAM

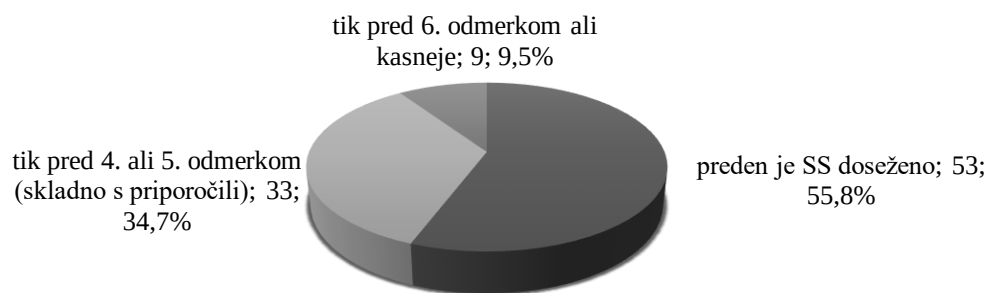
Posamezni odmerek vankomicina je pri 13 od skupno 82 (15,9 %) bolnikov presegal 1 g. Na nobenem izmed temperaturnih listov teh bolnikov nismo opazili označbe o podaljšanem času infundiranja.

4.7. USTREZNOST SPREMLJANJA SERUMSKIH KONCENTRACIJ VANKOMICINA

Za analizo rezultatov smo imeli na voljo 625 meritev $C_{\min}$ (266 pri bolnikih s stabilno in 359 pri bolnikih z nestabilno ledvično funkcijo) in 14 meritev $C_{\max}$ (pet meritev pri bolnikih s stabilno in devet meritev pri bolnikih z nestabilno ledvično funkcijo).

ČAS PRVEGA ODVZEMA VZORCA ZA SPREMLJANJE $C_{\min}$

Na 33 od skupno 95 posameznih zdravljenj z vankomicinom (v 34,7 % vseh primerov) so odvzem vzorca krvi opravili skladno s priporočili (tik pred 4. ali 5. odmerkom vankomicina). V več kot polovici (55,8 %) primerov so vzorec za spremljanje $C_{\min}$ določili še pred vzpostavitvijo stacionarnega stanja (tik pred 2. ali 3. odmerkom. Poznejši čas odvzema vzorca (še le tik pred 6. odmerkom ali kasneje) smo zasledili na preostalih devetih zdravljenjih (v 9,5 % primerov). Čas odvzema vzorca za prvo spremljanje $C_{\min}$ glede na posamezno zdravljenje z vankomicinom prikazuje slika 9.



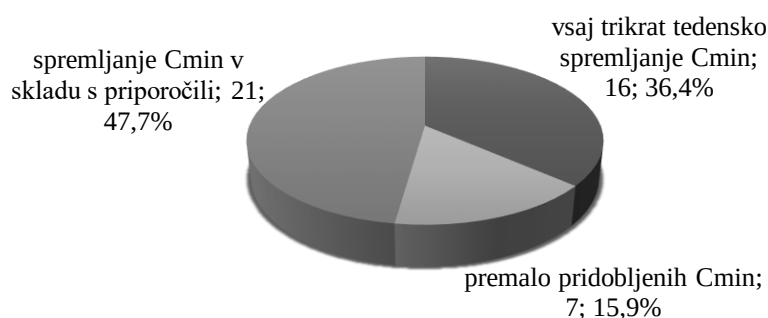
Slika 9. Razporeditev glede na čas prvega odvzema vzorca za spremljanje $C_{\min}$.

NADALJNJE SPREMLJANJE $C_{\min}$

Vsem 82 bolnikov so $C_{\min}$ izmerili najmanj dvakrat. Od skupno 95 zdravljenj z vankomicinom, so pri 12 zdravljenjih tekom terapije pridobili dve, pri 13 zdravljenjih tri in pri preostalih 70 zdravljenjih vsaj 4 meritve $C_{\min}$. Pri eni bolnici so v 23 dneh opravili kar 22 meritev $C_{\min}$.

Bolniki s stabilno ledvično funkcijo

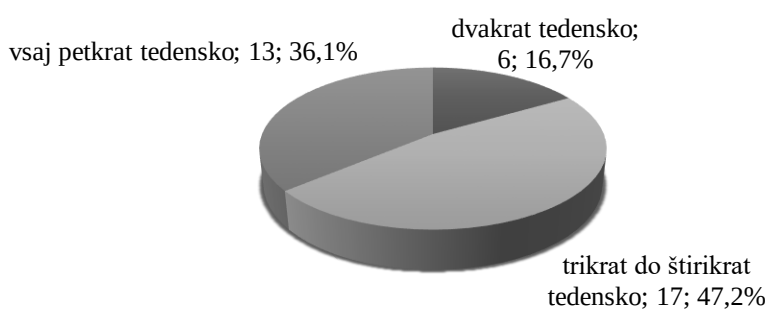
Od skupno 52 zdravljenj z vankomicinom, kjer smo ledvično funkcijo ocenili kot stabilno, je 44 zdravljenj trajalo vsaj sedem dni. Nadaljnje spremljanje $C_{\min}$ potekalo v skladu s priporočili zgolj na 21 zdravljenjih z vankomicinom, kar je prikazano na sliki 10. Kar 16-krat so $C_{\min}$ spremljali vsaj trikrat tedensko kljub ustalitvi vrednosti znotraj terapevtskega območja. V preostalih sedmih primerih so $C_{\min}$ sicer spremljali enkrat do dvakrat tedensko, vendar bi bilo pri teh bolnikih zaradi slabše ledvične funkcije in vrednosti $C_{\min}$ izven terapevtskega območja potrebno pogostejše spremljati $C_{\min}$.



Slika 10. Ustreznost nadaljnega spremljanja C_{min} pri bolnikih s stabilno ledvično funkcijo

Bolniki z nestabilno ledvično funkcijo

Pri vseh bolnikih z nestabilno ledvično funkcijo na vsaj 7-dnevnem zdravljenju z vankomicinom so C_{min} spremljali vsaj dvakrat tedensko. Pogostost nadaljnega spremljanja C_{min} pri bolnikih z nestabilno ledvično funkcijo je grafično prikazana na sliki 11. V 34 od skupno 36 primerov so C_{min} ustrezno spremljali po vsaki značilni (več kot 20-odstotni) spremembi v ledvični funkciji. Ocenili smo, da na dveh posameznih zdravljenjih dvakrat tedensko spremljanje C_{min} zaradi pogostih sprememb v ledvični funkciji ni zadostovalo za učinkovito vodenje zdravljenja z vankomicinom.



Slika 11. Ustreznost nadaljnega spremljanja C_{min} pri bolnikih z nestabilno ledvično funkcijo

STROŠKI KOT POSLEDICA NEPOTREBNIH MERITEV $C_{\min}$

Na vzorcu bolnikov s stabilno ledvično funkcijo smo ocenili, da so kar 88 od skupno 266 (33,0 %) meritev $C_{\min}$ pridobili neskladno s priporočili. 56 meritev $C_{\min}$ so pridobili, ko stacionarno stanje še ni bilo doseženo. Preostalih 32 meritev so pridobili kljub ustalitvi vsaj dveh vrednosti v terapevtskem območju ali po vztrajanju z enakim režimom odmerjanja kljub dvema zaporednima vrednostma $C_{\min}$ izven terapevtskega območja (preglednica IX).

Preglednica IX. Stroški, ki so nastali kot posledica neustrezno opravljenih meritev $C_{\min}$ pri bolnikih s stabilno ledvično funkcijo.

Vrsta neustrezne meritve	Število meritev	Stroški meritev (€)
$C_{\min}$, ki še ni v stacionarnem stanju	56	401,52 €
$C_{\min}$, določene kljub ustalitvi v terapevtskem območju in $C_{\min}$ po vztrajanju z neustreznim režimom odmerjanja	32	229,44 €
SKUPAJ (€)	88	630,96 €

CELOKUPNA USTREZNOST SPREMLJANJA $C_{\min}$

V preglednici X smo predstavili podatke o ustreznosti posameznih zdravljenj z vankomicinom glede na spremljanje $C_{\min}$. Vključili smo tudi rezultate o ustreznosti nadaljnjega spremljanja $C_{\min}$ pri bolnikih na kratkotrajnem zdravljenju in rezultate bolnika, za katerega ocene o stabilnosti ledvične funkcije ni bilo mogoče podati. Celokupno ustreznost spremljanja $C_{\min}$ smo zasledili le na 22 od skupno 95 (23,2 %) vseh obravnavanih zdravljenj.

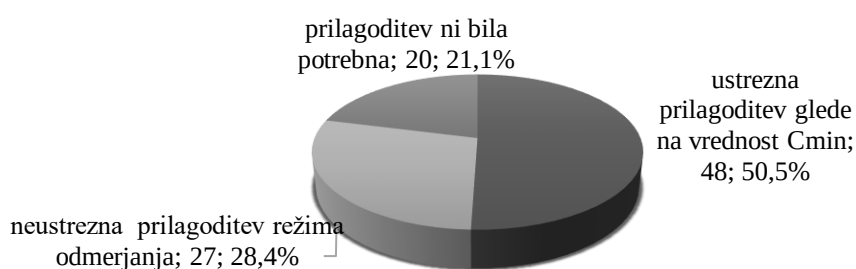
Preglednica X. Celokupna ustreznost spremljanja $C_{\min}$.

Kriterij iz mednarodnih priporočil	Število (delež) ustreznih zdravljenj pri vseh bolnikih (N = 95)
Ustreznost prvega spremljanja $C_{\min}$	33 (34,7 %)
Ustreznost nadaljnjega spremljanja $C_{\min}$	68 (71,6 %)
Celokupna ustreznost spremljanja $C_{\min}$	22 (23,2 %)

4.8. UKREPANJE V PRIMERU $C_{\min}$ IZVEN TERAPEVTSKEGA OBMOČJA

Pri 20 od skupno 95 zdravljenj z vankomicinom (v 21,1 % primerov) so bile vse izmerjene vrednosti $C_{\min}$ znotraj terapevtskega območja. Pri preostalih 75 zdravljenjih (v 78,9 % primerov) je bilo potrebno režim odmerjanja prilagoditi vsaj enkrat: pri 48 zdravljenjih (v 50,5 % primerov) so režim odmerjanja vankomicina ustrezno prilagodili glede na vrednost $C_{\min}$ izven terapevtskega območja. Odmerek so zvišali v primeru $C_{\min}$ pod terapevtskim območjem in znižali v primeru $C_{\min}$ nad terapevtskim območjem.

Pri preostalih 27 zdravljenjih (v 28,4 % primerov) je bila prilagoditev režima odmerjanja neustrezna: pri 20 zdravljenjih režima odmerjanja niso prilagodili, ko bi bilo to potrebno. Pri sedmih od skupno 27 zdravljenj so režim odmerjanja vsaj enkrat napačno prilagodili. Odmerek so zvišali kljub temu, da so se vrednosti $C_{\min}$ nahajale še nad terapevtskim območjem in obratno. Ustreznost prilagoditve režima odmerjanja je prikazana tudi na sliki 12.



Slika 12. Ustreznost ukrepanja ob $C_{\min}$ izven terapevtskega območja glede na posamezno zdravljenje.

V 70,5 % primerov (pri 67 od skupno 95 posameznih zdravljenj) so bolniki dosegli terapevtske koncentracije vankomicina. Osnovna razdelitev bolnikov glede na doseganje terapevtskega območja je prikazana na sliki 13. V preglednici XI smo podatke analizirali še glede na ustreznost ukrepa ob $C_{\min}$ izven terapevtskega območja. Po ustrezni prilagoditvi režima odmerjanja vankomicina so terapevtsko območje dosegli pri 42 od skupno 48 zdravljenj z vankomicinom (v 87,5 % primerov). V nadaljevanju so navedeni primeri bolnikov, pri katerih smo identificirali in pojasnili napake pri vodenju zdravljenja z

vankomicinom.



Slika 13. Doseganje terapevtskega območja glede na posamezno zdravljenje z vankomicinom.

Preglednica XI. Razdelitev posameznih zdravljenj z vankomicinom glede na uspešnost doseganja terapevtskega območja in vrsto ukrepa.

Doseganje terapevtskega območja	Število (delež) posameznih zdravljenj N = 95	Vrsta ukrepa	Število (delež) zdravljenj
Vrednosti C_{min} so znotraj terapevtskega območja	67 (70,5 %)	Prilagoditev režima odmerjanja ni potrebna	20 (21,1 %)
		Terapevtsko območje je bilo doseženo po prilagoditvi režima odmerjanja	42 (51,2 %)
		Terapevtsko območje je bilo doseženo kljub odsotnosti prilagoditve odmerka vankomicina	5 (5,3 %)
Vrednosti C_{min} so izven terapevtskega območja	28 (29,5 %)	Režima odmerjanja niso ustrezno prilagodili	22 (23,2 %)
		Kljub zvišanju režima odmerjanja terapevtsko območje ni bilo doseženo	4 (4,2 %)
		Kljub znižanju režima odmerjanja terapevtsko območje ni bilo doseženo	2 (2,1 %)

Primer bolnika z neustrezno vodenim zdravljenjem

Preglednica XII prikazuje primer enega izmed sedmih bolnikov z vsemi vrednostmi C_{min} močno pod spodnjo mejo terapevtskega območja. Gre za mladega bolnika z dobro ledvično funkcijo, pri katerem začetni režim odmerjanja 1 g/12 ur ni zadoščal za doseg terapevtskega območja. Režim odmerjanja vankomicina so z zamikom (po drugem spremljanju C_{min} v

stacionarnem stanju) povečali na 2,5 g vankomicina dnevno, vendar so odmerek že naslednji dan ponovno znižali na 1 g/12 ur.

Preglednica XII. Primer bolnika z neustrezno vodenim zdravljenjem z vankomicinom.

Spol		Starost		Telesna masa		Telesna višina (cm)	
moški		21 let		71 kg		182 cm	
Režim odmerjanja			Spremljanje ledvične funkcije			Spremljanje C _{min} (C _{max})	
Datum in ura	Odmerek	Št. odmerkov	Datum	S _{Cr} (μmol/L)	Cl _{Cr} (mL/min)	Datum in ura	C _{min} (μmol/L)
12.3.2016 ob 20.00	1g/12ur	3	12.3.	58	179	14.3. ob 7.30	3,6
	1g + 1,5g	7	14.3.	60	173	16.3. ob 7.30	3,4
16.3.2016 ob 8.00 in 20.00			18.3.	60	173	18.3. ob 7.30	4,4
17.3.2016 ob 8.00 do vključno 21.3.2016 ob 8.00	1g/12ur	9	21.3	64	162	21.3. ob 7.30	3,9

Primer bolnika s pogostim prilagajanjem režima odmerjanja kljub C_{min} v terapevtskem območju

Kar na 21 od skupno posameznih 95 (v 22,1 % primerov) zdravljenj smo zasledili pogosto (vsaj dvakrat tedensko) prilagajanje režima odmerjanja vankomicina kljub sicer ustaljenim vrednostim C_{min} znotraj terapevtskega območja. Enega izmed primerov smo opisali in predstavili v preglednici XIII.

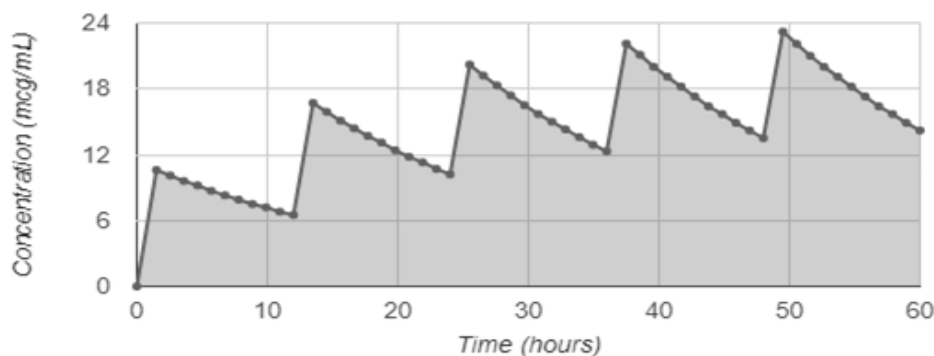
Preglednica XIII: Podatki bolnika s pogosto spremembo v režimu odmerjanja kljub C_{min} znotraj terapevtskega območja.

Spol		Starost		Telesna masa			Telesna višina	
moški		85 let		85 kg			175 cm	
Režim odmerjanja				Spremljanje ledvične funkcije			Spremljanje C _{min} (C _{max})	
Datum in ura		Odmerek	Št. odmerkov	Datum	S _{Cr} (μmol/L)	Cl _{Cr} (mL/min)	Datum in ura	C _{min} (μmol/L)

27.3.2016 ob 8.00	1g/12ur	4	29.3.	112	51	28.3. ob 7.30	9,3
29.3.2016 ob 8.00	1g/24ur	2	31.3.	108	53	29.3. ob 7.30	11,6
31.3.2016 ob 8.00	1g/12ur	2	1.4.	113	51	31.3. ob 7.30	8,1
1.4.2016 ob 8.00	1g/24ur	2	3.4.	100	57	1.4. ob 7.30	26,7
3.4.2016 ob 8.00	1g + 0,5 g	2	4.4.	88	65	3.4. ob 9.30	(C_{max})
in 20.00			6.4.	83	69	4.4. ob 7.30	8,5
4.4.2016 ob 8.00	1g/12ur	2	8.4.	87	66	6.4. ob 7.30	10,1
5.4.2016 ob 8.00	1g/24ur	1	11.4.	100	57	8.4. ob 7.30	8,5
6.4.2016 ob 8.00	1g/12ur	4				11.4. ob 7.30	13,1
8.4.2016 do	1g/24ur	4					8,6
inključno							
11.4.2016 ob 8.00							

Bolniku so med 16-dnevnim zdravljenjem z vankomicinom kar osemkrat spremenili režim odmerjanja kljub meritvam $C_{\min}$ znotraj terapevtskega območja (7–14 $\mu\text{mol/L}$). Odmerek so prvič znižali na osnovi $C_{\min}$ v vrednosti 11,6 $\mu\text{mol/L}$. Po dveh dneh so ponovno izmerili $C_{\min}$ in odmerek zvišali na 1 g/12 ur, čeprav se stacionarno stanje še ni popolnoma vzpostavilo (vzorec za spremljanje $C_{\min}$ so odvzeli že pred tretjim odmerkom vankomicina). Režim odmerjanja so v nadaljevanju zdravljenja z vankomicinom prilagodili na osnovi $C_{\max}$, ki se je še nahajala znotraj referenčnih vrednosti (14–28 $\mu\text{mol/L}$). Nato so odmerek vankomicina zaradi izboljšanja ledvične funkcije bolnika povišali z uporabo neenakomerno deljenega odmerka preko dneva (1 g zjutraj in 0,5 g zvečer), kar ni zaželeno, saj se s takšnim režimom odmerjanja podaljša čas vzpostavitve stacionarnega stanja. V naslednjih treh dneh so izmenjaje prepisovali režima odmerjanja 1 g/12 ur in 1 g/24 ur. Bolnik je zadnje štiri dni zdravljenja prejemal odmerek 1 g/24 ur, pri čemer je končna izmerjena vrednost $C_{\min}$ znašala 8,6 $\mu\text{mol/L}$.

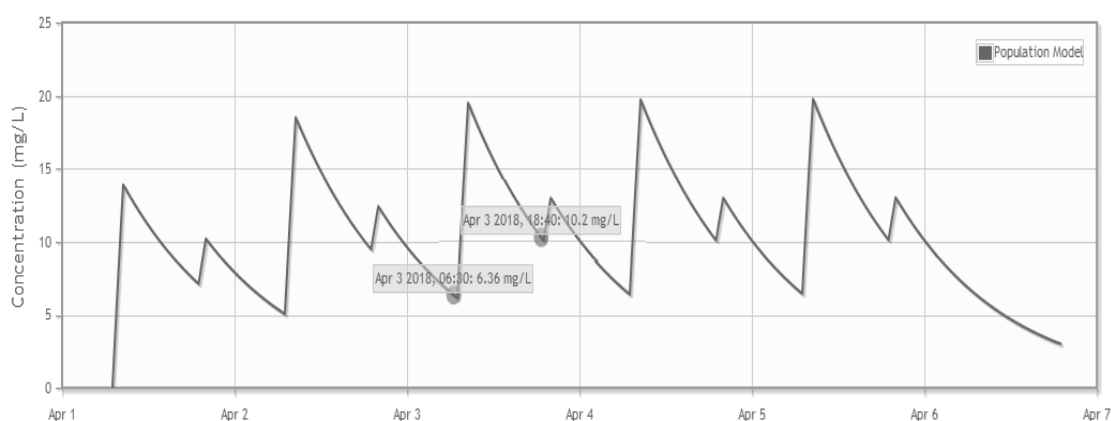
Zaradi pogoste spremembe v režimu odmerjanja vankomicina so pri bolniku opazna večja nihanja v vrednostih $C_{\min}$, hkrati se po takšnem režimu odmerjanja stacionarno stanje težko ali sploh ne vzpostavi. Možna alternativa bi bila izbira začetnega režima odmerjanja srednje jakosti (0,75 g/12 ur oz. 1,5 g/24 ur). Slika 14 prikazuje simulacijo plazemskega profila bolnika po infuziji 0,75 g vankomicina vsakih 12 ur na osnovi demografskih podatkov iz preglednice XIII. Bolnik bi po takem režimu odmerjanja dosegel $C_{\min}$ v vrednosti 9,7 $\mu\text{mol/L}$.



Slika 14. Simulacija plazemskega profila bolnika po intravenski infuziji 0,75 g vankomicina vsakih 12 ur (19).

Uporaba neenakomerno deljenih odmerkov

Pri 16 zdravljenjih (v 16,8 % primerov) smo zasledili uporabo neenakomerno deljenih odmerkov. Slika 15 prikazuje simulacijo plazemskega profila po intravenski infuziji 1 g vankomicina zjutraj in 0,25 g zvečer. Pri takšnem režimu odmerjanja vankomicina bomo tik pred jutranjim odmerkom izmerili nižje vrednosti $C_{\min}$ v primerjavi z meritvami $C_{\min}$ tik pred večernim odmerkom vankomicina. Velika koncentracijska nihanja otežujejo spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja z vankomicinom, zato neenakomerno deljeni odmerki niso primeren način aplikacije vankomicina.



Slika 15. Simulacija plazemskega profila po intravenski infuziji 1g vankomicina zjutraj in 0,25 g vankomicina zvečer (32).

Še večja nihanja v vrednostih $C_{\min}$ so bila prisotna pri bolnici z dnevno izmenjujočimi se režimi odmerjanja vankomicina, ki so prikazani v preglednici XIV. Zjutraj so aplicirali 1,5 g in zvečer 1 g vankomicina, naslednji dan pa so zjutraj odmerili 1g in zvečer še 1,5 g vankomicina. Bolnici so v nadaljevanju zdravljenja sicer povišali odmerek na 1,5 g/12 ur, vendar je pridobljena meritev $C_{\min}$ z dne 14. 3. 2016 znašala zgolj 6,6 $\mu\text{mol/L}$. Terapevtsko območje so želeli doseči s krajšanjem odmernega intervala z 12 na 8 ur, vendar ponovne meritve $C_{\min}$ niso opravili.

Preglednica XIV. Podatki bolnice z dnevno izmenjujočimi režimi odmerjanja vankomicina.

Spol		Starost		Telesna masa			Telesna višina (cm)	
ženski		58 let		71 kg			167 cm	
Režim odmerjanja			Spremljanje ledvične funkcije			Spremljanje C _{min} (C _{max})		
Datum in ura	Jakost odmerka	Št .	Datum	S _{Cr} (μmol/L)	Cl _{Cr} (mL/min)	Datum	C _{min} (μmol/L)	
5.3. ob 8.00	1g/12ur	6	7.3.	58	104	8.3. ob 7.30	6	
8.3. ob 8.00 in 20.00	1g + 1,5g	2	10.3.	58	104	10.3. ob 7.30	6,4	
			14.3.	47	128	12.3. ob 7.30	7,3	
9.3. ob 8.00 in 20.00	1,5g + 1g	2	15.3.	54	112	14.3. ob 7.30	6,6	
10.3. ob 8.00 in 20.00	1g + 1,5g	2						
11.3. ob 8.00 in 20.00	1,5g + 1g	2						
12.3. ob 8.00 in 20.00	1,5g/12ur	4						
14.3. ob 8.00 do vključno 19.3. ob 00.00	1g/8ur	15						

5. RAZPRAVA

V retrospektivni raziskavi smo preverili skladnost uporabe vankomicina na Onkološkem inštitutu Ljubljana s kriteriji iz uveljavljenih mednarodnih priporočil. Na vzorcu 82 bolnikov smo ocenili število ustrezno vodenih zdravljenj z vankomicinom. Rezultati raziskave kažejo na potrebo po optimizaciji zdravljenja z vankomicinom na področju vsakega izmed obravnavanih kriterijev.

5.1. ZNAČILNOSTI BOLNIKOV IN OCENA LEDVIČNE FUNKCIJE

Bolniki, vključeni v raziskavo, so se po lastnostih razlikovali glede na onkološko indikacijo, stadij bolezni, pridružena stanja, indeks telesne mase in ledvično funkcijo. Zaradi oteženega gibanja nekaterih bolnikov na intenzivni enoti smo imeli na voljo omejeno število podatkov o telesni masi. Večina bolnikov je bilo starih 65 let ali več. Ledvična funkcija je zaradi degenerativnih sprememb ledvic pri starejših pogosto poslabšana. Dodatna pazljivost je potrebna pri oceni ledvične funkcije starejših onkoloških bolnikov s kaheksijo, ki imajo ob sicer poslabšani ledvični funkciji v krvi pogosto prisotne nižje vrednosti S_{Cr} .

priporočila ASHP za terapevtsko spremljanje koncentracij vankomicina veljajo le za bolnike s stabilno ledvično funkcijo in hemodinamsko stabilne bolnike. Z uporabo *enačb 1* in *2* smo bolnike okvirno razdelili glede na stabilnost ledvične funkcije in ugotovili, da smo priporočila ASHP lahko v celoti upoštevali zgolj pri 61,0 % bolnikov s stabilno ledvično funkcijo. Značilne (več kot 20-odstotne) spremembe v ledvični funkciji smo opazili predvsem pri kritično bolnih s stanji, ki dodatno spremenijo volumen telesnih tekočin (npr. sepsa, edemi in kirurške drenaže). Ledvično funkcijo smo spremljali le v času zdravljenja z vankomicinom, zato pri bolnikih, ki so se z vankomicinom zdravili krajši čas (manj kot sedem dni), pričakujemo slabšo zanesljivost pri oceni stabilnosti ledvične funkcije. *Enačbi 1* in *2* smo izbrali predvsem zaradi splošne razširjenosti, enostavne uporabe in pomanjkljivih opisov določanja stabilnosti ledvične funkcije v drugih študijah. Vedeti moramo, da *enačbi 1* in *2* nista najprimernejši za oceno stabilnosti ledvične funkcije, saj je izračun Cl_{Cr} pri bolnikih s hitrimi spremembami v S_{Cr} manj zanesljiv.

5.2. UPORABA POLNILNEGA ODMERKA

Uporaba polnilnega odmerka 25–30 mg/kg telesne mase za hitrejše zagotavljanje $C_{\min}$ znotraj terapevtskega območja na Onkološkem inštitutu Ljubljana ni v klinični praksi. Pogostejšo uporabo polnilnega odmerka so pričakovali tudi Davis in sod. Ugotovili so, da se uporabe polnilnega odmerka poslužuje manj kot polovica (42 %) vseh vključenih bolnišnic (33).

Možnih razlogov za redko uporabo polnilnega odmerka je več. Lahko gre za slabo poznavanje priporočil ASHP ali strah pred morebitnimi toksičnimi koncentracijami vankomicina po aplikaciji odmerka višje jakosti, vendar se temu lahko izognemo z oceno ledvične funkcije bolnika in ustrezno podaljšanim časom infundiranja. Predpisovanje polnilnega odmerka je lahko redko tudi zaradi pomanjkanja kliničnih informacij o okužbi bolnika in odsotnosti indikacij za vankomicin. Dodatni razlog predstavlja slabše razumevanje farmakokinetike in farmakodinamike pri kritično bolnih, ki zaradi povečanih vrednosti Cl_{Cr} in V_d pogosto potrebujejo polnilni odmerek namesto običajnega začetnega režima odmerjanja, ki znaša 15–20 mg/kg telesne mase.

Leta 2014 je Rosini s sod. v randomizirani kontrolirani klinični raziskavi na populaciji 99 bolnikov ugotovil, da so po uporabi polnilnega odmerka 30 mg/kg telesne mase v časovnem intervalu 12 ur zagotovili večji delež prvih $C_{\min}$ znotraj zgornjega intervala terapevtskega območja (10–14 $\mu\text{mol/L}$) kot pri skupini bolnikov z uporabljenim začetnim režimom odmerjanja 15 mg/kg. Avtorji študije bistvene razlike v nefrotoksičnosti in pojavu neželenih učinkov vankomicina niso ugotovili (34). Kljub pomanjkanju dokazov o izboljšanih kliničnih izidih po uporabi polnilnega odmerka lahko zaključimo, da je uporaba polnilnega odmerka smiselna pri bolnikih s kompliciranimi bakterijskimi okužbami, za katere je hitro doseganje terapevtskih koncentracij življenjskega pomena.

5.3. USTREZNOST IZBIRE ZAČETNEGA REŽIMA ODMERJANJA VANKOMICINA

Ugotavljali smo, v kolikšni meri so začetni režim odmerjanja prilagodili glede na telesno maso in ledvično funkcijo bolnika. Ustreznost predpisovanja začetnih odmerkov vankomicina smo vrednotili s pomočjo nomograma za odmerjanje vankomicina. Ugotovili

smo, da je najpogosteje predpisani začetni režim odmerjanja 1 g/12 ur intervalu priporočenih odmerkov ustrezal v manj kot polovici primerov. V slabi polovici primerov so bolnikom kljub poslabšani ledvični funkciji predpisali začetni odmerek 1 g/12 ur. Začetni režim odmerjanja višje jakosti od 1 g/12 ur, so predpisali zgolj enemu od 11 bolnikov s telesno maso večjo od 80 kg in normalno ledvično funkcijo ($Cl_{Cr} > 100$ mL/min). Nekoliko več izbranih začetnih režimov odmerjanja je bilo višjih od priporočenih, ker so se bolniki z zmerno poslabšano ledvično funkcijo ($Cl_{Cr} = 30\text{--}60$ mL/min) in neustrezno prilagojenim režimom odmerjanja z vankomicinom zdravili večkrat. Hkrati so intervali priporočenih odmerkov v preglednici II v poljih, ki ustrezajo nižjim vrednostim Cl_{Cr} ožji v primerjavi s polji, ki ustrezajo višjim vrednostim Cl_{Cr} .

Po uporabi začetnega režima odmerjanja je bilo zgolj 36,8 % prvih C_{min} v stacionarnem stanju znotraj intervala terapevtskega območja. Do podobnega rezultata so prišli tudi v prospektivni raziskavi Cvikel in sod. (3). Literaturni viri navajajo 44- do 76-odstotno uspešnost nomogramov pri doseganju C_{min} v stacionarnem stanju znotraj intervala terapevtskega območja (21). Večji uspeh pri doseganju terapevtskega območja po uporabi nomograma v primerjavi z običajnim režimom odmerjanja je ugotovil tudi Leu s sod. (35). Na osnovi literature in opravljenih študij menimo, da bi z uporabo ustreznega nomograma pri odmerjanju vankomicina in sočasnem upoštevanju klinične slike bolnika dosegli bolj individualizirano zdravljenje z vankomicinom.

Rezultati o doseganju terapevtskega območja po prvem merjenju C_{min} v stacionarnem stanju kažejo na potrebo po uporabi začetnih odmerkov višje jakosti od 1 g/12 ur pri slabi tretjini bolnikov. S hitrim doseganjem terapevtskih koncentracij povečamo učinkovitost zdravljenja in znižamo možnost razvoja na vankomicin odpornih bakterij.

Slaba petina vseh prvih C_{min} v stacionarnem stanju je že po uporabi začetnega režima odmerjanja presegla zgornjo mejo terapevtskega območja. Večina bolnikov s prvimi vrednostmi C_{min} v stacionarnem stanju nad terapevtskim območjem je imela poslabšano ledvično funkcijo. Previsoke vrednosti C_{min} smo opazili tudi v posameznih primerih pri kritično bolnih z značilnimi spremembami v ledvični funkciji, kjer je potrebno redno spremljanje C_{min} . Ocenjujemo, da bi se pri večini bolnikov z ustrezno izbiro začetnega režima odmerjanja in rednim spremljanjem C_{min} lahko izognili toksičnim koncentracijam vankomicina.

5.4. OCENA SPECIFIČNOSTI TERAPEVTSKEGA OBMOČJA

V naši študiji so pri vseh bolnikih ciljali na širok interval terapevtskega območja, 7 – 14 $\mu\text{mol/L}$. To je v nasprotju s priporočili ASHP, ki predlagajo specifično ciljanje intervala terapevtskega območja med 7–10 $\mu\text{mol/L}$ v primeru blažjih okužb in med 10–14 $\mu\text{mol/L}$ v primeru življenjsko ogrožajočih okužb. V primeru kompliciranih okužb se s ciljanjem na višji interval terapevtskega območja zagotovi boljšo penetracijo v tkiva, s čimer se izboljša klinični izid. S ciljanjem na spodnji interval terapevtskega območja bodo bolniki z blažjimi okužbami v manjši meri izpostavljeni tveganju za nefrotoksičnost (1, 23). V temperaturnih listih bolnikov smo le redko zasledili točno indikacijo za vankomicin (velikokrat so vankomicin izkustveno predpisali že ob povišanju vnetnih parametrov onkološkega bolnika), zato podatka, v katerih primerih bi bilo smiselno ciljati na zgornji oz. spodnji interval terapevtskega območja nismo imeli na voljo.

5.5. ČAS TRAJANJA INFUZIJE VANKOMICINA, KO ZAČETNI ODMEREK PRESEGA 1 GRAM

Pri nobenem izmed 13 bolnikov z enkratnim odmerkom v jakosti več kot 1g nismo opazili opozorila za podaljšanje časa infuzije vankomicina. Pravilno bi bilo, da bi vsako spremembo v času infundiranja vankomicina zabeležili na temperaturnih listih, vendar obstaja verjetnost, da so čas infundiranja antibiotika kljub odsotnosti označbe na temperaturnih listih ustrezno podaljšali. Preveriti bi bilo potrebno predvsem, če so vsi zdravstveni delavci seznanjeni s priporočili o ustreznem času infundiranja vankomicina glede na jakost odmerka.

5.6. SPREMLJANJE C_{MIN}

Priporočila ASHP definirajo natančen čas odvzema vzorca, ki mora biti opravljen največ 30 minut pred naslednjim odmerkom (1). Za neposredno preverjanje skladnosti časa odvzema vzorca s priporočili na voljo nismo imeli dovolj natančnih podatkov, saj je bil čas aplikacije odmerka v temperaturnih listih večine bolnikov podan na uro natančno. Ocenjujemo, da je bila večina izmerjenih C_{min} znotraj časovnega intervala 1–2 uri pred aplikacijo odmerka ob predpostavki, da je bil zapis časa odvzema vzorca na laboratorijskem izvidu enak dejanskemu času odvzema vzorca. Širši kot je časovni interval med časom odvzema vzorca

in časom aplikacije naslednjega odmerka, slabša je ocena dejanske vrednosti C_{min} . Časovno ustreznost spremljanja C_{min} so ugotavljali tudi Neely in sod. Spoznali so, da je bilo znotraj 1 ure pred naslednjim odmerkom vankomicina opravljenih le sedem izmed 33 prvih odvzemov vzorcev (36). V klinični praksi predstavlja ustrezen čas odvzema vzorca zaradi prezaoptenosti medicinskega osebja izziv, vendar je le-ta ključen za učinkovito vodenje zdravljenja z vankomicinom.

Prvi odvzem vzorca so skladno s priporočili (tik pred 4. ali 5. odmerkom vankomicina po vzpostavitvi stacionarnega stanja) opravili zgolj pri tretjini vseh obravnavanih zdravljenj z vankomicinom. Najpogostejše neskladje s priporočili je bil prehiter odvzem vzorca krvi za prvo spremljanje C_{min} . To je lahko posledica upoštevanja navodil v povzetku glavnih značilnosti zdravila, kjer je zapisano, da je prvo meritev C_{min} potrebno opraviti že drugi dan zdravljenja z vankomicinom (4). Ta trditev je napačna, saj takrat ob običajnem režimu odmerjanja 1 g/12 ur stacionarno stanje še ni vzpostavljeno, zato vrednosti plazemskih koncentracij vankomicina še naraščajo (1). Vrednost C_{min} , ki še ni v stacionarnem stanju, lahko ob nepoznavanju farmakokinetike vankomicina napačno interpretiramo, določimo neustrezen režim odmerjanja vankomicina, hkrati pa po nepotrebnem povečamo stroške zdravljenja.

Nadaljnje spremljanje C_{min} je pri tretjini bolnikov s stabilno ledvično funkcijo potekalo vsaj trikrat tedensko kljub ustalitvi vrednosti C_{min} znotraj terapevtskega območja, s čimer stroške zdravljenja po nepotrebnem povečamo. Največ nepotrebnih stroškov je nastalo predvsem zaradi opravljanja meritev C_{min} , ki še niso bile v stacionarnem stanju in hkrati vodijo k neustreznim prilagoditvam režima odmerjanja.

5.7. PRILAGODITEV REŽIMA ODMERJANJA

Pri približno polovici vseh primerov so režim odmerjanja vankomicina ustrezno prilagodili glede na izmerjeno vrednost C_{min} izven terapevtskega območja. Pri slabi tretjini bolnikov so režim odmerjanja vankomicina prilagodili na neustrezen način ali ga niso prilagodili. Pogosti napaki, ki sta se še pojavljali pri prilagajanju režima odmerjanja vankomicina, sta bili vsaj dvakrat tedensko prilagajanje režima odmerjanja kljub C_{min} znotraj terapevtskega območja in uporaba neenakomerno deljenih odmerkov preko dneva. Načina nista primerna za aplikacijo, saj povzročata velika nihanja v vrednostih C_{min} , poleg tega se stacionarno stanje

le težka ali sploh ne vzpostavi.

Ocenili smo, da je terapevtsko območje dosegla večina (70,5 %) bolnikov. V določenih primerih je bila ocena doseganja terapevtskega območja težavna prav zaradi pogostih sprememb v režimu odmerjanja ter pridobljenih meritev C_{min} , ki še niso dosegle stacionarnega stanja. Več bolnikov z vrednostmi C_{min} pretežno nad terapevtskim območjem je imelo močno poslabšano ledvično funkcijo ($Cl_{Cr} < 30$ mL/min) in nezadostno prilagojene režime odmerjanja. Vedeti moramo tudi, da so bile izmerjene C_{min} , zaradi neustreznega časa odvzema vzorca, v povprečju višje od dejanskih vrednosti.

V primerih, kjer je bilo potrebno režim odmerjanja vankomicina zvišati, so z zvišanim režimom odmerjanja pogosto vztrajali le kratek čas. Možen vzrok za takšen režim prilagajanja odmerka je strah pred toksičnostjo v povezavi z visokimi koncentracijami, čeprav je nenaden pojav le-te pri bolnikih s stabilno ledvično funkcijo in z ustaljenim režimom odmerjanja malo verjeten.

5.8. OMEJITVE RAZISKAVE

Pridobivanje podatkov je potekalo retrospektivno, zato vseh dejavnikov, ki so vplivali na vodenje zdravljenja z vankomicinom ne poznamo. Možna omejitev raziskave je tudi relativno majhen vzorec bolnikov, zato je reprezentativnost vzorca posledično slabša. Obstaja možnost napak pri določitvi priporočenega odmerka vankomicina, saj smo vsem bolnikom določili priporočeni začetni odmerek po nomogramu, katerega uporaba je manj primerna za bolnike z nestabilno ledvično funkcijo in bolnike s telesno maso, večjo od 100 kg. Ustreznosti zdravljenja z vankomicinom nismo uspeli ovrednotiti v celoti, saj podatkov o točnih indikacijah za vankomicin pri večini bolnikov nismo imeli na voljo. Pri pregledu uporabe vankomicina smo uporabili zgolj omejeno število kriterijev iz priporočil ASHP. Kot glavni parameter za vrednotenje učinkovitosti smo uporabili spremljanje C_{min} , ki po podatkih več novejših študij ni dovolj dober nadomestek za glavni indeks učinkovitosti, AUC/MIK.

6. SKLEP

Rezultati retrospektivne raziskave kažejo na potrebo po optimizaciji zdravljenja z vankomicinom na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Po natančnem pregledu podatkov o uporabi vankomicina smo ugotovili, da ni bil upoštevan noben izmed naslednjih kriterijev: uporaba polnilnega odmerka za hitrejšo doseganje terapevtskih koncentracij, uravnavanje časa trajanja infuzije, če enkratni odmerek vankomicina preseže 1 g in ocena specifičnosti terapevtskega območja glede na resnost okužbe. Delno skladnost z mednarodnimi priporočili smo ugotovili pri kriterijih: Ustreznost izbire začetnega režima odmerjanja vankomicina glede na telesno maso in ledvično funkcijo bolnika, Ustreznost spremljanja $C_{\min}$ in Ukrepanje v primeru, če je $C_{\min}$ izven želenega intervala terapevtskega območja.

Sklepamo, da bi lahko z uporabo polnilnega odmerka 25 – 30 mg/kg telesne mase predvsem znižali delež zdravljenj s prvimi vrednostmi $C_{\min}$ pod spodnjo mejo terapevtskega območja, ki je po podatkih naše raziskave znašal 28,4 %. Izbiro primernega odmerka za posameznega bolnika lahko olajšamo z uporabo ustreznega nomograma za odmerjanje vankomicina. Za potrebe odmerjanja vankomicina moramo redno spremljati ledvično funkcijo bolnika. Poseben pomen za kakovostno spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja z vankomicinom ima predvsem pravilen čas odvzema vzorca za spremljanje $C_{\min}$, ki mora biti opravljen, ko je stacionarno stanje že vzpostavljeno.

Na osnovi podatkov te raziskave priporočamo dodatno izobraževanje na temo odmerjanja in spremljanja $C_{\min}$ ter izdelavo in vpeljavo splošnega operativnega postopka v klinično prakso na Onkološkem inštitutu Ljubljana. V prihodnje bi bilo smiselno izvesti še prospektivno raziskavo, kjer bi pri odmerjanju in terapevtskem spremljanju serumskih koncentracij vankomicina sodeloval klinični farmacevt.

7. LITERATURA

1. Rybak M, Lomaestro B, Rotschahfer J, Moellering J, Craig W, Billeter M, et al: Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. 82 Am J Heal Pharm. 2009; 66: 82–98.
2. Spletna stran Toxnet:vancomycin. <https://toxnet.nlm.nih.gov>. Dostop: 12. marec 2017.
3. Cvikl M, Drofenik P, Mrhar A, Miksić NG, Gorenjak M: Optimizacija režima odmerjanja vankomicina v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor. Zdr Vestn. 2011; 80: 909–16.
4. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Vankomicin kabi. www.cbz.si. Dostop: 15. februar 2017.
5. Barna C, Williams DH. the Structure and mode of action of glycopeptide antibiotics of the vancomycin group. Ann Rev Microbiol. 1984; 38: 339–57.
6. Rybak MJ: The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. Clin Infect Dis. 2006; 42: 35–9.
7. Bauer L: Applied clinical pharmacokinetics, McGraw-Hill, Washington, 2008: 21-44.
8. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A: High-Dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections: Efficacy and Toxicity. Arch Intern Med 2006; 166: 2138–44.
9. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ: Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 925–42.
10. Drew HR: Vancomycin dosing and drug monitoring in adults. <http://www.uptodate.com/home>. Dostop: 14. marec 2017.
11. Rybak MJ: Pharmacodynamics: Relation to antimicrobial resistance. Am J Infect Control 2006; 119: 37-44.
12. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss: Continuous versus Intermittent Infusion of Vancomycin in Severe Staphylococcal Infections: Prospective Multicenter Randomized Study. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2460–67.
13. Vuagnat A, Stern R, Lotthe A, Schuhmacher H, Duong M, Hoffmeyer P, et al: High

- dose vancomycin for osteomyelitis: Continuous vs. intermittent infusion. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29: 351–7.
14. Hong LT, Goolsby TA, Sherman DS, Mueller SW, Reynolds P, Cava L, et al. Continuous infusion vs intermittent vancomycin in neurosurgical intensive care unit patients. *J Crit Care* 2015; 30:1153.e1-1153.e6.
 15. Cohen E, Dadashev A, Drucker M, Samra Z, Rubinstein E, Garty M: Once-daily versus twice-daily intravenous administration of vancomycin for infections in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:155–60.
 16. WHO | World Health Organization. WHO. 2017. <http://www.who.int/en/>. Dostop: 9. april 2017.
 17. Hong J, Krop LC, Johns T, Pai MP: Individualized vancomycin dosing in obese patients : a two-sample measurement approach improves target attainment. *Orig Res Artic* 2015; 35:455–63.
 18. Drofenik P: Prilaganje odmerkov protimikrobnih zdravil. *Farm Vestn.* 2017; 68:14–24.
 19. Creatinine clearance calculator. <http://clincalc.com/kinetics/crcl.aspx>. Dostop: 23. september 2017.
 20. Traynor J, Mactier R, Geddes CC, Fox JG: How to measure renal function in clinical practice. *Bmj* 2006; 333: 733–7.
 21. Elyasi S, Khalili H: Vancomycin dosing nomograms targeting high serum trough levels in different populations: pros and cons. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 777–88.
 22. Mueller K, McCammon C, Skrupky L, Fuller BM: Vancomycin Use in Patients Discharged From the Emergency Department: A Retrospective Observational Cohort Study. *J Emerg Med* 2015; 49: 50–7.
 23. Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley KB: Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. *Am J Med* 2010; 123: 1143–9.
 24. Gardete S, Tomasz A: Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest* 2014; 124 :2836–40.
 25. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2013. <http://www.eucast.org>. Dostop: 24. september 2017.
 26. Levine DP: Vancomycin : A History. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 5-12.

27. Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LRM, Bacci MR, Feder D, Pedreira MD et al: The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 694–700.
28. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH: Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother.* 1990; 25: 679–87.
29. Fullmer A, McCue D, Feng C: Retrospective review of vancomycin-induced nephrotoxicity in patients with leukemia. *J Oncol Pharm Pract* 2014; 20: 403–8.
30. Elyasi S, Hossein K DHR. Vancomycin dosing in adults not receiving HD. <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID%2F60466>. Dostop: 12. julij 2017.
31. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design 2010. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM204959.pdf>. Dostop: 25. september 2017.
32. DoseMeRx – Precision Dosing: A smarter way to dose. Dostopno: <https://doseme-rx.com/>. Dostop: 22. april 2018.
33. Davis SL, Scheetz MH, Bosso JA, Goff DA, Rybak MJ: Adherence to the 2009 consensus guidelines for vancomycin dosing and monitoring practices: A cross-sectional survey of U.S. Hospitals. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 1256–63.
34. Rosini JM, Laughner J, Levine BJ, Papas MA, Reinhardt JF, Jasani NB: A Randomized Trial of Loading Vancomycin in the Emergency Department. *Ann Pharmacother.* 2015; 49 :6–13.
35. Leu WJ, Liu YC, Wang HW, Chien HY, Liu HP, Lin YM: Evaluation of a vancomycin dosing nomogram in achieving high target trough concentrations in Taiwanese patients. *Int J Infect Dis* 2012; 16: 804–10.
36. Neely MN, Youn G, Jones B, Jelliffe RW, Drusano GL, Rodvold KA et. al: Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 309–16.

8. PRILOGE

8.1.PRILOGA I: Nomogram s priporočenimi odmerki vankomicina glede na dejansko telesno maso in ledvično funkcijo bolnika

1. Loading dose for critically ill patient or severe infection:* 25 mg/kg (rounded to nearest 250 mg)						
2. Initial maintenance dose and interval: Based on target trough, patient weight, and estimated creatinine clearance [¶] as follows:						
Creatinine clearance in mL/minute (Cockcroft Gault equation) [¶]	Weight (actual) ^Δ					
	50 to 59 kg	60 to 69 kg	70 to 79 kg	80 to 89 kg	90 to 99 kg	100 kg ^Δ
Severe or deep-seated infection: [§] Target trough 15 to 20 mcg/mL						
<10 (not receiving hemodialysis) [°]	Repeat dose when spot (random) serum concentration ≤20 mcg/mL					
10 to 19 (not receiving hemodialysis) [°]	750 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1500 mg every 48 hours
20 to 29	500 mg every 24 hours	750 mg every 24 hours	1000 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours
30 to 39	750 mg every 24 hours	750 mg every 24 hours	1000 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours
40 to 49	750 mg every 18 hours	750 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours

50 to 59	750 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours
60 to 69	750 mg every 12 hours	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours
70 to 79	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
80 to 89	750 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
90 to 99	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
≥100 and <60 years old [¶]	750 mg every 8 hours	750 mg every 8 hours	1000 mg every 8 hours	1250 mg every 8 hours	1250 mg every 8 hours	1250 mg every 8 hours
Nonsevere and superficial infection:[§] Target trough 10 to 15 mcg/mL						
<10 (not receiving hemodialysi s) [°]	Repeat dose when spot (random) serum concentration ≤15 mcg/mL					
10 to 19 (not receiving hemodialysi s) [°]	1000 mg every 72 hours	1250 mg every 72 hours	1250 mg every 72 hours	1500 mg every 72 hours	1500 mg every 72 hours	1750 mg every 72 hours
20 to 29	1000 mg every 48 hours	1000 mg every 48 hours	1250 mg every 48 hours	1500 mg every 48 hours	1500 mg every 48 hours	1750 mg every 48 hours
30 to 39	1000 mg every 36 hours	1000 mg every 36 hours	1250 mg every 36 hours	1500 mg every 36 hours	1500 mg every 36 hours	1750 mg every 36 hours

40 to 49	1000 mg every 24 hours	1000 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours
50 to 59	1000 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1250 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours	1500 mg every 24 hours	1750 mg every 24 hours
60 to 69	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1750 mg every 18 hours
70 to 79	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1500 mg every 18 hours	1750 mg every 18 hours
80 to 89	1000 mg every 18 hours	1250 mg every 18 hours	1250 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
90 to 99	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours
≥100 and <60 years old [¶]	1000 mg every 12 hours	1000 mg every 12 hours	1250 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours	1500 mg every 12 hours

8.2. PRILOGA II: Ocena presoje etičnosti predloga raziskave na Komisiji za medicinsko etiko Republike Slovenije



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

Štefanova ulica 5, 1000 Ljubljana

T: 01 478 60 01

F: 01 478 60

58 E:

gp.mz@gov.si

www.mz.gov.si

Izr. prof. dr. Tomaž Vovk, mag. farm.
Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko
Fakulteta za farmacijo
Univerza v Ljubljani
Aškerčeva 7
1000 Ljubljana

Številka: 0120-223/2016-3
KME 118/04/16
Datum: 6. junij 2016
Zadeva: Ocena etičnosti predloga raziskave

Spoštovani gospod prof. dr. Vovk,

Komisiji za medicinsko etiko (KME) ste z datumom 6. 4. 2016¹ poslali v oceno etične sprejemljivosti predlog raziskave z naslovom "*Pregled uporabe vankomicina na Onkološkem inštitutu Ljubljana.*"

Šlo je za predlog retrospektivne raziskave. Pridobljeni podatki bodo uporabljeni pri pripravi magistrske naloge študentke enovitega magistrskega študija farmacije, ki ji boste mentor vi, izr. prof. dr. Tomaž Vovk, mag. farm., somentor pa Samo Rožman, mag. farm.

KME je na nadaljevanju aprilske seje 5. maja 2016 ocenila, da je predlog raziskave etično sprejemljiv, in vam s tem izdaja svoje soglasje za njeno izvedbo. Seznam članov, ki so odločali o vlogi, je na voljo na spletni strani KME.

Lepo pozdravljam,

Pripravil: Tone Žakelj

Dr. Božidar Voljč, dr. med.,
predsednik KME

¹ KME je vlogo prejela 12. 4. 2016.

8.3. PRILOGA III: Ocena presoje etičnosti predloga raziskave na Komisiji za medicinsko etiko Onkološkega inštituta Ljubljana



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Enota za raziskovalno in izobraževalno dejavnost

7/13/2016/1

Komisija za etiko in strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav (KESOPKR)

ERID-KESOPKR/86

Spoštovani
asist. Samo Rožman, mag.
farm., spec.



Komisija za etiko in strokovno oceno protokolov kliničnih raziskav je na svoji 5. seji v letu 2016, dne 21.4.2016, obravnavala raziskavo z naslovom **“Pregled uporabe vankomicina na Onkološkem inštitutu Ljubljana”**.

Komisija meni, da je protokol primeren za klinično uporabo na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Prof. dr. Janja Ocirk, dr. med.
Predsednica KESOPKR



Tel: 01 587 9641

Zaloška cesta 2
1000 Ljubljana