



# Klinická farmakologie ATB



Lenka Součková

# ATB terapie ano či ne?

---

- ▶ Infekční proces?
- ▶ Jaký patogen a kde?
- ▶ Jak jej diagnostikovat?
- ▶ Jak interpretovat mikrobiologický nálezn?
- ▶ Terapie?
- ▶ Jak omezit šíření patogena?



# Kritické kroky při ATB terapii

---

## ▶ Určit

- ▶ správný čas zahájení ATB léčby
- ▶ výběr ATB
- ▶ správnou dávku
- ▶ časový interval
- ▶ délku ATB léčby

Dávkovací strategie

- ▶ Rozpoznat rozdílné typy NÚ jednotlivých ATB a vhodně je zaměnit
- ▶ Identifikovat, kdy je použití ATB nevhodné/nežádoucí



# Bežná flóra

---

▶ Patogen → Podmíněný pat. → Bežná fl.

▶ **Vymýtit patogeny = NESMYSL**

## ▶ Kůže

- ▶ Pk- stafylokoky (desítky varies), korynebakterie, kyselý povrch - mytí !!!

## ▶ Uretra

- ▶ Pk- stafylokoky, korynebakterie, alfa streptokoky, ureaplasmata

## ▶ Vagína

- ▶ laktobacily, korynebakterie, Pk- stafylokoky + v malém množství bakt. z oblasti rekta
- 



# Bežná flóra

---

- ▶ GIT
- ▶ **Dut. ústní**
  - ▶ alfa streptokoky, neisserie
  - ▶ **+ HCD oj. stafylokoky, enterobakterie**
  - ▶ anaeroby
- ▶ **Žaludek, tenké střevo - ???**
- ▶ **Tlusté střevo**
  - ▶ G- tyče - různé druhy enterobakterií
  - ▶ G+ koky - enterokoky, streptokoky
  - ▶ anaeroby G- tyče - bakteroidy
  - ▶ G+ tyče - klostrídia, eubakterie
  - ▶ G+ koky - peptokoky, peptostreptokoky



# Kolonizace

---

- ▶ Infekce vs. kolonizace
- ▶ Přítomnost potenciálně patogenních mikroorganismů na kůži, sliznicích, v ráně nebo sekretech, která ale nevede k rozvoji a projevům infekce.
- ▶ Koncentrace bakterií ve vzorku sekretu ( tracheální aspirát, moč apod.) se pohybuje zpravidla v oblasti do  $10^5$  na ml vzorku
- ▶ Míra kolonizace je u nemocných léčených na pracovištích intenzivní péče velmi vysoká
- ▶ Dýchací cesty až 80 %, močové ústrojí 20 – 60 %, kolonizace ran ve 30 – 50 %.



# Mechanismus kolonizace a infekce u pacientů v IP

---

- ▶ Dva základní mechanismy kolonizace a infekce u pacientů v intenzivní péči, **migrace a translokace neboli transmurální migrace**
- ▶ **Migrace znamená pohyb potenciálně patogenních bakterií z jednoho místa, např. z faryngu nebo GIT zejména při jejich přemnožení, na jiné místo, do za normální podmínek sterilních vnitřních orgánů**
- ▶ Hlavní mechanismus rozvoje **endogenní kolonizace a infekce u pacientů v IP**
- ▶ Migrace během mechanické ventilace s tracheální intubací je nejvýznamnějším faktorem přenosu mikrobů s rozvojem kolonizace a infekce během několika dnů po zahájení ventilační podpory



# Mechanismus kolonizace a infekce u pacientů v IP

---

- ▶ **Translokace (transmurální migrace) je definována jako průnik potenciálně patogenních mikrobů z orofaryngu nebo GIT přes slizniční bariéru do lymfoidní tkáně GIT (gut-associated lymphoid tissue, GALT), která obsahuje makrofágy v mezenteriálních lymfatických uzlinách, játrech, slezině a krvi**
- ▶ Makrofágy tohoto systému jsou za normálních okolností u zdravého jedince schopné eliminovat mikroorganismy pronikající ze střeva
- ▶ Při postižení funkce GIT, k jakému dochází u kritického onemocnění, může dojít k translokaci střevních bakterií do krevního oběhu s následným rozvojem sepse a multiorgánového selhání.





# Infekce krevního řečiště (IKŘ)

---

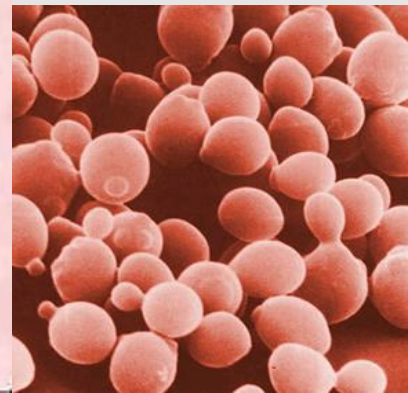
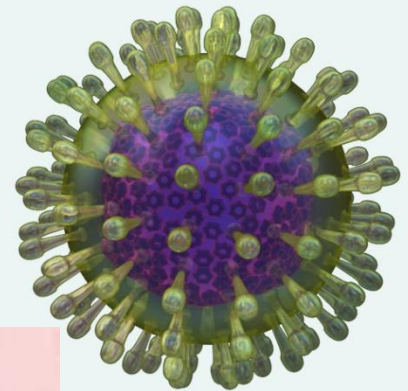
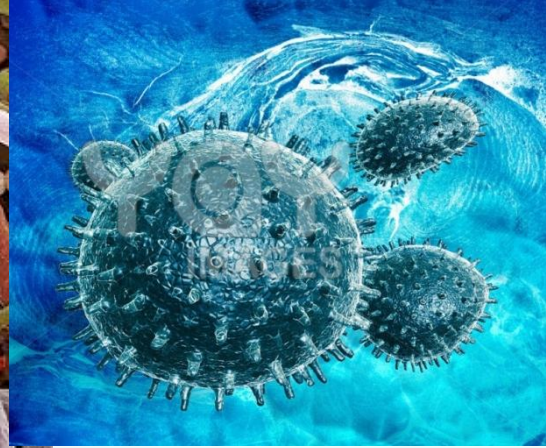
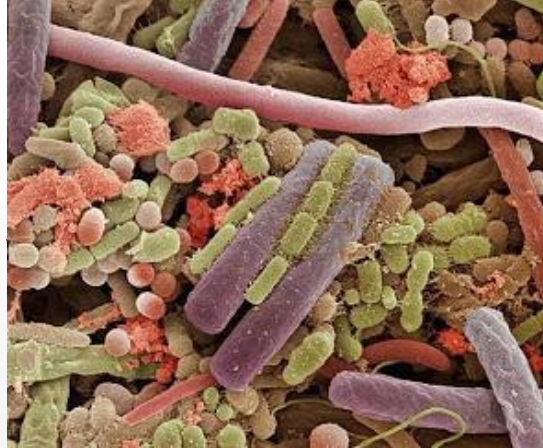
- ▶ Výskyt infekčního původce v krevním řečišti provázený patofyziologickou reakcí organismu.
  - ▶ různý původce (bakterie, parazit, virus)
  - ▶ odlišná patofyziologická reakce
  - ▶ variabilní klinický průběh
- ▶ Konsensus americké společnosti intenzivní péče:
  - ▶ **Sepse (IKŘ) primární, sekundární**
  - ▶ **Katetrové infekce**
  - ▶ **Endokarditidy**



# Původci SEPSE

---

- ▶ Bakteriální
  - ▶ striktně patogenní
  - ▶ podmíněně patogenní
- ▶ Virové
  - ▶ CMV, virémie
- ▶ Mykotické
- ▶ Parazitární
  - ▶ malárie, babezie, trypanozomy
  - ▶ mikrifilárie



# Zdroje SEPSE

---

- ▶ Primární IKŘ – sepsis zdroj infekce **není znám**
  - ▶ Sekundární IKŘ – sepsis **je známo ložisko – zdroj**, ze kterého dochází k šíření infekce
  - ▶ Nejčastější zdroje
    - ▶ dýchací cesty – „ventilátorové pneumonie“, pneumonie
    - ▶ urogenitální trakt – „urosepsis“
    - ▶ katéetrové infekce
    - ▶ tlusté střevo, GIT – salmonelové infekce, „febrilní neutropenie“
    - ▶ infekce v dutině břišní
    - ▶ meningitis
    - ▶ bakteriální endokarditida
    - ▶ lokalizované infekce, abscesy a jiné
- 



# Nozokomiální pneumonie

---

- ▶ Nejčastější typ NP na pracovištích intenzivní péče
- ▶ Vliv endotracheální intubace na vznik VAP je natolik dominantní, že pneumonie získaná na pracovišti intenzivní péče je prakticky synonymem pro **ventilátorovou pneumonii**
- ▶ Endotracheální intubace zvyšuje riziko nozokomiální pneumonie až 21 krát
- ▶ **Mortalita spojená s výskytem VAP je 24 až 76%.**
  - ▶ **časná (early-onset) VAP** , vznik do 5 až 7 dní po intubaci, minimální mortalita
  - ▶ **pozdní (late-onset) VAP**
- ▶ Délka trvání ventilační podpory



# Patogeneze VAP

---

- ▶ **Kolonizace orofaryngu patogenními mikroby - střevními GNB, zejména rodu *Enterobacteriaceae* – reflux ze střeva-žaludek-jícen nebo *Staphylococcus aureus* – retrográdně z nosu a kůže**
    - ▶ role normálního nízkého žaludečního pH
  - ▶ **Aspirace - mikroaspirace nejdůležitější formou u pac. s OTI**
  - ▶ **Prolomení přirozených obranných mechanismů DC - přítomnost TR, její negativní vliv na činnost řasinkového epitelu**
  - ▶ Opakované mikroaspirace přispívají k poruše funkce buněčné i humorální imunity DC a systému alveolárních makrofágů a neutrofilů
  - ▶ Kortikoidy, malnutrice nebo opakované transfuze
  - ▶ Dalšími cestami kontaminace DC a plic jsou inhalace kontaminovaného aerosolu, rozsev bakterií hematogenní cestou z jiného ložiska a přímý přestup nebo penetrace zevnějšku
- 



# Urosepse

---

- ▶ Většinou spojeny se zavedením močového katétru nebo s instrumentálními výkony
- ▶ Patogenní mikroorganismy pocházejí z endogenní i exogenní nozokomiální flóry
- ▶ Hematogenní přenos je vzácný
- ▶ Přenos bakterií a kvasinek souvisí s tvorbou biofilmu na povrchu katétrů, ale také močových kamenů, nekrotických tkání apod
- ▶ Nejčastějšími patogeny jsou GNB, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, z grampozitivních koků jsou to *Enterococcus* a *Staphylococcus*.



# Urosepse

---

- ▶ Asymptomatická bakteriurie x symptomatická močová infekce
- ▶ Symptomy infekce - horečka, dysurie, bolesti v nadbřišku, dvakrát pozitivní kultivační nález z moči > 10<sup>5</sup> kolonií/ ml moči a známky pyurie v močovém sedimentu
- ▶ Th: výměna močového katétru, volba antibiotika závisí na výsledku kultivace moči
- ▶ Prevence:
  - ▶ prokázán benefit u obecných hygienických postupů
  - ▶ používání uzavřených drenážních systémů
  - ▶ minimalizace manipulací s katétrem a jeho rozpojování
  - ▶ není stanoven interval pro rutinní výměnu katétrů.





# Infekce z intravaskulárních katétrů

---

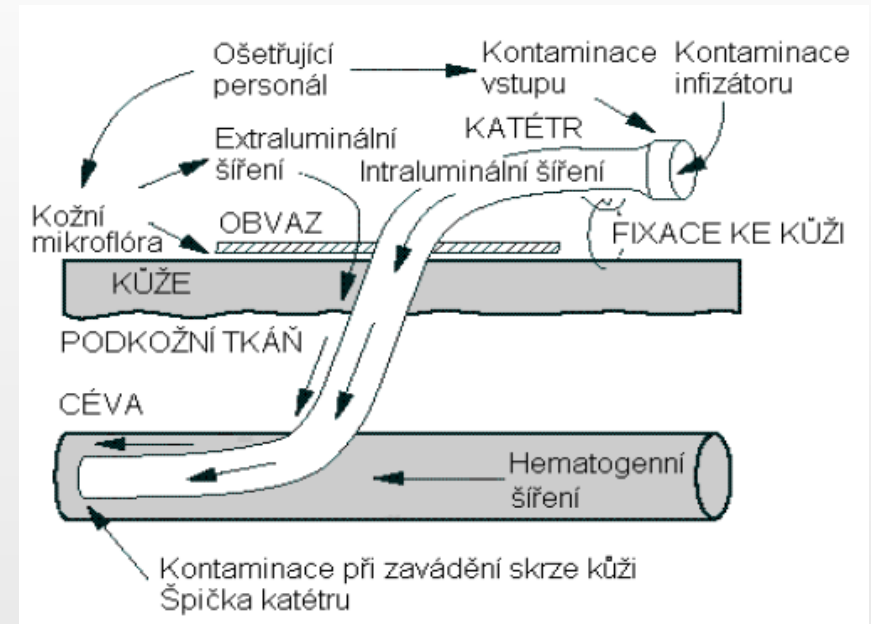
- ▶ Primární infekce krevního řečiště (BSI- blood stream infections) jsou čtvrtou nejčastější nozokomiální infekcí
- ▶ Intravaskulární vstupy, zejména centrální žilní katétrů jsou hlavní příčinou vzniku primárních BSI
- ▶ Incidence BSI od 2 % ( respirační JIP) po 30 % (popáleninová centra)
- ▶ Definice CDC - bakterémie nebo fungémie při zavedeném katétrů s pozitivním nálezem z hemokultury odebrané z periferní žíly a s celkovými projevy infekce bez zjevné příčiny infekce mimo intravaskulární katétr, s pozitivním kultivačním nálezem ze segmentu katétrů stejným jako z periferní krve.
- ▶ Patogeneze - mikrobiální kolonizace se současnou tvorbou biofilmu na katétrů, vznikající brzy po zavedení katétrů





# Infekce z intravaskulárních katétrů

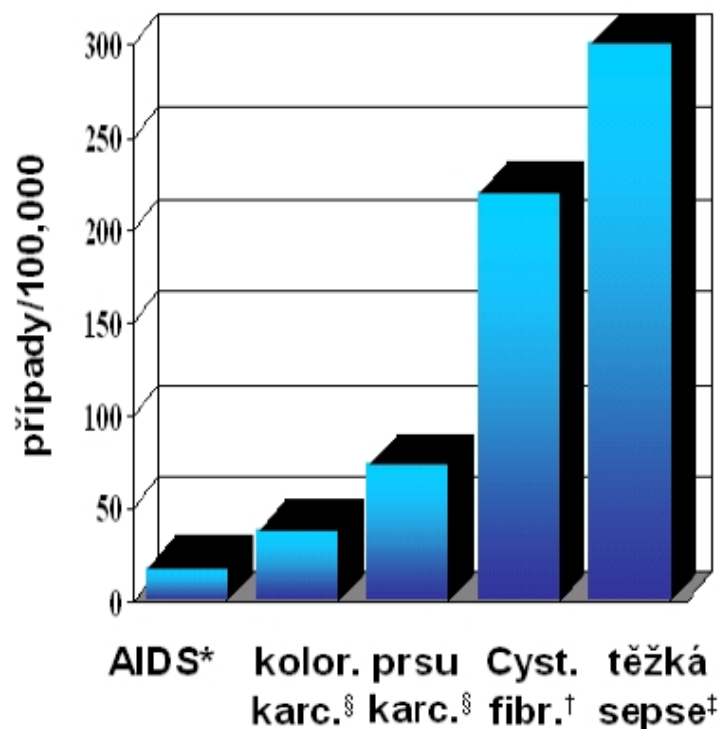
- ▶ Většina infekcí vzniká kolonizací kůže a migrací mikroorganismů podél katétru (*Staphylococcus aureus*, koaguláza-negativní stafylokoky)
- ▶ Kontaminace spojek katétrů během manipulací, která je také spojena s tvorbou biofilmu uvnitř lumina katétru
- ▶ Hematogenní rozsev ze vzdáleného ložiska – infekce houbami a střevními mikroorganismy (*enterokoky*, *E. coli*, *Klebsiella*)
  - ▶ většina GNB vykazuje schopnost vysoké adherence k povrchu katétrů



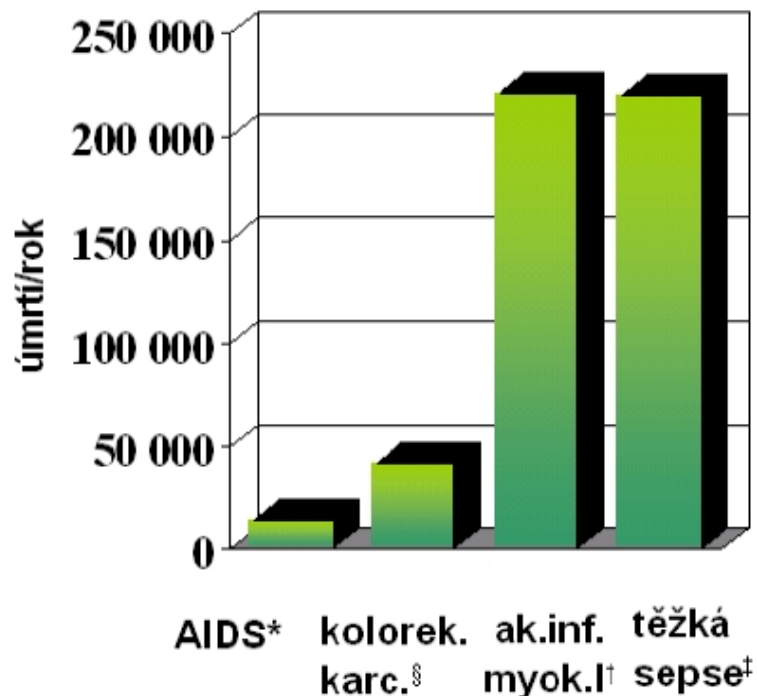
- Kontaminace podávaného roztoku
- Oblast třísel při kanylaci v. femoralis vykazuje výrazně vyšší procento kolonizace ( 36%) ve srovnání s v. jugularis int. ( 17%) a v. subclavia ( 5%).

# ... závažnost problematiky

## Incidence těžké sepsy



## Mortalita těžké sepsy



†National Center for Health Statistics, 2001. §American Cancer Society, 2001. \*American Heart Association, 2000. ‡Angus DC et al. *Crit Care Med.* 2001

# Terminologie

---

- ▶ **Doporučení pro používání termínu podle závěru ACCP/SCCM Consensus Conference (Chest, 101, 1992)**
- ▶ ***Doporučená terminologie:***
- ▶ INFEKCE
- ▶ BAKTERIEMIE, VIREMIE, FUNGEMIE, PARAZITEMIE
- ▶ SIRS
- ▶ SEPSE
- ▶ SEVERE SEPSIS
- ▶ SEPTICKÝ ŠOK
- ▶ MODS
- ▶ ***Nepoužívat termíny:***
- ▶ **SEPTIKEMIE**
- ▶ **SEPTICKÝ SYNDROM**
- ▶ **REFRAKTERNÍ ŠOK**



# Terminologie

---

- ▶ **Infekce** - zánětlivá odpověď na přítomnost mikroorganismů a/nebo invaze mikroorganismů do normálně sterilních tkání
- ▶ **Bakteriemie** - přítomnost živých bakterií v krvi
- ▶ **SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome**
  - ▶ systémová zánětlivá odpověď na (obvykle) těžký inzult různé etiologie
  - ▶ diagnostická kritéria (pro dg. SIRS musí být přítomné minimálně dvě kritéria):
    - **TT > 38 °C nebo < 36 °C**
    - **Srdeční frekvence > 90/min**
    - **Dechová frekvence > 20/min**
    - **4000 > Leu > 12000**



# Terminologie

---

- ▶ **SEPSE - Systemic Inflammatory Response Syndrome**
- ▶ *vyvolaný infekcí - t.j. systémová zánětlivá odpověď na infekci*
- ▶ • **diagnostická kritéria** (pro dg. SEPSE musí být přítomné minimálně dvě kritéria):
  - **TT > 38 °C nebo < 36 °C**
  - **Srdeční frekvence > 90/min**
  - **Dechová frekvence > 20/min**
  - **4000 > Leu > 12000**

**+** **Dokázaná infekce**

---

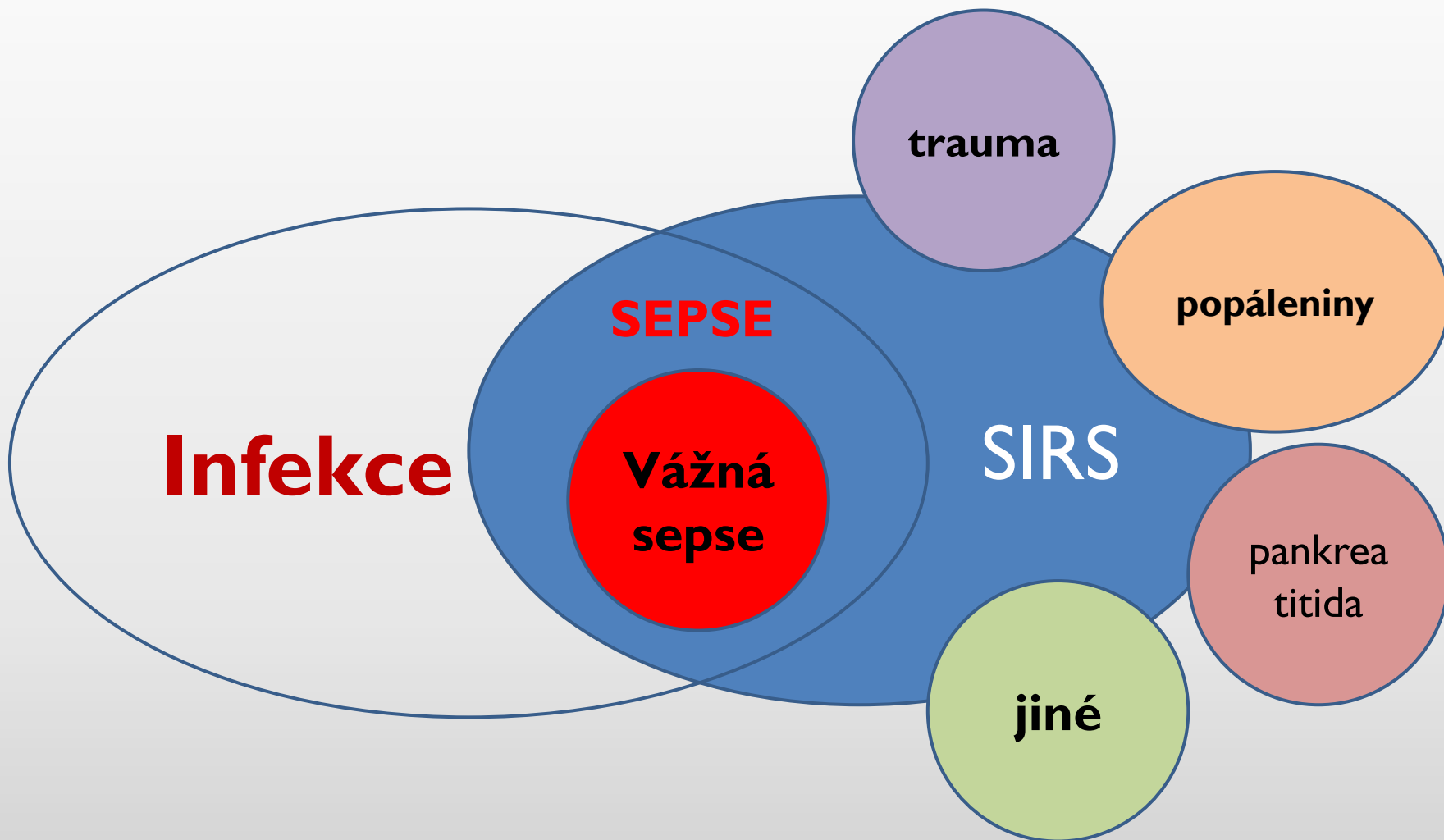


# SEPSE vs SIRS

---

- ▶ **Sepse je poskupinou SIRS, její etiologie je infekční**
- ▶ **Mají společnou patofyziologii**
  - ▶ *t.j. jde o systémovou zánětlivou odpověď na inzult (silná aktivace obranných mechanismů tzv. syndrom mediátorového excessu)*
- ▶ **Při splnění diagnostických kritérií pro SIRS je nutné vždy pátrat po ložisku infekce - zanedbání má potenciálně fatální následky.**





# Diagnostika - Hemokultivace

## - doba odběru

---

- ▶ **Různá doporučení v závislosti na inf.agens, Dg, terapii.**
  - ▶ **VARIANTY: A-E**
  - ▶ **A.**
    - ▶ první odběr při vzestupu teploty, druhý jednu hodinu poté, třetí asi hodinu před očekávaným vrcholem teplotní křivky
  - ▶ **B .**
    - ▶ dva odběry v rozmezí jedné hodiny před začátkem terapie, další eventuální odběry těsně před podáním další dávky antibiotika
  - ▶ **C. Akutní sepse**
    - ▶ 2 hemokultury současně odebrané *před začátkem terapie*
  - ▶ **D. Kontinuální bakteriémie, subakutní endokarditis**
    - ▶ 3 hemokultury první den: první a druhá současně třetí 1 hodinu poté
  - ▶ **E. Negativní iniciální hemokultury, ATB terapie**
    - ▶ - max. 3 dodatečné hemokultury 2. a 3.den
  
  - ▶ *D - E odběr v době nejnižší hladiny ATB*
- 





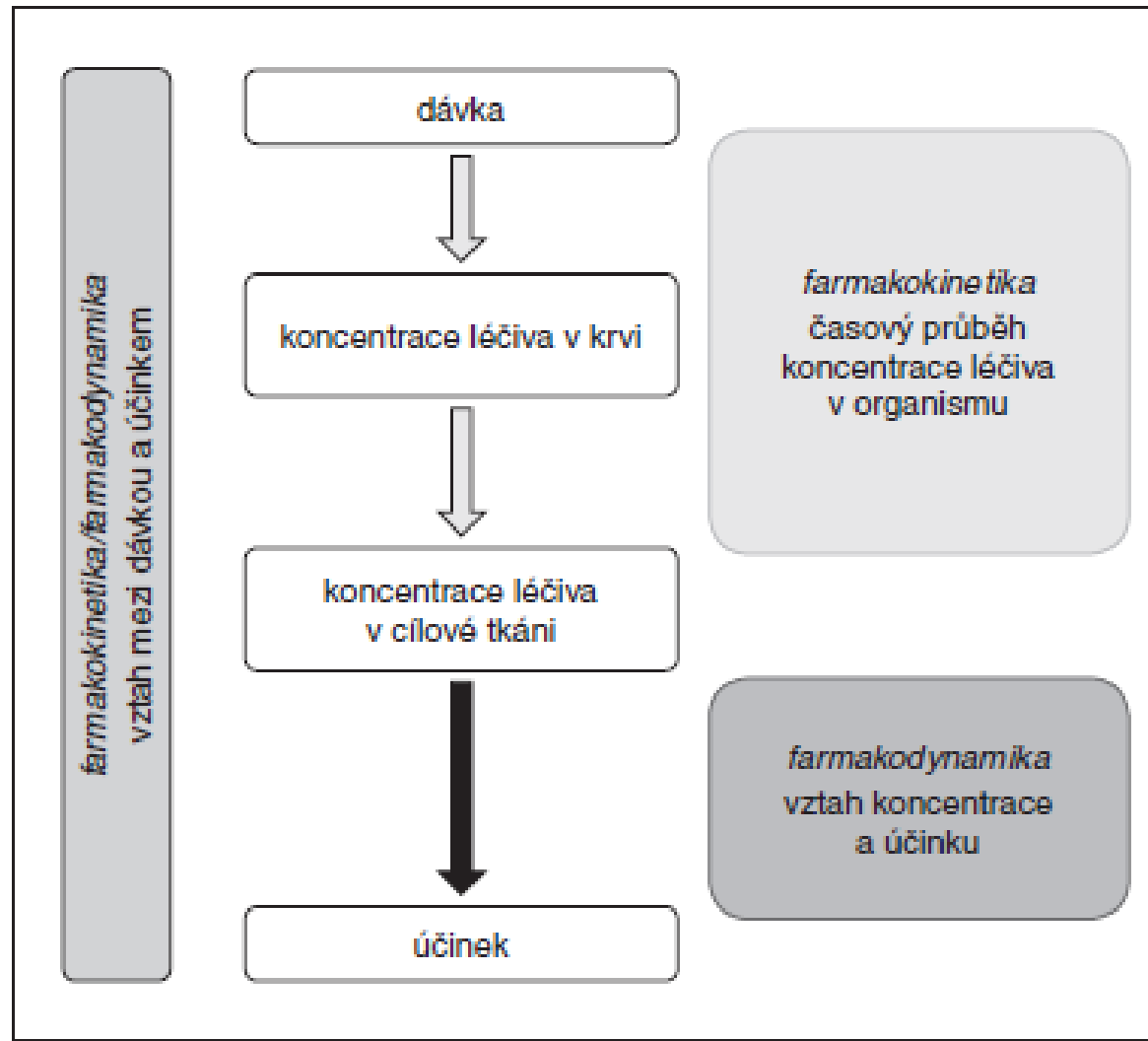
# Zahájení ATB terapie

---

- ▶ **Terapie SEPSE**
- ▶ **I. eliminace původce – ATB terapie**
  - ▶ Nejúčinnější ATB – karbapenemy, cefalosporiny III., IV.
  - ▶ Kombinace antibiotik
- ▶ **Okamžité zahájení** – necílená terapie, poté korekce dle citlivosti
- ▶ Maximální dávky
  
- ▶ **2. podpora základních životních funkcí, prevence, terapie šoku**
  
- ▶ Zásah do systému mediátorové bouře se zatím nedaří.

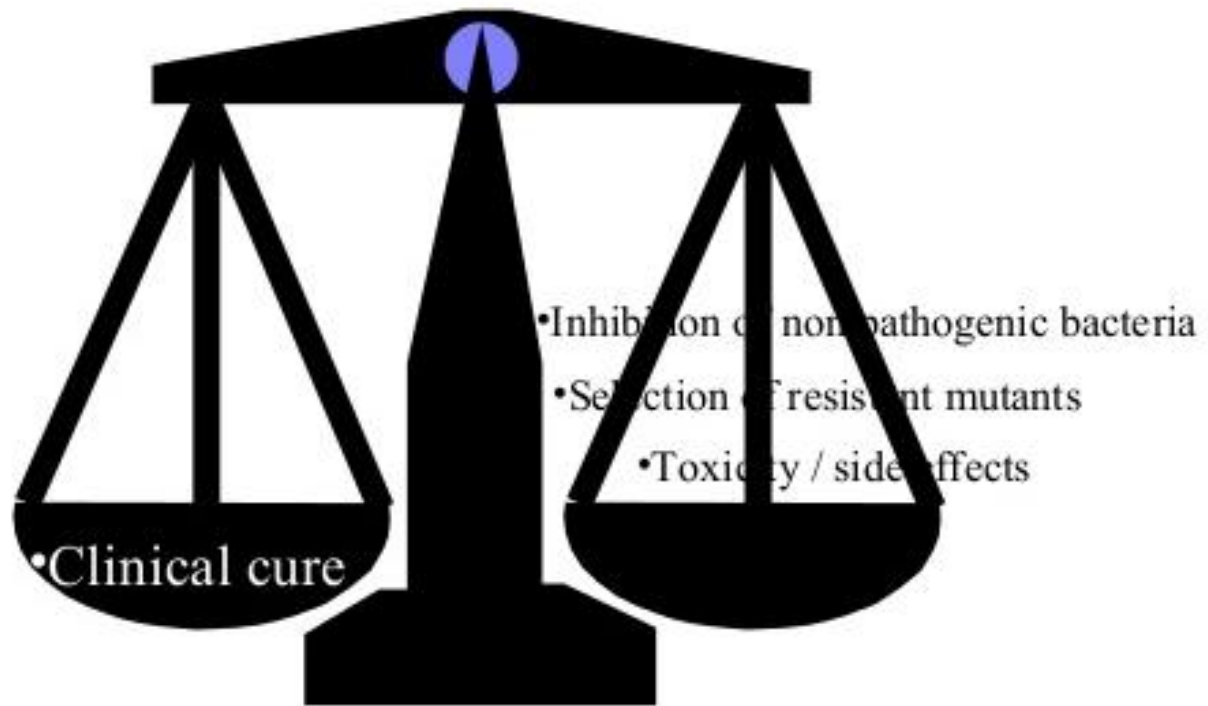


# Vztah mezi farmakokinetikou a farmakodynamikou



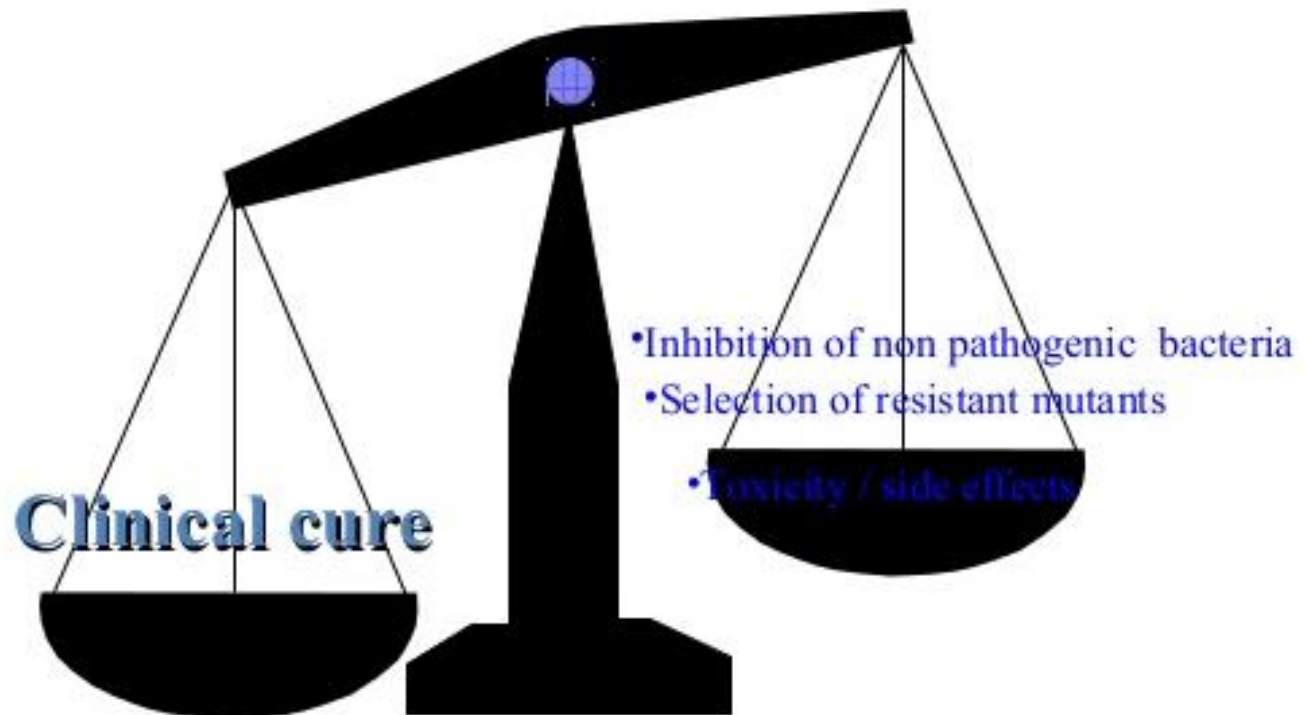
# Důsledky ATB terapie

---



# Zohlednění PK/PD vlastností a jejich aplikace do praxe

---



# Základní PK parametry

Tabulka 1 Farmakokinetické parametry podstatné pro dávkování léčiv

Farmakokinetický parametr	Definice	Popis
clearance (CL)	objem krve očištěný od léčiva během časové jednotky	CL vyjadřuje eliminaci léčiva z těla pomocí exkrece a/nebo metabolismu
distribuční objem (Vd)	objem tekutiny, v němž by se muselo množství léčiva přítomné v těle rozpustit, aby bylo dosaženo stejné koncentrace léčiva jako v krvi	Vd je parametr, který klade do souvislosti celkové množství léčiva v těle a jeho plazmatickou koncentraci
biologický poločas ( $t_{1/2}$ )	čas potřebný ke snížení plazmatické koncentrace léčiva na polovinu počáteční hodnoty	biologický poločas závisí na CL a Vd, zvyšuje se a klesá s CL a stoupá s Vd
$C_{max}$	vrcholová koncentrace léčiva dosažená během jeho podávání	
$C_{min}$	minimální koncentrace léčiva dosažená během jeho podávání	
$AUC_{0-24}$	AUC plazmatických koncentrací v závislosti na čase 0–24 h po podání léčiva	

AUC (area under the curve) – plocha pod křivkou

# Základní PK parametry

Farmakodynamické indexy	Definice	Klasifikace antibiotik	Příklady
<b>T&gt;MIC</b>	doba, po kterou se vyskytuje koncentrace léčiva během dávkového intervalu nad MIC	závislá na čase	beta-laktamy, karbapenemy glykopeptidy makrolidy klindamycin linezolid
<b>C<sub>max</sub>/MIC</b>	poměr vrcholové koncentrace léčiva ve vztahu k MIC patogenu	závislá na koncentraci	aminoglykosidy metronidazol kolistin fluorochinolony
<b>AUC 0-24/MIC</b>	poměr AUC koncentrací v závislosti na čase během intervalu 24 h a MIC patogenu	závislá na koncentraci v čase	fluorochinolony glykopeptidy tetracykliny

# Klasifikace antibiotik na základě jejich fyzikálně-chemických vlastností

hydrofilní antibiotika	<ul style="list-style-type: none"><li>• limitovaný Vd (5-20l)</li><li>• eliminované renálně v nezměněné formě</li><li>• neschopnost pronikat membránou eukaryotické buňky</li><li>• inaktivní proti intracelulárním patogenům</li><li>• zvýšená clearance u vážné sepse</li></ul>	<b>beta laktamy</b> (peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy) <b>glykopeptidy</b> <b>aminoglykosidy</b>
lipofilní antibiotika	<ul style="list-style-type: none"><li>• velký Vd (100-1000l)</li><li>• eliminovány játry (metabolizace)</li><li>• lékové interakce</li><li>• volně prostupné membránou buněk</li><li>• aktivní proti intracelulárním patogenům</li></ul>	<b>makrolidy</b> <b>fluorované chinolony</b> <b>tetracykliny</b> <b>chloramfenikol</b> <b>rifampicin</b> <b>linezolid</b>

Vyjimky: ceftriaxon, oxacilin – hydrofilní látky eliminované biliární exkrecí, ciprofloxacin-lipofilní látky primárně eliminovaná renálně

# Faktory ovlivňující dávkování antibiotik u kriticky nemocných pacientů

Table 2. Factors Affecting Antimicrobial Dosing in Critically Ill Patients with Renal Failure

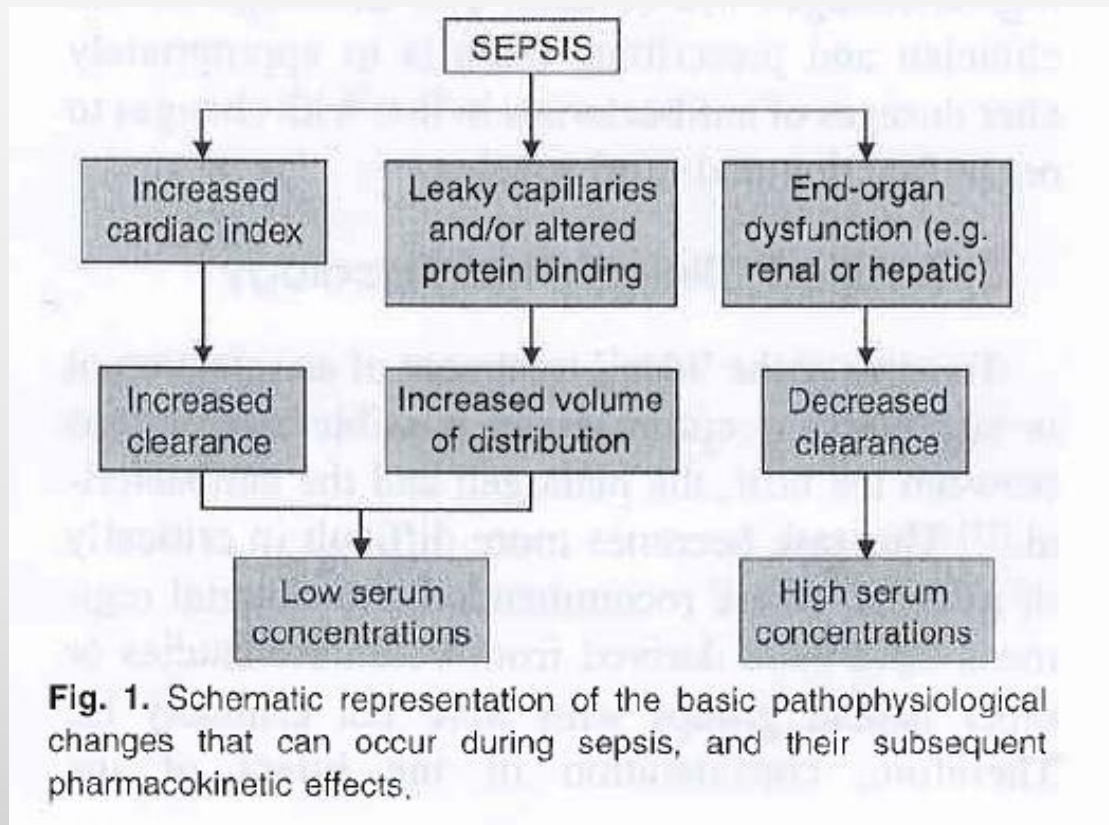
Factor	Comment
Type of dialysis	Drug removal for most antimicrobials is largely affected by the type of dialysis (see text)
Intrinsic renal function	Patients with residual renal function may clear more drug than predicted by dialysis alone
Site of infection (indication)	Deep-seated infections require larger doses to optimize pharmacodynamic target attainment, including drug penetration at the site(s) of infection
Severity of infection	Empiric aggressive dosing should be used for severe infections until culture and susceptibilities are available to guide therapy
Patient size	Larger patients may require larger loading and maintenance doses to optimize pharmacodynamic target attainment, especially with lipid-soluble antimicrobials
Immune function	Empiric aggressive dosing should be used for patients with impaired immune function
Antimicrobial factors	Pharmacokinetic and pharmacodynamic data should be considered when developing a dosing regimen: absorption, distribution, metabolism, and elimination; concentration-dependent vs time-dependent killing; postantibiotic effect (see text)
Susceptibility patterns (MIC data)	Local and unit-specific antibiograms, if available, should also be used when selecting an initial empiric antimicrobial regimen; the MIC of infecting pathogen(s), if available, should be used to optimize definitive antimicrobial therapy, pharmacodynamic target attainment, and patient outcomes
Drug-drug interactions	These may alter antimicrobial absorption, distribution, metabolism, and elimination (e.g., inhibition or induction of drug metabolism) and/or result in additive toxicity

MIC = minimum inhibitory concentration.



# Ovlivnění základních farmakokinetických parametrů

## Graf I. vliv patologických změn v průběhu sepse na farmakokinetiku léčiv



# Ovlivnění základních farmakokinetických parametrů

clearance léčiva (CL)	distribuční objem (Vd)
<b>patofyziologický stav</b> stav eliminačního orgánu zvýšení srdečního výdeje (zvýšený průtok , krystaloidy/koloidy, NA-sepse, popáleniny)	<b>sepsy</b> únik tekutin do 3. prostoru volumedependence hypoalbuminemie
<b>léková interakce</b> indukce inhibice vazba na bílkovinu lékové inkompatibility	<b>ascites</b>
<b>použití RRT</b> zvolená eliminační metoda (difuze/konvekce) technické nastavení metody (Qb, Quf, Qd prediluce/postdiluce) fyzikálně chemické vlastnosti antibiotika (Mr, lipofilita, hydrofilita, vazba na B) parametry pacienta (zbytková filtrace, nonrenální CL)	<b>obezita</b>

hydrofilní

lipofilní

# Aktuální guidelines pro terapeutická rozmezí plazmatických koncentrací aminoglykosidů a vankomycinu

antibiotikum	konvenční podávání (každých 8 hod)		podávání jednou denně (každých 24 hod)	
	C min(mg/l)	C max(mg/l)	C min(mg/l)	C max(mg/l)
<b>aminoglykosidy</b>				
gentamycin	<2	5-10	<1	15-25
amikacin	<5	15-30	<2,5	55-65
<b>glykopeptidy</b>				
vancomycin	15-20 ( u těžkých infekcí a špatně dostupných (pneumonie) přechodně tolerujeme hladiny do 25 mg/l )			

*Shaw B.: Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics, Lippincott Williams Wilkens, Philadelphia, 2006*



# TDM – kdy odebírat vzorek?

---

- ▶ Vankomycin
  - ▶ (trough) level 30 minutes before either the 3rd or the 4th dose is given
- ▶ Aminoglykosidy
  - ▶ 30 min after the end of the intravenous infusion
  - ▶  $C_{\max}$ /MIC ratio of 8–10 should be targeted, with the precise  $C_{\max}$  guided by known MIC data or by local antibiogram data.
- ▶ Beta laktamová ATB



# Nitrofurantoin

Lékový problém	Příčina	Důsledky
podávání nitrofurantoinu u ARI, CHRI  GFR ≤ 30 ml/min (0.5 ml/s)	50-60% v nezměněné formě via GF nedostatečné (subinhibiční koncentrace) v moči	selhání léčby selekce rezistence
	kumulace léčiva potenciace nežádoucích účinků	akutní: hepatotoxicita akutní plicní toxicita krevní dyskrasie
		chronická: plicní fibróza tubulointersticiální nephritida periferní neuropatie



# dávkování léčiv v průběhu náhrady funkce ledvin (RRT)

i po zhodnocení všech aspektů – věštění z křišťálové koule

<b>charakteristiky pacienta</b>	věk, váha, reziduální renální funkce, hepatální funkce, závažnost onemocnění, stav imunitního systému, hodnoty sérového albuminu
<b>charakteristiky léčiva</b>	cílová koncentrace spojená s optimálním efektem, doporučená dávka farmakokinetická data: Vd, vazba na bílkovinu, Mr,
<b>charakteristiky CRRT</b>	materiál membrány filtru, povrch filtru- klinicky irelevantní CVVH- Sc, průtok ultrafiltrátu, průtok krve, mód diluce CVVHD- Sd, průtok dialyzátu, průtok krve CVVHDF-Sc/Sd, průtok ultrafiltrátu, průtok dialyzátu, průtok krve

pozn: CVVH-hemofiltrace, CVVHD-hemodialýza, CVVHDF-hemodiafiltrace,

► Sc-sieving koeficient, Sd-saturační koeficient

# úpravy dávek

---

- ▶ **Literární zdroje**
- ▶ nesmí představovat rigidní návod, jak dávky upravovat
- ▶ jediným měřítkem pro kvantifikaci dávky je hodnota GFR v širokém rozmezí
- ▶ U CRRT zohledňuje pouze dialyzační /filtrační průtoky 1-2 l/h, anurický pacient

"Dosages are based on the provided references and/or the authors' opinion, especially when available references are limited or outdated; however, these recommendations should not replace clinical judgment.

<sup>b</sup>All CRRT dosages assume ultrafiltration and dialysis flow rates of 1-2 L/hr, intravenous administration, and minimal residual renal function.

*Heintz BH et al, Pharmacotherapy, 2009*

- ▶ představuje pouze trend v eliminaci léčiva

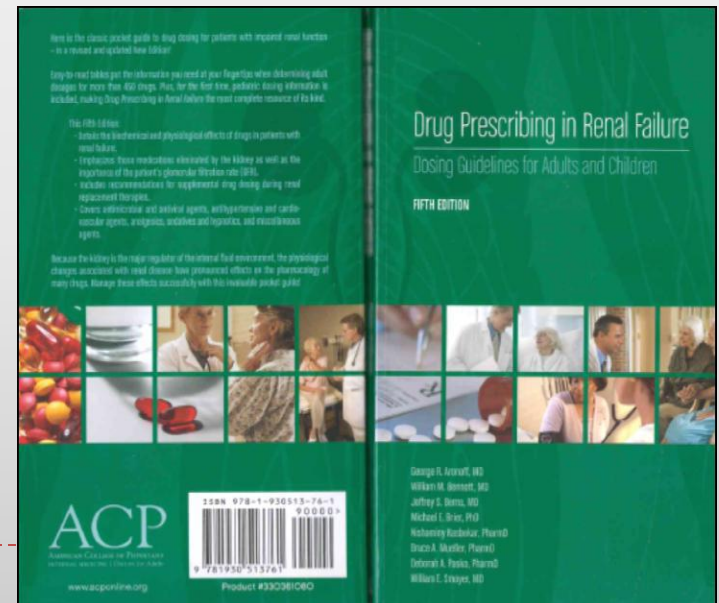
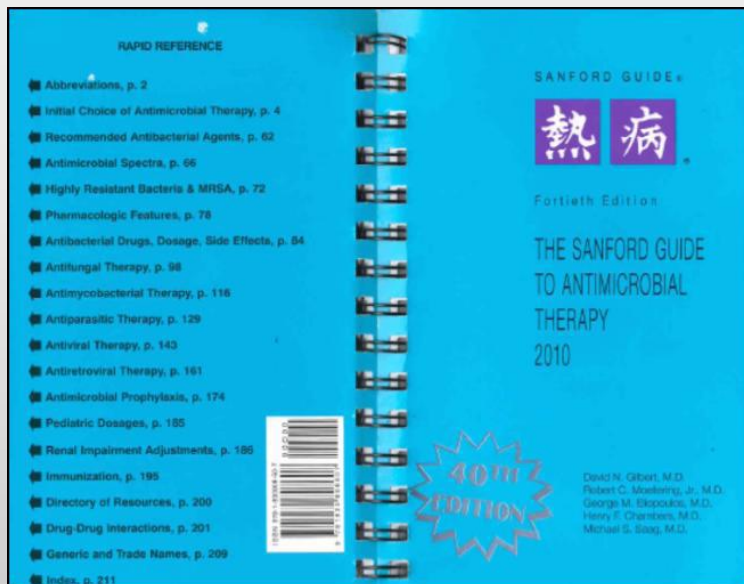
**Prověření výpočtem**

---



# Literární zdroje

- ▶ Gilbert DN.: The Sanford guide to antimicrobial therapy, Sperryville, USA, ISBN: 978-1-930808-60-70, 2013
- ▶ Aronoff, GR.: Drug Prescribing in Renal Failure, Dosing guidelines for adults and children, fifth edition, ACP, Philadelphia, USA, ISBN: 978-1-930513-76-1, 2007  
<http://kdpnet.louisville.edu/renalbook/>





# výpočet

- ▶ základní farmakokinetické charakteristiky antibiotik-literární zdroje
- ▶ PK/PD charakteristiky vybraných antibiotik spojované s optimálním antibakteriálním efektem-literární data
- ▶ TAB I.

antibiotikum	PK/PD cíle
beta-laktamy	40-100% dávkového intervalu >MIC nebo 40-100% dávkového intervalu > 5xMIC
aminoglykosidy	$C_{max}/MIC = 8-10$
fluorované chinolony	$C_{max}/MIC = 8-10$ $AUC_{24}/MIC = 100-125$ (G-)
Vancomycin	100% dávkového intervalu >MIC (ideálně > 5xMIC) $AUC_{24}/MIC > 400$ (Staphylococcus aureus)
linezolid	$AUC_{24}/MIC > 50$ (Streptococcus pneumoniae) $AUC_{24}/MIC > 82$ (Staphylococcus aureus)
metronidazol	nestanoveno

# výpočet

- ▶ matematická vyjádření pro odhad dialyzační clearance daného léčiva (CLCRRT)-literární data
- ▶ TAB 2.

CRRT	výpočet CLCRRT
CVVH (postdiluce)	$CLCVVH(\text{post}) = Q_f \times S_c$
CVVH (prediluce)	$CLCVVH(\text{post}) = Q_f \times S_c \times Q_b / (Q_b + Q_{\text{rep}})$
CVVHD	$CLCVVHD = Q_d \times S_d$
CVVHDF	$CLCVVHDF = (Q_f + Q_d) \times S_d$

- ▶ Pozn:  $Q_f$ -průtok ultrafiltrátu,  $Q_d$ -průtok dialyzátu,  $S_c$ -sieving koeficient,  $Q_b$ -průtok krve,  $Q_{\text{rep}}$ -prediluční průtok,  $S_d$ -saturační koeficient
- ▶ [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/Breakpoint\\_table\\_v\\_3.1.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Breakpoint_table_v_3.1.pdf)
- ▶ Janků I a kol.: Farmakokinetické základy dávkování léků, AVICENUM Praha, ISBN ?, 1986

# Změny farmakokinetiky u obézních pacientů

## fyziologické/farmakokinetické změny u obézních pacientů

### absorpce

↓ s.c. absorpce, ↓ C<sub>max</sub>, ↑ T<sub>max</sub>  
p.o. ↔ / ↑ (zvýšení GIT prokrvení)

### distribuce

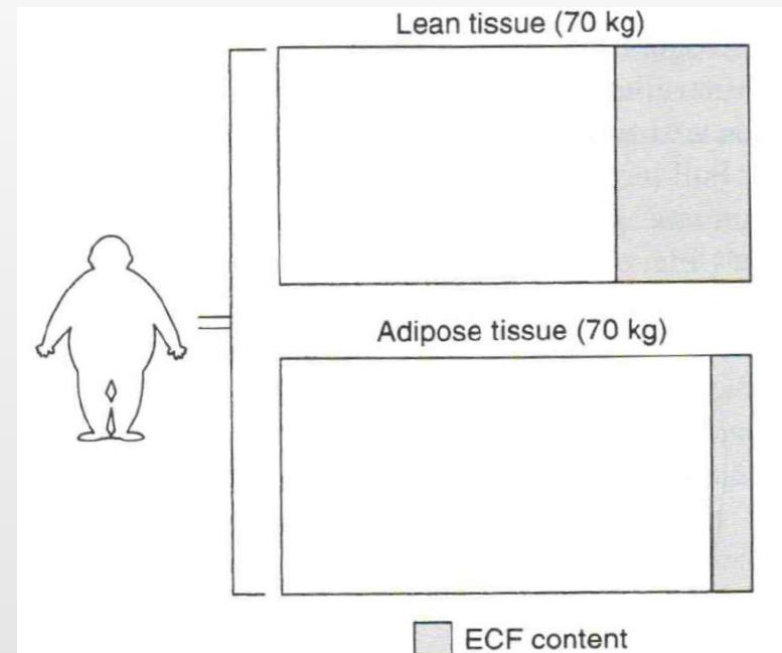
↑ procento tělesného tuku

### metabolismus

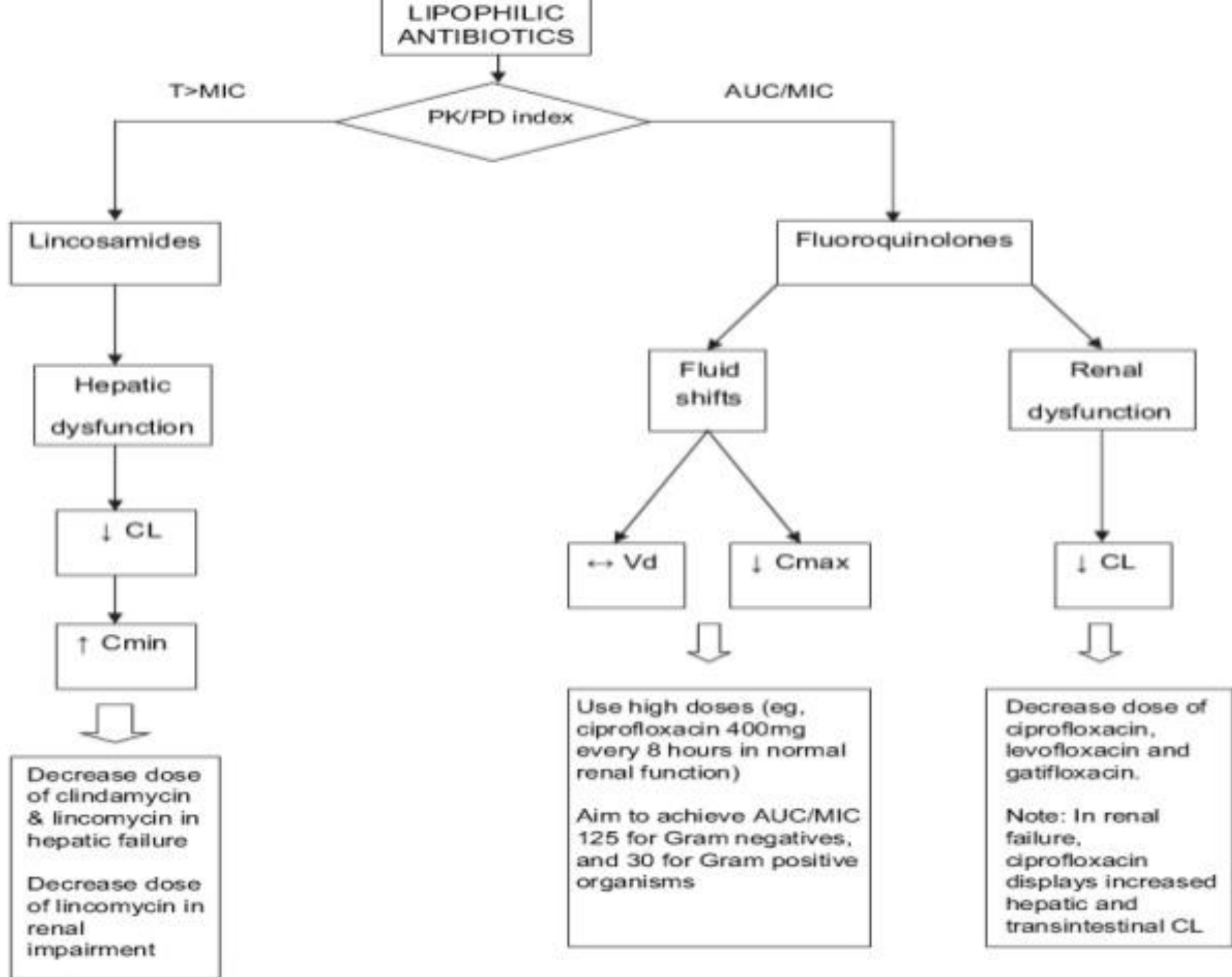
↑ srdeční výdej a průtok krve orgánem  
zvětšená játra, změněný histologický status

### eliminace

↑ renálního průtoku  
zvětšené ledviny  
↑ glomerulární filtrace (25%), ↑ tub.sekrece







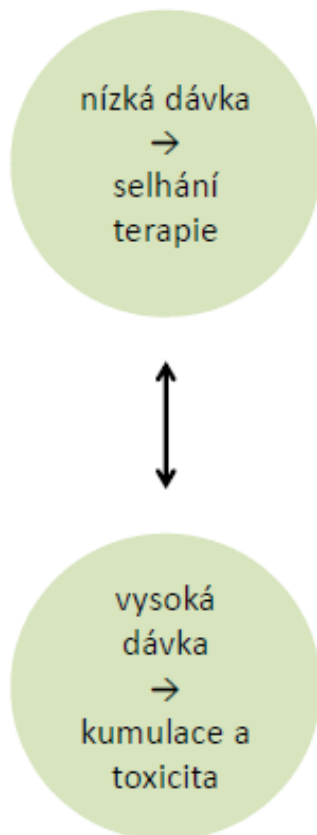
# Shrnutí

---

- ▶ úpravy dávek přísně individualizovat monitorovat všude tam, kde můžeme (TDM) dávky odhadovat v kontextu širokých dat
  - ▶ závažnost a lokalizace infekce
  - ▶ klinický stav pacienta a dynamika zánětlivých markerů
  - ▶ stav eliminačního orgánu/denní tekutinová bilance
  - ▶ použitá RRT (zbytková GFR)
  - ▶ stavu imunitního systému dávky odhadovat se znalostí lékových interakcí a inkompatibilit otázka prodlužování infuzí ( $T > MIC$ ), v NNH zatím čekáme
  - ▶ dávky odhadovat se znalostí profilu hlavních nežádoucích účinků jednotlivých antibiotik
- 



# TDM



- včasné nasazení antimikrobiální terapie a podání adekvátních dávek vede u kriticky nemocných pacientů ke snížení mortality

*Garmacho-Montero J. et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. Crit Care Med 2003*

- mortalita spojená s infekčním onemocněním je signifikantně vyšší při podávání neadekvátních vs. adekvátních dávek ATB (37,0 – 91,0 % vs. 12,2 – 38,0 %,  $p < 0,05$ )

*Harbarth S. et al. Innapropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. Am J Med 2003*

- 50 % pacientům s  $\text{ClCr} < 40\text{ml/min}$  jsou podávány 2,5x vyšší dávky než maximální, které jsou při snížení ren. fci doporučeny

*Heintz B. H. et al. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adults patients receiving continuous renal replacement therapy on intermittent hemodialysis. Pharmacotherapy 2009*

# Kazuistika

---

Studie Roberts et al. ukázala, že při TDM beta-laktámových antibiotik u kriticky nemocných pacientů a pacientů s MODS cca 70 % pacientů nedosahovalo adekvátních terapeutických koncentrací antibiotik v úvodní terapii infekce s nutností navýšení dávek o 50,4 %.

*Ulldemolis M. et al. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. CHEST 2011;139:1210-1220.*





# Kazuistika

parametry pacienta	73 let, 71kg
aktuální klinický stav pacienta	AH, ESRD na léčbě iHD, sepse nejasné etio – dif.Dg. endokarditida, infekce elektrody na LK, infik. trombus shuntu (-), pneumonie (-), urosepse (-)
laboratorní známky infekce	CRP 365, pct 18, leu 19, febrilie
lokalizace infektu, patogen, MIC	neznámé?, předpoklad na málo citlivé bct s MIC > 8 µg/ml
druh atb a výchozí dávk. režim	<b>co-amoksiklav 1,2g á 6hod i.v.</b>
fyzikální a PK/PD charakteristika atb	hydrofilita – vzhledem k sepsi a ESRD předpoklad ↑Vd (≈ o 1/3) T>MIC – vzhledem k předpokl. sepsi snaha o 100 % dávkovacího intervalu
koncentrace atb v séru	TDM nelze, dle SPC: AMX Cmax 105,4 µg/ml (1g), 32,2 µg/ml (500mg) CLV Cmax 28,5 µg/ml (200mg), 10,5 µg/ml (100mg)
stav eliminačních orgánů pro atb, jejich fcí a průtoku krve	ledviny - ESRD, léčba iHD ob den - vstupní hodnoty - creat 934, U 20, alb 24
PK vlastnosti atb	F 100 % i.v., Cmax (viz. výše), vazba na PB – AMX 20, CLV 25 %, Vd – 20l, t1/2 – AMX 1,5h, CLV 1h, t1/2 (ESRD) – AMX 20h, CLV 4h CL renální – AMX 60 %, CLV 40 % (u ESRD: CL = CLnon-renal)
PK charakteristika atb vzhledem k eliminační metodě	dle zdrojů - HD odstraní ≈ 47% amoxicilinu a 34% kys.klavulanové v post-distribuční fázi suplementační dávka po HD - nutná vzhledem k množství léčiva elimin. iHD anebo načasovat HD ke konci dávk.režimu - konec distribuční fáze
projevy toxicity atb při kumulaci	AMX - elektrolyt disbalance, spasmy CLV - hepatotoxicita – cholestáza
doporučení k úpravám dávek atb dle dostupných zdrojů	The Renal Drug Handbook, Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, Micromedex, AISLP SPC,...

## co-amoksiklav - úprava dávkovacího režimu dle ClCr

GFR (ml/min)	AISLP SPC	Sanford Guide to ATB therapy	Micromedex	The Renal Drug Handbook
> 50	1,2g á 8h	0,6g á 8h	0,6g á 8h	1,2g á 6-8h
10-50	úvod 1,2g → 0,6g á 12h	0,375-0,6g á 12h	0,6g á 12h	1,2g á 12h
< 10	úvod 1,2g → 0,6g á 24h	0,375-0,6g á 24h	0,6g á 24h	úvod 1,2g → 0,6g á 8h anebo 1,2g á 12h
iHD	úvod 1,2g → 0,6g á 24h + extra dávka 0,6g po HD	0,375-0,6g á 24h + extra dávka 0,6g po HD	0,6g á 24h + extra dávka 0,6g v průběhu i po HD	úvod 1,2g → 0,6g á 8h anebo 1,2g á 12h

LIMITY orientace dle zdrojů → různorodost dat  
aktualizace?  
individualizace?

# Eliminace co-amoksiklavu při snížení renálních fcí a IHD

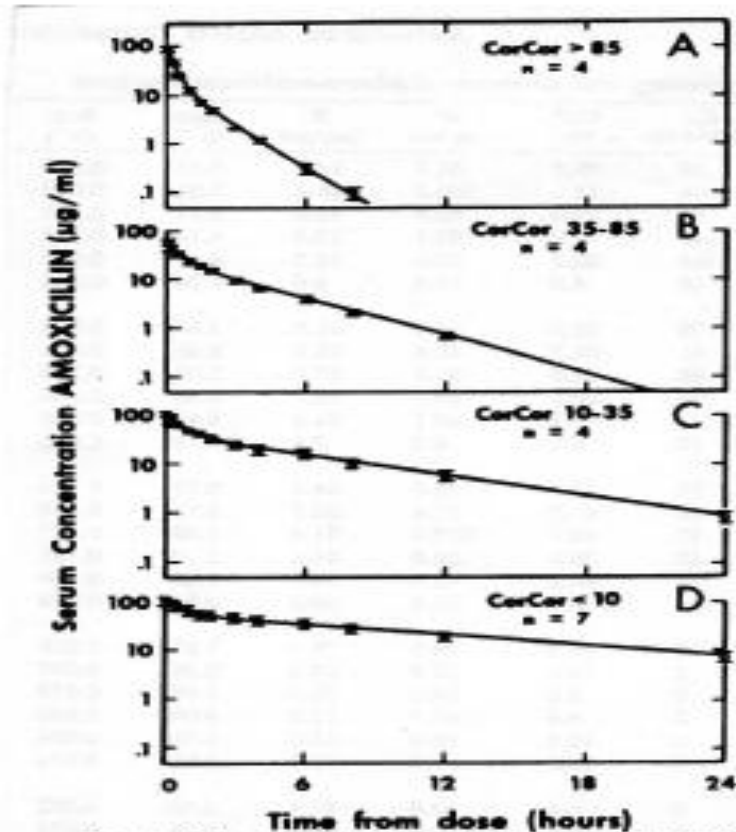


FIG. 1. Measured serum concentration of amoxicillin stratified according to renal function. (A) includes the subjects with  $CorCr > 85$  ml/min per 70 kg; (B) includes those with  $CorCr$  of 25 to 60 ml/min per 70 kg, etc. Bars represent mean  $\pm$  standard error of the mean, and the curve is the best least-squares fit to the means.

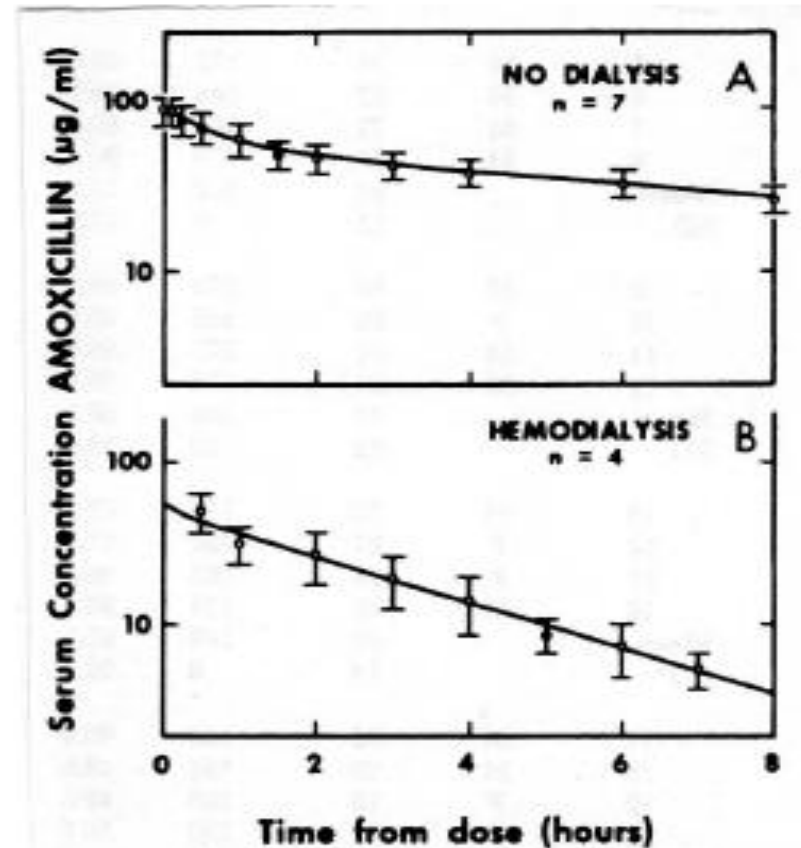
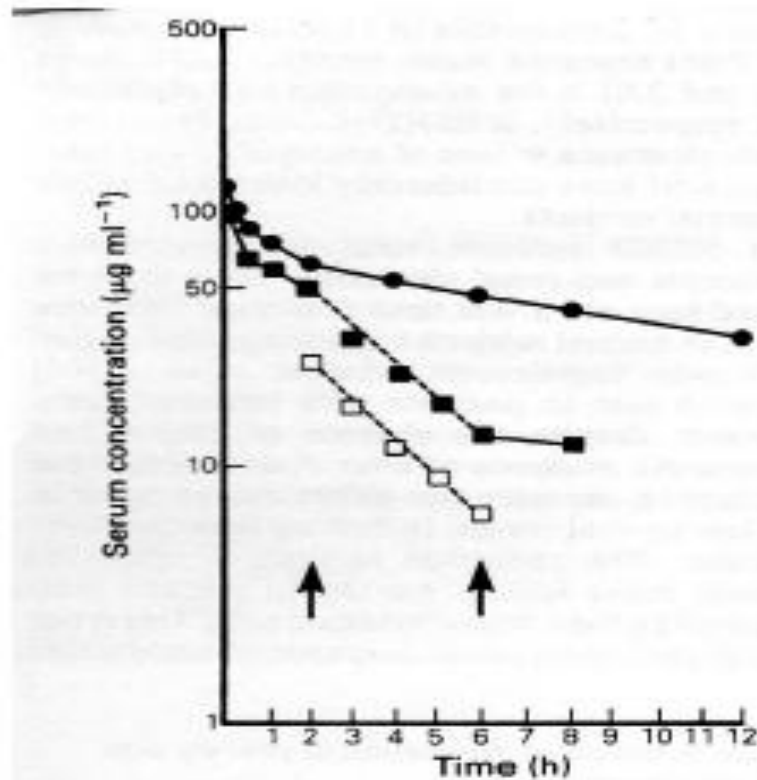
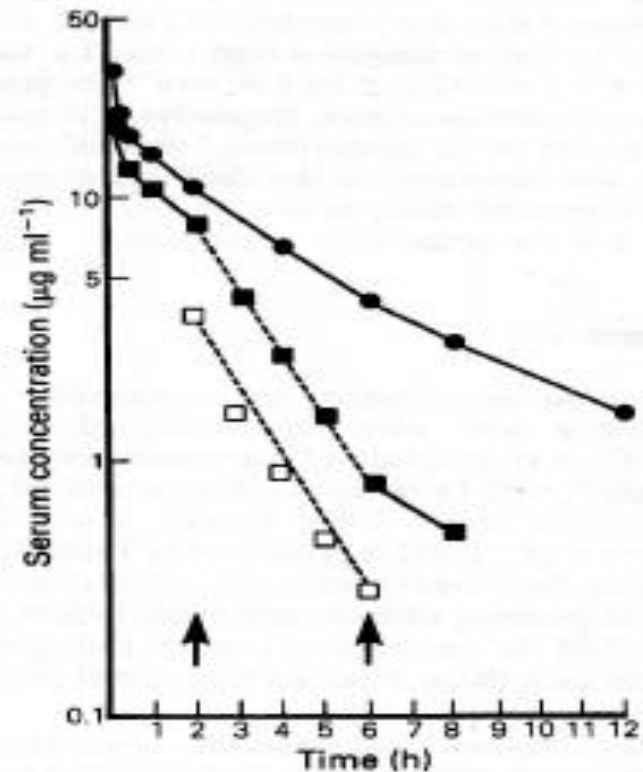


FIG. 2. Measured serum concentration of amoxicillin for seven patients with  $CorCr < 10$  (A) and four patients during hemodialysis (B). Bars represent standard error of the mean as in Fig. 4.

# Sérová koncentrace co-amoksiklavu v období mezi IHD a po IHD



**Figure 1** Mean serum concentrations of amoxicillin following intravenous administration of Augmentin during an interdialysis period (●) and during haemodialysis (■, □). The open squares represent venous concentrations taken from dialyser outlet. Arrows signify beginning and end of haemodialysis.



**Figure 2** Mean serum concentrations of clavulanic acid following intravenous administration of Augmentin during an interdialysis period (●) and during haemodialysis (■, □). The open squares represent venous concentrations taken from dialyser outlet. Arrows signify beginning and end of haemodialysis.

# Dávkovací režim co-amoksiklavu

**CÍL: 100 % T (volné frakce) > MIC; MIC > 8 µg/ml**

PK	AMX	CLV	AMX (ESRD)	CLV (ESRD)
C <sub>max</sub> (µg/ml) dle SPC	105,4 (1g) 32,2 (500mg)	28,5 (200mg) 10,5 (100mg)	105,4 (1g) 32,2 (500mg)	28,5 (200mg) 10,5 (100mg)
vazba na PB	20 %	25 %	20 %	25 %
V <sub>d</sub>	20l	20l	≈ 30l	≈ 30l
t <sub>1/2</sub>	1,5h	1h	20h	4h
Cl <sub>ren.</sub>	60 %	40 %	→ 0	→ 0

úvodní dávka

C<sub>max</sub> (f) AMX 1g – 84,32µg/ml  
C<sub>max</sub> (f) za 6hod. (4x t<sub>1/2</sub>) – 5,27 µg/ml  
**- u pacienta s ESRD můžeme úvodní dávk.režim ponechat 1,2g á 6hod.**  
C<sub>max</sub> (f) > 8 µg/ml – u pacienta s nom.ren.fcí – požadovaný dávkovací interval á 4hod (C<sub>max</sub> – 10,54 µg/ml) + zvážení ↑V<sub>d</sub>

udržovací dávka

C<sub>max</sub> (f) AMX 500mg - 25,76µg/ml při V<sub>d</sub> 20l  
- 17,17µg/ml při V<sub>d</sub> 30l  
C<sub>max</sub> (f) za 20hod. (1x t<sub>1/2</sub>) – 8,6 µg/ml  
C<sub>max</sub> (f) za 12hod. ≈ 12 µg/ml  
**dop. 625mg á 12hod. + iHD ke konci dávk.intervalu**

# Infekce multirezistentními mikroorganismy

---

- ▶ V posledních dvou dekádách narůstá významnost kolonizací a infekcí mikroorganismy s rezistencí k širokému spektru antibiotik (Multidrug-Resistant Organisms- **MDRO**)
- ▶ mikroorganismy, zejména bakterie, které jsou rezistentní k jedné nebo **více skupinám antibiotik**
- ▶ zařazovány i kmeny, které jsou rezistentní k jedné skupině antibiotik, jako jsou *MRSA*, *VRE*
- ▶ většina kmenů z této skupiny vykazuje skutečnou rezistenci k **většině dostupných antibiotik**
- ▶ skupiny GNB, včetně producentů širokospektrých betalaktamáz (*E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*), které se vyznačují rezistencí k celému spektru ATB nebo se zachovanou citlivostí jen k imipenemu (*Acinetobacter baumannii*)



# Betalaktamázy gramnegativních bakterií

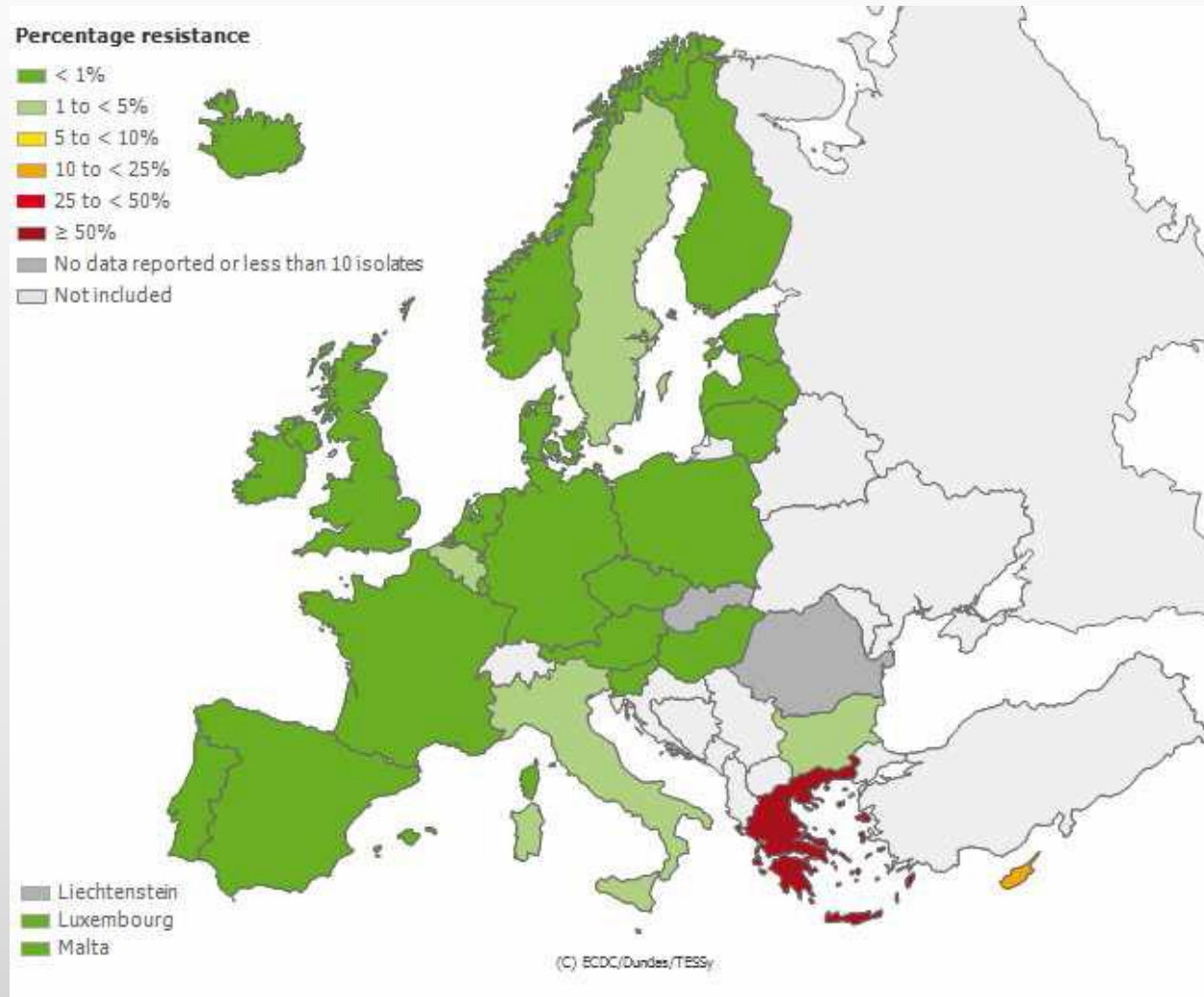
---

- ▶ **ESBL (Extendet Spektrum Beta-Lactamase)**
  - ▶ plasmidově kódované betalaktamázy, hydrolyzují
  - ▶ peniciliny a cefalosporiny všech generací,
  - ▶ inhibovatelné k. klavulanovou
- ▶ **AMP C cefalosporinázy**
  - ▶ chromozomálně kódované betalaktamázy ,
  - ▶ hydrolyzují peniciliny a cefalosporiny všech
  - ▶ generací, neinhibovatelné k. klavulanovou
- ▶ **MBL (metalo-beta-laktamázy)**
  - ▶ hydrolyzují všechny beta-laktamy (včetně
  - ▶ karbapenemů) kromě aztreonamu, nejčastěji u
  - ▶ pseudomonád
- ▶ **KPC karbapenemázy (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)**
  - ▶ hydrolyzují všechny beta-laktamy



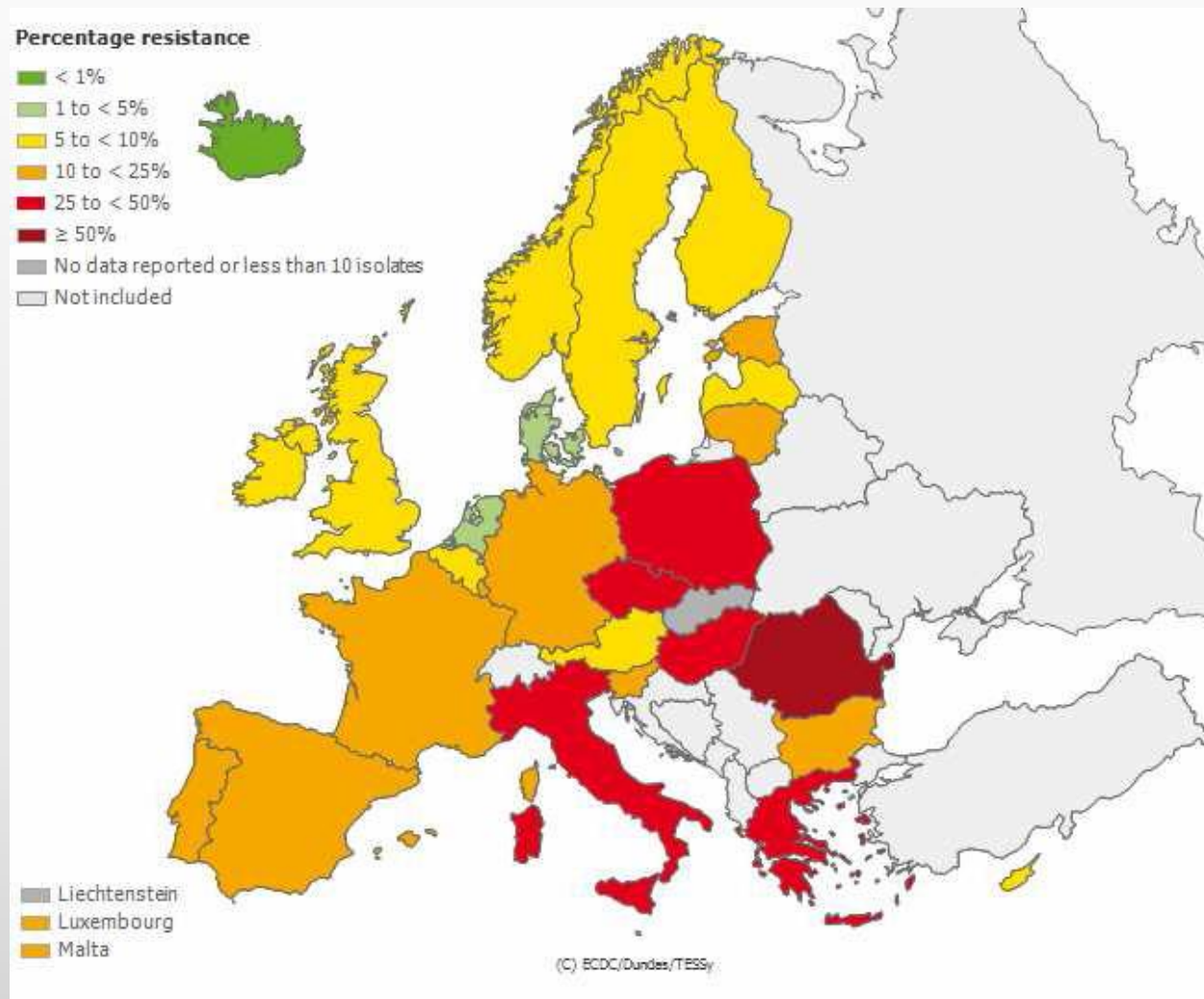


# *Klebsiella pneumoniae* – karbapenemy databáze EARS-Net





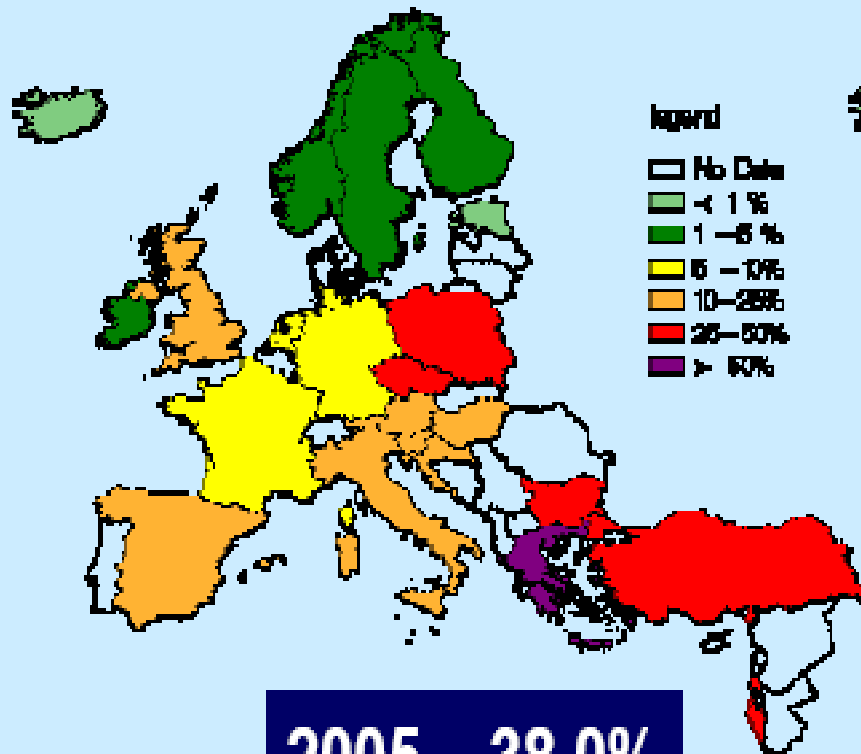
# *Pseudomonas aeruginosa* – karbapenemy databáze EARS-Net



# *Klebsiella pneumoniae* a fluorochinolony

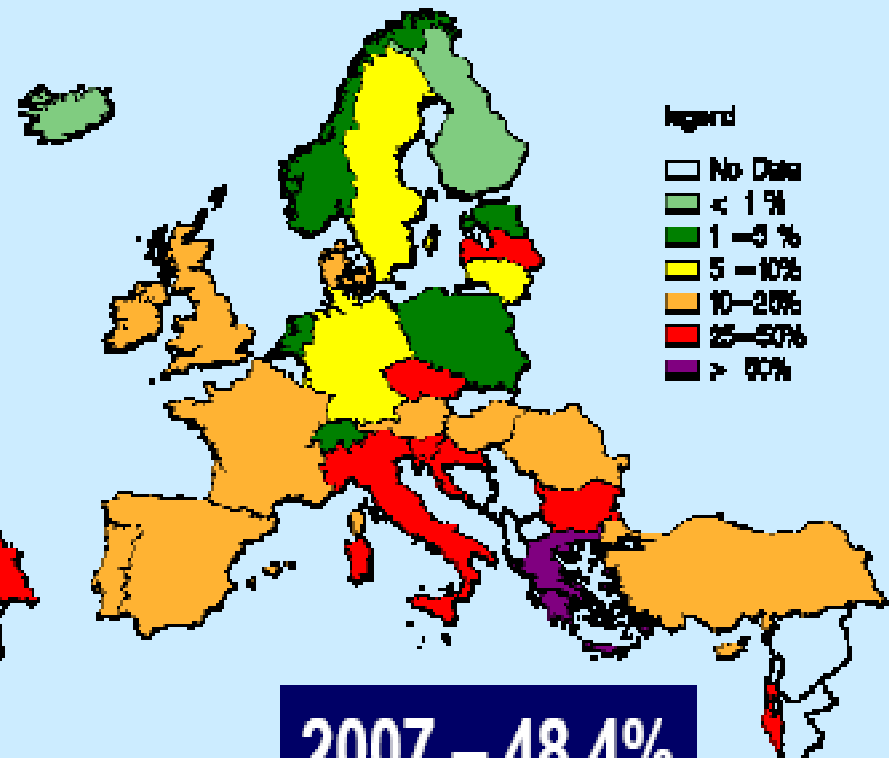
Proportion of Fluoroquinolone resistant *K. pneumoniae* isolates in participating countries in 2005

(c) ECDC



Proportion of Fluoroquinolone resistant *K. pneumoniae* isolates in participating countries in 2007

(d) ECDC

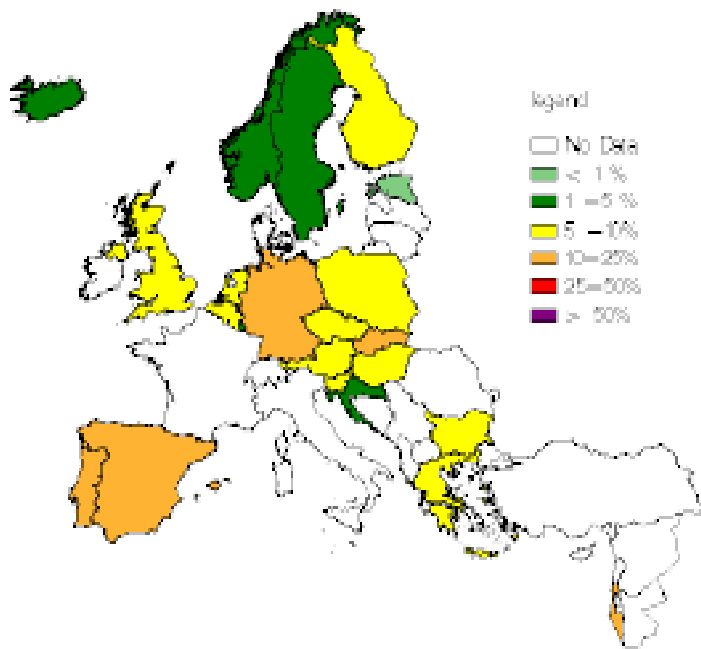


# *Escherichia coli* a fluoroquinolony

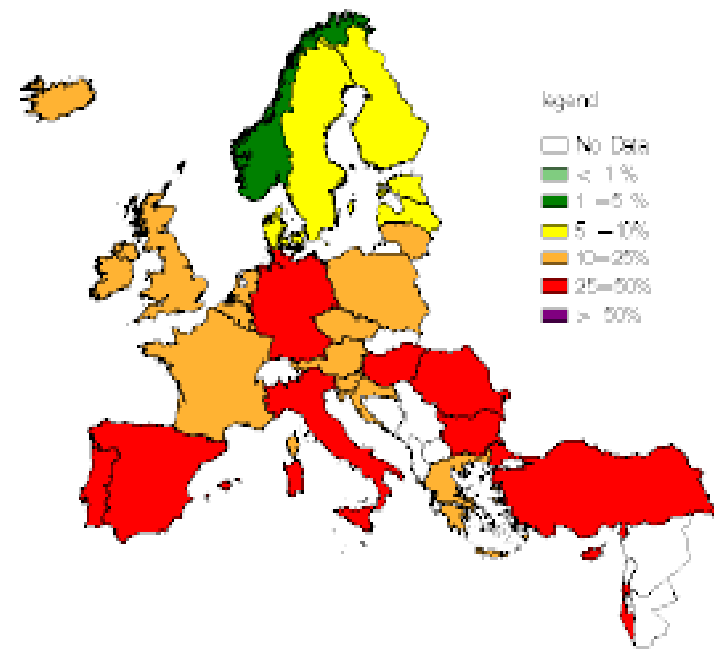
2001 8,1%,

2007 25,4% (EARSS)

Proportion of Fluoroquinolones resistant *E. coli* isolates in participating countries in 2001  
(c) EARSS



Proportion of Fluoroquinolones resistant *E. coli* isolates in participating countries in 2006  
(c) EARSS



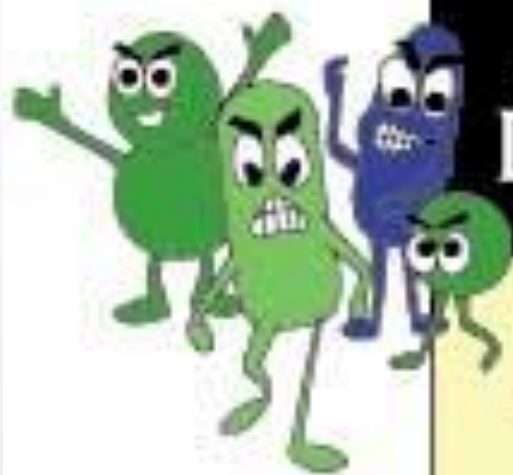
# Infekce multirezistentními mikroorganismy

---

- ▶ **klinická závažnost infekcí multirezistentními organismy**
  - ▶ infekce se projevují klinicky stejně jako infekce vyvolané citlivými mikroorganismy, dramaticky odlišné jsou možnosti jejich léčby.
  - ▶ **Prevence infekce multirezistentními organismy**
  - ▶ vytvoření adekvátních klinických postupů a jejich zavádění do denní klinické praxe
  - ▶ optimální péče o zavedené vaskulární a močové katétrů
  - ▶ prevence infekce dolních dýchacích cest u intubovaných nemocných
  - ▶ přesná mikrobiologická diagnostika
  - ▶ prevence přenosu infekcí
  - ▶ **pečlivě a rozvážně vedená antibiotická léčba**
- 



# Help Your Antibiotics Do Their Job



- Take as directed
- Finish the full prescription even if you are feeling better
- Help prevent antibiotic resistance

