

Mối liên quan giữa nồng độ đáy vancomycin và kết quả điều trị viêm màng não phế cầu ở trẻ em

Association of trough concentrations of vancomycin with outcomes in pediatric patients with *Pneumococcal meningitis*

Đào Hữu Nam, Nguyễn Thị Hồng Hà,
Nguyễn Phương Hạnh, Phạm Thu Hà,
Trần Nhật Minh, Đặng Phương Thúy

Bệnh viện Nhi Trung ương

Tóm tắt

Vancomycin là kháng sinh đóng vai trò quan trọng trong điều trị viêm màng não phế cầu ở trẻ em. Tuy nhiên, việc nhanh chóng đạt đích nồng độ đáy của thuốc từ 10-15mg/L ngay từ những ngày đầu điều trị có thực sự mang lại kết quả điều trị tốt hơn hay không còn chưa rõ ràng. *Mục tiêu:* Nhận xét mối tương quan giữa nồng độ đáy vancomycin và kết quả điều trị viêm màng não do phế cầu tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu hồi cứu, mô tả trên 37 bệnh nhi viêm màng não phế cầu, được theo dõi nồng độ vancomycin tại Trung tâm Bệnh Nhiệt đới, Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 7/2020 đến tháng 7/2022. *Kết quả:* Nhóm đạt đích nồng độ đáy ngay lần đầu định lượng có tỷ lệ thất bại điều trị với vancomycin, tỷ lệ tử vong/di chứng thấp hơn các nhóm không đạt đích. *Kết luận:* Việc sớm đạt đích nồng độ đáy giúp cải thiện kết quả điều trị bằng vancomycin ở trẻ viêm màng não phế cầu.

Từ khóa: Vancomycin, nồng độ đáy, viêm màng não phế cầu.

Summary

Vancomycin is an antibiotic that plays an important role in the treatment of *Pneumococcal meningitis* in children. However, it remains still unclear whether rapidly reaching the target trough concentration of 10-15mg/L is beneficial in yielding better clinical outcomes. *Objective:* To evaluate the correlation between vancomycin trough concentrations and the results of treatment pneumococcal meningitis at the National Children's Hospital. *Subject and method:* Retrospective, cross-sectional study on 37 cases of *Pneumococcal meningitis*, whose were monitored the vancomycin serum level at the Center for Tropical Diseases, National Children's Hospital since July 2020 to July 2022. *Result:* The group that reached target trough levels at the first measurement had a shorter fever duration, a lower treatment failure rate with vancomycin, and a lower mortality/ sequelae rate than the other group. But the difference between the two groups was only statistically significant when comparing vancomycin treatment failure rates. *Conclusion:* Early reaching the target trough concentration improves the outcome of vancomycin treatment in children with *Pneumococcal meningitis*.

Keywords: Vancomycin, trough concentration, *Pneumococcal meningitis*.

Ngày nhận bài: 30/8/2023, ngày chấp nhận đăng: 20/9/2023

Người phản hồi: Đặng Phương Thúy, Email: dangphuongthuyhmu@gmail.com - Bệnh viện Nhi Trung ương

1. Đặt vấn đề

Phế cầu là một trong những căn nguyên hàng đầu gây viêm màng não nhiễm khuẩn ở trẻ em. Trong những thập kỷ qua, tỷ lệ phế cầu kháng cephalosporin thế hệ ba ngày càng gia tăng. Do đó, vancomycin trở thành kháng sinh quan trọng trong điều trị các bệnh lý do phế cầu gây nên. Tuy nhiên, thuốc lại có khoảng điều trị hẹp, sự biến thiên lớn về dược động học giữa cá thể. Do vậy, việc theo dõi nồng độ vancomycin trong trị liệu được khuyến cáo rộng rãi nhằm nâng cao việc sử dụng thuốc hiệu quả, hợp lý, hạn chế tác dụng phụ. Trong đó, $AUC/MIC \geq 400$ được coi là mục tiêu cần để đạt được hiệu quả điều trị bằng vancomycin trên lâm sàng [1]. Tuy nhiên, với điều kiện hạn chế không thể tính được AUC/MIC , việc giám sát nồng độ đáy được đánh giá là một phương pháp đơn giản có thể được sử dụng thay thế. Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, quy trình theo dõi nồng độ vancomycin bắt đầu được triển khai từ tháng 7/2020 [2]. Căn cứ trên các khuyến cáo về ngưỡng nồng độ đáy của Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ năm 2020, đích nồng độ đáy với bệnh nhi nhiễm khuẩn nặng trong quy trình được xác định là 10-15mg/L [2]. Tuy nhiên, những đề xuất về nồng độ đáy này chủ yếu dựa trên dữ liệu từ bệnh nhân người lớn. Những nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa hiệu quả lâm sàng và nồng độ đáy của vancomycin ở trẻ em, đặc biệt cho từng quần thể bệnh đặc thù như viêm màng não phế cầu còn rất hạn chế. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Nhận xét mối tương quan giữa nồng độ đáy vancomycin và kết quả điều trị viêm màng não do phế cầu tại Bệnh viện Nhi Trung ương*. Từ đó cung cấp những bằng chứng khoa học góp phần cải thiện việc sử dụng thuốc hợp lý.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu tiến hành trên các bệnh nhi từ 1 tháng đến 16 tuổi điều trị tại Trung tâm Bệnh nhiệt đới - Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 7/2020 đến tháng 7/2022. Với tiêu chuẩn lựa chọn:

Chẩn đoán xác định viêm màng não mủ và có kết quả nuôi cấy máu hoặc dịch não tủy hoặc PCR dịch não tủy phế cầu dương tính.

Sử dụng vancomycin trên 48 giờ và được theo dõi nồng độ đáy vancomycin trong quá trình sử dụng.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh án không tiếp cận được trong thời gian thực hiện nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả. Các dữ liệu về sử dụng và theo dõi nồng độ thuốc trong máu được đối chiếu với thông tin "Quy trình kỹ thuật theo dõi nồng độ vancomycin trong máu" của bệnh viện [2]. Quy trình này được xây dựng dựa trên nguyên tắc giám sát nồng độ đáy vancomycin. Trong đó, nồng độ đáy lần đầu định lượng là nồng độ thuốc đo vào thời điểm 30 phút trước khi tiêm liều thứ 4 ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, trước liều thứ 2 ở bệnh nhân suy thận. Các biến số nghiên cứu bao gồm:

Đặc điểm chung của bệnh nhân: Tuổi, giới, đặc điểm vi khuẩn, chế độ liều vancomycin, nồng độ đáy đo được trong lần định lượng đầu tiên.

Kết quả điều trị (đánh giá tại thời điểm ra viện).

Khỏi hoàn toàn: Bệnh nhân hết các triệu chứng lâm sàng, tình trạng ổn định.

Di chứng: Trường hợp được ghi nhận trong bệnh án là di chứng như chậm phát triển tâm thần vận động hoặc não úng thủy...

Tử vong: Trường hợp tử vong tại viện hoặc nặng xin về.

Thất bại điều trị với vancomycin và chuyển kháng sinh khác (như linezolid,...).

Lý do dừng thuốc: Gặp các biến cố có hại do thuốc hoặc diễn biến lâm sàng không tiến triển.

Tỷ lệ gặp biến cố trên thận do vancomycin, thời gian khởi phát độc tính sau khi dùng vancomycin (ngày), phân loại mức độ cụ thể theo phân loại RIFLE.

R - Nguy cơ: Tăng nồng độ creatinin trên 1,5 lần hoặc GFR giảm > 25%.

I - Tổn thương: Tăng nồng độ creatinin trên 2 lần hoặc GFR giảm $\geq 50\%$.

F - Suy: Tăng nồng độ creatinin trên 3 lần hoặc GFR giảm $\geq 75\%$.

Nhận xét mối tương quan giữa nồng độ đáy vancomycin với kết quả điều trị:

Để tìm hiểu mối tương quan giữa nồng độ đáy vancomycin và kết quả điều trị viêm màng não phế cầu ở trẻ em, chúng tôi so sánh một số chỉ tiêu giữa ba nhóm: Đạt đích nồng độ ngay lần đầu định lượng đáy (10-15mg/L), thấp hơn đích (< 10mg/L) và cao hơn đích (> 15mg/L) bao gồm: Thời gian sốt, tỷ lệ thất bại điều trị với vancomycin, tỷ lệ tử vong/di chứng.

2.3. Thu thập, xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và làm sạch trên Microsoft Excel. Xử lý và trình bày kết quả bằng SPSS Statistic 22.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được thông qua Hội đồng khoa học của Bệnh viện Nhi Trung ương (số 1427 ngày 25 tháng 8 năm 2021). Nghiên cứu chỉ nhằm phục vụ nâng cao hiệu quả khám chữa bệnh cho bệnh nhân.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu thu thập số liệu trên 37 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ với các đặc điểm chính được trình bày trong Bảng 1.

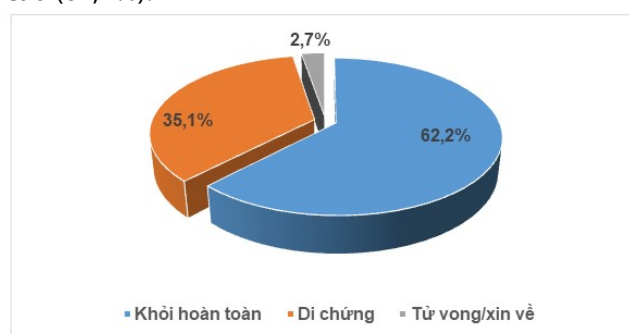
Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Kết quả (n = 37)
Tuổi (tháng), trung vị (tứ phân vị)		17 (6-39)
Giới (nam), n(%)		21 (56,8)
Số BN có kết quả nuôi cấy phế cầu dương tính, n (%)		14 (37,8)
Nhạy cảm với ceftriaxone, n (%)		6 (42,9)
Nhạy cảm với vancomycin, n (%)		14 (100)
Liều ban đầu (mg/kg/ngày), trung vị (tứ phân vị)		60
Phân bố nồng độ đáy ở lần định lượng đầu, n (%)	< 10mg/L	21 (56,8)
	10-15mg/L	9 (24,3)
	> 15mg/L	7 (18,9)
Số bệnh nhân có ít nhất 1 lần đạt đích, n(%)		22 (59,5)

Bệnh nhân trong nghiên cứu có tuổi trung vị là 17 tháng. Tất cả bệnh nhân đều được chỉ định nuôi cấy tìm vi khuẩn trong máu và dịch não tủy. 14 trường hợp (chiếm 37,8%) phân lập được phế cầu. Tất cả đều còn nhạy cảm vancomycin với nồng độ ức chế tối thiểu $\leq 0,5$. Chế độ liều ban đầu được xác định dựa trên mức lọc cầu thận [2]. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ đáy đạt đích ngay lần đầu định lượng là 24,3%.

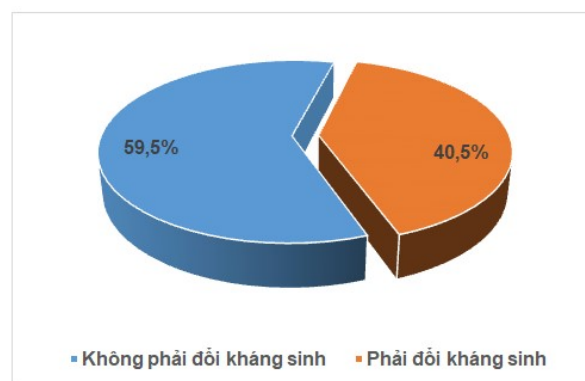
3.2. Kết quả điều trị của bệnh nhân viêm màng não do phế cầu

Nghiên cứu có 37 bệnh nhi viêm màng não do phế cầu với thời gian nằm viện có giá trị trung vị là 30 ngày. Kết quả điều trị của mẫu nghiên cứu được biểu diễn ở Hình 1. Trong đó chỉ có 1 bệnh nhân (2,7%) nặng xin về. Tỷ lệ điều trị khỏi hoàn toàn khá cao (62,2%).



Hình 1. Kết quả điều trị viêm màng não do phế cầu

3.2. Hiệu quả sử dụng vancomycin



Hình 2. Tỷ lệ thất bại điều trị với vancomycin

Nghiên cứu có đến 15 bệnh nhân (40,5%) phải dừng vancomycin và chuyển sang kháng sinh khác trong quá trình điều trị. Trong số đó, có 3/15 (20%) bệnh nhân vì gặp phải các biến cố nghi do thuốc, còn lại 12/15 bệnh nhân (80%) là do bệnh không cải thiện.

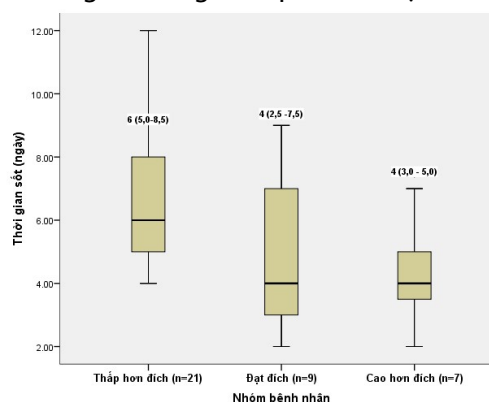
Bảng 2. Đặc điểm biến cố trên thận nghi do thuốc

Chỉ tiêu nghiên cứu		Kết quả
Số bệnh nhân xuất hiện biến cố thận, n (%)		3 (8,1%)
Phân loại biến cố, n (%)	R - Nguy cơ	1 (33,3%)
	I - Tổn thương	0 (0)
	F- Suy	2 (66,7%)
Số bệnh nhân hồi phục, n (%)		3 (100%)

Có 3 bệnh nhân xuất hiện biến cố trên thận nghi do thuốc chiếm 8,1%. Trong đó, có 1 bệnh nhân gặp biến cố ở mức độ nguy cơ (phát hiện vào ngày thứ 12 sau khi sử dụng, với mức liều 95,4mg/kg/ngày, nồng độ đáy tại thời điểm đó ở ngưỡng cao là 18,9mg/L). 2 bệnh nhân có biến cố ở mức độ suy thận. Biến cố này được phát hiện lần lượt ở ngày 24 và 36 sau khi dùng thuốc. Liều vancomycin sử dụng tại thời điểm phát hiện lần lượt là 87 và 72mg/kg/ngày. Tuy nhiên không có dữ liệu về nồng độ đáy tại thời điểm đó của hai bệnh nhân này. Trong quá trình theo dõi chức năng thận, tất cả các bệnh nhân đều hồi phục hoàn toàn.

3.4. Mối tương quan giữa nồng độ đáy và kết quả điều trị viêm màng não phế cầu

Để đánh giá mối tương quan giữa nồng độ đáy vancomycin và kết quả điều trị, chúng tôi tiến hành so sánh một số chỉ tiêu giữa ba nhóm: Đạt đích nồng độ đáy (10-15mg/L) ngay lần đầu định lượng, thấp hơn đích (< 10mg/L) và cao hơn đích (> 15mg/L) như thời gian sốt, tỷ lệ thất bại điều trị vancomycin, tỷ lệ di chứng/ tử vong. Kết quả thu được như sau:



Hình 3. Thời gian sốt của ba nhóm

Nhóm bệnh nhân đạt đích và cao hơn đích đều có thời gian sốt trung vị là 4 ngày.

Bảng 3. Tỷ lệ thất bại điều trị với vancomycin và tử vong/di chứng của ba nhóm

Nhóm	Thấp hơn đích (n = 21)	Đạt đích (n = 9)	Cao hơn đích (n = 7)
Số bệnh nhân (%)			
Thất bại điều trị với vancomycin	13 (61,9%)	1 (11,1%)	1 (14,3%)
Tử vong/di chứng	8 (38,1%)	3 (33,3%)	3 (42,9%)

Ở nhóm bệnh nhân đạt đích nồng độ đáy ngay lần đầu định lượng có 1 (11,1%) bệnh nhân phải đổi kháng sinh trong quá trình điều trị, tỷ lệ tử vong di chứng là 33,3% thấp hơn hai nhóm còn lại.

4. Bàn luận

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 37 bệnh nhi viêm màng não phế cầu được sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin trong quá trình điều trị. Với chế độ liều vancomycin ban đầu tương đối đồng nhất ở mức 60mg/kg/ngày, truyền ngắt quãng. Không có bệnh nhân nào truyền tĩnh mạch liên tục. Tỷ lệ đạt đích nồng độ đáy lần đầu chỉ là

24,3%. Theo hướng dẫn đồng thuận năm 2020 của Hiệp hội Dược sĩ Y tế, Hiệp hội các Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ thì truyền tĩnh mạch liên tục có thể được sử dụng thay thế khi chế độ truyền ngắt quãng không thể đạt được mục tiêu dược động học với các ưu điểm về thời gian lấy mẫu, hiệu chỉnh liều thông qua tốc độ truyền. Tuy nhiên các nghiên cứu so sánh về hiệu quả lâm sàng và độc tính giữa hai chế độ truyền ở trẻ em còn chưa rõ ràng. Tại thời điểm ra viện, nghiên cứu ghi nhận 62,2% khỏi hoàn toàn; 35,1% có di chứng sau điều trị và 2,7% nặng xin về/tử vong. Mặc dù, không ghi nhận trường hợp nào kháng vancomycin. Nhưng trong quá trình theo dõi

có 15 (40,5%) bệnh nhân thất bại điều trị với vancomycin trong đó 3 bệnh nhân do gặp các biến cố nghi do thuốc, 12 bệnh nhân do bệnh không tiến triển. Trong 1 báo cáo từ năm 1991 trên 11 người lớn bị viêm màng não do phế cầu thì đã có đến 4 bệnh nhân thất bại điều trị với vancomycin và phải thay thế bằng kháng sinh khác [3]. Một nghiên cứu trên tổng số 182 trẻ nhiễm trùng Gram dương nói chung thì tỷ lệ thất bại vancomycin là 28,6% [4]. Theo hiểu biết của chúng tôi, đến nay chưa có nghiên cứu nào tổng kết tỷ lệ thất bại điều trị vancomycin cho riêng nhóm bệnh nhi viêm màng não phế cầu. Chủ yếu là các báo cáo ca bệnh, loạt ca bệnh nhỏ lẻ. Nguyên nhân thất bại điều trị được các tác giả đề cập đến có thể do yêu cầu về nồng độ kháng sinh, việc sử dụng kháng sinh liều cao kéo dài dễ gây xuất hiện độc tính ở trẻ dẫn đến việc phải đổi thuốc. Mặt khác, gần đây nhiều nghiên cứu đã cho thấy sự gia tăng khả năng dung nạp vancomycin của phế cầu. Nghiên cứu của Rodriguez và cộng sự năm 2004 đã chỉ ra rằng tình trạng này không còn lẻ tẻ mà phát hiện ở nhiều typ huyết thanh khác nhau của vi khuẩn. Tỷ lệ dung nạp với vancomycin của phế cầu là 3,7% ở các chủng phân lập từ 215 mẫu dịch mũi họng trẻ khỏe mạnh; 8,7% từ mẫu dịch não tủy của 113 trẻ viêm màng não [5]. Một báo cáo ca bệnh năm 2000 đưa ra những bằng chứng thuyết phục về chủng phế cầu dung nạp vancomycin gây ra trạng viêm màng não tái phát ở một trường hợp bệnh nhi 10 tháng tuổi [6].

Về biến cố trên thận nghi do thuốc: Theo phân độ RIFLE, chúng tôi ghi nhận 1 bệnh nhân ở mức "R - nguy cơ", 2 bệnh nhân xuất hiện biến cố ở mức độ "F - suy" xuất hiện khi sử dụng vancomycin trên 3 tuần. Theo một nghiên cứu tổng quan hệ thống về vancomycin thì tỷ lệ xuất hiện độc tính trên thận dao động khoảng từ 9-43% tùy theo nghiên cứu. Tỷ lệ này tăng lên khi bệnh nhân có nồng độ thuốc cao và thời gian sử dụng kéo dài [7].

Khi đánh giá mối tương quan giữa nồng độ đáy vancomycin và kết quả điều trị, nghiên cứu cho thấy thời gian sốt trung vị của hai nhóm đạt ngưỡng và trên ngưỡng điều trị là như nhau và ngắn hơn nhóm dưới ngưỡng. Tỷ lệ thất bại điều trị với vancomycin

và tử vong/di chứng của nhóm đạt đích điều trị là thấp hơn so với hai nhóm còn lại. Tuy nhiên, vì cỡ mẫu nhỏ nên không có đủ hiệu lực thống kê. Nghiên cứu của Kondo và cộng sự trên 102 trẻ nhiễm khuẩn Gram dương nói chung cũng chỉ ra nhóm bệnh nhi có nồng độ đáy ban đầu ở ngưỡng điều trị có thời gian để cắt sốt, giảm 50% chỉ số CRP ngắn hơn so với nhóm còn lại [8]. Yoo và cộng sự cũng ghi nhận Ctrough ban đầu < 10mg/L có thể là một thông số hữu ích để dự đoán sự thất bại về mặt vi sinh trong 48 giờ đầu ở trẻ nhiễm khuẩn huyết MRSA [9]. Trong một nghiên cứu trên 102 bệnh nhi tại hồi sức tích cực, nhóm tác giả cũng chứng minh rằng nồng độ đáy vancomycin dưới ngưỡng điều trị làm tăng đáng kể nguy cơ tử vong [10]. Đặc biệt trong một nghiên cứu tổng quan hệ thống về hiệu quả lâm sàng và tính an toàn của các nồng độ đáy vancomycin khác nhau ở trẻ em dựa trên 35 nghiên cứu độc lập cho thấy: Nhóm nồng độ đáy < 10µg/mL có hiệu quả lâm sàng thấp hơn so với nhóm có nồng độ đáy $\geq 10\mu\text{g/mL}$. Nồng độ đáy > 15µg/mL có độ an toàn kém hơn, nhưng hiệu quả lâm sàng cũng giống như nồng độ đáy từ 10 đến 15µg/mL. Như vậy duy trì nồng độ đáy ở mức từ 10 đến 15µg/mL có thể đảm bảo hiệu quả lâm sàng tốt nhất và tỷ lệ phản ứng có hại của thuốc là tương đối thấp và trong phạm vi có thể kiểm soát được. Nghiên cứu này cung cấp bằng chứng mạnh mẽ hỗ trợ rằng việc duy trì nồng độ đáy của vancomycin ở trẻ em ở 10 đến 15 µg/mL có thể cải thiện hiệu quả lâm sàng và giảm tỷ lệ tác dụng phụ [11].

5. Kết luận

Việc sớm đạt đích nồng độ đáy giúp cải thiện kết quả điều trị bằng vancomycin ở trẻ viêm màng não phế cầu.

Tài liệu tham khảo

1. Rybak MJ, Le J, Lodise TP et al (2020) *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*. American journal of health-system pharmacy: AJHP: Official journal of the American Society of Health-System Pharmacists 77(11): 835-864. doi:10.1093/ajhp/zxaa036.
2. Bệnh viện Nhi Trung ương (2020) *Quy trình kỹ thuật theo dõi nồng độ vancomycin trong máu*. QTKT.D.001.V1.0.
 3. Viladrich PF, Gudiol F, Liñares J et al (1991) Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 35(12): 2467-2472.
 4. Wei WX, Qin XL, Cheng DH et al (2016) *Retrospective analysis of vancomycin treatment outcomes in Chinese paediatric patients with suspected Gram-positive infection*. 41(6): 650-656. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpt.12437>.
 5. Rodriguez CA, Atkinson R, Bitar W et al (2004) *Tolerance to vancomycin in pneumococci: Detection with a molecular marker and assessment of clinical impact*. *The Journal of infectious diseases* 190(8): 1481-1487.
 6. McCullers JA, English BK, Novak R (2000) *Isolation and characterization of vancomycin-tolerant Streptococcus pneumoniae from the cerebrospinal fluid of a patient who developed recrudescence meningitis*. *The Journal of infectious diseases*. Jan 181(1): 369-373.
 7. McKamy S, Hernandez E, Jahng M et al (2011) *Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children*. *The Journal of pediatrics*. Mar 158(3): 422-6. doi:10.1016/j.jpeds.2010.08.019.
 8. Kondo M, Nakagawa S, Orii S et al (2020) *Association of Initial Trough Concentrations of Vancomycin with Outcomes in Pediatric Patients with Gram-Positive Bacterial Infection*. *Biological & pharmaceutical bulletin* 43(10): 1463-1468. doi: 10.1248/bpb.b19-01003.
 9. Yoo RN, Kim SH, Lee J (2017) *Impact of initial vancomycin trough concentration on clinical and microbiological outcomes of methicillin-resistant staphylococcus aureus bacteremia in children*. *Journal of Korean medical science* 32(1): 22-28.
 10. Sridharan K, Al-Daylami A, Ajjawi R et al (2019) *Vancomycin Use in a Paediatric Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital*. *Paediatric drugs*. Aug 21(4): 303-312. doi:10.1007/s40272-019-00343-9
 11. Cao L, Li Z, Zhang P, Yong S (2022) *Relationship between vancomycin trough serum concentrations and clinical outcomes in children: a systematic review and meta-analysis*. *Antimicrob Agents Chemother* 66(8): 0013822. doi:10.1128/aac.00138-22