proLékaře.cz | 12.11.2026

PŮVODNÍ PRÁCE

Individualizované dávkování vankomycinu u geriatrických pacientů

Suchánková H.[1, 2], Lečbychová K.[3], Strojil J.[1], Fürst T.[4]

[1]Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
[2]II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická FN Olomouc
[3]Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní menocnice Ostrava
[4]Katedra matemetické analýzy a aplikací matematiky, Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

SOUHRN

Východiska a cíle: Farmakoterapie u seniorů vyžaduje individuální přístup zohledňující multimorbiditu pacientů, polypragmazii, vyšší riziko nežádoucích účinků, změny farmakokinetiky a farmakodynamiky. Terapeutické monitorování koncentrací léčiv umožňuje individualizaci dávkování s cílem snížit toxicitu a maximalizovat účinnost léčby. Při terapii vankomycinem je doporučováno rutinně provádět terapeutické monitorování jeho koncentrací. Podle doporučení Rybaka et al. z roku 2009 je pro terapeutické monitorování koncentrací vankomycinu dostačující monitorovat pouze údolní koncentrace, přičemž tato doporučení uvádějí vyšší cílová rozmezí. Cílem této práce bylo popsat terapeutické monitorování vankomycinu u geriatrických (≥ 65 roků) a negeriatrických pacientů, zhodnotit adekvátnost úprav dávkování založených výhradně na naměřených údolních koncentracích (v porovnání s metodou využívající farmakokinetické modelování s výpočtem AUC) a určit kovariáty umožňující předpovědět optimální iniciální udržovací dávkování vankomycinu u seniorů.
Metodika: Byla provedena retrospektivní analýza všech koncentrací vankomycinu změřených během pětiletého období u pacientů léčených intravenózně vankomycinem ve Fakultní nemocnici Olomouc. Hemodialyzovaní pacienti byli vyloučeni. Koncentrace byly zhodnoceny podle uvedených doporučení a následně s využitím farmakokinetického modelování a výpočtem hodnot AUC_{24}.
Výsledky: Ve studii bylo zhodnoceno celkem 1 458 koncentrací, což představovalo 799 jednotlivých monitorování vankomycinu provedených u 380 pacientů. Nejčastější indikací pro vankomycin byla sepse (41,6 % pacientů). Méně citlivé etiologické agens s hodnotou MIC > 1 mg/l bylo identifikováno u 16,7 % pacientů. Iniciální empirické dávkování bylo optimální ve 37,8 % případů.
Úprava dávkování podle uvedených doporučení Rybaka et al. by se shodovala s doporučením podle farmakokinetického modelování v 65 % případů monitorování. V 19,1 % případů byly údolní koncentrace pod terapeutickým rozmezím podle doporučení Rybaka et al. z roku 2009 navzdory tomu, že hodnoty AUC_{24}/MIC byly dostatečné (≥ 400); v dalších 6,1 % případů by byly suprateraputické koncentrace klasifikovány jako optimální.
Iniciální dávkování vankomycinu bylo u 62,9 % pacientů 1 g každých 12 hodin, za optimální by však bylo považováno pouze u 32,1 % pacientů. Zatímco pro 48 % pacientů v negeriatrické kohortě by optimální dávkování bylo vyšší (3–4 g denně), pro 56 % geriatrických pacientů by za optimální bylo považováno dávkování nižší (do 1,5 g denně).
Ve farmakokinetickém modelu byla odhadovaná glomerulární filtrace nejvýznamnějším kovariátem umožňujícím tvorbu dávkovacího nomogramu.
Závěr: Úprava dávkování vankomycinu založená na hodnocení pouze údolních koncentrací bez farmakokinetické analýzy může být neadekvátní a vést k supraterapeutickému dávkování u více než čtvrtiny pacientů. Jednoduchý nomogram využívající odhadovanou glomerulární filtraci může zvýšit procento empiricky správně dávkovaných pacientů.

KLÍČOVÁ SLOVA
vankomycin – farmakokinetika – farmakodynamika – modelování – TDM – koncentrace – senior

ABSTRACT

Suchánková H., Lečbychová K., Strojil J., Fürst T.: Individualized dosing of vancomycin in geriatric patients
Aims: Pharmacotherapy in geriatric patients is challenging due to frequent multimorbidity, polypharmacy, increased risk of adverse drug effects, and altered pharmacokinetics and pharmacodynamics associated with aging. Therapeutic drug monitoring (TDM) is a dosing individualisation strategy that helps to minimise toxicity whilst maximising the efficacy of the agent. Routine TDM of vancomycin is recommended in clinical practice in order to optimise drug exposure. Guidelines by Rybak et al. from 2009 on vancomycin TDM promote monitoring of trough concentrations only, with higher target ranges for dosage adjustment. The aim of the study was to evaluate the practice of vancomycin TDM in geriatric (aged ≥ 65 ys) and non-geriatric patients, compare two methods of dosing adjustment (trough-based vs. AUC-based approach), and finally determine covariates enabling to choose an appropriate initial vancomycin maintenance dosing regimen in geriatric patients.
Methods: A retrospective analysis of all vancomycin plasma concentrations determined during a five year period in patients treated with IV vancomycin in the University Hospital Olomouc was performed. Haemodialysis patients were excluded. Each trough value was compared with the guidelines by Rybak et al. and subsequently, pharmacokinetic modelling was performed to assess individual AUC_{24} values.

proLékaře.cz | 12.11.2026

Results: A total of 1,458 vancomycin concentrations were included, which represented 799 individual monitoring events in 380 patients. Vancomycin was most commonly prescribed for sepsis (41.6% of all patients). Pathogens with MIC > 1 mg/L were responsible for 16.7% of all infections. Initial dosing led to optimum vancomycin exposure in 37.8% of patients.
Vancomycin dosage based on the guidelines by Rybak et al. from 2009 would agree with the AUC-based dosing adjustments in 65% of all monitoring events. Approximately 19.1% of trough concentrations were below the minimum target suggested by the guidelines despite the fact that their corresponding AUC_{24}/MIC ratios were high enough (≥ 400), and in further 6.1% of monitoring events, the trough-only approach would fail to accurately identify supratherapeutic concentrations.
Initial dosing of 1 g twice daily was prescribed to 62.9% of patients, although it would be considered as optimal only in 32.1% of all patients. For 48 % of patients in the non-geriatric cohort, higher dosing (3 to 4 g daily) would be necessary to achieve optimum vancomycin exposure, whereas for 56% of geriatric patients, lower dosage regimens (up to 1.5 g daily) would be considered optimal. The estimated glomerular filtration rate was the most significant covariate in the pharmacokinetic model enabling the construction of a dosing nomogram.
Conclusion: AUC-based vancomycin monitoring is superior to trough-based approach as the latter can lead to unnecessarily aggressive dosing in over a quarter of patients. A simple nomogram using the estimated glomerular filtration rate may increase the percentage of patients receiving an optimal initial vancomycin dose.

KEYWORDS
vancomycin – pharmacokinetics – pharmacodynamics – modelling – therapeutic drug monitoring – concentration – elderly

Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 69, 2020, č. 4, s. 172–180

ÚVOD

Infekční choroby představují významný zdroj morbidity a mortality u geriatrické populace. Senioři mají zvýšené riziko infekcí nejen v domácím prostředí a v ústavech ošetřovatelské péče, ale jsou oproti mladší populaci také častěji ohroženi nozokomiálními infekcemi. V těchto případech je mnohdy indikováno podání vankomycinu, který má nezastupitelné místo v terapii infekcí vyvolaných meticilin-rezistentními kmeny stafylokoků, včetně *Stafylococcus aureus* (MRSA), a v empirické terapii grampozitivních infekcí při nemožnosti užití jiných antibiotik [1, 2].
Řada fyziologických i patologických procesů vyvolává u seniorů změny farmakokinetiky (PK) a farmakodynamiky (PD), které je třeba respektovat při individualizaci dávkování jakožto nedílné součásti racionální farmakoterapie. Důležitým nástrojem umožňujícím v určitých případech optimalizaci dávkování je terapeutické monitorování koncentrací léčiv (Therapeutic Drug Monitoring, TDM), jehož cílem je zvýšit účinnost léčby a zároveň minimalizovat její toxicitu. TDM pomáhá i redukovat náklady na léčebnou péči a v případě antibiotik může omezit rozvoj bakteriální rezistence [3]. Stanovení koncentrace léčiva v krvi je předpokladem pro určení PK parametrů u konkrétního pacienta, na základě kterých je pak možné pomocí PK modelování predikovat optimální individuální dávkování s ohledem na klinickou indikaci. Po případné úpravě dávkování může být provedena kontrola plazmatických koncentrací k potvrzení správnosti predikce.
Při systémové terapii vankomycinem se rutinní provádění TDM ukázalo být účelné a ve svém důsledku ekonomicky výhodné a je jednoznačně doporučováno [4, 5].
Z farmakokineticko-farmakodynamického hlediska je účinnost vankomycinu závislá na expozici. Prediktorem účinnosti je poměr velikosti plochy pod křivkou koncentrace v závislosti na čase (Area Under the concentration-time Curve, AUC) vůči minimální inhibiční koncentraci (MIC) vyvolávajícího patogena. Za cílovou je považována hodnota indexu AUC_{24}/MIC ≥ 400 mg · h/l, vycházející z animálních studií a klinických studií s bakterémií a pneumonií vyvolanou MRSA kmeny [6, 7] a bývá extrapolována i pro další klinické indikace a patogeny citlivé k vankomycinu [4, 8]. Jelikož výpočet AUC_{24}/MIC je obtížný a pro běžnou klinickou praxi nevhodný, pro optimalizaci dávkování vankomycinu se využívá měření plazmatických koncentrací před (údolní koncentrace, C_{min}) a po podání (vrcholová koncentrace, C_{max}) infuze, přičemž doporučená rozmezí těchto koncentrací jsou odvozena z cílových hodnot parametru AUC_{24}/MIC.
V roce 2009 byla na základě společné iniciativy expertů amerických společností infektologů a farmaceutů vydána doporučení pro TDM vankomycinu u dospělých (dále doporučení Rybaka et al. z roku 2009) [7]. Jejich cílem byla standardizace používání vankomycinu a jeho monitorování ve světle stále narůstající rezistence patogenů. Zásadní inovací bylo doporučení monitorovat pouze C_{min} s cílovým rozmezím 15–20 mg/l v případě invazivních infekcí a/nebo méně citlivých patogenů a 10–15 mg/l v ostatních případech. To zvedlo nesouhlasnou vlnu v odborných kruzích, kdy někteří autoři namítali, že hodnota C_{min} je nespolehlivým prediktorem AUC_{24} a tento přístup vystaví pacienty neúměrně vysokému dávkování s vyšším rizikem toxicity [9–11].
Cílem této práce bylo:
a) popsat samotnou praxi TDM vankomycinu ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNOL),
b) zhodnotit adekvátnost úprav dávkování založených výhradně na naměřených hodnotách C_{min} (v porovnání s metodou využívající PK modelování s kalkulací hodnot AUC_{24}),
c) určit optimální individuální dávkování vankomycinu a identifikovat kovariáty (vysvětlující proměnné) využitelné pro jeho predikci u seniorů.

METODIKA

Terapeutické monitorování vankomycinu ve FNOL

Byla provedena retrospektivní analýza všech plazmatických koncentrací vankomycinu stanovených v průběhu

proLékaře.cz | 12.11.2026

5 let (leden 2012 až prosinec 2016) u pacientů léčených intravenózně podávaným vankomycinem ve FNOL. Vylučovacími kritérii byla nemožnost zjištění doby odběru s ohledem na dobu podání antibiotika, nedostupnost demografických a klinických údajů potřebných k interpretaci koncentrací vankomycinu a náhrada funkce ledvin v době měření, ať už kontinuálními metodami či intermitentní hemodialýzou.

Z elektronické dokumentace byla získána tato demografická a klinická data pacientů nezbyná pro TDM: věk, výška, tělesná hmotnost, hodnota sérového kreatininu a odhadované glomerulární filtrace, klinická indikace pro vankomycin včetně pravděpodobného vyvolávajícího agens s jeho citlivostí (hodnotou MIC zjištěnou standardní mikrodiluční metodou), dávkování vankomycinu a den antibiotické terapie, kdy byla koncentrace vankomycinu měřena. Následně byla data anonymizována a dále již anonymně zpracovávána. V případě, kdy byla koncentrace měřena před i po podání antibiotika, bylo toto hodnoceno jako jedno terapeutické monitorování. Studie byla schválena Etickou komisí FNOL č. 183/14 a proběhla v souladu s etickými principy Helsinské deklarace. Všechna data byla získána z nemocničního informačního systému. Odběry vzorků k měření koncentrací byly prováděny na základě indikace ošetřujícího lékaře jako součást standardní péče o pacienty. Vzhledem k non-intervenčnímu retrospektivnímu designu studie nebyl písemný informovaný souhlas požadován.

Adekvátnost úpravy dávkování vankomycinu na základě hodnot C_{min}

Aktuální dávkování u daného pacienta bylo klasifikováno podle doporučení Rybaka et al. z roku 2009 s ohledem na koncentraci antibiotika, indikaci a citlivost etiologického agens, a to vždy jako subterapeutické, optimální, anebo supraterapeutické. Následně bylo provedeno u každého pacienta PK modelování s využitím 2-kompartmentového modelu vankomycinu v baysovském programu MW\Pharm++ (verze 1.4, Mediware, Praha) k určení hodnot indexu AUC_{24}/MIC v den monitorování (cílové rozmezí 400–700 mg . h/l pro MIC ≤ 1 mg/l, resp. AUC_{24} 600–800 pro MIC > 1 mg/l) a aktuální dávkování bylo opět klasifikováno do jedné z uvedených kategorií s přihlédnutím k tomu, zda již bylo dosaženo rovnovážného stavu. Byla hodnocena shoda mezi těmito přístupy.

Určení optimálního dávkování vankomycinu

S využitím programu MW\Pharm++ bylo u každého pacienta určeno optimální udržovací dávkování, které by vedlo k cílovým hodnotám AUC_{24}/MIC. Optimální dávkovací režim pro každého pacienta byl nejprve stanoven se zohledněním MIC konkrétního patogena. Následně byl stanoven i pro teoretickou normalizovanou hodnotu MIC = 1 mg/l k očištění od vlivu lokální epidemiologické situace, přičemž jednotlivé dávky byly voleny tak, aby odpovídaly komerčně dostupným přípravkům (0,5 g a 1 g) a aby dávkovací intervaly respektovaly běžně užívanou praxi (6, 8, 12 a 24 h).

Tato data získaná na základě farmakokinetického modelování byla poté zdrojem pro mnohorozměrnou lineární regresi testující výše uvedené demografické a klinické charakteristiky pacientů s cílem identifikovat ty kovariáty, které v klinické praxi za použití jednoduchého nomogramu zvýší pravděpodobnost výběru optimálního dávkování u geriatrické populace.

Statistické metody

K testování normality distribuce dat byl použit Kolmogorovův-Smirnovův test; normálně distribuovaná data pak byla hodnocena pomocí nepárového t-testu, data s nenormálním rozložením pomocí Mannova-Whitneyova U-testu. K identifikaci odlehlých hodnot byl použit Dixonův Q-test. Chí-kvadrát test byl použit k testování ordinálních dat. Hodnoty $P < 0,05$ byly považovány za signifikantní pro všechny testy. Pro všechny tři cíle byla provedena subanalýza pro negeriatrickou (< 65 let) a geriatrickou (≥ 65 let) populaci.

VÝSLEDKY

Terapeutické monitorování vankomycinu ve FNOL

Během sledovaného období bylo stanoveno celkem 2 054 plazmatických koncentrací vankomycinu, z nichž s ohledem na vstupní a vylučovací kritéria bylo do naší studie zařazeno 1 458 koncentrací, což představovalo 799 jednotlivých monitorování provedených u 380 pacientů. U 17 pacientů jsme zaznamenali během sledovaného období opakovanou terapii vankomycinem s měřením koncentrací; každý cyklus terapie byl hodnocen zvlášť.

V našem souboru bylo 63,4 % mužů a 36,6 % žen ($P < 0,001$). U negeriatrické kohorty bylo zastoupení

Tabulka 1. Demografické, biochemické a klinické charakteristiky pacientů
Table 1. Demographic, biochemical, and clinical characteristics of patients

Charakteristika	Všichni pacienti	Věk < 65 let	Věk ≥ 65 let	P
Pohlaví (počet mužů/počet žen)	241/139	119/53	122/86	0,04
Věk (roky)	63 ± 17	48 ± 14	75 ± 7	< 0,001
Hmotnost (kg)	82 ± 20	84 ± 24	80 ± 16	0,11
Výška (m)	1,71 ± 0,10	1,74 ± 0,10	1,69 ± 0,10	< 0,001
Sérový kreatinin (μmol/l)	83 (65–127)	77 (59–111)	99 (70–158)	< 0,001
eGFR (ml/s/1,73 m^2)	1,2 (0,7–1,5)	1,5 (1,0–1,5)	0,9 (0,5–1,4)	< 0,001

Data jsou vyjádřena jako průměrné hodnoty ± standardní odchylky, resp. mediány (1. – 3. kvartil). P; statistický rozdíl mezi negeriatrickou (< 65 let) a geriatrickou (≥ 65 let) kohortou. eGRF; glomerulární filtrace odhadovaná pomocí rovnice Modification of Diet in Renal Disease.
Data are expressed as the average values ± standard deviations or medians (1st – 3rd quartiles). P; statistical difference between the non-geriatric (< 65 years) and geriatric (≥ 65 years) cohorts. eGFR; estimated glomerular filtration rate according to the modification of diet in renal disease (MDRD) equation.

proLékaře.cz | 12.11.2026

mužů 69,2 % vs. 30,8 % žen (P < 0,001); u geriatrických pacientů 58,7 % mužů vs. 41,3 % žen (P = 0,09). Základní charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 1.
Nejčastější indikací pro podávání vankomycinu byla suspektní či prokázaná sepse/bakterémie, a to u 41,6 % pacientů. Následovaly infekce kůže a měkkých tkání (15 %), artritida/osteomyelitida (12,1 %), pneumonie (7,6 %) a endokarditida (7,3 %). Etiologické agens (včetně stanovení MIC vankomycinu) bylo identifikováno u 89,7 % pacientů (tab. 2); u 16,7 % pacientů šlo o méně citlivé agens s hodnotou MIC > 1 mg/l, přičemž MRSA kmen s MIC > 1 mg/l byl identifikován pouze v jednom případě. Celkově MRSA kmeny představovaly 6,2 % všech izolátů. V případě méně citlivých patogenů (MIC > 1 mg/l) dosáhlo 43 % pacientů terapeutických koncentrací (optimální AUC). Mezi negeriatrickou a geriatrickou kohortou nebyly statisticky významné rozdíly v zastoupení jednotlivých klinických diagnóz a patogenů (P > 0,05) s výjimkou zastoupení kmenů s MIC > 1 mg/l, kde byl rozdíl na hranici významnosti (19,2 % vs. 12,0 %; P = 0,048).
U téměř dvou třetin pacientů (62,9 %) bylo úvodní dávkování vankomycinu 1 g každých 12 hodin. Druhým nejčastějším režimem byl 1 g každých 8 hodin (14,7 %). Další dávkovací režimy, které se vyskytovaly alespoň u 5 % pacientů, byly 1 g každých 24 hodin (7,1 %), 0,5 g každých 8 hodin (6,1 %) a 0,5 g každých 12 hodin (5,5 %). Jiná dávkovací schémata byla užita sporadicky. Vankomycin byl vždy podáván intermitentní infuzí. Pouze jedenácti pacientům byla podána nasycovací dávka.
Koncentrace vankomycinu byla poprvé monitorována nejčastěji druhý (28,7 %), třetí (26,8 %) a čtvrtý (17,6 %) den terapie s průměrem 4,1 ± 3,2 dne. Ojediněle bylo zaznamenáno první měření koncentrací i 20., 21. a 23. den terapie.

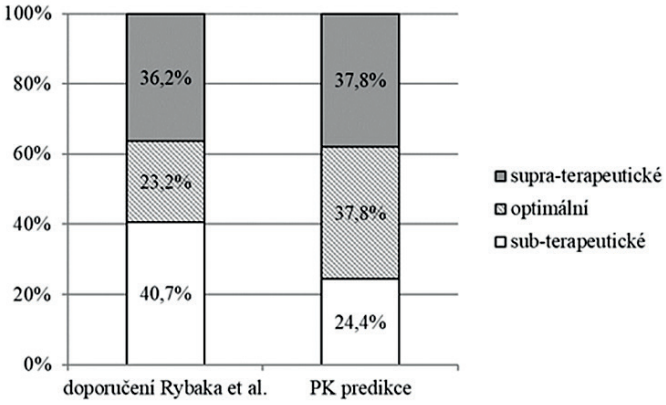
Tabulka 2. Pravděpodobná etiologická agens a jejich minimální inhibiční koncentrace (MIC) vankomycinu ve sledovaném souboru
Table 2. Possible etiological agents and their minimum inhibitory concentrations (MIC) for vancomycin in the study patients

Patogen	MIC	Počet	Procentní zastoupení
Staphylococcus species (citlivý vůči meticillinu)	0,5	41	10,79
	1	106	27,89
	2	51	13,42
	4	1	0,26
	N	15	3,95
Staphylococcus aureus rezistentní vůči meticilinu	0,25	2	0,53
	0,5	14	3,68
	1	4	1,05
	2	1	0,26
Enterococcus species	0,25	7	1,84
	0,5	48	12,63
	1	45	11,84
	2	3	0,79
	4	1	0,26
	N	2	0,53
Streptococcus species	N	7	1,84
Jiné	N	3	0,79
N	N	29	7,63

N – nezjištěno
N – not determined

Adekvátnost úpravy dávkování vankomycinu na základě hodnot C_{min}

Podle doporučení Rybaka et al. z roku 2009 založených na hodnocení pouze údolních koncentrací by bylo dávkování v době monitorování kategorizováno jako subterapeutické v 40,7 % případů, optimální u 23,2 % a supraterapeutické u 36,2 %. S využitím PK modelování pomocí softwaru MW/Pharm++ a kalkulací hodnot AUC_{24}/MIC by bylo dávkování označeno za subterapeutické u 24,4 % monitorování, za optimální u 37,8 % a u zbylých 37,8 % za supraterapeutické (P < 0,001) – obrázek 1.



Obr. 1. Dávkování vankomycinu v době monitorování koncentrací v prezentovaném souboru
Figure 1. Vancomycin dosing during concentration monitoring in the study cohort

Hodnoceno podle doporučení Rybaka et al. z roku 2009 [7] a podle farmakokinetické predikční analýzy s využitím PK modelování.
PK – farmakokinetický
Assessed based on the guidelines by Rybak et al. from 2009 [7] and pharmacokinetic prediction using PK modelling.
PK – pharmacokinetic

Kategorizace dávkování (a tedy doporučení zvýšit, ponechat či snížit dávkování u konkrétního pacienta) vycházející z doporučení Rybaka et al. z roku 2009 byla shodná s těmi založenými na PK predikci a kalkulaci hodnot indexu AUC_{24}/MIC v 65 % monitorování. V případě neshody měl přístup založený na monitorování pouze C_{min} tendenci spíše podhodnocovat skutečnou expozici vankomycinu: v 19,1 % ze všech monitorování byly hodnoty C_{min} pod minimálním cílem navrženým uvedenými doporučeními (dávkování by bylo označeno za subterapeutické) navzdory tomu, že expozice vankomycinu byla dostatečná (AUC_{24}/MIC bylo ≥ 400). V dalších 6,1 % případů by byly supraterapeutické koncentrace klasifikovány jako optimální (přístup založený na C_{min} by nerozpoznal předávkování). Tendence doporučení Rybaka et al. z roku 2009 podhodnocovat reálnou

proLékaře.cz | 12.11.2026

Tabulka 3. Shoda kategorizace dávkování mezi doporučeními Rybaka et al. z roku 2009 [7] a farmakokinetickou (PK) predikcí
Table 3. Agreement in dosage categorization between the guidelines by Rybak et al. from 2009 [7] and pharmacokinetic (PK) prediction

a) celá populace

		Doporučení Rybaka et al. z roku 2009		
		subterapeutická	optimální	supraterapeutická
PK predikce	subterapeutická	**21,5 %**	2,5 %	0,4 %
	optimální	16,4 %	**14,5 %**	6,9 %
	supraterapeutická	2,8 %	6,1 %	**28,9 %**

b) negeriatrická kohorta (věk < 65 let)

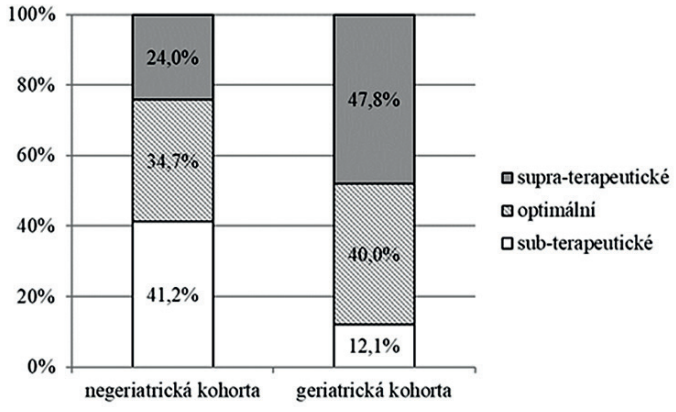
		Doporučení Rybaka et al. z roku 2009		
		subterapeutická	optimální	supraterapeutická
PK predikce	subterapeutická	**37,7 %**	3,0 %	0,6 %
	optimální	18,1 %	**11,9 %**	4,7 %
	supraterapeutická	2,1 %	5,3 %	**16,6 %**

c) geriatrická kohorta (věk ≥ 65 let)

		Doporučení Rybaka et al. z roku 2009		
		subterapeutická	optimální	supraterapeutická
PK predikce	subterapeutická	**9,7 %**	2,2 %	0,2 %
	optimální	15,2 %	**16,5 %**	8,4 %
	supraterapeutická	3,2 %	6,7 %	**37,9 %**

Šedě stínovaná políčka označují ty pacienty, u kterých doporučení Rybaka et al. z roku 2009 podhodnocují skutečnou expozici vankomycinu.
a) celá populace
b) negeriatrická kohorta (věk < 65 let)
c) geriatrická kohorta (věk ≥ 65 let)
The shaded grey boxes indicate the patients whose actual vancomycin exposure is underestimated by the guidelines by Rybak et al. from 2009.
a) the whole study population
b) non-geriatric cohort (aged < 65 years)
c) geriatric cohort (aged ≥ 65 years)

expozici vankomycinu byla nezávislá na věku pacienta, jak ukazují tabulky 3a-c.



Obr. 2. Dávkování vankomycinu v době monitorování koncentrací u negeriatrické (< 65 let) a geriatrické (≥ 65 let) kohorty, hodnoceno pomocí PK predikce s kalkulací hodnot AUC_{24}/MIC
Figure 2. Vancomycin dosing during concentration monitoring in the non-geriatric (< 65 years) and geriatric (≥ 65 years) cohorts, based on PK prediction with the calculation of AUC_{24}/MIC

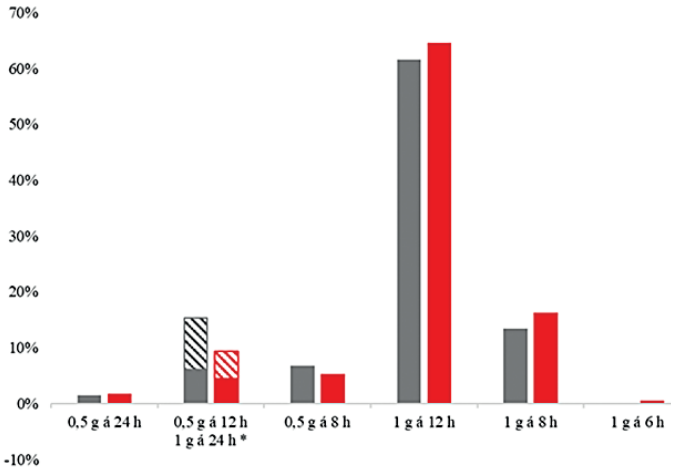
Při hodnocení založeném na odhadované AUC_{24}/MIC byly zaznamenány statisticky významné rozdíly v procentuálním zastoupení jednotlivých kategorií u negeriatrické a geriatrické kohorty pacientů. U negeriatrické populace by bylo dávkování označeno za subterapeutické, optimální, a supraterapeutické u 41,2 %, 34,7 % a 24,0 % monitorování, na rozdíl od geriatrické kohorty, u které byla zastoupení následující: 12,1 %, 40,0 % a 47,8 % ($P < 0,001$) – obrázek 2.

Určení optimálního dávkování vankomycinu

Četnosti reálně podaných dávkovacích režimů u negeriatrické a geriatrické kohorty se významně nelišily ($P = 0,10$) – obrázek 3. Nejčastějším předepsaným dávkovacím režimem byl 1 g každých 12 hodin, který byl indikován ošetřujícím lékařem u 62,9 % pacientů. Toto dávkování by však vedlo k optimální expozici při zohlednění citlivosti identifikovaného patogena pouze u 32,1 % pacientů.

Graf na obrázku 4 ukazuje srovnání četností optimálních dávkovacích režimů modelovaných pro standardizovanou MIC = 1 mg/l v geriatrické a negeriatrické kohortě, kde jsou již rozdíly zřetelné a statisticky významné ($P < 0,001$), četnosti dávkovacích režimů pro standardizovanou MIC byly srovnatelné s četností zohledňující reálné MIC [data nezobrazena]. Pro obě kohorty je nejčastěji používané dávkování

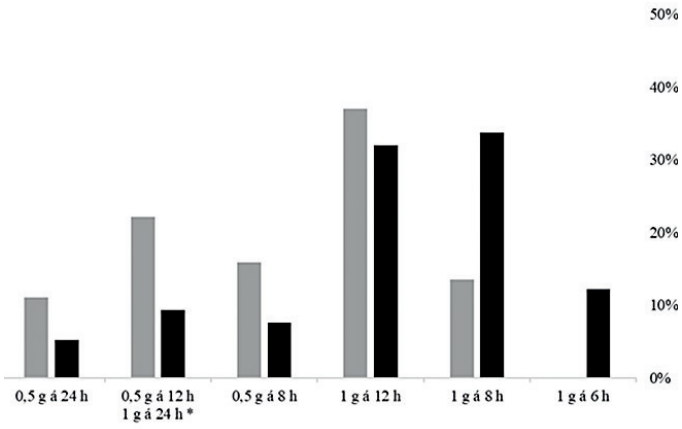
proLékaře.cz | 12.11.2026



Obr. 3. Četnost nejčastějších předepsaných dávkovacích režimů vankomycinu u geriatrické (šedá) a negeriatrické kohorty (červená)
Figure 3. Frequency of vancomycin dosing regimens most often prescribed in the geriatric (grey) and non-geriatric (red) cohorts

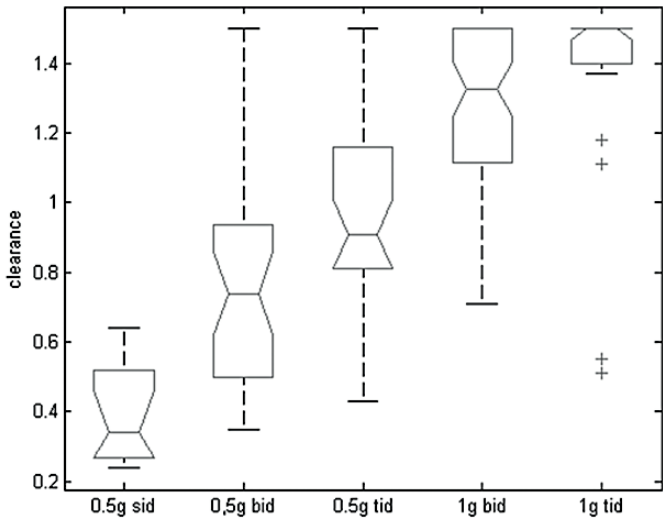
*Dávkovací režimy odpovídající denní dávce 1 gram jsou uvedeny společně, šrafovaná část sloupce reprezentuje dávku 0,5 g každých 12 hodin.
Dávkovací režim 1 g každých 6 hodin nebyl použit u žádného geriatrického pacienta.
*Dosing regimens of 1 gram once daily are presented together, the hatched part of the column represents the dose of 0.5 g every 12 hours.
The dosing regimen of 1 g every 6 hours was not used in any of the geriatric patients.

optimální jen ve třetině případů, ale zatímco pro téměř polovinu (48 %) pacientů v negeriatrické populaci by optimální dávka byla vyšší, tj. 1 g každých 8 nebo 6 hodin, pro nadpoloviční většinu populace geriatrické (56 %) se naopak jako optimální jeví dávka nižší (0,5 g každých 8, 12 nebo 24 hodin). Dávkovací režim 1 g každých 6 hodin nebyl použit u žádného geriatrického pacienta, a stejně tak by v této kohortě nebyl považován za optimální ani v jednom případě. Z mnohorozměrné lineární regresní analýzy dat vyplynulo, že na farmakokinetiku vankomycinu měl významný vliv ($P < 0,05$) věk, pohlaví, výška pacienta a jeho renální funkce; odhadovaná glomerulární filtrace však byla jednoznačně nejvýznamnějším kovariátem ($P < 0,001$). Iterativním procesem byly ve statistickém modelu eliminovány kovariáty, které nezlepšovaly predikci dávkování, a byly potvrzeny následující vazby: poddávkovaní pacienti byli mladší a vyšší (a to i v rámci obou kohort); šlo o confounding přes odhadovanou glomerulární filtraci (mladší pacienti měli vyšší glomerulární filtraci) a přes pohlaví (ženy byly menší a měly nižší glomerulární filtraci). Hmotnost nehrála významnou roli ve statistickém modelu.
Graf na obrázku 5 ukazuje pro jednotlivé dávkovací režimy rozmezí hodnot odhadované glomerulární filtrace jako surogát clearance kreatininu geriatrických pacientů, u kterých by daný režim vedl k optimální expozici vankomycinu. Na základě kvantifikace popsané závislosti mezi odhadovanou glomerulární filtrací a optimálním dávkováním byl odvozen nomogram pro volbu iniciálního dávkování vankomycinu u geriatrických pacientů, který je uveden v tabulce 4. Interní validace nomogramu ukázala schopnost predikce adekvátního dávkování 50–80 % v závislosti na přísnosti nastavení cílových hodnot PK/PD parametru.



Obr. 4. Četnost optimálních dávkovacích režimů modelovaných pro standardizovanou MIC = 1 mg/l v geriatrické (šedá) a negeriatrické kohortě (černá)
Figure 4. Frequency of optimum dosing regimens modelled for a standardized MIC of 1 mg/l in the geriatric (grey) and non-geriatric (black) cohorts

Dávkovací režim 1 g každých 6 hodin by nebyl považován za optimální u žádného geriatrického pacienta.
The dosing regimen of 1 g every 6 hours was not considered as optimal for any of the geriatric patients.



Obr. 5. Závislost odhadované glomerulární filtrace jako surogátu clearance kreatininu a optimálního dávkování
Figure 5. Dependence of estimated glomerular filtration rate as a surrogate for creatinine clearance and an optimum dosing

Sid – každých 24 hodin, bid – každých 12 hodin, tid – každých 8 hodin
Pro každý dávkovací režim je zobrazen medián (horizontální úsečka), interkvartilní rozmezí (box ohraničený plnou čarou) a rozptyl dat (přerušovaná úsečka). Odlehlé hodnoty jsou označeny křížky.
Sid – every 24 hours, bid – every 12 hours, tid – every 8 hours
For each dosing regimen, the median (horizontal segment), interquartile range (box delimited by a continuous line), and dispersion of data (dashed segment) are provided. Outliers are marked with crosses.

proLékaře.cz | 12.11.2026

Tabulka 4. Nomogram pro predikci iniciálního udržovacího dávkování vankomycinu u geriatrických pacientů
Table 4. A nomogram for the prediction of initial vancomycin maintenance dosing in geriatric patients

eGFR	Dávkování
< 0,40	0,5 g á 24 h
0,40–0,79	0,5 g á 12 h
0,80–0,99	0,5 g á 8 h
1,00–1,49	1 g á 12 h
≥ 1,50	1 g á 8 h

eGFR, odhadovaná glomerulární filtrace podle rovnice Modification of Diet in Renal Disease, uvedeno v ml/s/1,73 m^2
eGFR – estimated glomerular filtration rate according to the modification of diet in renal disease (MDRD) equation, in ml/s/1,73 m^2

DISKUSE

Infekce představují závažné komplikace u geriatrických pacientů a významně se podílejí na mortalitě. Tito pacienti mají oslabený imunitní systém, vyšší prevalenci komorbidit a snížené fyziologické rezervy nutné pro boj s infekcí. Přibližně jedna ze sedmi hospitalizací u seniorů je právě z důvodu infekce. Oproti mladším pacientům bylo u geriatrických pacientů pozorováno významně vyšší riziko rozvoje některých nozokomiálních infekcí (ventilátorové pneumonie, sekundární bakterémie či uroinfekce v terénu permanentního močového katétru); senioři, zejména institucionalizovaní, mají až pětinásobně zvýšené riziko kolonizace a následné infekce kmeny MRSA [1, 12, 13]. Vankomycin je v těchto situacích mnohdy lékem volby.
Terapeutické monitorování vankomycinu bylo původně zavedeno jako metoda sloužící k redukci toxicity. Později byla potvrzena další výhoda, a sice možnost zvýšit účinnosti antibiotika a omezit rozvoj rezistence. Výsledky metaanalýzy z roku 2013 ukázaly, že u pacientů, u kterých bylo prováděno TDM vankomycinu, byla terapie signifikantně častěji klinicky úspěšná a také riziko nefrotoxicity bylo u těchto pacientů signifikantně nižší než u non-TDM skupin [4]. Terapeutické monitorování vankomycinu může také výrazně zkrátit dobu do dosažení cílových koncentrací, snížit počet odběrů a zkrátit délku léčby vancomycinem i délku nemocničního pobytu [8, 14]. Z literárních údajů vyplývá, že empirické dávkování vede k dosažení cílových terapeutických koncentrací pouze u přibližně 40 % pacientů [15, 16], podobně jako se ukázalo v naší práci. Individualizace iniciálního dávkování a rutinní provádění TDM tak mohou zvýšit šance na dosažení cílových hodnot a zkrátit čas k tomu potřebný. Mezi odbornou veřejností panuje shoda, že z PK/PD hlediska je nejlepším prediktorem účinnosti vankomycinu poměr AUC_{24}/MIC s cílovou hodnotou indexu ≥ 400 mg . h/l pro pneumonie a bakterémie/sepse vyvolané kmeny MRSA [7]. Pro jiné patogeny a klinické indikace vankomycinu jsou data méně robustní a cílová rozmezí tak jasně stanovena nebyla a jsou stále předmětem debat; řada prací uvádí rozmezí stejná [4, 8]. Výpočet AUC není jednoduchý, vyžaduje opakované měření koncetrací léčiva v krátkých časových odstupech s následným určením hodnoty AUC pomocí lineárně-trapezoidální metody. Alternativně lze na základě jedné až dvou změřených koncentrací s vysokou přesností odhadnout AUC, vyžaduje to však buď znalost PK rovnic, nebo optimálně dostupnost bayesovského softwaru, který využívá populační PK modelování [10]. Citovaná skupina amerických expertů proto ve svých doporučeních uvádí, že dávkování vankomycinu by se mělo řídit podle C_{min}, neboť tento parametr může dobře nahradit AUC a je jednodušší jej určit [7]. Je však potřeba si uvědomit, že C_{min} je jedním bodem na koncentrační křivce na konci dávkovacího intervalu, zatímco AUC odráží průběh celé této křivky, který nemůže samotná C_{min} popsat [10].
Neely et al. provedli PK/PD modelování vankomycinu a zjistili, že predikce AUC jen podle C_{min} podhodnotila skutečnou AUC o 25 % a s ohledem na interindividuální variabilitu farmakokinetiky u pacientů může být toto číslo v reálné praxi ještě vyšší. Autoři dále uvádějí, že přibližně 50–60 % dospělých pacientů s normálními renálními funkcemi může dosahovat požadovaného parametru AUC_{24}/MIC ≥ 400 mg . h/l i při hodnotách C_{min} < 15 mg/l, a pokud by u nich bylo dávkování upravováno pouze podle změřených C_{min}, mohli by být vystaveni zbytečně vysokým koncentracím s vyšším rizikem toxicity. Autoři se totiž domnívají, že nejen účinnost vankomycinu je závislá na expozici, ale pravděpodobně i toxicita; její riziko signifikantně narůstá při AUC_{24} > 700 mg . h/l [11]. V naší práci byly za supraterapeutické považovány hodnoty indexu AUC_{24}/MIC > 700 mg . h/l u kmenů s hodnotami MIC ≤ 1; u méně citlivých kmenů potom AUC_{24} > 800 mg . h/l [8, 17].
U geriatrických pacientů byl ve studii Fukumoriho et al. pozorován vyšší výskyt nefrotoxicity při C_{min} > 15 mg/l, a podle autorů by proto u geriatrických pacientů údolní koncentrace tuto hodnotu neměly přesahovat vůbec [18]. Výsledky dalších klinických studií [8, 15, 19] jsou v souladu se závěry výše zmíněné simulační PK studie [11]. Výsledky naší studie také podporují hypotézu, že hodnocení adekvátnosti aktuálního dávkování jen podle změřených C_{min} bez provedení prediktivní PK analýzy může být zavádějící. Během přípravy manuskriptu byla publikována Rybakem et al. nová doporučení, která od úprav dávkování vankomycinu výhradně podle hodnot C_{min} již odrazují [17].
V reálné praxi je navíc koncentrace před podáním antibiotika mnohdy odebírána v nestandardní čas, což může vést k neadekvátním úpravám dávkování, je-li změřená koncetrace porovnávána s rozmezím stanoveným striktně pro hodnoty údolních koncentrací [8, 11].
Výhodou parametru AUC_{24}/MIC je také lepší individualizace PK/PD cíle podle lokální epidemiologické situace či individuální citlivosti identifikovaného patogenu. K výběru odpovídající dávky, která s maximální pravděpodobností povede k dosažení stanoveného cíle, je však potřeba zohledit inter- a intraindividuální variabilitu farmakokinetiky vankomycinu u konkrétního pacienta [20]. Distribuční objem vankomycinu závisí na celkové tělesné hmotnosti. Populace seniorů je značně heterogenní, co se hmotnosti a tělesné stavby týče, což ztěžuje volbu správného dávkování. V naší studii nebyl potvrzen vliv hmotnosti na optimální dávkování, což je poněkud v rozporu s teoretickými předpoklady a také s doporučeními pro dávkování vankomycinu (např. [7], souhrny údajů o přípravku [SPC], řada nomogramů), ve kterých vystupuje clearance kreatininu/glomerulární filtrace a hmotnost pacienta. Pravděpodobně je za tento výsledek zodpovědné

proLékaře.cz | 12.11.2026

zkreslení (confounding) prostřednictvím dalších kovariátů, které s hmotností souvisejí (věk, výška, glomerulární filtrace), vzájemné vazby viz výše.
Geriatrická anorexie a malnutrice a také řada komorbidit může u starších pacientů vést ke snížení sérové koncentrace albuminu a tím ke zvětšení distribučního objemu a prodloužení poločasu vankomycinu [21]. S ohledem na charakter zdrojových dat nebylo možné v naší studii vliv sérové koncentrace albuminu na dosažení PK/PD cíle hodnotit.
Renální vylučování je hlavní cestou eliminace vankomycinu; změny renálních funkcí vyvolané věkem a/nebo komorbiditami pacienta mají tedy na farmakokinetiku vankomycinu významný vliv. Obecně lze očekávat u seniorů až 3násobně prodloužený eliminační poločas vankomycinu oproti mladším pacientům [1]. V naší studii byly renální funkce představované hodnotami odhadované clerance kreatininu faktorem nejlépe predikujícím optimální dávkování u konkrétního pacienta. V odborné literatuře je často diskutována otázka, jak hodnotit clearance kreatininu/glomerulární filtraci a zda vůbec je tato vhodným parametrem k posouzení renálních funkcí, obzvláště u nestabilních pacientů, pacientů s extrémní tělesnou hmotností a u seniorů. V naší nemocnici byla v době studie a zčásti stále je standardní metodou užívanou pro odhad glomerulární filtrace rovnice Modification of Diet in Renal Disease, která patří mezi nejběžněji používané, přestože má své limitace [22].
V roce 2018 došlo k aktualizaci SPC léčivých přípravků s obsahem vankomycinu, především co se týká dávkování u dospělé a pediatrické populace. Pro populaci geriatrickou však v SPC žádná doporučení nejsou, přestože je s ohledem na výše diskutované zřejmé, že tito pacienti vyžadují specifický přístup, což naše závěry potvrzují. Hlavním cílem naší práce bylo najít spolehlivou metodu pro určení iniciálního udržovacího dávkování vankomycinu u seniorů, která by zároveň byla co nejjednodušší a uživatelsky přívětivá a použitelná v běžné klinické praxi.
Nasycovací dávky nebylo s ohledem na charakter zdrojových dat možné hodnotit. Velikost nasycovací dávky nicméně primárně závisí na tělesné hmotnosti a je nezávislá na eliminačních parametrech, její určení je tedy v klinické praxi snazší.
Interní validace nomogramu ukázala dobrou schopnost predikce udržovacího dávkování vedoucího k dosažení PK/PD cíle. Následujícím krokem je ověření schopnosti našeho nomogramu predikovat vhodné dávkování na simulované populaci vytvořené pomocí metody Monte Carlo s využitím vhodného populačního modelu a poté prospektivní validace v klinické studii.

ZÁVĚR

Předkládaná práce si kladla za cíl popsat TDM vankomycinu ve Fakultní nemocnici Olomouc, porovnat dvě metody individualizace dávkování podle změřených koncentrací a konečně najít jednoduchý, dostatečně přesný návod pro výběr iniciálního udržovacího dávkování vankomycinu pro geriatrickou populaci pacientů, který by zvýšil šance dosažení terapeutických koncentrací antibiotika v prvních dnech terapie.
Stejná dávka pro všechny je stále zažitou praxí při terapii vankomycinem. Takřka dvě třetiny všech pacientů byly léčeny dávkou 1 g každých 12 hodin, ačkoli tato by byla optimální pouze pro polovinu z nich. Pro nadpoloviční většinu všech geriatrických pacientů by bylo optimální dávkování nižší, u poloviny mladších pacientů naopak vyšší než 2 gramy za den.
Doporučení Rybaka et al. z roku 2009 mají tendenci podhodnocovat skutečnou expozici vankomycinu a často vedou k neadekvátně vysokému dávkování. Přes jejich jednoduchost je tedy nelze považovat za dostatečně spolehlivou alternativu k volbě dávkování pomocí parametru AUC_{24}/MIC.
Na farmakokinetiku vankomycinu mají nejvýznamnější vliv renální funkce, i když vliv věku, pohlaví a výšky pacienta je také významný. Celkově bylo iniciální empirické dávkování optimální jen ve 37,8 % případů. Jednoduchý a uživatelsky příjemný nomogram využívající odhadovanou glomerulární filtraci má potenciál zvýšit procento empiricky správně dávkovaných pacientů až na dvojnásobek.

LITERATURA

1. Barber KE, Bell AM, Stover KR, et al. Intravenous Vancomycin Dosing in the Elderly: A Focus on Clinical Issues and Practical Application. Drugs Aging, 2016;33(12):845–854.
2. Solis-Hernandez P, Vidales-Reyes M, arza-Gonzalez E, et al. Hospital-Acquired Infections in Elderly Versus Younger Patients in an Acute Care Hospital. Int J Infect, 2016;3(1):e32620.
3. Eliasson E, Lindh JD, Malmström RE, et al. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. Eur J Clin Pharmacol, 2013;69(Suppl 1):25–32.
4. Ye Z-K, Tang H-L, Zhai S-D. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. PloS One, 2013;8(10):e77169.
5. Tabah A, De Waele J, Lipman J, et al. The ADMIN-ICU survey: a survey on antimicrobial dosing and monitoring in ICUs. J Antimicrob Chemother, 2015;70(9):2671–2677.
6. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, et al. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. Clin Pharmacokinet, 2004;43(13):925–942.
7. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm, 2009;66(1):82–98.
8. Neely MN, Kato L, Youn G, et al. Prospective Trial on the Use of Trough Concentration versus Area under the Curve To Determine Therapeutic Vancomycin Dosing. Antimicrob Agents Chemother, 2018;62(2): e02042–17.
9. Mizokami F, Shibasaki M, Yoshizue Y, et al. Pharmacodynamics of vancomycin in elderly patients aged 75 years or older with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired pneumonia. Clin Interv Aging, 2013;8:1015–1021.
10. Pai MP, Neely M, Rodvold KA, et al. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. Adv Drug Deliv Rev, 2014;77:50–57.
11. Neely MN, Youn G, Jones B, et al. Are Vancomycin Trough Concentrations Adequate for Optimal Dosing? Antimicrob Agents Chemother, 2014;58(1):309–316.

proLékaře.cz | 12.11.2026

12. Videcnik ZJ, Lusa L, Strle F, et al. Bacterial infection in elderly nursing home and community-based patients: a prospective cohort study. Infection, 2013;41(5):909–916.
13. Mouton C, Bazaldua O, Pierce B, et al. Common infections in older adults. Am Fam Physician, 2001;63(2):257–268.
14. Cardile AP, Tan C, Lustik MB, et al. Optimization of time to initial vancomycin target trough improves clinical outcomes. SpringerPlus, 2015;4:364.
15. Bel Kamel A, Bourguignon L, Marcos M, et al. Is Trough Concentration of Vancomycin Predictive of the Area Under the Curve? A Clinical Study in Elderly Patients. Ther Drug Monit, 2017;39(1):83–87.
16. Abulfathi AA, Chirehwa M, Rosenkranz B, et al. Evaluation of the Effectiveness of Dose Individualization to Achieve Therapeutic Vancomycin Concentrations. J Clin Pharmacol, 2018;58(9):1134–1139.
17. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm, 2020;77(11):835–864.
18. Fukumori S, Tsuji Y, Mizoguchi A, et al. Association of the clinical efficacy of vancomycin with the novel pharmacokinetic parameter area under the trough level (AUTL) in elderly patients with hospital-acquired pneumonia. J Clin Pharm Ther, 2016;41(4):399–402.
19. Zahálková J, Strojil J, Petejová N, et al. Dávkování vankomycinu při kontinuální náhradě funkce ledvin. Klin Farmakol Farm, 2011;25(3):116–120.
20. Sera LC, McPherson ML. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. Clin Geriatr Med, 2012;28(2):273–286.
21. Mizuno T, Mizokami F, Fukami K, et al. The influence of severe hypoalbuminemia on the half-life of vancomycin in elderly patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired pneumonia. Clin Interv Aging, 2013;1323–1328.
22. Šálek T. Odhadovaná glomerulární filtrace dospělých pacientů. Klin Farmakol Farm, 2015;29(4):153–155.

Zpracováno s institucionální podporou grantu MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892) a AZV 17-31540A. Výsledky práce byly zčásti prezentovány na 17th European Congress of Internal Medicine ve Wiesbadenu, Německu, 2018 a na 14th International Congress of the European Geriatric Medicine Society v Berlíně, Německu, 2018.

Autoři děkují MUDr. Martině Machačové, MUDr. Tereze Vavříkové, MUDr. Tereze Filipi a RNDr. Jitce Proškové za asistenci při sběru dat.

Do redakce došlo dne 28. 4. 2020.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Hana Suchánková, Ph.D.
II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická
FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc
e-mail: hana.suchankova@fnol.cz

Inzerce ▶ A191004560