

《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020更新版)》解读

何娜^{1,2}, 苏珊^{1,2}, 翟所迪^{1*}, 董亚琳³, 贺蓓⁴, 缪丽燕⁵, 王明贵⁶, 王睿⁷, 徐英春⁸, 张菁⁶, 张相林⁹, 赵维¹⁰, 周薇¹¹

1. 北京大学第三医院 药剂科, 4. 呼吸与危重症医学科, 11. 儿科 北京 100191; 2. 北京大学 药学院, 北京 100191; 3. 西安交通大学附属第一医院 药学部, 西安 710061; 5. 苏州大学附属第一医院 药剂科, 苏州 215006; 6. 复旦大学附属华山医院抗生素研究所, 上海 200040; 7. 解放军总医院 药物临床研究中心, 北京 100853; 8. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 检验科, 北京 100730; 9. 中日友好医院 药学部, 北京 100029; 10. 山东大学药学院 临床药学系, 济南 250011

【摘要】2020年12月,《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020更新版)》发表于*Clinical Infectious Diseases*, 该版指南严格遵循指南制定与更新的方法学规范, 范围为接受万古霉素间断输注的成人、儿童及新生儿, 更新类型为部分更新。该更新版指南的主要变化包括: ①拓宽了需开展万古霉素治疗药物监测(TDM)的人群范围, 如新生儿/儿童患者、接受肾脏替代治疗患者、中重度心力衰竭患者和肾功能亢进患者等; ②修订了万古霉素TDM的参数, 同时推荐24 h血药浓度-时间曲线下面积和谷浓度; ③增加复测TDM的必要性与时机相关推荐意见; ④增加肾功能不全、儿童及新生儿等特殊患者的初始剂量推荐。本文对更新版指南的推荐意见进行总结和解读, 以促进该指南更好地实施推广。

【关键词】临床实践指南; 指南更新; 万古霉素; 治疗药物监测

【中图分类号】R978.1; R969.3 【文献标识码】B 【文章编号】1672-3384(2021)01-0012-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.01.003

Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of Vancomycin: 2020 update

HE Na^{1,2}, SU Shan^{1,2}, Suo-di ZHAI^{1*}, DONG Ya-lin³, HE Bei⁴, MIAO Li-yan⁵, WANG Ming-gui⁶, WANG Rui⁷, XU Ying-chun⁸, ZHANG Jing⁶, ZHANG Xiang-lin⁹, ZHAO Wei¹⁰, ZHOU Wei¹¹

1. Department of Pharmacy, 4. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Peking University Third Hospital, 11. Department of Pediatrics, Beijing 100191, China; 2. School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an 710061, China; 5. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China; 6. Institute of Antibiotics, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China; 7. Laboratory of Clinical Pharmacology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 8. Department of Laboratory Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 9. Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 10. Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250011, China

万古霉素是临床常用的糖肽类抗菌药物, 主要用于革兰阳性球菌感染, 尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染(methicillin-resistant *staphylococcus aureus*, MRSA)的一线治疗。万古霉素的治疗窗窄, 既往研究显示对其开展治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)可显著提高治疗有效率, 并降低肾毒性的发生风险。由中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会发起, 北京大学第三医院药剂科

牵头制定的《中国万古霉素治疗药物监测指南》于2015年9月发布, 并经同行评议后发表^[1-2]。指南内容主要包括万古霉素TDM的适用人群、给药方案、监测指标及目标范围、监测时机等方面。随着诊疗实践的发展和新证据的出现, 指南制定工作组需持续地对指南进行审查, 并在必要时开始更新。因此, 北京大学第三医院药剂科团队于2019年开始《中国万古霉素治疗药物监测指南》的更新工作, 旨在对指南推荐

*通信作者: 翟所迪, E-mail: zhaisuodi@163.com

意见的内容和推荐强度进行审查及更新,确保并提高指南推荐意见的时效性和质量,同时调查及解决未满足的临床需求,进而帮助临床医生、药师等规范、合理地开展万古霉素 TDM。《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020 更新版)》^[3]于 2020 年 12 月发表于 *Clinical Infectious Diseases* 期刊,现就该更新版指南推荐意见进行总结和解读,以促进该指南更好的实施推广。

1 更新版指南概述

经共识专家组与指导委员会评估,本次指南的更新类型为部分更新,较 2015 版指南有 1 条推荐意见被删除,3 条推荐意见发生更改。更新的指南新纳入了 13 个临床问题,其中 11 个临床问题达成共识形成推荐意见,另有 2 个新纳入的临床问题因证据不足未给出推荐意见。更新版指南的范围为接受间断输注万古霉素的成人与新生儿/儿童,目标人群为医务工作者。更新版指南沿用推荐分级的评价、制定与评估工具(Grades of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)进行证据质量评价和推荐意见强度分级。

2 更新版指南推荐意见的总结与解读

2.1 需要进行万古霉素 TDM 的患者类型

2.1.1 强推荐需要监测的患者类型

推荐意见 1 推荐重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者、肥胖患者、烧伤患者、应用肾损害药物的患者及肾功能不全的患者进行万古霉素 TDM(低质量证据。肾损害药物指氨基糖苷类、两性霉素 B、环孢素、他克莫司、铂类化疗药及哌拉西林他唑巴坦等)。

推荐意见 2 推荐新生儿/儿童患者、接受肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)患者进行万古霉素 TDM(极低质量证据)。

推荐意见 3 推荐肾功能不稳定患者进行万古霉素 TDM(专家意见。肾功能不稳定指在用药过程中肾功能出现显著恶化或显著提升,如在 48 h 内血清肌酐上升超过 3 mg/L 即 26.5 $\mu\text{mol/L}$)。

较 2015 版指南的变化 推荐意见 1 维持不变,新增了推荐意见 2 和 3。

解读 万古霉素药代动力学参数在不同年龄段新生儿/儿童及接受 RRT 患者中变异较大,因此考虑有必要开展万古霉素 TDM,以改善万古霉素的临床疗效并降低不良反应的发生风险。对于肾功能不稳定患者,当患者肾功能发生变化时,万古霉素清除率会相应的发生变化,易使患者给药剂量偏低或偏高,需进行 TDM。

2.1.2 弱推荐需要监测的患者类型

推荐意见 4 建议老年患者(>65 岁)进行万古霉素 TDM(低质量证据。肾功能随年龄增加会出现衰退,老年患者处方万古霉素前应评估肾功能)。

推荐意见 5 建议中重度心力衰竭、成人体质量过低患者、肾功能亢进(augmented renal clearance, ARC)患者进行万古霉素 TDM[极低质量证据。成人体质量过低是指体质指数(body mass index, BMI)低于 18.5 kg/m²。肾功能亢进指肌酐清除率>130 mL·min⁻¹·1.73m⁻²,易于出现肾功能亢进的人群包括颅脑创伤、蛛网膜下腔出血、烧伤、中性粒细胞缺乏伴发热、危重患者等]。

较 2015 版指南的变化 从推荐意见 4 中删除了“建议合并肝疾病的患者进行万古霉素 TDM”;新增了推荐意见 5。

解读 中重度心力衰竭、体重过低及肾功能亢进患者万古霉素的分布和排泄较普通患者有差异,易导致血药浓度偏高或偏低,考虑有必要开展万古霉素 TDM。

2.2 万古霉素 TDM 的监测指标及目标范围

2.2.1 万古霉素 TDM 的监测指标

推荐意见 6 推荐监测万古霉素血药谷浓度或 24 h 药时曲线下面积(24 h area under the concentration-time curve, AUC_{0-24h})以提高疗效和降低肾毒性(强推荐,低质量证据。可使用 Bayesian 估计法或一级药代动力学公式计算 AUC_{0-24h};监测 AUC 不适用于肾功能不稳定患者,对于这部分患者当谷浓度降到 10 ~ 20 mg/L 后给下一剂药物是更具可行性的办法)。

较 2015 版指南的变化 2015 版指南仅推荐监测谷浓度,更新版指南推荐如有条件可选择监测 AUC_{0-24h}。

解读 低质量证据显示 AUC 指导给药较谷浓度指导给药可能会降低肾毒性的发生风险,但临床有效

性角度未发现获益。考虑到部分医疗机构不具备监测AUC的技术和专业人员,监测谷浓度可行性优于监测AUC,故同时推荐监测谷浓度与AUC。

2.2.2 万古霉素谷浓度的目标范围

推荐意见7 对于普通感染的成人患者,推荐万古霉素目标谷浓度维持在10~15 mg/L(强推荐,低质量证据)。

推荐意见8 对于严重MRSA感染的成人患者,建议万古霉素目标谷浓度维持在10~20 mg/L(弱推荐,低质量证据。严重MRSA感染指脑膜炎、骨髓炎、菌血症、心内膜炎和医院获得性肺炎。当万古霉素的最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)>1mg/L,应根据临床评估考虑换用其他抗MRSA药物)。

推荐意见9 对于新生儿/儿童患者,推荐万古霉素谷浓度维持在5~15 mg/L(强推荐,低质量证据。基于感染部位、感染严重程度、病原及MIC等临床情况评估特定患者适宜的谷浓度)。

较2015版指南的变化 推荐意见7和8维持不变,推荐意见9对新生儿/儿童目标谷浓度做了单独的推荐。

解读 新生儿/儿童万古霉素的药代动力学(pharmacokinetics, PK)及药效动力学(pharmacodynamics, PD)特点可能与成人有差异,因此对儿童相关的研究进行了单独分析。临床证据及专家经验均发现部分新生儿/儿童患者稳态谷浓度未达到10 mg/L时仍有效,而血药浓度增加会带来额外的肾毒性风险,因此推荐儿童目标谷浓度为5~15 mg/L。

2.2.3 万古霉素AUC_{0-24h}的目标范围

推荐意见10 推荐万古霉素AUC_{0-24h}的目标范围在400~650 mg·h·L⁻¹(强推荐,中等质量证据。针对MRSA感染,考虑到万古霉素MIC≤1 mg/L的比例高,且MIC的测定存在不确定性,本推荐意见基于最小抑菌浓度为1 mg/L的假定给出AUC_{0-24h}的目标范围;在新生儿/儿童患者中未找到充分的证据)。

较2015版指南的变化 推荐意见10为新增。

解读 系统评价结果显示AUC_{0-24h}/MIC>400与万古霉素治疗有效性相关,AUC_{0-24h}>650 mg·h·L⁻¹与更高的肾毒性风险相关。

2020年美国卫生系统药师协会(American Soci-

ety of Health-System Pharmacist, ASHP)发表的新版万古霉素TDM指南不再推荐监测万古霉素谷浓度(目标范围15~20 mg/L),本指南权衡有效性、安全性与可行性后,同时推荐了万古霉素谷浓度(目标范围10~15 mg/L)及AUC_{0-24h} 2个监测指标,且目标谷浓度<15~20 mg/L,可降低万古霉素的肾毒性风险。在指南的适用性方面,本指南推荐意见同时适用于医疗资源丰富及不足的地区。

2.3 进行首次TDM的时机

推荐意见11 对于肾功能正常的患者,建议第3天(首次给药48 h后)开始进行万古霉素TDM(弱推荐,极低质量证据)。

推荐意见12 对于肾功能不全的患者,推荐首次给药72 h后开展万古霉素TDM(强推荐,中等质量证据。若使用Bayesian估计法辅助万古霉素个体化给药,首次TDM时机可提前)。

较2015版指南的变化 无。

2.4 TDM复测的必要性与时机

推荐意见13 若初始TDM后调整了患者的给药剂量,推荐在剂量调整后给药4~5剂时重复进行TDM(强推荐,专家意见。肾功能不全患者达稳时间可能会推迟,医务工作者应判定血药浓度是否达到稳态)。

推荐意见14 无论TDM后万古霉素剂量是否发生调整,对于入住ICU、接受血管活性药物治疗、接受肾脏替代治疗或严重感染患者,推荐至少每周重复进行1次TDM(强推荐,专家意见)。

较2015版指南的变化 推荐意见13及14均为新增。

解读 若初始TDM后万古霉素剂量发生了改变,推荐在给予新给药方案后血药浓度达到稳态时再次进行TDM。入住ICU、接受血管活性药物及接受肾脏替代治疗的患者通常存在血流动力学不稳定的情况,万古霉素PK特点的个体内变异较大,考虑有必要重复开展TDM;严重感染患者需更密集的TDM,以保证治疗期间持续达到PK/PD靶标值。

2.5 基于药代动力学方法的万古霉素给药方案优化

推荐意见15 推荐基于药代动力学原理和方法,个体化地设计万古霉素给药方案(强推荐,低质量证据。个体化给药方法指在初始给药时,使用经过验证

的药代动力学模型计算患者的初始剂量;在实施TDM后,使用Bayesian估计法、两点法或者一点法个体化设计后续的万古霉素给药方案。若条件允许,建议使用群体药代动力学模型结合Bayesian估计法辅助初始剂量设计与TDM后的剂量调整;当使用Bayesian法时,可提前血药浓度采集时间)。

较2015版指南的变化 证据等级从极低质量证据变为低质量,推荐强度由弱推荐修订为强推荐。

解读 2015版指南制定时证据显示基于PK的个体化给药可提高血药浓度达标率,但未显示与临床有效性和肾毒性的相关性;更新的系统评价/Meta分析显示,基于PK的个体化给药方法与万古霉素的肾毒性风险降低相关。此外,近年来基于PK的个体化给药软件、网页被逐渐推广,临床可及性较好。

2.6 万古霉素的负荷剂量

推荐意见16 对于严重MRSA感染患者,建议首剂给予负荷剂量(弱推荐,低质量证据)。

推荐意见17 当给予负荷剂量时,推荐成人单剂25~30 mg/kg,儿童单剂30 mg/kg(强推荐,低质量证据)。

较2015版指南的变化 新增推荐意见17。

解读 系统评价结果表明,对于成人患者给予负荷剂量25~30 mg/kg、儿童患者给予负荷剂量30 mg/kg较无负荷剂量组可以显著增高血药浓度达标率且不增加肾毒性。更新版指南具体化了推荐给予成人和儿童的万古霉素负荷剂量。

2.7 万古霉素在新生儿/儿童中的初始给药方案

推荐意见18 推荐日龄为0~30 d的新生儿参考表1给予初始给药方案(强推荐,极低质量证据。早产儿未找到可用的证据)。

表1 《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020 更新版)》推荐新生儿的初始给药方案

日龄(d)	负荷剂量 (mg/kg)	维持剂量 (mg/kg)	给药间隔(h)
<7	15	10	12
≥7	15	10	8

推荐意见19 对于1月~18岁的儿童,建议至少给予60 mg·kg⁻¹·d⁻¹的初始剂量(分为3次或4次给药)(弱推荐,极低质量证据。1~6岁的儿童血药浓

度偏低风险可能更高,必要时可考虑给予>60 mg·kg⁻¹·d⁻¹的剂量)。

较2015版指南的变化 推荐意见18及19均为新增。

解读 一项在新生儿中开展的群体药代动力学研究拟合比较了20种已有新生儿给药方案的AUC_{0~24h}/MIC及谷浓度达标率,其中表1所示方案有较高的AUC_{0~24h}/MIC及谷浓度达标率且临床使用最便捷,因此推荐该给药方案。系统评价结果显示,儿童患者万古霉素初始剂量每日≥60 mg/kg较<60 mg/kg有更高的谷浓度达标率、AUC/MIC达标率及临床治愈率,且不会增加肾毒性。此外,队列研究显示1~6岁的患儿较其他年龄段儿童初始平均谷浓度低、初始谷浓度达标率低,因此可根据临床需要增加初始剂量。

2.8 万古霉素在肾功能不全患者中的初始给药方案

推荐意见20 建议肾功能不全患者参考表2给予初始给药方案(弱推荐,极低质量证据)。

表2 《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020 更新版)》建议肾功能不全患者参考的初始给药方案

肌酐清除率(mL/min)*	剂量(mg)	给药间隔(h)
<20	500	48
20~29	500	24
30~39	750	24
40~54	500	12
55~74	750	12
75~89	1000	12

注:*使用Cockcroft-Gault公式算得的肌酐清除率

较2015版指南的变化 推荐意见20为新增。

解读 药代动力学研究显示,表2所示方案的谷浓度达标(10~15 mg/L)概率为55%,该方案较其他方案有以下优点:①建模人群样本量较大,且为密集采样;②建模人群平均肌酐清除率较低,对肾功能不全患者外推性好;③临床使用便捷。因此考虑优先选择该给药方案。

2.9 万古霉素在接受RRT患者中的初始给药方案

影响RRT患者万古霉素PK参数的因素有很多,如RRT模式、RRT持续时间、患者残余肾功能等。系统评价显示,既往RRT患者万古霉素药代动力学的临床情境、推荐的给药剂量存在较大异质性,未形

成统一推荐意见。

2.10 万古霉素在肥胖患者中的初始给药方案

3篇研究^[4-6]显示,按照实际体质量给予肥胖患者15~20 mg/kg, q8h~q12h的给药方案可能会增加血药浓度超标和肾毒性的发生风险(研究对肥胖的定义为BMI ≥30 kg/m²),但此3篇研究提出下调的优化给药方案不一致,且没有重叠,未得到统一的剂量推荐。

综上,更新版指南整合了更多、更新的证据,在开展TDM(适用人群、监测指标与目标范围、监测时机)及优化给药方案(初始给药方案设计、解读TDM结果以调整后续给药方案)方面提供了更全面的推荐意见,可进一步促进万古霉素TDM的规范开展及其合理用药。

《中国万古霉素药物监测指南(2020更新版)》制定的工作组名单(按姓氏拼音顺序)

指南指导委员会成员:杜冠华、贺蓓、李大魁、刘又宁、杨克虎、翟所迪、张相林、张婴元

指南共识专家组成员:陈孝、陈耀龙、陈志刚、董亚琳、杜光、顾健、郭代红、郭瑞臣、胡欣、焦正、李焕德、刘皋林、李智平、吕媛、卢炜、缪丽燕、瞿介明、孙铁英、童荣生、王丽、王明贵、王睿、文爱东、吴久鸿、武新安、徐英春、杨帆、杨勇、詹思延、张毕

奎、张昭、张会芝、张捷、张菁、张峻、张文婷、赵立波、肇丽梅、赵荣生、赵维、赵志刚、周薇、曾宪涛

指南制定工作组成员:何娜、李晓桐、苏珊、王楚慧、赵思璇

【参考文献】

- [1] Ye ZK, Chen YL, Chen K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(11): 3020-3025.
- [2] 翟所迪, 贺蓓, 王睿, 等. 《中国万古霉素治疗药物监测指南》解读[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(17): 1633-1636.
- [3] He N, Su S, Ye ZK, et al. Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin: 2020 update by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. Clin Infect Dis, 2020. 71 (Suppl) : S363-S371.
- [4] Brown M L, Hutchison A M, et al. Allometric versus consensus guideline dosing in achieving target vancomycin trough concentrations [J]. Am J Health Syst Pharm, 2017, 74(14): 1067-1075.
- [5] Reynolds D C, Waite L H, Alexander D P, et al. Performance of a vancomycin dosage regimen developed for obese patients [J]. Am J Health Syst Pharm, 2012, 69(11): 944-950.
- [6] Taylor P A, Mollon L, Pisano J, et al. Efficacy and safety of a vancomycin (VAN) dosing protocol developed for morbidly obese (MO) patients [J]. Open Forum Infectious Diseases, 2017, 4(Suppl): S487-S488.

收稿日期: 2020-12-18

本文编辑: 杨昕