

TDM w praktyce klinicznej kogo, kiedy i jak monitorować?

Łukasz Hońdo

17.11.2025

Kraków

Zakład Farmacji Klinicznej UJ CM
Szpital Uniwersytecki

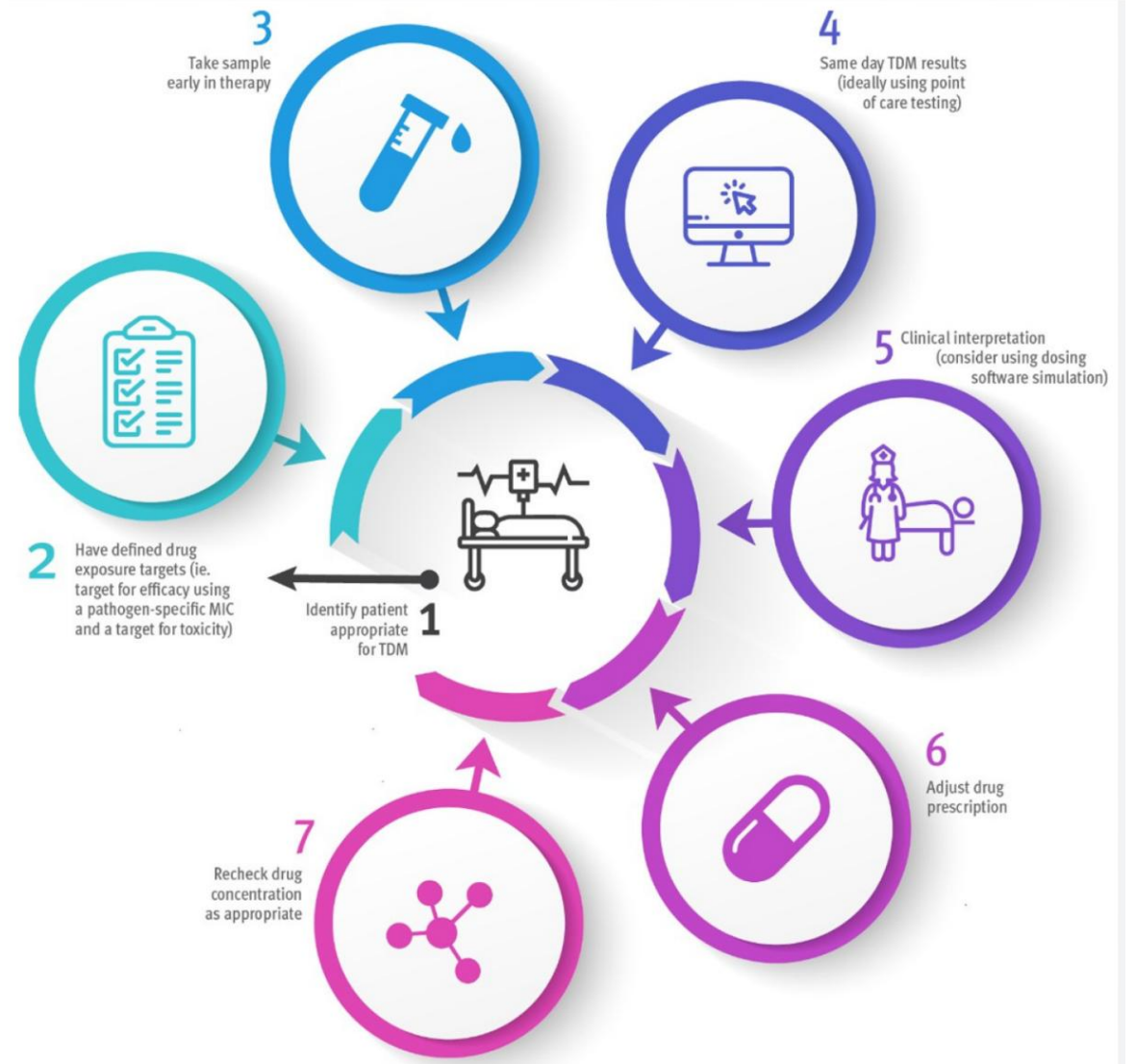


Definicja

Terapeutyczne monitorowanie leków (TDM) to praktyka kliniczna polegająca na pomiarach stężenia poszczególnych leków w wyznaczonych odstępach czasu w zakresie stężeń terapeutycznych we krwi pacjenta, a tym samym optymalizacji indywidualnych schematów dawkowania.

Celem TDM jest optymalizacja farmakoterapii, czyli zapewnienie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia przez właściwy, dostosowany do danej sytuacji klinicznej wybór sposobu dawkowania leku, w oparciu o koncepcję „zakresu stężeń terapeutycznych”.

Proces TDM opiera się na założeniu, że istnieje zdefiniowany związek między stężeniem leku w osoczu lub surowicy a działaniem terapeutycznym.



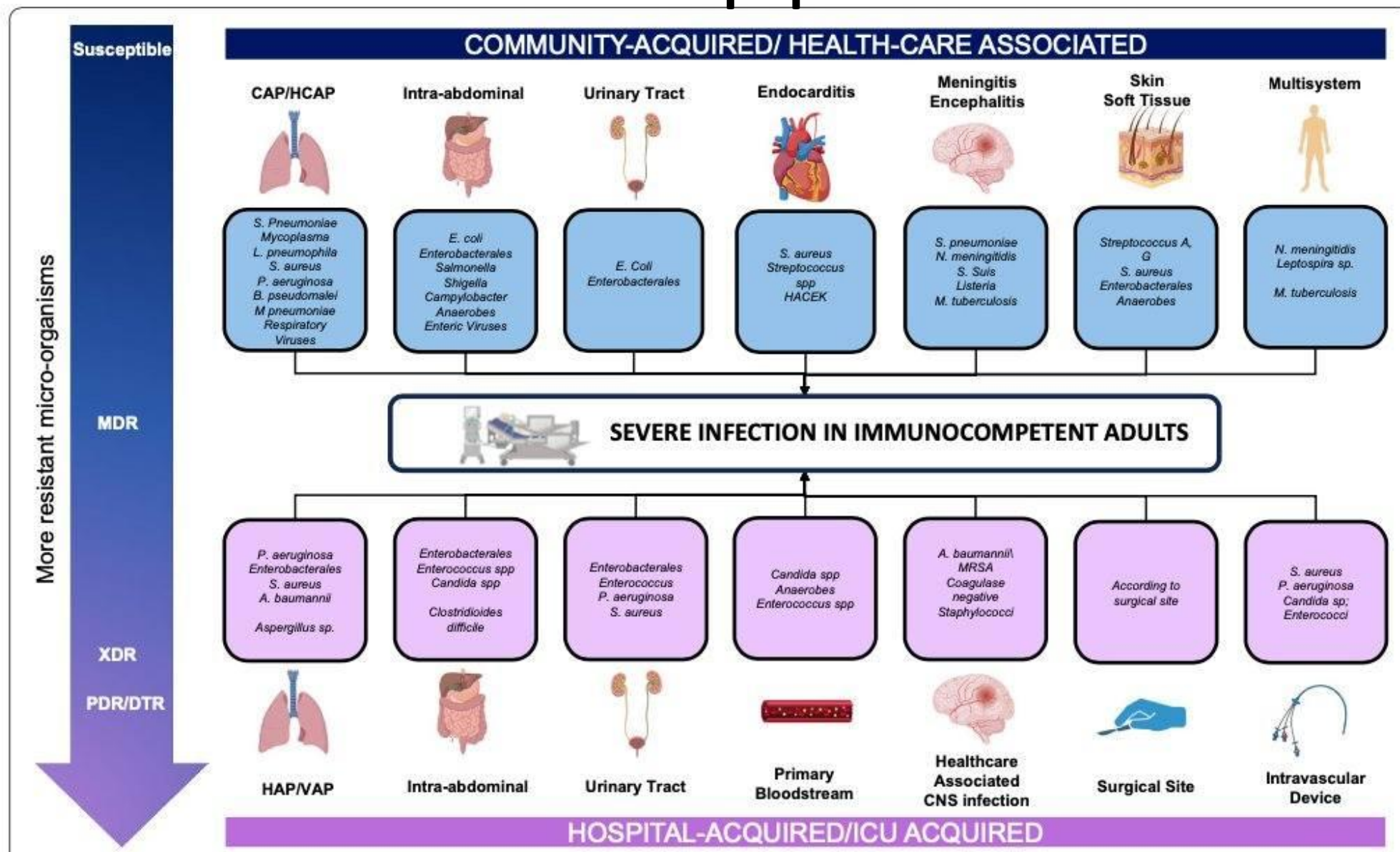
Stosowanie TDM nie jest konieczne w przypadku większości leków

<„Antybiotyki to leki, których aktywność jest bezwzględnie zależna od stężenia lub optymalnego czasu działania”>

..... zatem podstawowy paradygmat i założenie Monitorowania Terapeutycznego jest spełniony!

Czy zatem trzeba monitorować każdą terapię?

Czy każde zakażenie leczone antybiotykiem powinno być monitorowane poprzez TDM?



Jakie cechy musi mieć antybiotyk by zalecić TDM?

1. Znaczna zmienność farmakokinetyki międzyosobniczej , trudna do przewidzenia na podstawie cech poszczególnych pacjentów (takich jak stężenie kreatyniny w surowicy w przypadku leków wydalanych przez filtrację nerkową), co sprawia, że standardowa dawka może osiągać szeroki zakres poziomów stężeń u różnych pacjentów;
2. Wąski indeks terapeutyczny leku – toksyczność: ototoksyczność , neurotoksyczność, nefrotoksyczność
3. Słabo zdefiniowany efekt kliniczny
4. Niestosowanie się do zaleceń lekarza (non-compliance)
5. Brak skuteczności leczenia
6. Stosowanie leków o farmakokinetyce nieliniowej
7. Duża zmienność w procesie metabolizmu
8. Niewydolność narządowa
9. Nasilone działania niepożądane
10. Wystarczająco długi czas trwania leczenia i stan pacjenta są na tyle poważne, że uzasadniają konieczność dostosowania dawkowania.

CLASSICAL TDM



USING GUIDELINES



INITIAL DOSE



WAIT FOR STEADY STATE



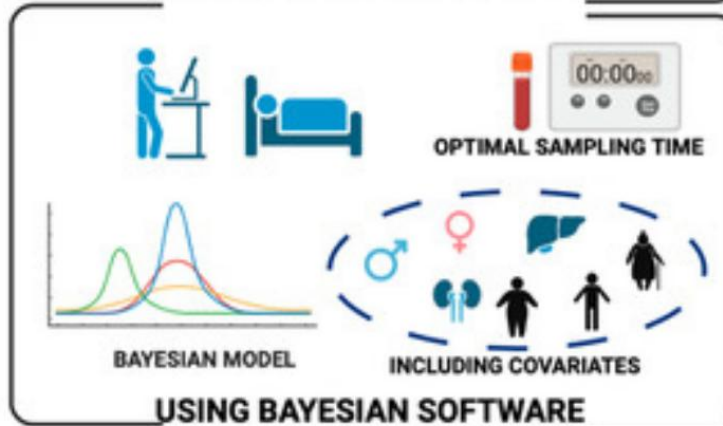
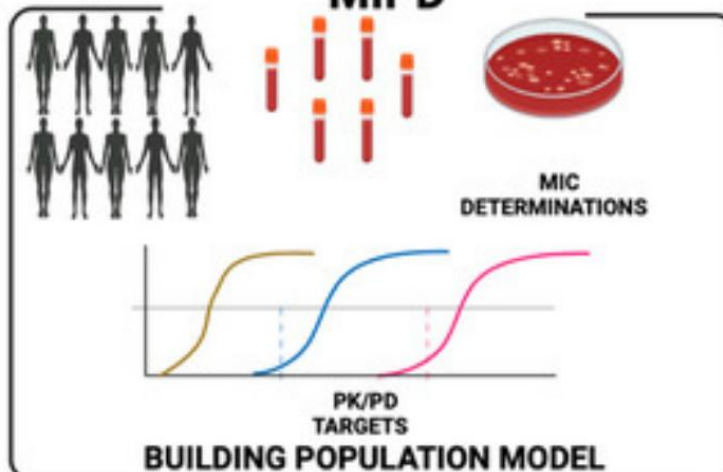
DRUG CONCENTRATION



PHYSICIAN'S ADAPTATION



MIPD



Precyzyjne Dawkowanie Oparte na Modelu z Wykorzystaniem Oprogramowania

Oprogramowanie musi:

A) integrować w swoim algorytmie różne zmienne wpływające na farmakokinetykę leków przeciwdrobnoustrojowych, takie jak masa ciała, funkcja nerek lub wiek,

B) może umożliwić dokładniejsze dostosowanie dawki tzw: precyzyjne dawkowanie oparte na modelu (MIPD) wykorzystuje model matematyczny do interpretacji zmierzonego stężenia leku

Precyzyjne Dawkowanie Oparte na Modelu jest napędzane danymi, opierając się na bieżących cechach indywidualnego pacjenta, danych klinicznych i właściwościach leku.

Integracja wymaga połączenia danych z dokumentacji medycznej w czasie rzeczywistym z danymi klinicznymi i zmierzonym stężeniem

Rodzaje oprogramowania I

Metody *a posteriori*

Model regresji liniowej.

Najprostsze oprogramowanie do dawkowania

Parametry farmakokinetyczne pacjenta są obliczane na podstawie co najmniej dwóch zmierzonych stężeń w surowicy i zakładają model jednokompartmentowy.

Na podstawie wyników PK program określi najbardziej odpowiedni schemat dawkowania dla pacjenta.

Wady:

1. Nie uwzględnia konkretnej populacji PK
2. Nie przewiduje dawki początkowej,
3. Każda analiza jest przeprowadzana niezależnie, bez uwzględniania jakichkolwiek zmian w charakterystyce pacjenta w miarę upływu czasu

Rodzaje oprogramowania II

Metody *a priori*

Oprogramowanie do dawkowania **oparte na farmakokinecyce populacyjnej**

To podejście można porównać do ulepszanego nomogramu. Wystarczy pojedynczy pomiar - jednego stężenia .

Ta metoda nie uwzględnia żadnych zmian parametrów pacjenta. Zalecenia dotyczące dawki opierają się wyłącznie na parametrach farmakokinetycznych populacji, bez wykorzystania indywidualnych wyników farmakokinetycznych pacjenta.

Wady:

Parametry pacjenta w czasie leczenia nieustannie się zmieniają – ta metoda ich nie uwzględnia

Rodzaje oprogramowania III

Metody oparte na modelu Bayesowskim

1. Metoda łączy dany model farmakokinetyki populacyjnej z danymi pochodzącymi od konkretnego pacjenta w celu określenia optymalnego dostosowania dawki. Dane farmakokinetyki populacyjnej służą do a priori określenia zalecanej dawki, która prawdopodobnie pozwoli osiągnąć wstępnie zdefiniowany cel PK/PD. Gdy dostępne są zmierzone stężenia leku, dane te, wraz z istniejącymi danymi farmakokinetyki populacyjnej, mogą zostać wykorzystane do wyprowadzenia indywidualnych parametrów farmakokinetyki za pomocą estymacji bayesowskiej i przewidzenia indywidualnego schematu dawkowania. Indywidualne oszacowanie parametrów farmakokinetyki jest określane jako maksymalne oszacowanie bayesowskie a posteriori (MAP).

2. Zalety:

A) Uwzględniają zmienność międzyosobniczą.

B) Łączy kinetykę populacyjną z danymi farmakokinetycznymi pacjenta (a posteriori),

C) Można zastosować w przypadku skomplikowanych schematów dawkowania i w warunkach niestacjonarnych, wykorzystując pojedyncze pomiary stężenia i próbki pobrane w elastycznych momentach.

3. Wady:

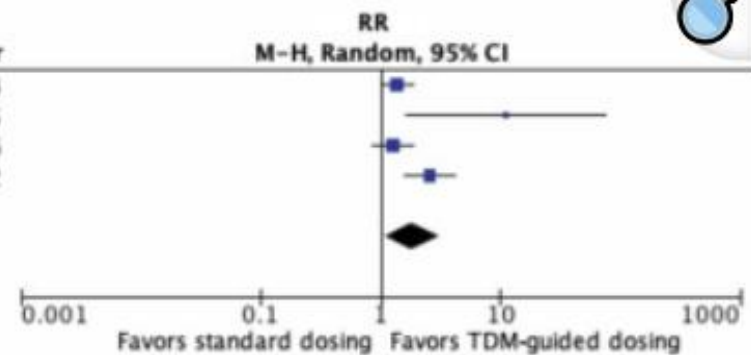
W praktyce wdrażanie metod bayesowskich w warunkach opieki zdrowotnej jest ograniczone, z powodu słabej wiedzy z zakresu PK

PROGRAMY DO OPTYMALIZACJI DAWKOWANIA LEKÓW

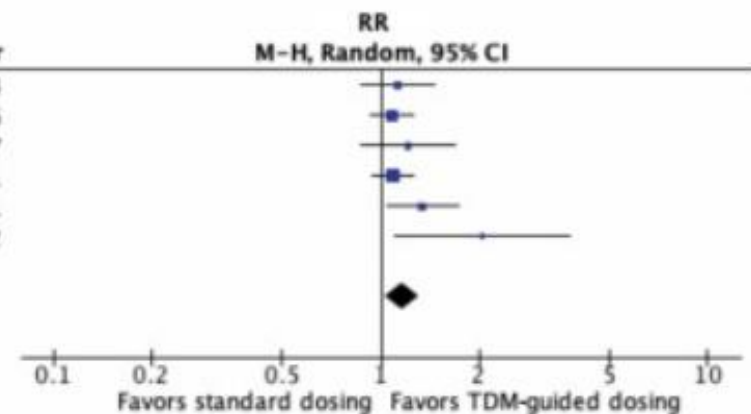
- PrecisePK
- RxKinetics
- Programy do farmakokinetycznej analizy populacyjnej - NONMEM, ICON Plc - WinNonMix, Pharsight Corp. (Certara) - KineticaPop, Thermo Scientific - MONOLIX, Lixoft
- BestDose, Laboratory of Applied Pharmacokinetics and Bioinformatics, USC
- MwPharm++, MEDIWARE Inc.,

**A**

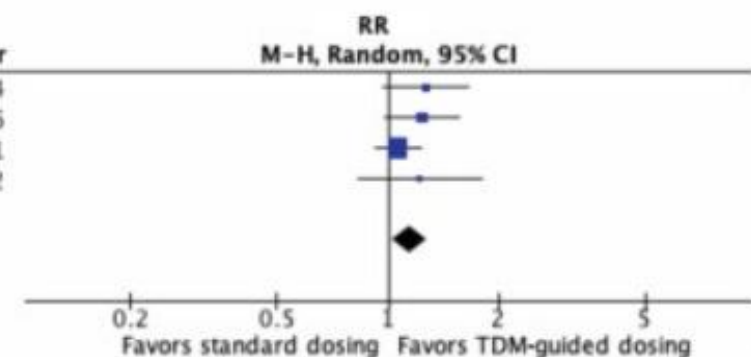
Study or subgroup	TDM-guided dosing		Standard dosing		Weight	RR		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI		
De Waele 2014	18	19	13	19	33.4%	1.38 (1.00 to 1.91)	2014	
Sime 2015	11	15	1	15	6.5%	11.00 (1.62 to 74.88)	2015	
McDonald 2016	27	48	20	45	31.1%	1.27 (.84 to 1.91)	2016	
Hagel 2022	47	125	18	124	29.1%	2.59 (1.60 to 4.20)	2022	
Total (95% CI)		207		203	100.0%	1.85 (1.08 to 3.16)		
Total events	103		52					
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.20$; $\chi^2 = 12.75$, $df = 3$ ($P = .005$); $I^2 = 76\%$								
Test for overall effect: $Z = 2.24$ ($P = .03$)								

**B**

Study or subgroup	TDM-guided dosing		Standard dosing		Weight	RR		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI		
De Waele 2014	19	21	16	20	14.6%	1.13 (.87 to 1.47)	2014	
McDonald 2016	44	48	38	45	27.8%	1.09 (.93 to 1.26)	2016	
Machado 2017	43	77	29	63	9.9%	1.21 (.87 to 1.69)	2017	
Kunz Coyne 2021	78	95	79	105	29.1%	1.09 (0.94 to 1.26)	2021	
Aldaz 2021	55	77	41	77	15.2%	1.34 (1.04 to 1.73)	2021	
Hagel 2022	21	59	12	69	3.3%	2.05 (1.10 to 3.80)	2022	
Total (95% CI)		377		379	100.0%	1.17 (1.04 to 1.31)		
Total events	260		215					
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.01$; $\chi^2 = 7.53$, $df = 5$ ($P = .18$); $I^2 = 34\%$								
Test for overall effect: $Z = 2.59$ ($P = .010$)								

**C**

Study or subgroup	TDM-guided dosing		Standard dosing		Weight	RR		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI		
De Waele 2014	20	21	15	20	15.5%	1.27 (.97 to 1.66)	2014	
McDonald 2016	41	48	31	45	21.7%	1.24 (.99 to 1.56)	2016	
Aldaz 2021	66	77	62	77	55.5%	1.06 (.92 to 1.23)	2021	
Hagel 2022	27	48	23	50	7.4%	1.22 (0.83 to 1.81)	2022	
Total (95% CI)		194		192	100.0%	1.14 (1.03 to 1.27)		
Total events	154		131					
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 2.20$, $df = 3$ ($P = .53$); $I^2 = 0\%$								
Test for overall effect: $Z = 2.45$ ($P = .01$)								



Sytuacje kliniczne w których TDM jest utrudniony

Timeline

	Day 1	Day 2	> Day 3
Clinical	Norepinephrine High vascular filling Mechanical ventilation AKI +/- RRT or ECMO	Norepinephrine Stop vascular filling Mechanical ventilation AKI +/- RRT or ECMO	Norepinephrine weaning Extubation AKI +/- RRT
Microbiology	?	Bacterial identification	
MIC	?	?	+/- Available
PK alterations	Under dosage	Under – overdose	Overdosage
AM dosing	High doses	High or « normal » dose	« Depending on »



Barier*ę* i Rozwią*z*ania TDM

Najczęstsze bariery i trudności w TDM



Czas realizacji

Długie opóźnienia między pobraniem próbek a raportowaniem wyników ograniczają ich użyteczność kliniczną.

❗ Wyniki często są dostępne po podjęciu decyzji klinicznych.



Koszty

Koszty badań i pracy mogą być postrzegane jako nadmierne

❗ W wielu placówkach ograniczone do pacjentów wysokiego ryzyka



Luki we wiedzy

Niepewność co do optymalnego czasu, celów i interpretacji

❗ Złożone koncepcje PK stanowią wyzwanie dla wielu praktyków



Integracja pracy

Koordinacja pobierania próbek z harmonogramami dawkowania

❗ Szczególnie trudna logistyka w nocy/weekendach

Implementacja rozwiązań

Rozwój programu TDM

1

Integracja technologii

📄 Urządzenia do testowania w punkcie opieki

🔔 Alerty dotyczące pobierania próbek zintegrowane ze zleceniem

2

Usługi prowadzone przez farmaceutów

👤 Dedykowani specjaliści TDM

📄 Dostosowania oparte na protokole

3

Podjęcie medycyny precyzyjnej

📄 Oprogramowanie do modelowania Bayesowskiego

🕒 Bazy danych PK populacji

4

Edukacja i standaryzacja procesów

📄 Szkolenia multidyscyplinarne

📄 Zestaw zamówień standaryzowanych

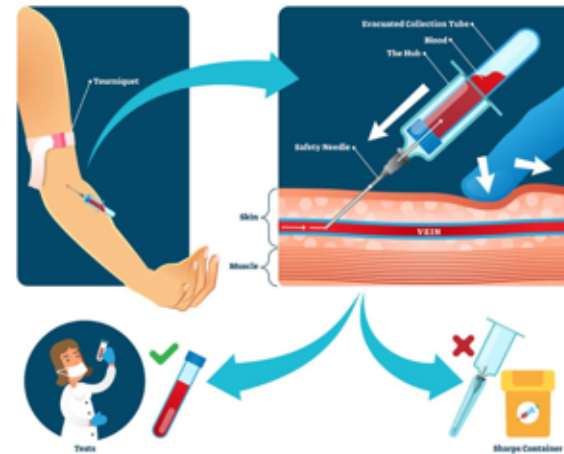
Praktyczne aspekty pobierania próbek

✓ Lista kontrolna poprawnego pobierania

- 🕒 **Dokładnie zaplanuj czas**
Ściśle przestrzegaj wyznaczonego okna czasowego
- 🔧 **Odpowiednie fiolki**
Stosuj fiolki dedykowane do TDM (konsultuj z laboratorium)
- 📍 **Prawidłowe znakowanie**
Zaznacz dokładny czas pobrania i czas ostatniej dawki
- 🌡️ **Warunki przechowywania**
Niektóre próbki wymagają chłodzenia – sprawdź protokół
- 🚚 **Szybki transport**
Dostarcz do laboratorium w ciągu $\leq 2h$ od pobrania
- 📄 **Dokładna dokumentacja**
Zapisz wszystkie istotne informacje kliniczne w zleceniu

⚠️ Najczęstsze błędy

- 1 Pobieranie z niewłaściwego dostępu**
Nigdy nie pobieraj z tego samego dostępu, którym podawany jest lek
- 2 Błędny czas pobrania**
Poza wyznaczonym oknem czasowym wyniki mogą być niewiarygodne
- 3 Brak kluczowych informacji**
Niepodanie dawki, czasu podania, funkcji nerek itp.



Wankomycyna PK/PD - AUC/MIC 400-600

Biorąc pod uwagę wąski zakres AUC wankomycyny dla działania terapeutycznego i minimalne związane z tym ryzyko ostrego uszkodzenia nerek (AKI), najdokładniejszym i optymalnym sposobem jest monitorowanie w oparciu o AUC (A-II).

Można to zrobić to na dwa sposoby:

Zebrać 2 stężenia (uzyskane w stanie stacjonarym, po 4 dawce)

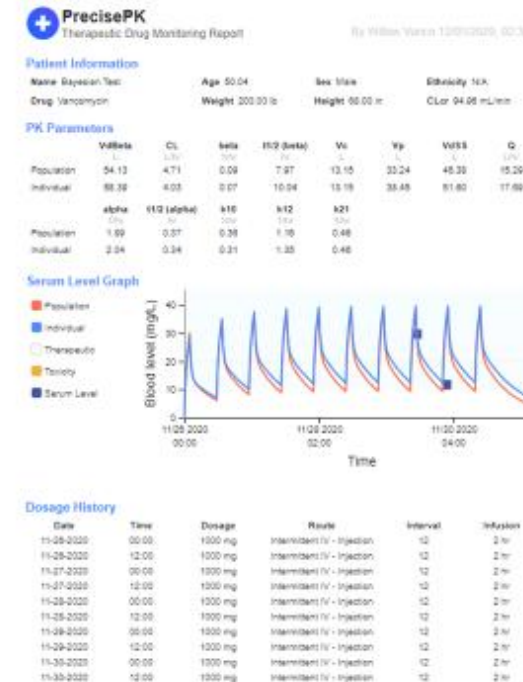
A) szczytowego stężenia po dystrybucji w ciągu 1 do 2 godzin po infuzji

B) najniższego przed podaniem

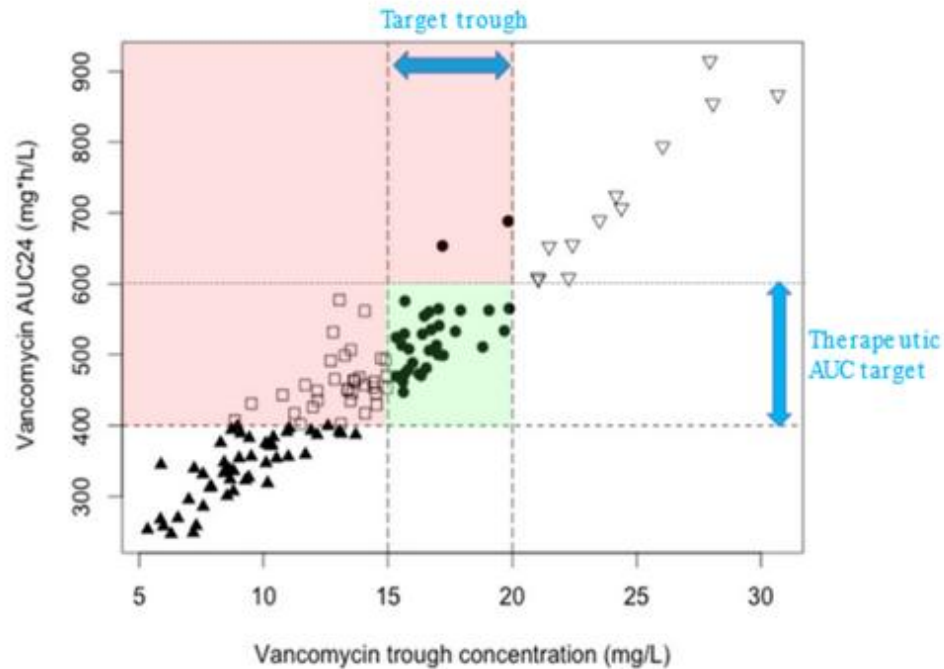
C) wykorzystanie równań farmakokinetycznych z zastosowaniem modelu I-kompartmentowego (PK) do oszacowania AUC (A-II).

Monitorowanie AUC polega na wykorzystaniu programów Bayesowskich z wbudowanym modelem farmakokinetycznym opartym na danych dotyczących wankomycyny w dużej ilości próbek.

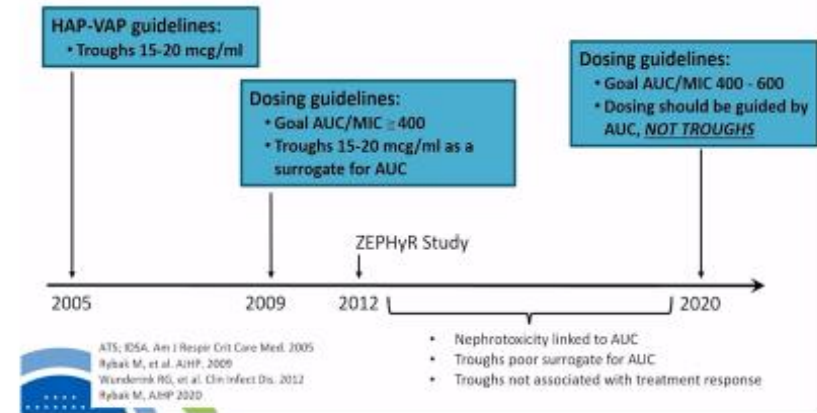
Samo stężenie minimalne może być wystarczające do oszacowania AUC z podejściem Bayesowskim



Cmax i Cmin konieczne, samo Cmin bez oprogramowania jest niewystarczające



Vancomycin: A tale of three guidelines

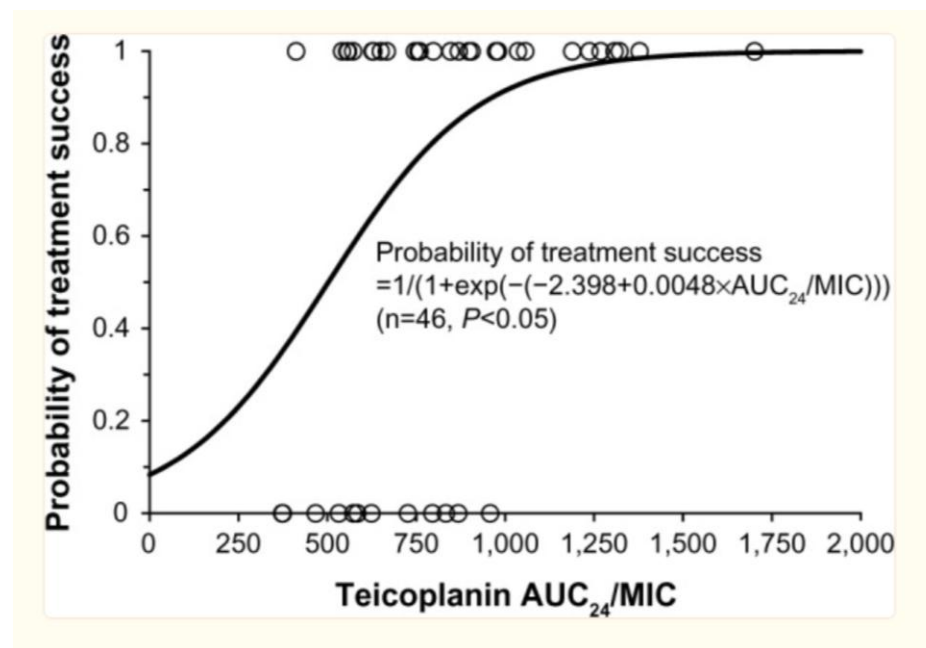


Czy potrzeba wykonywać TDM dla teikoplaniny?

1. Poprawa skuteczności klinicznej leczenia teikoplaniną.
2. Zapobieganie niepożądanym skutkom u pacjentów otrzymujących większe dawki nasycające teikoplaniny. (1200mg i więcej)
3. Słaba prognoza stężenia w surowicy teikoplaniny, TDM należy zaplanować u pacjentów z ciężkimi zakażeniami.
4. Ostra lub przewlekła dysfunkcja nerek.
5. Otyłość lub niska masa ciała.
6. Infekcje oparzeniowe lub hipoalbuminemia.
7. Pediatria.
8. Ocena konieczności dostosowania dawki (III-A) lub kiedy pacjent słabo reaguje na leczenie.

Jakie jest docelowe AUC/MIC dla teikoplaniny?

$AUC_{24}/MIC \geq 750-900$



Dawka (mg) = docelowe AUC_{24} \times [0.00498 \times klirens kreatyniny (mL/min) + 0.00426 \times masa ciała (kg)]

Gentamycyna, Tobramycyna

Czas osiągnięcia stanu stacjonarnego (steady state) zwykle po kilku dawkach (w zależności od funkcji nerek); – ~10–15 godzin przy normalnej czynności nerek. W wielu przewodnikach (np. NHSGGC) przyjęto, że „czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego” to około 1 dzień (lub dłużej, jeśli występują zaburzenia nerkowe).

Kiedy pobierać

C_{min} tuż przed kolejną dawką 30 minut target trough < 1 mg/L.

C_{max} 30 minut po zakończeniu wlewu target 8-10 mg/L

Interpretacja wyników

Celem jest uzyskanie efektywnego stężenia, minimalizującego ryzyko toksyczności (nefrotoksyczność, ototoksyczność).

Typowe cele (przykładowo w konwencjonalnym schemacie): peak ~ 8–10 mg/L

Trough: dążyć, by np. <1 mg/L (lub inny cel wg lokalnej polityki)

W praktyce klinicznej często pojawia się błędne pobieranie próbek — np. nieco za wcześnie lub za późno, co zniekształca interpretację. W jednej obserwacji klinicznej stwierdzono, że wiele pomiarów „trough” było pobieranych więcej niż 1 godzina przed dawką

Daptomycyna

Kinetyka liniowa do 12mg/kg m.c przez 6 dni

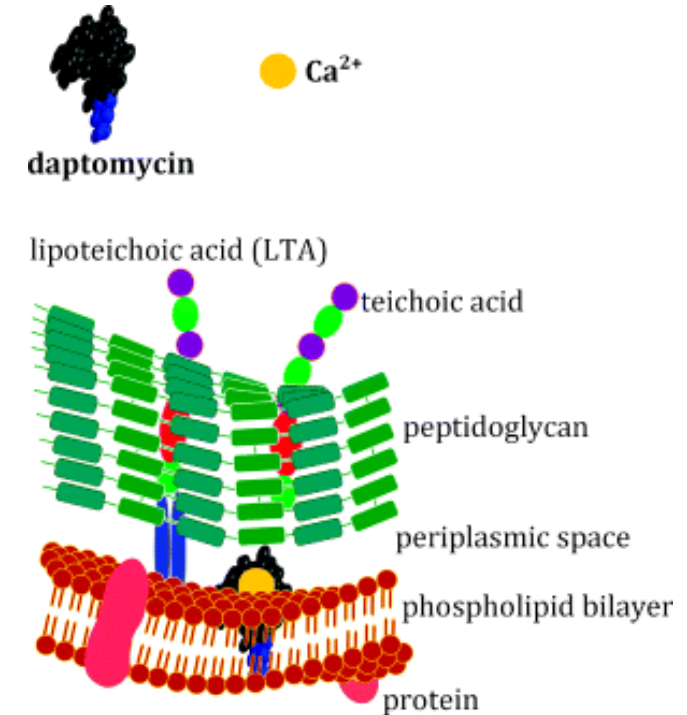
Efekt poantybiotyczny (od 4,8 do 10,8 godzin).

Współczynnik pola pod krzywą/minimalnego stężenia hamującego (AUC/MIC) jest najlepszym wskaźnikiem farmakokinetycznym/farmakodynamicznym do przewidywania skuteczności.

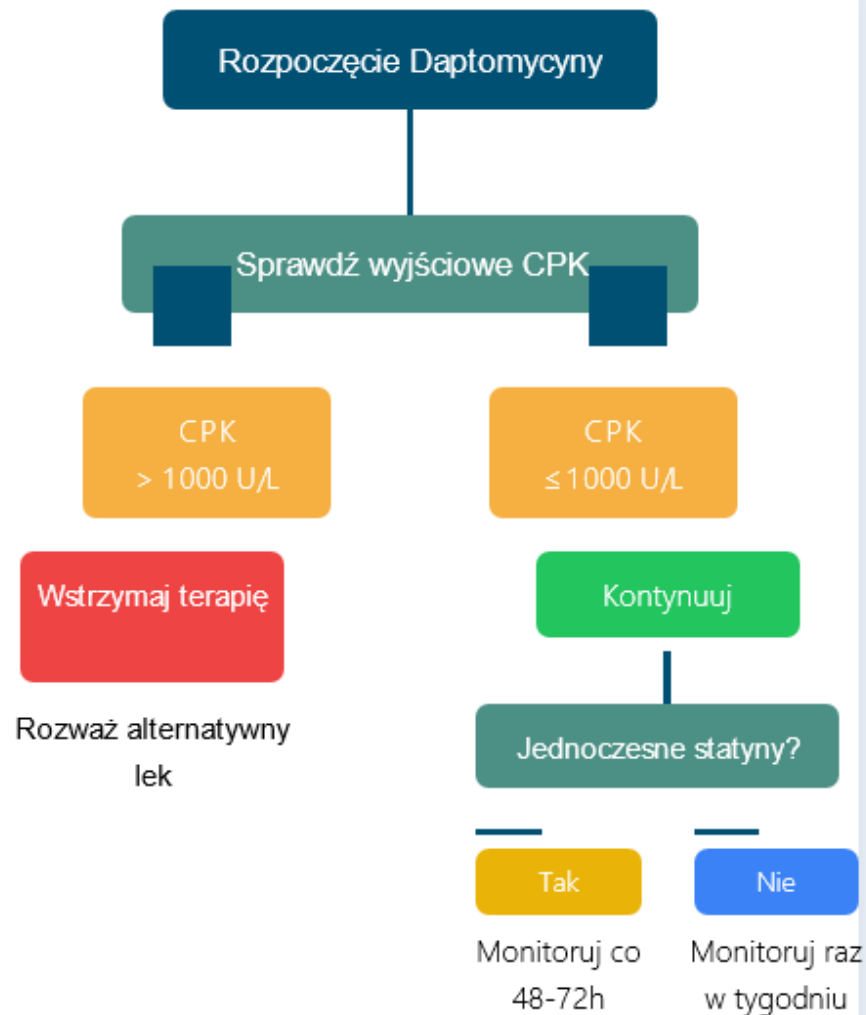
W przypadku zakażenia *S. aureus* MRSA całkowite AUC/MIC leku >666 wiązało się z niższą śmiertelnością,

Stężenia minimalne <3,2 mg/l (w stanie stacjonarnym) wiązały się ze słabymi wynikami klinicznymi.

W przypadku zakażenia enterokokami krwiobiegu symulacja Monte Carlo pokazuje, że nawet przy dawkach daptomycyny 12 mg/kg/dobę, osiągnięcie >90% stężenia docelowego jest możliwe jedynie w przypadku izolatów o MIC ≤2 mg/l



Parametr	Kiedy pobrać?	Po co?	Liczba próbek
C _{min} (trough)	tuż przed dawką (≤30 min)	bezpieczeństwo, kumulacja	1
C _{max} (peak)	0,5 h po zakończeniu infuzji	skuteczność, AUC	1
Dzień terapii	3.–5. doba	steady state	—



↔ Monitorowanie CPK dla Lipopeptydów

3x

Wyższe ryzyko miopatii przy jednoczesnym stosowaniu statyn

2-3%

Częstość podwyższenia CPK przy daptomycynie

Kliniczne Objawy Miopatii:

- Ból mięśni, osłabienie lub tkliwość
- Szczególnie w mięśniach proksymalnych
- Mogą utrzymywać się po odstawieniu leku

👉 Kiedy Przerwać Daptomycynę

⚠️ Pacjent objawowy z CPK > 1000 U/L

⚠️ Pacjent bezobjawowy z CPK > 2000 U/L

⚠️ Każdy pacjent z **utrzymującymi się objawami** niezależnie od poziomu CPK

📌 W przeciwieństwie do glikopeptydów, rutynowe monitorowanie stężeń w osoczu **nie jest zalecane** dla daptomycyny w praktyce klinicznej

Oksazolidynony – Linezolid

Zmienność PK u pacjentów krytycznych

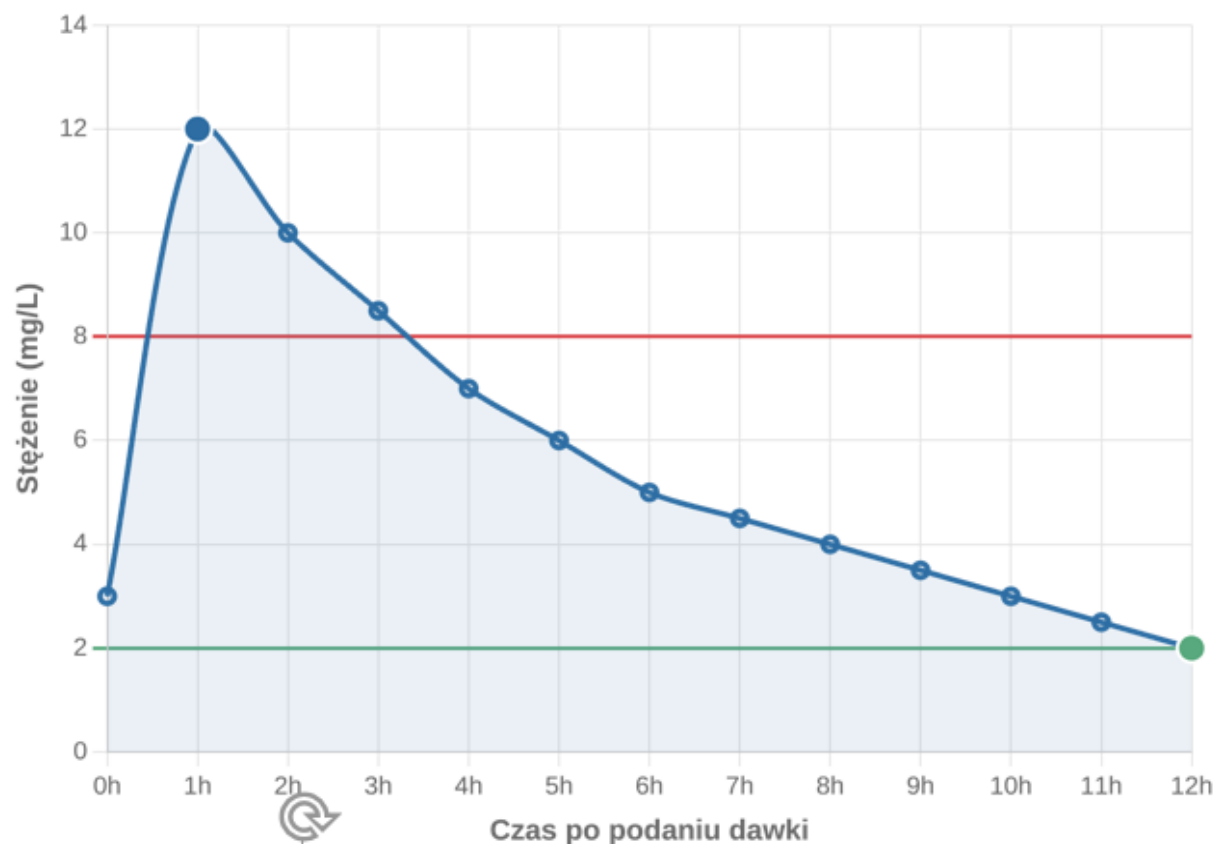
- ! Duża zmienność parametrów PK u pacjentów w ciężkim stanie
- 🔧 Zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej przy przedłużonym stosowaniu
- 📈 Cel terapeutyczny:

C_{trough} 2–8 mg/L

$AUC \geq 160-200 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ dla $MIC_{90} = 2 \mu\text{g}/\text{ml}$

$AUC / MIC \geq 80-100 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ dla $MIC_{90} = 1 \mu\text{g}/\text{ml}$

Punkty pobierania próbek linezolidu



Peak: 1h po zakończeniu infuzji
Często jest pomijany

Trough: tuż przed podaniem kolejnej dawki

Kolistyna (Polimyksyna E)

Specyfika monitorowania proleku



🕒 Punkty pobierania próbek

- 1 Pierwsza próbka: 48h po rozpoczęciu terapii
- 2 Kolejne próbki: co 72h lub po zmianie dawki
- 3 Trough: 0–30 min przed dawką w fazie stacjonarnej

🎯 Cel terapeutyczny

C_{ss} 2–4 mg/L

Stężenie w stanie równowagi (steady-state) mierzone jako stężenie minimalne przed podaniem dawki

⚠️ Uwaga na nefrotoksyczność!

Ryzyko nefrotoksyczności wzrasta znacząco przy stężeniach > 4 mg/L i terapii > 7 dni. Konieczne regularne monitorowanie funkcji nerek.

β-laktamy

Wartości współczynnika farmakokinetyczno farmakodynamicznego

Antybiotyk	PK/PD Target	Wskazanie do TDM
 Meropenem	 FT > MIC Dla krytycznie chorych	<ul style="list-style-type: none">✓ Wstrząs w <u>hemofiltracji ciągłej</u>✓ <u>Wielolekooprne patogeny</u> XDR PDR✓ Zakażenia OUN (target 100% FT > 4× MIC)
 <u>Ceftazydym</u>	 FT > MIC Dla krytycznie chorych	<ul style="list-style-type: none">✓ Ryzyko neurotoksyczności gdy <u>C_{ss} > 20 mcg/ml</u>✓ Zmieniony <u>klirens</u> (> 130 mL/min)✓ Pacjenci z <u>mukowisydozą</u>
 Piperacillin/ <u>tazobaktam</u>	 FT > 4× MIC Dla optymalnego efektu	<ul style="list-style-type: none">✓ Krytycznie chorzy pacjenci na IT✓ Oparzenia > 20% całkowitej powierzchni ciała✓ Protokoły wlewu ciągłego

Terapia skojarzona beta-laktamami jest coraz częściej stosowana w oddziałach intensywnej terapii, gdzie zmienność farmakokinetyczna jest największa, a konsekwencje niedodawkowania poważne.

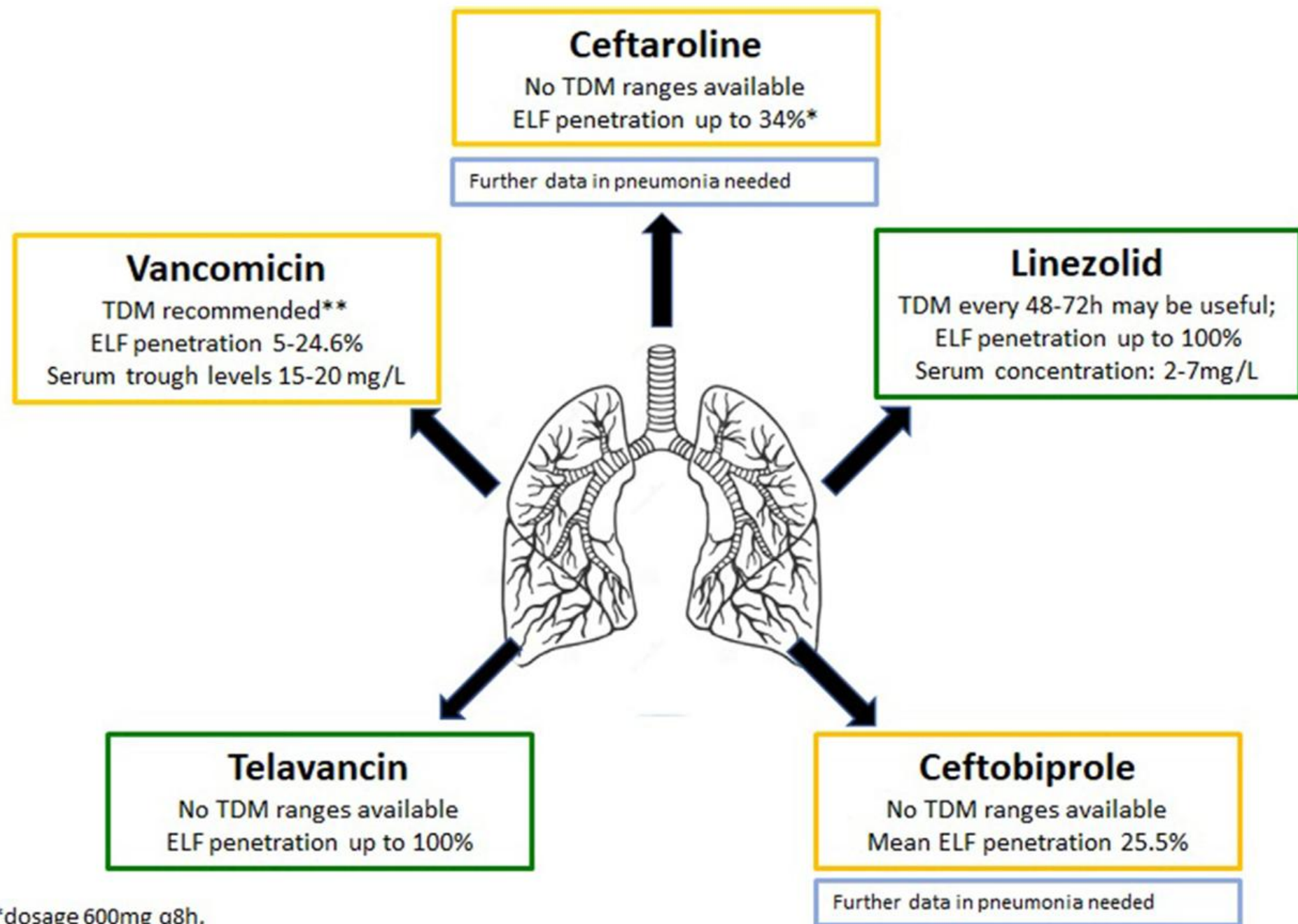
Charakterystyka badań kontrolnych z randomizacją dla B-laktamów PK/PD

Badanie	Populacja/Beta-laktam	Grupa	Cel PK/PD	Mikrobiologia	TDM/Próbkowanie	Wyniki
De Waele i wsp., 2014 [35]	<p>-n = 41 Pacjent z sepsą i prawidłową funkcją nerek ¹ (GFR > 80 ml/min) Wynik APACHE II 18 (13–24) Dzień 1 Wynik SOFA 5 (2–6) -Meropenem (LD 1 g, a następnie 1 g/8 godz.) Piperacylina/tazobaktam (LD 4 g, a następnie 4 g/6 godz.) Przedłużona perfuzja</p>	<p>- Interwencja: dawkowanie według TDM Protokół dostosowania dawki - Kontrola: dawkowanie konwencjonalne</p>	<p>-100% f T_{MIC}>4 W ciągu pierwszych 72 godzin</p> <p>-MIC: ECOFF dziki typ Pseudomonas aeruginosa (16 mg/l PIP/TAZ i 2 mg/l MEM)</p>	<p>-Udokumentowane zakażenie: 66%</p> <p>-n = 6 dla <i>P. aeruginosa</i> Mediana MIC 2 (1,5–8) mg/l dla PTZ MIC 0,125 (0,125–0,690) mg/l dla MEM</p>	<p>-Codzienne TDM w obu grupach, ale grupa kontrolna nie знаła wyników -Metoda analityczna beta-laktamów dobrze opisana -Całkowite stężenie dawkowanego antybiotyku Grupa interwencyjna: konieczność optymalizacji dawki n = 16 (76%)</p>	<p>-TDM umożliwiło wysoką medianę 100% fT_{MIC}>4 w dniu 3.</p> <p>-28-dniowa śmiertelność: Kontrola n = 5 (25%) Interwencja n = 3 (14%)</p>
Sime i wsp., 2015 [33]	<p>-n = 32 Nowotwory hematologiczne Gorączka neutropeniczna Prawidłowa czynność nerek ² (klirens kreatyniny > 75 ml/min/1,73 m²) Różne rodzaje terapii podwójnej (głównie gentamycyna) -Piperacylina/tazobaktam 4,5 g/8 godz. Wlew przerywany</p>	<p>- Interwencja: codzienne TDM i protokół dostosowywania dawki - Kontrola: codzienne TDM, ale bez dostosowywania dawki</p>	<p>-100% f T > MIC W ciągu pierwszych 72 godzin</p> <p>-MIC: rzeczywiste lub ECOFF dzikiego typu Pseudomonas aeruginosa (16 mg/l) i Enterobacteriales w hodowli negatywnej</p>	<p>- Udokumentowane zakażenie: 41%</p> <p>- Głównie enterobacterales, brak <i>P. aeruginosa</i>. Nie zgłoszono wartości MIC</p>	<p>- 2 próbki krwi dziennie lub po każdej zmianie dawki: 50% odstępu między dawkami i 15 minut przed kolejną dawką - Brak szczegółów metody analitycznej - Całkowite stężenie dawki antybiotyku i szacowane stężenie wolne na podstawie 30% wiązania z białkiem</p>	<p>- Poprawa wskaźnika osiągnięcia celu PK/PD w grupie interwencyjnej w przypadku drugiego i trzeciego TDM</p> <p>- Brak różnicy w czasie do powrotu neutrofilii lub ustąpienia gorączki</p>
Fournier i wsp., 2018 [34]	<p>-n = 38 pacjentów z oparzeniami 73 epizody infekcji, głównie zapalenie płuc 61% właściwego początkowego leczenia antybiotykami (wśród 38% nieodpowiednie, większość z niedodawkowaniem) - Różne beta-laktamy Podawanie przerywane, a następnie przedłużona perfuzja</p>	<p>- Interwencja: codzienne TDM w czasie rzeczywistym i protokół adaptacji online - Kontrola: standardowa opieka, brak dostępu do wyników TDM</p>	<p>-C_{min} > MIC rzeczywiste lub ECOFF z lokalnej ekologii</p>	<p>- Udokumentowane zakażenie: 85%</p> <p>- Głównie <i>P. aeruginosa</i> i <i>S. aureus</i></p>	<p>-244 pomiary TDM -Dobrze opisana metoda analityczna beta-laktamu. -Całkowite stężenie podanego antybiotyku i szacowana wolna frakcja w oparciu o opublikowane dane</p>	<p>- Poziom docelowy C_{min} był wyższy w grupie interwencyjnej (74%) w porównaniu z 56,5% w grupie kontrolnej (P = 0,018)</p> <p>- Brak różnicy w wynikach zakażeń</p>
Hagel i wsp., 2022 [38]	<p>-n = 242 Ogólna populacja oddziału intensywnej terapii Wynik APACHE II 23,2 ± 6,7 Wynik SOFA w 1. dniu 12,1 ± 2,8 -Piperacylina/tazobaktam (LD 4,5 g, a następnie ciągły wlew 13,5 g)</p>	<p>- Interwencja: codzienne TDM w czasie rzeczywistym, brak algorytmu dostosowywania dawki - Kontrola: standardowa opieka, brak dostępu do wyników TDM, codzienne dostosowywanie dawki w zależności od czynności nerek ocenianej na podstawie ¹ GFR</p>	<p>-100% f T_{MIC} > 4</p> <p>-MIC rzeczywiste lub ECOFF dzikiego typu Pseudomonas aeruginosa (16 mg/l) w terapii empirycznej</p>	<p>- Udokumentowane zakażenie: 65%</p> <p>- Głównie <i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i> i <i>S. aureus</i> - Rzeczywiste MIC ≤ 4 mg/l (80%)</p>	<p>-1179 Pomiarów TDM wykonano głównie w dniu 1. -Pomiary całkowitego stężenia piperacyliny na miejscu</p>	<p>-Brak istotnego korzystnego wpływu TDM w odniesieniu do średniego całkowitego wyniku SOFA po 10 dniach</p> <p>-Mniejsza śmiertelność w grupie TDM wynosząca 4,2% bez istotności statystycznej</p> <p>-Większe osiągnięcie celu PK/PD w grupie TDM</p>

Fluorochinolony

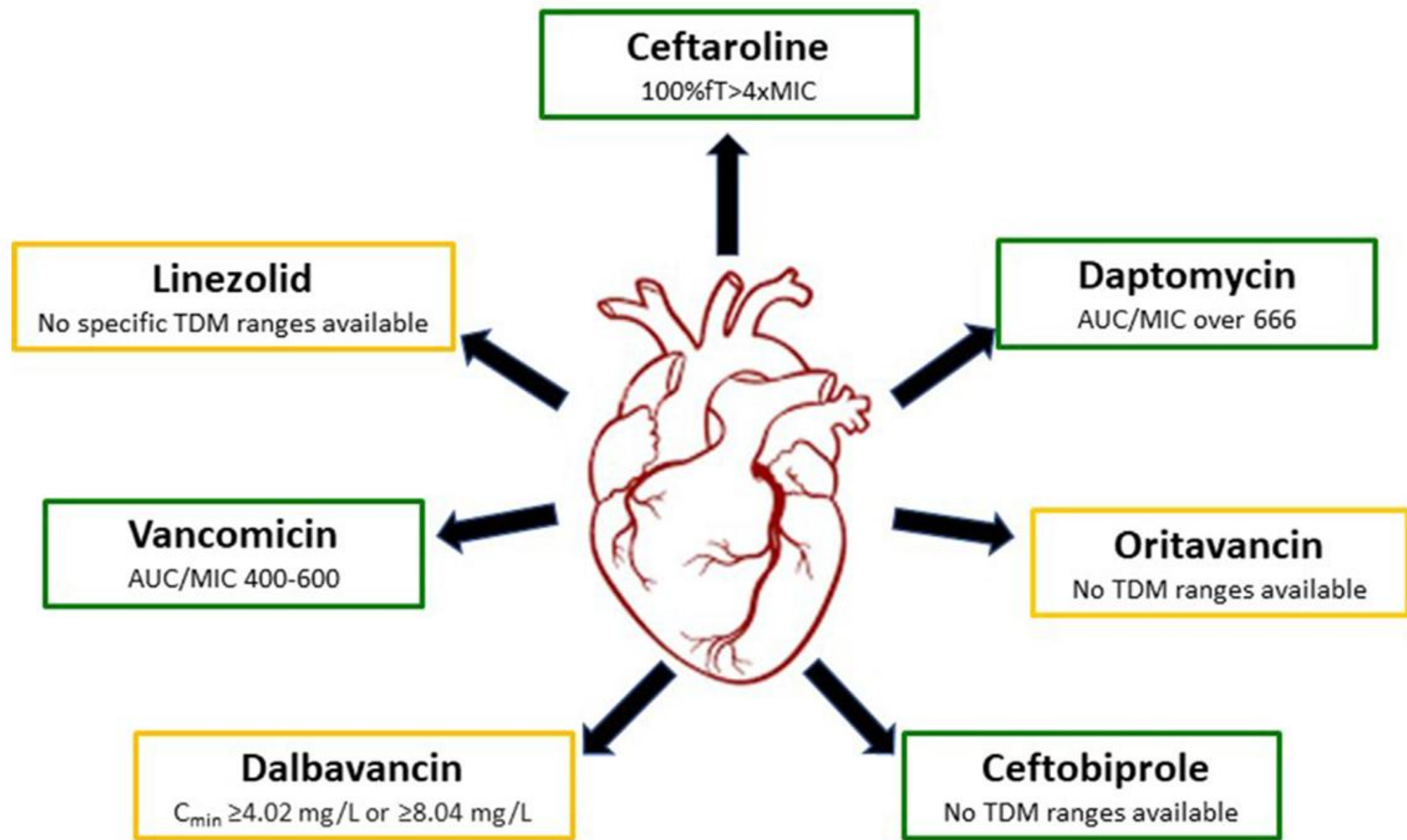
Wartości współczynnika farmakokinetyczno farmakodynamicznego

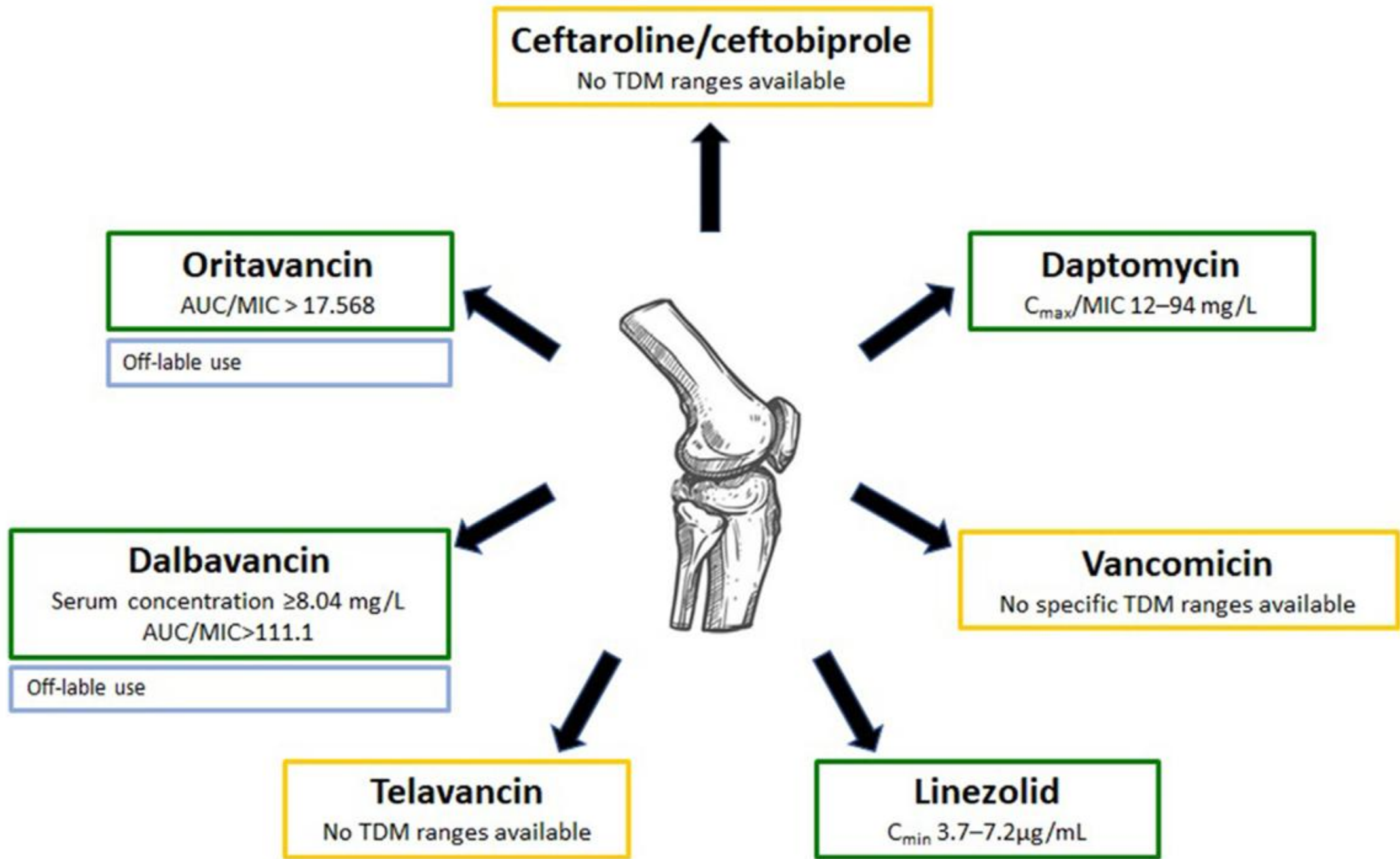
Antybiotyk	PK/PD Target	Wskazanie do TDM
 <u>Lewofloksacyna</u>	100% fAUC/MIC Dla <u>E.coli</u>	<ul style="list-style-type: none">✓ Ciężkie zapalenie płuc
 <u>Lewofloksacyna</u>	≥30-40 AUC/MIC Dla <u>S. pneumoniae</u>	<ul style="list-style-type: none">✓ Ciężkie zapalenie płuc✓ <u>Otyłość</u> (BMI > 35)✓ Stosowane inne leki <u>nefrotoksyczne</u>
 <u>Ciprofloksacyna</u>	≥125 AUC/MIC Dla pałeczek <u>Gramm</u> ujemnych	<ul style="list-style-type: none">✓ Zakażenie Pałeczkami <u>Gramm</u> ujemnymi✓ Zakażenia <u>Pseudomonas aeruginosa</u>✓ Dawkowanie zapobiegające oporności



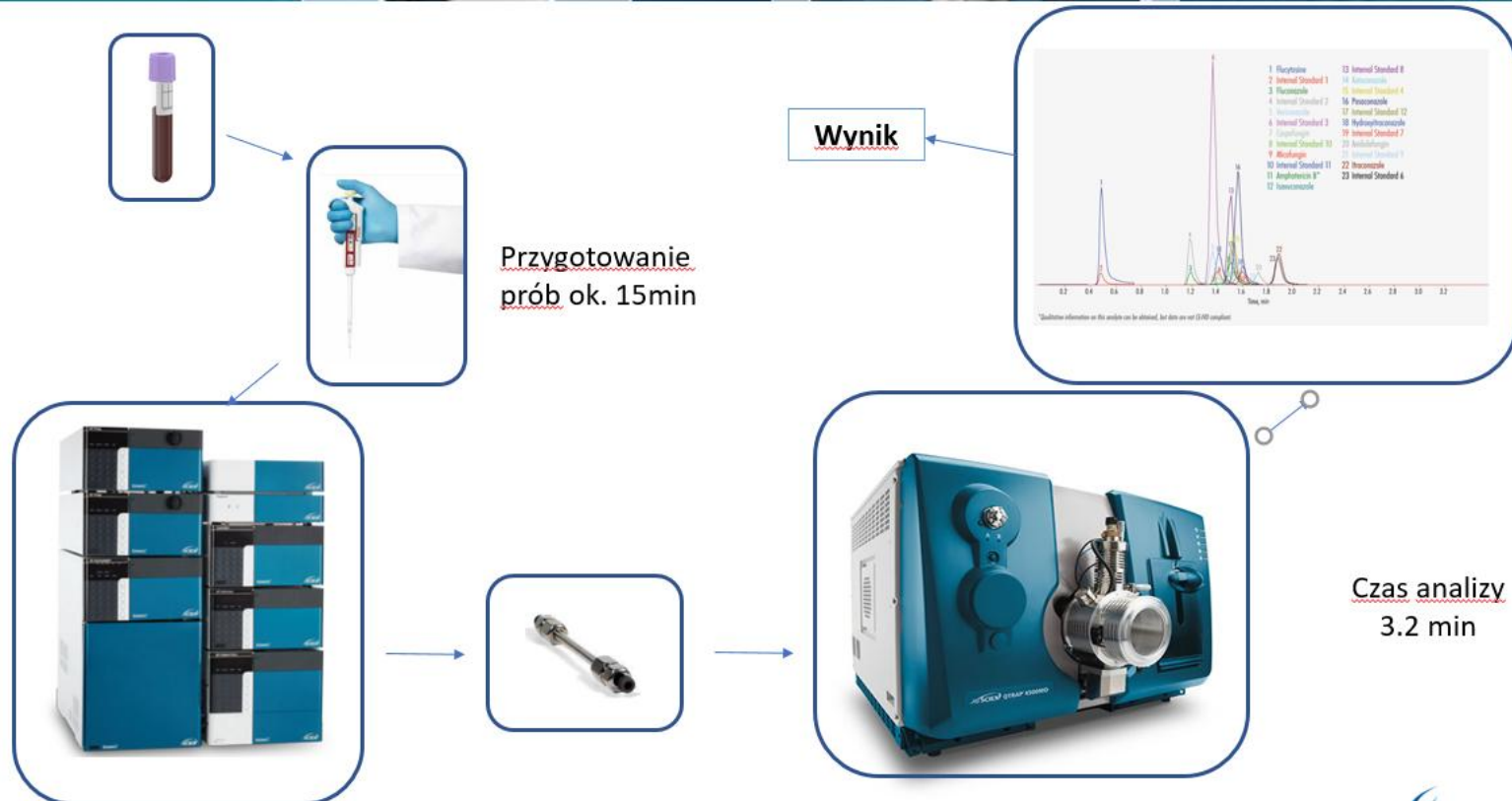
*dosage 600mg q8h,

**daily in critically ill, otherwise weekly





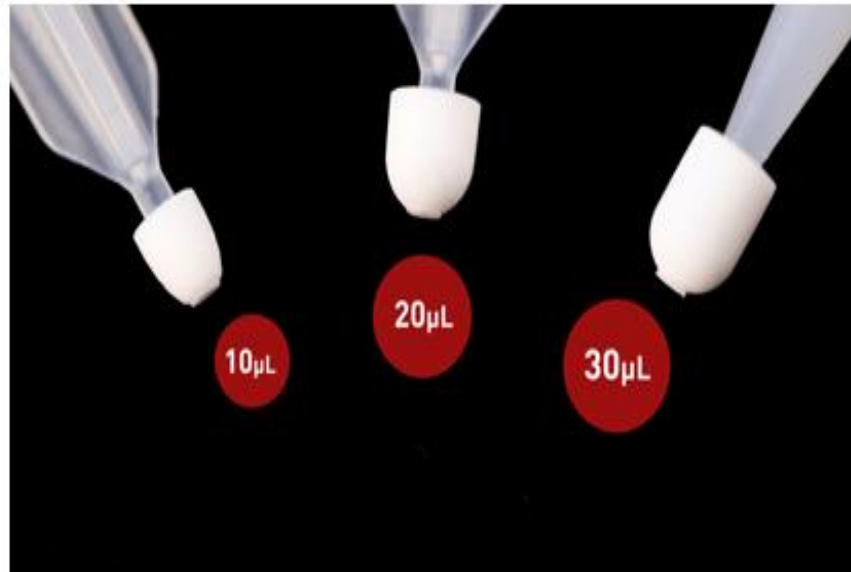




	<u>limity oznaczalności</u>	<u>liniowość do</u>
<u>Anidulafungina</u>	0.270 mg/l	20 mg/l
<u>Kaspofungina</u>	0.153 mg/l	27.6 mg/l
<u>Flukonazol</u>	0.039 mg/l	37.5 mg/l
<u>Flucytozyna</u>	1.61 mg/l	250 mg/l
<u>Izawukonazol</u>	0.22 mg/l	44 mg/l
<u>Hydroksyitrakonazol</u>	0.06 mg/l	5.26 mg/l
<u>Itrakonazol</u>	0.017 mg/l	4 mg/l
<u>Ketokonazol</u>	0.039 mg/l	25 mg/l
<u>Mikafungina</u>	1.33 mg/l	130 mg/l
<u>Posakonazol</u>	0.07 mg/l	10 mg/l
<u>Worykonazol</u>	0.065 mg/l	16 mg/l
<u>Amfoterycyna B</u>	0.05 mg/l	12 mg/l

Lek	Główny parametr PK/PD	Docelowy AUC/MIC (orientacyjny)	Kliniczne cele Cmin (jeśli stosowane)
Flukonazol	AUC/MIC	25–100	rzadko stosowane
Worykonazol	AUC/MIC	25–100	1–2 mg/L (terapia), toksyczność >5–6
Pozakonazol	AUC/MIC	200–300	≥ 1.0 mg/L (leczenie), ≥0.7 (profilaktyka)
Itrakonazol	AUC/MIC	10–20	≥ 1 mg/L (aktywny metabolit wliczony)
Isawukonazol	AUC/MIC	50–100	2–4 mg/L (jeśli TDM wykonuje się)

Zestawy do pobierania krwi włośniczkowej



Personalizowana zmiana dawki leku



Pobranie próby przez pacjenta



Dostarczenie
prób przez
kuriera



Analiza LC-MS/MS



Analiza wyniku
przez zespół
terapeutyczny





Dziękuję za uwagę

Łukasz Hońdo