



THEO DÕI NỒNG ĐỘ THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ (TDM)

Lại Quang Phương
Nhóm DLS

Trung tâm đào tạo và chỉ đạo tuyến – Bệnh viện Phổi Trung ương



Paracelsus

(1493-1541)

"What is there that is not a poison?"

*All things are poison and nothing without
poison. Solely the dose determines that a thing is
not a poison."*



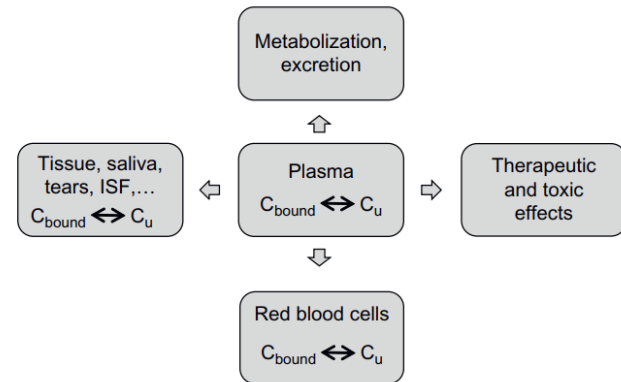
*"I stopped taking the medicine because I prefer
the original disease to the side effects."*

NỘI DUNG

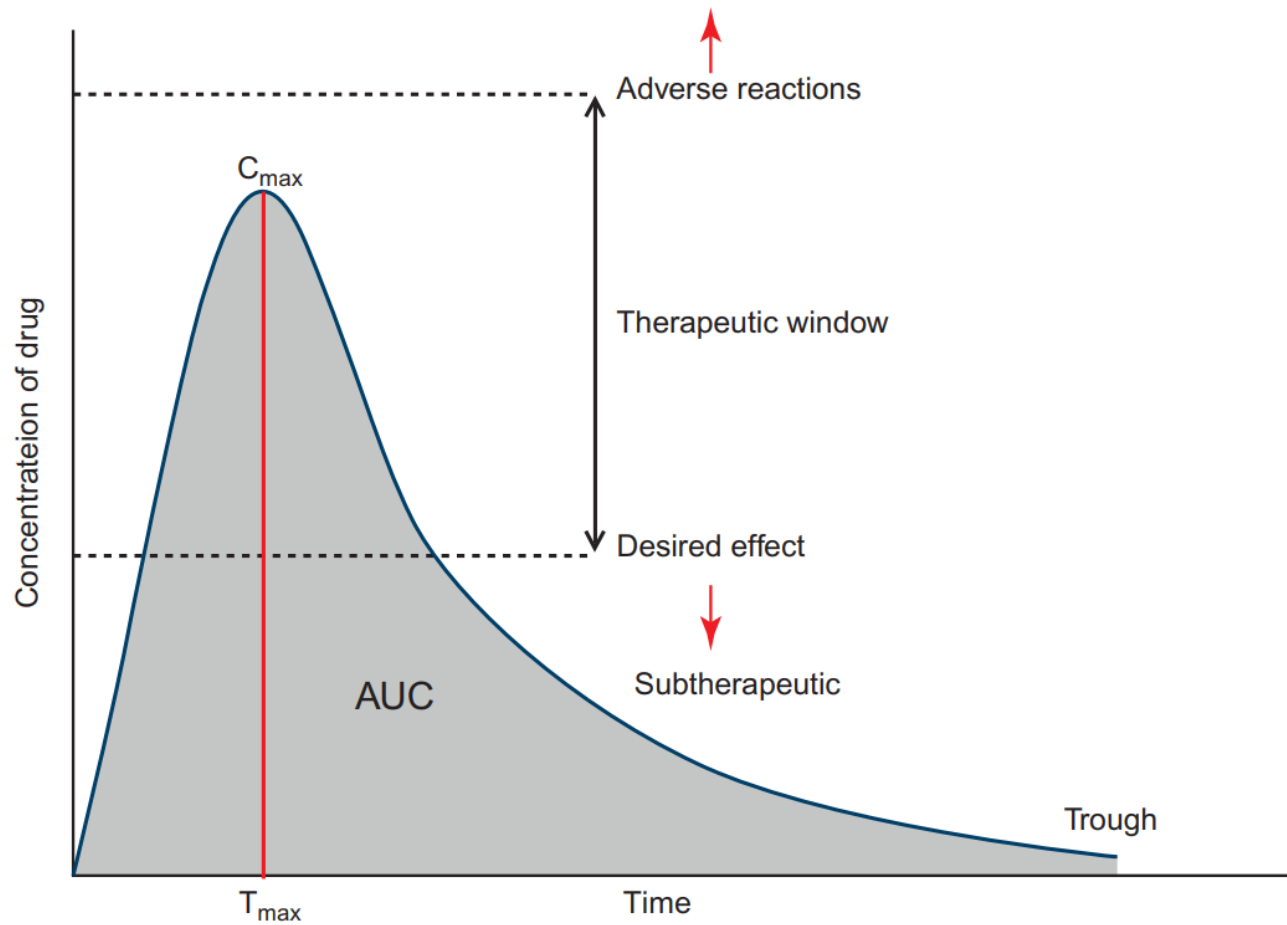
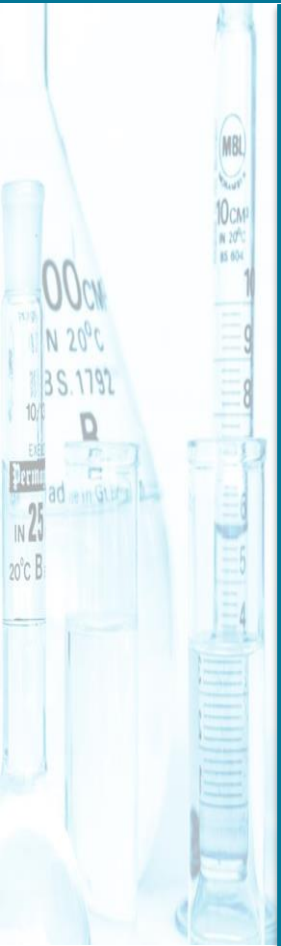
- 
- 01 MỘT SỐ KHÁI NIỆM
 - 02 TẠI SAO CẦN TDM
 - 03 CÁC THUỐC KHUYẾN CÁO CẦN TDM
 - 04 QUY TRÌNH TDM
 - 05 TRIỂN KHAI TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

THEO DÕI NỒNG ĐỘ THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ?

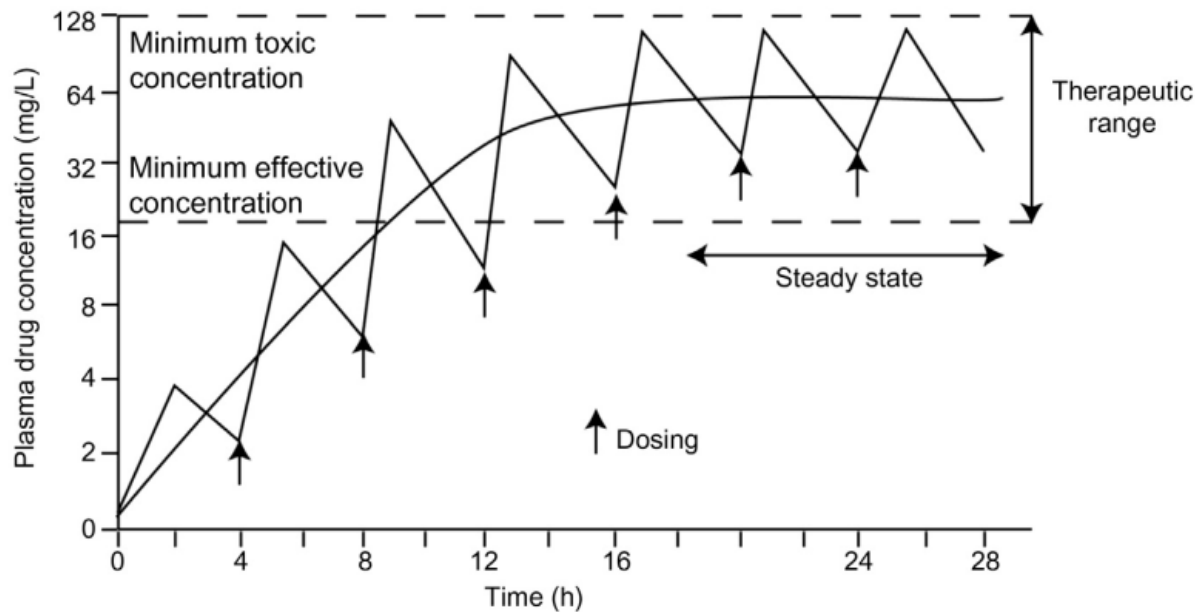
Theo dõi nồng độ thuốc trong điều trị (TDM) được mô tả là phép đo nồng độ của thuốc trong dịch sinh học nhằm đảm bảo nồng độ thuốc trong khoảng cho phép và tối ưu hóa chế độ liều.



NHẮC LẠI MỘT SỐ KHÁI NIỆM

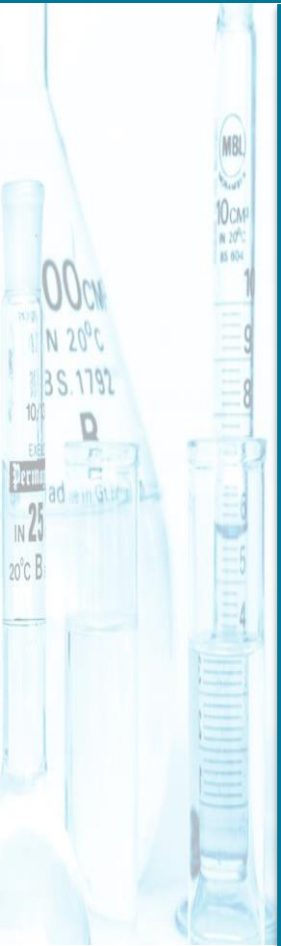


NHẮC LẠI MỘT SỐ KHÁI NIỆM



TẠI SAO CẦN TDM

Cá thể hóa liều lượng



TẠI SAO CẦN TDM



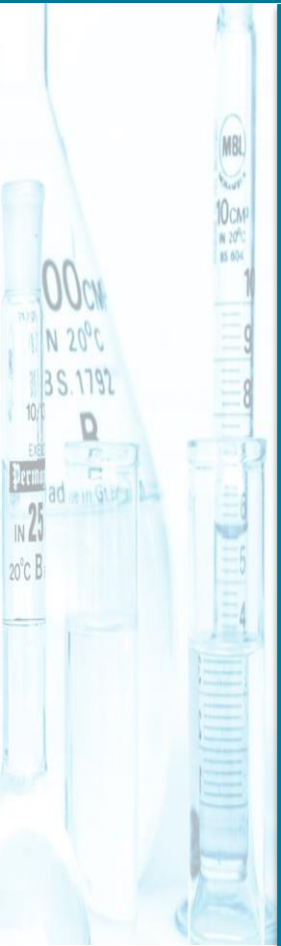
Nghi ngờ độc tính, tác dụng phụ

Digoxin là một glycoside tim được sử dụng trong điều trị rối loạn nhịp tim và suy tim sung huyết. Một trong những tác dụng độc hại chính của thuốc ở nồng độ cao hơn nồng độ điều trị là rối loạn nhịp tim.

TẠI SAO CẦN TDM

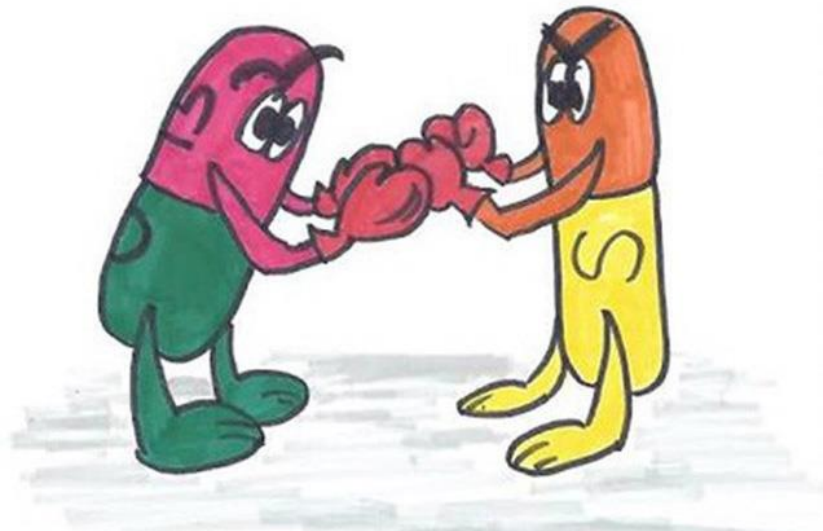
Đánh giá tuân thủ điều trị

Ví dụ nhóm thuốc chống trầm cảm:
clozapine, olanzapine, risperidone

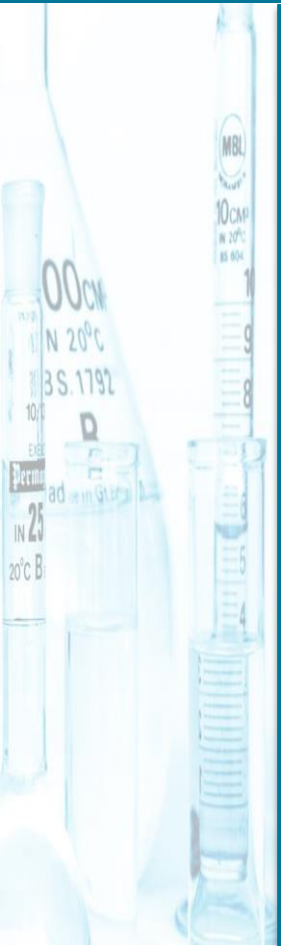


TẠI SAO CẦN TDM

Đánh giá tương tác thuốc



THUỐC KHUYẾN CÁO TDM



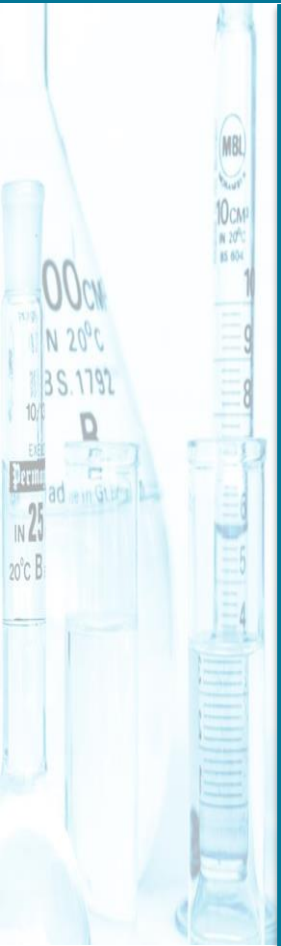
- Thuốc không có dấu hiệu rõ ràng về hiệu quả/độc tính
- Liều lượng và nồng độ thuốc có sự biến thiên lớn
- Có mối quan hệ tương quan giữa nồng độ thuốc trong máu và tác dụng/độc tính lâm sàng
- Thuốc có khoảng điều trị hẹp

BOX 39.1

Criteria for clinically useful TDM

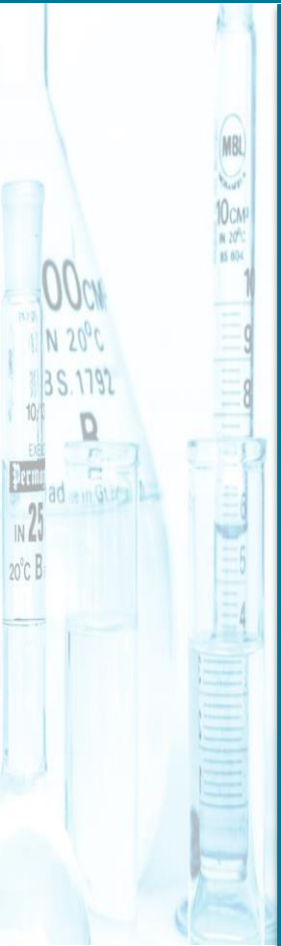
- Absence of good clinical markers of drug effect
- Poor correlation between dose and clinical effect (high pharmacokinetic variability)
- Good correlation between plasma drug concentration and clinical effect (low pharmacodynamic variability, no active metabolites)
- Narrow concentration interval between therapeutic and toxic effects

THUỐC KHUYẾN CÁO TDM



Drug	Approximate Half-Life (h)	Average Protein Binding (%)	Therapeutic Range
<i>Antibiotics</i>			
Amikacin	2–3	<10	Peak, 20–30; trough, <10 µg/mL
Gentamicin	2–3	<10	Peak, 5–10; trough, <2 µg/mL
Tobramycin	2–4	<10	Peak, 5–10; trough, <2 µg/mL
Vancomycin	3–10	55	Peak, 20–40; trough, 5–15 µg/mL
<i>Anticonvulsants</i>			
Carbamazepine	10–20	85	4–12 µg/mL
Ethosuximide	25–40	<5	40–100 µg/mL
Felbamate	14–21	25	40–120 µg/mL
Gabapentin	4–6	<5	12–20 µg/mL
Lamotrigine	30	55	3–15 µg/mL
Levetiracetam	5–7	<10	10–60 µg/mL
Oxcarbazepine	5–15	40	12–35 µg/mL
Phenobarbital	40–120	50	15–40 µg/mL
Phenytoin	7–30	90	10–20 µg/mL
Primidone	4–6	25	5–12 µg/mL
Topiramate	18–23	15	2–12 µg/mL
Valproic acid	8–12	90	50–100 µg/mL
Zonisamide	50–70	40–60	10–40 µg/mL

THUỐC KHUYẾN CÁO TDM



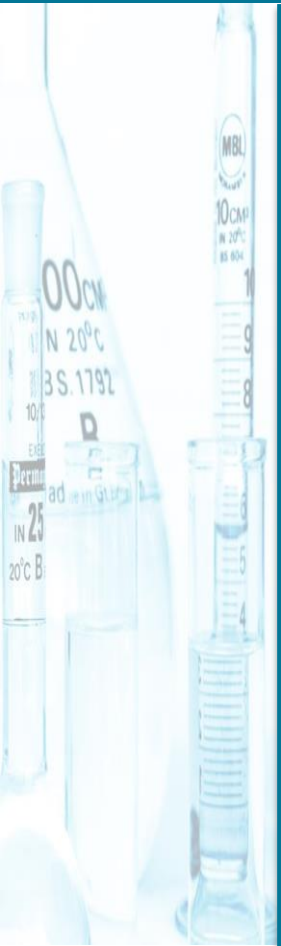
Immunosuppressive Drugs

Cyclosporine A	6–24	95	100–400 ng/mL, variable with type and duration of transplant
Everolimus	18–35	75	3–10 ng/mL
Mycophenolic acid	8–18	95	1.0–3.5 µg/mL
Sirolimus	8–20	90	5–20 ng/mL
Tacrolimus	8–16	95	5–15 ng/mL

Antidepressants

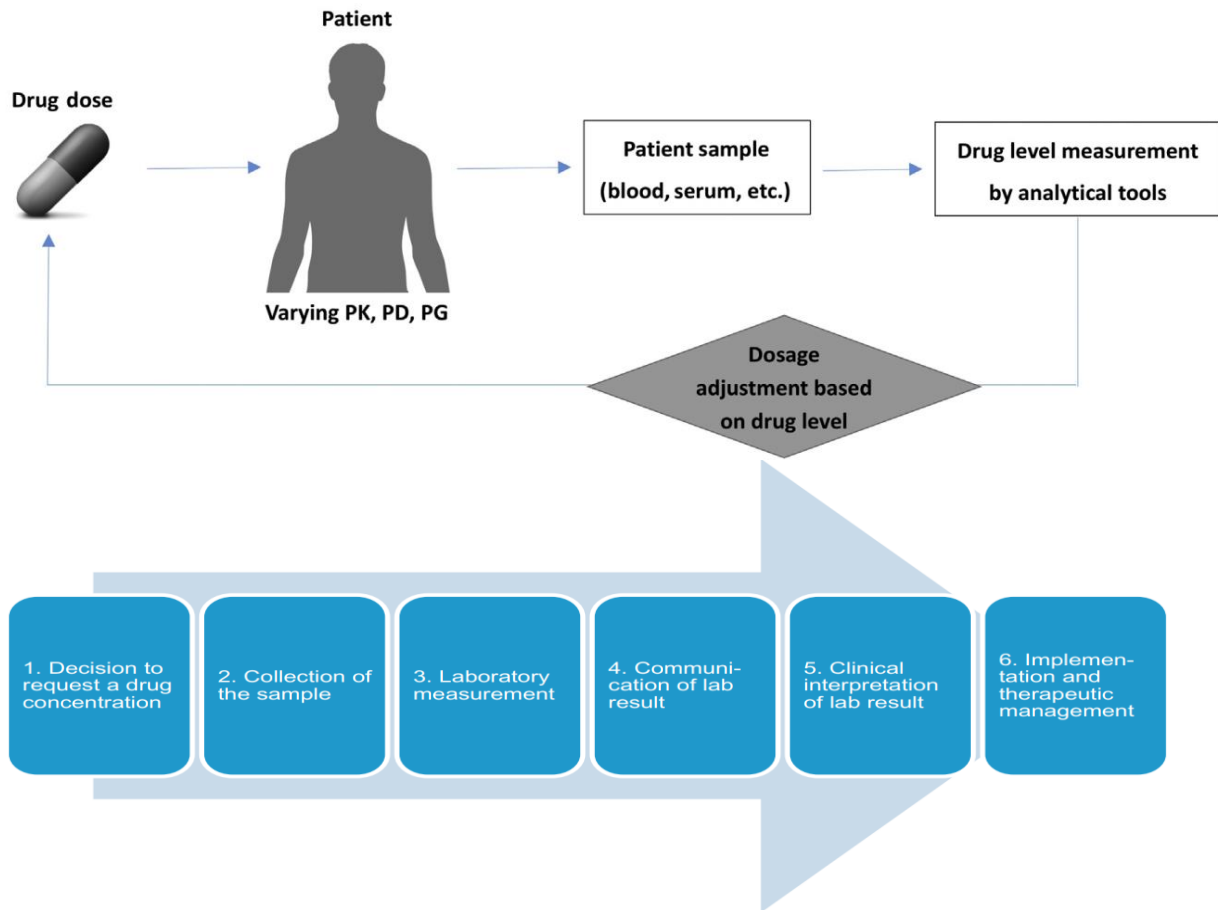
Amitriptyline ^a	21	95	120–250 ^b ng/mL
Amoxapine	8	80	200–600 ng/mL
Citalopram	30	50	40–100 ng/mL
Desipramine	20	80	75–300 ng/mL
Fluoxetine ^a	60	94	300–1000 ^b ng/mL
Fluvoxamine	23	77	50–900 ng/mL
Imipramine ^a	12	90	150–250 ^b ng/mL
Maprotiline	40	90	200–600 ng/mL
Mirtazapine	30	85	4–40 ng/mL
Paroxetine	22	95	20–200 ng/mL
Sertraline	28	98	30–200 ng/mL
Trazodone	9	90	800–1600 ng/mL
Venlafaxine ^a	5	27	250–500 ^b ng/mL

THUỐC KHUYẾN CÁO TDM



Drug	Approximate Half-Life (h)	Average Protein Binding (%)	Therapeutic Range
Cardiac Drugs			
Digoxin	12–48	25	0.5–2.0 ng/mL
Digitoxin	120–168	95	10–30 ng/mL
Disopyramide	2.5–3.8	45	2.0–6.0 µg/mL
Lidocaine	1–3	55	1.5–5.0 µg/mL
Procainamide and N-acetylprocainamide	1.5–2.0	20	4.0–8.0 µg/mL
Propranolol	3.9–6.4	90	50–100 ng/mL
Quinidine	2.5–6.7	85	2–7 µg/mL
Other Drugs			
Caffeine	40–100 (neonates); 3–5 (older children)	35	5–20 µg/mL
Methotrexate	8–15 (high dose) 3–10 (low dose)	40	Variable, depends on therapeutic approach
Theophylline	1–8	55	10–20 µg/mL
^a Metabolized to active N-demethylated metabolite. ^b Total concentrations of parent drug and active metabolite.			

QUY TRÌNH TDM



QUY TRÌNH TDM

Laboratory measurement

- Specific methods:

1. Colorimetry
2. UV-spectrometry
3. Fluorescence spectrometry
4. Chromatography
 - a) Gas chromatography
 - b) HPLC
 - c) HPTLC
 - d) SFC
5. Capillary electrophoresis

6. Immunoassay

- i) RIA

- ii) Enzyme Immunoassay:

- a) ELISA: Enzyme linked immunoassay

- b) EMIT: Enzyme multiplies
immunotechnique

- c) FPIA: Fluorescence polarization

- d) NIIA: Nephelometric inhibition

7. LC-MS: Least count mass spectrometry

QUY TRÌNH TDM

168. ĐỊNH LƯỢNG VANCOMYCIN

I. NGUYÊN LÝ

Vancomycin là một kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn bằng cách ức chế giai đoạn tổng hợp vỏ tế bào vi khuẩn ở giai đoạn sớm hơn các kháng sinh thuộc nhóm Beta-Lactam.

Vancomycin trong huyết thanh hoặc huyết tương được định lượng bằng phương pháp miễn dịch sandwich sử dụng công nghệ hóa phát quang.

79. ĐỊNH LƯỢNG GENTAMICIN

I. NGUYÊN LÝ

Gentamicin là kháng sinh thuộc nhóm Aminoglycosid có tác dụng diệt khuẩn do ức chế quá trình sinh tổng hợp protein của vi khuẩn.

Gentamicin trong huyết thanh hoặc huyết tương được định lượng bằng phương pháp miễn dịch sandwich sử dụng công nghệ hóa phát quang, là xét nghiệm một bước.

ĐỊNH LƯỢNG AMIKACIN MÁU

I. NGUYÊN LÝ

Amikacin sulfat là kháng sinh bán tổng hợp họ aminoglycosid. Thuốc diệt khuẩn nhanh do gắn hẳn vào tiểu đơn vị 30S của ribosom vi khuẩn và ngăn chặn sự tổng hợp protein của vi khuẩn. Dùng amikacin thận trọng, đặc biệt đối với người cao tuổi và trẻ nhỏ, vì có nguy cơ cao độc cho tai và cho thận. Phải giám sát chức năng thính giác và chức năng thận. Cần phải tránh dùng đồng thời hoặc nối tiếp với các thuốc khác có độc tính cho thính giác hoặc thận (cả dùng toàn thân và tại chỗ). Nhất thiết phải định lượng nồng độ thuốc trong huyết thanh khi dùng cho người bị tổn thương thận. Việc kiểm tra chức năng thận trong quá trình điều trị bằng aminoglycosid ở người bệnh cao tuổi có sự giảm chức năng thận là đặc biệt quan trọng.

Nguyên lý: dựa trên nguyên lý miễn dịch độ đục ức chế tăng cường hạt (Particle-enhanced turbidimetric inhibition immunoassay)

QUY TRÌNH TDM

150. ĐỊNH LƯỢNG TARCROLIMUS

I. NGUYÊN LÝ

Tacrolimus là thuốc ức chế miễn dịch chống thải ghép ở người bệnh ghép tạng

Tacrolimus trong máu toàn phần được định lượng theo nguyên lý miễn dịch cạnh tranh một bước sử dụng công nghệ hóa phát quang.

ĐỊNH LƯỢNG EVEROLIMUS MÁU

I. NGUYÊN LÝ

Everolimus là một dẫn xuất của sirolimus được tổng hợp bởi sự khử nhóm 2-hydroxyethyl ở nguyên tử carbon ở vị trí 40 của sirolimus. Thuốc này có nhiều ứng dụng lâm sàng, điển hình nhất là trong ghép tạng, ung thư và tim mạch. Đã có chứng minh việc thay thế sớm các chất ức chế calcineurin như cyclosporin với một phác đồ sử dụng everolimus có thể cải thiện kết quả lâu dài ở người bệnh ghép thận.

Khoảng 75% everolimus trong tuần hoàn gắn với tế bào hồng cầu và gần 75% của phần còn lại gắn với protein huyết tương. Thời gian bán thải ở người bệnh ghép thận là 18-35 giờ, ở người bệnh ghép gan thời gian bán thải kéo dài hơn một chút vào khoảng 35- 40 giờ.

Nồng độ everolimus trong máu ở người bệnh ghép tạng đặc có mối liên quan với hiệu quả điều trị và tần xuất của tác dụng phụ. Do khoảng trị liệu của thuốc hẹp, tương tác dược động học của thuốc đáng kể và sự khác nhau nhiều giữa từng người bệnh, nên việc theo dõi nồng độ trong trị liệu của everolimus trong máu toàn phần được khuyến cáo ở tất cả các người bệnh ghép tạng đặc, giúp cải thiện hiệu quả điều trị.

Everolimus được định lượng bằng phương pháp miễn dịch cạnh tranh sử dụng công nghệ điện hóa phát quang. Trước khi thực hiện định lượng tự động trên máy, cần tiến hành bước tiền xử lý mẫu bằng tay,

37. ĐỊNH LƯỢNG CARBAMAZEPIN

I. NGUYÊN LÝ

Carbamazepin là thuốc hướng thần có tác dụng chống động kinh.

Carbamazepin được định lượng bằng phương pháp miễn dịch sandwich sử dụng công nghệ hóa phát quang.

155. ĐỊNH LƯỢNG THEOPHYLIN

I. NGUYÊN LÝ

Theophyllin là thuốc chống co thắt phế quản dùng điều trị bệnh hen.

Theophyllin được định lượng bằng phương pháp miễn dịch sandwich sử dụng công nghệ hóa phát quang .

TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

CÁC NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KHÁNG SINH

1. LỰA CHỌN KHÁNG SINH VÀ LIỀU LƯỢNG

– Liều dùng của kháng sinh phụ thuộc nhiều yếu tố: tuổi người bệnh, cân nặng, chức năng gan - thận, mức độ nặng của bệnh. Do đặc điểm khác biệt về dược động học, liều lượng cho trẻ em, đặc biệt là trẻ sơ sinh và nữ nhi có hướng dẫn riêng theo từng chuyên luận. Liều lượng trong các tài liệu hướng dẫn chỉ là gợi ý ban đầu. Không có liều chuẩn cho các trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Kê đơn không đủ liều sẽ dẫn đến thất bại điều trị và tăng tỷ lệ vi khuẩn kháng thuốc. Ngược lại, với những kháng sinh có độc tính cao, phạm vi điều trị hẹp (ví dụ: các aminoglycosid, polypeptide), phải bảo đảm nồng độ thuốc trong máu theo khuyến cáo để tránh độc tính, do vậy, việc giám sát nồng độ thuốc trong máu nên được triển khai.

TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Vancomycin

Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis

Zhi-Kang Ye^{1,2}, Hui-Lin Tang¹, Suo-Di Zhai^{1*}

¹ Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing, China, ² Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing, China

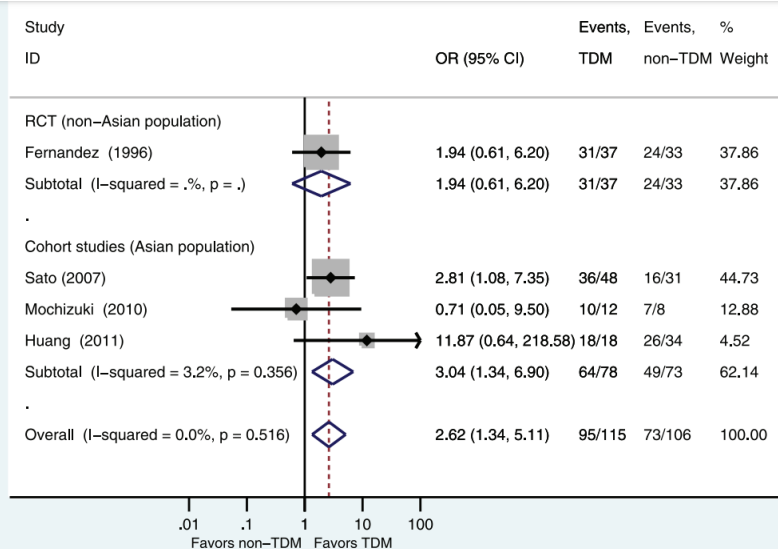


Figure 2. Odds ratios of clinical efficacy: TDM versus non-TDM. Test of clinical efficacy for overall effect: $Z = 2.82$ $P = 0.005$; test of clinical efficacy in cohort studies for overall effect: $Z = 2.65$ $P = 0.008$; test of clinical efficacy in RCT for overall effect: $Z = 1.12$ $P = 0.265$. doi:10.1371/journal.pone.0077169.g002

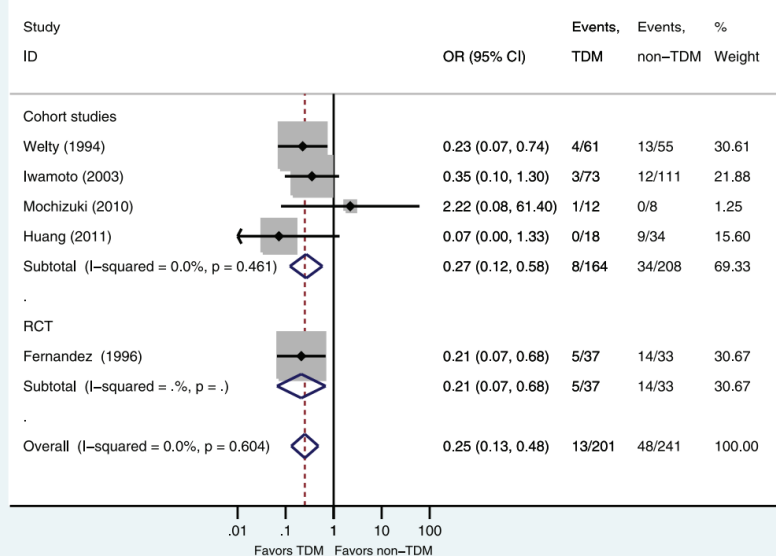


Figure 3. Odds ratios of nephrotoxicity (subgroup analysis by design): TDM versus non-TDM. Test of nephrotoxicity for overall effect: $Z = 4.17$ $P < 0.0001$; test of nephrotoxicity in cohort studies for overall effect: $Z = 3.31$ $P = 0.001$; test of nephrotoxicity in RCT for overall effect: $Z = 2.60$ $P = 0.009$.

TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Vancomycin

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

MICHAEL RYBAK, BEN LOMAESTRO, JOHN C. ROTSCHAFER, ROBERT MOELLERING JR., WILLIAM CRAIG, MARIANNE BILLETER, JOSEPH R. DALOVISIO, AND DONALD P. LEVINE

Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66:82-98

Summary and recommendation:

Trough serum vancomycin concentrations are the most accurate and practical method for monitoring vancomycin effectiveness. Trough concentrations should be obtained just before the next dose at steady-state conditions. (Level of evidence = II, grade of recommendation = B.) (Note: Steady-state achievement is variable and dependent on multiple factors. Trough samples should be

Summary and recommendations:

Based on the potential to improve penetration, increase the probability of optimal target serum vancomycin concentrations, and improve clinical outcomes for complicated infections such as bacteremia, endocarditis, osteomyelitis, meningitis, and hospital-acquired pneumonia caused by *S. aureus*, total trough serum vancomycin concentrations of 15–20 mg/L are recommended. Trough serum vancomycin concentrations in that range should achieve an AUC/MIC of ≥ 400 in most patients if the MIC is ≤ 1 mg/L. (Level of evidence = III, grade of recommendation = B.)

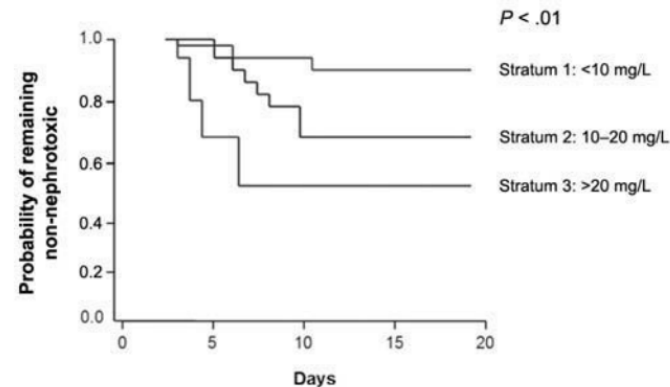
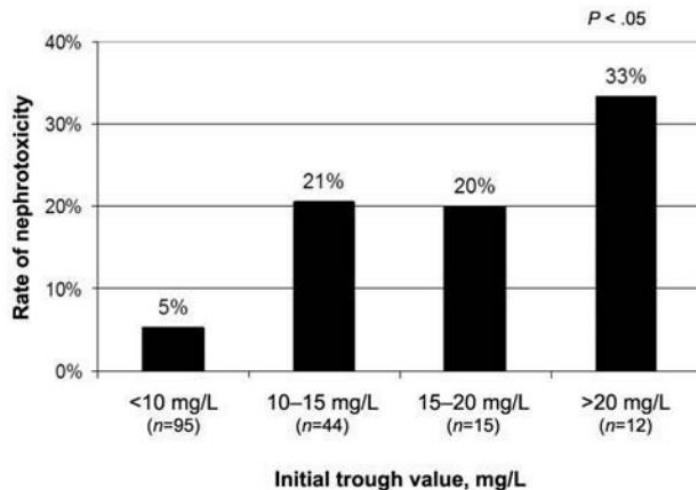
TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Vancomycin

Relationship between Initial Vancomycin Concentration-Time Profile and Nephrotoxicity among Hospitalized Patients

Thomas P. Lodise,^{1,2} Nimish Patel,¹ Ben M. Lomaestro,³ Keith A. Rodvold,⁴ and George L. Drusano²

¹Albany College of Pharmacy and Health Sciences, ²Ordway Research Institute, and ³Albany Medical Center Hospital, Albany, New York; and ⁴Colleges of Pharmacy and Medicine, University of Illinois at Chicago, Chicago, Chicago



TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Vancomycin

Systematic Review and Meta-Analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules That Maintain Troughs between 15 and 20 Milligrams per Liter

S. J. van Hal,^{a,b} D. L. Paterson,^c T. P. Lodise^d

Department of Microbiology & Infectious Diseases, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia^a; Antibiotic Resistance & Mobile Elements Group, Microbiology and Infectious Diseases Unit, School of Medicine, University of Western Sydney, Australia^b; University of Queensland Centre for Clinical Research, Brisbane, Australia^c; Albany College of Pharmacy and Health Sciences, Albany, New York, USA^d

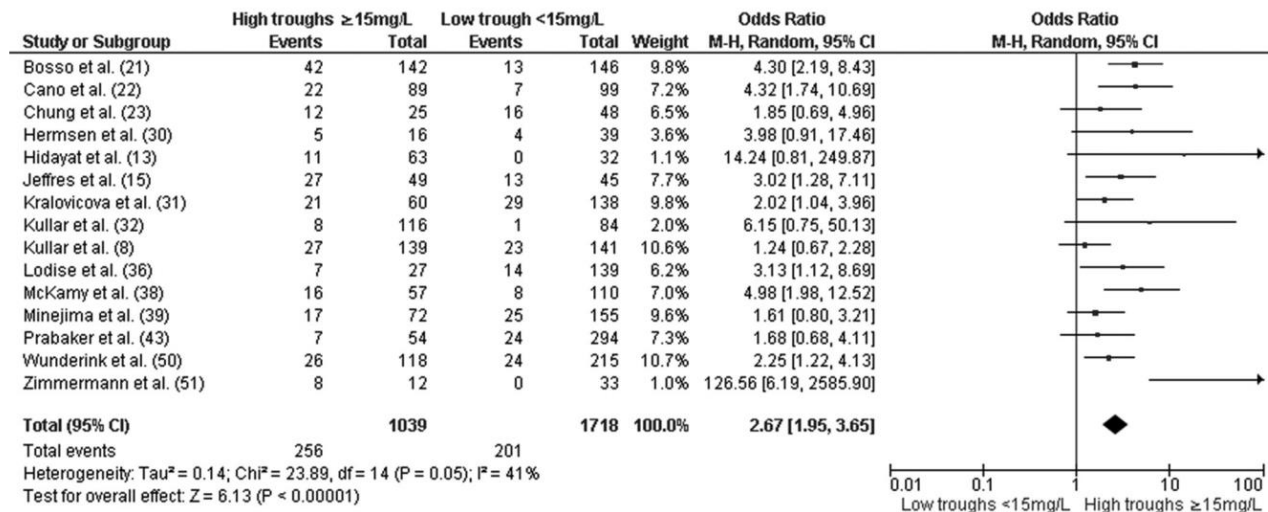


FIG 1 Forest plot (using Mantel-Haenszel [M-H] analysis) of events denoting nephrotoxicity associated with vancomycin, comparing rates for trough levels of ≥ 15 mg/dl and < 15 mg/dl. Squares indicate point estimates, and the size of the square indicates the weight of each study.

TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Vancomycin

Establishment of an AUC_{0-24} Threshold for Nephrotoxicity Is a Step towards Individualized Vancomycin Dosing for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia

R. Chavada,^a N. Ghosh,^b I. Sandaradura,^{e,f} M. Maley,^c S. J. Van Hal^d

Department of Microbiology and Infectious Diseases, Gosford, NSW, Australia^a; Department of Infectious Diseases and General Medicine, Wollongong and Shellharbour Hospitals, Wollongong, NSW, Australia^b; Department of Microbiology and Infectious Diseases, Liverpool, NSW, Australia^c; Department of Microbiology and Infectious Diseases, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, NSW, Australia^d; Department of Microbiology, St. Vincent's Hospital, Sydney, NSW, Australia^e; University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia^f

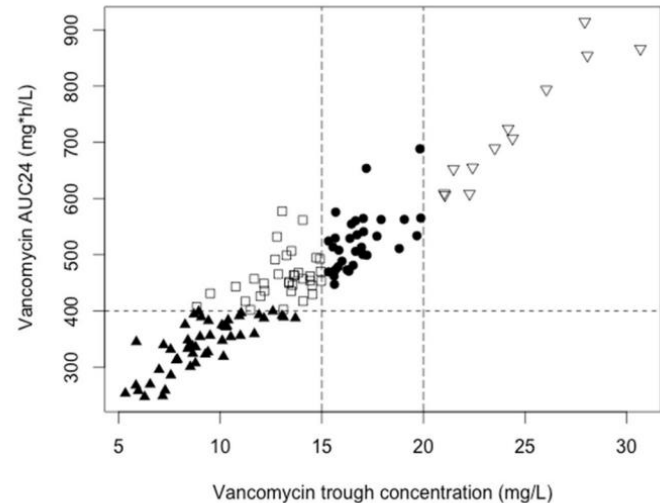


FIG 1 Scatterplot of vancomycin measured trough concentrations and AUC_{0-24} . Vertical and horizontal lines represent current recommended vancomycin trough and AUC_{24} targets (Spearman rho, 0.923) for clinical efficacy. Shapes represent whether patients achieved AUC_{0-24} and/or appropriate trough thresholds (i.e., open squares represent patient measurements which achieved AUC_{0-24} targets but not trough targets).

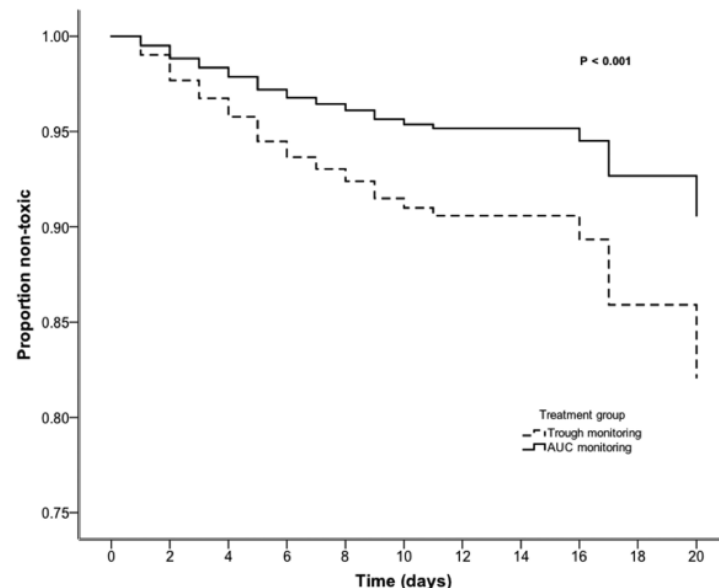
TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Vancomycin

A Quasi-Experiment To Study the Impact of Vancomycin Area under the Concentration-Time Curve-Guided Dosing on Vancomycin-Associated Nephrotoxicity

Natalie A. Finch,^{a*} Evan J. Zasowski,^b Kyle P. Murray,^a Ryan P. Mynatt,^a Jing J. Zhao,^a Raymond Yost,^a Jason M. Pogue,^a Michael J. Rybak^{a,b,c}

Department of Pharmacy Services, Detroit Medical Center, Detroit, Michigan, USA^a; Anti-Infective Research Laboratory, Department of Pharmacy Practice, Eugene Applebaum College of Pharmacy and Health Sciences, Wayne State University, Detroit, Michigan, USA^b; Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, School of Medicine, Wayne State University, Detroit, Michigan, USA^c



Variable	Hazard Ratio	95% CI	P value
AUC-TD	0.501	0.336 – 0.748	0.001
Concomitant furosemide	1.636	1.072 – 2.496	0.022
Elixhauser Comorbidity Index	1.123	1.044 – 1.208	0.002
APACHE II score	1.066	1.042 – 1.091	<0.001
Concomitant IV contrast	1.508	0.972 – 2.339	0.067
Concomitant tobramycin ^a	-	-	-
Duration of therapy, days ^a	-	-	-

^a Not retained in final model

FIG 1 Time to nephrotoxicity by Cox proportional hazards regression. AUC-TD, AUC- and trough concentration-guided dosing.

TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Vancomycin

Summary and recommendations:

1. *In patients with suspected or definitive serious MRSA infections, an individualized target of the AUC/MIC_{BMD} ratio of 400 to 600 (assuming a vancomycin MIC_{BMD} of 1 mg/L) should be advocated to achieve clinical efficacy while improving patient safety (A-II). Doses of 15 to 20 mg/kg (based on actual body weight) administered every 8 to 12 hours as an intermittent infusion are recommended for most patients with normal renal function when assuming a MIC_{BMD} of 1 mg/L (A-II). In patients with normal renal function, these doses may not achieve the therapeutic AUC/MIC target when the MIC is 2 mg/L.*

Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists



An audio interview that supplements the information in this article is available on AJHP's website at www.ajhpvoices.org.

Am J Health-Syst Pharm. 2020;77:835-864

2. *Given the narrow vancomycin AUC range for therapeutic effect and minimal AKI risk, the most accurate and optimal way to manage vancomycin dosing should be through AUC-guided dosing and monitoring (A-II). We recommend to accomplish this in one of two ways.*

The first consensus guideline for therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients was published in 2009. A committee representing 3 organizations (the American Society for Health-System Pharmacists [ASHP], Infectious

Staphylococcus aureus (MRSA) infections. It should be noted, however, that when the recommendations were originally published, there were important issues not addressed and gaps in knowledge that could not be covered ade-

4. *Trough-only monitoring, with a target of 15 to 20 mg/L, is no longer recommended based on efficacy and nephrotoxicity data in patients with serious infections due to MRSA (A-II). There is insufficient evidence to provide recommendations on whether trough-only or AUC-guided vancomycin monitoring should be used among patients with noninvasive MRSA or other infections.*

TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Aminoglycosid

Impact of Goal-Oriented and Model-Based Clinical Pharmacokinetic Dosing of Aminoglycosides on Clinical Outcome: A Cost-Effectiveness Analysis

van Lent-Evers, Nicolette A. E. M.^{*}; Mathôt, Ron A. A.^{*}; Geus, William P.[†]; van Hout, Ben A.[‡]; Vinks, Alexander A. T. M. M.^{*}

Author Information 

Therapeutic Drug Monitoring 21(1):p 63-73, February 1999.

Abstract

The benefits of a pharmacy-based, active therapeutic drug monitoring (TDM) service (ATM) on outcomes were examined in a prospective study at four hospitals. ATM involved pharmacokinetic dosage optimization at the start of treatment, subsequent Bayesian adaptive control, and frequent patient evaluation. Cost-effectiveness was calculated based on real costs. The ATM group comprised 105 patients and 127 patients with nonguided TDM who were followed up as controls. Forty-eight of the ATM and 62 of the nonguided TDM patients had an infection on admission. Peak concentrations in ATM patients were significantly higher (10.6 ± 2.9 mg/L; nonguided TDM, 7.6 ± 2.2 mg/L; $p < 0.01$). Trough levels in the ATM group were significantly lower ($p < 0.01$). There was a trend toward lower mortality in the ATM group (nine of 105 versus 18 of 127; $p = 0.26$) that was significant for patients with an infection on admission (one of the 48 ATM patients died versus nine of the 62 nonguided TDM patients; $p = 0.023$). ATM reduced the length of hospital stay for all patients in the study (20.0 ± 1.4 days; nonguided TDM, 26.3 ± 2.9 days; $p = 0.045$) and for patients admitted with an infection (12.6 ± 0.8 days; nonguided TDM, 18.0 ± 1.4 ; $p < 0.001$). The incidence of nephrotoxicity was reduced from 13.4% (nonguided TDM) to 2.9% ($p < 0.01$). With ATM, total costs were lower for all patients (Dutch guilders [DFL], $13,125 \pm 9,267$; nonguided TDM, DFL $16,862 \pm 17,721$; $p < 0.05$) and for patients admitted with an infection (DFL $8,883 \pm 3,778$; nonguided TDM, DFL $11,743 \pm 7,437$; $p < 0.01$). Goal-oriented, model-based dosing of aminoglycosides resulted in higher antibiotic efficacy, shorter hospitalization, and reduced incidence of nephrotoxicity. By combining efficacy with savings, ATM offered a significant alternative to usual care.

TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Aminoglycoside Volume of Distribution and Illness Severity in Critically Ill Septic Patients

P. E. MARIK*

Intensive Care Unit, Baragwanath Hospital, Soweto, South Africa

SUMMARY

The volume of distribution of amikacin and the APACHE II score were determined in 42 critically ill patients being treated for a gram-negative infection. The mean volume of distribution (V_{dt}) was 0.41 ± 0.12 l/kg with a wide range (normal of 0.25 l/kg). There was a good relationship between the V_{dt} and illness severity as measured by the APACHE II score ($r=0.70$; $P<0.001$). Critically ill patients should receive larger loading doses of aminoglycosides in order to achieve therapeutic blood levels. The aminoglycoside V_{dt} may be useful in determining the degree of capillary leak and tissue oedema that accompanies sepsis.

Aminoglycosid

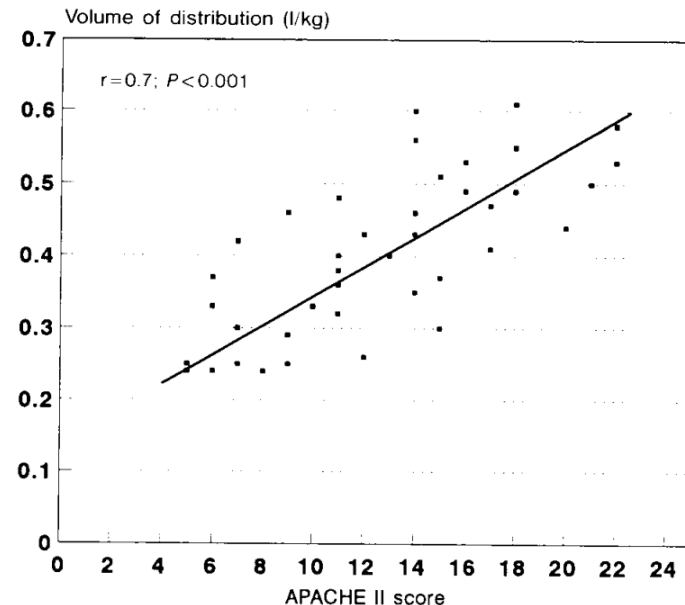


FIGURE 1: Scatterplot and regression line of amikacin volume of distribution and APACHE II score.

TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Aminoglycosid



How to optimize antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamics for Gram-negative infections in critically ill patients

Aaron J. Heffernan^{a,b}, Fekade B. Sime^b,
Fabio S. Taccone^c, and Jason A. Roberts^{b,d,e}

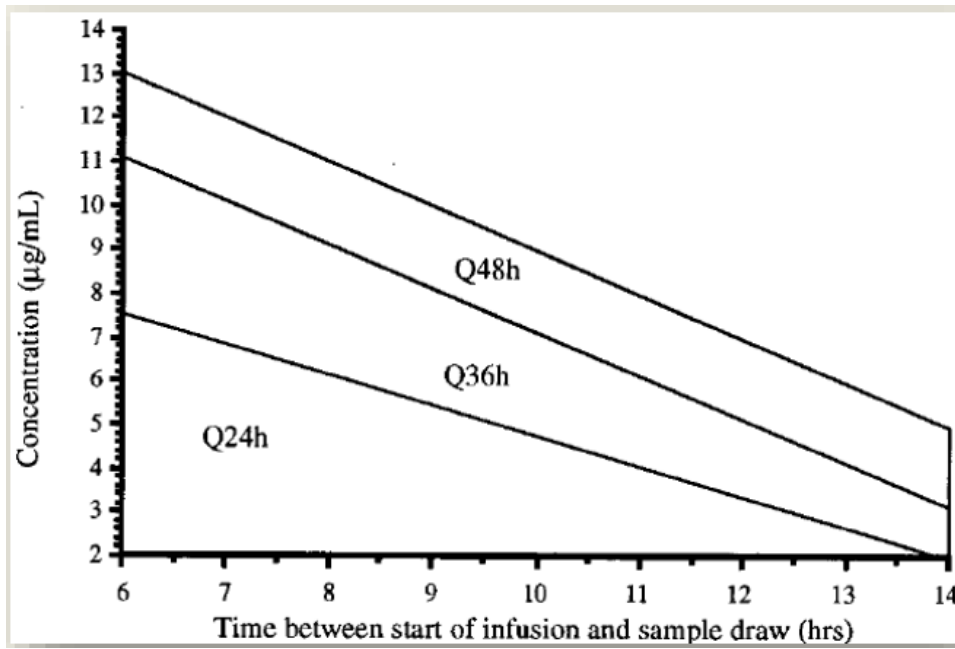
Table 1. Pharmacokinetic/pharmacodynamic ratios associated with clinical efficacy and toxicity

Antibiotic class	Type of PK/PD ratio and minimum target value for clinical efficacy			PK/PD toxicity threshold		
	PK/PD ratio	Target value	References	Toxicity	Threshold	References
Aminoglycoside	C_{max}/MIC	>8	[8–10]	Nephrotoxicity	Gentamicin/tobramycin $C_{min} > 1 \text{ mg/l}$; Amikacin $C_{min} > 5 \text{ mg/l}$	[11–18]
	AUC/MIC	>70	[8–10]			

TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Initial Monitoring

- Random level drawn 8 – 12 hours after the first dose
- Use nomogram to confirm/modify dosage interval
- Hartford nomogram is only applicable for 7 mg/kg – plotting doses lower or higher than 7 mg/kg may under or overestimate clearance
 - Gentamicin/tobramycin (7 mg/kg/dose): Plot level on graph
 - Amikacin (15 mg/kg/dose): Divide level in half, then plot on graph

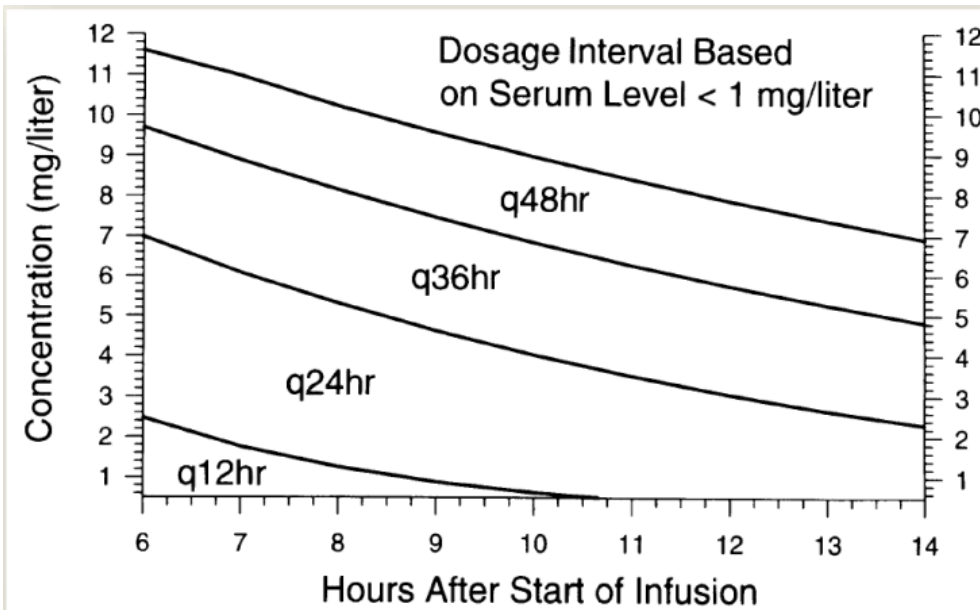


Aminoglycosid

TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Initial Monitoring

- Single level drawn 8 – 12 hours after the first dose.
- Use nomogram to confirm/modify dosage interval.
- **Only applicable for 5 mg/kg – plotting doses lower or higher than 7 mg/kg may under or overestimate clearance)**
 - Gentamicin/Tobramycin (5 mg/kg/dose): Plot on graph
 - Amikacin (15 mg/kg/dose): Divide level by 3, then plot on graph



Aminoglycosid

TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

CHƯƠNG 3. THUỐC CHỐNG NẤM

Lưu ý: Thuốc có đánh dấu *: Chỉ được kê đơn khi được cấp giấy phép lưu hành sản phẩm tại Việt Nam

3.1. Đặc tính dược lý của thuốc kháng nấm

Cho đến nay, có ba thuốc kháng nấm được khuyến cáo cần giám sát nồng độ thuốc trong máu là posaconazol, voriconazol và itraconazol do biến thiên nồng độ thuốc lớn nếu dùng theo chế độ liều chuẩn theo hướng dẫn. Posaconazol cần được giám sát nồng độ để đảm bảo hiệu quả với đích nồng độ đáy ở trạng thái cân bằng là 0,7mg/L với chỉ định dự phòng và 1mg/L với chỉ định điều trị. Do cần đảm bảo cả hiệu quả cũng như hạn chế độc tính, đích nồng độ đáy của voriconazol cần nằm trong khoảng 1mg/L đến khoảng 4mg/L hoặc 6mg/L và của itraconazol cần nằm trong khoảng 0,5mg/L đến khoảng 5 mg/L (định lượng bằng máy miễn dịch).

TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Azol

The Effect of Therapeutic Drug Monitoring on Safety and Efficacy of Voriconazole in Invasive Fungal Infections: A Randomized Controlled Trial

Wan Beom Park,¹ Nak-Hyun Kim,¹ Kye-Hyung Kim,^{1,a} Seung Hwan Lee,² Won-Seok Nam,² Seo Hyun Yoon,² Kyoung-Ho Song,¹ Pyoeng Gyun Choe,¹ Nam Joong Kim,¹ In-Jin Jang,² Myoung-don Oh,¹ and Kyung-Sang Yu²

¹Department of Internal Medicine, and ²Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Seoul National University College of Medicine, Republic of Korea

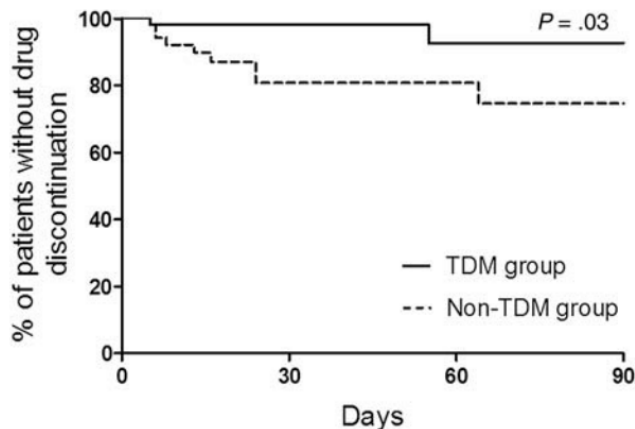


Figure 3. Time to voriconazole-related adverse events (AEs) and time to drug discontinuation due to AEs. Abbreviations: AE, adverse event; TDM, therapeutic drug monitoring.

Table 4. Treatment Response in Therapeutic Drug Monitoring (TDM) vs Non-TDM Groups

	TDM (n = 37)	Non-TDM (n = 34)	P Value
Treatment success	30 (81)	20 (59)	.04
Complete response	21 (57)	13 (38)	.12
Partial response	9 (24)	7 (21)	.71
Stable response	1 (3)	2 (6)	.60
Treatment failure	6 (16)	12 (35)	.07

Abbreviation: TDM, therapeutic drug monitoring.

TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Azol

Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Invasive Mycoses Improves Efficacy and Safety Outcomes

Andres Pascual,¹ Thierry Calandra,¹ Saskia Bolay,¹ Thierry Buclin,² Jacques Bille,³ and Oscar Marchetti¹

¹Infectious Diseases Service, ²Division of Clinical Pharmacology, and ³Institute of Microbiology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

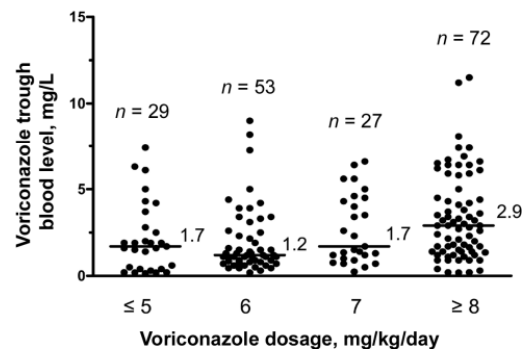


Figure 1. Relationship between voriconazole dosage and voriconazole trough blood level. Each point represents a single blood level measurement. Numbers of measurements for each daily dose are reported. Horizontal bars represent median values (the numerical values are reported on the right of the horizontal bar for each group). Voriconazole dosages have been rounded to the nearest unit.

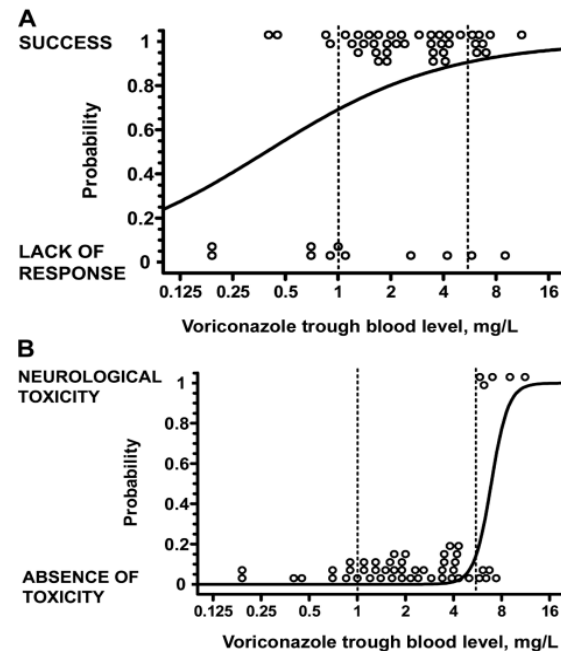


Figure 2. Voriconazole trough blood levels and logistic regression model for response to antifungal therapy (A) and for neurotoxicity (B). The symbols represent the voriconazole levels observed in each individual patient with treatment success (top) or lack of response to therapy (bottom) and with (top) or without (bottom) signs of neurological toxicity. The continuous line represents the logistic regression model predicting the probability of response to antifungal therapy (A) or neurotoxicity (B) as a function of the voriconazole trough blood concentration. The vertical dotted lines indicate the proposed 1–5.5-mg/L therapeutic interval of voriconazole.

TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Azol

Hướng dẫn

Drug	Usual dose (based on IDSA guidelines)	Sepsis with normal renal function	RRT	TDM
Fluconazole	12 mg/kg once daily followed by 6 mg/kg daily	12 mg/kg once daily followed by 6 mg/kg daily	12 mg/kg loading dose followed by 6 mg/kg daily ^a	No
Itraconazole	200 mg three times a day for 3 days followed by 200 mg daily ^b (not often used in intensive care, see text)	Higher loading doses may be required followed by 200 mg daily [39]	CVVHDF, 300 mg every 8 h (single case report) [40]	Yes
Voriconazole	6 mg/kg for two doses followed by 3 mg/kg every 12 h	May need higher than usual doses [42]; further data needed for definite dose	Without hepatic impairment, usual dose ^c With hepatic impairment, data not available	Yes
D-AmB	0.5–1 mg/kg daily	No dose adjustment required	No dose adjustment required	No
L-AmB	3–5 mg/kg daily	No dose adjustment required	No dose adjustment required	No
ABLC	3–5 mg/kg daily	No dose adjustment required	No dose adjustment required	No
ABCD	3–5 mg/kg daily	No dose adjustment required	No dose adjustment required	No
Micafungin	100 mg once daily	No data available	No dose adjustment required	No
Anidulafungin	200 mg loading on Day 1 followed by 100 mg once daily	No data available	No dose adjustment required	No
Caspofungin	70 mg loading dose on Day 1 followed by 50 mg once daily	No data available	No data available	No

TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Azol

Hướng dẫn

Table 2. ECIL-6 and ESCMID/ECMM/ERS 2017 recommendations for therapeutic drug monitoring for triazoles

	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole
<i>ECIL-6</i>				
TDM treatment	AII (efficacy)	AII (efficacy)	AII (efficacy)	TDM not routinely recommended
TDM prophylaxis ^a	BII (toxicity)	AII (toxicity)	BII (efficacy)	
Lower target concentration (efficacy)	Prophylaxis: >0.5 mg/L Treatment: >1 mg/L	1–2 mg/L >2 mg/L for severe infections, higher MICs	Prophylaxis: 0.7 mg/L Treatment: 1.0 mg/L	n.a.
Upper target (toxicity)	HPLC <4 mg/L Bioassay <17 mg/L	5–6 mg/L	More studies needed	n.a.
TDM time point	Day 7–14	Day 2–5 (repeat!)	Suspension: day 5–7 Tablet/i.v.: after day 3	n.a.
<i>ESCMID/ECMM/ERS 2017</i>				
TDM treatment	AII	AI	AII	CIII
TDM prophylaxis ^a	AII	AII	CII	CIII

ECIL, European Conference on Infections in Leukemia; ECMM, the European Confederation of Medical Mycology; ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; ERS, the European Respiratory Society; HPLC, high performance liquid chromatography; i.v., intravenous; n.a., not applicable; MIC, minimal inhibitory concentration; TDM, therapeutic drug monitoring.

^a Triazole prophylaxis refers to patients at risk for invasive aspergillosis.

TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Thuốc nấm

Hướng dẫn

	ARC	AKI	RRT	ALF
Amphotericin	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Unchanged
Fluconazole	Increase	Decrease	Increase	? Unchanged
Voriconazole	TDM	TDM	TDM	TDM
Itraconazole	TDM	TDM	TDM	TDM
Posaconazole	TDM	TDM	TDM	TDM
Caspofungin	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Decrease
Micafungin	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Unchanged
Anidulafungin	Unchanged	Unchanged	Unchanged	Unchanged
Flucytosine	TDM	TDM	TDM	TDM

AKI acute kidney injury, *ALF* acute liver failure, *ARC* augmented renal clearance, *RRT* renal replacement therapy, *TDM* therapeutic drug monitoring

TDM MỘT SỐ THUỐC TRÊN LÂM SÀNG

Thuốc nấm

Hướng dẫn

Drug	Timing	Goal	Comments
5-FU	Peak 3–5 days	10–50 $\mu\text{g/mL}$	Initial therapy, renal insufficiency, evidence of toxicity
Itraconazole (HPLC)	Random 5–7 days	Therapy $>1 \mu\text{g/mL}$ Prophylaxis $>0.5 \mu\text{g/mL}$	Initial therapy, clinical decline, interacting medication
Voriconazole	Trough 2–3 days	$>0.5\text{--}2 \mu\text{g/mL}$	Initial therapy, clinical decline, change in dose, interacting medication
Posaconazole	Random 3–5 days	$>1.5 \mu\text{g/mL}$	Initial therapy, clinical decline, interacting medication

5-FU, flucytosine; HPLC, high-performance liquid chromatography.



THANK YOU

For Your Listening