

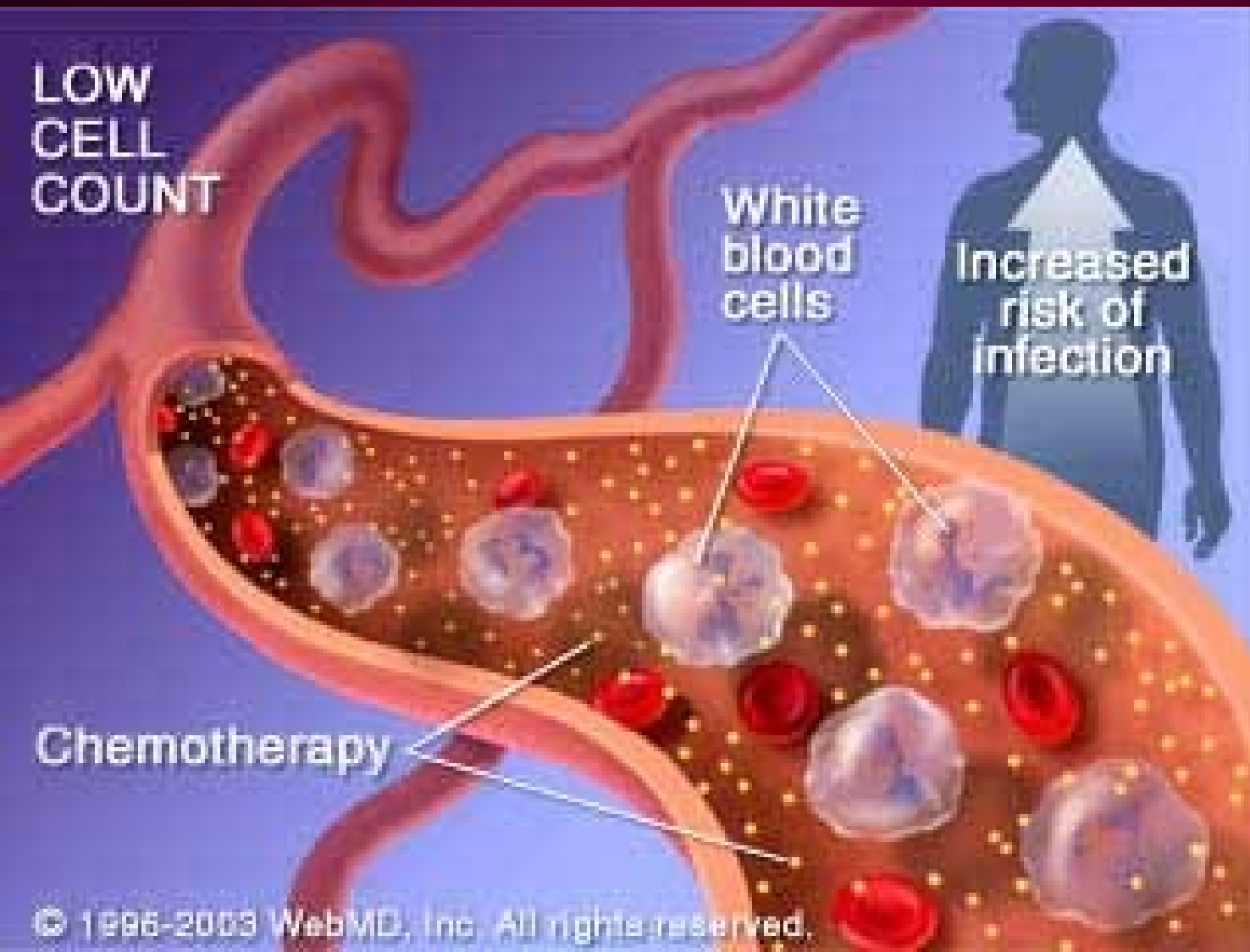
# Léčba neutropenických pacientů. Základní pravidla pro léčbu při poruchách jater, ledvin, v těhotenství a u dětí



Základy antimikrobiální terapie – VSAT081

Týden 12 Ondřej Zahradníček

# Léčba neutropenií



# Poruchy bílé krevní řady – riziko infekce

- Rozvinutá stádia leukemie, agranulocytózy, dřeňového útlumu
- Podávání **cytostatik**
- **Vrozené** poruchy imunity
- **Získané** poruchy imunity (AIDS i jiné)
- **Iatrogenní imunosuprese** (transplantace)
- U **granulocytů** snižená odolnost zejména vůči bakteriálním infekcím
- U **lymfocytů** odolnost vůči virových infekcím a TBC

# Projevy a původci infekce u myelosupresí

Infekce

venózního katetru

Pneumonie

Enteritis

Nekrotizující

stomatitis

Esofagitis

Kožní infekce

Sepse

- **Bakterie** (enterobakterie, pseudomonády, stafylokoky, streptokoky, legionely, anaeroby, listerie, mykobakteria)
- **Viry** (viry hepatitid, CMV, HDV, VZV)
- **Houby** (kandidy, aspergily, pnemocysty)
- **Parazité** (toxoplasmy, améby aj.)

# Schéma léčby imunosuprimovaných

- Leukopenie, známky infekce, horečka nad 38,5 °C – důvod k řešení:
  - Hemokultura
  - Zároveň zahájení necílené intervenční léčby širokospektrými atb min. 4 dny
    - imipenem / meropenem
    - cefalosporin 3. gen. + aminoglykosid
    - případně jiná širokospektrá kombinace
- **Další léčba** se odvíjí od
  - Ústupu / neústupu klinických příznaků
  - Nálezu v hemokultuře (!kvasinky!)

# Další zásady léčby u myelosupresí

- Léčba musí být **zahájena včas**, tj. hned po odběru vzorků, v první fázi necíleně
- Kombinují se zpravidla **baktericidní atb**
- V případě **mykotických infekcí** se volí antimykotika pro systémové infekce (např. itrakonazol a vorikonazol, avšak nikoli mikonazol a ketokonazol)
- V případě **virové etiologie** antivirotika (acyklovir), v případě např. toxoplasmové etiologie antiparazitární látky

Následujících několik stránek je  
staženo z internetu

([www.medscape.com/viewarticle/416515\\_3](http://www.medscape.com/viewarticle/416515_3)),  
Management of Patients with Neutropenic  
Fever, Gary A. Noskin, MD,  
Management Essentials

# Management of Neutropenic Fever

## *IDSA Guidelines*

### *When to Initiate Therapy and Initial Evaluation?*

- Neutrophil count  $< 500/\text{mm}^3$  or between 500-1000  $\text{mm}^3$  with expectation of further decline
- Fever - single oral temperature  $\geq 38.3^\circ \text{C}$  or  $\geq 38.0^\circ \text{C}$  over at least one hour
- Evaluation - CBC, chest radiography, cultures of blood (peripheral and catheter), lesions, diarrheal stools, LFTs, and electrolytes
- Other tests as indicated



# Management of Neutropenic Fever

## *Monotherapy vs Multiple Agents?*

### *No Differences Between Monotherapy and Combination Therapy Without Vancomycin*

- Appropriate regimens for monotherapy-  
ceftazidime, cefepime, imipenem,  
meropenem
- Appropriate regimens for duotherapy,  
piperacillin, piperacillin/tazobactam,  
ceftazidime, cefepime, ticarcillin,  
ticarcillin/clavulanate + aminoglycoside

# Piperacillin/tazobactam for Neutropenic Fever

Piperacillin/tazobactam (4.5 gm Q 6 hr) + amikacin vs ceftazidime (2 gm Q 8 hr) + amikacin (20 mg/kg single daily dose)

- Therapy successful 61% vs 54% ( $p=0.05$ )
- Time to defervescence shorter ( $p= 0.01$ )
- Time to failure longer ( $p= 0.02$ )
- Response to bacterial infection improved, 50% vs 35% ( $p= 0.05$ )
- Rash more common ( $p=0.05$ )

# Piperacillin/tazobactam for Neutropenic Fever

## *Five Study Groups*

- Ceftazidime (1 gm Q 8 hr) + amikacin (7.5 mg/kg Q 12 hr) (N=246)
- Ceftazidime alone (N=98)
- Ceftazidime + vancomycin (N=77)
- Ceftazidime + ciprofloxacin (N=64)
- Piperacillin/tazobactam (4.5 gm Q 8 hr) + amikacin (N=106)

## *Piperacillin/tazobactam + amikacin Group*

- Higher rate of defervescence at 72 hours ( $P=0.003$ )
- Fewer days of fever ( $p < 0.001$ )
- Less frequent requirement for the addition of vancomycin ( $p=0.01$ )

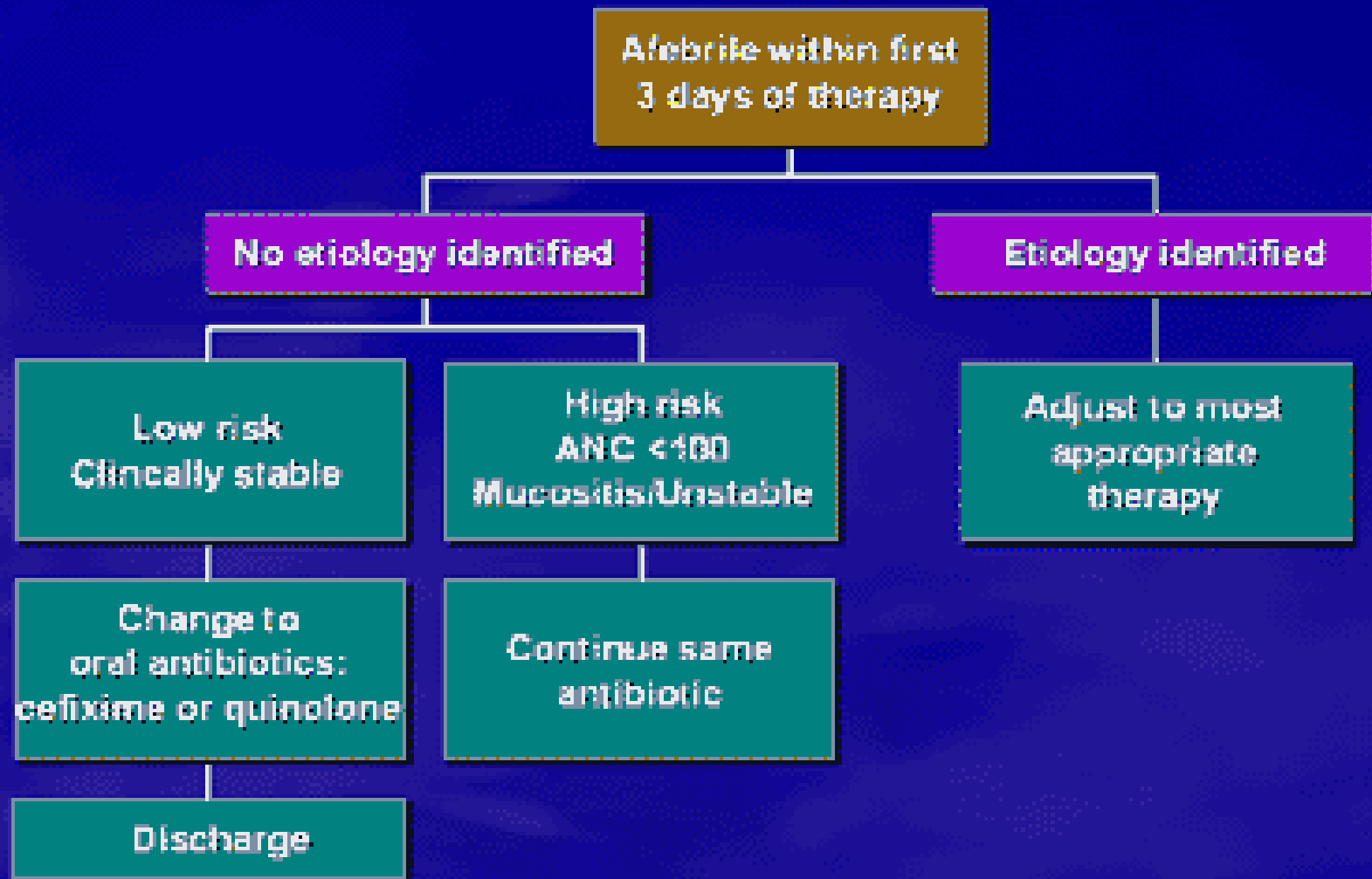
# Impact of Formulary Change on VRE in Neutropenic Patients

Factor	1998	1999	P
Antibiotic (doses/month)			
Cefepime	32	491	< 0.0001
Piperacillin	755	71	< 0.0001
Total cephalosporins	394	727	< 0.0001
VRE colonization (per 1000 pt days)	1.48	5.50	< 0.0001
VRE bacteremia	4	12	

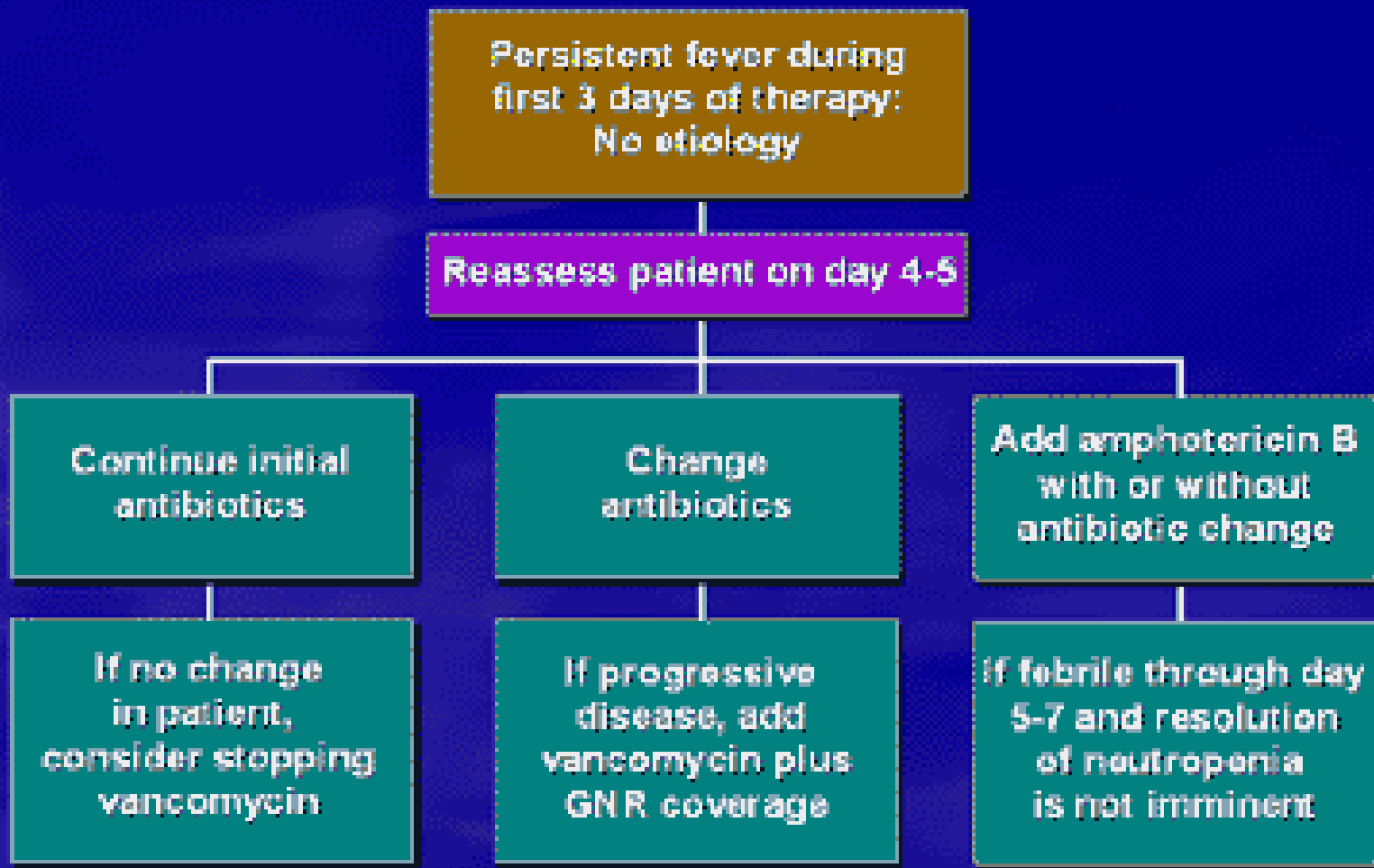
# Indications for Vancomycin

- Severe mucositis
- Quinolone prophylaxis
- Colonized with MRSA or drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*
- Obvious catheter-related infection
- Hypotension

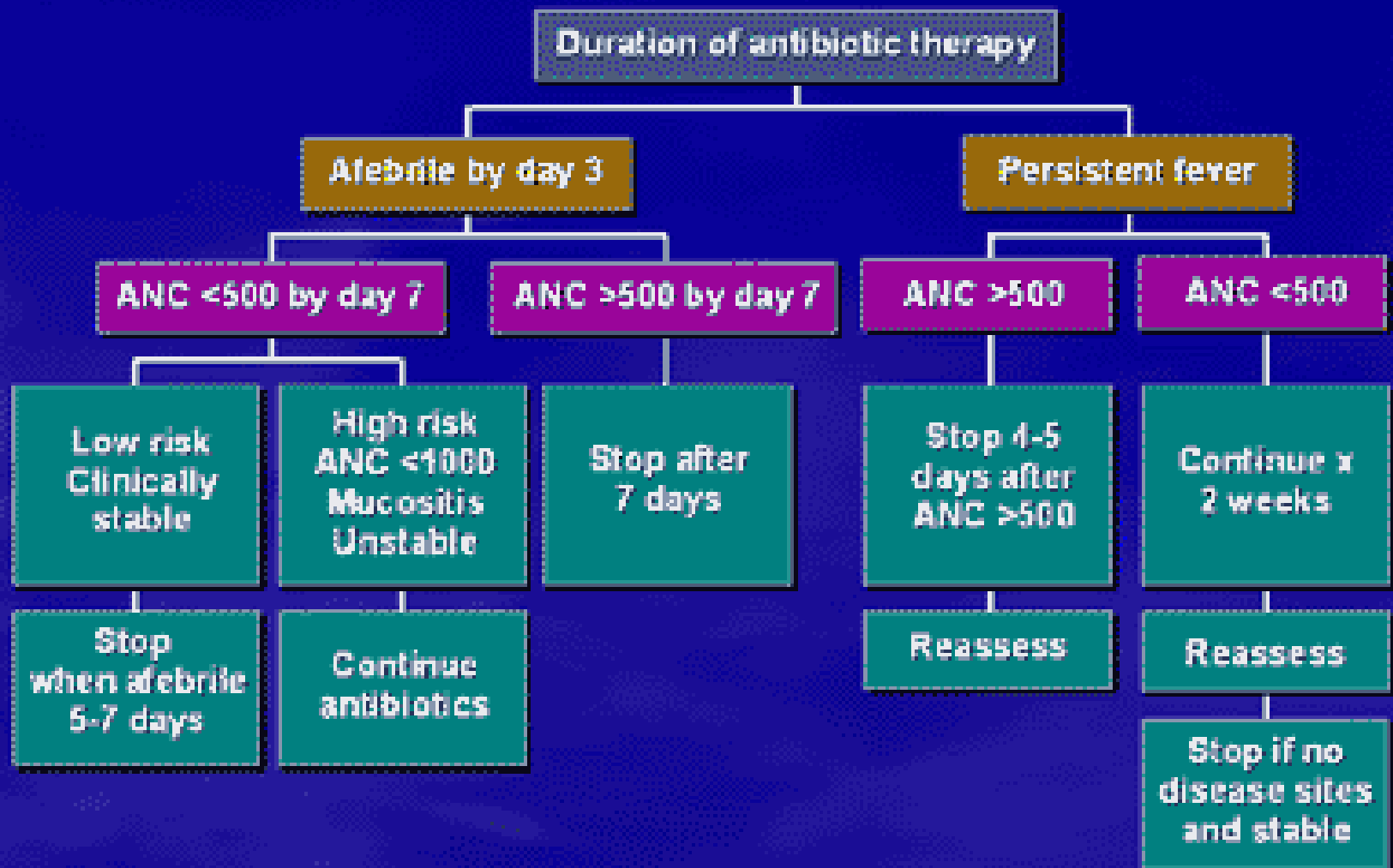
# Continuing Patient Evaluation



# Continuing Patient Evaluation

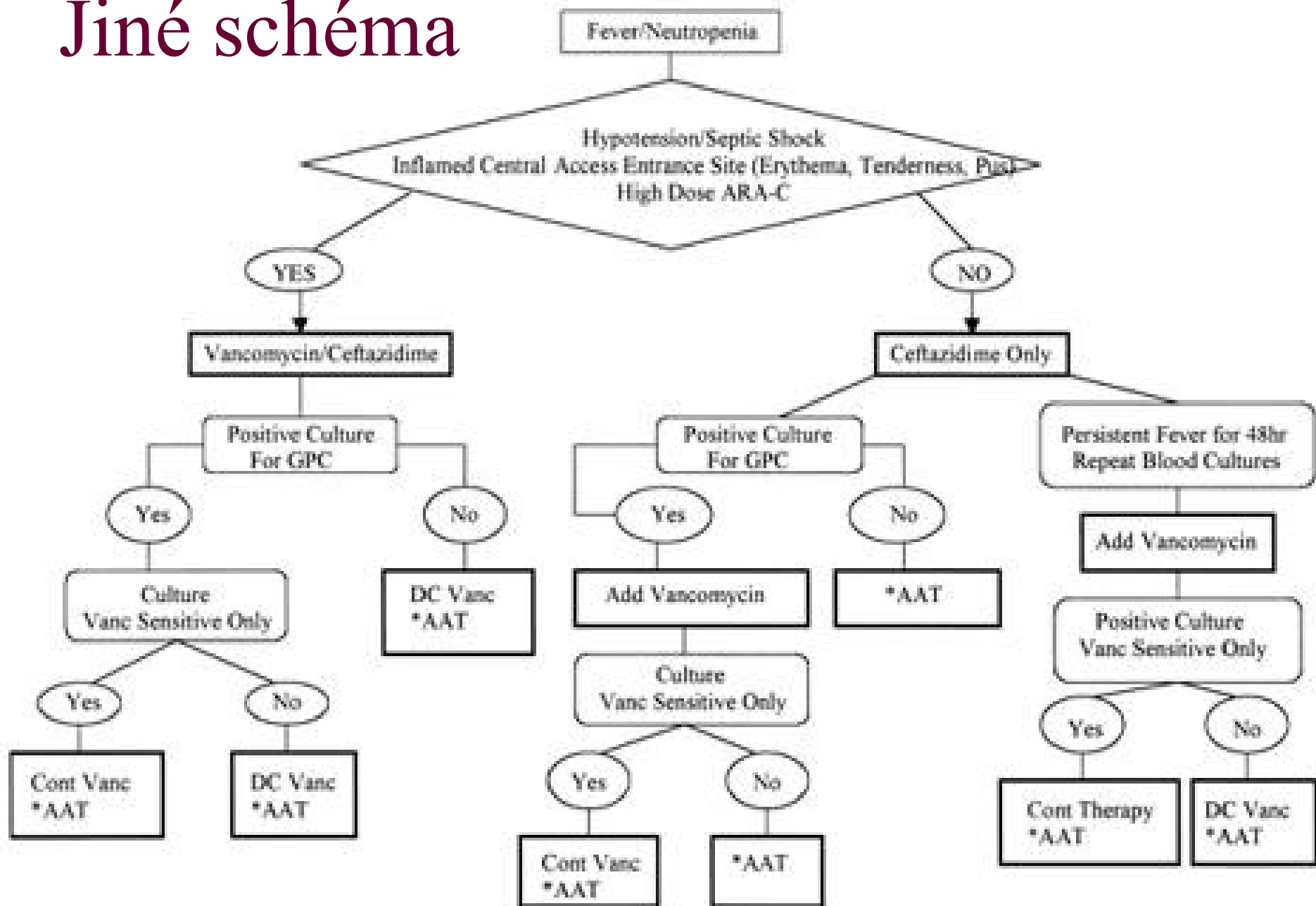


# Duration of Therapy





# Jiné schéma



# Léčba při poruchách jater a ledvin



# Léčba při poruchách jater

- Poruchy jater a žlučových cest jakéhokoli původu  
→ obezřetnost při podávání atb vylučovaných játry
- Bez omezení lze podávat antibiotika, která se vylučují v nezměněné formě ledvinami. Je to
  - Většina betalaktamových atb, i když někdy mohou vyvolat mírné nevýznamné zvýšení aktivity transamináz
  - Chinolony (kromě pefloxacinu)
  - Většina aminoglykosidových antibiotik
  - Peptidy a glykopeptidy

# U poruchy jater se nesmí používat

- Injekční tetracykliny
- Erythromycin estolát

## Nutná úprava dávkování atb

- Linkosamidy

## Zvýšená opatrnost

- Většina ostatních atb

# Antibiotická léčba u poškození ledvin

- U poruchy ledvin je důležité sledovat clearance kreatininu, popř. sérové koncentrace urey a kreatininu
- U těžších renálních insuficiencí jsou některá antibiotika a antimykotika zcela kontraindikována
- Patří sem zejména amfotericin B, polypeptidová antibiotika, aminoglykosidy, nitrofurantoin, tetracykliny

# Redukce dávky antibiotik

- **Příklad** – redukce dávky u přirozených penicilinů (u každého antibiotika je trochu jiné, u makrolidů či linkosamidů není třeba redukovat téměř vůbec)

Skupina	Clearance kreatininu (ml/min)	Kreatinin ( $\mu\text{mol} / \text{l}$ )	Dávka v. %	Dávko- vací interval
Přirozené peniciliny	< 50	< 100	100	T
	10 – 50	100–300	75	1,5 T
	< 10	> 300	60	1,5 T

# Léčba v těhotenství



# Antibiotická léčba v těhotenství

- Obecně je nutno u těhotných **zvažovat jakékoli podání antibiotik**
- Na druhou stranu je potřeba počítat s tím že jinak benigní onemocnění mohou být **velmi riziková pro matku a/nebo plod**
- **V prvním trimestru** kontraindikován nitrofurantoin, fluorochinolony, kotrimoxazol, amfotericin B a další
- **Ve 4. – 9. měsíci** je nutno vyhýbat se tetracyklinům (stejně jako u dětí)
- **Těsně před porodem** jsou rizikové sulfonamidy a kotrimoxazol



# Pozor na alibismus výrobců

- Z pochopitelných důvodů není nikdy tolik údajů o účincích antibiotik při těhotenství či kojení, jako údajů o působení na „běžné“ pacienty
- Z tohoto důvodu se někteří výrobci „pojišťují“ uváděním upozorňujících textů na příbalových letácích
- Je nutno zvažovat individuálně, např. u betalaktamů je toxicita téměř nulová a není tedy opravdu důvod při kojení nepodávat

# Průnik antibiotik placentou

- **Nad 50 %:** širokospektré peniciliny, chloramfenikol, tetracykliny, aminoglykosidy, kotrimoxazol, nitroimidazoly, nitrofurantoin
- **30 – 50 %:** „přirozené“ peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy, linkosamidy, glykopeptidy
- **Pod 30 %:** monobaktamy, makrolidy

# V těhotenství lze užívat

Bez omezení	Penicilin, cefalosporiny, erythromycin
V indikovaných případech	Monobaktamy, karbapenemy, novější makrolidy + linkosamidy
Jen vitální indikace	Řada antibiotik (většina)
Absolutní kontraindikace	Chloramfenikol, tetracykliny, chinolony, některá antimykotika

# Léčba při kojení



# Možné nežádoucí účinky u kojence při antibiotické léčbě matky

Možné nežádoucí účinky	Druh antibiotika
Změna střevní flóry (průjem)	Všechna antibiotika
Alergizace	Zejména betalaktamy, sulfonamidy
Zvýšená střevní motilita	Makrolidy
Pseudomembranózní kolitida	Klindamycin, fluorochinolony
Aplastická anemie	Chloramfenikol
Hemolýza při deficitu glukózo-6-fosfát dehydrogenázy	Sulfonamidy, nitrofurantoin, chinolony

# Obecně ale antibiotická terapie matky není indikací k přerušení kojení!

- **Význam kojení** pro zdravý vývoj novorozence a kojence je příliš velký, než aby mělo být kojení přerušováno kvůli antibiotické léčbě!
- Snažíme se ale **volit antibiotika** jednak málo toxická, jednak málo přecházející do mléka, případně načasovat kojení v době, kdy v těle matky není právě nejvyšší koncentrace

# Průnik do mléka

- **Nízký:** Cefalosporiny, peniciliny (trochu vyšší u ampicilinu), ostatní betalaktamy
- **Vysoký:** Tetracykliny, chloramfenikol, chinolony (vše jsou to navíc atb toxická či pro dítě riziková → raději nepodávat)
- **Střední:** většina ostatních antibiotik

# Léčba novorozenců a léčba dětí



Foto O. Z.



# Antibiotická léčba novorozenců

- **Novorozenecké infekce** mohou být kongenitální, perinatální nebo postnatální
- **Původci** jsou různí, zejména u postnatálních jde často o nozokomiální nákazy rezistentními kmeny
- **Nejběžnější** enterobakterie, nefermentující tyčinky, listerie, *S. agalactiae* aj.
- Novorozenci mají **nezralá játra a ledviny**, je často nutno upravit dávky (menší než by odpovídalo hmotnosti novorozence)
- Některá atb pronikají **do mléka**

# Dávkování atb u novorozenců

- Metabolismus novorozence ještě není kompletně vyvinut, což se týká i schopnosti metabolizovat antibiotika. Dávkování má proto svá specifika. **Obecně:**
- **1. týden:** 50 – 75 % normální terapeutické dávky, dávkovací interval dvoj- až trojnásobný
- **2. týden:** 75 – 100 % normální terapeutické dávky, dávkovací interval normální až dvojnásobný
- *Samozřejmě, je vždy individuální*

# Nežádoucí účinky na dítě

- Chloramfenikol v normální dávce → Gray syndrome (v důsledku nezralosti jater): hypotenze, cyanóza, až smrt
- Možnost jaterního poškození u některých antibiotik!

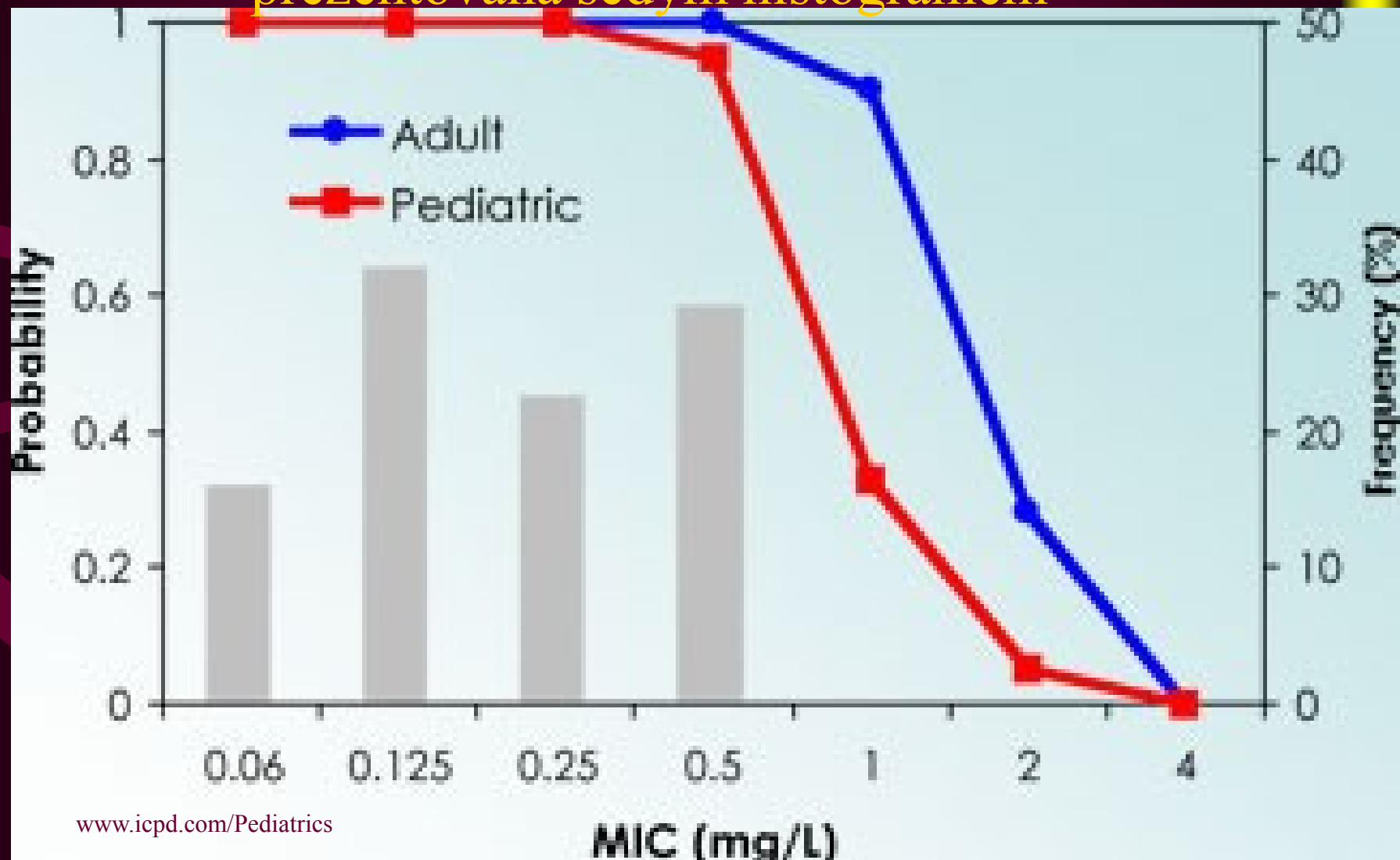
## Oblíbené jsou

- aminopeniciliny (u novorozeneckých meningitid doporučené s ohledem na možnou listeriovou etiologii)
- cefalosporiny III. generace u nemocničních kmenů

# Antibiotická léčba v pediatrii

- Zpravidla vystačíme s **dávkováním** přepočteným na hmotnost či povrch, ale někdy je nutno dávkování upravit
- Do deseti let nelze podávat **tetracykliny** (ohrožení vývoje zubů)
- Do 18 (15?) let nelze podávat **chinolony** zejména fluorované (vývoj chrupavek); v nutných případech lze ciprofloxacin
- Přednost mají **netoxická antibiotika**, zejména betalaktamy a makrolidy (ty především u alergií na betalaktamy)

Srovnání dosažení různých koncentrací v séru u dospělé dávky (400 mg denně; modře) a pediatrické dávky (10 mg/kg denně; červeně). Distribuce MIC gatifloxacinu u stejných bakterií je prezentována šedým histogramem



**TABLE 1-** Description of the rules employed for calculation of pediatric drug dosage

Rules	Description
Clark's <sup>13</sup>	$\text{Child dosage} = \frac{\text{child's weight (kg)} \times \text{adult dosage}}{70}$
Salisbury <sup>8</sup>	Children weighing less than 30kg : $\text{weight} \times 2 = \% \text{ of the adult dosage}$
	Children weighing more than 30kg : $\text{weight} + 30 = \% \text{ of the adult dosage}$
Body Surface Area (BSA) <sup>3</sup>	$\text{Pediatric dosage} = \frac{\text{BSA of the child} \times \text{adult dosage}}{1,73 \text{ m}^2}$
Penna's <sup>10</sup>	$\text{Child dosage} = \text{adult dosage} \times \frac{\text{child's weight}}{\text{child's weight} + 30} \times \frac{1}{2}$

\*  $\text{m}^2$  = square meter

# Pro rychlou informaci – orientační dávky

- Do 3 měsíců –  $1/6$
- 3 – 6 měsíců –  $1/5$
- 6 – 12 měsíců –  $1/4$
- 1 – 3 roky –  $1/3$
- 6 – 9 let –  $1/2$
- 10 – 13 let –  $2/3$

Tyto údaje jsou opravdu jen orientační, závisí na mnoha okolnostech, konkrétní etiologii a rezistenci jednotlivých kmenů, jak dokazuje i kasuistika na další stránce...

## SCENARIO 2

You are working the normal busy 1p.m. to 9p.m. shift and at the peak crush time you receive an antibiotic prescription for a 24-pound toddler with an ear infection on top of the chicken pox. The prescription is for Amoxicillin 400mg/5ml with the directions being 1 and ¼ teaspoonful orally twice a day for 10 days. You are concerned that this is a rather large dosage for this 10 kg toddler.

*Is the prescriber aware this is a large dosage? Do I call? What do I tell the mother?*

## RESPONSE TO SCENARIO 2

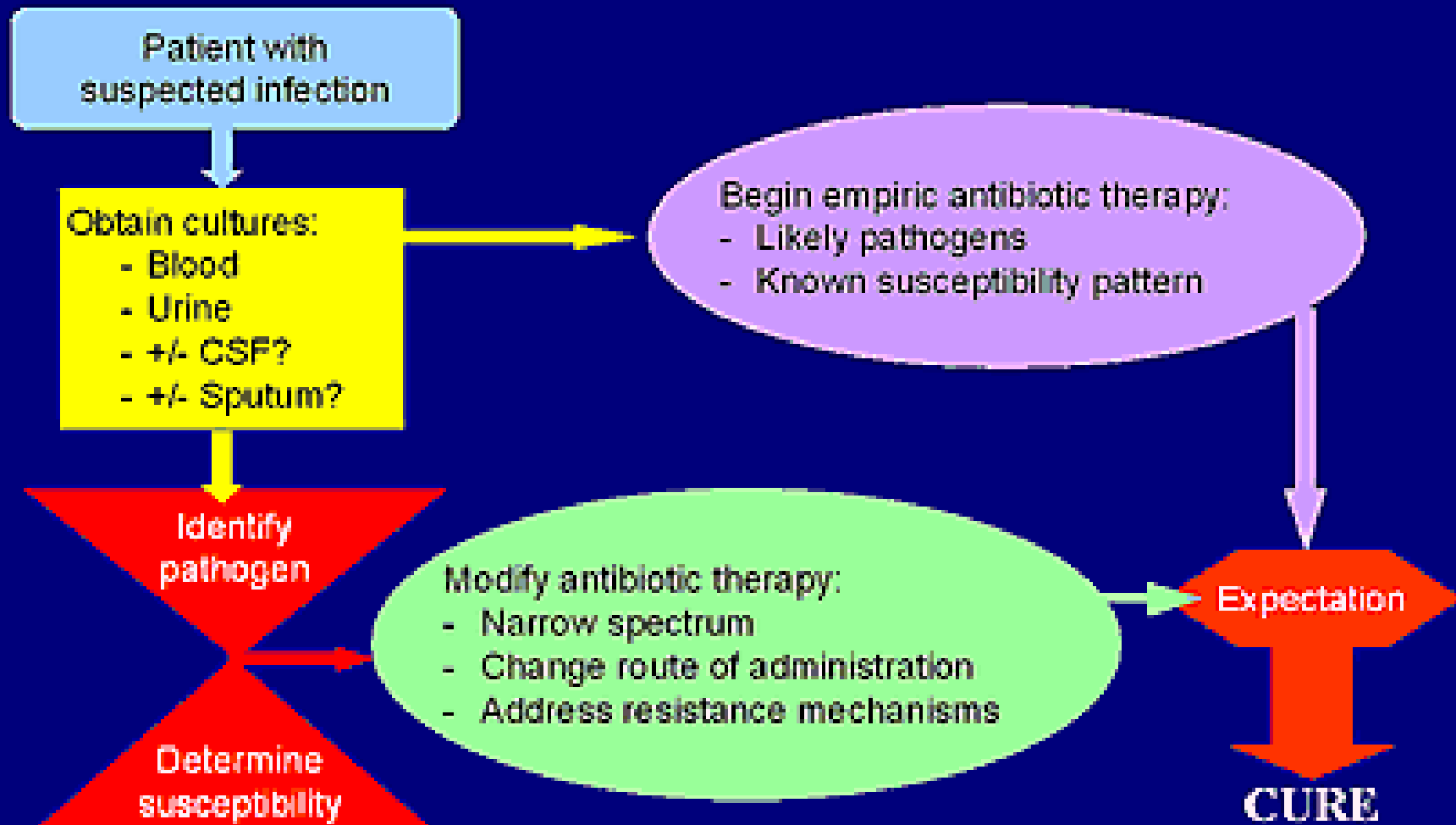
J.P is an infant that resides in an area with a high incidence of intermediate susceptibility pneumococcus. The appropriate therapy for eradication of this pathogen is to administer the higher doses of the aminopenicillin. Some practitioners may even give normal doses of amoxicillin/clavulanate and then add another normal dose of amoxicillin to avoid the gastrointestinal toxicity's of clavulanate. This scenario is presented to stress the problem of resistant pneumococcus and the appropriate therapy to eradicate this troublesome pathogen.



Následujících několik stránek k léčbě  
dětského pacienta je staženo z internetu

([www.medscape.com/viewarticle/412892\\_7](http://www.medscape.com/viewarticle/412892_7))

# Expectations Regarding Antibiotic Therapy



# Dynamic Nature of the Pediatric Patient

---

- Identical diseases have different age-associated clinical presentations
- Bacterial pathogens responsible for various disease entities change dramatically with age
- Drug disposition displays a marked age dependence
  - Volume of distribution
  - Hepatic metabolism
  - Renal elimination

# Goals of Antimicrobial Therapy

---

- Empiric coverage of common pathogens while awaiting culture results
- Selective coverage if and when specific pathogen is known
- Rapid eradication of infecting organisms
- Absence of major organ system side effects
- Absence of developmental or behavioral toxicity

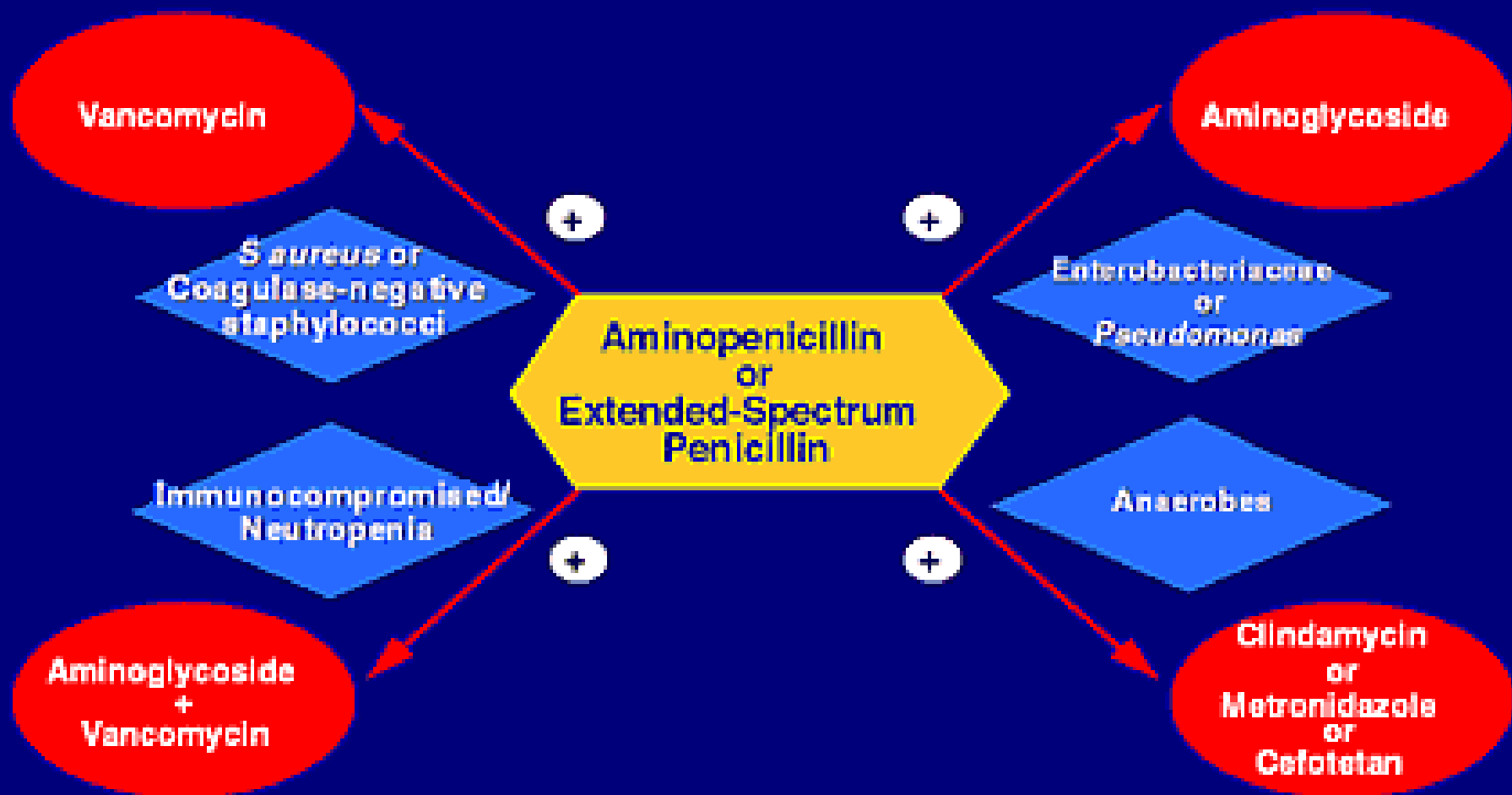
# Problems Related to Therapy for Serious Bacterial Infections in Children

---

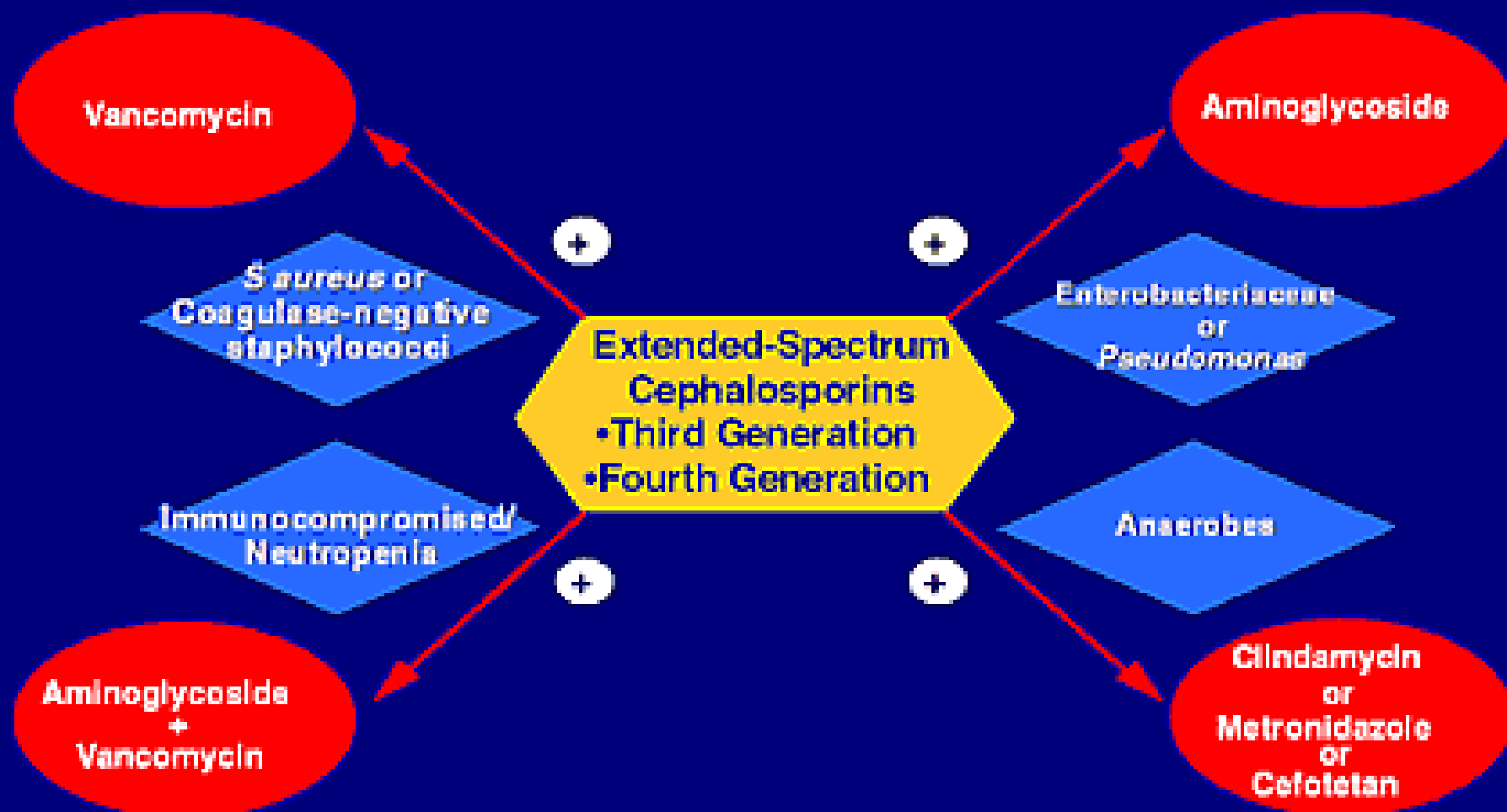
- Multiple drug therapy is the rule
  - Increased cost
  - Increased potential for side effects
  - ?Increased pressure for resistance development
- Therapy remains largely empiric
- Changing antimicrobial susceptibility patterns remain a challenge
- Obstacles to drug delivery
  - Lack of IV access
  - Drug incompatibilities
  - Fluid overload

# Therapy for Serious Bacterial Infections in Children

---



# Therapy for Serious Bacterial Infections in Children (cont'd)



# Determinants of Effective Therapy

---

## Pharmacokinetics

- Absorption
- Distribution
- Metabolism
- Excretion

## Pharmacodynamics

- Mechanism of action
- Safety profile

## Pharmaceutics

- Formulation
- Inert ingredients
- Taste



# Agents Available for the Treatment of Serious Infections in Children

---

Pharmacodynamics

Pharmacokinetics

Penicillins	++	+
Cephalosporins	++++	+++
Aminoglycosides	+	++
Monobactams	+	++
Fluoroquinolones	+++	+++
Carbapenems	++++	+++

# Dva odkazy

- **Grey Syndrom – Gray Syndrome**
- **<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/007049.htm>**
  
- **Antibiotická léčba během kojení**
- **<http://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2003/02/08.pdf>**

Mnoho štěstí vám všem v dalším  
osobním i profesním životě!

