

Optimizacija režima odmerjanja vankomicina v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor

Optimizing vancomycin dosage regimen at the University Medical Center Maribor

Maja Cvikel,¹ Polonca Drofenik,¹ Aleš Mrhar,² Nina Gorišek Miksič,¹ Maksimiljan Gorenjak¹

¹ Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

² Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Maja Cvikel, mag. farm., Univerzitetni klinični center Maribor – Centralna lekarna, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor. tel.: 02/321 22 83

Ključne besede:

terapevtsko spremljanje koncentracij, rezervni antibiotiki, individualno odmerjanje, farmakokinetični program, nefrotoksičnost

Key words:

therapeutic drug monitoring, antibiotic of last resort, individual dosing, pharmacokinetic program, nephrotoxicity

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011; 80: 909–16

Prispelo: 14. apr. 2011, Sprejeto: 18. okt. 2011

Izvleček

Izhodišča: Vankomicin je glikopeptidni antibiotik, ki ga uporabljamo pri zdravljenju hudih okužb s po Gramu pozitivnimi bakterijami. Z namenom zmanjšanja tveganja za pojav odpornosti in toksičnih neželenih učinkov ter za povečanje klinične učinkovitosti spremljamo minimalno koncentracijo vankomicina v serumu, ki naj znaša med 10–20 mg/l (oz. 15–20 mg/l za zapletene okužbe).

Materiali in metode: Septembra 2010 smo v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Maribor sprejeli nov način spremljanja zdravljenja z vankomicinom, osebje pa si lahko pri prilagajanju režima odmerjanja pomaga s farmakokinetičnim programom KINETIDEX®. Uporabnost programa smo želeli opredeliti na populaciji 28 bolnikov. Po predpisu začetnega režima odmerjanja in določeni minimalni koncentraciji C_{min} smo, kadar je bilo potrebno, s pomočjo programa KINETIDEX® predlagali individualni odmerni režim vankomicina, da bi dosegli terapevtsko območje.

Rezultati: Najpogosteje je bil predpisan začetni režim 1 g/12 ur (23 bolnikov od 28). 9 bolnikov je imelo pred zdravljenjem z vankomicinom poslabšano delovanje ledvic, a je bil začetni odmerni režim ustrezno prilagojen le pri 4 bolnikih. Pri 9 bolnikih je bila prva določitev vrednosti C_{min} opravljena prehitro, ko stacionarno stanje še ni nastopilo. Od 28 bolnikov jih je 20 potrebovalo prilagoditev začetnega režima odmerjanja, in sicer 11 zvišanje in 9 bolnikov znižanje dnevnega odmerka. V opravljeni raziskavi je 23 bolnikov od 28 doseglo želeno območje C_{min} . KINETIDEX® je v 14/15 primerov napovedal odmerni režim, ki se je odražal v želenih vrednostih C_{min} . Pri enem bolniku je prišlo do akutne ledvične odpovedi.

Zaključki: Ugotovili smo, da je potrebno začetni režim odmerjanja vankomicina prilagoditi trenutnemu ledvičnemu delovanju, kar pa v klinični praksi ne upoštevamo vedno. Tri četrtine bolnikov potrebujejo prilagoditev začetnega režima. Pri spreminjanju režima odmerjanja vankomicina si lahko klinični farmacevt pomaga s farmakokinetičnimi programi – med njimi je uporaben tudi KINETIDEX®. Za učinkovito prilagajanje odmerkov vankomicina je ključnega pomena pravilna določitev minimalne koncentracije C_{min} , ki jo moramo opredeliti pred dajanjem naslednjega odmerka v stacionarnem stanju.

Abstract

Background: Vancomycin is a glycopeptide antibiotic used in the treatment of severe infections caused by Gram-positive bacteria. To lower the risk of antibiotic resistance, minimize toxic drug effects and to improve clinical effectiveness, it is recommended to monitor trough levels of vancomycin, with the desired range between 10–20 mg/l (15–20 mg/l for complicated infections).

Materials and methods: In the University Medical Center Maribor a new method for monitoring of vancomycin treatment has been accepted. Medical staff can adjust vancomycin dosage regimen using the pharmacokinetic program KINETIDEX®. The aim of this study was to evaluate the usability of this program on a population of 28 patients treated with vancomycin in our hospital. After administration of the initial dosage regimen and measuring vancomycin trough level we – when necessary – suggested a new dosage regimen using KINETIDEX®.

Results: The most common initial dosage regimen (23 out of 28 patients) was 1g/12h. Nine patients had an impaired renal function before vancomycin treatment, but only 4 of them received an adjusted initial dosage. In 9 patients a

serum sample for determining trough concentration was obtained too early, when steady-state conditions had not been reached yet. Twenty out of 28 patients required adjustment of the initial vancomycin dosage regimen – 11 of them needed an increased daily dosage and 9 of them a lower daily dosage. In our research 23 patients out of 28 achieved the desired trough concentrations. In 14 out of 15 patients KINETIDEX® was able to predict a dosage regimen that resulted in the desired trough levels. One patient developed acute kidney failure after initiating vancomycin therapy.

Conclusions: Initial dosage regimen of vancomycin should be adjusted based on creatinine clearance – in clinical practice this is not always the case. Three-thirds of patients need modification of the initial vancomycin regimen. Clinical pharmacist can adjust dosage by using pharmacokinetic program KINETIDEX®. For effective dose adjustment of vancomycin, a serum sample should be obtained at appropriate time – just before the application of the next dose at steady-state conditions.

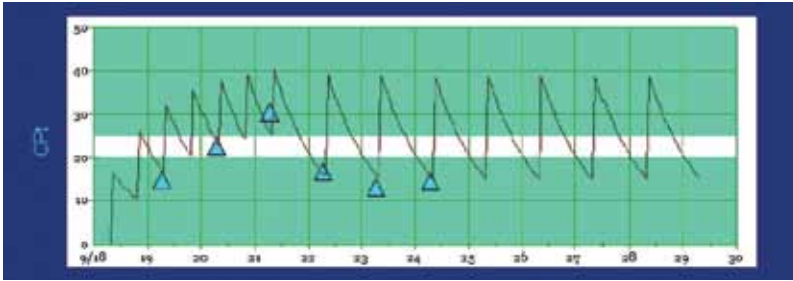
Uvod

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik, ki deluje na številne po Gramu pozitivne bakterije, in sicer tako, da zavira sintezo bakterijske celične stene. V Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Maribor je uvrščen v skupino rezervnih antibiotikov, in ga uporabljamo le za zdravljenje hudih okužb s po Gramu pozitivnimi bakterijami, ki so odporne proti betalaktamskim antibiotikom, za zdravljenje hudih okužb s po Gramu pozitivnimi bakterijami pri bolnikih s hudo alergijo na betalaktamske antibiotike, za preprečevanje endokarditisa pri bolnikih, alergičnih na penicilin, in v nekaterih primerih kot perioperativno kirurško zaščito. Najpogosteje ga uporabljamo za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo proti met icilinu odporni stafilokoki ter odporni sevi enterokokov. V svetu in pri nas se soočamo s problemom pojava odpornih bakterij in hkrati – zaradi počasnega razvoja novih učinkovin – z vedno bolj omejenimi možnostmi antibiotičnega zdravljenja. Kljub temu da je delež proti vankomicinu odpornih enterokokov v večini evropskih držav nizek, predstavljajo ti sevi resen problem v bolnišničnem okolju. Smiselna raba antibiotikov in njihovo optimalno odmerjanje sta pomembna dejavnika za zmanjšanje pojava odpornih sevov.^{1,2}

Vankomicin se ne absorbira iz prebavil, zato ga moramo za zdravljenje sistemskih okužb vnašati intravensko.³ Na plazemske beljakovine se veže 55 odstotkov vankomicina, volumen porazdelitve pa je zelo različen in znaša med 0,4 in 1,0 l/kg telesne mase.^{2,3} V organizmu se ne metabolizira, več kot 90 % se ga v nespremenjeni obliki izloča

skozi ledvice s procesom glomerulne filtracije. Razpolovni čas izločanja vankomicina je torej povezan z delovanjem ledvic, zato je za predpisovanje in prilagajanje režima odmerjanja nujno spremljati ledvično funkcijo.^{3,4}

Koncentracije vankomicina v serumu so povezane z učinkovitostjo in varnostjo zdravljenja. V preteklosti so spremljali tako maksimalne kot minimalna koncentracije (C_{max} in C_{min}), po zadnjih priporočilih pa zadošča le določanje C_{min} .² Ker je vankomicin časovno odvisni antibiotik, je njegova učinkovitost vsaj teoretično bolj povezana z minimalno koncentracijo vankomicina kot z najvišjo koncentracijo, saj so časovno odvisni antibiotiki najbolj učinkoviti, ko je njihova minimalna koncentracija vsaj 3- do 5-krat višja od minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) bakterije. MIK za vankomicin za občutljive, po Gramu pozitivne bakterije običajno znaša med 0,5–2 mg/l.^{2,5,6} Danes so priporočene minimalne koncentracije vankomicina v serumu bolnika med 10–20 mg/l. Da bi povečali prehajanje vankomicina na mesto okužbe in tako izboljšali klinični izid zdravljenja, se za zdravljenje bolj zapletenih okužb (osteomielitis, endokarditis, meningitis, sepsa, bolnišnična pljučnica, povzročena z bakterijo *Staphylococcus aureus*) priporočajo višje vrednosti, tj. med 15–20 mg/l.^{2,5,7,8} Vzorec krvi za določitev minimalne koncentracije moramo odvzeti pred dajanjem odmerka v stacionarnem stanju; po dajanju začetnega režima odmerjanja vankomicina stacionarno stanje za večino bolnikov nastopi pred dajanjem 4. ali 5. odmerka.²



Slika 1: Primer grafičnega prikaza farmakokinetike vankomicina. Os x predstavlja čas (dnevi, razvrščeni po datumu), os y pa koncentracije vankomicina v mg/l. Bela črta: območje gibanja povprečnih koncentracij vankomicina v stacionarnem stanju. Modri trikotniki: dejanske določene koncentracije vankomicina.

Minimalno koncentracijo vankomicina spremljamo zaradi:

1. preprečevanja pojava odpornosti bakterij proti vankomicinu – ugotovili so, da se poveča pojavnost sevov bakterije *Staphylococcus aureus*, ki so odporni proti vankomicinu, ko je koncentracija vankomicina v serumu nižja od 10 mg/l. Zato priporočajo, da čim prej dosežemo C_{min} , ki je višja od 10 mg/l in jo med zdravljenjem vzdržujemo;²
2. spremljanja klinične učinkovitosti – najprimernejši indeks učinkovitosti za vankomicin je AUC_{24}/MIK (površina pod plazemsko krivuljo v 24 urah/minimalna inhibitorna koncentracija) > 400 $\mu\text{gh}/\text{ml}$.^{2,5-7} V kliničnem okolju bolniku lažje določimo minimalno koncentracijo vankomicina v serumu v primerjavi z individualnim izračunom AUC_{24} , C_{min} pa je okvirni kazalec tudi za AUC_{24} . Tako naj bi večina bolnikov, ki dosežejo terapevtsko območje za C_{min} med 15–20 mg/l, dosegli tudi $AUC_{24}/MIK > 400 \mu\text{gh}/\text{ml}$, s tem pa primerno klinično učinkovitost;²
3. spremljanja varnosti zdravljenja – nefrotoksičnost se pojavlja pri 5–7 % bolnikov, v raziskavah pa so uspeli okvaro ledvic povezati predvsem z minimalno koncentracijo vankomicina v serumu. Splošno sprejete meje za C_{min} , nad katero je vankomicin nefrotoksičen, ni, saj so v različnih raziskavah prišli do različnih zaključkov.² Po nekaterih raziskavah naj bi bil pojav okvare ledvic zaradi zdravljenja z vankomicinom večji, če je C_{min} večja od 15 mg/l.⁴ Nefrotoksičnost se lahko pojavi tudi, če so koncentracije vankomicina v terapevtskem območju (zlasti pri bolnikih z večjim tveganjem za razvoj odpovedi ledvic: predhodna ledvična okvara, dehidriranost, sepsa, septični šok, krvavitev, hkrati vnesene

potencialno nefrotoksične učinkovine ali diagnostična sredstva ipd.).⁹ Večina študij opozarja, da je pojavnost nefrotoksičnosti kar 3- do 4-krat večja, če bolnik ob vankomicinu sočasno prejema tudi aminoglikozid.^{2,10,11} Nevarnost pojava nefrotoksičnosti pri tarčnih vrednostih C_{min} med 15 in 20 mg/l naj bi naraščala premo sorazmerno s trajanjem zdravljenja.⁵ Nefrotoksičnost vankomicina je običajno reverzibilna.^{4,5}

Pri zdravljenju z vankomicinom se lahko pojavlja tudi ototoksičnost (1–9 odstotkov).² Ta naj bi bila bolj povezana z maksimalno koncentracijo vankomicina (C_{max}) in ne z minimalno koncentracijo. Pojavnost naj bi se povečala, kadar med zdravljenjem dosežemo koncentracije vankomicina, ki so večje od 80 mg/l. Vendar ob minimalni serumski koncentraciji, če ciljamo na območje C_{min} med 10 in 20 mg/l, tako visokih vrednosti C_{max} ne dosežemo.⁶

Najpogostejši neželeni učinek zdravljenja z vankomicinom ni povezan s koncentracijo v serumu, pač pa s hitrostjo vnosa vankomicina v organizem. Lahko se pojavi t. i. sindrom rdečega možja. Tovrstne neželenne učinke zmanjšamo, če vankomicin počasi vnašamo v obliki intravenske infuzije – kadar je enkratni odmerek nižji od 1 g, naj infuzija traja vsaj 1 uro.¹² Če enkratni odmerek preseže 1 g, naj se čas trajanja infuzije podaljša na vsaj 1,5–2 uri.²

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

Po priporočilih IDSA iz leta 2006 je zaželeno, da vsaka bolnišnica izdela svoj program nadzora nad protimikrobnimi učinkovinami, na tak način pa optimizira klinični izid zdravljenja s tovrstnimi zdravili ter zniža pojav toksičnosti, selekcijo patogenih mikroorganizmov in pojav odpornosti. V tem programu ima ob specialistu infektologije pomembno vlogo tudi klinični farmacevt.¹³

Septembra 2010 smo v UKC Maribor sprejeli nov način spremljanja zdravljenja z vankomicinom, ki vključuje sodelovanje

Tabela 1: Predpisan začetni režim odmerjanja vankomicina in bolnikovo delovanje ledvic pred zdravljenjem z vankomicinom.

| Začetni režim | Št. | Ledvična funkcija |
|---------------|-----|-------------------|
| 1000 mg/12 h | 18 | normalna |
| | 5 | poslabšana |
| 500 mg/12 h | 2 | poslabšana |
| 1000 mg/24 h | 2 | poslabšana |
| 500 mg/8 h | 1 | normalna |

lečечеge zdravnika, infektologa, kliničnega farmacevta, medicinske sestre ter laboratorija. Klinični farmacevt si lahko pri svetovanju o odmernem režimu vankomicina pomaga s farmakokinetičnim računalniškim programom KINETIDEX®. Želeli smo ovrednotiti uporabnost programa KINETIDEX® na populaciji bolnikov, ki se zdravijo z vankomicinom v UKC Maribor, in v ta namen izvedli prospektivno raziskavo, v katero smo vključili 28 bolnikov, ki so se jeseni 2010 zdravili z vankomicinom.

Materiali in metode

Materiali

KINETIDEX® je farmakokinetični računalniški program, ki lahko zaposlenim v UKC Maribor pomaga pri odmerjanju učinkovin z majhnim terapevtskim indeksom, med katerimi je tudi vankomicin. Program predpostavlja enoprostorni farmakokinetični model, za izračun farmakokinetike vankomicina pa uporablja enačbe enoprostornega modela za intravensko infuzijo.¹⁴ Splošno sprejetih populacijskih parametrov za vankomicin ni.¹⁵ Eno izmed metod za določanje odmernega režima vankomicina so leta 2006 razvili tudi v Sloveniji, in sicer v Splošni bolnišnici Jesenice.¹⁶ KINETIDEX® za izračun populacijske farmakokinetike za vankomicin uporablja t. i. Matzkejevo metodo.¹⁴ Matzke je povezal očistek vankomicina in njegovega konstantega izločanja z očistkom kreatinina – povezavo predstavljata naslednji enačbi:¹⁷

$$Kel (1/h) = 0,00083 * CL kreat (ml/min) + 0,0044$$

$$CL vanco (ml/min) = 0,689 * CL kreat (ml/min) + 3,66$$

KINETIDEX® vsebuje tudi funkcijo »curve-fitting«, ki se je poslužujemo v primeru, ko želimo na podlagi trenutnega režima odmerjanja, ki ga bolnik prejema, in določene vrednosti C_{min} prilagoditi odmerni režim vankomicina. Gre za statistično funkcijo, ki uporablja metode nelinearne regresije in vključuje komponente Bayesianovega teorema.¹⁴ Program na podlagi demografskih podatkov o bolniku in na podlagi režima odmerjanja vankomicina s pomočjo populacijskih farmakokinetičnih parametrov oceni predvidene serumske koncentracije vankomicina. Ocenjene vrednosti nato primerja z dejansko določenimi in na tak način za bolnika izračuna individualne farmakokinetične parametre.⁴

Podatki bolnikov, ki smo jih potrebovali, so bili: spol, starost, telesna masa, telesna višina, koncentracije serumskega kreatinina, datum in ura začetka zdravljenja z vankomicinom, natančen režim odmerjanja (z vsemi spremembami), serumske koncentracije vankomicina.

Metode

Začetni režim odmerjanja so določili infektologi oziroma zdravniki v enotah intenzivne medicine. Klinični farmacevt je v računalniški program KINETIDEX® vnesel bolnikove demografske podatke in dejanske določene vrednosti C_{min} , prav tako je spremljal koncentracijo serumskega kreatinina in tako nadzoroval ledvično funkcijo. Če bolnik z začetnim režimom odmerjanja vankomicina ni dosegel zelene ravni C_{min} , je v programu uporabil funkcijo »curve-fitting«, ki je na podlagi primerjave med ocenjeno vrednostjo C_{min} in dejansko vrednostjo C_{min} prilagodila populacijske parametre vankomicina specifičnemu bolniku. Program je na podlagi bolnikovih specifičnih parametrov nato predlagal nov režim odmerjanja, da bi dosegli vrednost C_{min} med 10 in 20 oz. 15 in 20 mg/l. Klinični farmacevt je lečечеge zdravnika pisno obvestil o priporočeni spremembi v odmerjanju in dopis dopolnil z grafično predstavitevijo farmakokinetike (primer grafične predstavitve prikazujemo

Tabela 2: Ledvična funkcija pred zdravljenjem z vankomicinom in med njim.

| Pred zdravljenjem | Št. | Med zdravljenjem | Št. |
|-------------------|-----|-------------------------|-----|
| normalna | 19 | brez poslabšanja | 18 |
| | | akutna ledvična odpoved | 1 |
| poslabšana | 9 | brez poslabšanja | 5 |
| | | izboljšanje | 4 |

na Sliki 1); spremljal je vse določitve vrednosti C_{min} in serumske koncentracije kreatinina za bolnika, vse dokler zdravljenja z vankomicinom ni zaključil.

Rezultati

Od 28 bolnikov, vključenih v raziskavo, jih je bilo 17 moškega in 11 ženskega spola. Povprečna starost je znašala $63,3 \pm 16,1$ leta, povprečno trajanje zdravljenja z vankomicinom je bilo $15,8 \pm 8,3$ dne. Od 28 bolnikov se jih je največ (dvanajst) zdravilo v enotah intenzivne terapije. 16 bolnikov je prejelo usmerjeno zdravljenje z vankomicinom, pri teh bolnikih je bila najpogostejša indikacija za zdravljenje z vankomicinom sepsa; najpogostejši povzročitelj sepse so bili koagulazno negativni stafilokoki. 12 bolnikov je vankomicin prejelo izkustveno, večina v enotah intenzivne terapije.

Začetni režim odmerjanja

Podatke o začetnem režimu odmerjanja in bolnikovem delovanju ledvic pred zdravljenjem z vankomicinom predstavljamo v Tabeli 1.

Zanimalo nas je, kolikokrat je bila prva določitev minimalne koncentracije vankomicina po začetnem odmernem režimu določena po protokolu – ko je v organizmu že vzpostavljeno stacionarno stanje (tik pred 4. ali 5. odmerkom). Pri 19 bolnikih je bila prva vrednost C_{min} določena pravilno, pri 9 bolnikih pa je bil odvzem krvi predpisan prehitro, ko C_{min} še ni bila v stacionarnem stanju.

Delovanje ledvic

Podatke o delovanju ledvic pred zdravljenjem z vankomicinom in med njim predstavljamo v Tabeli 2.

Pet bolnikov je ob vankomicinu hkrati prejelo tudi aminoglikozid.

Prilagajanje odmerjanja

Podatki o prilagajanju odmerjanja vankomicina so predstavljeni na Sliki 2.

Uspešnost prilagajanja odmerjanja

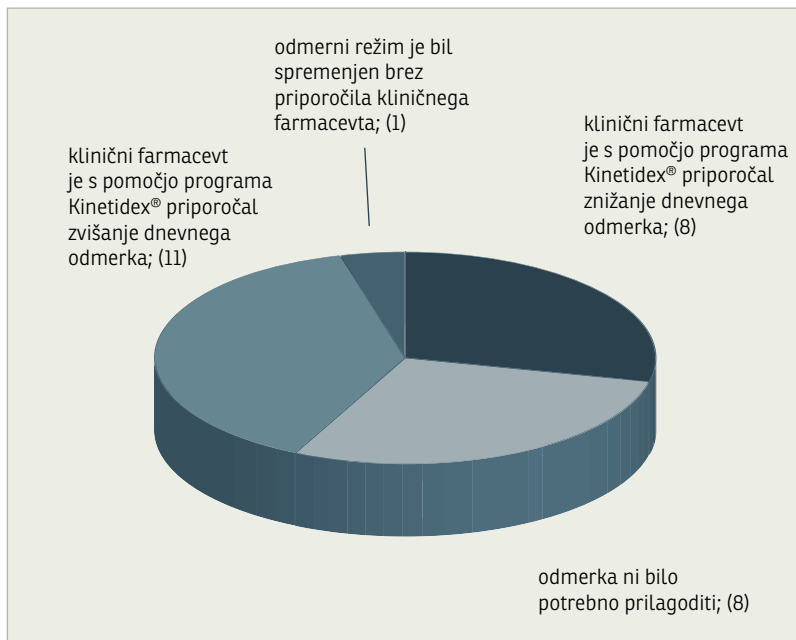
Priporočila kliničnega farmacevta so v celoti upoštevali v 11 primerih, pri nekaterih je bilo opaziti le nekolikšno zakasnitev pri predpisu novega režima odmerjanja. Pri 6 bolnikih so zdravniki priporočila sicer upoštevali v smislu celokupnega dnevnega odmerka, ne pa tudi pri posameznem odmernem režimu. Pri 2 primerih priporočil niso upoštevali.

Od 28 bolnikov jih je 23 med zdravljenjem z vankomicinom doseglo terapevtsko območje, 3 bolniki pa terapevtske ravni niso dosegli. Pri 2 bolnikih podatka o C_{min} po prilagoditvi režima odmerjanja nimamo, ker sta zdravljenje zaključila že pred novo določitvijo C_{min} . Podatki o uspešnosti prilagajanja odmerjanja podrobneje predstavljamo v Tabeli 3.

Razpravljanje

Začetni režim odmerjanja

Zdravniki so 23 bolnikom od 28 predpisali začetni režim odmerjanja 1000 mg/12 ur, od tega jih je imelo 18 bolnikov ob pričetku zdravljenja z vankomicinom normalno ledvično delovanje, 4 bolniki so imeli akutno ledvično popuščanje, eden izmed njih pa celo končno odpoved ledvic s predpisanim nadomestnim hemodializnim zdravljenjem. Vseh 5 bolnikov, ki so kljub slabši ledvični funkciji prejeli začetni odmerek za bolnike z



Slika 2: Prilagajanje odmerjanja vankomicina.

normalnim delovanjem ledvic, je imelo prvo vrednost C_{min} v stacionarnem stanju previsoko, zato so potrebovali znižanje dnevnega odmerka vankomicina. V prihodnje bi se povišanim C_{min} pri teh bolnikih lahko izognili, morali pa bi ob predpisu začetnega režima odmerjanja upoštevati trenutno ledvično delovanje.

Od 9 bolnikov, ki so imeli ledvično funkcijo poslabšano že pred zdravljenjem z vankomicinom, je bil začetni režim odmerjanja prilagojen le pri štirih bolnikih.

Pri 9 bolnikih od 28 so prvo določitev ravni vankomicina opravili prehitro, ko v organizmu še ni bilo vzpostavljeno stacionarno stanje. Pri takšnem rezultatu obstaja nevarnost napačnega tolmačenja rezultata določitve, zato je pomembno, da poznamo farmakokinetične lastnosti učinkovine oz. da vzorec krvi za določitev C_{min} vankomicina odvzamemo, ko je stacionarno stanje že vzpostavljeno.

Delovanje ledvic

Od 19 bolnikov, ki so imeli pred pričetkom zdravljenja z vankomicinom normalno ledvično funkcijo, se med zdravljenjem pri 18 bolnikih ni poslabšala, v enem primeru pa se je med zdravljenjem z vankomicinom razvila akutna ledvična odpoved. Ta bolnik je hkrati prejemal tudi aminoglikozid, zato je bila vzrok akutnega ledvičnega popuščanja

nja najverjetneje kombinacija obeh antibiotikov. Po ukinitvi aminoglikozidnega antibiotika in vankomicina se je ledvična funkcija v 14 dneh normalizirala.

Izmed 9 bolnikov, ki so zdravljenje z vankomicinom začeli s poslabšanim ledvičnim delovanjem, se je 4 med zdravljenjem ledvična funkcija izboljšala.

Prilagajanje odmerjanja

Izmed 28 bolnikov le 8 bolnikov ni potrebovalo prilagoditve odmernega režima vankomicina, pri kar 20 bolnikih pa je bila prilagoditev začetnega režima potrebna. Pri enem primeru odmerjanje ni potekalo v skladu z novim načinom spremljanja zdravljenja z vankomicinom, zato klinični farmacevt s priporočilom iz programa KINETIDEX® pri spremljanju zdravljenja ni sodeloval. Pri 19 bolnikih je klinični farmacevt s pomočjo uporabe programa KINETIDEX® na oddelek poslal priporočila za spremembo odmerjanja; pri 8 bolnikih je predlagal znižanje dnevnega odmerka, pri 11 pa njegovo povišanje.

Uspešnost prilagajanja odmerjanja

Opazili smo, da zdravniki pogosto raje predpišejo nižji odmerek, ki ga dajemo pogosteje, zato so nekatera priporočila upoštevali v smislu celokupnega dnevnega odmerka, ne pa tudi v samem odmernem režimu.

V raziskavi je 23 bolnikov od 28 doseglo želene vrednosti vankomicina v serumu, 3 bolniki od 28 želene ravni niso dosegli. Izmed teh 3 bolnikov pri 2 priporočil niso upoštevali, v enem primeru pa zdravljenje z vankomicinom kljub spremembi odmernega režima s pomočjo programa KINETIDEX® ni bilo dobro vodeno (bolnik je med zdravljenjem z vankomicinom razvil hudo ledvično odpoved).

Od bolnikov, kjer smo s pomočjo programa KINETIDEX® predlagali spremenjen režim odmerjanja – zdravniki so priporočilo upoštevali, na voljo pa je bila vsaj še ena določitev vrednosti C_{min} po prilagoditvi režima odmerjanja (takšnih primerov je bilo 15) – smo pri 14 dosegli terapevtske koncentracije vankomicina. Povzamemo lahko, da je KINETIDEX® uspešno napovedal režim

Tabela 3: Uspešnost prilaganja odmerjanja vankomicina glede na doseganje terapevtskega območja.

| Željeno območje | Št. | Opombe | |
|-----------------|-----|--|----|
| Doseženo | 23 | Prilaganje odmerjanja ni bilo potrebno | 8 |
| | | Odmerni režim je bil spremenjen brez priporočila kliničnega farmacevta | 1 |
| | | Pri prilaganju odmerjanja sodeluje klinični farmacevt s pomočjo uporabe programa Kinetidex® | 14 |
| Ni doseženo | 3 | Priporočila kliničnega farmacevta niso bila upoštevana | 2 |
| | | Kljub upoštevanju priporočil s pomočjo uporabe programa Kinetidex® terapevtsko območje ni doseženo | 1 |
| Nimamo podatka | 2 | Bolnika sta zdravljenje končala pred določitvijo C_{min} po prilagoditvi odmerka | |

odmerjanja, ki je vodil do terapevtskih ravni vankomicina v serumu. Izjemno dobro je opisal farmakokinetiko vankomicina v primerih, ko je bila ledvična funkcija pri bolniku stalna v celotnem poteku zdravljenja z vankomicinom. Program lahko koristno uporabljamo tudi v primeru, ko se med zdravljenjem pri bolniku spremeni ledvična funkcija in je potrebno odmerek primerno prilagoditi. Težave smo imeli le pri bolniku, pri katerem je prišlo do hude akutne ledvične odpovedi. Menimo, da je v primerih hudega poslabšanja ledvične funkcije nujen individualen pristop pri odmerjanju vankomicina, pogosto pa mora lečeči zdravnik oceniti nujnost zdravljenja z vankomicinom in razmisliti o možnih alternativnih načinih zdravljenja (npr. z daptomicinom).

Zaključek

Farmakokinetika vankomicina se med posameznimi bolniki zelo razlikuje, lahko pa se pri bolniku spreminja tudi med zdravljenjem, saj na farmakokinetiko vankomicina vpliva več parametrov (ledvična funkcija, edemi, ascites, hidriranost bolnika ipd.).

Ugotovili smo, da moramo začetni režim odmerjanja vankomicina nujno prilagoditi trenutnemu ledvičnemu delovanju, kar pa v klinični praksi ne upoštevamo vedno. V naši raziskavi je imelo pred pričetkom zdravljenja 9 bolnikov okvarjeno ledvično funkcijo, vendar je bil izhodiščni odmerek vankomicina ustrezno prilagojen le pri 4 bolnikih. S prilagoditvijo začetnega odmerka se lahko izognemo močno povišanim koncentracijam vankomicina v serumu in znižamo tveganje za pojav toksičnosti.

V opravljeni raziskavi vidimo, da odmernega režima ni bilo potrebno prilagoditi le pri 8 bolnikih od 28, medtem ko je bila kar pri treh četrtinah bolnikov potrebna prilagoditev začetnega režima. Pri spreminjanju odmernega režima vankomicina ima pomembno vlogo tudi klinični farmacevt, ki si lahko pomaga s farmakokinetičnimi programi – med njimi je uporaben tudi KINETIDEX®.

Za učinkovito in pravilno prilaganje odmerkov vankomicina je ključnega pomena pravilna določitev vrednosti C_{min} . Pomembno je zagotoviti, da vzorec krvi za določanje koncentracije C_{min} odvezamo ob pravem času, torej 30 min pred (ali tik pred) dajanjem novega odmerka v stacionarnem stanju. Pomemben člen pri pravilnem postopku odmerjanja vankomicina so tudi medicinske sestre, ki jih moramo poučiti o pomembnosti in načinu pravilnega odvzema krvi ter dajanja vankomicina.

S sodelovanjem zdravnikov, kliničnih farmacevtov, medicinskih sester in Oddelka za laboratorijsko diagnostiko smo optimizirali odmerjanje vankomicina v UKC Maribor in na tak način pokazali pomembnost sodelovanja strokovnjakov različnih medicinskih vej za dobrobit bolnika. S pomočjo raziskave smo izdelali tudi splošni operativni postopek (SOP) spremljanja zdravljenja z vankomicinom, ki predpostavlja sodelovanje vsega medicinskega osebja.

Literatura

1. Werner G, Cogue TM, Hammerum AM, Hope R, Hryniewicz W, Johnson A, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Euro Surveill.* 2008; 13: 19046.
2. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer J, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 82–98.
3. Winter ME. *Basic Clinical Pharmacokinetics* 4th ed. San Francisco: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 451–76.
4. Bauer LA. *Applied clinical pharmacokinetics*. Washington: McGraw-Hill; 2001. p. 181–261.
5. 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.
6. DeRyke CA, Alexander DP. Optimizing Vancomycin Dosing Through Pharmacodynamic Assessment Targeting Area Under the Concentration-Time Curve/Minimum Inhibitory Concentration. *Hosp Pharm* 2009; 44: 751–65.
7. Malloy KM, Davis GA. Summary of ASHP/IDSA/SIDP Vancomycin Monitoring Recommendations: A Focus on Osteomyelitis. *Orthopedics* 2009; 32: 499.
8. Petrosillo N, Drapeau CM, Agrafiotis M, Falagas ME. Some current issues in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of antimicrobials in intensive care. *Minerva Anestesiol* 2010; 76: 509–24.
9. Cantú TG, Yamanaka-Yuen NA, Lietman PS. Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 533–43.
10. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 679–87.
11. Goetz MB, Sayers J. Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 325–34.
12. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Edicin® (vankomicin). Dosegljivo na: <http://www.zdravila.net>.
13. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159–77.
14. Navodila za uporabo računalniškega programa KINETIDEX®. Dosegljivo na: www.micromedex.com/support/documentation/KINETIDEXGettingStarted.pdf.
15. Lee E, Winter ME, Boro MS. Comparing two predictive methods for determining serum vancomycin concentrations at a Veterans Affairs medical center. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 1872–5.
16. Mavsar-Najdenov B, Koder B, Grabnar I, Mrhar A. Analiza učinkovitosti in varnosti zdravljenja z vankomicinom. *Zdrav Vestn* 2007; 76: 695–700.
17. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 433–7.