

Terapeutické monitorování vankomycinu v klinické praxi

Hana Suchánková, Martina Macháčová, Tereza Herodesová

Ústav farmakologie FN Olomouc

Úvod a cíl: Při terapii vankomycinem je rutinní terapeutické monitorování hladin (TDM) doporučováno jako metoda optimalizace dávkování. Podle nových doporučení pro TDM vankomycinu je dostačující měřit pouze údolní koncentrace, přičemž tato doporučení uvádí pro řadu indikací vyšší cílová rozmezí. Cílem naší studie bylo zhodnotit frekvenci TDM vankomycinu ve Fakultní nemocnici Olomouc a dále zhodnotit, jaký vliv by nová doporučení mohla mít na dávkovací strategie.

Metodika: Byla provedena retrospektivní analýza všech hladin vankomycinu změřených během dvouletého období. Hemodialyzovaní pacienti byli vyloučeni. Hladiny byly zhodnoceny podle starších a nových doporučení a následně také s využitím farmakokinetického modelování.

Výsledky: Ve studii bylo zhodnoceno celkem 468 hladin, což představovalo 260 jednotlivých měření vankomycinu provedených u 131 pacientů. Nejčastější indikací pro vankomycin byla sepse (49,6 % pacientů). Méně citlivé etiologické agens s hodnotou MIC > 1 mg/l bylo identifikováno u 18,5 % pacientů. Konzultace klinického farmakologa se zkušenostmi s TDM byla vyžádána u 18,1 % měření. Podle nových doporučení by bylo aktuální dávkování vyhodnoceno jako příliš nízké u 38,5 % měření a jako příliš vysoké u 39,2 % měření. Podle farmakokinetické predikce by bylo doporučeno navýšit dávkování u 28,1 % měření a naopak snížit u 36,9 % měření.

Závěr: Úprava dávkování může být neadekvátní, pokud je prováděna pouze na základě údolních koncentrací bez farmakokinetické analýzy, obzvláště pokud jsou hladiny interpretovány osobou s nedostatečnou zkušeností v oblasti TDM.

Klíčová slova: farmakokinetika, farmakodynamika, vankomycin, dávkování, údolní.

Therapeutic monitoring of vancomycin in clinical practice

Introduction and objective: Routine therapeutic drug monitoring (TDM) of vancomycin is recommended in clinical practice in order to optimize dosing and drug exposure. Recent guidelines on vancomycin TDM recommend monitoring of only trough concentrations with rather higher target ranges for dosage adjustment. The aim of the study was to evaluate the practice of vancomycin TDM in University Hospital in Olomouc and to assess the potential influence of new recommendations on dosing strategies.

Methods: A retrospective analysis of vancomycin plasma levels determined during a two-year period was performed. Values with uncertain sample timing and patients on haemodialysis were excluded. The values were assessed according to the older and the new guidelines. Consecutively, pharmacokinetic modelling was performed for every patient to estimate individual PK/PD indices.

Results: A total of 468 vancomycin concentrations were included, which represented 260 events of monitoring performed in 131 patients. Vancomycin was mostly used for suspected or proven sepsis (49.6 % of all patients). Pathogens with MIC > 1 mg/L were responsible for 18.5 % of all infections. Clinical pharmacologist trained in TDM was consulted in 18.1 % of all events. According to the new guidelines, patients were underdosed in 38.5 % of the events, and overdosed in 39.2 % of the events of monitoring. PK simulations showed suboptimal dosing in 28.1 % of the events, and too high dosing in 36.9 % of the events.

Conclusion: Dosage adjustments based only upon pre-dose concentrations may be inappropriate, especially if the value is interpreted by a person with lack of experience in the field of TDM.

Key words: pharmacokinetics, pharmacodynamics, vancomycin, dosing, trough.

Úvod

Vankomycin je glykopeptidové baktericidní antibiotikum účinné proti gram pozitivním (G+) aerobním kokům (*Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococci*) a tyčkám (např. *Corynebacteria* či *Clostridia*) a také některým G+ anaerobním mikroorganismům. V současné klinické praxi má nezastupitelné místo při terapii infekcí vyvolaných meticilin-rezistentními kmeny stafylokoků (včetně meticilin-rezistentního *Staphylococcus aureus*, MRSA), jako např. při sepsi, infekční endokarditidě, pneumonii, infekcích kůže a měkkých tkání či osteomyelitidě. Byť byl v mnoha ostatních indikacích nahrazen jinými antibiotiky, zůstává nadále lékem volby při nemožnosti jejich užití (ať už z důvodu alergie, či rezistence patogena) např. při empirické terapii G+ infekcí, nozokomiálních uroinfekcí a dalších (1).

Vzhledem k velmi omezené absorpci z gastrointestinálního traktu se podává intravenózně, přičemž infuze by měla trvat alespoň 1–2 hodiny (především u vyšších dávek), aby se snížilo riziko rozvoje „red man“ syndromu. Specifickou indikací vankomycinu je kolitida vyvolaná *Clostridium difficile* nebo stafylokoková kolitida, při kterých je podáván perorálně (1).

Z farmakokineticko-farmakodynamického (PK/PD) hlediska je účinnost vankomycinu závislá na čase nebo přesněji na expozici. Jejím prediktorem není absolutní koncentrace dosažená po podání (C_{max}), ale spíše poměr velikosti plochy pod křivkou koncentrace v závislosti na čase (AUC) vůči minimální inhibiční koncentraci (MIC) vyvolávajícího patogena. Za cílovou hodnotu je považován index $AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ (2).

Terapeutické monitorování léčiv (TDM) je nástrojem sloužícím k optimalizaci dávkování s cílem maximalizovat účinnost léčiva, minimalizovat riziko toxicity a snížit náklady na léčebnou péči. V případě antibiotik navíc TDM pomáhá omezit rozvoj bakteriální rezistence (3). Při systémové terapii vankomycinem se rutinně provádění TDM ukázalo být účelné a ve svém důsledku ekonomicky výhodné (4), a je tedy jednoznačně doporučováno (5). Jelikož výpočet AUC_{0-24}/MIC je obtížný a pro běžnou klinickou praxi nevhodný, pro optimalizaci dávkování vankomycinu se využívá měření plazmatických hladin před (C_{min}) a po podání (C_{max}) infuze, přičemž doporučená rozmezí těchto koncentrací jsou odvozena z parametru AUC_{0-24}/MIC .

V roce 2009 byla na základě společné iniciativy expertů amerických společností infektologů a farmaceutů vydána doporučení pro TDM vankomycinu u dospělých (dále nová doporučení). Jejich cílem byla standardizace používání vankomycinu a jeho monitorování ve světle stále narůstající rezistence patogenů, především kmenů *Staphylococcus aureus*, přičemž autoři uvádí řadu návrhů týkajících se časování odběrů, frekvence monitorování, dávkovacích režimů, identifikace pacientů, u kterých monitorování není potřebné, a v neposlední řadě „terapeutických rozmezí“ (6).

Zásadní inovací, která následně zvedla jistou nesouhlasnou vlnu v odborných kruzích (7–9), bylo doporučení monitorovat pouze údolní (trough, C_{min}) koncentrace, které jsou dle autorů nejpřesnější a nejpraktičtější metodou monitorování účinnosti, a nadále již nemonitorovat vrcholové (peak, C_{max}) koncentrace z důvodu nedostatku dat potvrzujících korelaci mezi C_{max} a účinností, resp. toxicitou (6). Cílové hodnoty C_{min} by se měly dle autorů pohybovat v rozmezí 15–20 mg/l v případě invazivních infekcí a/nebo méně citlivých patogenů ($MIC > 1$ mg/l), v ostatních případech pak 10–15 mg/l.

Cílem naší práce bylo popsat samotnou praxi monitorování vankomycinu ve Fakultní nemocnici (FN) Olomouc a dále zhodnotit potenciální vliv nových doporučení na dávkovací strategii.

Metodika

Provedli jsme retrospektivní analýzu všech plazmatických hladin vankomycinu změřených v průběhu 24 měsíců (leden 2013 – prosinec 2014) u pacientů léčených i. v. vankomycinem ve FN Olomouc. Vylučovacími kritérii byla nemožnost zjištění doby odběru (časování odběru s ohledem na dobu podání antibiotika), nedostupnost demografických a klinických údajů potřebných k interpretaci hladin a náhrada funkce ledvin v době měření, ať už kontinuálními metodami či intermitentní hemodialýzou. Při stanovování koncentrací vankomycinu byla využívána metoda chemiluminiscenční imunoanalýzy na magnetických mikročásticích (analýzátor Architect i1000, fa Abbott).

Z elektronické dokumentace byla získána demografická a klinická data pacientů: věk, výška, váha, hodnota sérového kreatininu (nutné pro PK predikci pomocí Bayesianského softwaru), klinická indikace pro vankomycin

vč. pravděpodobného vyvolávajícího agens s jeho citlivostí, zjištěnou standardní mikrobiologickou metodou (v případě mikrobiologického nálezu více patogenů jsme zahrnuli do analýzy to z nejpravděpodobnějších etiologických agens s nejvyšší hodnotou MIC vankomycinu), dávkování ATB, den antibiotické terapie, kdy byl vankomycin měřen, a zda byly naměřené hladiny konzultovány s pracovištěm klinické farmakologie, které ve FN Olomouc rutinně provádí interpretace hladin s využitím PK softwaru (MWPPharm 3.30, Mediware). Následně byla data anonymizována a dále již anonymně zpracovávána.

V případě, kdy byla hladina měřena před podáním i po podání antibiotika, jsme toto hodnotili jako jedno měření. Hladiny byly hodnoceny dle starších doporučení (s cílovými hodnotami C_{min} 10–15 mg/l a C_{max} 20–40 mg/l) a následně i dle nových doporučení; aktuální dávkování u daného pacienta pak bylo klasifikováno jako sub-terapeutické, optimální a supra-terapeutické. Nakonec jsme provedli u každého pacienta simulaci TDM, tedy farmakokinetickou prediktivní analýzu s využitím programu MWPPharm 3.30, a opět jsme klasifikovali dávkování do jedné z uvedených kategorií s přihlédnutím k tomu, zda již bylo dosaženo rovnovážného stavu.

Na našem pracovišti rutinně modelujeme s pomocí PK softwaru individuální průběh koncentrační křivky vankomycinu s cílovou $C_{min} \geq 10$ mg/l. Výsledek interpretujeme s ohledem na klinickou diagnózu, citlivost etiologického agens a současně podávanou antibiotickou terapii tak, aby byla expozice léku adekvátní.

Cílem naší studie bylo ověřit hypotézu, že úpravy dávkování vankomycinu pouze na základě změřených hladin, a zejména s ohledem na „agresivnější“ cílové hladiny uvedené v nových doporučeních, mohou být neadekvátní, zvláště pokud jsou interpretovány pracovníkem s nedostatečnými zkušenostmi v oblasti TDM.

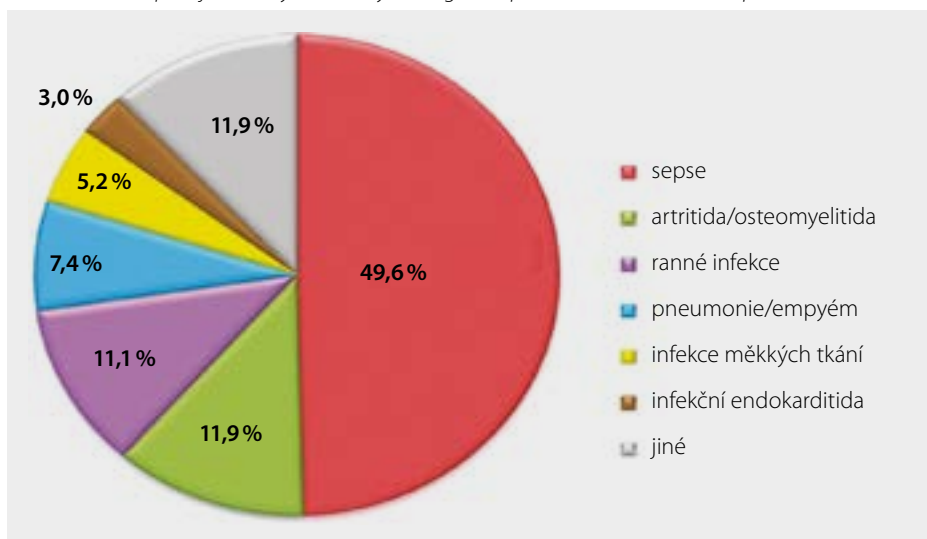
Studie byla schválena Etickou komisí FNOL č. 183/14 a proběhla v souladu s etickými principy Helsinské deklarace. Všechna data byla získána z nemocničního informačního systému. Odběry vzorků k měření hladin byly prováděny na základě indikace ošetřujícího lékaře jako součást standardní péče o pacienty. Vzhledem k absenci intervencí a vzhledem k retrospektivnímu charakteru studie nebyl písemný informovaný souhlas požadován.

Tab. 1. Zastoupení patogenů identifikovaných jako nejpravděpodobnější etiologické agens u jednotlivých pacientů. V případě nálezu více patogenů pak to agens s nejvyšší hodnotou MIC pro vankomycin

Agens	MIC	Počet (%)
Staphylococcus sp. *	0,5	9,6%
	1	37,0%
	2	14,8%
	4	0,7%
	N	0,7%
Enterococcus sp.	0,25	0,7%
	0,5	8,1%
	1	15,6%
	2	1,5%
	4	0,7%
	N	0,7%
MRSA	0,25	1,5%
	0,5	2,2%
	1	2,2%
	2	0,7%
Streptococcus sp.	N	0,7%
Corynebacteria	N	1,5%
N	N	0,7%

MIC – minimální inhibiční koncentrace (v mg/l); * – nezahrnuje MRSA kmeny; N – nezjištěno; MRSA – meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*

Obr. 1. Zastoupení jednotlivých klinických diagnóz v prezentovaném souboru pacientů



Výsledky

Během sledovaného období bylo ve FN Olomouc stanoveno celkem 621 plazmatických hladin vankomycinu, z nichž s ohledem na vstupní a vylučovací kritéria bylo do naší studie zařazeno 468 hladin, což představovalo 260 jednotlivých měření (jak je definováno v sekci Metodika) provedených u 131 pacientů. U čtyř pacientů jsme zaznamenali za sledované období opakovanou terapii vankomycinem (u všech 4 pacientů to bylo dvakrát) s měřením hladin;

každý jednotlivý cyklus terapie byl hodnocen zvlášť. V našem souboru bylo 42,7% žen a 57,3% mužů; průměrný věk pacientů byl $63,0 \pm 18,0$ let.

Nejčastější indikací pro podávání vankomycinu byla suspektní či prokázaná sepsis/bakterémie, a to u 49,6% pacientů. Druhou nejčastější indikací byla artritida a/nebo osteomyelitida, následovaná infekčními komplikacemi ran (ve více než polovině případů po kardiochirurgických výkonech). Další indikace byly zastoupeny jednotlivě v méně než 10% případů (obrázek 1). Etiologické agens

včetně citlivosti na vankomycin bylo identifikováno ve více než 96% pacientů (tabulka 1). Méně citlivé agens (s hodnotou MIC > 1 mg/l) bylo zjištěno u 18,5% pacientů, přičemž MRSA kmen s MIC > 1 mg/l byl identifikován pouze v jednom případě. Celkově MRSA kmeny představovaly 6,7% etiologických patogenů.

Úvodní dávkování vankomycinu (dávkování při prvním měření hladin) bylo u téměř dvou třetin pacientů 1 g každých 12 hodin. Relativně často (u více než 10% pacientů) se také vyskytovala dávkování 1 g každých 8 hodin a 500 mg každých 8 hodin (obrázek 2). Vankomycin byl vždy aplikován intermitentní infuzí; kontinuálně nebyl podáván u žádného pacienta. Pouze u pěti pacientů byla podána nasycovací dávka; u tří pacientů šlo o zkrácení dávkovacího intervalu první den podávání (1 g každých 12 hodin a od 2. dne 1 g každých 24 hodin; resp. 500 mg každých 12 hodin a od 2. dne 500 mg každých 24 hodin) a u dvou pacientů o podání vyšší jednotlivé dávky první den podávání vankomycinu (režim 1 g každých 12 hodin následován od 3. dávky 500 mg každých 12 hodin).

Hladina vankomycinu byla nejčastěji měřena nejdříve 2. (30,4%), 3. (28,1%), a 4. (22,2%) den terapie s průměrem $3,52 \pm 1,87$ dne; při opakovaném měření během jednoho terapeutického cyklu byl počítán den prvního měření. Ojedinele bylo zaznamenáno první měření hladin i 11. (ve dvou případech) a 12. den terapie (jeden případ). U více než poloviny pacientů (52,6%) byly měřeny hladiny pouze jednou, u dalších 22,2% to bylo dvakrát během jednoho terapeutického cyklu a u 14,8% pak třikrát. Více než pět měření bylo zaznamenáno pouze u tří pacientů.

Podle starších doporučení by bylo dávkování v době měření považováno za optimální pouze u 22,7% měření; jako sub-terapeutické by bylo označeno při 28,5% měření, a téměř v polovině případů (48,8%) za supra-terapeutické (předávkování). Podle nových doporučení by bylo dávkování hodnoceno jako optimální také pouze u necelé čtvrtiny měření (21,9%); ve zbylých případech by bylo dávkování označeno za sub-terapeutické téměř stejně často, jako za supra-terapeutické (38,5%, resp. 39,2%). Pokud by byla provedena interpretace koncentrací odborníkem se zkušeností s TDM s využitím PK predikční analýzy pomocí Bayesiánského softwaru u všech měřených hladin, pak by bylo dávkování označeno za optimální u 35% případů měře-

ní, za sub-terapeutické pak u 28,1% případů, a u zbylých 36,9% měření za supra-terapeutické (obrázek 3).

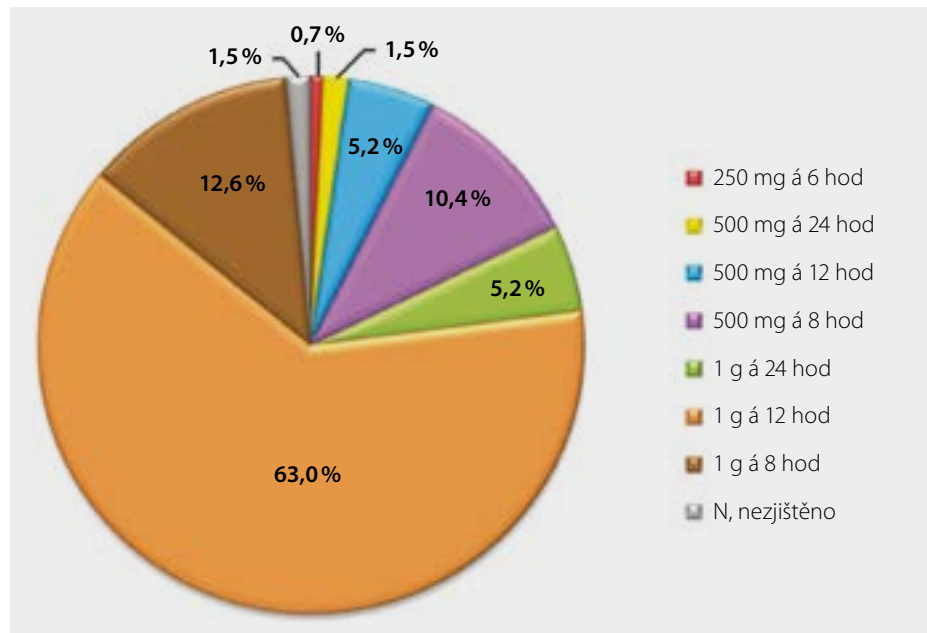
Během terapie byla ošetřujícím lékařem vyžádána konzultace klinického farmakologa k interpretaci hladin vankomycinu u 18,1% měření (u 17% pacientů); přičemž v 59,6% z těchto konzultací byla doporučena úprava dávkování.

Diskuze

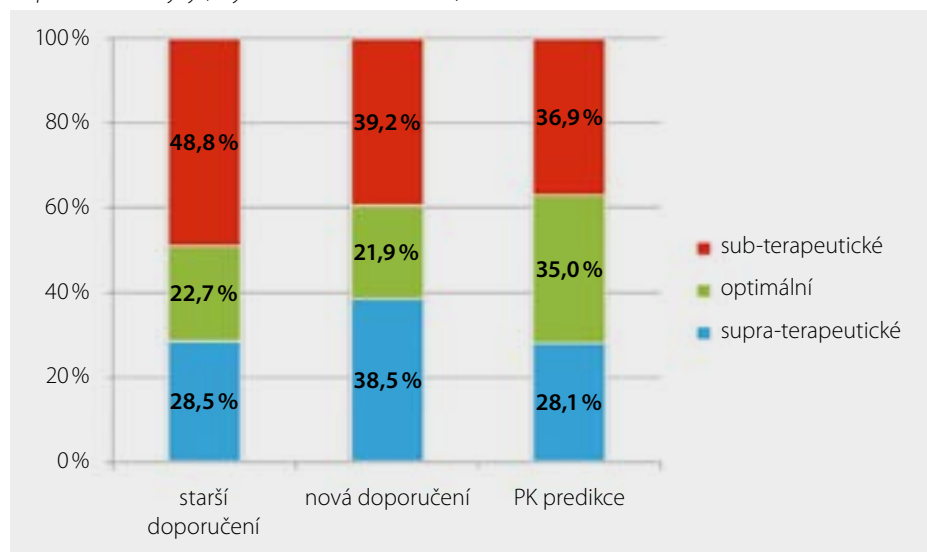
U vankomycinu bylo zpočátku TDM prosazováno především jako metoda sloužící k redukci toxicity. Později začala vystupovat do popředí jiná výhoda, a sice možnost zvýšit účinnosti antibiotika a omezit rozvoj rezistence (10). Oponenti TDM dlouhou dobu poukazovali na nedostatek klinických důkazů o výhodách TDM vankomycinu. Výsledky metaanalýzy z roku 2013 ukázaly, že u pacientů, u kterých bylo prováděno TDM vankomycinu, byla terapie signifikantně častěji klinicky úspěšná a také riziko nefrotoxicity bylo u těchto pacientů signifikantně nižší, než u non-TDM skupin. Délka terapie vankomycinem a délka hospitalizace byly srovnatelné u obou skupin (s trendem ke kratší délce u TDM skupin); dle autorů může být vysvětlením to, že značná část pacientů, a to v obou skupinách, nedosáhla požadovaných terapeutických koncentrací. Závěrem autoři meta-analýzy doporučují rutinní TDM při systémové terapii vankomycinem (4).

Kolektiv autorů z USA v roce 2015 publikoval výsledky studie, která srovnávala (historickou) kohortu pacientů, u kterých bylo dávkování vankomycinu určováno ošetřujícím lékařem podle změřených koncentrací, s kohortou, u které byla terapie vedena ve spolupráci s klinickým farmaceutem s pomocí TDM, přičemž rutinní TDM program byl na pracovišti zaveden s cílem redukovat dobu do dosažení terapeutických koncentrací. TDM skupina dosáhla cílových koncentrací signifikantně častěji a dříve než kontrola, u TDM skupiny bylo provedeno celkově méně odběrů hladin, pacienti měli kratší dobu hospitalizace, dosáhli stabilizace klinického stavu rychleji a délka terapie vankomycinem za hospitalizace byla také kratší než u kontroly. Nefrotoxicita byla zaznamenána stejně často v obou skupinách; mortalita byla také srovnatelná. Tato studie ukazuje, že TDM vankomycinu signifikantně zkracuje čas potřebný k dosažení cílových terapeutických koncentrací, a toto je spojeno s lepšími výsledky (outcome) pacientů (11).

Obr. 2. Zastoupení jednotlivých dávkovacích režimů vankomycinu při prvním měření hladin antibiotika (tzn. úvodní dávkování)



Obr. 3. Dávkování vankomycinu v době měření hladin v prezentovaném souboru, hodnoceno podle starších doporučení (s cílovou C_{min} 10–15 mg/l a C_{max} 20–40 mg/l), podle nových doporučení (s cílovou C_{min} 15–20 mg/l v případě invazivních infekcí a/nebo méně citlivých patogenů, jinak 10–15 mg/l), a podle PK predikční analýzy (s využitím MW/Pharm 3.30)



Naše studie ukazuje, že ve FN Olomouc převládá měření hladin vankomycinu nad skutečným terapeutickým monitorováním. Pouze přibližně každé šesté měření koncentrací je spojeno s interpretací klinickým farmakologem; přitom naše data naznačují, že úprava dávkování by byla doporučena u přibližně dvou třetin případů. Pracoviště klinické farmakologie ve FN Olomouc není provázáno s Oddělením klinické biochemie, které měří hladiny léčiv, proto chce-li klinický lékař zkontrolovat naměřené hladiny, musí vyplnit speciální žádanku. Toto, spolu s nedostatečným povědomím o této službě, bude pravděpodobným vysvětlením malého počtu konzultací.

Mezi odbornou veřejností panuje shoda, že z PK/PD hlediska je nejlepším prediktorem účinnosti vankomycinu poměr AUC_{0-24}/MIC s cílovou hodnotou indexu ≥ 400 mg·h/l (6). Výpočet AUC není jednoduchý, vyžaduje opakované měření hladin v krátkých časových odstupech s následným určením hodnoty AUC pomocí lineárně-trapezoidální metody. Tento postup je pro pacienta i pro rozpočet nemocnice značně zatěžující a dnes se již nevyužívá. Alternativou, která na základě jedné až dvou změřených koncentrací umožní s vysokou přesností odhadnout AUC, vyžaduje znalost PK rovnic, popř. dostupnost Bayesiánského

softwaru, který využívá populační PK modelování (8).

Zmiňovaná skupina expertů v nových doporučeních uvádí, že dávkování vankomycinu by se mělo řídit podle C_{min} , neboť tento parametr může dobře nahradit AUC a je jednodušší jej určit a změřit (6). Je však potřeba si uvědomit, že C_{min} je jedním bodem na koncentrační křivce na konci dávkovacího intervalu, zatímco AUC odráží průběh celé této křivky, který nemůže samotná C_{min} pojmut (8).

Neely et al. provedli PK/PD modelování a zjistili, že predikce AUC jen podle C_{min} podhodnotila skutečnou AUC o 25 % a s ohledem na inter-individuální variabilitu PK u pacientů může být toto číslo v reálné praxi ještě vyšší. Autoři dále uvádějí, že přibližně 50–60 % dospělých pacientů s normálními renálními funkcemi může dosahovat požadovaného parametru $AUC_{0-24}/MIC \geq 400 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ (pro patogena s $MIC = 1 \text{ mg/l}$) i při hodnotách $C_{min} < 15 \text{ mg/l}$ (tedy nižších, než je doporučováno pro léčbu závažných infekcí), a pokud by u nich bylo dávkování upravováno pouze podle změřených C_{min} , mohli by být vystaveni zbytečně vysokým koncentracím s vyšším rizikem toxicity. Autoři se totiž domnívají, že nejen účinnost vankomycinu je závislá na expozici, ale pravděpodobně i toxicita; její riziko signifikantně narůstá při $AUC_{0-24} > 700 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ (9).

Výsledky studie kolektivu českých autorů, popisující PK vankomycinu u septických pacientů s akutním poškozením ledvin a kontinuální náhradou jejich funkce, také ukazují, že hodnota C_{min} je velmi nespolehlivým prediktorem AUC,

resp. parametru AUC_{0-24}/MIC . Požadované cílové hodnoty C_{min} dosáhlo na konci prvního dne léčby 27 % pacientů, přitom 80 % nemocných dosáhlo adekvátní expozice vyjádřené jako $AUC_{0-24}/MIC \geq 400 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$. Tento výsledek byl do určité míry ovlivněn i citlivostí pravděpodobných etiologických agens; u dvou třetin pacientů byly hodnoty MIC patogenů $\leq 0,5 \text{ mg/l}$ (12).

Cílem naší práce bylo ověřit hypotézu, že hodnocení adekvátnosti aktuálního dávkování jen podle změřených hladin C_{min} a C_{max} (dle starších doporučení), resp. jen dle C_{min} (s ohledem na cílová rozmezí podle nových doporučení) bez provedení prediktivní analýzy může být zavádějící. Výsledky naší studie toto potvrzují (obrázek 3). Starší doporučení mají tendenci spíše nadhodnocovat hladiny a dávkování, což může vést k neadekvátnímu snížení dávek s rizikem selhání léčby. Nová doporučení vykazují opačný trend; mohou označit i optimální (resp. i vyšší) hladiny za nedostatečné, což by mohlo vést u některých pacientů ke zbytečně vysokému dávkování s vyšším rizikem toxicity.

Závěrem je potřeba zmínit některé limity této práce. Do naší analýzy byli zařazeni pouze pacienti, u kterých byla změřena hladina vankomycinu během terapie, a ne všichni pacienti, kteří byli ve sledovaném období léčeni i.v. vankomycinem. Jistou limitací je i to, že při této studii nebyla adekvátnost dávkování hodnocena podle vypočtené AUC_{0-24}/MIC . Na našem pracovišti tento postup není rutinní praxí a cílem naší práce bylo demonstrovat, jaký potenciální vliv na dávkovací strategii by měla nová doporučení oproti interpretaci

klinickým farmakologem podle výše uvedeného postupu. Navíc v odborné veřejnosti stále nedošlo k jednoznačnému konsenzu, zda se při TDM vankomycinu řídit pomocí AUC_{0-24}/MIC , i když nejaktuálnější meta-analýza, která byla publikována v letošním roce, tento postup podporuje (13).

Závěr

Terapeutické monitorování léčiv je metodou sloužící k optimalizaci dávkování. Při terapii vankomycinem je doporučováno jeho rutinní provádění. TDM neznámá pouhé měření hladin léčiva, zásadní je interpretace hladiny s ohledem na čas odběru, klinickou diagnózu a další faktory. Nová doporučení pro TDM vankomycinu z roku 2009 již nedoporučují měřit vrcholové hladiny, naopak doporučují řídit dávkování pouze podle C_{min} .

Úprava dávkování vankomycinu pouze na základě hladin před podáním by mohla vést ke zbytečně vysokému dávkování s vyšším rizikem toxicity na jedné straně, jindy naopak k neadekvátní redukci dávek s rizikem selhání léčby, především pokud je hodnota interpretována osobou s nedostatečnou zkušeností v oblasti TDM. K optimalizaci terapeutické strategie by mohlo vést pravidelné TDM, které by mělo zahrnovat konzultaci odborníka zkušeného v této problematice.

Autoři prohlašují, že nemají žádný střet zájmů v souvislosti s výše uvedenou prací. Realizace studie byla podpořena MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892). Výsledky byly zčásti prezentovány na 7. česko-slovenské konferenci klinické farmakologie, Olomouc, 2015.

LITERATURA

- Rubinstein E, Keynan Y. Vancomycin revisited – 60 years later. *Front Public Health* 2014; 2: 217.
- 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: 925–942.
- Kacířová I, Grundmann M. TDM antibiotik v klinické praxi. *Kardiologická Rev – Interní Medicína* 2015; 17: 57–64.
- Ye Z-K, Tang H-L, Zhai S-D. Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013; 8.
- Tabah A, De Waele J, Lipman J, Zahar JR, Cotta MO, Barton G, et al. The ADMIN-ICU survey: a survey on antimicrobial dosing and monitoring in ICUs. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2671–2677.
- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billerter 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.
- Mizokami F, Shibasaki M, Yoshizue Y, Noro T, Mizuno T, Furuta K. Pharmacodynamics of vancomycin in elderly patients aged 75 years or older with methicillin-resistant Staphylococcus aureus hospital-acquired pneumonia. *Clin Interv Aging* 2013; 8: 1015–1021.
- Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev* 2014; 77: 50–57.
- 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: 309–316.

- Phillips CJ. Questioning the accuracy of trough concentrations as surrogates for area under the curve in determining vancomycin safety. *Ther Adv Drug Saf* 2014; 5: 118–120.
- Cardile AP, Tan C, Lustik MB, Stratton AN, Madar CS, Elegino J, et al. Optimization of time to initial vancomycin target trough improves clinical outcomes. *SpringerPlus* 2015; 4: 364.
- Zahálková J, Strojil J, Petejová N, Urbánek K, Grundmann M, Kacířová I. Dávkování vankomycinu při kontinuální náhradě funkce ledvin. *Klin Farmakol Farm* 2011; 25: 116–121.
- Men P, Li HB, Zhai SD, Zhao RS. Association between the AUC_{0-24}/MIC Ratio of Vancomycin and Its Clinical Effectiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0146224. doi:10.1371/journal.pone.0146224.