

GIÁM SÁT NỒNG ĐỘ THUỐC TRONG HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN NẶNG VỚI CÁC THUỐC KHÁNG SINH, KHÁNG NẤM VÀ KHÁNG VIRUS: A POSITION PAPER

Nguồn: Abdul-Aziz, M.H., Alffenaar, J.C., Bassetti, M. *et al.* Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Med* (2020). (<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1>)

Người dịch: SV D5. Nguyễn Trần Nam Tiến, DS. Vương Mỹ Lượng, DS. Trương Anh Quân, DS. Nguyễn Hoàng Anh (b)

Hiệu đính: PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh, TS. Vũ Đình Hòa

Tóm tắt

Mục đích: Tuyên cáo (position paper) này nhằm mục đích đánh giá và bàn luận những dữ liệu hiện có về giám sát nồng độ thuốc trong điều trị (TDM) của thuốc kháng sinh, thuốc kháng nấm và thuốc kháng vi rút trên bệnh nhân người lớn mắc bệnh nặng, điều trị tại khoa hồi sức tích cực (ICU). Tài liệu này cũng giúp hướng dẫn áp dụng TDM trong thực hành lâm sàng thường quy để cải thiện kết quả điều trị ở bệnh nhân người lớn mắc bệnh nặng.

Phương pháp: Việc rà soát và phân tích y văn được thực hiện bởi hội đồng biên soạn. Các thành viên của hội đồng được đề cử bởi các tổ chức có uy tín, bao gồm Hiệp hội Y khoa hồi sức châu Âu (ESICM), các Nhóm nghiên cứu về Dược động học/Dược lực học và bệnh nhân nặng của Hiệp hội Vi sinh lâm sàng và Bệnh truyền nhiễm châu Âu (ESCMID), Hiệp hội Giám sát nồng độ thuốc trong điều trị và độc tính lâm sàng quốc tế (IATDMCT) và Hiệp hội Hóa trị liệu kháng vi sinh vật quốc tế (ISAC). Các thành viên của hội đồng đã đưa ra các khuyến cáo về việc có nên áp dụng TDM trên lâm sàng đối với các thuốc/nhóm thuốc kháng vi sinh vật (bao gồm vi khuẩn, virus, vi nấm) hay không.

Kết quả: Chế độ liều hiệu chỉnh theo TDM đã được chứng minh là đem lại lợi ích trên lâm sàng đối với aminoglycosid, voriconazol và ribavirin. Hầu hết các kháng sinh và kháng nấm thường được sử dụng trong ICU đã có khoảng điều trị được xác lập rõ ràng, vì vậy rất nên thực hiện TDM thường quy các thuốc này trên bệnh nhân nặng. Đối với các thuốc kháng vi rút, cần thực hiện thêm nghiên cứu để xác định đích điều trị và sự cần thiết thực hiện TDM trên quần thể bệnh nhân này. Các thành viên hội đồng khuyến cáo thực hiện TDM thường quy đối với các kháng sinh nhóm aminoglycosid, beta-lactam, linezolid, teicoplanin, vancomycin và voriconazol trên bệnh nhân nặng.

Kết luận: Mặc dù TDM nên được coi là tiêu chuẩn trong điều trị đối với hầu hết thuốc kháng vi sinh vật tại các ICU, cần khắc phục các rào cản quan trọng trước khi TDM có thể được sử dụng rộng rãi một cách thường quy trên toàn thế giới.

Từ khóa: Thuốc kháng sinh, thuốc kháng nấm, thuốc kháng vi rút, dược động học, dược lực học, sepsis.

Đặt vấn đề

Mặc dù đã có nhiều bước tiến trong điều trị, tỷ lệ tử vong liên quan đến nhiễm trùng ở bệnh nhân nặng vẫn là một vấn đề y tế đáng quan tâm. Gánh nặng lớn của các bệnh lý nhiễm trùng tất yếu dẫn đến mức tiêu thụ các thuốc kháng vi sinh vật (kháng sinh, kháng nấm và kháng vi rút) được ghi nhận tại khoa hồi sức tích cực (ICU) cao gấp mười lần so với các khoa khác [1]. Do đó việc tối ưu sử dụng các thuốc kháng vi sinh vật là cần thiết nhằm tối đa hóa tỷ lệ điều trị thành công và hạn chế xuất hiện kháng thuốc và bảo tồn hiệu lực trên lâm sàng của các thuốc hiện có [2]. Tuy nhiên, quá trình tối ưu phác đồ điều trị (bao gồm phổ tác dụng bao phủ được các căn nguyên gây bệnh và đạt nồng độ điều trị) là một thách thức lớn trên bệnh nhân ICU, vốn là nhóm đối tượng thường có dao động lớn về dược động học giữa các cá thể và trong chính mỗi bệnh nhân [3]. Thêm vào đó, hầu hết các nghiên cứu về liều chỉ lựa chọn quần thể bệnh nhân không phải ICU, điều này dẫn đến nguy cơ thất bại lâm sàng khi sử dụng các chế độ liều thường dùng trên quần thể bệnh nhân ICU. Trên thực tế, khi chế độ liều chưa được tối ưu hóa, quần thể bệnh nhân ICU là nhóm đối tượng có nguy cơ cao bị thiếu liều và gặp thất bại trong điều trị và/hoặc gia tăng kháng thuốc [4], hay ngược lại có thể bị phơi nhiễm thuốc ở nồng độ cao dẫn đến gia tăng nguy cơ gặp độc tính.

Với các hiểu biết ngày càng gia tăng về mối quan hệ giữa chế độ liều thuốc kháng vi sinh vật, mức độ phơi nhiễm về dược động học/dược lực học (PK/PD) và kết quả điều trị của bệnh nhân, hiện đã có cơ sở vững chắc giúp cá thể hóa chế độ liều thuốc trên bệnh nhân nặng với sự hỗ trợ của hoạt động giám sát nồng độ thuốc trong điều trị (TDM). Trước đây TDM chỉ được sử dụng để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện độc tính với các thuốc có chỉ số điều trị hẹp (như aminoglycosid và vancomycin) và với các thuốc có đặc điểm dược động học phức tạp (như voriconazol) và chưa được áp dụng cho các thuốc kháng vi sinh vật khác. Tuy nhiên, trong thời gian gần đây, sự gia tăng các bệnh lý nhiễm trùng do các chủng vi sinh vật đa kháng thuốc, cùng với tình trạng ngày càng có ít thuốc mới được phát triển, cho thấy cần phải xem xét lại vấn đề này. Việc TDM thuốc kháng vi sinh vật, ngay cả với các thuốc có phạm vi điều trị rộng, đang trở nên phổ biến [5, 6], trong khi việc TDM với các thuốc "truyền thống", như aminoglycosid và glycopeptid, vẫn liên tục được nghiên cứu cải tiến thêm.

Hiện có sự khác biệt đáng kể giữa các bệnh viện về cách thức triển khai TDM, bao gồm lựa chọn thuốc và đối tượng bệnh nhân, thời điểm lấy mẫu, phương pháp định lượng, cũng như các đích PK/PD và cách tiếp cận trong hiệu chỉnh liều [5, 6]. Tài liệu này có mục đích đánh giá và phân tích các dữ liệu hiện có về TDM đối với thuốc kháng sinh, thuốc kháng nấm và thuốc kháng vi rút ở bệnh nhân người lớn mắc bệnh nặng. Tài liệu này cũng sẽ hướng dẫn áp dụng TDM cho các thuốc kháng vi sinh vật trong thực hành lâm sàng thường quy để cải thiện hiệu quả điều trị trên bệnh nhân người lớn mắc bệnh nặng. Hội đồng cũng sẽ đưa ra khuyến cáo về các thuốc nên được thực hiện TDM thường quy ở bệnh nhân nặng.

Phương pháp

Thành phần hội đồng biên soạn

Các thành viên hội đồng biên soạn bài viết được đề cử bởi các tổ chức có uy tín bao gồm Hiệp hội Y khoa hồi sức châu Âu (ESICM), các Nhóm nghiên cứu về Dược động học/Dược lực học và bệnh nhân nặng của Hiệp hội Vi sinh lâm sàng và Bệnh truyền nhiễm châu Âu (ESCMID), Hiệp hội Giám sát nồng độ thuốc trong điều trị và độc tính lâm sàng quốc tế (IATDMCT) và Hiệp hội Hóa trị liệu kháng vi sinh vật quốc tế (ISAC).

Rà soát và phân tích y văn

Bài viết này được biên soạn sau khi thực hiện rà soát các nghiên cứu được xuất bản bằng tiếng Anh trước ngày 1 tháng 7 năm 2019. Việc tìm kiếm y văn được thực hiện trên PubMed mà không giới hạn thời gian công bố, sử dụng các thuật ngữ MeSH sau: ("antibacterial agents" OR "antifungal agents" OR "antiviral agents") AND ("drug monitoring" OR "pharmacokinetics" OR "pharmacodynamics") AND ("critical care" OR "critical illness" OR "intensive care units"). Việc tìm kiếm cũng được thực hiện cho từng loại thuốc (ví dụ: meropenem) và nhóm thuốc được quan tâm (ví dụ: carbapenem). Về mặt hiệu quả và độc tính lâm sàng, chỉ có các nghiên cứu trên bệnh nhân người lớn mắc bệnh nặng mới được đánh giá và đưa vào phân tích.

Tổng quan về quy trình

Các thành viên của Hội đồng biên soạn đã tổ chức các cuộc họp trực tiếp và họp trực tuyến để xây dựng cấu trúc và nội dung của bài viết này. Các thành viên được chia thành các nhóm bao gồm một tác giả chính và các đồng tác giả cho mỗi phần. Mỗi nhóm có nhiệm vụ rà soát y văn, đánh giá dữ liệu hiện có và tóm tắt kết quả trong tài liệu dự thảo để trả lời câu hỏi liệu TDM có nên được chỉ định cho một/một nhóm thuốc cụ thể ở bệnh nhân nặng hay không. Tất cả các thành viên sau đó đã rà soát toàn bộ dự thảo tài liệu, thảo luận để tiến tới đồng thuận về các quan điểm khác biệt.

Phương pháp đồng thuận của Hội đồng biên soạn về việc sử dụng TDM

Sử dụng thang đo Likert gồm 7 điểm (1 = hoàn toàn không đồng ý, 2 = không đồng ý, 3 = phần nào không đồng ý, 4 = trung lập, 5 = phần nào đồng ý, 6 = đồng ý và 7 = hoàn toàn đồng ý) để chấm điểm mức độ khuyến cáo của Hội đồng về việc thực hiện TDM đối với mỗi một thuốc/một nhóm thuốc kháng vi sinh vật trên bệnh nhân nặng. Khuyến cáo đạt đồng thuận khi tỷ lệ đánh giá ở mức 1 và 2 (với đồng thuận phản đối) hoặc 6 và 7 (với đồng thuận tán thành) từ 75% trở lên.

Các vấn đề về dược động học và dược lực học ở bệnh nhân nặng

Thay đổi về dược động học

Bệnh nhân nặng là những bệnh nhân có tình trạng đe dọa tính mạng và cần được chăm sóc đặc biệt trong ICU. Những bệnh nhân này cần được theo dõi và điều trị tích cực do có suy giảm chức năng các cơ quan quan trọng (do bệnh lý cấp tính và/hoặc mạn tính) hoặc do biến chứng sau phẫu thuật hoặc sau các biện pháp can thiệp nhằm cứu sống bệnh nhân. Tình trạng bệnh nặng được đặc trưng bởi những thay đổi đáng kể về cân bằng nội môi do thúc đẩy của tiến triển của bệnh lý nên cũng như các can thiệp trên bệnh nhân. Những đặc điểm này ảnh hưởng lớn tới chức năng các cơ quan, dẫn đến tình trạng sinh lý bệnh đặc biệt vốn không gặp khi nằm tại khoa cấp cứu. Ngoài ra, các bệnh lý mạn tính mắc kèm có thể làm trầm trọng thêm những thay đổi sinh lý bệnh thường gặp trong tình trạng bệnh nặng. Tất cả những yếu tố này gây ảnh hưởng đáng kể đến PK của thuốc kháng vi sinh vật ở bệnh nhân nặng và được đánh giá một cách tổng quát hơn thông qua các thay đổi về thể tích phân bố (Vd) và độ thanh thải (CL) của thuốc.

Thay đổi thể tích phân bố

Rối loạn chức năng nội mô là tình trạng phổ biến ở bệnh nhân nặng và được đặc trưng bởi sự gia tăng thể tích dịch kẽ thông qua "rò rỉ mao mạch". Hiện tượng này có liên quan chặt chẽ với mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý nền và mức độ đáp ứng viêm hệ thống. Sepsis và tổn thương bỏng nặng là những ví dụ điển hình. Vấn đề này sau đó càng trở nên trầm trọng hơn bởi các biện pháp bồi phụ dịch đường tĩnh mạch (IV), can thiệp được thực hiện ở gần như tất cả bệnh nhân ICU. Đối với các thuốc thân nước (ví dụ: acyclovir, aminoglycosid, beta-lactam, daptomycin, fuconazol và glycopeptid), điều này có thể dẫn đến gia tăng đáng kể Vd [7]. Những thay đổi về tỷ lệ liên kết với protein huyết thanh do tình trạng hạ albumin máu cũng có khả năng ảnh hưởng tới PK của thuốc [8]. Trên thực tế, hạ albumin máu là một tình trạng phổ biến (được coi như một chỉ điểm ở giai đoạn cấp tính), làm tăng Vd của các thuốc có tỷ lệ gắn với protein huyết thanh cao, như ceftriaxon, daptomycin, ertapenem, flucloxacillin và teicoplanin [8]. Trong trường hợp này, tỷ lệ thuốc ở dạng tự do (không liên kết với protein huyết thanh) tăng lên, dẫn đến tăng thể tích phân bố và có thể là tăng cả CL. Cuối cùng, kích thước và thành phần cơ thể bệnh nhân (điển hình là béo phì) cũng sẽ ảnh hưởng đến Vd, mặc dù mức độ ảnh hưởng còn phụ thuộc vào đặc tính hóa lý của thuốc (ví dụ: trọng lượng phân tử, khả năng tan trong lipid và mức độ ion hóa) [9].

Thay đổi độ thanh thải của thuốc

Rất nhiều thuốc kháng vi sinh vật được sử dụng phổ biến đều thải trừ chủ yếu qua thận. Thêm vào đó, tình trạng bệnh nặng có thể tác động lớn đến chức năng thận và CL của thuốc. Tình trạng tăng thanh thải thận (ARC) đang ngày càng được chú ý trong quần thể bệnh nhân nặng (tỷ lệ mắc từ 14-80%) [10]. ARC được định nghĩa là tình trạng tăng độ thanh thải creatinin > 130 mL/phút/1,73 m², được xác định bằng việc thu thập nước tiểu 8-24h và liên quan đến sự tăng thanh thải qua thận của các chất tan trong hệ tuần hoàn (như chất thải chuyển hóa và thuốc) [11]. Cơ chế gây ra tình trạng này còn chưa được hiểu rõ, tuy nhiên có khả năng liên quan đến sự tăng cường vận chuyển chất hòa tan do tăng cung lượng tim, kết hợp với thay đổi ở ống thận và/hoặc sự điều hòa bài tiết hormon thận kinh thể dịch [10]. Xác định bệnh nhân có ARC hiện rất khó khăn do chức năng thận có thể tăng mặc

dù kết quả xét nghiệm creatinin huyết thanh ở mức bình thường [12]. Quan trọng hơn, các công thức thường được sử dụng để ước đoán mức lọc cầu thận, như công thức Cockcroft-Gault và công thức MDRD, là những công thức kém tin cậy hơn so với tính toán từ thanh thải creatinin trong nước tiểu [13]. Bệnh nhân trẻ tuổi bị đa chấn thương có nguy cơ gặp ARC cao nhất [12], nhưng ARC cũng đã được ghi nhận ở những nhóm bệnh nhân khác. Sự xuất hiện ARC có liên quan đến tình trạng nồng độ thuốc trong huyết tương xuống dưới ngưỡng điều trị [11], mặc dù tác động của ARC tới kết cục lâm sàng vẫn chưa rõ ràng [14].

Ngược lại, nhiều bệnh nhân nặng sẽ gặp tổn thương thận cấp tính và cần được điều trị bằng liệu pháp thay thế thận (RRT). Trong tình trạng bệnh cấp tính, các kỹ thuật lọc máu liên tục tĩnh mạch được sử dụng phổ biến nhất, với các tỷ lệ khác nhau của cơ chế lọc đối lưu và/hoặc thẩm tách. Các yếu tố như trọng lượng phân tử, tỷ lệ liên kết với protein huyết tương, tính thấm nước, loại RRT, tính thấm của màng lọc, diện tích bề mặt màng lọc, tốc độ dòng máu và tổng tốc độ dịch thải đều sẽ ảnh hưởng đến thải trừ thuốc ở ngoài cơ thể [15]. Do tính không đồng nhất trong thực hành lâm sàng về lọc máu và tình trạng sinh lý bệnh nên nhìn chung các chế độ liều thuốc chỉ được sử dụng theo kinh nghiệm, dẫn đến sự thay đổi đáng kể về nồng độ thuốc giữa các bệnh nhân và ngay trong chính bệnh nhân [16]. Cường độ RRT và chức năng thận tồn dư có vẻ là các thông số quan trọng nhất để xác định CL thận của thuốc trên quần thể bệnh nhân này [17].

Các liệu pháp can thiệp ở ngoài cơ thể khác (như oxy hóa máu màng ngoài cơ thể) cũng có thể góp phần làm thay đổi CL của thuốc, tùy thuộc vào mức độ hấp phụ và các rối loạn chức năng thận mắc kèm [18].

Thay đổi về dược lực học (PD)

Đối với các thuốc kháng vi sinh vật, PD là tiêu chí kết nối sự phơi nhiễm PK với khả năng tiêu diệt hoặc ức chế sự phát triển của mầm bệnh. Mỗi quan hệ này có thể được biểu diễn bằng tương quan giữa phơi nhiễm về PK của thuốc với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của tác nhân gây bệnh. Các thuốc kháng vi sinh vật có các chỉ số PK/PD khác biệt rõ rệt [19] và có thể được phân loại thành: (a) tỷ số nồng độ thuốc tối đa (C_{max}) và MIC (C_{max}/MIC); (b) khoảng thời gian (T) mà nồng độ thuốc ở dạng tự do duy trì trên MIC trong khoảng đưa liều ($fT > MIC$); và (c) tỷ số diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian trong khoảng thời gian 24 giờ và MIC (AUC_{0-24}/MIC) [20]. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng phần lớn các nghiên cứu trước đây hiếm khi làm các xét nghiệm MIC riêng biệt và thay vào đó là các thông số như MIC₅₀ và MIC₉₀ được sử dụng để mô tả mối quan hệ PK/PD. Với các thuốc kháng vi-rút, một số thông số khác được sử dụng làm mẫu số của chỉ số PK/PD như nồng độ in vitro cần thiết để đạt được 50% tác dụng ức chế virus tối đa (EC₅₀). Cần lưu ý đặc điểm về mẫu số trong các chỉ số này bởi vì khi mẫu số tăng, mức phơi nhiễm về PK cũng phải được tăng lên tương ứng để đảm bảo đạt được chỉ số PK/PD tối ưu. Vấn đề này đặc biệt có ý nghĩa trong môi trường ICU do các căn nguyên gây bệnh tại đây có thể có giá trị MIC cao hơn, lên tới 2-4 lần so với các khoa thông thường [21].

Bài tổng quan gần đây của Mouton và cộng sự đã nhấn mạnh việc sử dụng giá trị MIC riêng lẻ để định hướng chế độ liều kháng sinh có thể không phù hợp do sự không chính xác và dao động lớn (dao động từ 1-2 độ pha loãng theo cả hai hướng) của các phương pháp xác định MIC [22]. Do đó, việc xác định giá trị MIC riêng lẻ chỉ nên được coi là một ước đoán và không phải là giá trị "chính xác" mức độ nhạy cảm của căn nguyên gây bệnh. MIC có thể thay đổi tùy theo các phương pháp xác định (ví dụ: vi pha loãng so với E-test[®]), và do đó, điều quan trọng là phải hướng đến đích điều trị phù hợp với phương pháp xác định MIC, trong đó phương pháp xác định MIC bằng vi pha loãng nên được ưu tiên nếu có thể triển khai được. Việc hiệu chỉnh liều dựa trên TDM nào đều phải xét tới các mức giá trị MIC khác nhau và nên được phiên giải dựa trên cân nhắc các sai số của phương pháp xác định MIC, phân lập chủng gây bệnh và sự phân bố của chủng hoang dại còn nhạy cảm với thuốc. Các phương pháp xác định sự phân bố của MIC như giá trị giới hạn (cut-off) về dịch tễ học (ECOFF) giúp phân tách các quần thể vi khuẩn thành quần thể hoang dại và quần thể đề kháng có thể phát hiện được về mặt kiểu hình ở mức độ thấp hoặc cao, có thể hữu ích hơn trong việc định hướng chế độ liều kháng sinh. Mouton và cộng sự đề xuất một số giải pháp thực hành để tối ưu hóa chế độ liều kháng sinh cho bệnh nhân, và một trong những khuyến cáo quan trọng là sử dụng các giá trị ECOFF làm đích PD cho định hướng chế độ liều khi giá trị MIC xác định được của chủng vi khuẩn nằm trong khoảng phân

bổ của quần thể hoang dại [22]. Nếu MIC cao hơn giá trị ECOFF một chút, có thể giả định giá trị MIC dao động ở mức 2 bậc pha loãng để định hướng chế độ liều, trong khi không nên sử dụng MIC để lựa chọn chế độ liều nếu MIC lớn hơn nhiều so với giá trị ECOFF và điểm gây đề kháng thuốc trên lâm sàng.

Các nguyên lý cơ bản của giám sát nồng độ thuốc trong điều trị

Một thuốc kháng vi sinh vật phải đáp ứng được một số tiêu chí nhất định để việc TDM có thể mang lại lợi ích, bao gồm: (a) có sự dao động đáng kể về PK giữa các cá thể và trong cùng cá thể người bệnh; (b) đã được xác định khoảng đích nồng độ liên quan tới đáp ứng dược lý (hiệu quả điều trị và độc tính); (c) đã được xác định thời điểm cần lấy mẫu; và (d) đã có các phương pháp định lượng thuốc trong dịch sinh học chính xác và nhanh chóng.

Bệnh nhân nặng thường có sự dao động lớn về PK của thuốc kháng vi sinh vật, điều này chỉ có thể được giải thích một phần bởi các biến số thuộc về bệnh nhân (ví dụ: trọng lượng cơ thể và chức năng thận). Bên cạnh đó còn ghi nhận các biến thiên về PK không giải thích được giữa các bệnh nhân (sự biến thiên giữa các cá thể) và cả ngay trong chính bệnh nhân (biến thiên PK bên trong cá thể). Hiệu chỉnh liều dựa trên TDM rất hữu ích trên lâm sàng đối với thuốc kháng vi sinh vật nếu các biến thiên về PK không giải thích được giữa các cá thể cao hơn biến thiên bên trong cá thể. Còn nếu không thì chỉ cần áp dụng các chiến lược về liều dựa trên các tham số của bệnh nhân, như chế độ liều trong tờ Hướng dẫn sử dụng thuốc (toa thuốc) và chế độ liều dựa trên các toán đồ.

Việc lấy mẫu PK để làm TDM thuốc kháng vi sinh vật thường được thực hiện vào cuối mỗi khoảng đưa liều để lấy mẫu xác định nồng độ đáy (nồng độ thuốc nhỏ nhất trong khoảng đưa liều, C_{min}). C_{min} chỉ giúp cung cấp một số thông tin về CL của thuốc, còn để xác định V_d cần phải lấy thêm một mẫu định lượng trước đó trong khoảng đưa liều. Để ước tính các thông số PK thứ cấp, ví dụ như AUC và các đích PK/PD, như $ft > MIC$, cần có chiến lược lấy mẫu PK tối ưu để ước tính các thông số một cách chính xác và không sai lệch. Chiến lược lấy mẫu giới hạn (LSS), trong đó sử dụng các thời điểm "cung cấp nhiều thông tin" nhất trên đường cong nồng độ theo thời gian (thông thường là 1-3 thời điểm lấy mẫu) để mô tả PK của thuốc, là chiến lược tương đối dễ thực hiện và có thể đưa ra ước tính chính xác về cả quá trình phơi nhiễm thuốc [23, 24]. Các thời điểm lấy mẫu tối ưu của một thuốc có thể được xác định trong các nghiên cứu về "lấy mẫu giới hạn" trong đó các thời điểm này sẽ được ước tính hoặc tính toán bằng các mô hình PK và mô phỏng Monte Carlo. Sau đó các thời điểm này có thể được sử dụng để dự đoán AUC_{0-24} , cách tiếp cận này có ích đối với những thuốc có tỷ số AUC_{0-24}/MIC là yếu tố chính quyết định hiệu quả. Ví dụ: thông thường cần phải lấy mẫu tại 10-15 thời điểm để tính toán được 80% giá trị AUC tổng, Alsultan và cộng sự đã chứng minh rằng có thể giảm xuống chỉ còn cần 2 thời điểm (lấy mẫu ở thời điểm 4 và 6 giờ sau khi truyền thuốc) với LSS để ước tính AUC của levofloxacin [25]. Đối với các kháng sinh được sử dụng bằng cách truyền liên tục, có thể sử dụng một mẫu tại thời điểm bất kỳ trong quá trình truyền thuốc.

Trong điều kiện lý tưởng, nên đo nồng độ thuốc kháng vi sinh vật tại vị trí nhiễm trùng (ví dụ: dịch lót biểu mô phế nang trong viêm phổi và dịch não tủy trong viêm màng não) vì hầu hết các tương tác giữa căn nguyên vi sinh vật gây bệnh và thuốc được cho là diễn ra ở đây. Tuy nhiên, do những hạn chế về mặt thực hành, hầu hết các trung tâm đã và đang sử dụng nồng độ thuốc trong huyết tương như là một tiêu chí trung gian cho nồng độ tại vị trí nhiễm trùng thực tế. Nên lưu ý một số thuốc kháng vi sinh vật được phân bố không đều và nồng độ thuốc trong huyết tương không phải lúc nào cũng phản ánh tốt nồng độ tại các mô nhiễm trùng.

Các phương pháp định lượng thuốc trong dịch sinh học cần chính xác, đặc hiệu đối với từng thuốc và quan trọng là phải cho kết quả kịp thời (ví dụ: thời gian trả kết quả $< 8h$, tốt nhất là trong cùng ngày lấy mẫu hoặc sớm hơn). Cần thực hiện kiểm soát chất lượng thường xuyên thông qua các chương trình đánh giá năng lực phòng xét nghiệm để đảm bảo kết quả định lượng có đủ độ chính xác và độ đặc hiệu phục vụ cho việc TDM thường quy và điều trị bệnh nhân [26, 27]. Lý tưởng nhất là nên định lượng và trả kết quả nồng độ thuốc ở dạng tự do trong các điều kiện sinh lý tương đồng [28], nhưng do những hạn chế trong thực hành, hầu hết các phòng xét nghiệm chỉ trả kết quả nồng độ thuốc toàn phần. Thêm vào đó, đích nồng độ đối với một số thuốc cũng chỉ được xác định với dạng thuốc toàn phần (ví dụ: vancomycin).

Việc hiệu chỉnh liều dựa trên TDM có thể được thực hiện theo nhiều cách khác nhau. Cách phổ biến vẫn so sánh và đánh giá một giá trị nồng độ thuốc đơn nhất (ví dụ: C_{\min}) so với khoảng điều trị đích, đây cũng là cách đơn giản nhất nhưng lại là phương pháp kém chính xác nhất để hiệu chỉnh liều. Mặt khác, các toán đồ liều có thể tích hợp dữ liệu PK/PD với những đo lường về chức năng của các cơ quan (ví dụ: chức năng thận được mô tả bằng độ thanh thải creatinin) và đã được chứng minh là vượt trội so với chế độ liều quy ước [29, 30]. Tuy nhiên, việc phân định các tham số gây biến thiên PK và kết hợp > 1 biến số để hiệu chỉnh liều (ví dụ: độ thanh thải creatinin và trọng lượng cơ thể) là không thể với một toán đồ liều duy nhất. Ngoài ra, việc dự đoán liều từ các toán đồ như vậy sẽ không chính xác nếu không tuân thủ nghiêm ngặt theo kế hoạch lấy mẫu PK/đưa liều đã định trước. Việc sử dụng các phần mềm tính liều sẽ giúp khắc phục những hạn chế này [2] và những phương pháp này đã được chứng minh là vượt trội so với chế độ liều quy ước đối với vancomycin [31], đặc biệt là trong các tình huống:

(a) liều đầu tiên có thể được cá thể hóa cho bệnh nhân bằng cách sử dụng mô phỏng Monte Carlo;

(b) các nguồn gây biến thiên PK có thể được phân tách thành các biến thiên giữa các cá thể và trong một cá thể;

(c) có thể lấy mẫu PK trước nồng độ đạt trạng thái ổn định; và

(d) thông qua ước tính Bayes, toàn bộ các thông số PK của thuốc có thể được ước tính từ một mẫu PK duy nhất. Ước tính Bayes chính xác nhất khi thời gian lấy mẫu được tối ưu nhằm cung cấp nhiều thông tin nhất về đặc tính PK của thuốc trên bệnh nhân và khi mô hình Bayes tiền định được lựa chọn là mô hình PK quần thể tương đồng với quần thể mục tiêu [32]. Sau lần TDM đầu, nên TDM lại (trong vòng 1-2 ngày đối với hầu hết các thuốc) để đảm bảo đã đạt được nồng độ thuốc đích và có thể TDM lại sau đó nữa khi lo ngại có thay đổi đáng kể về PK trên bệnh nhân (ví dụ: hấp thu qua đường ruột, chức năng thận).

Các phần sau đây trình bày dữ liệu TDM cụ thể liên quan đến các nhóm thuốc kháng vi sinh vật khác nhau. Bảng 1, 2 và 3 lần lượt mô tả các chỉ số PK/PD tối ưu và mối liên quan đến hiệu quả và độc tính trên lâm sàng của các thuốc kháng sinh, kháng nấm và kháng vi rút. Các khuyến cáo về TDM dành cho mỗi loại thuốc được tóm tắt trong Bảng 4. Bảng 5 sẽ điềm lại các nghiên cứu/dữ liệu giúp chứng minh lợi ích trên hiệu quả lâm sàng của TDM. Nguồn dữ liệu chính cho từng khuyến cáo và đề xuất chế độ liều theo kinh nghiệm trên bệnh nhân nặng được trình bày tại các bảng ở phần phụ lục. Nhóm tác giả khuyến cáo người đọc nên sử dụng thông tin được trình bày trong các phần sau đây cùng với dữ liệu được trình bày trong Bảng 1, 2, 3, 4 và 5, cũng như những thông tin được trình bày trong bảng 1-5 phần phụ lục, để nắm được những đề xuất cụ thể về cách triển khai TDM với một thuốc/nhóm thuốc kháng vi sinh vật cụ thể trên bệnh nhân nặng.

Kháng sinh

Aminoglycosid

Được động học

Aminoglycosid (AG) là nhóm kháng sinh thân nước, có Vd nhỏ và CL tương quan với mức lọc cầu thận, giá trị Vd và Cl của nhóm kháng sinh này thay đổi đáng kể trên đối tượng bệnh nhân nặng.

Được lực học

AG là nhóm kháng sinh phụ thuộc nồng độ, hoạt tính diệt khuẩn tối ưu đạt được khi $C_{\max} \geq 8-10 \times \text{MIC}$ [33-35]. Tuy nhiên, dữ liệu gần đây cho thấy thông số $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$ có thể giúp dự báo tốt hơn tác dụng của thuốc và phù hợp hơn để đánh giá khả năng đạt đích khi dùng AG với khoảng đưa liều dài. Phơi nhiễm với nồng độ đáy C_{\min} và AUC cao trong thời gian dài có liên quan đến độc tính trên thận và trên thính giác.

Liều dùng trên bệnh nhân nặng

Chế độ liều cao, 1 lần/ngày, khoảng cách đưa liều dài nên được dùng trên những bệnh nhân nhiễm khuẩn gây ra bởi các chủng vi khuẩn Gram âm. Dữ liệu gần đây cho thấy chế độ liều cao hơn có thể cần thiết cho đối tượng bệnh nhân nặng [36, 37].

Giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) trên bệnh nhân nặng

Hội đồng khuyến cáo nên tiến hành TDM thường quy khi sử dụng AG trên đối tượng bệnh nhân nặng.

Giám sát dựa vào AUC với ít nhất 2 điểm được thu thập kết hợp với hiệu chỉnh liều theo phương pháp Bayes là biện pháp giúp dự đoán tốt nhất mức liều AG cần dùng [38-40]. Chế độ liều dựa trên TDM kết hợp với hiệu chỉnh bằng Bayes giúp làm giảm thời gian nằm viện và độc tính trên thận trên bệnh nhân dùng gentamicin điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm [39].

Phương pháp định lượng

Quy trình định lượng amikacin, gentamicin, tobramycin có thể sử dụng các phương pháp miễn dịch sẵn có trên thị trường. Đối với các aminoglycosid khác (kanamycin, plazomicin), cần phải xây dựng phương pháp miễn dịch hoặc phương pháp sắc ký để triển khai định lượng.

Kháng sinh Beta-lactam

Dược động học

Nhìn chung, beta-lactam là nhóm kháng sinh thân nước, với Vd nhỏ và được thải trừ chủ yếu qua thận. Đa số kháng sinh nhóm beta-lactam liên kết với protein huyết tương ở mức độ thấp (<30%) hoặc trung bình (30-70%). Vd và Cl của các beta-lactam thường thay đổi đáng kể và có thể dẫn đến không đạt nồng độ điều trị, đặc biệt trong giai đoạn đầu của các bệnh nặng. Tình trạng giảm albumin máu có thể làm tăng nồng độ thuốc ở dạng tự do với các beta-lactam liên kết mạnh với protein huyết tương (như ceftriaxon, ertapenem, và các penicillin bán tổng hợp khác như flucloxacillin, oxacillin, temocillin) và cũng làm nồng độ thuốc ở dạng tự do xuống thấp ở cuối khoảng liều [8].

Dược lực học

Thông số PK/PD mô tả tốt nhất khả năng diệt khuẩn của beta-lactam là $fT > MIC$ (40-70%). Dữ liệu trên bệnh nhân nặng cho thấy đích PK/PD cần đạt trên nhóm đối tượng này nên dài hơn (ví dụ 100% $fT > MIC$ [41-43] và cao hơn (2-5 lần MIC) so với bình thường [42-44]. Mặc dù các beta-lactam nhìn chung có phạm vi điều trị rộng, nhưng mức độ phơi nhiễm cao có liên quan đến độc tính trên thần kinh. Mặc dù ức chế tủy xương là độc tính điển hình của beta-lactam [45], hiện nay chưa xác định được ngưỡng gây độc của các thuốc này.

Liều dùng trên bệnh nhân nặng

Khởi đầu điều trị với liều nạp sau đó dùng liều duy trì (truyền liên tục hoặc truyền kéo dài) giúp tối đa hóa khả năng đạt đích PK/PD và có thể cải thiện kết quả trên lâm sàng ở bệnh nhân nặng [46].

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng khuyến cáo nên tiến hành TDM thường quy khi sử dụng beta-lactam trên đối tượng bệnh nhân nặng.

Do tình trạng thay đổi dược động học của thuốc, một số ghi nhận về tổn hại do sử dụng chế độ liều cao beta-lactam, ví dụ như tình trạng phơi nhiễm quá mức với thuốc, đã tăng lên trong vòng 10 năm qua. Do đó, TDM beta-lactam trên bệnh nhân nặng trở nên phổ biến hơn nhằm tối ưu chế độ liều và giảm thiểu độc tính [5, 47]. Giám sát nồng độ đáy (C_{min}) ở trạng thái cân bằng thường được sử dụng cho TDM, mặc dù việc sử dụng các phần mềm xác định liều có thể giúp thực hiện sớm hơn việc lấy mẫu và tối ưu hóa liều dùng [48].

Phương pháp định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao với detector UV (HPLC-UV) và sắc ký lỏng khối phổ hai lần (LC – MS/MS) đã được sử dụng trong TDM beta-lactam.

Co-trimoxazol

Dược động học

Co-trimoxazol là dạng phối hợp sulfamethoxazol và trimethoprim với tỉ lệ 5:1. Cả 2 hoạt chất đều thải trừ chủ yếu qua thận và liên kết với protein huyết tương ở mức độ trung bình. Mặc dù tác động của tình trạng bệnh nặng lên dược động học của thuốc hầu như chưa được ghi nhận, các nghiên cứu trước đây cho thấy dược động học của thuốc dao động đáng kể khi sử dụng chế độ liều dựa trên cân nặng.

Dược lực học

C_{max} và tỉ lệ $fAUC_{0-24}/MIC$ có liên quan đến hoạt tính tối ưu của sulfamethoxazol/trimethoprim. Sử dụng liều cao và phơi nhiễm với thuốc kéo dài làm tăng nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn như tăng kali máu và nhiễm toan chuyển hóa.

Liều dùng trên bệnh nhân nặng

Hiện chưa đủ dữ liệu lâm sàng ủng hộ việc thay đổi liều co-trimoxazol nhằm tối ưu hóa hiệu quả trên đối tượng bệnh nhân nặng. Chế độ liều dựa trên cân nặng và phụ thuộc vào tác nhân gây bệnh vẫn là phù hợp đối với co-trimoxazol.

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng không khuyến cáo cũng như không phản đối việc TDM thường quy sulfamethoxazol (hoạt chất đại diện trong co-trimoxazol) trên bệnh nhân nặng.

Phương pháp định lượng

Hiện tại không sẵn có phương pháp định lượng cho TDM co-trimoxazol, cần phát triển phương pháp sắc ký phục vụ TDM trong trường hợp cần thiết.

Daptomycin

Dược động học

Daptomycin có Vd thấp và thải trừ chủ yếu qua thận. Giá trị Vd và Cl thường hay thay đổi, làm cho nồng độ của thuốc dao động và thường xuống thấp. Daptomycin liên kết mạnh với protein huyết tương (92-94%) và tỷ lệ thuốc ở dạng tự do tăng trên đối tượng bệnh nhân nặng.

Dược lực học

Giá trị $AUC_{0-24}/MIC \geq 666$ mg/L là chỉ số giúp đảm bảo hiệu quả của daptomycin trên bệnh nhân nặng [51]. Dữ liệu gần đây cho thấy giá trị $C_{min} < 3,2$ mg/L liên quan đến hiệu quả kém trên lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn do các chủng vi khuẩn Gram âm [52]. Nguy cơ tăng creatin phosphokinase (CPK) cao hơn 30 lần ở bệnh nhân có giá trị $C_{min} \geq 24,3$ mg/L [53].

Liều dùng trên bệnh nhân nặng

Dữ liệu hiện tại chỉ ra rằng tỉ lệ AUC_{0-24}/MIC tối ưu có thể dễ đạt được với liều đã được phê duyệt (6 mg/kg) nhưng chỉ với những vi khuẩn có MIC là 0,1 mg/L. Đối với chủng vi khuẩn có MIC cao, có thể cần mức liều cao hơn (10-12 mg/kg/ngày) để đạt đích PK/PD [51, 54, 55].

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng không khuyến cáo cũng như không phản đối việc TDM daptomycin thường quy trên bệnh nhân nặng.

Do dược động học của daptomycin dao động và khó dự đoán, nên một số trung tâm đã tiến hành TDM và có báo cáo chia sẻ kinh nghiệm [52, 56, 57]. Các thử nghiệm trước đây đặt mục tiêu $C_{min} < 24$ mg/L tại trạng thái cân bằng [52, 57]. Giám sát dựa trên AUC, thông qua chiến lược lấy mẫu hạn chế (LSS) cũng có thể được áp dụng để hiệu chỉnh liều nhằm đạt đích $AUC_{0-24}/MIC \geq 666$ mg/L [58].

Phương pháp định lượng

Phương pháp HPLC-UV và LC-MS/MS đã được công bố cho TDM daptomycin.

Fluoroquinolon

Dược động học

Fluoroquinolon (FQ) là nhóm kháng sinh thân lipid với Vd nhìn chung không bị ảnh hưởng trên bệnh nhân nặng, ngoại trừ levofloxacin. Đa số FQ liên kết mức độ thấp đến trung bình với protein huyết tương, và 1 số thuốc trong nhóm được thải trừ qua thận ở một mức độ nhất định.

Dược lực học

Hoạt tính của các fluoroquinolon phụ thuộc vào nồng độ và chỉ số PK/PD liên quan đến hiệu quả của fluoroquinolon là AUC_{0-24}/MIC . Có thể cần thêm chỉ số C_{max}/MIC cao (>8-20) nhằm tối ưu hoạt tính diệt khuẩn [59, 60]. Giá trị AUC_{0-24}/MIC từ 25-30 có thể đủ đối với các chủng vi khuẩn Gram dương, nhưng cần giá trị cao hơn (≥ 125) đối với các chủng Gram âm [61, 62]. Một số nghiên cứu cũng cho thấy cần đạt giá trị $AUC_{0-24}/MIC > 100-200$ nhằm ngăn ngừa xuất hiện các chủng Gram âm kháng thuốc. Mặc dù các báo cáo về co giật FQ [63-65] đang gia tăng, ngưỡng gây độc của thuốc vẫn chưa được thiết lập và việc quy kết nhân quả còn nhiều tranh cãi [66].

Liều dùng trên bệnh nhân nặng

Chế độ liều của quinolon trên bệnh nhân nặng cần hướng tới mục tiêu tối đa hóa chỉ số AUC_{0-24}/MIC (ví dụ dùng kết hợp liều nạp với liều duy trì ở mức cao).

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng không khuyến cáo cũng như không phản đối việc TDM fluoroquinolon thường quy trên bệnh nhân nặng.

Qua các ghi nhận về dao động dược động học giữa các cá thể trên bệnh nhân nặng và khả năng xuất hiện các chủng vi khuẩn đề kháng quinolon, TDM có thể hữu ích, đặc biệt là tại các cơ sở có MIC của vi khuẩn gần điểm gãy nhạy cảm.

Phương pháp định lượng

Phương pháp HPLC và LC-MS/MS đã được công bố cho TDM fluoroquinolon.

Glycopeptid

Teicoplanin

Dược động học

Teicoplanin là kháng sinh thân nước, với Vd từ 0,7 – 1,4 L/kg và thải trừ chủ yếu qua thận. Teicoplanin có thời gian bán thải ($t_{1/2}$) dài do liên kết mạnh với protein huyết tương ($\geq 90\%$). Mức dao động các thông số dược động học của teicoplanin trên bệnh nhân nặng là khá đáng kể [67-69].

Dược lực học

Giá trị $C_{min} \geq 10-20$ mg/L liên quan đến khả năng đáp ứng tốt trên lâm sàng đối với nhiễm khuẩn không biến chứng, nhưng cần đạt nồng độ cao hơn ($\geq 20-30$ mg/L) cho các nhiễm khuẩn nặng do tụ cầu như viêm nội tâm mạc, viêm tủy xương. Tuy nhiên, chưa có nhiều dữ liệu về việc sử dụng đích nồng độ cao trên bệnh nhân. Hầu hết các dữ liệu gần đây cho thấy tỷ lệ $AUC_{0-24}/MIC \geq 750$ có thể giúp dự đoán tốt hơn hoạt tính của teicoplanin trên các nhiễm khuẩn nặng do tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA) [72, 73]. Một số nghiên cứu chưa công bố đã ghi nhận mức $C_{min} > 60$ mg/L có tương quan với nguy cơ xuất hiện độc tính trên thận.

Liều dùng trên bệnh nhân nặng

Do có $t_{1/2}$ dài (150 giờ) nên cần sử dụng liều nạp để nhanh đạt ngưỡng điều trị.

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng khuyến cáo nên tiến hành TDM thường quy khi sử dụng teicoplanin trên bệnh nhân nặng.

Phương pháp định lượng

Phương pháp HPLC-UV, LC-MS/MS và phương pháp miễn dịch đều đã được công bố cho TDM teicoplanin.

Vancomycin

Dược động học

Vancomycin là kháng sinh thân nước, với Vd nhỏ và thải trừ chủ yếu qua thận. Giá trị Vd và Cl thay đổi đáng kể trên đối tượng bệnh nhân nặng dẫn đến không đạt nồng độ điều trị.

Dược lực học

Giá trị $AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ là đích PK/PD được khuyến cáo cho các nhiễm khuẩn do *Staphylococcus aureus*, cần mức nồng độ vancomycin cao hơn khi điều trị bệnh nhân nặng có sốc nhiễm khuẩn [74-76]. Ngoài ra, phơi nhiễm thuốc ở nồng độ cao và kéo dài (≥ 7 ngày) có liên quan tới độc tính trên thận.

Liều dùng trên bệnh nhân nặng

Đạt được đích AUC_{0-24}/MIC tối ưu trong điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn có MIC > 1 mg/L là một thách thức lớn trong sử dụng vancomycin [77]. Nên xem xét sử dụng liều nạp 25-30 mg/kg và liều duy trì 15-20 mg/kg mỗi 8-12 giờ trên bệnh nhân nặng không có suy thận. Chế độ liều truyền liên tục vancomycin cho thấy nguy cơ gây độc tính trên thận thấp hơn [78, 79], nhưng chưa cho thấy ưu thế về mặt lâm sàng so với truyền ngắt quãng. Tuy nhiên, vì lý do thực hành và thuận tiện trong TDM, truyền liên tục vancomycin được ưa thích hơn và ngày càng được sử dụng nhiều hơn tại các cơ sở điều trị.

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng khuyến cáo nên tiến hành TDM thường quy khi sử dụng vancomycin trên bệnh nhân nặng.

Giám sát C_{min} (15-20 mg/L cho truyền ngắt quãng quy ước) hoặc nồng độ trung bình ở trạng thái cân bằng (C_{ss} , 20-25 mg/L đối với truyền liên tục) với các vi khuẩn có MIC ≤ 1 mg/L được sử dụng rộng rãi như là chỉ báo thay thế cho đích AUC_{0-24}/MIC . Tuy nhiên, dữ liệu hiện tại cho thấy C_{min} mang tính đại diện kém cho AUC_{0-24}/MIC và có thể có xu hướng đánh giá thấp phơi nhiễm thực sự với vancomycin [31, 80-83]. Giám sát dựa trên AUC kết hợp với chỉnh liều dựa trên phương pháp

Bayes có thể là công cụ giúp định hướng tốt hơn cho sử dụng vancomycin ở bệnh nhân nặng. Mặc dù đích $AUC_{0-24}/MIC \geq 400$ hiện đang được sử dụng, chỉ số này được đưa ra từ các giá trị MIC xác định bằng phương pháp vi pha loãng (BMD), trong khi nếu xác định MIC theo phương pháp E-test thì chỉ số này chỉ là 226 [84].

Phương pháp định lượng

Hiện tại trên thị trường đã sẵn có phương pháp định lượng miễn dịch cho TDM vancomycin.

Linezolid

Dược động học

Linezolid là kháng sinh thân lipid (mức độ trung bình), với Vd xấp xỉ bằng tổng thể tích nước trong cơ thể, thải trừ chủ yếu không qua thận; dược động học của thuốc có dao động lớn giữa các cá thể và trong một cá thể.

Dược lực học

Hiệu quả điều trị đạt tối đa khi giá trị $\%fT > MIC \geq 85\%$ và tỉ số AUC_{0-24}/MIC từ 80-120 [85]. Giảm tiêu cầu do linezolid đã được ghi nhận khi $C_{min} > 7-10$ mg/L và $AUC_{0-24} > 300-350$.

Liều dùng trên bệnh nhân nặng

Trên đối tượng bệnh nhân nặng, nên sử dụng liều linezolid cao hơn và/hoặc thay đổi hướng tiếp cận liều dùng (ví dụ chế độ liều nạp và truyền kéo dài), mặc dù những hướng tiếp cận này cần phải đi kèm với TDM. Những nhóm đối tượng bệnh nhân cần tăng liều linezolid hơn mức tiêu chuẩn bao gồm bệnh nhân béo phì, bệnh nhân có hội chứng suy hô hấp cấp, bệnh nhân tăng thanh thải thận, bệnh nhân nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn có $MIC \geq 2$ mg/L [54, 68].

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng khuyến cáo nên tiến hành TDM thường quy khi sử dụng linezolid trên bệnh nhân nặng.

Từ các dữ liệu dịch tễ về phân bố giá trị MIC, giá trị $C_{min} > 2$ mg/L tương quan tốt với tỉ lệ $AUC_{0-24}/MIC \geq 80$ [87]. Do đó, duy trì giá trị C_{min} từ 2-7 mg/L được khuyến cáo giúp tối đa hiệu quả của kháng sinh đồng thời giảm thiểu độc tính trên huyết học [88]. Ngoài ra, có thể TDM thông qua chiến lược lấy mẫu hạn chế (LSS) [89].

Phương pháp định lượng

HPLC-UV, LC-MS/MS và phương pháp miễn dịch đều đã được công bố cho TDM linezolid, tuy nhiên hiện nay việc TDM linezolid thường quy chưa được triển khai rộng rãi.

Colistin

Dược động học

Colistin hiện đang được sử dụng theo đường tĩnh mạch dưới dạng tiền thuốc colistin methasulfonat (CMS). CMS và colistin có Vd thấp và thải trừ qua nhiều đường. Giá trị Vd và Cl của colistin có thể thay đổi trên đối tượng bệnh nhân nặng, qua đó tác động lên mức độ phơi nhiễm với thuốc. Tỉ lệ liên kết với protein huyết tương của colistin trên bệnh nhân nặng là 59-74% và phụ thuộc vào nồng độ [90].

Dược lực học

Colistin là kháng sinh phụ thuộc nồng độ, các dữ liệu *in vitro* và *in vivo* cho thấy thông số đại diện cho hoạt tính của kháng sinh là $fAUC_{0-24}/MIC$ (trong đó AUC được tính cho nồng độ thuốc ở dạng tự do). Giá trị $fAUC_{0-24}/MIC$ 10,9-13,7 và 3,5-9,0 lần lượt thể hiện hoạt tính diệt khuẩn tối ưu trên *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii*. Phơi nhiễm kéo dài với colistin nồng độ cao làm tăng nguy cơ gặp độc tính trên thận và trên thần kinh [92-95]. Giá trị $C_{min} > 2.4$ mg/L làm tăng nguy cơ gây độc tính trên thận [92, 96, 97].

Liều dùng trên bệnh nhân nặng

Cần sử dụng liều nạp trên đối tượng bệnh nhân nặng do giá trị Vd tăng trên những bệnh nhân này, chế độ liều CMS được hiệu chỉnh dựa trên chức năng thận. Sự dao động trong chuyển hóa từ dạng tiền thuốc sang dạng có hoạt tính, đặc biệt trên bệnh nhân tăng thanh thải thận làm chiến lược liều trở nên khó khăn trên nhóm đối tượng này, và do đó các nghiên cứu ban đầu về chế độ liều của colistin đã đề xuất một mức liều duy nhất cho tất cả bệnh nhân có mức thanh thải creatinin > 90 mL/phút [98].

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng không khuyến cáo cũng như không phản đối TDM colistin thường quy trên bệnh nhân nặng.

Khoảng điều trị của colistin rất hẹp - nếu tiến hành TDM, do xảy ra quá trình thủy phân CMS thành colistin, các khuyến cáo bao gồm là thu mẫu C_{min} khi nồng độ CMS và quá trình thủy phân là nhỏ nhất (ví dụ như lấy mẫu ngay trước khi sử dụng liều tiếp theo, hay nói cách khác là giám sát C_{min}), xử lý ngay lập tức mẫu được động học. Nồng độ thuốc trung bình ở trạng thái cân bằng (C_{ss}) ở mức 2 mg/L giúp dự báo cho hiệu quả của colistin đồng thời giảm thiểu nguy cơ gặp độc tính trên thận [98, 99]. Nồng độ đích này giúp đạt được chỉ số $fAUC_{0-24}/MIC \sim 12$ đối với các vi khuẩn có $MIC \leq 2$ mg/L, tương ứng với điểm gãy nhạy cảm theo Ủy ban đánh giá tính nhạy cảm Châu Âu (EUCAST). Vì nồng độ colistin tương đối ổn định, ít dao động ở trạng thái cân bằng nên nồng độ đích này cũng có thể được áp dụng trong giám sát C_{min} . Tuy nhiên nồng độ đích này chưa được chứng minh có tương quan với kết quả lâm sàng.

Phương pháp định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao sử dụng detector huỳnh quang (HPLC-FL) hoặc LC-MS/MS đã được xây dựng cho TDM colistin.

Polymyxin B

Được động học

Polymyxin B có Vd thấp, thải trừ chủ yếu không qua thận. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương cao và dao động lớn ở bệnh nhân nặng (58-98,4%). Mặc dù được động học của polymyxin tương đối thuận lợi khi so sánh với colistin, các hướng dẫn tại tờ thông tin sản phẩm hiện tại có thể làm nồng độ thuốc ở dưới ngưỡng tối ưu trên đối tượng bệnh nhân nặng.

Được lực học

Polymyxin B là kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ, cả dữ liệu *in vitro* và *in vivo* cho thấy chỉ số $fAUC_{0-24}/MIC$ dự báo tốt nhất hoạt tính của thuốc. Chỉ số $fAUC_{0-24}/MIC$ từ 3,7-28,0 tương quan tốt với khả năng diệt *Klebsiella pneumoniae* [100], và các chỉ số này phù hợp với những báo cáo về hiệu quả của colistin trên *P. aeruginosa* và *A. baumannii* (3,5 – 13,9) [91]. Giá trị AUC_{0-24} ở trạng thái cân bằng ở mức 100 mg.h/L đã được đề xuất là ngưỡng gây độc cho thận [101].

Liều dùng trên bệnh nhân nặng

Dữ liệu hiện tại cho thấy sử dụng liều nạp 2,5 mg/kg sau đó dùng liều duy trì 1,5-2,5 mg/kg/ngày (chia làm 2 lần) là phù hợp cho vi khuẩn có $MIC \leq 1$ mg/L [102, 103]. Sau liều nạp, nên cân nhắc liều dùng hàng ngày cao hơn (lên đến 3 mg/kg/ngày) cho vi khuẩn có $MIC > 1-2$ mg/L. Mặc dù liều polymyxin B đường tĩnh mạch thường được tính theo cân nặng, những dữ liệu gần đây không còn đồng thuận với cách tiếp cận này [104].

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng không khuyến cáo cũng như không phản đối TDM thường quy polymyxin B trên bệnh nhân nặng.

Khoảng điều trị của polymyxin B rất hẹp khi tiến hành TDM, TDM dựa trên AUC (50-100 mg.h/L) với ít nhất một lần thu mẫu (nồng độ sau 12-24 giờ khởi đầu điều trị) kết hợp với chỉnh liều dựa trên phương pháp Bayesian được khuyến cáo để tối ưu liều polymyxin B trên bệnh nhân nặng [101, 102].

Phương pháp định lượng

Phương pháp LC-MS/MS đã được công bố cho TDM polymyxin B.

Các thuốc kháng nấm

Nhóm echinocandin

Được động học

Các thuốc kháng nấm nhóm echinocandin bao gồm anidulafugin, caspofungin và micafungin chỉ có dạng dùng ngoài đường tiêu hóa. Các thuốc nhóm echinocandin có tỉ lệ gắn protein huyết tương cao ($\geq 97 - 99\%$). Nồng độ trên bệnh nhân nặng nhìn chung thấp hơn và dao động nhiều hơn so với người tình nguyện khỏe mạnh, nhưng ý nghĩa lâm sàng của vấn đề này còn chưa rõ ràng do sự khác biệt giữa các ca lâm sàng và cỡ mẫu nhỏ của các nghiên cứu.

Được lực học

Nồng độ liên quan tới hiệu quả lâm sàng tối ưu và nguy cơ xảy ra độc tính của các thuốc nhóm echinocandin vẫn chưa được xác định. Tuy nhiên, đáp ứng **nấm học** tối ưu của micafungin với *Candida* spp. được ghi nhận trên bệnh nhân có $AUC_{0-24}/MIC > 3000$ [105]

Liều trên bệnh nhân nặng

Mặc dù các thuốc nhóm echinocandin được cho rằng tương đương về mặt lâm sàng, vẫn có khác biệt nhỏ về liều lượng, ví dụ: tính cần thiết của liều nạp, con đường chuyển hóa và tương tác thuốc – thuốc. Những bệnh nhân nặng cân hơn có thể cần dùng liều cao hơn [106 – 108]. Nồng độ các thuốc nhóm echinocandin có thể bị ảnh hưởng trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan, đặc biệt là với capsosfungin. Nồng độ thấp hơn hoặc cao hơn đều đã được ghi nhận trên đối tượng bệnh nhân này [109 – 111].

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng không khuyến cáo cũng như không phản đối việc TDM các thuốc nhóm echinocandin thường quy trên bệnh nhân nặng.

Phương pháp định lượng

Phương pháp LC – MS/MS đã được xây dựng nhưng mới chỉ được áp dụng một cách hạn chế cho TDM thường quy.

Fluconazol

Dược động học

Fluconazol có cả dạng dùng ngoài đường tiêu hóa và đường uống do thuốc hấp thụ tốt ở đường tiêu hóa và có PK tuyến tính. Thuốc có tính thân mỡ ở mức trung bình, có V_d khoảng 1 L/kg và thải trừ chủ yếu qua thận. Đã ghi nhận dao động đáng kể về PK giữa các bệnh nhân nặng.

Dược lực học

Hiệu quả lâm sàng tối đa trên bệnh nhân nhiễm nấm máu được ghi nhận khi tỉ lệ AUC_{0-24}/MIC từ $\geq 55,2 - 100$ [112,113]. Do liều dùng có thể được sử dụng thay cho AUC của thuốc [114], tỷ lệ liều fluconazole với MIC (liều/MIC) cũng được dùng để mô tả hiệu quả lâm sàng [112, 113, 115]. Liều cao hơn có thể dẫn đến độc tính trên gan và cơ giết [116].

Liều trên bệnh nhân nặng

Nên dùng liều nạp 12mg/kg đường tĩnh mạch sau đó dùng liều duy trì 6 hoặc 12 mg/kg/ngày đường tĩnh mạch để lần lượt đạt các đích PK/PD thấp ($AUC_{0-24}/MIC = 25$) hoặc cao ($AUC_{0-24}/MIC = 100$) trên bệnh nhân nặng với chức năng thận bình thường [117].

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng không khuyến cáo cũng như không phản đối việc TDM fluconazol thường quy trên bệnh nhân nặng.

Phương pháp định lượng

Một số phương pháp sắc ký đã được xây dựng cho TDM fluconazol.

Flucytosin

Dược động học

V_d của flucytosin dao động từ 0,6 đến 0,9 L/kg và thải trừ chủ yếu qua thận. Đã ghi nhận dao động PK đáng kể giữa các bệnh nhân, dẫn đến dao động trong nồng độ flucytosin.

Dược lực học

Một vài nghiên cứu cho thấy $C_{max} > 100$ mg/L có liên quan tới độc tính trên gan và ức chế tùy xương [118 – 121]. Nồng độ <25 mg/L có thể tăng cường các chọn lọc đột biến đề kháng của *C. albicans* [122].

Liều trên bệnh nhân nặng

Hiện còn thiếu dữ liệu lâm sàng ủng hộ việc thay đổi liều flucytosin nhằm tối đa hóa hiệu quả trên bệnh nhân nặng. Liều chuẩn dựa trên cân nặng và chức năng thận hiện tại vẫn phù hợp.

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng không khuyến cáo cũng như không phản đối việc TDM flucytosin thường quy trên bệnh nhân nặng.

Trái với việc sử dụng TDM để phòng ngừa độc tính, dữ liệu về hiệu chỉnh liều dựa trên TDM để tối ưu hóa hiệu quả của flucytosin hiện vẫn còn hạn chế. Nếu triển khai TDM, có thể sử dụng nồng độ để ngăn ngừa độc tính và đề kháng lần lượt là $C_{max} <100$ mg/L và $C_{min} \geq 25$ mg/L.

Phương pháp định lượng

Một vài phương pháp sắc ký đã được công bố cho TDM flucytosin.

Isavuconazol

Dược động học

Isavuconazol có dạng bào chế đường uống (viên nang) và đường tĩnh mạch, và có thể chấp nhận việc chuyển đổi giữa các dạng bào chế này. Thuốc có V_d lớn và CL phụ thuộc nhiều vào chuyển hóa ở gan, tỷ lệ liên kết protein huyết tương lớn (>99%). So với các thuốc triazol khác, isavuconazol có đặc điểm PK tuyến tính. Nồng độ thực tế trên lâm sàng tương tự nồng độ được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng với dự kiến >90% bệnh nhân sử dụng liều chuẩn isavuconazol sẽ đạt nồng độ điều trị 1 mg/L [123, 124].

Dược lực học

Dữ liệu hiện tại chưa xác định được bất kỳ mối tương quan có ý nghĩa nào giữa nồng độ isavuconazol với hiệu quả lâm sàng cũng như độ an toàn của thuốc.

Liều trên bệnh nhân nặng

Cần 6 liều nạp 200 mg đường tĩnh mạch mỗi 8 giờ (hoặc trong vòng 48 giờ), sau đó dùng liều duy trì 200 mg đường tĩnh mạch 1 lần/ngày để đạt C_{ss} có hiệu quả vào ngày điều trị thứ 3.

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng không khuyến cáo cũng như không phản đối việc TDM isavuconazol thường quy trên bệnh nhân nặng.

Phương pháp định lượng

Các phương pháp HPLC-UV và LC/MS-MS đã được công bố cho TDM isavuconazol

Itraconazol

Dược động học

Itraconazol có dạng bào chế đường uống (viên nén/viên nang hoặc dung dịch uống) và đường tĩnh mạch. Thuốc có sinh khả dụng đường uống dạng dung dịch cao hơn 30% so với viên nén/viên nang, vì thể dạng bào chế này được ưa dùng hơn. Thuốc thân lipid, có V_d lớn và được thải trừ chủ yếu qua chuyển hóa ở gan. Tỷ lệ liên kết protein lớn (>99%). Itraconazol có PK biến thiên và không tuyến tính. Hiện chỉ có ít dữ liệu về vấn đề sử dụng itraconazol trên bệnh nhân nặng, mặc dù thăm tách máu liên tục có thể làm tăng thải trừ của itraconazol [125].

Dược lực học

C_{min} cao có tương quan với lợi ích về kết quả lâm sàng của itraconazol trên nhiễm nấm *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans* [127, 128] và *Histoplasma capsulatum* [129]. Trong quá trình dự phòng bằng itraconazol, tỷ lệ nhiễm khuẩn và tử vong trên bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính cao hơn đáng kể khi $C_{min} < 0,25 - 0,5$ mg/L [130 - 132]. Bệnh nhân nhiễm nấm *Candida* hầu hống và thực quản cho đáp ứng lâm sàng tốt hơn khi nồng độ >0.6 - 1 mg/L [133, 134]. Nồng độ trung bình ≥ 17.1 mg/L có mối liên quan đến độc tính của itraconazol [135, 136].

Liều trên bệnh nhân nặng

Cần dùng 9 liều nạp 200 mg đường tĩnh mạch mỗi 8 giờ (hoặc trong vòng 72 giờ), sau đó dùng liều duy trì 200 mg đường tĩnh mạch một hoặc hai lần một ngày để đạt nồng độ đích trong vòng vài ngày đầu điều trị.

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng không khuyến cáo cũng như không phản đối việc TDM isavuconazol thường quy trên bệnh nhân nặng.

Bên cạnh PK không tuyến tính [137], mức dao động lớn về sinh khả dụng và chuyển hóa qua gan cùng với độ an toàn thấp hơn các triazol cùng nhóm khiến cho việc TDM có thể được ủng hộ. Đích C_{min} trong khoảng 0.5 mg/L và 1 mg/L được sử dụng trong dự phòng và điều trị nhiễm nấm xâm lấn.

Phương pháp định lượng

Một vài phương pháp phân tích LC-MS/MS đã được công bố cho TDM itraconazol

Posaconazol

Dược động học

Posaconazol có dạng bào chế hỗn dịch uống, viên nén và dạng dùng đường tĩnh mạch. Thuốc có tính thân lipid, V_d lớn và được thải trừ chủ yếu qua quá trình glucuronid hóa tại gan. Tỷ lệ liên kết protein huyết tương lớn (>98%). Dao động PK mạnh giữa các cá thể và trong một cá thể, dẫn đến tình trạng nồng độ dưới ngưỡng tối ưu đối với dạng hỗn dịch uống [138 – 142].

Dược lực học

C_{min} cao (>0.5 mg/L – 0.7 mg/L) có liên quan đến khả năng giảm nhiễm khuẩn trên bệnh nhân dự phòng bằng posaconazol [143 – 150]. Bệnh nhân nhiễm nấm xâm lấn cho đáp ứng lâm sàng tốt hơn với nồng độ thuốc > 1 mg/L [151, 152]. Nồng độ liên quan đến độc tính của posaconazol chưa được xác định mặc dù Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) và hầu hết các thử nghiệm lâm sàng đều gợi ý ngưỡng C_{min} giả định > 3.75 – 4 mg/L [153], và ngưỡng này vẫn chưa được thẩm định trên lâm sàng.

Liều trên bệnh nhân nặng

Cần dùng liều nạp 300 mg đường tĩnh mạch mỗi 12 giờ vào ngày đầu tiên, sau đó dùng liều duy trì 300 mg đường tĩnh mạch 1 lần/ngày trong nhiễm nấm xâm lấn.

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng không khuyến cáo cũng như không phản đối việc TDM posaconazol thường quy trên bệnh nhân nặng.

Mặc dù đã ghi nhận mức dao động PK lớn, dạng bào chế viên nén giải phóng chậm mới và dạng đường tĩnh mạch làm tăng khả năng đạt đích điều trị [138, 154 – 156]. Tuy nhiên, những dữ liệu gần đây vẫn cho thấy có dao động PK lớn trong quần thể bệnh nhân nặng, kể cả với posaconazol đường tĩnh mạch [157], vì vậy TDM vẫn có thể hữu ích trên quần thể bệnh nhân này. Do thuốc có thời gian bán thải dài (16 – 35h) [158], nồng độ được thu tại một thời điểm bất kỳ, bao gồm C_{min} , đã có thể đại diện cho nồng độ trung bình hằng ngày (C_{ave}). Nếu tiến hành TDM, có thể sử dụng đích C_{ave} ở trạng thái ổn định lần lượt là >0.5 - 0.7 mg/L và > 1 mg/L trong dự phòng và điều trị nhiễm nấm xâm lấn, đặc biệt là khi sử dụng dạng hỗn dịch uống.

Phương pháp định lượng

Một số phương pháp sắc ký đã được công bố cho TDM posaconazol

Voriconazol

Dược động học

Voriconazol là thuốc thân lipid, có V_d lớn và được thải trừ chủ yếu qua chuyển hóa ở gan. Tỷ lệ liên kết protein huyết tương là 58%. PK của voriconazol không tuyến tính ở người lớn và có dao động lớn giữa các cá thể trên tất cả các quần thể bệnh nhân.

Dược lực học

Mức $C_{min} \geq 1$ [159 – 165] hoặc ≥ 2 mg/L [166 – 168], cũng như là tỉ lệ C_{min} so với MIC (C_{min}/MIC) là 2 – 5 [169] có liên quan đến cải thiện kết quả lâm sàng trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn. Tuy chưa xác định được mối quan hệ rõ ràng giữa nồng độ - đáp ứng trong dự phòng bằng voriconazol, nguy cơ nhiễm nấm tăng cao khi $C_{min} \leq 1.5 - 2$ mg/L [170 – 171]. $C_{min} \geq 4.5 - 6$ mg/L có liên quan tới độc tính trên gan và thần kinh của voriconazol [161, 165, 167, 172 – 175].

Liều trên bệnh nhân nặng

Cần dùng 2 liều nạp 6 mg/kg đường tĩnh mạch mỗi 12 giờ, sau đó dùng 3 – 4 mg/kg đường tĩnh mạch mỗi 12 giờ trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn.

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng không khuyến khích cũng như không phản đối việc TDM voriconazol thường quy trên bệnh nhân nặng.

Liều voriconazol dựa trên TDM trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn đã cho thấy giúp làm tăng đáp ứng lâm sàng và giảm tỷ lệ phải ngừng voriconazol do biến cố bất lợi [163]. Tuy dữ liệu trên bệnh nhân nặng còn hạn chế nhưng đã ghi nhận tình trạng nồng độ dưới ngưỡng tối ưu và kết quả xấu trên lâm sàng khi sử dụng liều chuẩn voriconazol trên đối tượng bệnh nhân này [160]. Đồng thời, những công bố gần đây cũng ghi nhận vai trò quan trọng của đáp ứng viêm trong dao động PK của voriconazol với mỗi mức tăng protein phản ứng C (CRP) 1 mg/L làm tăng C_{min} thêm 0.015 mg/L làm

[176 – 178]. Tình trạng viêm tương đối phổ biến trên bệnh nhân nặng có thể có ảnh hưởng đáng kể tới độc tính của voriconazol. Đích C_{\min} từ 2 đến 6 mg/L được khuyến cáo để chỉnh liều voriconazol.

Phương pháp định lượng

Một số phương pháp sắc ký đã được công bố cho TDM voriconazol.

Thuốc kháng virus

Aciclovir/valaciclovir

Dược động học

Valaciclovir là tiền thuốc dạng uống của aciclovir, thân lipid ở mức trung bình, có V_d lớn và được thải trừ chủ yếu qua thận.

Dược lực học

Dữ liệu về mối liên quan giữa nồng độ aciclovir và hiệu quả lâm sàng cũng như độc tính vẫn còn hạn chế. Mặc dù hiệu quả của aciclovir/valaciclovir trong điều trị nhiễm virus Herpes (HSV) có liên quan tới AUC và thời gian nồng độ thuốc ở trên nồng độ ức chế 50% (EC_{50} , $T > EC_{50}$) [179 – 183], những chỉ số này vẫn cần nghiên cứu thêm. Nồng độ cao hơn, đặc biệt trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận, có liên quan tới nguy cơ xảy ra biến cố bất lợi trên thần kinh và đường tiêu hóa [184 – 187].

Liều trên bệnh nhân nặng

Một liều chuẩn 10 – 15 mg/kg đường tĩnh mạch mỗi 8 giờ được khuyến cáo cho nhiễm virus nặng trên bệnh nhân có hệ miễn dịch bình thường.

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng không khuyến cáo cũng như không phản đối việc TDM aciclovir thường quy trên bệnh nhân nặng.

Một vài báo cáo về TDM aciclovir được công bố, và đa số các bài này thu tuyển bệnh nhân viêm màng não [188, 189]. C_{\min} từ 2 – 4 mg/L được khuyến cáo nếu thực hiện TDM.

Phương pháp định lượng

Một vài phương pháp HPLC-UV và LCMS-MS đã được công bố cho TDM aciclovir.

Foscarnet

Dược động học

Dao động PK lớn giữa các cá thể và trong cùng một cá thể đã được báo cáo và điều này có thể gây khó khăn trong ước tính chính xác nồng độ foscarnet qua thời gian trên từng bệnh nhân.

Dược lực học

Cho đến nay, không có mối quan hệ rõ ràng được thiết lập giữa nồng độ thuốc và hiệu quả lâm sàng. Đa số các nghiên cứu viên đều gợi ý duy trì nồng độ huyết tương trong ngưỡng kinh nghiệm từ 300 – 500 $\mu\text{mol/L}$ để đảm bảo đạt và duy trì hiệu quả diệt virus. Mặc dù có vài nghiên cứu quy mô nhỏ đã ghi nhận AUC có thể giúp dự đoán đáp ứng lâm sàng (ví dụ: tiến triển của viêm võng mạc do CMV trên bệnh nhân nhiễm HIV) và độc tính trên thận [190 – 194], khoảng nồng độ điều trị của foscarnet vẫn còn chưa được xác định.

Liều trên bệnh nhân nặng

Dữ liệu lâm sàng vẫn còn chưa đủ để ủng hộ việc thay đổi liều của foscarnet nhằm tối đa hóa hiệu quả trên bệnh nhân nặng. Liều chuẩn, dựa trên cân nặng, hiệu chỉnh dựa trên chức năng thận và phụ thuộc chỉ định hiện nay vẫn phù hợp.

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng không khuyến cáo cũng như không phản đối việc TDM foscarnet thường quy trên bệnh nhân nặng.

Phương pháp định lượng

Một vài phương pháp HPLC-UV đã được công bố để xác định nồng độ của foscarnet trong các dịch sinh học

Ganciclovir/valganciclovir

Dược động học

Valganciclovir là tiền thuốc của ganciclovir, thuốc thân nước, có V_d thấp (0.7 L/kg) và được thải trừ chủ yếu qua thận. Có thể dự đoán được PK của ganciclovir/valganciclovir với mức dao động

không giải thích được giữa các cá thể khá nhỏ trên bệnh nhân nhận ghép tạng đặc. Hiện có quan ngại về việc nồng độ PK huyết tương có thể không phải là chỉ dấu thay thế phù hợp cho nồng độ thuốc nội bào để dự đoán đáp ứng lâm sàng và độc tính.

Dược lực học

Hiện chưa thiết lập được mối quan hệ rõ ràng giữa nồng độ ganciclovir với hiệu quả lâm sàng và độc tính. AUC₀₋₂₄ có liên quan tới hiệu quả diệt virus của ganciclovir với giá trị $\geq 40 - 60$ mg/L và được sử dụng trong dự phòng CMV [197 – 201]. C_{min} cũng được sử dụng để dự đoán hoạt lực của ganciclovir, nhưng giá trị cut – off tối ưu vẫn chưa được xác định chính xác [202 – 207]. Chưa có ngưỡng độc tính được xác định rõ ràng cho ganciclovir nhưng C_{min} và AUC₀₋₂₄ cao có khả năng làm tăng nguy cơ gặp độc tính trên gan và thần kinh [199, 208].

Liều trên bệnh nhân nặng

Trong điều trị nhiễm CMV trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch, liều ganciclovir thường dùng cho liệu pháp tấn công là 5 mg/kg đường tĩnh mạch mỗi 12 giờ và sau đó truyền 5 mg/kg liều đơn một ngày cho liệu pháp duy trì.

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng không khuyến cáo cũng như không phản đối việc TDM ganciclovir thường quy trên bệnh nhân nặng.

Mặc dù đã có ghi nhận về khả năng dự đoán kết quả lâm sàng một cách tin cậy bằng cách sử dụng những thay đổi trong các chỉ dấu miễn dịch [210, 211], một vài trung tâm đã báo cáo kinh nghiệm của họ về TDM ganciclovir/valganciclovir [208, 209]. C_{min} >2 mg/L hoặc AUC₀₋₂₄ > 40 mg h/L có thể được sử dụng nếu TDM được tiến hành. Đã có mô tả về việc áp dụng một chương trình LSS phù hợp trên lâm sàng để ước tính AUC₀₋₂₄ của ganciclovir/valganciclovir kết hợp với phương pháp chỉnh liều dựa trên Bayes [24]; cách tiếp cận này cho kết quả PK/PD vượt trội hơn và có xu hướng có lợi cho bệnh nhân so với các khuyến cáo liều chuẩn [208].

Phương pháp định lượng

Một vài phương pháp HPLC-UV và LC/MS – MS đã được công bố cho TDM ganciclovir/valganciclovir.

Oseltamivir

Dược động học

Oseltamivir là thuốc thân nước, có V_d lớn và thải trừ chủ yếu qua thận. Oseltamivir carboxylat (OC) là dạng chuyển hóa có hoạt tính và có dao động PK giữa các cá thể và trong một cá thể khá nhỏ.

Dược lực học

Không có mối quan hệ rõ ràng giữa nồng độ oseltamivir và nồng độ OC với độc tính hoặc hiệu quả lâm sàng. Mặc dù hiệu quả của thuốc cho thấy có phụ thuộc vào liều trên mô hình bệnh cúm trên động vật, một cách chính thức mối tương quan giữa liều – đáp ứng chưa được thiết lập [212 – 214]. AUC₀₋₂₄ hoặc AUC₀₋₂₄/EC₅₀ được gợi ý là những chỉ số phù hợp trong định hướng điều trị, nhưng vẫn cần thêm nghiên cứu để thẩm định tính phù hợp của các kết quả này trên lâm sàng [215, 216]. AUC₀₋₁₂ của OC cao có liên quan đến biến cố bất lợi vừa và nhẹ [217]. PK của OC dường như có thể dự đoán được, mặc dù đặc điểm này hầu như mới chỉ được xác định trên người tình nguyện khỏe mạnh có dao động PK thấp [217, 218].

Liều trên bệnh nhân nặng

Liều 75 mg đường uống mỗi ngày một hoặc hai lần hiện được khuyến cáo để dự phòng và điều trị cúm trên bệnh nhân nặng.

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng không khuyến cáo cũng như không phản đối việc TDM oseltamivir thường quy trên bệnh nhân nặng.

Mặc dù dữ liệu ủng hộ TDM oseltamivir còn hạn chế, các nghiên cứu viên tại Pháp đã mô tả việc sử dụng xét nghiệm hấp thụ paracetamol để dự đoán quá trình hấp thụ OC và nồng độ huyết tương trên bệnh nhân nặng [219].

Phương pháp định lượng

Một vài phương pháp HPLC-UV và LC/MS – MS đã được công bố cho TDM oseltamivir.

Ribavirin

Dược động học

Ribavirin có V_d lớn (≥ 18 L/kg) và được thải trừ chủ yếu qua thận. Thuốc được ghi nhận có dao động PK lớn giữa các bệnh nhân, bao gồm cả dao động về sinh khả dụng.

Dược lực học

Dữ liệu về mối quan hệ giữa nồng độ ribavirin với hiệu quả và độc tính hiện không thống nhất. Mặc dù C_{min} [220 – 226] và AUC cao [225, 227, 228] có liên quan tới tác dụng diệt virus viêm gan C (HCV) hoặc đáp ứng virus học bền vững trong một vài nghiên cứu, cần lưu ý rằng nhiều nghiên cứu khác không cho thấy mối liên quan giữa những thông số này với đáp ứng virus học bền vững. AUC_{0-4} (1.76 mg h/L) và AUC_{0-12} (3.01 mg h/L) sau liều thứ nhất có thể là chỉ số cho dự đoán tốt hơn về đáp ứng virus học bền vững khi so sánh với C_{min} hoặc bất kỳ điểm định lượng đơn lẻ nào [228]. Tuy bệnh thiếu máu tan huyết có liên quan với $C_{min} > 2.3 - 3.5$ [224, 229, 230], một vài nghiên cứu ghi nhận mối quan hệ này là không đáng kể. Bên cạnh đó, các nghiên cứu khác chỉ ra các yếu tố khác (ví dụ: mức pegIFN-alpha-2a) có thể có ảnh hưởng lớn hơn đến kết quả hơn là nồng độ ribavirin [231].

TDM trên bệnh nhân nặng

Hội đồng không khuyến cáo cũng như không phản đối việc TDM ribavirin thường quy trên bệnh nhân nặng.

TDM ribavirin đã được thảo luận rộng rãi trong ít nhất một thập kỉ từ lúc viêm gan C không còn được điều trị dựa trên một căn nguyên gây bệnh mà dựa trên các kiểu gen khác nhau và các thuốc phối hợp cũ không còn thích hợp. Ngoài ra, hiện dữ liệu đang còn mâu thuẫn về mối quan hệ giữa nồng độ ribavirin với tác dụng điều trị hoặc độc tính. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng khác với liều dựa trên cân nặng, liều ribavirin dựa trên TDM đã cải thiện đáng kể đáp ứng virus học bền vững trên bệnh nhân có viêm gan C mạn tính kiểu gen 1 [227]. Mặc dù nhóm TDM có mức độ thiếu máu nặng hơn, tình trạng này đã được xử trí tốt bằng erythropoietin beta. Gần đây, TDM cho thấy là công cụ hữu ích để định hướng điều trị ribavirin trên bệnh nhân ghép phổi nhiễm paramyxovirus [232].

Phương pháp định lượng

Một vài phương pháp HPLC-UV và LC/MS-MS đã được công bố cho TDM ribavirin.

Một số lĩnh vực chính cần nghiên cứu thêm

Tối ưu hóa nồng độ thuốc kháng sinh và đích PK/PD trong điều trị nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn trong ICU

Các liệu pháp thuốc kháng khuẩn đường tĩnh mạch tối ưu cần được sử dụng càng sớm càng tốt, tốt nhất là trong 1 giờ đầu từ khi xác định nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn [233]. Liệu pháp kháng khuẩn kinh nghiệm cũng nên được triển khai để bao phủ các tác nhân gây bệnh có thể liên quan (vi khuẩn, nấm và/hoặc virus) và cần đạt nồng độ có hiệu quả trong các dịch mô kẽ ở các mô được cho là nguồn nhiễm khuẩn. Do các thay đổi sinh lý bệnh có ảnh hưởng lớn đến nồng độ thuốc, các yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi PK/PD cần phải được xác định và cân nhắc trên bệnh nhân nặng có nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn. Cần làm sáng tỏ thêm mức nồng độ thuốc kháng khuẩn tối ưu và đích PK/PD mang lại lợi ích cho bệnh nhân trước khi áp dụng các chế độ liều và chiến lược điều trị trên quần thể bệnh nhân này. Các chỉ dấu sinh học có vai trò thay thế giúp đánh giá đáp ứng thuốc nên được nghiên cứu như là biện pháp can thiệp điều trị sớm, hơn là dựa trên các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng [234, 235]. Cần nhiều dữ liệu về PK của thuốc trong huyết tương và tại mô đích, đặc biệt là trong 24 giờ đầu của liệu pháp để đánh giá sự phù hợp của các chế độ liều hiện có trên quần thể bệnh nhân này.

Tối ưu nồng độ thuốc kháng khuẩn để giảm phát triển đề kháng trên tại khoa Hồi sức tích cực

Đa số mục tiêu điều trị đã đưa ra tập trung vào tối đa hóa kết quả lâm sàng, vì sinh chức chưa bao gồm mục tiêu giảm đề kháng. Tuy nhiên, đối với hầu hết các thuốc kháng khuẩn, rất cần thêm dữ liệu lâm sàng để xác định các ngưỡng giúp giảm thiểu phát triển đề kháng và đánh giá độ an toàn của các ngưỡng này.

Ảnh hưởng của TDM trong cá thể hóa liệu thuốc kháng khuẩn trên bệnh nhân nặng

Mới chỉ có một vài nghiên cứu so sánh kết quả lâm sàng khi sử dụng liều thuốc kháng khuẩn hiệu chỉnh theo TDM so với khi không có can thiệp [39, 163, 227]. Hiện nay, đa số các dữ liệu đều

được thu thập với quy mô nhỏ và không đối chứng, không đủ để ủng hộ thay đổi thực hành rộng rãi về TDM thuốc kháng khuẩn trên bệnh nhân HSTC. Vì vậy, cần tiến hành các nghiên cứu có nhóm chứng và được thiết kế tốt, tập trung vào kết quả điều trị trên bệnh nhân ở quần thể này để đánh giá lợi ích thực sự khi triển khai TDM trong thực hành lâm sàng thường quy tại khoa HSTC.

Công cụ và điều kiện cần thiết để triển khai TDM

TDM thuốc kháng khuẩn thường quy trên bệnh nhân nặng hiện đang bị cản trở do thời gian trả kết quả chậm, thậm chí ở các trung tâm chuyên khoa, kết quả nồng độ kháng sinh nhiều khi chỉ có thể có sau 6 – 8 giờ lấy máu, dẫn đến nguy cơ trì hoãn các biện pháp cải thiện liều kháng sinh. Bên cạnh đó, ở hầu hết các khoa HSTC, TDM có khả năng không sẵn có cho tất cả các kháng sinh quan trọng và chắc chắn không sẵn sàng 24 giờ/ngày và 7 ngày/tuần [5 – 6]. Có thể phát triển các phương pháp định lượng dễ dàng dựa trên sắc ký, có thể giúp xác định nhanh và chính xác nồng độ thuốc trong huyết tương và các mô, và một số phương pháp hiện đã được áp dụng thường quy tại lâm sàng. Mặc dù việc định lượng nồng độ thường được tiến hành đối với các **bệnh phẩm máu tươi** (ví dụ như huyết tương hoặc huyết thanh), cần phải nghiên cứu các chiến lược lấy mẫu thay thế (ví dụ: vết máu khô **hoặc vi mẫu hấp thụ thể tích**) giúp không xâm lấn hoặc xâm lấn tối thiểu và tiến hành thẩm định thêm. Những chiến lược “thân thiện với bệnh nhân” có thể đóng vai trò quan trọng trong việc thiết lập các trung tâm TDM tại các môi trường có điều kiện hạn chế.

Kết luận

Mặc dù chiến lược thay đổi chế độ liều có thể giúp cải thiện nồng độ thuốc kháng khuẩn trên bệnh nhân nặng, mức dao động PK lớn trên quần thể bệnh nhân này đồng nghĩa với nguy cơ một vài bệnh nhân có thể có nồng độ kháng sinh dưới ngưỡng điều trị và dẫn tới không dự đoán được kết quả lâm sàng. Hiệu chỉnh liều dựa trên TDM là biện pháp duy nhất đủ an toàn và hiệu quả để đảm bảo đạt nồng độ đích điều trị trên bệnh nhân. Hiệu chỉnh liều dựa trên TDM đã cho thấy lợi ích trên lâm sàng với các thuốc nhóm aminoglycosid, voriconazol và ribavirin. Với hầu hết các thuốc kháng sinh và kháng nấm được sử dụng trong môi trường ICU, phạm vi điều trị của thuốc đã được xác định rõ ràng và TDM thường quy có thể hữu ích với các hoạt chất này. Đặc biệt, chúng tôi khuyến cáo TDM thường quy khi sử dụng một trong những kháng sinh hoặc kháng nấm sau trên bệnh nhân ICU: aminoglycosid, β - lactam, linezolid, teicoplanin, vancomycin và voriconazol. Đối với các thuốc kháng virus, rất cần thêm các nghiên cứu nhằm xác định đích điều trị giúp đem lại lợi ích cho bệnh nhân và nhằm xác định liệu TDM các thuốc kháng virus có thật sự cần thiết cho quần thể bệnh nhân này không. Mặc dù chúng tôi tin rằng TDM nên là biện pháp chăm sóc tiêu chuẩn cho hầu hết các kháng sinh trong ICU, các trở ngại quan trọng, như sự sẵn có của đội ngũ chuyên gia phân tích sinh học và trang thiết bị cần cho TDM, cần phải được giải quyết trước khi TDM được áp dụng thường quy một cách rộng rãi.

Bảng 1: Chỉ số dược động học/dược lực học (PK/PD) liên quan đến hiệu quả lâm sàng và độc tính của thuốc kháng sinh

Nhóm kháng sinh	Chỉ số PK/PD	Đích PK/PD cho hiệu quả (trên lâm sàng)	Đích PK/PD cho hiệu quả (trên lâm sàng)	Ngưỡng gây độc (trên lâm sàng)
Aminoglycosid				
Amikacin	AUC ₀₋₂₄ /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC: 80-100	C _{max} /MIC ≥ 8-10	C _{min} > 5 mg/L ^a
Gentamicin/tobramycin	AUC ₀₋₂₄ /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC: 80-100	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 110 C _{max} /MIC ≥ 8-10	C _{min} > 1 mg/L ^a
Beta - lactam				
Carbapenem	%fT > MIC	40%fT > MIC	50-100%fT > MIC	C _{min} > 44.5 mg/L ^b
Cephalosporin	%fT > MIC	60-70%fT > MIC	45-100%fT > MIC	C _{min} > 20 mg/L ^c
Penicillin	%fT > MIC	50%fT > MIC	50-100%fT > MIC	C _{min} > 361 mg/L ^d
Co-trimoxazol	không rõ ràng	không rõ ràng	không rõ ràng	không rõ ràng
Daptomycin	AUC ₀₋₂₄ /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 517	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 666 mg/L	C _{min} > 24 mg/L ^e
Fluoroquinolon	AUC ₀₋₂₄ /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 100 C _{max} /MIC ≥ 8	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 125-250 C _{max} /MIC ≥ 12	không rõ ràng
Glycopeptid				
Teicoplanin	AUC ₀₋₂₄ /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 610	C _{min} ≥ 10 mg/L	không rõ ràng
Vancomycin	AUC ₀₋₂₄ /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC: 86-460	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 400 C _{min} > 10-20 mg/L	AUC ₀₋₂₄ > 700 mg.h/L ^f C _{min} > 20 mg/L ^f
Linezolid	AUC ₀₋₂₄ /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC ≥ 100	AUC ₀₋₂₄ /MIC: 80-120 ≥ 85% T > MIC	AUC ₀₋₂₄ > 300 ^g C _{min} > 7 ^g
Polymyxin				
Colistin	AUC ₀₋₂₄ /MIC	fAUC ₀₋₂₄ /MIC: 6.6-13.7 ^h fAUC ₀₋₂₄ /MIC: 3.5-17.6 ⁱ	Không có dữ liệu	C _{min} > 2.4 mg/L ^f
Polymyxin B	AUC ₀₋₂₄ /MIC	fAUC ₀₋₂₄ /MIC: 3.7-28.0	Không có dữ liệu	AUC ₀₋₂₄ > 100 ^f

AUC₀₋₂₄/MIC: Tỷ lệ diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian trong 24 giờ và MIC; C_{max}/MIC: Tỷ lệ giữa nồng độ đỉnh của kháng sinh và MIC; C_{min}: nồng độ đáy; fAUC₀₋₂₄/MIC: Tỷ lệ diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian của dạng tự do (dạng không liên kết) trong 24 giờ và MIC; fT > MIC: thời gian nồng độ kháng sinh dạng tự do duy trì ở mức cao hơn MIC trong khoảng đưa liều; PK/PD: dược động học/dược lực học

^a độc tính trên thận hoặc trên thính giác

^b Dữ liệu chỉ có cho meropenem và liên quan đến độc tính trên thận và trên thần kinh

^c Dữ liệu chỉ có cho cefepim và liên quan đến độc tính trên thần kinh

^d Dữ liệu chủ yếu trên piperacillin và liên quan đến độc tính trên thận và trên thần kinh

^e Độc trên cơ, thể hiện bởi tình trạng tăng creatin phosphokinase

^f Liên quan đến độc tính trên thận

^g Liên quan đến độc tính trên huyết học

^h Phoi nhiễm trên *Pseudomonas aeruginosa*

ⁱ Phoi nhiễm trên *Acinetobacter baumannii*

Bảng 2: Chỉ số dược động học/dược lực học (PK/PD) liên quan đến hiệu quả lâm sàng và độc tính của thuốc kháng nấm

Nhóm thuốc kháng nấm	Chỉ số PK/PD	Đích PK/PD cho hiệu quả (trên lâm sàng) ^a	Đích PK/PD cho hiệu quả (trên lâm sàng)	Ngưỡng gây độc (trên lâm sàng)
Echinocandin	AUC ₀₋₂₄ /MIC	fAUC ₀₋₂₄ /MIC: 10-20	AUC ₀₋₂₄ /MIC > 3000 ^a	Chưa có dữ liệu
Fluconazol	AUC ₀₋₂₄ /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC: 25-44	AUC ₀₋₂₄ /MIC > 55-100	Chưa rõ
Flucytosin	fT _{>MIC}	> 20-45% fT _{>MIC}	Chưa có dữ liệu	C _{max} > 100 mg/L ^b
Isavuconazol	AUC ₀₋₂₄ /MIC	fAUC ₀₋₂₄ /MIC: 25-50	Chưa có dữ liệu	Chưa có dữ liệu
Itraconazol	AUC ₀₋₂₄ /MIC	C _{max} > 6mg/L ^c	C _{min} > 0.25-0.5 mg/L (Prop) C _{min} > 1 mg/L (Tx)	C _{ave} > 17.1 mg/L ^d
Posaconazol	AUC ₀₋₂₄ /MIC	fAUC ₀₋₂₄ /MIC: 25-50	C _{min} > 0.5 (Prop)	Chưa có dữ liệu
Voriconazol	AUC ₀₋₂₄ /MIC	fAUC ₀₋₂₄ /MIC: 25-50	C _{min} > 1-2 mg/L	C _{min} > 4.5-6 mg/L ^e

AUC₀₋₂₄/MIC: Tỷ lệ diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian trong 24 giờ và MIC; C_{ave}: nồng độ thuốc trung bình; C_{min}: nồng độ đáy; fAUC₀₋₂₄/MIC: Tỷ lệ diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian của dạng tự do (dạng không liên kết) trong 24 giờ và MIC; fT > MIC: thời gian nồng độ kháng sinh dạng tự do duy trì ở mức cao hơn MIC trong khoảng đưa liều; PK/PD: dược động học/dược lực học; Prop: dự phòng; Tx: điều trị

^a Trên bệnh nhân sử dụng micafungin để điều trị nhiễm candida xâm lấn/nhiễm candida máu

^b Liên quan đến độc tính trên huyết học và độc tính trên gan

^c Định lượng nồng độ bằng phân tích dịch sinh học

^d Chủ yếu liên quan đến độc tính trên hệ tiêu hóa

^e Chủ yếu liên quan đến độc tính trên gan và độc tính trên thần kinh

Bảng 3: Chỉ số dược động học/dược lực học (PK/PD) liên quan đến hiệu quả lâm sàng và độc tính của thuốc kháng vi-rút

Nhóm thuốc kháng vi-rút	Chỉ số PK/PD	Đích PK/PD cho hiệu quả (tiền lâm sàng) ^a	Đích PK/PD cho hiệu quả (trên lâm sàng)	Ngưỡng gây độc (trên lâm sàng)
Aciclovir/valaciclovir	Chưa rõ	Chưa rõ	Chưa rõ	Chưa rõ
Foscarnet	Chưa rõ	Chưa rõ	Chưa rõ	Chưa có dữ liệu
Ganciclovir/valganciclovir	AUC	Chưa rõ	AUC: 40-60 mg h/L (Prop)	Chưa rõ
Oseltamivir/oseltamivir carboxylat	Chưa rõ	Chưa rõ	Chưa rõ	Chưa rõ
Ribavirin	AUC	Chưa rõ	AUC ₀₋₄ > 1755 mg h/L AUC ₀₋₁₂ > 3014 mg h/L C _{min} > 2 mg/L	C _{min} > 2.3 mg/L ^b

AUC: diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian; AUC₀₋₄: tỷ lệ diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian trong vòng 4 giờ; AUC₀₋₁₂: tỷ lệ diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian trong vòng 12 giờ; C_{min}: nồng độ đáy; PK/PD: dược động học/dược lực học; Prop: dự phòng

^a Trong khi nồng độ thuốc gây ức chế 50% sự nhân lên của vi rút in vitro (ngưỡng EC₅₀ thể hiện hoạt tính kháng vi rút) đã được xác định rõ, hiện vẫn chưa có dữ liệu về mối tương quan giữa các thông số dược động học in vivo (như AUC) với với các thông số sử dụng để đánh giá hiệu quả trên tiền lâm sàng.

^b Chủ yếu liên quan đến thiếu máu

Bảng 4: Khuyến cáo về giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) cho thuốc kháng sinh, kháng nấm và kháng virus trên bệnh nhân nặng.

Kháng sinh	Khuyến cáo TDM, chiến lược lấy mẫu và mục tiêu TDM trên bệnh nhân nặng	Mục tiêu
Aminoglycosid	Khuyến cáo TDM bởi hội đồng: "CÓ"	
	Giám sát dựa trên AUC	AUC: 80-120 mg.h/L
	Hai mẫu ^b	
	Một mẫu lấy sau kết thúc truyền 30ph và 1 mẫu lấy trong khoảng 6 đến 22h sau khi kết thúc truyền.	
Beta-lactam	Giám sát C _{max} /MIC	C _{max} /MIC ≥ 8-10
	Một mẫu	
	Lấy sau kết thúc truyền 30ph	
	Giám sát C _{min} ^c	C _{min}
Beta-lactam	Một mẫu	Amikacin < 2.5 mg/L
	Lấy trước 30ph hoặc ngay trước khi dùng liều tiếp theo	Gentamicin/Tobramycin < 0.5 mg/L
	Khuyến cáo TDM bởi hội đồng: "CÓ"	
	Giám sát C _{min}	100% <i>f</i> T > MIC
Beta-lactam	Một mẫu	
	Lấy trước 30ph hoặc ngay trước khi dùng liều tiếp theo	
	Nên tiến hành thu mẫu sau 24-48h bắt đầu điều trị	
	Giám sát C _{ss} đối với truyền liên tục	C _{ss} > MIC
Co-trimoxazol	Một mẫu tại bất kỳ thời điểm nào trong quá trình truyền	
	Khuyến cáo: "KHÔNG KHUYẾN CÁO, KHÔNG PHẢN ĐỐI "	
Daptomycin	Khuyến cáo: "KHÔNG KHUYẾN CÁO, KHÔNG PHẢN ĐỐI "	
	Giám sát dựa trên AUC/MIC	AUC/MIC > 666
	Hai mẫu	
	Một mẫu lấy giữa 1.5-3h sau khi dùng thuốc, một mẫu lấy trong vòng 1h sau lần truyền tiếp theo	
Daptomycin	Giám sát C _{min}	C _{min} < 24 mg/L
	Một mẫu	
	Trong vòng 1h sau lần truyền tiếp theo	
	Thu mẫu nên tiến hành sau 72h khởi đầu điều trị	

Kháng sinh	Khuyến cáo TDM, chiến lược lấy mẫu và mục tiêu TDM trên bệnh nhân nặng	Mục tiêu
Fluoroquinolon	<p>Khuyến cáo: "KHÔNG KHUYẾN CÁO, KHÔNG PHẢN ĐỐI "</p> <p>Giám sát dựa trên AUC/MIC</p> <p>Hai mẫu^b</p> <p>Một mẫu lấy sau kết thúc truyền 2h, một mẫu lấy sau khi kết thúc truyền 6h</p> <p>Giám sát C_{max}/MIC</p> <p>Một mẫu</p> <p>Lấy sau khi kết thúc truyền 30ph</p>	<p>fAUC₀₋₂₄/MIC ≥ 80</p> <p>C_{max}/MIC ≥ 8-12</p>
Glycopeptid		
Teicoplanin	<p>Khuyến cáo TDM bởi hội đồng: "CÓ"</p> <p>Giám sát C_{min}</p> <p>Một mẫu</p> <p>Lấy trước 30ph hoặc ngay trước khi dùng liều tiếp theo</p>	C _{min} ≥ 15-30 mg/L
Vancomycin	<p>Khuyến cáo TDM bởi hội đồng: "CÓ"</p> <p>Giám sát dựa trên AUC/MIC</p> <p>Hai mẫu^b</p> <p>Một mẫu lấy sau khi kết thúc truyền 1h, mẫu còn lại lấy trong vòng 1-2h trước khi dùng liều tiếp theo</p> <p>Giám sát C_{min} khi truyền ngắt quãng</p> <p>Một mẫu</p> <p>Lấy trước 30ph hoặc ngay trước khi dùng liều tiếp theo</p> <p>Giám sát C_{ss} đối với truyền liên tục</p> <p>Một mẫu tại bất kỳ thời điểm nào trong quá trình truyền</p>	<p>AUC₀₋₂₄/MIC ≥ 400</p> <p>C_{min} > 10 mg/L</p> <p>C_{min} ≥ 15-20 mg/L (nhiễm khuẩn nặng)</p> <p>C_{ss}: 20-25 mg/L</p>
Linezolid	<p>Khuyến cáo TDM bởi hội đồng: "CÓ"</p> <p>Giám sát C_{min}</p> <p>Một mẫu</p> <p>Lấy trước 30ph hoặc ngay trước khi dùng liều tiếp theo</p> <p>Nên tiến hành thu mẫu sau 48h bắt đầu điều trị</p>	C _{min} : 2-7 mg/L
Polymyxin		
Colistin	<p>Khuyến cáo: "KHÔNG KHUYẾN CÁO, KHÔNG PHẢN ĐỐI "</p> <p>Giám sát C_{min}</p> <p>Một mẫu</p> <p>Ngay trước khi dùng liều tiếp theo</p> <p>Nên tiến hành thu mẫu sau 48-72h khởi đầu điều trị</p>	C _{min} : 2 mg/L
Polymyxin B	<p>Khuyến cáo: "KHÔNG KHUYẾN CÁO, KHÔNG PHẢN ĐỐI "</p> <p>Giám sát dựa trên AUC</p> <p>Ít nhất một mẫu</p> <p>Nên tiến hành thu mẫu sau 12-24h khởi đầu điều trị</p>	AUC ₀₋₂₄ : 50-100 mg.h/L
Kháng nấm	Chiến lược lấy mẫu	Mục tiêu
Echinocandin	<p>Khuyến cáo: "KHÔNG KHUYẾN CÁO, KHÔNG PHẢN ĐỐI "</p>	
Fluconazol	<p>Khuyến cáo: "KHÔNG KHUYẾN CÁO, KHÔNG PHẢN ĐỐI "</p>	
Flucytosin	<p>Khuyến cáo: "KHÔNG KHUYẾN CÁO, KHÔNG PHẢN ĐỐI "</p> <p>Giám sát C_{max}</p> <p>Một mẫu</p> <p>Lấy sau 2h dùng thuốc</p> <p>Nên tiến hành lấy mẫu sau 48h khởi đầu điều trị</p> <p>Giám sát C_{min}</p> <p>Một mẫu</p> <p>Lấy trước 30ph hoặc ngay trước khi dùng liều tiếp theo</p> <p>Nên tiến hành lấy mẫu sau 72 giờ khởi đầu điều trị</p>	<p>C_{max} < 100 mg/L</p> <p>C_{min} ≥ 25 mg/L^d</p>
Isavuconazol	<p>Khuyến cáo: "KHÔNG KHUYẾN CÁO, KHÔNG PHẢN ĐỐI "</p>	
Itraconazol	<p>Khuyến cáo: "KHÔNG KHUYẾN CÁO, KHÔNG PHẢN ĐỐI "</p> <p>Giám sát C_{min}</p> <p>Một mẫu</p> <p>Lấy trước 30ph hoặc ngay trước khi dùng liều tiếp theo</p> <p>Nên lấy mẫu trong vòng 5-7 ngày sau khi khởi đầu điều trị</p>	C _{min} > 0.5-1 mg/L

Kháng sinh	Khuyến cáo TDM, chiến lược lấy mẫu và mục tiêu TDM trên bệnh nhân nặng	Mục tiêu
	Khuyến cáo về TDM và chiến lược lấy mẫu	
Posaconazol	Khuyến cáo: "KHÔNG KHUYẾN CÁO, KHÔNG PHẢN ĐỐI " Giám sát C _{min} Một mẫu Lấy trước 30ph hoặc ngay trước khi dùng liều tiếp theo Nên tiến hành lấy mẫu sau 7 ngày khởi đầu điều trị	C _{min} > 0.5-0.7 mg/L (dự phòng) C _{min} > 1 mg/L (điều trị)
Voriconazol	Khuyến cáo TDM bởi hội đồng: "CÓ" Giám sát C _{min} Một mẫu Lấy trước 30ph hoặc ngay trước khi dùng liều tiếp theo Nên lấy mẫu giữa 2 và 5 ngày sau khi khởi đầu điều trị	C _{min} : 2-6 mg/L (dùng dự phòng hoặc điều trị)
Kháng virus	Chiến lược lấy mẫu	Mục tiêu
Aciclovir/ valaciclovir	Khuyến cáo: "KHÔNG KHUYẾN CÁO, KHÔNG PHẢN ĐỐI "	
Foscarnet	Khuyến cáo: "KHÔNG KHUYẾN CÁO, KHÔNG PHẢN ĐỐI "	
Ganciclovir/ valganciclovir	Khuyến cáo: "KHÔNG KHUYẾN CÁO, KHÔNG PHẢN ĐỐI "	
Oseltamivir	Khuyến cáo: "KHÔNG KHUYẾN CÁO, KHÔNG PHẢN ĐỐI "	
Ribavirin	Khuyến cáo: "KHÔNG KHUYẾN CÁO, KHÔNG PHẢN ĐỐI "	

AUC: diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian; AUC₀₋₂₄/MIC: Tỷ lệ diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian trong 24 giờ và MIC; CI: truyền liên tục; C_{max}/MIC: Tỷ lệ giữa nồng độ đỉnh của kháng sinh và MIC; C_{min}: nồng độ đáy; C_{ss}: nồng độ thuốc trung bình ở trạng thái cân bằng; fT > MIC: thời gian nồng độ kháng sinh dạng tự do duy trì ở mức cao hơn MIC trong khoảng đưa liều; II: truyền ngắt quãng.

^a Mặc dù sự đồng thuận không đạt được đối với một số thuốc trong nhóm, tuy nhiên chiến lược lấy mẫu và mục tiêu TDM đề xuất dựa trên những thuốc trong nhóm đã có dữ liệu TDM.

^b Chỉ một mẫu là đủ theo phương pháp liều thích hợp dựa trên Bayesian

^c Chỉ đối với những điều trị lớn hơn 3 ngày

^d Nồng độ ngăn chặn xuất hiện đột biến dựa trên mô hình dược động học *invitro*

Bảng 5: Các nghiên cứu làm nổi bật lợi ích trên lâm sàng của việc tiến hành giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) cho gentamicin, voriconazol, ribavirin

Nghiên cứu/Nước/Quần thể	Bệnh nhân	Thiết kế nghiên cứu	Kết quả lâm sàng ^a	TDM	Non-TDM
Van Lent-Evers (1999)	Tổng: 232	Đa trung tâm, không ngẫu nhiên, trước và sau thử nghiệm	Thay đổi liều (%) *	48.6	80.4
Hà Lan	TDM: 105	TDM: Liều dựa trên Bayesian	Thời gian điều trị (ngày)*	5.9±2.9	8.0±4.9
Gentamicin	Non-TDM: 127	Non-TDM: liều tiêu chuẩn hoặc theo toán đồ	Thời gian nằm viện (ngày)*	20.0±13.7	26.3±31.5
Nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram âm			Tỉ lệ tử vong (%)	9 (8.6%)	18 (14.2)
			Độc tính trên thận (%)*	3 (2.8)	17 (13.4)
			Tổng chi phí (DFL)*	13,125±9,267	16,862±17,721
Park (2012)	Tổng: 110	Đơn trung tâm, làm mù, thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên	Biên cố bất lợi (%)	23 (42)	22 (42) ^b
Hàn Quốc	TDM: 55	TDM: kiểm soát nồng độ ^c	Ngừng thuốc (%) *	2 (4)	9 (17) ^b
Voriconazol	Non-TDM: 55	Non-TDM: điều trị theo tiêu chuẩn	Đáp ứng điều trị (%) *, ^d	30 (81) ^e	20 (59) ^f
Nhiễm nấm xâm lấn					
Stickel (2013) ^g	Tổng: 32	Đa trung tâm, nhãn mở, thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên	Đáp ứng virus kéo dài (%) ^h	10 (62.5)	6 (37.3)
Thụy Sĩ	TDM: 16	TDM: kiểm soát nồng độ ⁱ	Hemoglobin trung bình (g/L) *	99.6	106.3
Ribavirin	Non-TDM: 16	Non-TDM: liều dựa trên cân nặng			

Viên gan C mạn tính

DFL = Dutch florin, đơn vị tiền tệ của Hà Lan đến năm 2002, TDM: giám sát nồng độ thuốc trong máu

^a Dấu * thể hiện sự khác biệt đáng kể giữa nhóm TDM và không TDM (non-TDM)

^b Chỉ bao gồm 53 bệnh nhân

^c Đích nồng độ đầy: 1.0-5.5 mg/L

^d Đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần

^e Chỉ bao gồm 37 bệnh nhân

^f Chỉ bao gồm 34 bệnh nhân

^g Ghi nhận từ báo cáo nghiên cứu (research letter)

^h Phoi nhiễm ribavirin tích lũy trên 224.3 mg/L liên quan đáng kể với kéo dài đáp ứng virus

ⁱ Nồng độ mục tiêu: 3.7 mg/L

Tài liệu tham khảo

1. Dulhunty JM, Paterson D, Webb SA, Lipman J (2011) Antimicrobial utilisation in 37 Australian and New Zealand intensive care units. *Anaesth Intensive Care* 39:231–237
2. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL, International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2014) Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 14:498–509
3. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J, DALI Study (2014) DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 58:1072–1083
4. Sumi CD, Heffernan AJ, Lipman J, Roberts JA, Sime FB (2019) What antibiotic exposures are required to suppress the emergence of resistance for gram-negative bacteria? A systematic review. *Clin Pharmacokinet* 58:1407–1443
5. Tabah A, De Waele J, Lipman J, Zahar JR, Cotta MO, Barton G, Timsit JF, Roberts JA (2015) The ADMIN-ICU survey: a survey on antimicrobial dosing and monitoring in ICUs. *J Antimicrob Chemother* 70:2671–2677
6. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, Carlier M, De Waele JJ, El Helali N, Frey O, Harbarth S, Huttner A, McWhinney B, Misset B, Pea F, Preisenberger J, Roberts MS, Robertson TA, Roehr A, Sime FB, Taccone FS, Ungerer JP, Lipman J, Roberts JA (2014) An international, multicentre survey of beta-lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 69:1416–1423
7. Goncalves-Pereira J, Povoa P (2011) Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care* 15:R206
8. Roberts JA, Pea F, Lipman J (2013) The clinical relevance of plasma protein binding changes. *Clin Pharmacokinet* 52:1–8
9. Alobaid AS, Hites M, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA (2016) Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: a structured review. *Int J Antimicrob Agents* 47:259–268
10. Mahmoud SH, Shen C (2017) Augmented renal clearance in critical illness: an important consideration in drug dosing. *Pharmaceutics* 9(3):36
11. Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, Briscoe S, McWhinney BC, Ungerer JP, Lipman J, Roberts JA (2012) Subtherapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 142:30–39
12. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, Jarrett P, Wockner L, Boots RJ, Lipman J (2014) Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *Crit Care Med* 42:520–527
13. Baptista JP, Udy AA, Sousa E, Pimentel J, Wang L, Roberts JA, Lipman J (2011) A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care* 15:R139
14. Udy AA, Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Starr T, Paul SK, Lipman J, BLING-II Investigators, ANZICS Clinical Trials Group (2017) Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving beta-lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: a nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 49:624–630
15. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J (2009) Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 37:2268–2282
16. Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, Lipman J, Bellomo R, Investigators RRTS (2012) Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med* 40:1523–1528
17. Roberts JA, Joynt G, Lee A, Choi G, Bellomo R, Kanji S, Mudaliar MY, Peake SL, Stephens D, Taccone FS, Uldemolins M, Valkonen MM, Agbeve J, Baptista JP, Bekos V, Boidin C, Brinkmann A, Buizen L, Castro P, Cole CL, Creteur J, De Waele JJ, Deans R, Eastwood GM, Escobar L, Gomersall C, Gresham R, Jamal JA, Kluge S, Konig C, Koulouras VP, Lassig-Smith M, Laterre PF, Lei K, Leung P, Lefrant JY, Llaurodo-Serra M, Martin-Loeches I, Mat Nor MB, Ostermann M, Parker SL, Rello J, Roberts DM, Roberts MS, Richards B, Rodriguez A, Roehr AC, Roger C, Seoane L, Sinnollareddy M, Sousa E, Soy D, Spring A, Starr T, Thomas J, Turnidge J, Wallis SC, Williams T, Wittebole X, Zikou XT, Paul S, Lipman J (2020) The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: data from the multinational SMARTT Study. *Clin Infect Dis*
18. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA, Shekar K (2018) Optimising drug dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis* 10:S629–s641
19. Craig WA (1998) Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 26:1–10
20. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL (2005) Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. *J Antimicrob Chemother* 55:601–607
21. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, Kallen A, Limbago B, Fridkin S, National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities (2013) Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34:1–14
22. Mouton JW, Muller AE, Canton R, Giske CG, Kahlmeter G, Turnidge J (2018) MIC-based dose adjustment: facts and fables. *J Antimicrob Chemother* 73:564–568
23. Kim EJ, Oh J, Lee K, Yu KS, Chung JY, Hwang JH, Nam EY, Kim HS, Kim M, Park JS, Song KH, Kim ES, Song J, Kim HB (2019) Pharmacokinetic characteristics and limited sampling strategies for therapeutic drug monitoring of colistin in patients with multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Ther Drug Monit* 41:102–106
24. Padullas Caldes A, Colom H, Caldes A, Cerezo G, Torras J, Grinyo JM, Lloberas N (2014) Optimal sparse sampling for estimating ganciclovir/valganciclovir AUC in solid organ transplant patients using NONMEM. *Ther Drug Monit* 36:371–377
25. Alsultan A, An G, Peloquin CA (2015) Limited sampling strategy and target attainment analysis for levofloxacin in patients with tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 59:3800–3807
26. Carlier M, Athanasopoulos A, Borrey D, Colin P, Cotton F, Denooz R, Neels H, Spriet I, Ghys T, Verstraete AG, Stove V (2018) Proficiency testing for meropenem and piperacillin therapeutic drug monitoring: preliminary results from the Belgian society on infectiology and clinical microbiology pharmacokinetic-pharmacodynamic working group. *Ther Drug Monit* 40:156–158
27. Lempers VJ, Alffenaar JW, Touw DJ, Burger DM, Uges DR, Aarnoutse RE, Bruggemann RJ (2014) Five year results of an international proficiency testing programme for measurement of antifungal drug concentrations. *J Antimicrob Chemother* 69:2988–2994
28. Dorn C, Kratzer A, Liebchen U, Schleibinger M, Murschhauser A, Schlossmann J, Kees F, Simon P, Kees MG (2018) Impact of experimental variables on the protein binding of tigecycline in human plasma as determined by ultrafiltration. *J Pharm Sci* 107:739–744

29. Cristallini S, Hites M, Kabtouri H, Roberts JA, Beumier M, Cotton F, Lipman J, Jacobs F, Vincent JL, Creteur J, Taccone FS (2016) New regimen for continuous infusion of vancomycin in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 60:4750–4756
30. Pea F, Viale P, Cojutti P, Furlanut M (2012) Dosing nomograms for attaining optimum concentrations of meropenem by continuous infusion in critically ill patients with severe gram-negative infections: a pharmacokinetics/pharmacodynamics-based approach. *Antimicrob Agents Chemother* 56:6343–6348
31. Neely MN, Kato L, Youn G, Kraler L, Bayard D, van Guilder M, Schumitzky A, Yamada W, Jones B, Minejima E (2018) Prospective trial on the use of trough concentration versus area under the curve to determine therapeutic vancomycin dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 62:e02042-17
32. Broeker A, Nardecchia M, Klinker KP, Derendorf H, Day RO, Marriott DJ, Carland JE, Stocker SL, Wicha SG (2019) Towards precision dosing of vancomycin: a systematic evaluation of pharmacometric models for Bayesian forecasting. *Clin Microbiol Infect* 25:1286 e1281–e1286 e1287
33. Ruiz J, Ramirez P, Company MJ, Gordon M, Villarreal E, Concha P, Aroca M, Frassetto J, Remedios-Marques M, Castellanos-Ortega A (2018) Impact of amikacin pharmacokinetic/pharmacodynamic index on treatment response in critically ill patients. *J Glob Antimicrob Resist* 12:90–95
34. Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Wiela-Hojenska A, Kubler A (2013) Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Crit Care* 17:R165
35. Moore RD, Lietman PS, Smith CR (1987) Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 155:93–99
36. De Winter S, Wauters J, Meersseman W, Verhaegen J, Van Wijngaerden E, Peetermans W, Annaert P, Verelst S, Spriet I (2018) Higher versus standard amikacin single dose in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: a randomised controlled trial. *Int J Antimicrob Agents* 51:562–570
37. de Montmollin E, Bouadma L, Gault N, Mourvillier B, Mariotte E, Chemam S, Massias L, Papy E, Tubach F, Wolff M, Sonnevile R (2014) Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Med* 40:998–1005
38. Delattre IK, Musuamba FT, Nyberg J, Taccone FS, Laterre PF, Verbeeck RK, Jacobs F, Wallemacq PE (2010) Population pharmacokinetic modeling and optimal sampling strategy for Bayesian estimation of amikacin exposure in critically ill septic patients. *Ther Drug Monit* 32:749–756
39. van Lent-Evers NA, Mathot RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA (1999) Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit* 21:63–73
40. Begg EJ, Barclay ML, Duffull SB (1995) A suggested approach to once-daily aminoglycoside dosing. *Br J Clin Pharmacol* 39:605–609
41. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ (2008) Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ($T > MIC$) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 31:345–351
42. Li C, Du X, Kuti JL, Nicolau DP (2007) Clinical pharmacodynamics of meropenem in patients with lower respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 51:1725–1730
43. Tam VH, McKinnon PS, Akins RL, Rybak MJ, Drusano GL (2002) Pharmacodynamics of cefepime in patients with Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother* 50:425–428
44. Aitken SL, Altshuler J, Guervil DJ, Hirsch EB, Ostrosky-Zeichner LL, Ericsson CD, Tam VH (2015) Cefepime free minimum concentration to minimum inhibitory concentration (fC_{min}/MIC) ratio predicts clinical failure in patients with Gram-negative bacterial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 45:541–544
45. Vial T, Bailly H, Perault-Pochat MC, Default A, Boulay C, Chouchana L, Kassai B, French Network of Pharmacovigilance Centres (2019) Beta-lactam-induced severe neutropenia: a descriptive study. *Fundam Clin Pharmacol* 33:225–231
46. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME (2018) Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* 18:108–120
47. Wong G, Briscoe S, McWhinney B, Ally M, Ungerer J, Lipman J, Roberts JA (2018) Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *J Antimicrob Chemother* 73:3087–3094
48. Heil EL, Nicolau DP, Farkas A, Roberts JA, Thom KA (2018) Pharmacodynamic target attainment for cefepime, meropenem, and piperacillin-tazobactam using a pharmacokinetic/pharmacodynamic-based dosing calculator in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 62:e01008-18
49. Blaser J, Joos B, Opravil M, Luthy R (1993) Variability of serum concentrations of trimethoprim and sulfamethoxazole during high dose therapy. *Infection* 21:206–209
50. Hess MM, Boucher BA, Laizure SC, Stevens RC, Sanders PL, Janning SW, Croce MA, Fabian TC (1993) Trimethoprim-sulfamethoxazole pharmacokinetics in trauma patients. *Pharmacotherapy* 13:602–606
51. Falcone M, Russo A, Cassetta MI, Lappa A, Tritapepe L, d’Etorre G, Fallani S, Novelli A, Venditti M (2013) Variability of pharmacokinetic parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is therapeutic drug monitoring necessary? *J Infect Chemother* 19:732–739
52. Galar A, Munoz P, Valerio M, Cercenado E, Garcia-Gonzalez X, Burillo A, Sanchez-Somolinos M, Juarez M, Verde E, Bouza E (2019) Current use of daptomycin and systematic therapeutic drug monitoring: clinical experience in a tertiary care institution. *Int J Antimicrob Agents* 53:40–48
53. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL (2010) Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis* 50:1568–1574
54. Soralue A, Asin-Prieto E, Rodriguez-Gascon A, Barrasa H, Maynar J, Carcelero E, Soy D, Isla A (2018) Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 52:158–165
55. Di Paolo A, Tascini C, Polillo M, Gemignani G, Nielsen EI, Bocci G, Karlsson MO, Menichetti F, Danesi R (2013) Population pharmacokinetics of daptomycin in patients affected by severe Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents* 42:250–255
56. Barreau S, Benaboud S, Kerneis S, Moachon L, Blanche P, Groh M, Massias L, Treluyer JM, Poyart C, Raymond J (2016) Staphylococcus aureus osteo-articular infection: usefulness of the determination of daptomycin serum concentration to explain a treatment failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 54:923–927
57. Reiber C, Senn O, Muller D, Kullak-Ublick GA, Corti N (2015) Therapeutic drug monitoring of daptomycin: a retrospective monocentric analysis. *Ther Drug Monit* 37:634–640
58. Pai MP, Russo A, Novelli A, Venditti M, Falcone M (2014) Simplified equations using two concentrations to calculate area under the curve for antimicrobials with concentration-dependent pharmacodynamics: daptomycin as a motivating example. *Antimicrob Agents Chemother* 58:3162–3167
59. Drusano GL, Johnson DE, Rosen M, Standiford HC (1993) Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of Pseudomonas sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 37:483–490

60. Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH (1987) Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 31:1054–1060
61. Zelenitsky SA, Ariano RE (2010) Support for higher ciprofloxacin AUC₂₄/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection. *J Antimicrob Chemother* 65:1725–1732
62. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ (1993) Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 37:1073–1081
63. Cone C, Horowitz B (2015) Convulsions associated with moxifloxacin. *Am J Health Syst Pharm* 72(910):912
64. Mazzei D, Accardo J, Ferrari A, Primavera A (2012) Levofloxacin neurotoxicity and non-convulsive status epilepticus (NCSE): a case report. *Clin Neurol Neurosurg* 114:1371–1373
65. Bellon A, Perez-Garcia G, Coverdale JH, Chacko RC (2009) Seizures associated with levofloxacin: case presentation and literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 65:959–962
66. Chui CS, Chan EW, Wong AY, Root A, Douglas IJ, Wong IC (2016) Association between oral fluoroquinolones and seizures: a self-controlled case series study. *Neurology* 86:1708–1715
67. Byrne CJ, Roberts JA, McWhinney B, Fennell JP, O’Byrne P, Deasy E, Egan S, Desmond R, Enright H, Ryder SA, D’Arcy DM, McHugh J (2017) Variability in trough total and unbound teicoplanin concentrations and achievement of therapeutic drug monitoring targets in adult patients with hematological malignancy. *Antimicrob Agents Chemother* 61:e02466-16
68. Brink AJ, Richards GA, Lautenbach EE, Rapeport N, Schillack V, van Niekerk L, Lipman J, Roberts JA (2015) Albumin concentration significantly impacts on free teicoplanin plasma concentrations in non-critically ill patients with chronic bone sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 45:647–651
69. Roberts JA, Stove V, De Waele JJ, Sipinkoski B, McWhinney B, Ungerer JP, Akova M, Bassetti M, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J, Authors DS (2014) Variability in protein binding of teicoplanin and achievement of therapeutic drug monitoring targets in critically ill patients: lessons from the DALI Study. *Int J Antimicrob Agents* 43:423–430
70. Zhou L, Gao Y, Cao W, Liu J, Guan H, Zhang H, Shi Y, Lv W, Cheng L (2018) Retrospective analysis of relationships among the dose regimen, trough concentration, efficacy, and safety of teicoplanin in Chinese patients with moderate-severe Gram-positive infections. *Infect Drug Resist* 11:29–36
71. Wang T, Li N, Hu S, Xie J, Lei J, Wang Y, Zheng X, Xing J, Dong Y (2015) Factors on trough teicoplanin levels, associations between levels, efficacy and safety in patients with gram-positive infections. *Int J Clin Pharmacol Ther* 53:356–362
72. Ramos-Martin V, Johnson A, McEntee L, Farrington N, Padmore K, Cojutti P, Pea F, Neely MN, Hope WW (2017) Pharmacodynamics of teicoplanin against MRSA. *J Antimicrob Chemother* 72:3382–3389
73. Matsumoto K, Watanabe E, Kanazawa N, Fukamizu T, Shigemi A, Yokoyama Y, Ikawa K, Morikawa N, Takeda Y (2016) Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of teicoplanin in patients with MRSA infections. *Clin Pharmacol* 8:15–18
74. Martirosov DM, Bidell MR, Pai MP, Scheetz MH, Rosenkranz SL, Lodise TP (2017) Relationship between vancomycin exposure and outcomes among patients with MRSA bloodstream infections with vancomycin Etest(R) MIC values of 1.5 mg/L: a pilot study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 88:259–263
75. Ghosh N, Chavada R, Maley M, van Hal SJ (2014) Impact of source of infection and vancomycin AUC₀₋₂₄/MICBMD targets on treatment failure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 20:O1098–O1105
76. Zelenitsky S, Rubinstein E, Ariano R, Iacovides H, Dodek P, Mirzanejad Y, Kumar A, Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock-CATSS Database Research Group (2013) Vancomycin pharmacodynamics and survival in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated septic shock. *Int J Antimicrob Agents* 41:255–260
77. Choi EY, Huh JW, Lim CM, Koh Y, Kim SH, Choi SH, Kim YS, Kim MN, Hong SB (2011) Relationship between the MIC of vancomycin and clinical outcome in patients with MRSA nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 37:639–647
78. Hao JJ, Chen H, Zhou JX (2016) Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 47:28–35
79. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N (2012) Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 67:17–24
80. Turner RB, Kojiro K, Won R, Chang E, Chan D, Elbarbry F (2018) Prospective evaluation of vancomycin pharmacokinetics in a heterogeneous critically ill population. *Diagn Microbiol Infect Dis* 92:346–351
81. Finch NA, Zasowski EJ, Murray KP, Mynatt RP, Zhao JJ, Yost R, Pogue JM, Rybak MJ (2017) A quasi-experiment to study the impact of vancomycin area under the concentration-time curve-guided dosing on vancomycin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 61:e01293-17
82. Hale CM, Seabury RW, Steele JM, Darko W, Miller CD (2017) Are vancomycin trough concentrations of 15 to 20 mg/L associated with increased attainment of an AUC/MIC \geq 400 in patients with presumed MRSA infection? *J Pharm Pract* 30:329–335
83. Neely MN, Youn G, Jones B, Jelliffe RW, Drusano GL, Rodvold KA, Lodise TP (2014) Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing? *Antimicrob Agents Chemother* 58:309–316
84. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O’Sullivan MV, Anderson TL, Roberts SA, Warren SJ, Gao W, Howden BP, Johnson PD (2013) Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 57:1654–1663
85. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ (2003) Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clin Pharmacokinet* 42:1411–1423
86. Taubert M, Zoller M, Maier B, Frechen S, Scharf C, Holdt LM, Frey L, Vogeser M, Fuhr U, Zander J (2016) Predictors of inadequate linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 60:5254–5261
87. Pea F, Furlanut M, Cojutti P, Cristini F, Zamparini E, Franceschi L, Viale P (2010) Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 54:4605–4610
88. Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M (2012) Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother* 67:2034–2042
89. Kamp J, Bolhuis MS, Tiberi S, Akkerman OW, Centis R, de Lange WC, Kosterink JG, van der Werf TS, Migliori GB, Alffenaar JC (2017) Simple strategy to assess linezolid exposure in patients with multi-drug-resistant and extensively-drug-resistant tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents* 49:688–694
90. Mohamed AF, Karaikos I, Plachouras D, Karvanen M, Pontikis K, Jansson B, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Giamarellou H, Armaganidis A, Cars O, Friberg LE (2012) Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother* 56:4241–4249

91. Cheah SE, Wang J, Nguyen VT, Turnidge JD, Li J, Nation RL (2015) New pharmacokinetic/pharmacodynamic studies of systemically administered colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in mouse thigh and lung infection models: smaller response in lung infection. *J Antimicrob Chemother* 70:3291–3297
92. Forrest A, Garonzik SM, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Paterson DL, Li J, Silveira FP, Nation RL (2017) Pharmacokinetic/toxicodynamic analysis of colistin-associated acute kidney injury in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 61:e01367-17
93. Phe K, Johnson ML, Palmer HR, Tam VH (2014) Validation of a model to predict the risk of nephrotoxicity in patients receiving colistin. *Antimicrob Agents Chemother* 58:6946–6948
94. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, Lephart P, Kaye KS (2011) Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis* 53:879–884
95. Rattanaumpawan P, Ungprasert P, Thamlikitkul V (2011) Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *J Infect* 62:187–190
96. Horcajada JP, Sorli L, Luque S, Benito N, Segura C, Campillo N, Montero M, Esteve E, Mirelis B, Pomar V, Cuquet J, Marti C, Garro P, Grau S (2016) Validation of a colistin plasma concentration breakpoint as a predictor of nephrotoxicity in patients treated with colistin methanesulfonate. *Int J Antimicrob Agents* 48:725–727
97. Sorli L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero MM, Alvarez-Lerma F, Knobel H, Benito N, Horcajada JP (2013) Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis* 13:380
98. Nation RL, Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Paterson DL, Turnidge JD, Forrest A, Silveira FP (2016) Updated US and European dose recommendations for intravenous colistin: how do they perform? *Clin Infect Dis* 62:552–558
99. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Forrest A, Paterson DL, Li J, Silveira FP (2017) Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis* 64:565–571
100. Landersdorfer CB, Wang J, Wirth V, Chen K, Kaye KS, Tsuji BT, Li J, Nation RL (2018) Pharmacokinetics/pharmacodynamics of systemically administered polymyxin B against *Klebsiella pneumoniae* in mouse thigh and lung infection models. *J Antimicrob Chemother* 73:462–468
101. Lakota EA, Landersdorfer CB, Nation RL, Li J, Kaye KS, Rao GG, Forrest A (2018) Personalizing polymyxin B dosing using an adaptive feedback control algorithm. *Antimicrob Agents Chemother* 62:e00483-18
102. Miglis C, Rhodes NJ, Avedissian SN, Kubin CJ, Yin MT, Nelson BC, Pai MP, Scheetz MH (2018) Population pharmacokinetics of polymyxin B in acutely ill adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 62:e01475-17
103. Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, Boniatti MM, Dalarosa MG, Falci DR, Behle TF, Bordinhao RC, Wang J, Forrest A, Nation RL, Li J, Zavascki AP (2013) Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens. *Clin Infect Dis* 57:524–531
104. Kubin CJ, Nelson BC, Miglis C, Scheetz MH, Rhodes NJ, Avedissian SN, Cremers S, Yin MT (2018) Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B from clinical Samples. *Antimicrob Agents Chemother* 62:e01493-17
105. Andes D, Ambrose PG, Hammel JP, Van Wart SA, Iyer V, Reynolds DK, Buell DN, Kovanda LL, Bhavnani SM (2011) Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses to optimize therapy with the systemic antifungal micafungin for invasive candidiasis or candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 55:2113–2121
106. Maseda E, Grau S, Luque S, Castillo-Mafla MP, Suarez-de-la-Rica A, Montero-Feijoo A, Salgado P, Gimenez MJ, Garcia-Bernedo CA, Gilsanz F, Roberts JA (2018) Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of micafungin against *Candida* species in obese, critically ill, and morbidly obese critically ill patients. *Crit Care* 22:94
107. van der Elst KC, Veringa A, Zijlstra JG, Beishuizen A, Klont R, Brummelhuis-Visser P, Uges DR, Touw DJ, Kosterink JG, van der Werf TS, Alffenaar JC (2017) Low caspofungin exposure in patients in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother* 61:e01582-16
108. Lempers VJ, van Rongen A, van Dongen EP, van Ramshorst B, Burger DM, Aarnoutse RE, Knibbe CA, Bruggemann RJ (2016) Does weight impact anidulafungin pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet* 55:1289–1294
109. Martial LC, Bruggemann RJ, Schouten JA, van Leeuwen HJ, van Zanten AR, de Lange DW, Muilwijk EW, Verweij PE, Burger DM, Aarnoutse RE, Pickkers P, Dorlo TP (2016) Dose reduction of caspofungin in intensive care unit patients with Child Pugh B will result in suboptimal exposure. *Clin Pharmacokinet* 55:723–733
110. Undre N, Pretorius B, Stevenson P (2015) Pharmacokinetics of micafungin in subjects with severe hepatic dysfunction. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 40:285–293
111. Mistry GC, Migoya E, Deutsch PJ, Winchell G, Hesney M, Li S, Bi S, Dilzer S, Lasseter KC, Stone JA (2007) Single- and multiple-dose administration of caspofungin in patients with hepatic insufficiency: implications for safety and dosing recommendations. *J Clin Pharmacol* 47:951–961
112. Pai MP, Turpin RS, Garey KW (2007) Association of fluconazole area under the concentration-time curve/MIC and dose/MIC ratios with mortality in nonneutropenic patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 51:35–39
113. Rodriguez-Tudela JL, Almirante B, Rodriguez-Pardo D, Laguna F, Donnelly JP, Mouton JW, Pahissa A, Cuenca-Estrella M (2007) Correlation of the MIC and dose/MIC ratio of fluconazole to the therapeutic response of patients with mucosal candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 51:3599–3604
114. Louie A, Drusano GL, Banerjee P, Liu QF, Liu W, Kaw P, Shayegani M, Taber H, Miller MH (1998) Pharmacodynamics of fluconazole in a murine model of systemic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 42:1105–1109
115. Clancy CJ, Yu VL, Morris AJ, Snyderman DR, Nguyen MH (2005) Fluconazole MIC and the fluconazole dose/MIC ratio correlate with therapeutic response among patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 49:3171–3177
116. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, Huls C, Vartivarian SE, Karl C, Prince RA, Bosso J, Bodey GP (1995) Safety, plasma concentrations, and efficacy of high-dose fluconazole in invasive mold infections. *J Infect Dis* 172:599–602
117. Alobaid AS, Wallis SC, Jarrett P, Starr T, Stuart J, Lassig-Smith M, Mejia JL, Roberts MS, Sinnollareddy MG, Roger C, Lipman J, Roberts JA (2016) Effect of obesity on the population pharmacokinetics of fluconazole in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 60:6550–6557
118. Vermes A, van Der Sijs H, Guchelaar HJ (2000) Flucytosine: correlation between toxicity and pharmacokinetic parameters. *Chemotherapy* 46:86–94
119. Stamm AM, Diasio RB, Dismukes WE, Shadomy S, Cloud GA, Bowles CA, Karam GH, Espinel-Ingroff A (1987) Toxicity of amphotericin B plus flucytosine in 194 patients with cryptococcal meningitis. *Am J Med* 83:236–242
120. Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, Leonard J, Fields BT, Bradshaw M, Haywood H, McGee ZA, Cate TR, Cobbs CG, Warner JF, Alling DW (1979) A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 301:126–131
121. Kauffman CA, Frame PT (1977) Bone marrow toxicity associated with 5-fluorocytosine therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 11:244–247
122. Normark S, Schonebeck J (1972) In vitro studies of 5-fluorocytosine resistance in *Candida albicans* and *Torulopsis glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother* 2:114–121
123. Andes D, Kovanda L, Desai A, Kitt T, Zhao M, Walsh TJ (2018) Isavuconazole concentration in real-world practice:

- consistency with results from clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 62:e00585-18
124. Desai A, Kovanda L, Kowalski D, Lu Q, Townsend R, Bonate PL (2016) Population pharmacokinetics of isavuconazole from phase 1 and phase 3 (SECURE) trials in adults and target attainment in patients with invasive infections due to aspergillus and other filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 60:5483–5491
 125. Coronel B, Persat F, Dorez D, Moskovtchenko JF, Peins MA, Mercatello A (1994) Itraconazole concentrations during continuous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother* 34:448–449
 126. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Stevens DA (1989) Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole. *Am J Med* 86:791–800
 127. Sharkey PK, Rinaldi MG, Dunn JF, Hardin TC, Fetchick RJ, Graybill JR (1991) High-dose itraconazole in the treatment of severe mycoses. *Antimicrob Agents Chemother* 35:707–713
 128. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Hamilton JR, Stevens DA (1989) Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. *Arch Intern Med* 149:2301–2308
 129. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, Limjoco MT, Spencer P, Larsen RA, Hecht FM, Powderly W (1995) Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS Clinical Trial Group. Am J Med* 98:336–342
 130. Glasmacher A, Hahn C, Leutner C, Molitor E, Wardelmann E, Losem C, Sauerbruch T, Marklein G, Schmidt-Wolf IG (1999) Breakthrough invasive fungal infections in neutropenic patients after prophylaxis with itraconazole. *Mycoses* 42:443–451
 131. Boogaerts MA, Verhoef GE, Zachee P, Demuyneck H, Verbist L, De Beule K (1989) Antifungal prophylaxis with itraconazole in prolonged neutropenia: correlation with plasma levels. *Mycoses* 32(Suppl 1):103–108
 132. Tricot G, Joosten E, Boogaerts MA, VandePitte J, Cauwenbergh G (1987) Ketoconazole vs. itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with severe granulocytopenia: preliminary results of two nonrandomized studies. *Rev Infect Dis* 9(Suppl 1):S94–S99
 133. Cross LJ, Bagg J, Oliver D, Warnock D (2000) Serum itraconazole concentrations and clinical responses in Candida-associated denture stomatitis patients treated with itraconazole solution and itraconazole capsules. *J Antimicrob Chemother* 45:95–99
 134. Cartledge JD, Midgely J, Gazzard BG (1997) Itraconazole solution: higher serum drug concentrations and better clinical response rates than the capsule formulation in acquired immunodeficiency syndrome patients with candidosis. *J Clin Pathol* 50:477–480
 135. Lestner JM, Denning DW (2010) Tremor: a newly described adverse event with long-term itraconazole therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:327–329
 136. Lestner JM, Roberts SA, Moore CB, Howard SJ, Denning DW, Hope WW (2009) Toxicodynamics of itraconazole: implications for therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis* 49:928–930
 137. Hardin TC, Graybill JR, Fetchick R, Woestenborghs R, Rinaldi MG, Kuhn JG (1988) Pharmacokinetics of itraconazole following oral administration to normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 32:1310–1313
 138. Yi WM, Schoeppler KE, Jaeger J, Mueller SW, MacLaren R, Fish DN, Kiser TH (2017) Voriconazole and posaconazole therapeutic drug monitoring: a retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 16:60
 139. van der Elst KC, Brouwers CH, van den Heuvel ER, van Wanrooy MJ, Uges DR, van der Werf TS, Kosterink JG, Span LF, Alffenaar JW (2015) Subtherapeutic posaconazole exposure and treatment outcome in patients with invasive fungal disease. *Ther Drug Monit* 37:766–771
 140. Dolton MJ, Bruggemann RJ, Burger DM, McLachlan AJ (2014) Understanding variability in posaconazole exposure using an integrated population pharmacokinetic analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 58:6879–6885
 141. Ray J, Campbell L, Rudham S, Nguyen Q, Marriott D (2011) Posaconazole plasma concentrations in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 33:387–392
 142. Walravens J, Brouwers J, Spriet I, Tack J, Annaert P, Augustijns P (2011) Effect of pH and comedication on gastrointestinal absorption of posaconazole: monitoring of intraluminal and plasma drug concentrations. *Clin Pharmacokinet* 50:725–734
 143. Chen L, Wang Y, Zhang T, Li Y, Meng T, Liu L, Hao R, Dong Y (2018) Utility of posaconazole therapeutic drug monitoring and assessment of plasma concentration threshold for effective prophylaxis of invasive fungal infections: a meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Infect Dis* 18:155
 144. Cattaneo C, Panzali A, Passi A, Borlenghi E, Lamorgese C, Petulla M, Re A, Caimi L, Rossi G (2015) Serum posaconazole levels during acute myeloid leukaemia induction therapy: correlations with breakthrough invasive fungal infections. *Mycoses* 58:362–367
 145. Eiden C, Meniane JC, Peyriere H, Eymard-Duvernay S, Le Falher G, Ceballos P, Fegueux N, Cociglio M, Reynes J, Hillaire-Buys D (2012) Therapeutic drug monitoring of posaconazole in hematology adults under posaconazole prophylaxis: influence of food intake. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31:161–167
 146. Hoenigl M, Raggam RB, Salzer HJ, Valentin T, Valentin A, Zollner-Schwetz I, Strohmeier AT, Seeber K, Wolfner A, Sill H, Krause R (2012) Posaconazole plasma concentrations and invasive mould infections in patients with haematological malignancies. *Int J Antimicrob Agents* 39:510–513
 147. Tonini J, Thiebaut A, Jourdil JF, Berruyer AS, Bulabois CE, Cahn JY, Stanke-Labesque F (2012) Therapeutic drug monitoring of posaconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients who develop gastrointestinal graft-versus-host disease. *Antimicrob Agents Chemother* 56:5247–5252
 148. Bryant AM, Slain D, Cumpston A, Craig M (2011) A post-marketing evaluation of posaconazole plasma concentrations in neutropenic patients with haematological malignancy receiving posaconazole prophylaxis. *Int J Antimicrob Agents* 37:266–269
 149. Shields RK, Clancy CJ, Vadnerkar A, Kwak EJ, Silveira FP, Massih RC, Pilewski JM, Crespo M, Toyoda Y, Bhama JK, Bermudez C, Nguyen MH (2011) Posaconazole serum concentrations among cardiothoracic transplant recipients: factors impacting trough levels and correlation with clinical response to therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 55:1308–1311
 150. Lebeaux D, Lantermier F, Elie C, Suarez F, Buzyn A, Viard JP, Bougnoux ME, Lecuit M, Jullien V, Lortholary O (2009) Therapeutic drug monitoring of posaconazole: a monocentric study with 54 adults. *Antimicrob Agents Chemother* 53:5224–5229
 151. Jang SH, Colangelo PM, Gobburu JV (2010) Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. *Clin Pharmacol Ther* 88:115–119
 152. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, Greene RE, Hachem R, Hadley S, Herbrecht R, Langston A, Louie A, Ribaud P, Segal BH, Stevens DA, van Burik JA, White CS, Corcoran G, Gogate J, Krishna G, Pedicone L, Hardalo C, Perfect JR (2007) Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 44:2–12
 153. Boglione-Kerrien C, Picard S, Tron C, Nimubona S, Gangneux JP, Lalanne S, Lemaitre F, Bellissant E, Verdier MC, Petitcollin A (2018) Safety study and therapeutic drug monitoring of the oral tablet formulation of posaconazole in patients with haematological malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol* 144:127–134
 154. Comely OA, Duarte RF, Haider S, Chandrasekar P, Helfgott D, Jimenez JL, Candoni A, Raad I, Laverdiere M, Langston A, Kartsonis N, Van Iersel M, Connelly N, Waskin H (2016) Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole

- tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother* 71:1747
155. Duarte RF, Lopez-Jimenez J, Cornely OA, Laverdiere M, Helfgott D, Haider S, Chandrasekar P, Langston A, Perfect J, Ma L, van Iersel ML, Connelly N, Kartsonis N, Waskin H (2014) Phase 1b study of new posaconazole tablet for prevention of invasive fungal infections in high-risk patients with neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 58:5758–5765
 156. Maertens J, Cornely OA, Ullmann AJ, Heinz WJ, Krishna G, Patino H, Caceres M, Kartsonis N, Waskin H, Robertson MN (2014) Phase 1B study of the pharmacokinetics and safety of posaconazole intravenous solution in patients at risk for invasive fungal disease. *Antimicrob Agents Chemother* 58:3610–3617
 157. Sime FB, Stuart J, Butler J, Starr T, Wallis SC, Pandey S, Lipman J, Roberts JA (2018) Pharmacokinetics of intravenous posaconazole in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 62:e00242-18
 158. Nagappan V, Deresinski S (2007) Reviews of anti-infective agents: posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 45:1610–1617
 159. Hashemizadeh Z, Badiee P, Malekhoseini SA, Raeisi Shahraki H, Geramizadeh B, Montaseri H (2017) Observational study of associations between voriconazole therapeutic drug monitoring, toxicity, and outcome in liver transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* 61:e01211-17
 160. Hoenigl M, Duettmann W, Raggam RB, Seeber K, Troppan K, Fruhwald S, Pruellner F, Wagner J, Valentin T, Zollner-Schwetz I, Wolfler A, Krause R (2013) Potential factors for inadequate voriconazole plasma concentrations in intensive care unit patients and patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 57:3262–3267
 161. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, Ng K, Pont LG, McLachlan AJ (2012) Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 56:4793–4799
 162. Gomez-Lopez A, Cendejas-Bueno E, Cuesta I, Garcia Rodriguez J, Rodriguez-Tudela JL, Gutierrez-Altes A, Cuenca-Estrella M (2012) Voriconazole serum levels measured by high-performance liquid chromatography: a monocentric study in treated patients. *Med Mycol* 50:439–445
 163. Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS, Yoon SH, Song KH, Choe PG, Kim NJ, Jang JJ, Oh MD, Yu KS (2012) The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 55:1080–1087
 164. Pascual A, Csajka C, Buclin T, Bolay S, Bille J, Calandra T, Marchetti O (2012) Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 55:381–390
 165. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O (2008) Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 46:201–211
 166. Miyakis S, van Hal SJ, Ray J, Marriott D (2010) Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 16:927–933
 167. Ueda K, Nannya Y, Kumano K, Hangaishi A, Takahashi T, Imai Y, Kurokawa M (2009) Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders. *Int J Hematol* 89:592–599
 168. Smith J, Safdar N, Knasinski V, Simmons W, Bhavnani SM, Ambrose PG, Andes D (2006) Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 50:1570–1572
 169. Troke PF, Hockey HP, Hope WW (2011) Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients. *Antimicrob Agents Chemother* 55:4782–4788
 170. Mitsani D, Nguyen MH, Shields RK, Toyoda Y, Kwak EJ, Silveira FP, Pilewski JM, Crespo MM, Bermudez C, Bhama JK, Clancy CJ (2012) Prospective, observational study of voriconazole therapeutic drug monitoring among lung transplant recipients receiving prophylaxis: factors impacting levels of and associations between serum troughs, efficacy, and toxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 56:2371–2377
 171. Trifilio S, Singhal S, Williams S, Frankfurt O, Gordon L, Evens A, Winter J, Tallman M, Pi J, Mehta J (2007) Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant* 40:451–456
 172. Suzuki Y, Tokimatsu I, Sato Y, Kawasaki K, Sato Y, Goto T, Hashinaga K, Itoh H, Hiramatsu K, Kadota J (2013) Association of sustained high plasma trough concentration of voriconazole with the incidence of hepatotoxicity. *Clin Chim Acta* 424:119–122
 173. Kim SH, Yim DS, Choi SM, Kwon JC, Han S, Lee DG, Park C, Kwon EY, Park SH, Choi JH, Yoo JH (2011) Voriconazole-related severe adverse events: clinical application of therapeutic drug monitoring in Korean patients. *Int J Infect Dis* 15:e753–e758
 174. Matsumoto K, Ikawa K, Abematsu K, Fukunaga N, Nishida K, Fukamizu T, Shimodozono Y, Morikawa N, Takeda Y, Yamada K (2009) Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int J Antimicrob Agents* 34:91–94
 175. Imhof A, Schaer DJ, Schanz U, Schwarz U (2006) Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly* 136:739–742
 176. Veringa A, Ter Avest M, Span LF, van den Heuvel ER, Touw DJ, Zijlstra JG, Kosterink JG, van der Werf TS, Alffenaar JC (2017) Voriconazole metabolism is influenced by severe inflammation: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 72:261–267
 177. Encalada Ventura MA, van Wanrooy MJ, Span LF, Rodgers MG, van den Heuvel ER, Uges DR, van der Werf TS, Kosterink JG, Alffenaar JW (2016) Longitudinal analysis of the effect of inflammation on voriconazole trough concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 60:2727–2731
 178. van Wanrooy MJ, Span LF, Rodgers MG, van den Heuvel ER, Uges DR, van der Werf TS, Kosterink JG, Alffenaar JW (2014) Inflammation is associated with voriconazole trough concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 58:7098–7101
 179. Tod M, Lokiec F, Bidault R, De Bony F, Petitjean O, Aujard Y (2001) Pharmacokinetics of oral acyclovir in neonates and in infants: a population analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 45:150–157
 180. Saiag P, Praindhui D, Chastang C (1999) A double-blind, randomized study assessing the equivalence of valaciclovir 1000 mg once daily versus 500 mg twice daily in the episodic treatment of recurrent genital herpes. Genival Study Group. *J Antimicrob Chemother* 44:525–531
 181. Reitano M, Tyring S, Lang W, Thoming C, Worm AM, Borelli S, Chambers LO, Robinson JM, Corey L (1998) Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. International Valaciclovir HSV Study Group. *J Infect Dis* 178:603–610
 182. Spruance SL, Tyring SK, DeGregorio B, Miller C, Beutner K (1996) A large-scale, placebo-controlled, dose-ranging trial of peroral valaciclovir for episodic treatment of recurrent herpes genitalis. Valaciclovir HSV Study Group. *Arch Intern Med* 156:1729–1735
 183. Weller S, Blum MR, Doucette M, Burnette T, Cederberg DM, de Miranda P, Smiley ML (1993) Pharmacokinetics of the acyclovir pro-drug valaciclovir after escalating single- and multiple-dose administration to normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 54:595–605
 184. Chowdhury MA, Derar N, Hasan S, Hinch B, Ratnam S, Assaly R (2016) Acyclovir-induced neurotoxicity: a case report and review of literature. *Am J Ther* 23:e941–e943
 185. Bradley J, Forero N, Pho H, Escobar B, Kasinath BS, Anzueto A (1997) Progressive somnolence leading to coma in a 68-year-old man. *Chest* 112:538–540
 186. Haefeli WE, Schoenenberger RA, Weiss P, Ritz RF (1993) Acyclovir-induced neurotoxicity: concentration-side effect relationship in acyclovir overdose. *Am J Med* 94:212–215

187. Bean B, Aeppli D (1985) Adverse effects of high-dose intravenous acyclovir in ambulatory patients with acute herpes zoster. *J Infect Dis* 151:362–365
188. Pouplin T, Pouplin JN, Van Toi P, Lindegardh N, Rogier van Doorn H, Hien TT, Farrar J, Torok ME, Chau TT (2011) Valacyclovir for herpes simplex encephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 55:3624–3626
189. Lim M, Menson E, Tong CY, Lin JP (2009) Use of therapeutic drug monitoring in the long-term valacyclovir therapy of relapsing herpes simplex virus encephalitis in children. *J Antimicrob Chemother* 64:1340–1341
190. Balfour HH Jr, Fletcher CV, Erice A, Henry WK, Acosta EP, Smith SA, Holm MA, Boivin G, Shepp DH, Crumpacker CS, Eaton CA, Martin-Munley SS (1996) Effect of foscarnet on quantities of cytomegalovirus and human immunodeficiency virus in blood of persons with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 40:2721–2726
191. Drusano GL, Aweeka F, Gambertoglio J, Jacobson M, Polis M, Lane HC, Eaton C, Martin-Munley S (1996) Relationship between foscarnet exposure, baseline cytomegalovirus (CMV) blood culture and the time to progression of CMV retinitis in HIV-positive patients. *AIDS* 10:1113–1119
192. Fletcher CV, Collier AC, Rhame FS, Bennett D, Para MF, Beatty CC, Jones CE, Balfour HH Jr (1994) Foscarnet for suppression of human immunodeficiency virus replication. *Antimicrob Agents Chemother* 38:604–607
193. Jacobson MA, Polsky B, Causey D, Davis R, Tong W, O'Donnell JJ, Kuppermann BD, Heinemann MH, Feinberg J, Lizak P et al (1994) Pharmacodynamic relationship of pharmacokinetic parameters of maintenance doses of foscarnet and clinical outcome of cytomegalovirus retinitis. *Antimicrob Agents Chemother* 38:1190–1193
194. Jacobson MA, Crowe S, Levy J, Aweeka F, Gambertoglio J, McManus N, Mills J (1988) Effect of Foscarnet therapy on infection with human immunodeficiency virus in patients with AIDS. *J Infect Dis* 158:862–865
195. Billat PA, Woillard JB, Essig M, Sauvage FL, Picard N, Alain S, Neely M, Marquet P, Saint-Marcoux F (2016) Plasma and intracellular exposure to ganciclovir in adult renal transplant recipients: is there an association with haematological toxicity? *J Antimicrob Chemother* 71:484–489
196. Perrotet N, Manuel O, Lamothe F, Venetz JP, Sahli R, Decosterd LA, Buclin T, Pascual M, Meylan P (2010) Variable viral clearance despite adequate ganciclovir plasma levels during valganciclovir treatment for cytomegalovirus disease in D+/R- transplant recipients. *BMC Infect Dis* 10:2
197. Vezina HE, Brundage RC, Balfour HH Jr (2014) Population pharmacokinetics of valganciclovir prophylaxis in paediatric and adult solid organ transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 78:343–352
198. Boivin G, Goyette N, Gilbert C, Covington E (2005) Analysis of cytomegalovirus DNA polymerase (UL54) mutations in solid organ transplant patients receiving valganciclovir or ganciclovir prophylaxis. *J Med Virol* 77:425–429
199. Wiltshire H, Paya CV, Pescovitz MD, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, Freeman R, Heaton N, Zuideveld KP, Valganciclovir Solid Organ Transplant Study Group (2005) Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 79:1477–1483
200. Boivin G, Goyette N, Gilbert C, Roberts N, Macey K, Paya C, Pescovitz MD, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, Freeman R, Heaton N, Covington E (2004) Absence of cytomegalovirus-resistance mutations after valganciclovir prophylaxis, in a prospective multicenter study of solid-organ transplant recipients. *J Infect Dis* 189:1615–1618
201. Lalezari JP, Friedberg DN, Bissett J, Giordano MF, Hardy WD, Drew WL, Hubbard LD, Buhles WC, Stempien MJ, Georgiou P, Jung DT, Robinson CA, Roche Cooperative Oral Ganciclovir Study Group (2002) High dose oral ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinitis. *J Clin Virol* 24:67–77
202. Fishman JA, Doran MT, Volpicelli SA, Cosimi AB, Flood JG, Rubin RH (2000) Dosing of intravenous ganciclovir for the prophylaxis and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 69:389–394
203. Piketty C, Bardin C, Gilquin J, Gairard A, Kazatchkine MD, Chast F (2000) Monitoring plasma levels of ganciclovir in AIDS patients receiving oral ganciclovir as maintenance therapy for CMV retinitis. *Clin Microbiol Infect* 6:117–120
204. Spector SA, Busch DF, Follansbee S, Squires K, Lalezari JP, Jacobson MA, Connor JD, Jung D, Shadman A, Mastre B et al (1995) Pharmacokinetic, safety, and antiviral profiles of oral ganciclovir in persons infected with human immunodeficiency virus: a phase I/II study. AIDS Clinical Trials Group, and Cytomegalovirus Cooperative Study Group. *J Infect Dis* 171:1431–1437
205. Sommadossi JP, Bevan R, Ling T, Lee F, Mastre B, Chaplin MD, Nerenberg C, Koretz S, Buhles WC Jr (1988) Clinical pharmacokinetics of ganciclovir in patients with normal and impaired renal function. *Rev Infect Dis* 10(Suppl 3):S507–S514
206. Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, Holland GN, Mitsuyasu RT, Gale RP, Busuttill RW, Champlin RE (1988) Ganciclovir therapy for cytomegalovirus infections in recipients of bone marrow transplants and other immunosuppressed patients. *Rev Infect Dis* 10(Suppl 3):S547–S553
207. Fletcher C, Sawchuk R, Chinnock B, de Miranda P, Balfour HH Jr (1986) Human pharmacokinetics of the antiviral drug DHPG. *Clin Pharmacol Ther* 40:281–286
208. Padullas A, Colom H, Bestard O, Melilli E, Sabe N, Rigo R, Niubo J, Torras J, Llado L, Manito N, Caldes A, Cruzado JM, Grinyo JM, Lloberas N (2016) Contribution of population pharmacokinetics to dose optimization of ganciclovir-valganciclovir in solid-organ transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother* 60:1992–2002
209. Tangden T, Cojutti PG, Roberts JA, Pea F (2018) Valganciclovir pharmacokinetics in patients receiving oral prophylaxis following kidney transplantation and model-based predictions of optimal dosing regimens. *Clin Pharmacokinet* 57:1399–1405
210. Gimenez E, Solano C, Azanza JR, Amat P, Navarro D (2014) Monitoring of trough plasma ganciclovir levels and peripheral blood cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+T cells to predict CMV DNAemia clearance in preemptively treated allogeneic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 58:5602–5605
211. Lilleri D, Gerna G, Zelini P, Chiesa A, Rognoni V, Mastronuzzi A, Giorgiani G, Zecca M, Locatelli F (2012) Monitoring of human cytomegalovirus and virus-specific T-cell response in young patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *PLoS ONE* 7:e41648
212. Reddy MB, Yang KH, Rao G, Rayner CR, Nie J, Pamulapati C, Marathe BM, Forrest A, Govorkova EA (2015) Oseltamivir population pharmacokinetics in the ferret: model application for pharmacokinetic/pharmacodynamic study design. *PLoS ONE* 10:e0138069
213. Oh DY, Lowther S, McCaw JM, Sullivan SG, Leang SK, Haining J, Arkinstall R, Kelso A, McVernon J, Barr IG, Middleton D, Hurt AC (2014) Evaluation of oseltamivir prophylaxis regimens for reducing influenza virus infection, transmission and disease severity in a ferret model of household contact. *J Antimicrob Chemother* 69:2458–2469
214. Mendel DB, Tai CY, Escarpe PA, Li W, Sidwell RW, Huffman JH, Sweet C, Jakeman KJ, Merson J, Lacy SA, Lew W, Williams MA, Zhang L, Chen MS, Bischofberger N, Kim CU (1998) Oral administration of a prodrug of the influenza virus neuraminidase inhibitor GS 4071 protects mice and ferrets against influenza infection. *Antimicrob Agents Chemother* 42:640–646
215. Rayner CR, Bulik CC, Kamal MA, Reynolds DK, Toovey S, Hammel JP, Smith PF, Bhavnani SM, Van Wart SA, Ambrose PG, Forrest A (2013) Pharmacokinetic-pharmacodynamic determinants of oseltamivir efficacy using data from phase 2 inoculation studies. *Antimicrob Agents Chemother* 57:3478–3487
216. McSharry JJ, Weng Q, Brown A, Kulawy R, Drusano GL (2009) Prediction of the pharmacodynamically linked variable of oseltamivir carboxylate for influenza A virus using an in

- vitro hollow-fiber infection model system. *Antimicrob Agents Chemother* 53:2375–2381
217. Wattanagoon Y, Stepniowska K, Lindegardh N, Pukrittayakamee S, Silachamroon U, Piyaphanee W, Singtoroj T, Hanpithakpong W, Davies G, Tarning J, Pongtavornpinyo W, Fukuda C, Singhasivanon P, Day NP, White NJ (2009) Pharmacokinetics of high-dose oseltamivir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 53:945–952
218. Rayner CR, Chanu P, Gieschke R, Boak LM, Jonsson EN (2008) Population pharmacokinetics of oseltamivir when coadministered with probenecid. *J Clin Pharmacol* 48:935–947
219. May F, Peytavin G, Fourati S, Pressiat C, Carreaux G, Razazi K, Mekontso Dessap A, de Prost N (2019) Paracetamol absorption test to detect poor enteric absorption of oseltamivir in intensive care unit patients with severe influenza: a pilot study. *Intensive Care Med* 45:1484–1486
220. Dominguez S, Ghosn J, Cassard B, Melica G, Poizot-Martin I, Solas C, Lascaux AS, Bouvier-Alias M, Katlama C, Levy Y, Peytavin G (2012) Erythrocyte and plasma ribavirin concentrations in the assessment of early and sustained virological responses to pegylated interferon-alpha 2a and ribavirin in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *J Antimicrob Chemother* 67:1449–1452
221. Pedersen C, Alsio A, Lagging M, Langeland N, Farkkila M, Buhl MR, Morch K, Westin J, Sangfelt P, Norkrans G, Christensen PB, NORDynamicIC Study Group (2011) Ribavirin plasma concentration is a predictor of sustained virological response in patients treated for chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *J Viral Hepat* 18:245–251
222. Aguilar Marucco D, Gonzalez de Requena D, Bonora S, Tettoni C, Bonasso M, De Blasi T, D'Avolio A, Sciandra M, Siccardi M, Baietto L, Trentini L, Sinicco A, Cariti G, Di Perri G (2008) The use of trough ribavirin concentration to predict sustained virological response and haematological toxicity in HIV/HCV-co-infected patients treated with ribavirin and pegylated interferon. *J Antimicrob Chemother* 61:919–924
223. Maynard M, Pradat P, Gagnieu MC, Souvignet C, Trepo C (2008) Prediction of sustained virological response by ribavirin plasma concentration at week 4 of therapy in hepatitis C virus genotype 1 patients. *Antivir Ther* 13:607–611
224. Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kumada H (2005) Significance of serum ribavirin concentration in combination therapy of interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *Intervirology* 48:138–144
225. Tsubota A, Hirose Y, Izumi N, Kumada H (2003) Pharmacokinetics of ribavirin in combined interferon-alpha 2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Br J Clin Pharmacol* 55:360–367
226. Jen JF, Glue P, Gupta S, Zambas D, Hajian G (2000) Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Ther Drug Monit* 22:555–565
227. Stickel F, Wormi M, Pache I, Moradpour D, Helbling B, Borovicka J, Gerlach TJ (2013) Optimizing ribavirin exposure by therapeutic drug monitoring improves treatment response in patients with chronic hepatitis C genotype 1. *Am J Gastroenterol* 108:1176–1178
228. Loustaud-Ratti V, Alain S, Rousseau A, Hubert IF, Sauvage FL, Marquet P, Denis F, Lunel F, Cales P, Lefebvre A, Fauchais AL, Liozon E, Vidal E (2008) Ribavirin exposure after the first dose is predictive of sustained virological response in chronic hepatitis C. *Hepatology* 47:1453–1461
229. Rendon AL, Nunez M, Romero M, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Garcia-Samaniego J, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V (2005) Early monitoring of ribavirin plasma concentrations may predict anemia and early virologic response in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 39:401–405
230. Maeda Y, Kiribayashi Y, Moriya T, Maruhashi A, Omoda K, Funakoshi S, Murakami T, Takano M (2004) Dosage adjustment of ribavirin based on renal function in Japanese patients with chronic hepatitis C. *Ther Drug Monit* 26:9–15
231. Lopez-Cortes LF, Valera-Bestard B, Gutierrez-Valencia A, Ruiz-Valderas R, Jimenez L, Arizcorreta A, Terron A, Viciana P (2008) Role of pegylated interferon-alpha-2a and ribavirin concentrations in sustained viral response in HCV/HIV-coinfected patients. *Clin Pharmacol Ther* 84:573–580
232. Milliken E, de Zwart AES, Alffenaar JC, Marriott DJE, Riezebos-Brilman A, Scheinman A, Evans AM, Glanville AR, Verschuuren EAM, Reuter SE (2019) Population pharmacokinetics of ribavirin in lung transplant recipients and examination of current and alternative dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 74:691–698
233. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerger B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinhan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP (2017) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 43:304–377
234. Kovanda LL, Kolamunnage-Dona R, Neely M, Maertens J, Lee M, Hope WW (2017) Pharmacodynamics of isavuconazole for invasive mold disease: role of galactomannan for real-time monitoring of therapeutic response. *Clin Infect Dis* 64:1557–1563
235. Huurneman LJ, Neely M, Veringa A, Docobo Perez F, Ramos-Martin V, Tissing WJ, Alffenaar JW, Hope W (2016) Pharmacodynamics of voriconazole in children: further steps along the path to true individualized therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 60:2336–2342