

Klinická farmakologie ATB

LENKA SOUČKOVÁ

ATB terapie ano či ne?

Infekční proces?

Jaký patogen a kde?

Jak jej diagnostikovat?

Jak interpretovat mikrobiologický nález?

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 flóra

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

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 podmínky 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 IKŘ

Bakteriální

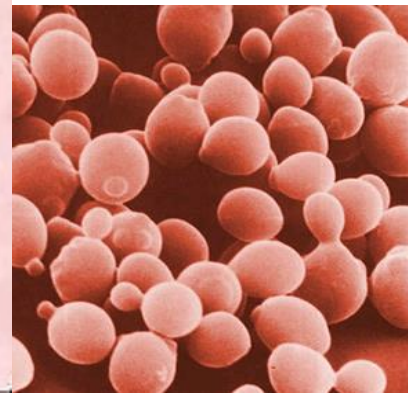
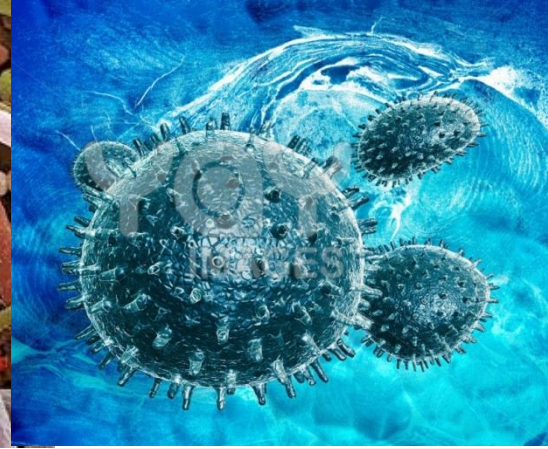
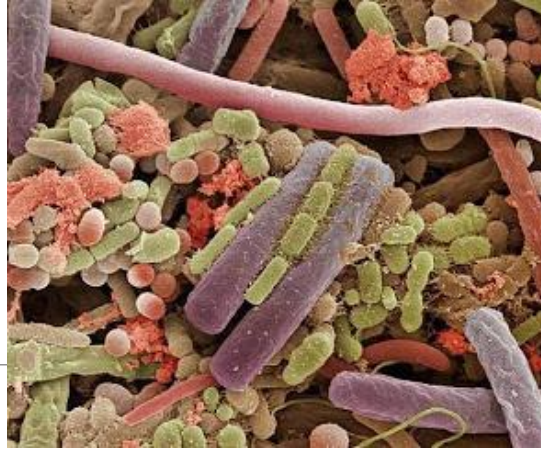
- striktně patogenní
- podmíněně patogenní

Virové

- CMV, virémie

Parazitární

- malárie, babezie, trypanozomy
- mikrifilárie



Zdroje IKŘ

Primární IKR – sepsis zdroj infekce **není znám**

Sekundární IKR – 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 NI na pracovištích JIP

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* – retrogradně 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 kulturační nálezy z moči $> 10^5$ 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 katétry jsou hlavní příčinou vzniku primárních BSI

Incidence BSI od 2 % (respirační JIP) po 30 % (popáleninová centra)

Definice CDC - bakterémie nebo fungémie při zavedeném katétru 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 katétru stejným jako z periferní krve.

Patogeneze - mikrobiální kolonizace se současnou tvorbou biofilmu na katétru, vznikající brzy po zavedení katétru

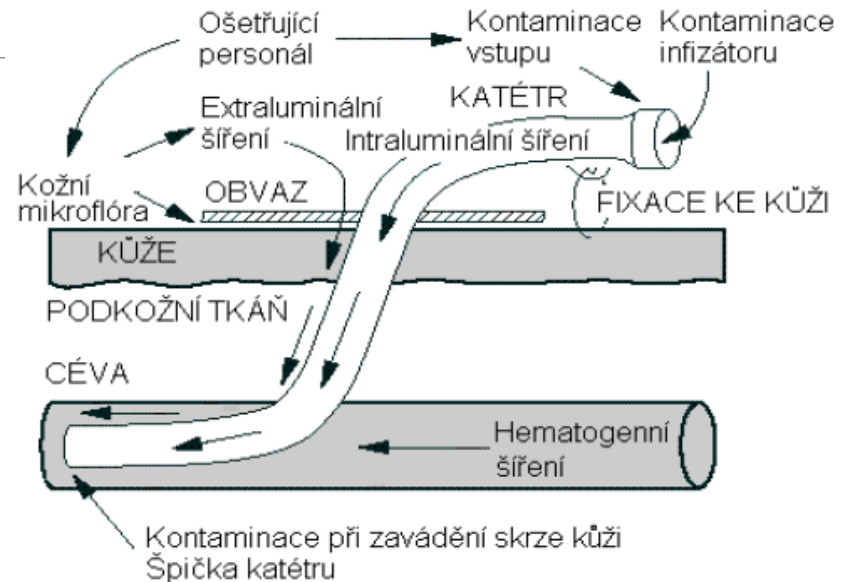
Infekce z intravaskulárních katetrů

Většina infekcí vzniká kolonizací kůže a migrací mikroorganismů podél katétru (*Staphylococcus aureus*, koaguláza-negativní stafylokoky)

Kontaminace spojek katetrů během manipulací, která je také spojena s tvorbou biofilmu uvnitř lumen katétru

Hematogenní rozsev ze vzdáleného ložiska – infekce houbami a střevními mikroorganismy (*enterokoky*, *E. coli*, *Klebsiella*)

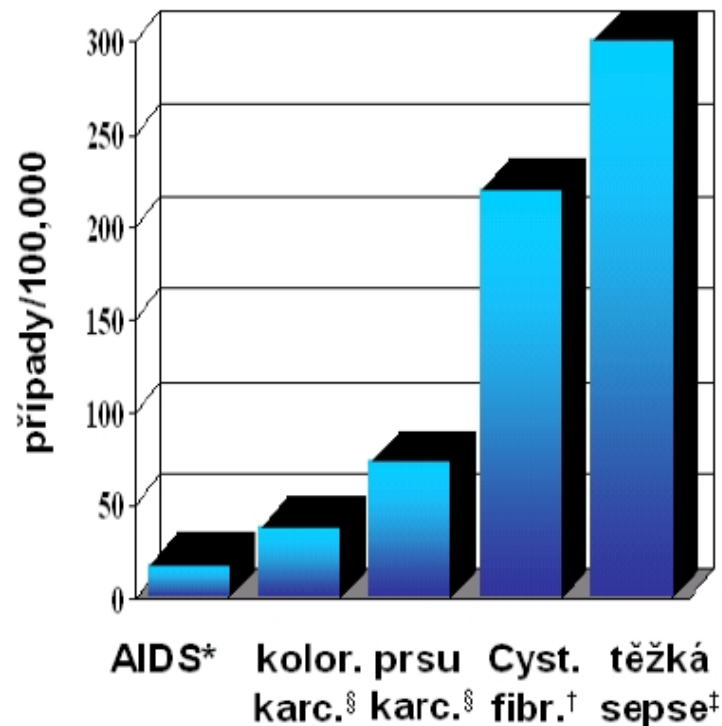
- o většina GNB vykazuje schopnost vysoké adherence k povrchu katetrů



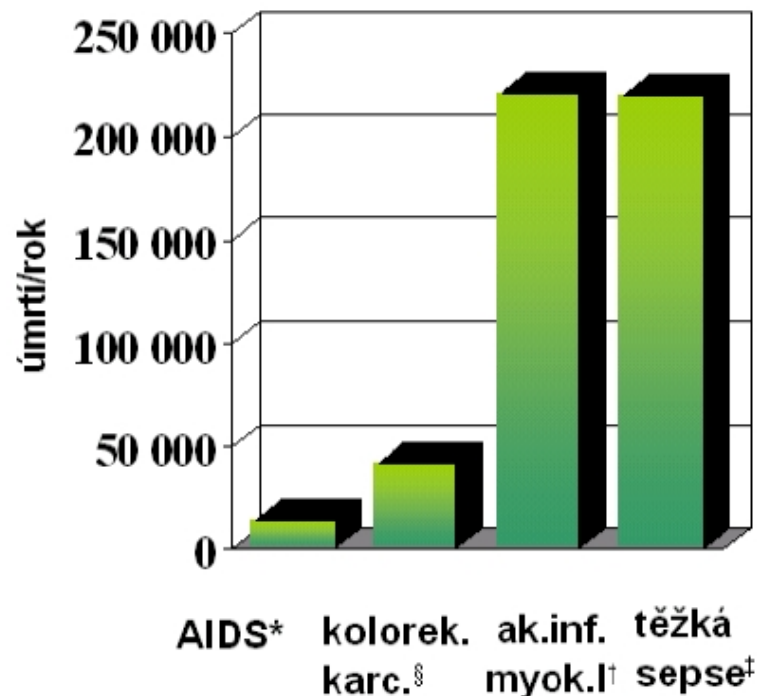
- Kontaminace podávaného roztoku
- Oblast třísel při kanylaci v. femoralis vykazuje výrazně vyšší procento kolonizace (36%) ve srovnání s v. jugularis int. (17%) a v. subclavia (5%).

... závažnost problematiky

Incidence těžké sepse



Mortalita těžké sepse



†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 termínů 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

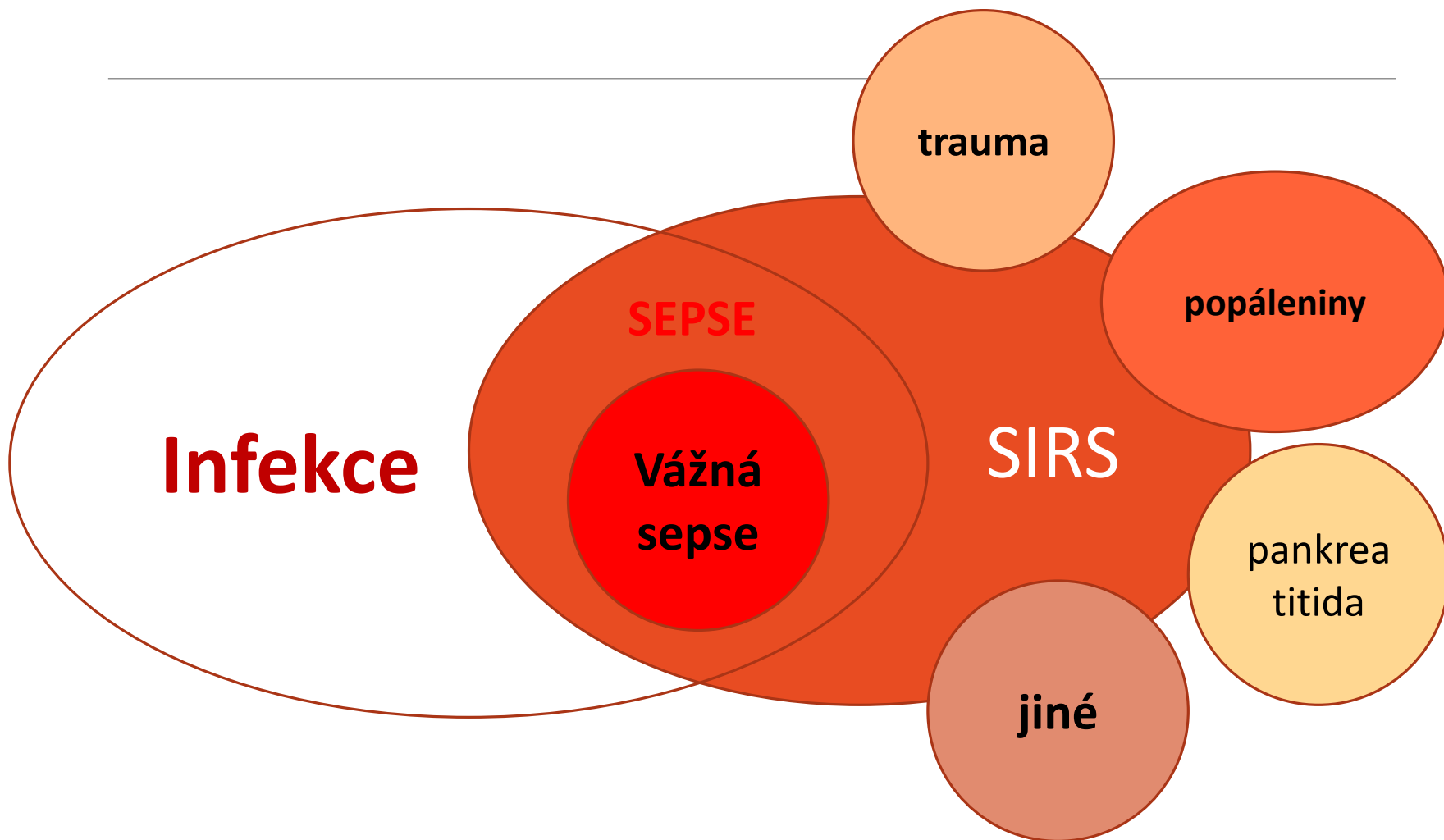
SEPSE vs SIRS

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 excesu)*

Při splnění diagnostických kritérií pro SIRS je nutné vždy pátrat po ložisku infekce - zanedbání má potenciálně fatální následky.



Infekce

SEPSE

**Vážná
sepse**

trauma

popáleniny

SIRS

**pankrea
titida**

jiné

Terminologie

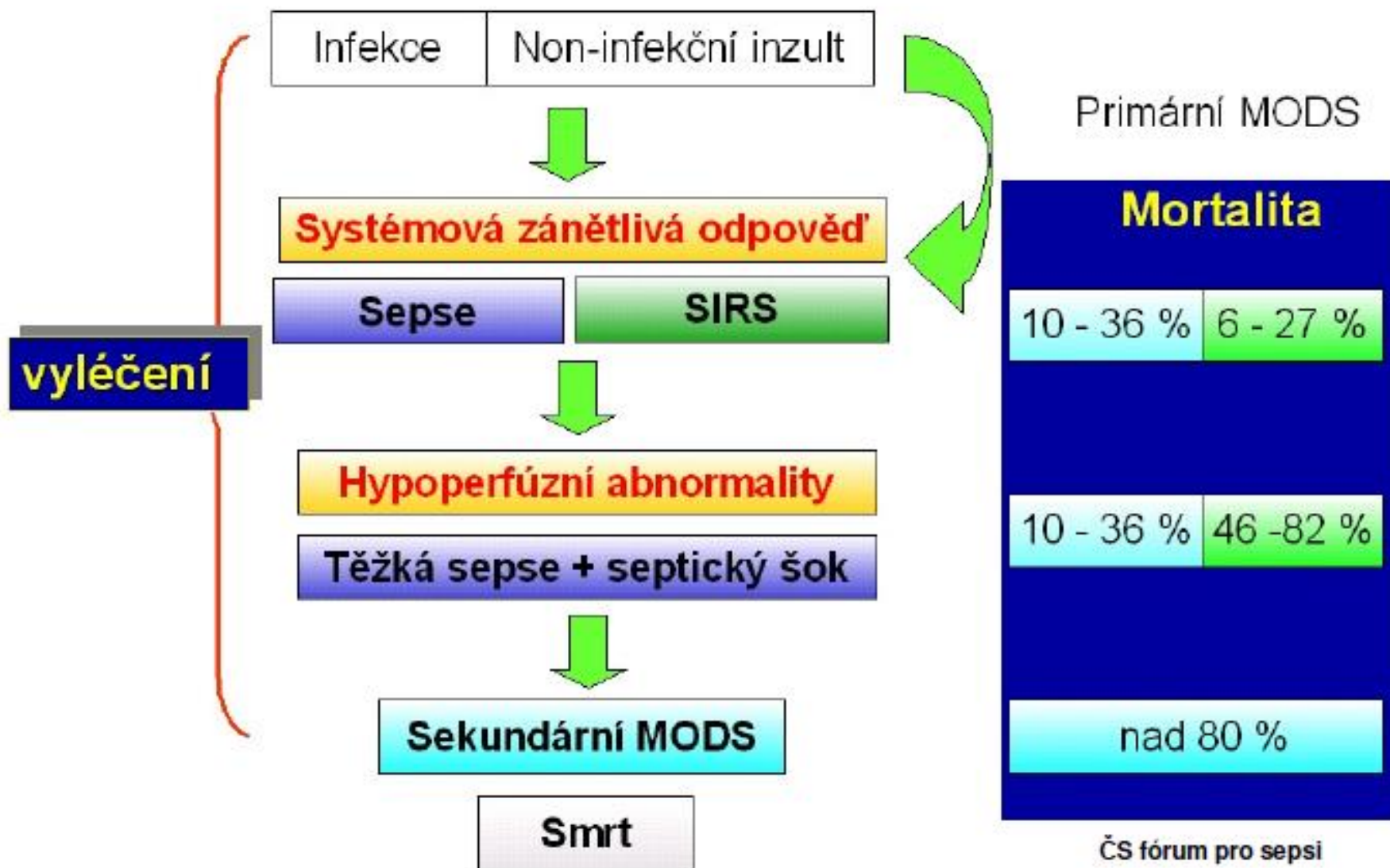
SEPTICKÝ ŠOK

- *sepsí indukovaná hypotenze, přetrvávající navzdory adekvátní tekutinové resuscitaci, s manifestací hypoperfuzních abnormalit*

MODS

- **M**ultiple **O**rgan **D**ysfunction **S**yndrome
... stav, kdy je přítomná alterace **dvou a více orgánových systémů** (Resp., Hemo., Koagul., Hep., Ren., CNS), která si nevyhnutelně vyžaduje terapeutickou intervenci na udržení homeostázy organismu.

Definice **kontinuity** procesu onemocnění



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

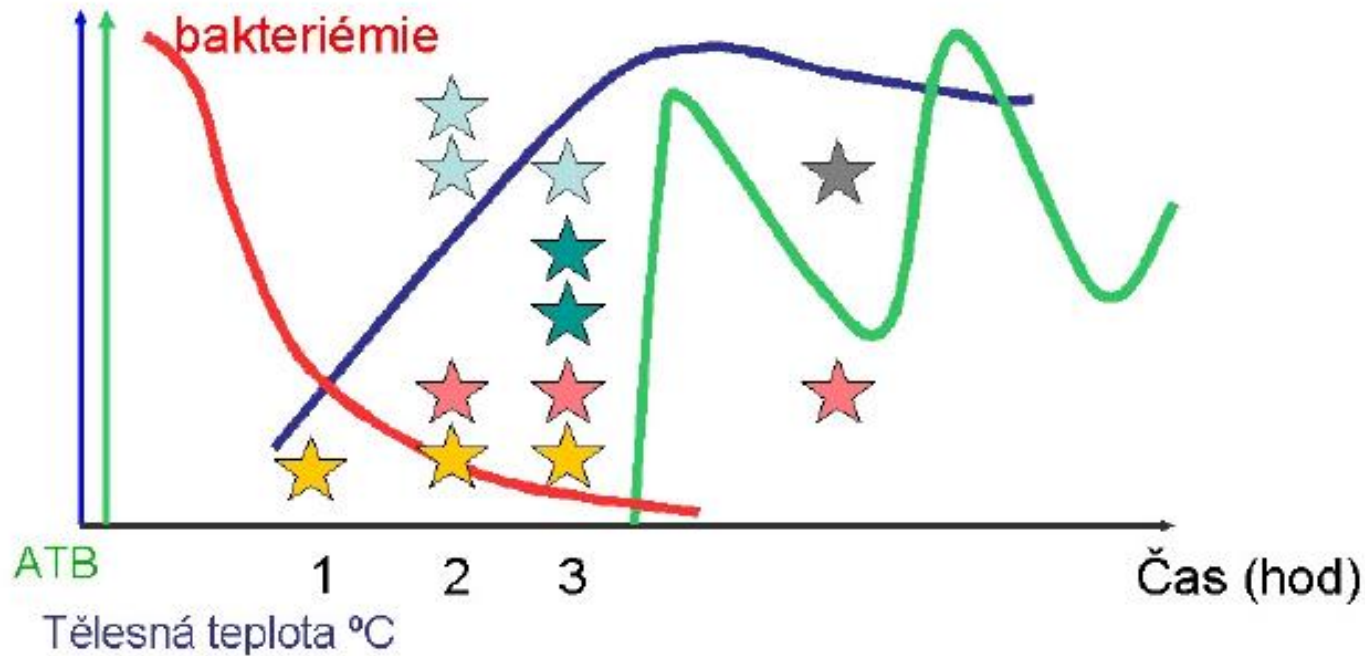
- 3 hemokultury první den: první a druhá současně, třetí 1 hodinu poté

E. Negativní iniciační hemokultury, ATB terapie

- - max. 3 dodatečné hemokultury 2. a 3.den

D - E odběr v době nejnižší hladiny ATB

Diagnostika - Hemokultivace - doba odběru



Varianty :

A

B

C

D

E



Zahájení ATB terapie

Terapie SEPSE

1. eliminace původce – ATB terapie

- Nejúčinnější ATB – karbapenemy, cefalosporiny III., IV.
- Kombinace antibiotik

Okamžité zahájení – necílená terapie, poté korekce dle citlivosti

Maximální dávky

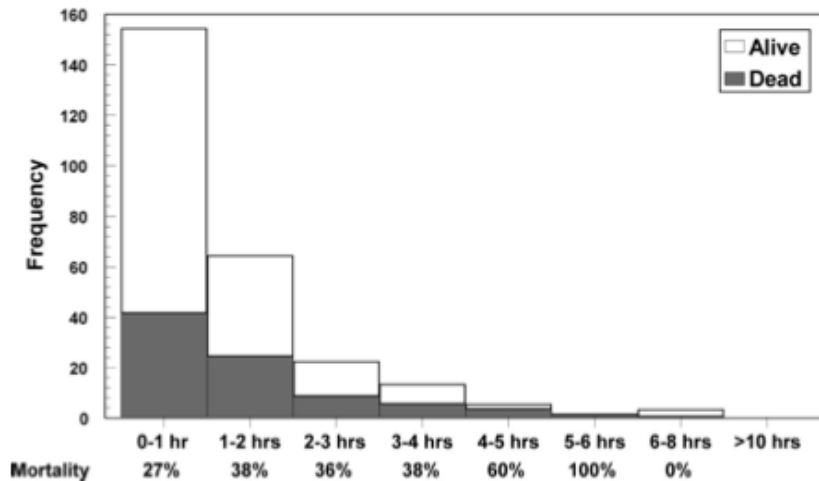
2. podpora základních životních funkcí, prevence, terapie šoku

Zásah do systému mediátorové bouře se zatím nedaří.

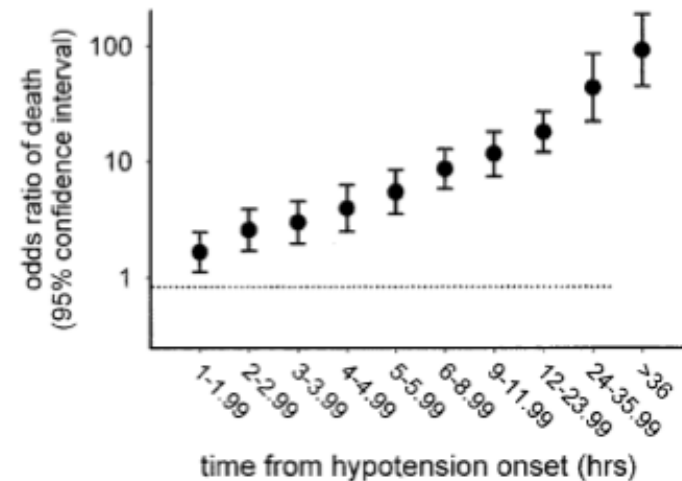
Včasné nasazení ATB léčby

- Řada velkých, observačních studií prokázala že včasné zahájení ATB terapie velmi úzce souvisí se zlepšením přežití
- **Nerandomizová-kontrolovaná data**

Time from EDGT qualification to ABX



Time from hypotension to appropriate ABX



Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department*. Critical Care Medicine 2010;38(4):1045–53.

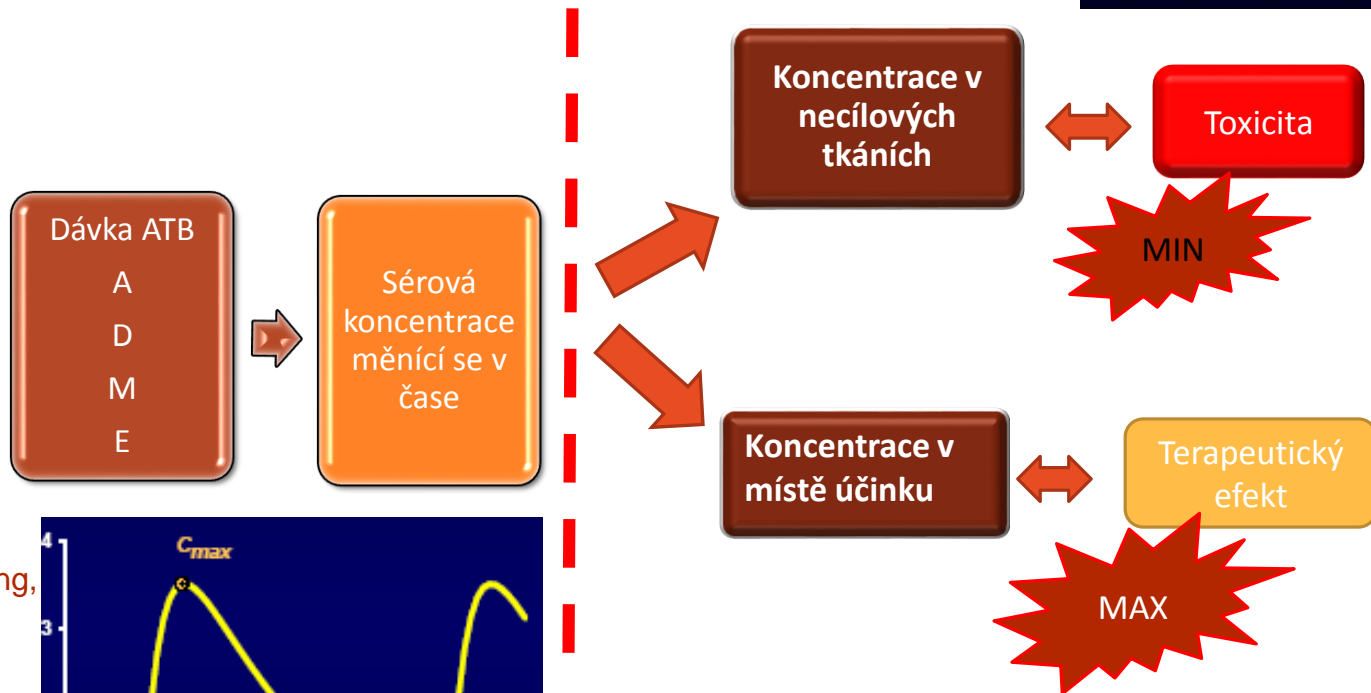
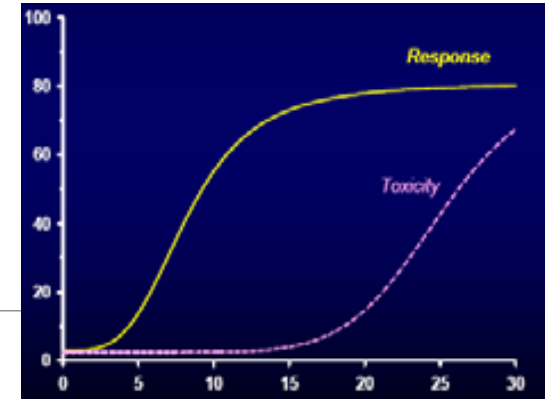
Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. Critical Care Medicine 2006;34(6):1589–96.

Dávkovací strategie

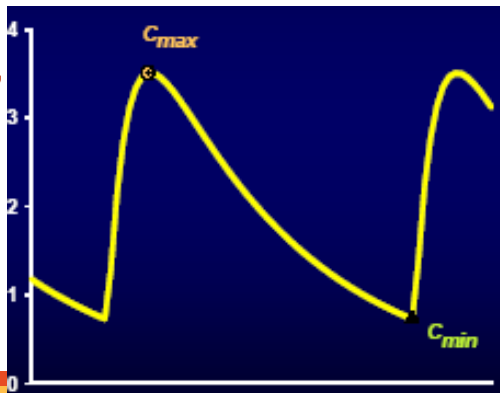
Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti ATB

1. Proč vůbec o PK/PD charakteristikách antibiotik hovoříme?
2. Jak a proč se v klinické praxi PK/PD mění?
3. Dokážeme na tyto změny relevantně reagovat?

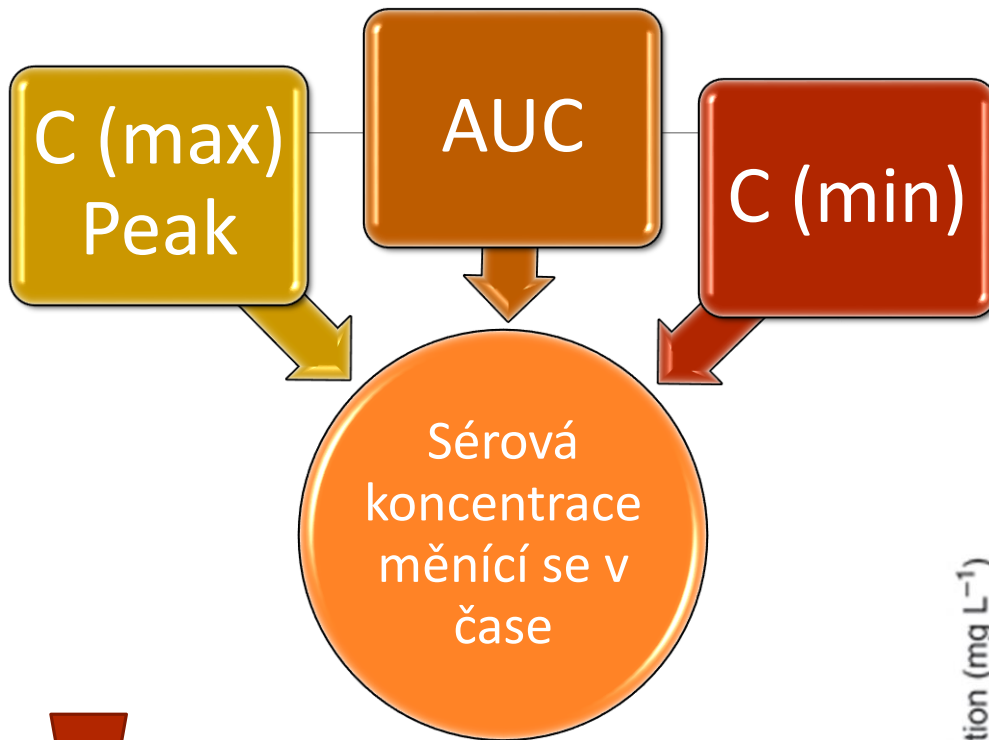
Princip PK/PD



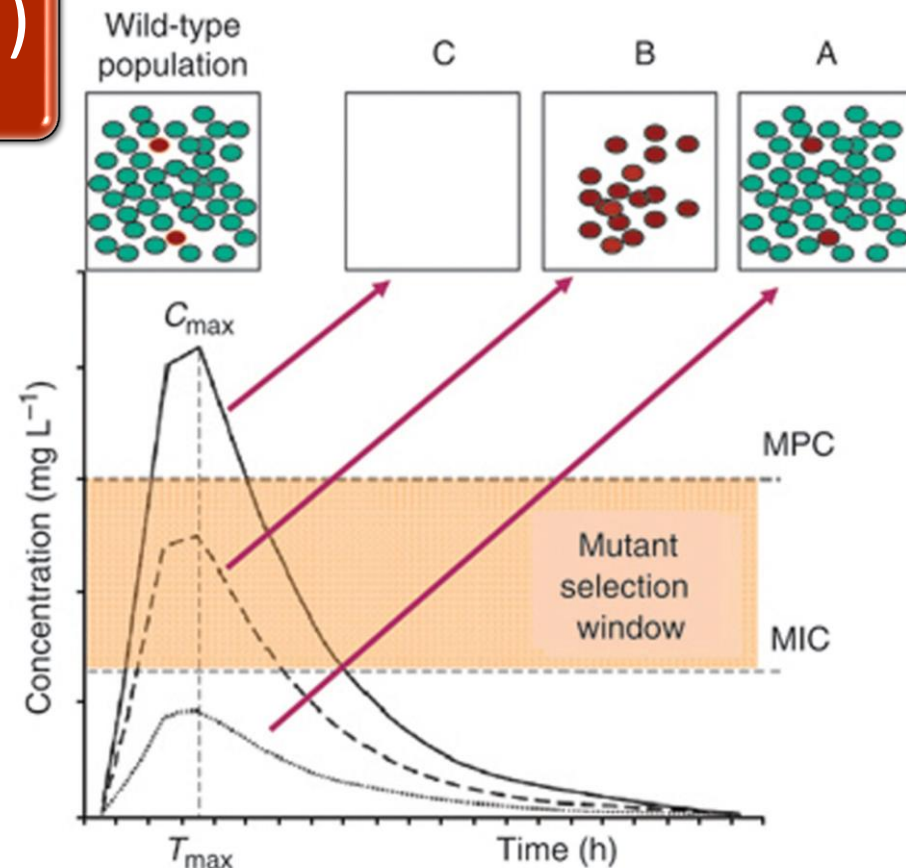
Protein binding,
C_{max}, C_{min},
Half-life,
AUC,
Tissue,
Distribution



PK/PD vlastnosti ATB

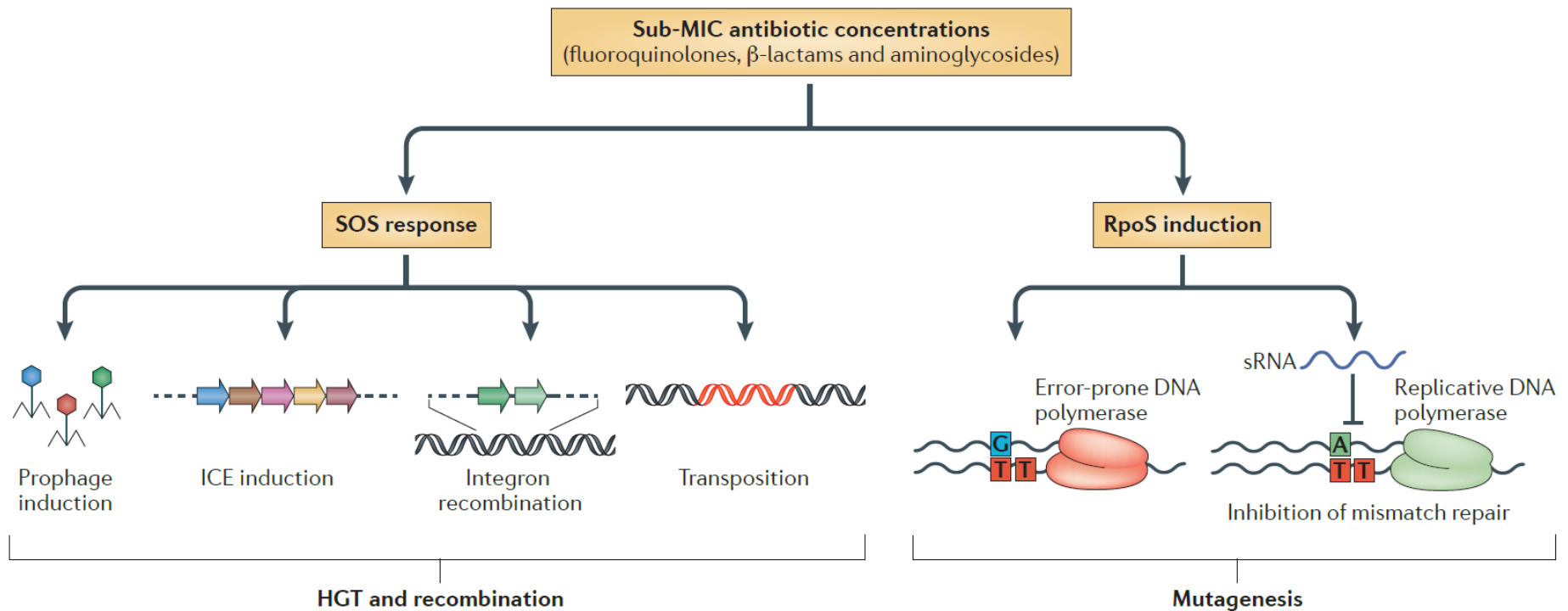


! Koncentrace ATB v krvi/tkáni
● určuje účinnost ATB



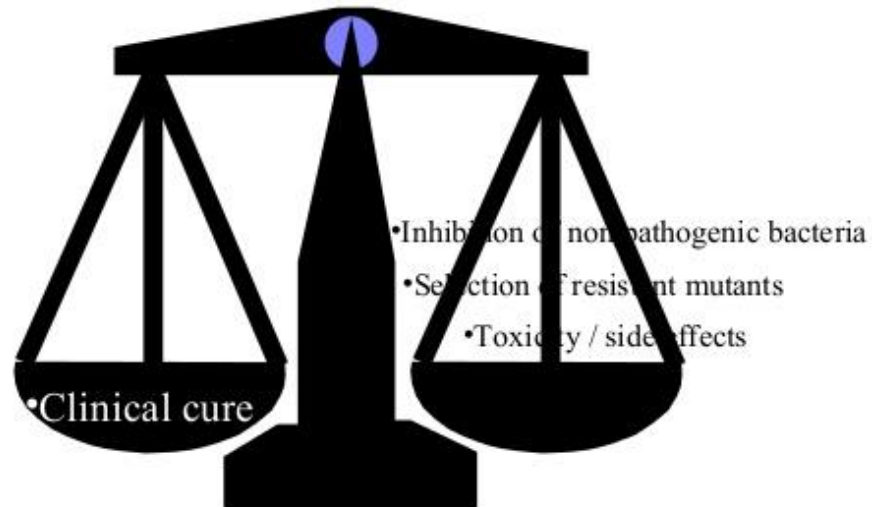
- Susceptible bacteria
- Resistant mutant

Fenomén získané rezistence

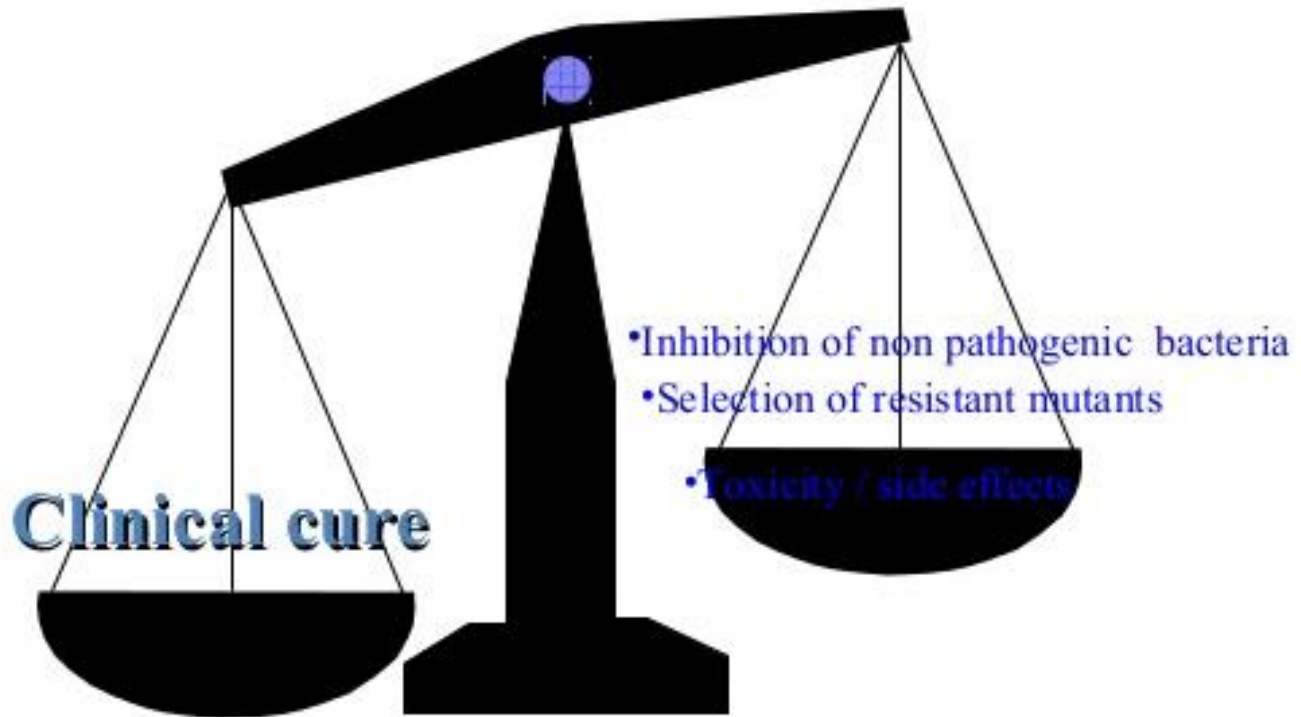


Důsledky ATB terapie

Consequences of antibiotic use



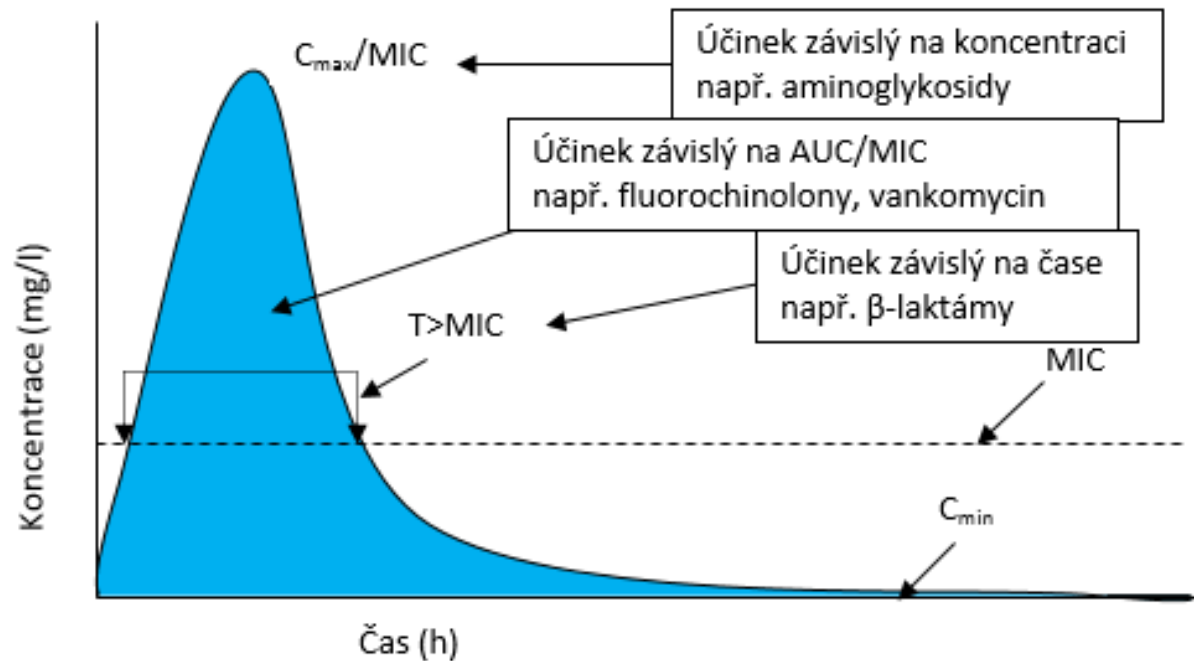
Zohlednění PK/PD vlastností a jejich aplikace do praxe



Základní PK parametry

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

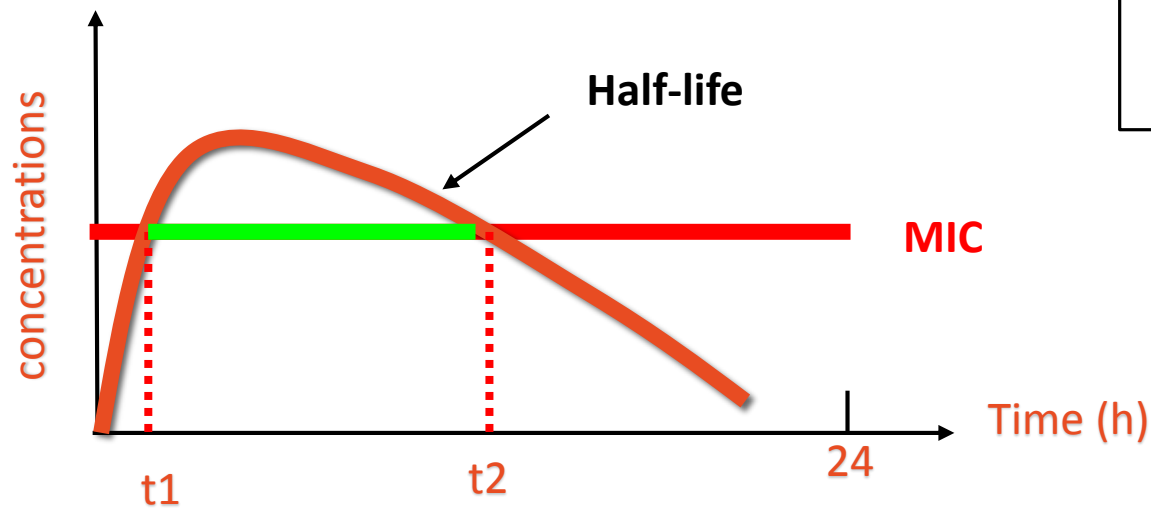
PK/PD vlastnosti ATB



Legenda: AUC – plocha pod křivkou, MIC – minimální inhibiční koncentrace, T – čas, C_{max} – maximální koncentrace, C_{min} – minimální koncentrace

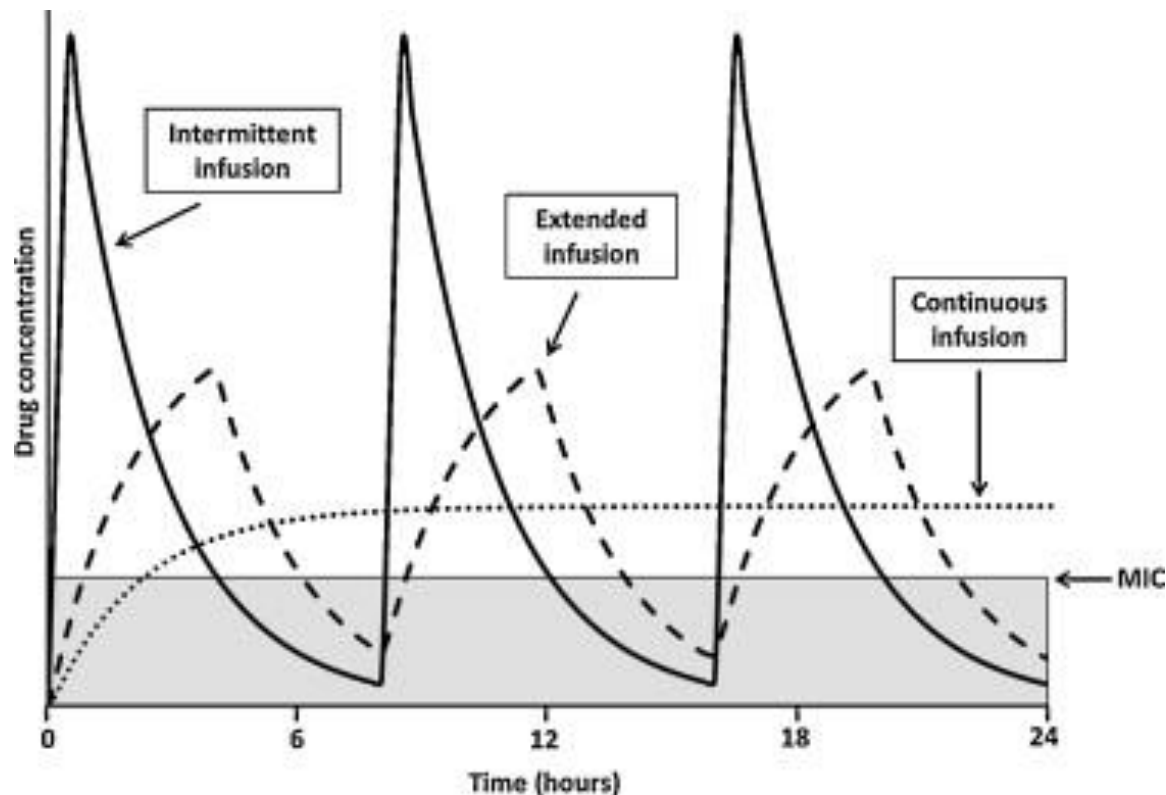
Čas > MIC

β Laktámy
Karbapenémy
Linkosamidy
Klindamycin
Vankomycin



$$\%Time > MIC \approx \text{Ln} \frac{Dose}{Vd \times MIC} \times \frac{T_{1/2}}{\text{Ln}2} \times \frac{100}{\tau}$$

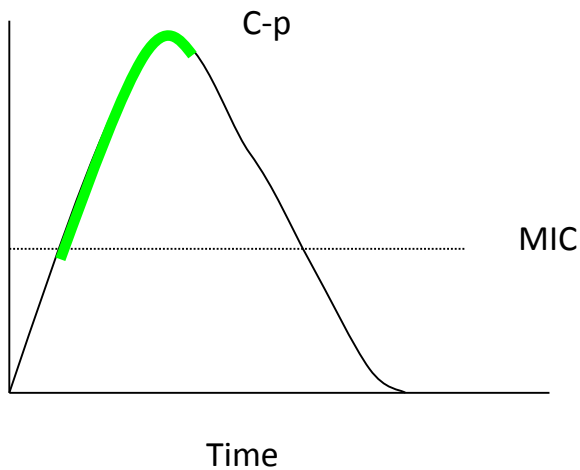
Vhodný způsob administrace – prodloužené/kontinuální infúze



Time above the minimum inhibitory concentration (MIC) for intermittent, extended and continuous infusion of time-dependent drugs. Extended or continuous infusion of time-dependent drugs can improve the percentage of the dosing interval above the MIC...

Cmax / MIC

Aminoglykosidy
Metronidazol



- Bioavailability (%)
- clearance
- Rate of absorptione Rate of elimination
- Accumulation factor

PK

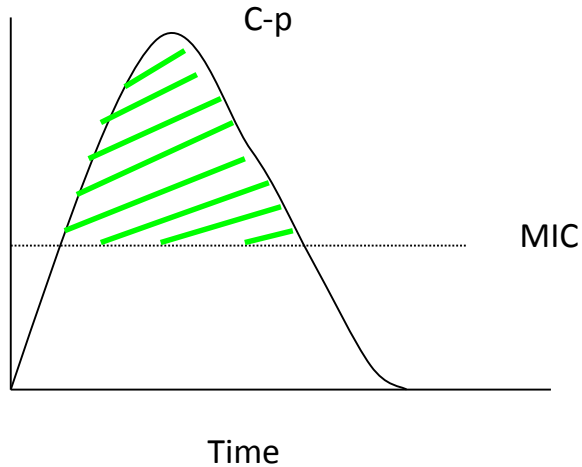


$$\frac{C_{max}}{MIC_{90}}$$



PD

AUC/MIC



Chinolony
Tetracykliny
Glykopeptidy
Linezolid

PK



$$\frac{AUC}{MIC} = \frac{Dose / Clearance}{MIC_{90}}$$



PD

Klasifikace antibiotik na základě jejich fyzikálně-chemických vlastností

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

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

Ovlivnění základních farmakokinetických parametrů

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

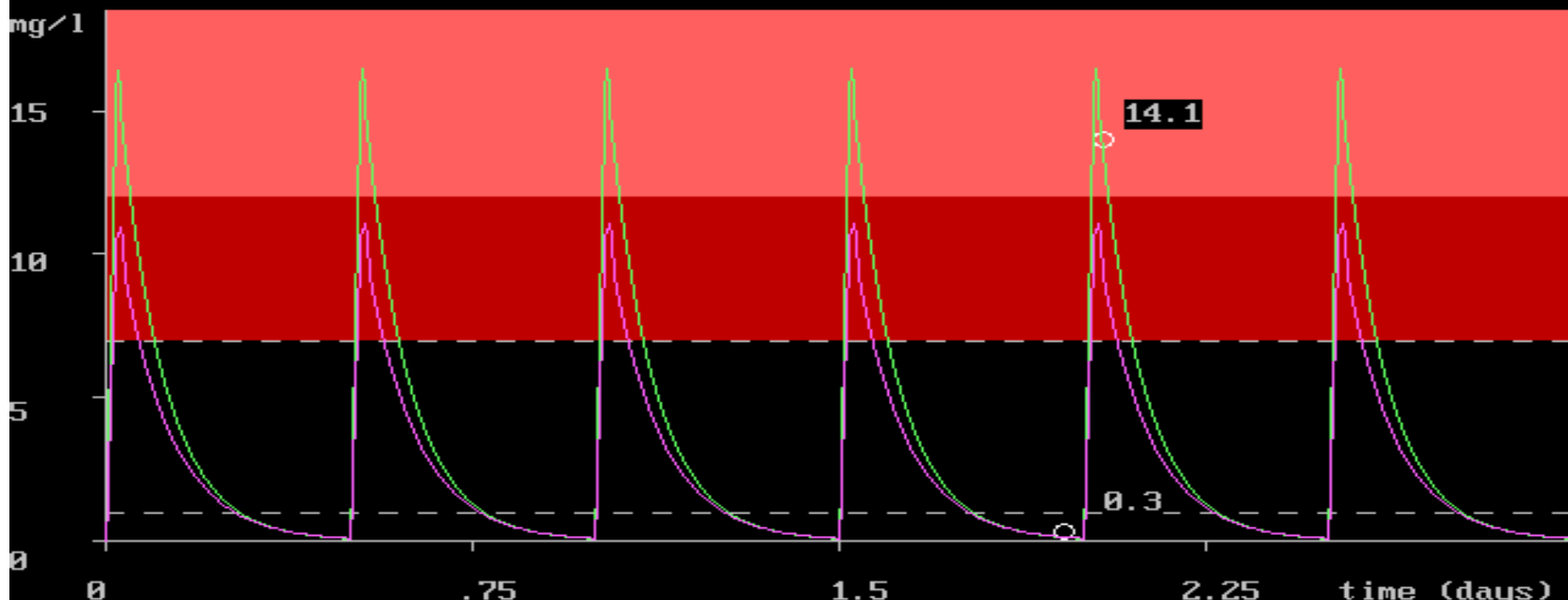
hydrofilní

lipofilní

Gentamicin inj. 240 mg á 24 h/1/2 h infuze

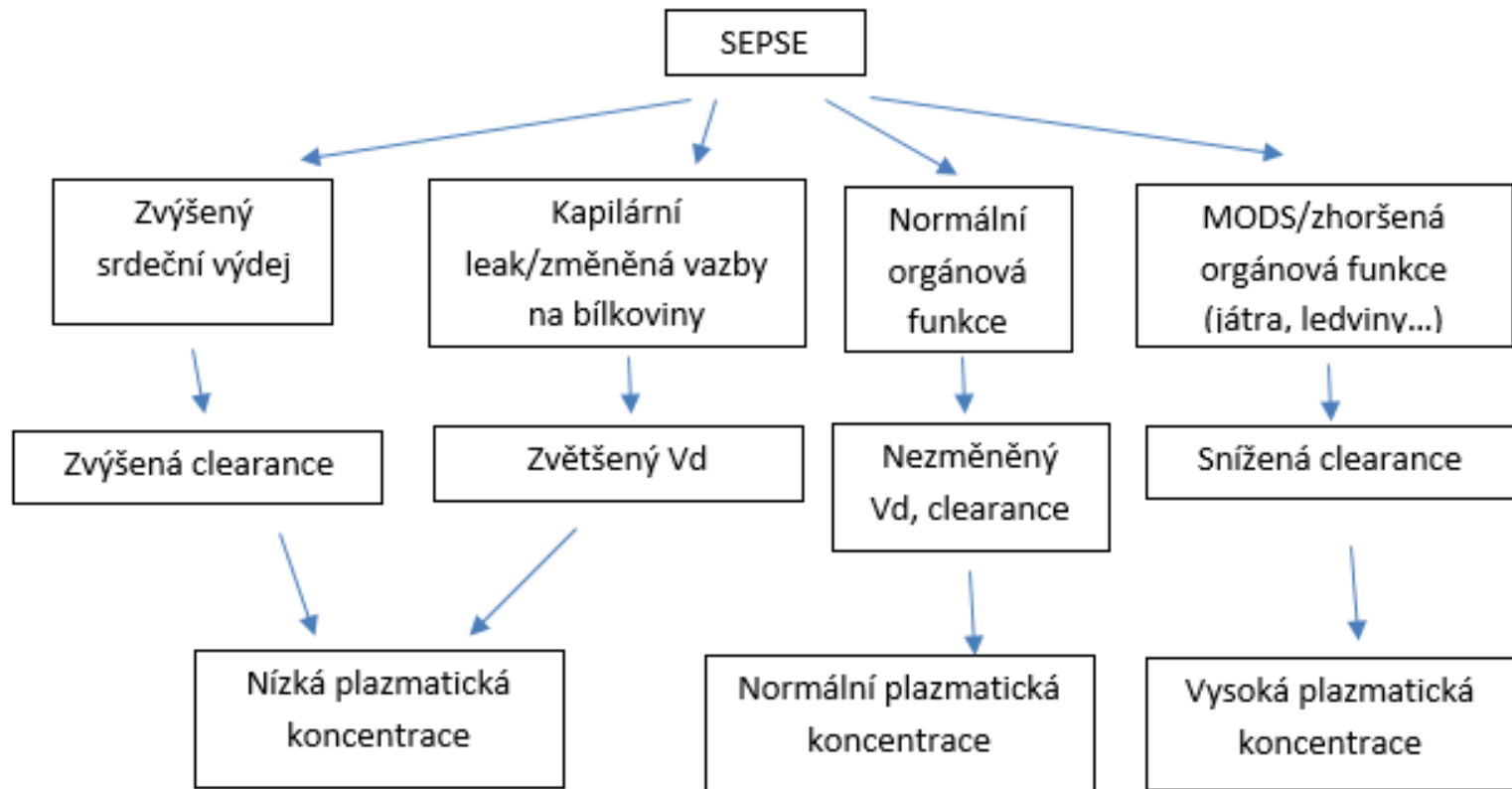
zelená křivka:
muz, 70 kg, 168 cm, Cr=78 $\mu\text{mol/l}$
0.3, 14.1 mg/l

fialová křivka:
muz, 149 kg, 175 cm, Cr=90 $\mu\text{mol/l}$
0.0, 8.1 mg/l



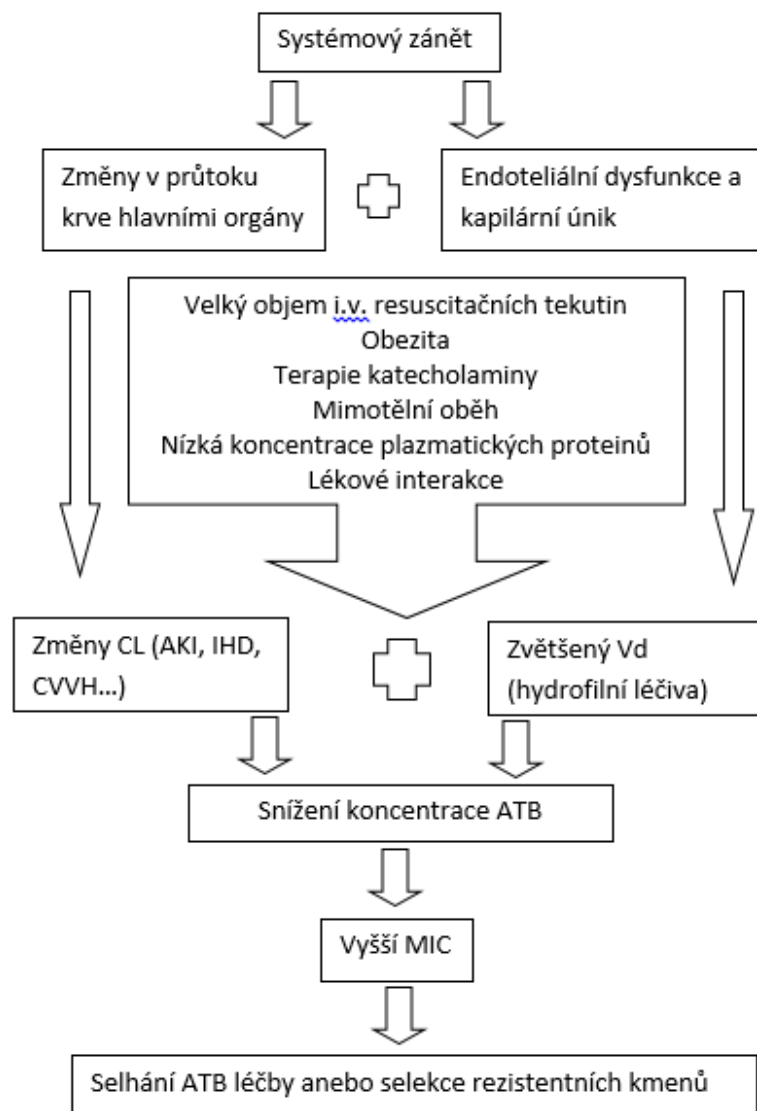
Vzhledem k malému V_d AMG má i malá změna extracelulární tekutiny v objemné tukové tkáni velký význam pro změny V_d .

Základní patofyziologické změny, které se mohou vyskytnout během sepse a následně ovlivnit farmakokinetické vlastnosti



Legenda: Vd – distribuční objem

Zhoršené fyziologické funkce u kriticky nemocných pacientů a vliv na PK/PD ATB



Optimalizace podávání ATB

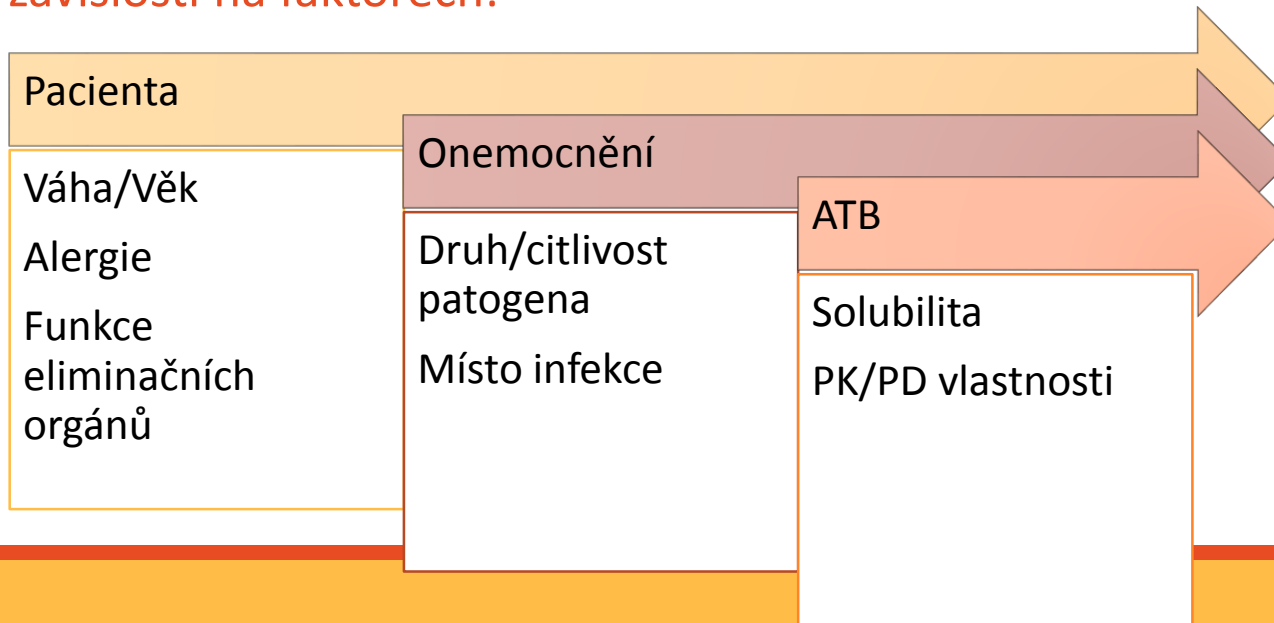
Výběr vhodného ATB

Včasné nasazení ATB

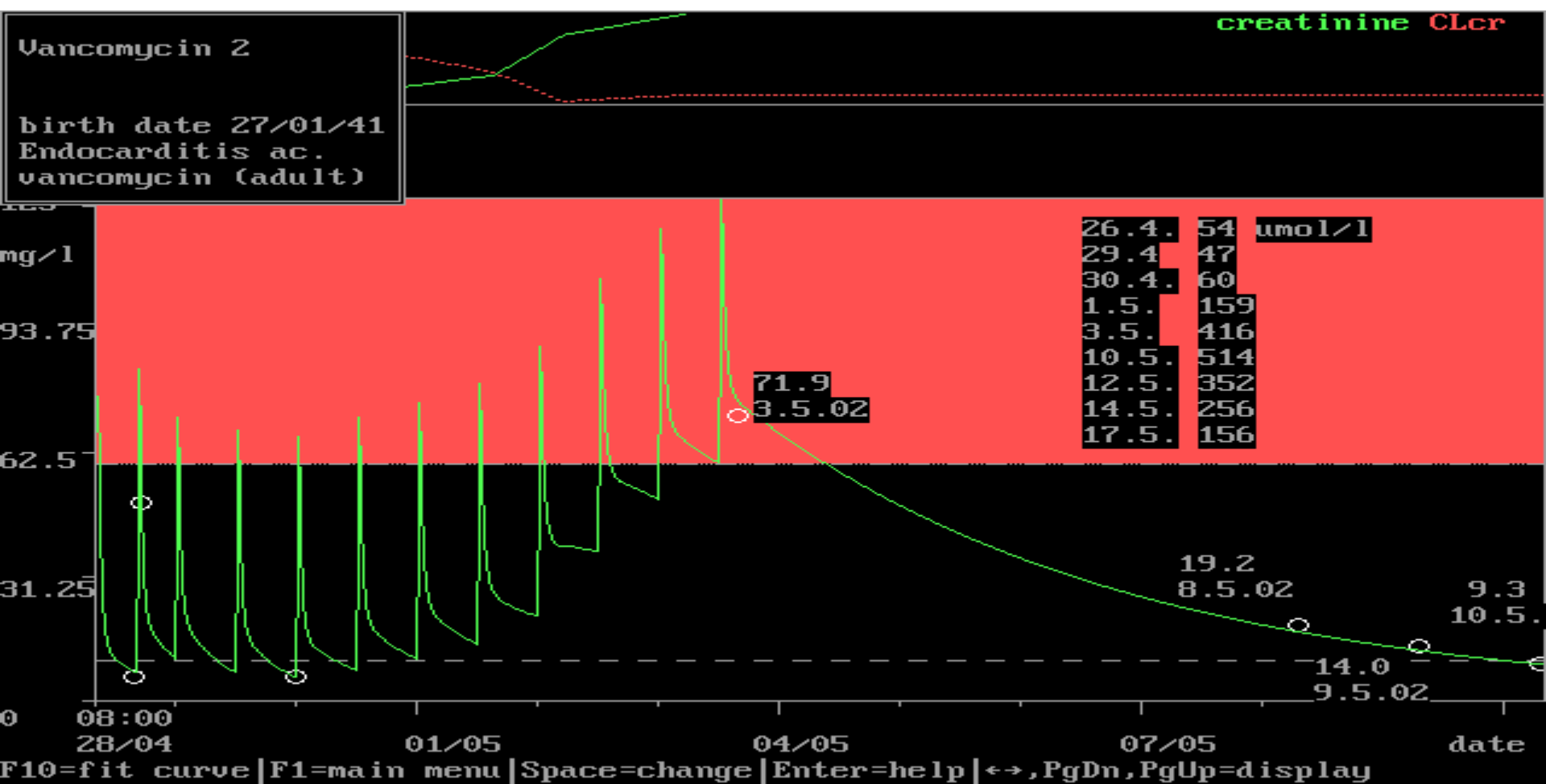
Volba nasycovací dávky a úprava dávky v čase

Způsob administrace – prodloužené/kontinuální infúze

v závislosti na faktorech:



Muž, 62 let, 75 kg, 175 cm, sepse až septický šok, úvodní terapie, obrovská volumdependence, Vancocin inj. 1500 mg á 12 h/1h inf. , sCr=54 umol/l. Nalezené koncentrace (39.8 mg/l). Dop. v dávkování pokračovat a za 4 dny proveden kontrolní odběr před podáním další dávky (7 mg/l). Poté nastává zhoršování renálních funkcí, kreatinin postupně stoupá. Kontrola vyla provedena až 8. den a 7.5 hod po aplikaci byla nalezená koncentrace 71.9 mg/l při kreatinémii 416 umol/l. Vancocin byl vysazen a pokles na bezpečnou koncentraci trval 7 dní.



kumulace léčiva v organismu v průběhu terapie nutná monitorace hladin po celou dobu léčby !

Aktuální guidelines pro terapeutická rozmezí plazmatických koncentrací aminoglykosidů a vankomycinu

Table 1: Key Parameters for Aminoglycoside Antibiotics

Therapeutic Serum Concentrations		
Gentamicin, tobramycin	<i>Conventional dosing</i> ¹ Peak 4-10 mcg/mL Trough < 2 mcg/mL	<i>Once-daily dosing</i> ^{5,6} Peak 20 mcg/mL Trough - undetectable
Amikacin	<i>Conventional dosing</i> ¹ Peak 15-40 mcg/mL Trough <5- 10 mcg/mL	<i>Once-daily dosing</i> Peak 40- 60 mcg/mL Trough -undetectable
Volume of distribution ¹	0.25 L/kg (0.1-0.5 L/KG) 0.5 L/kg (children < 5 yrs)	-
Half-life ⁴	~2-3 hr – normal renal function 30-60 hr – anephric patients	-

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

Table 1: Key Parameters for Aminoglycoside Antibiotics

Therapeutic Serum Concentrations		
Gentamicin, tobramycin	<i>Conventional dosing</i> ¹ Peak 4-10 mcg/mL Trough < 2 mcg/mL	<i>Once-daily dosing</i> ^{5,6} Peak 20 mcg/mL Trough - undetectable
Amikacin	<i>Conventional dosing</i> ¹ Peak 15-40 mcg/mL Trough <5- 10 mcg/mL	<i>Once-daily dosing</i> Peak 40- 60 mcg/mL Trough -undetectable
Volume of distribution ¹	0.25 L/kg (0.1-0.5 L/KG) 0.5 L/kg (children < 5 yrs)	-
Half-life ⁴	~2-3 hr – normal renal function 30-60 hr – anephric patients	-

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 ?

vliv lékových interakcí a inkompatibilit na farmakokinetiku léčiv

Lékové interakce s antibiotiky

léková indukce-pomalý nástup, pomalé odeznění – 7-14 dnů

rifampicin	klaritromycin ↓ C 90%, flukonazol ↓ C 20%, vorikonazol ↓ C 99%, itakonazol ↓ C 99%, posakonazol doxycyklin ↓ C 60%, linezolid ↓ C 50%,	amiodaron warfarin fentanyl sufentanyl midazolam
------------	--	--

meropenem	VPA ↓ C 100%, hladiny pod mezí detekce
-----------	--

léková inhibice-okamžitý nástup, rychlé odeznění

amiodaron klaritromycin verapamil cyklosporin A tacrolimus	klaritromycin (↔QT, hepatotoxicita) flukonazol (↔QT, hepatotoxicita) linezolid (leukopenie, neutropenie)
--	--

Lékové inkompatibility s antibiotiky (Y-site)

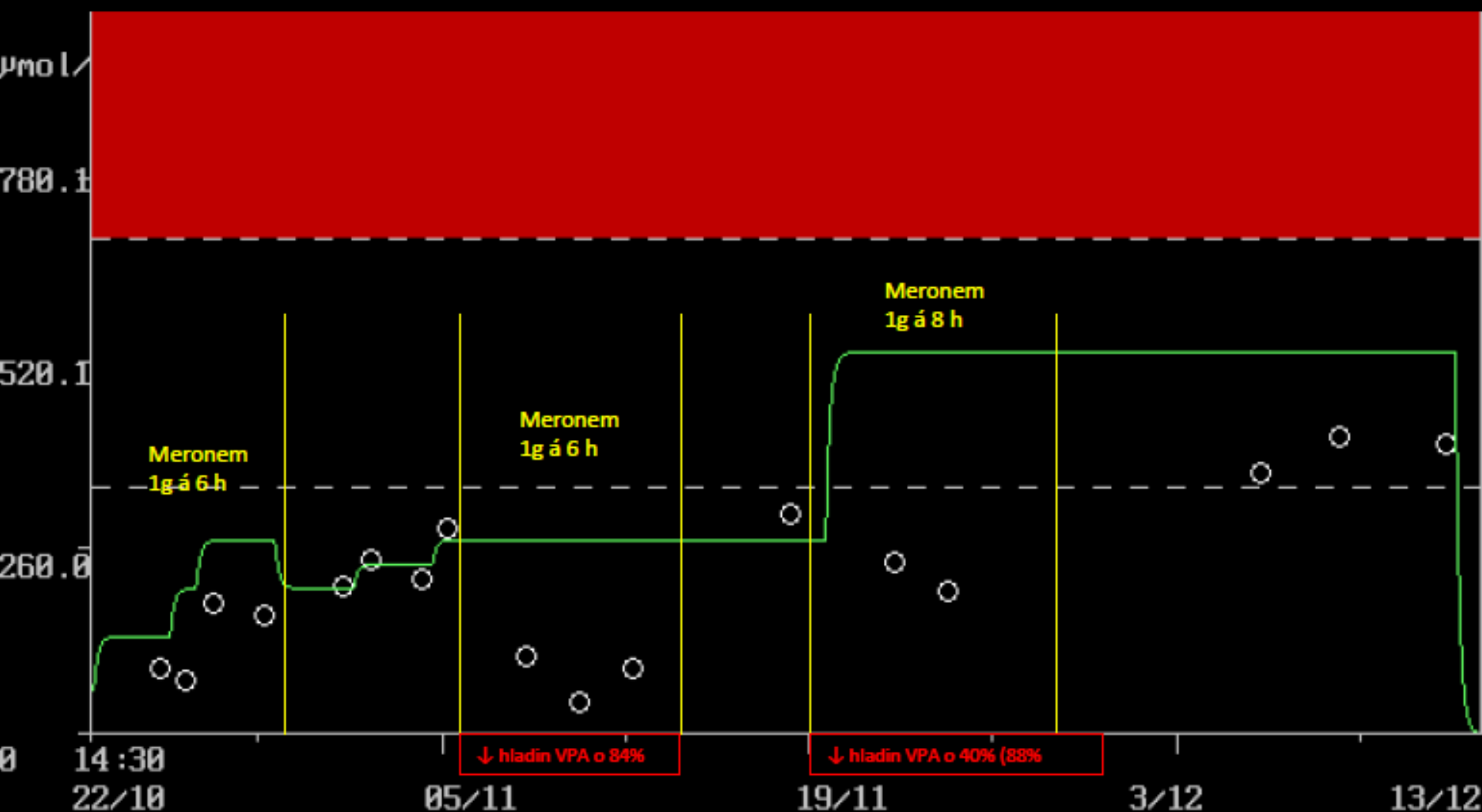
aminoglykosidy	beta laktamy	inkompatibilní (50% deaktivace AMG)
metronidazol	pantoprazol	okamžitá precipitace
ciprofloxacín	Teofylin Dexametazon	okamžitá precipitace
amphotericin B cefepim	Inkompatibilní téměř se vším, problém s časováním	



žena, 27 let, 58 kg, 165 cm

laparoskopická appendektomie, 2.den propuštěna domů, doma kolapsový stav, RZS přivezena na ARO FNM, kde masivní plicní embolie, šokový stav, 2x KPR pro zástavu srdce a rozvojem posthypoxického statu epilepticu, myoklonie, nasazen DEPAKINE i.v. 1600 mg/den

překlad na ARO NNH k hyperbaroterapii, nasazen MERONEM inj. 1g á 6 hod pro pneumonii (Klebsiella,) v průběhu léčby meropenemem nález extrémně nízkých hladin valproátu i při dávce 6,5 g denně.



Volba dávky

Úvodní dávka:

Úvodní dávka se zpravidla používá, aby se zajistilo dosažení terapeutické koncentrace v co nejkratším čase a bylo dosaženo baktericidního účinku.

To platí i pro ATB, které následně podáváme v několikahodinové infuzi (karbapenemy). Po intravenózním bolusu klesá koncentrace ATB velmi rychle zejména z důvodu distribuce léčiva. Pokud je V_d vyšší než předpokládány, standardní dávka ATB je nedostatečná a je třeba ji navýšit.

Doporučení:

Lékaři by měli zvolit vyšší úvodní dávku u aminoglykosidy, β -laktámů, glykopeptidů a kolistinu u kriticky nemocných pacientů se sepsí.

Následné dávky by měly být upraveny dle funkce eliminačních orgánů.

dávkování léčiv v průběhu náhrady funkce ledvin (RRT)

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

pozn: CVVH-hemofiltrace, CVVHD-hemodialýza, CVVHDF-hemodiafiltrace,
 Sc -sieving koeficient, S_d -saturační koeficient

dávkování léčiv v průběhu náhrady funkce ledvin (RRT)

$$CL_{\text{total}} = CL_{\text{CRRT}} + CL_{\text{nonCRRT}} \text{ (reziduální renální funkce + nonrenální eliminace)}$$

Úprava dávky při AKI



Obecně platí, že u AKI není třeba dávku ATB v průběhu prvních 48 – 72 hodin redukovat. U rizikových ATB je třeba upravit dávku dle monitorace hladin. (Blot S, 2014).

Obecně je doporučováno nesnižovat úvodní dávku ATB u pacientů během CVVH (Pea F, 2007, Bouman SC, 2008).

Všechna tato data ukazují důležitý vzájemný vztah mezi závažností onemocnění a farmakokinetikou ATB, která není běžně zohledňována ve většině současných dávkovacích režimů (Udy AA, 2013).

Dávkování ATB doporučené v SPC není pro nemocné v sepsi často dostatečné.

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.

^bAll 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

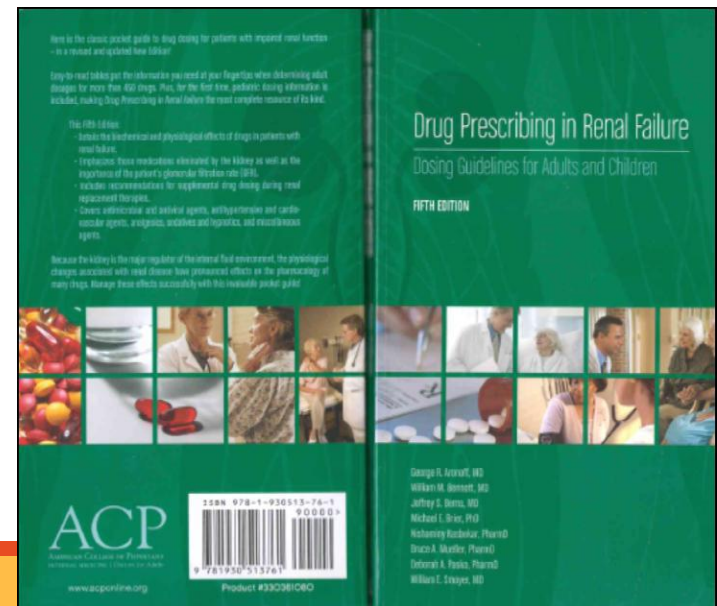
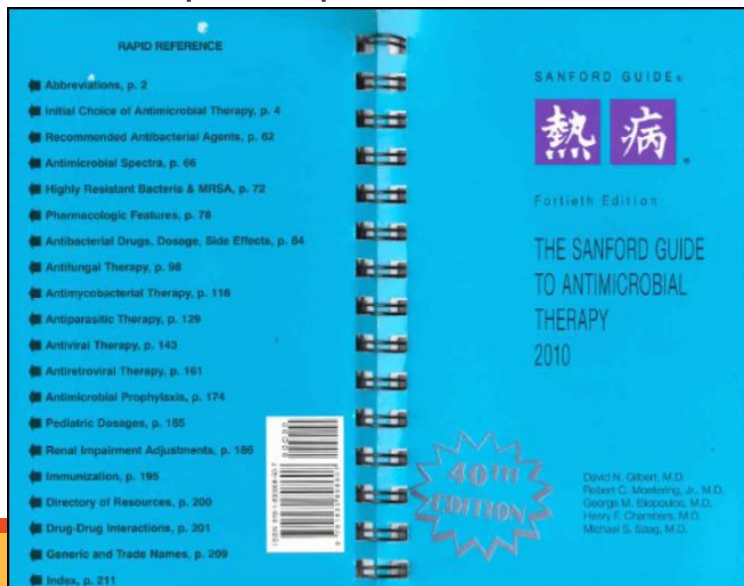
Prověření výpočtem

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/>

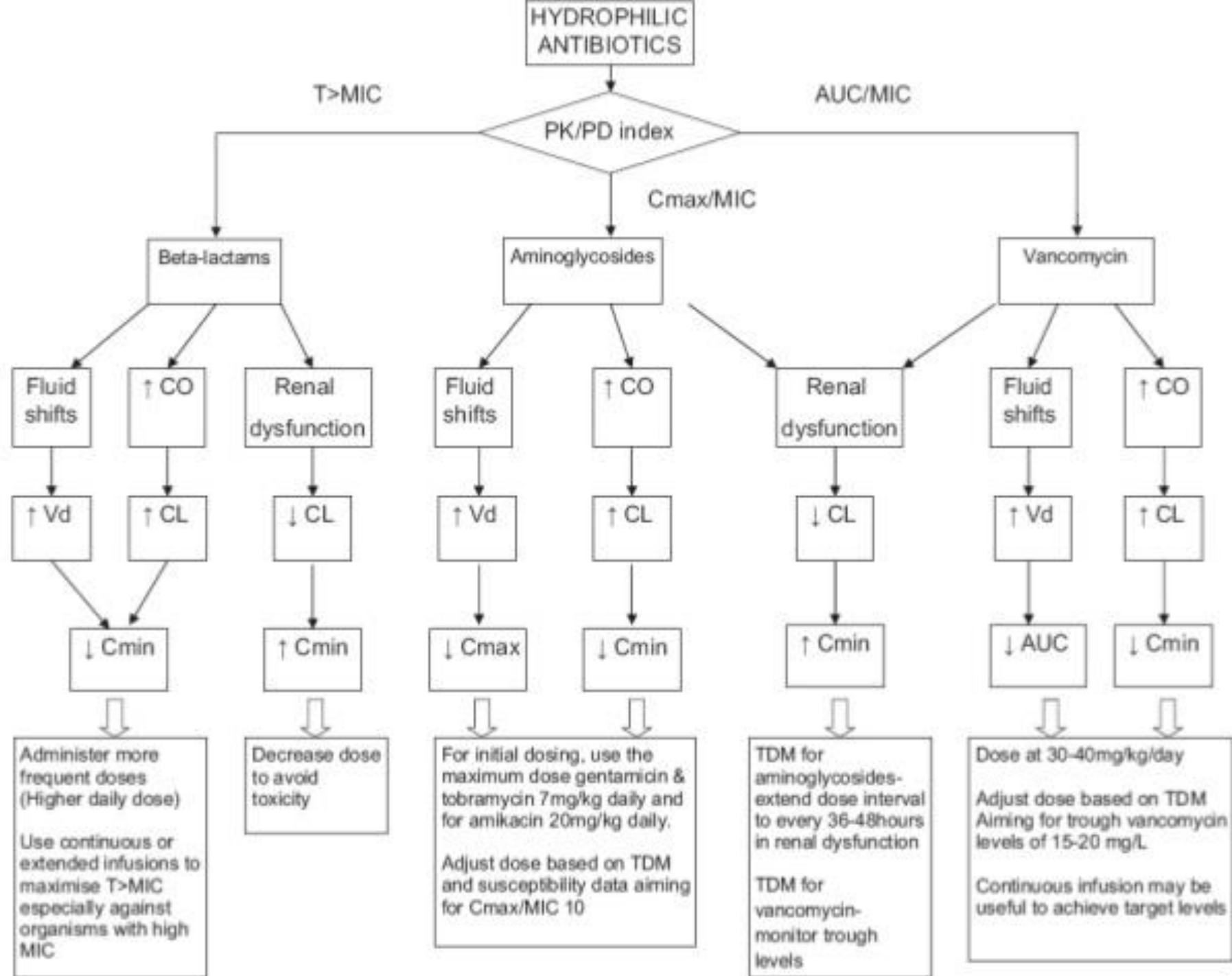


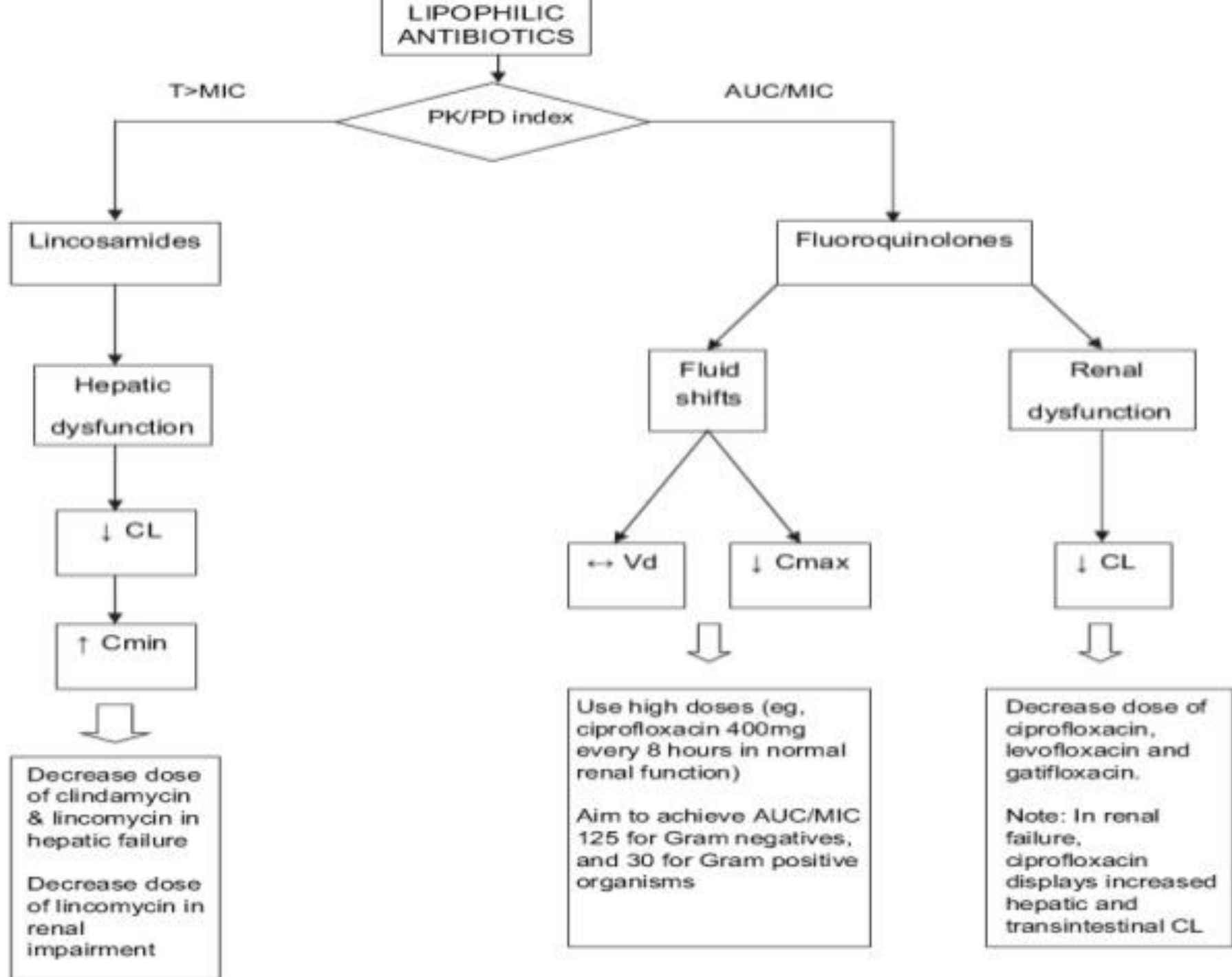
výpočet

základní farmakokinetické charakteristiky antibiotik-literární zdroje

PK/PD charakteristiky vybraných antibiotik spojované s optimálním antibakteriálním efektem-literární data

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





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

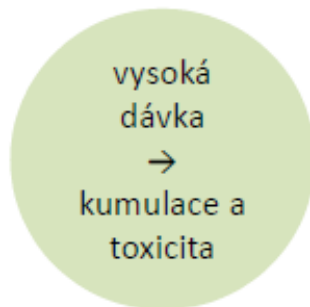
stav eliminačního orgánu/denní tekutinová bilance

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

Garnacho-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 $ClCr < 40\text{ml/min}$ jsou podávány 2,5x vyšší dávky než maximální, které jsou při snížení ren. fcí 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. endokarditída, 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	co-amoksiklav 1,2g á 6hod i.v.
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

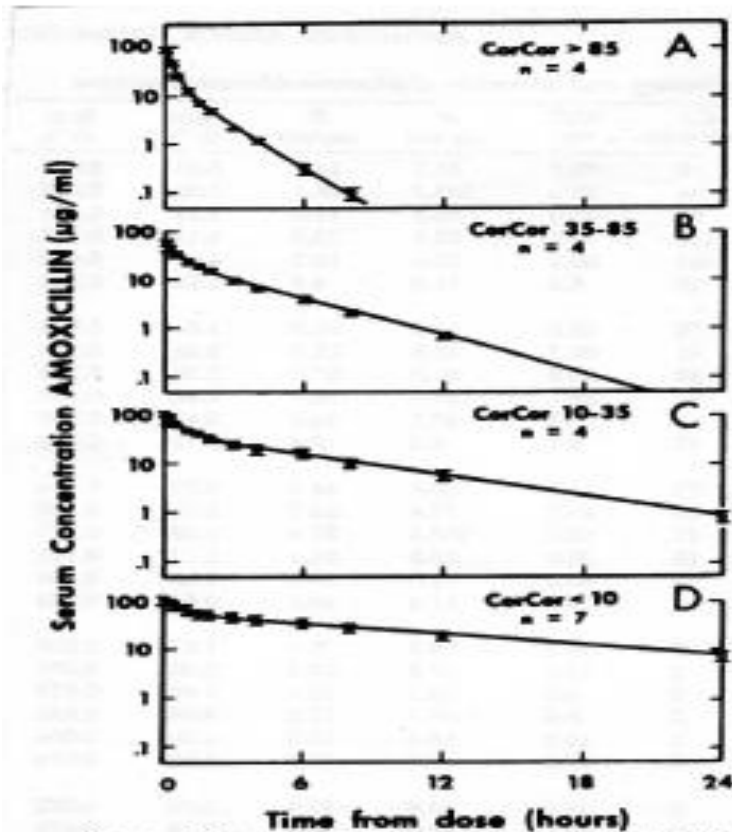


FIG. 1. Measured serum concentration of amoxicillin stratified according to renal function. (A) includes the subjects with $CorCr > 85$ ml/min per 70 kg; (B) includes those with $CorCr$ of 25 to 60 ml/min per 70 kg, etc. Bars represent mean \pm standard error of the mean, and the curve is the best least-squares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

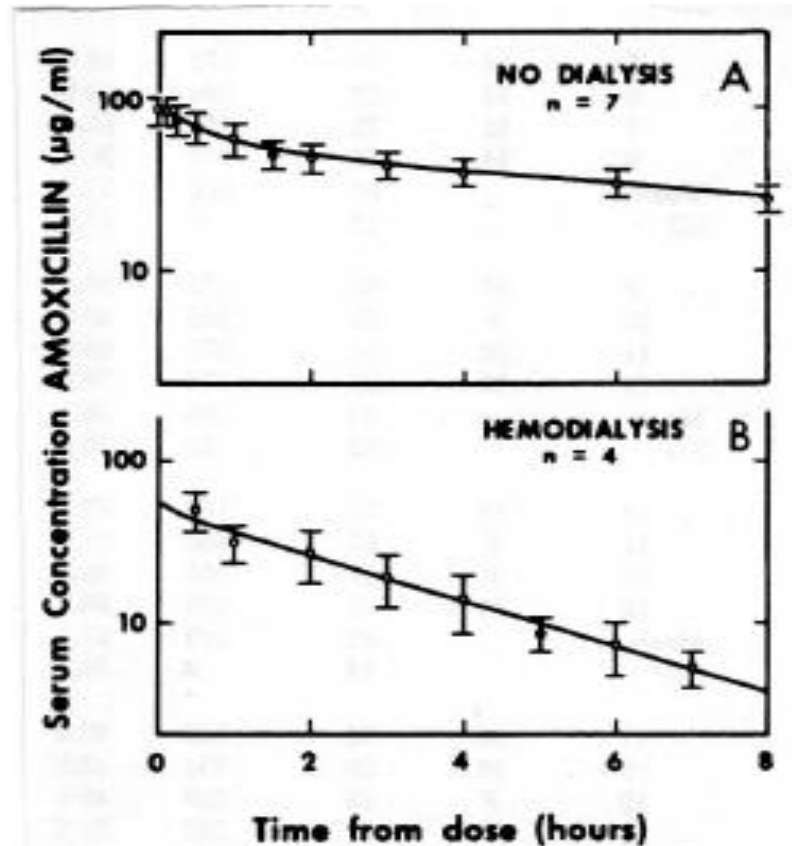


FIG. 2. Measured serum concentration of amoxicillin for seven patients with $CorCr < 10$ (A) and four patients during hemodialysis (B). Bars represent standard error of the mean as in Fig. 4.

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

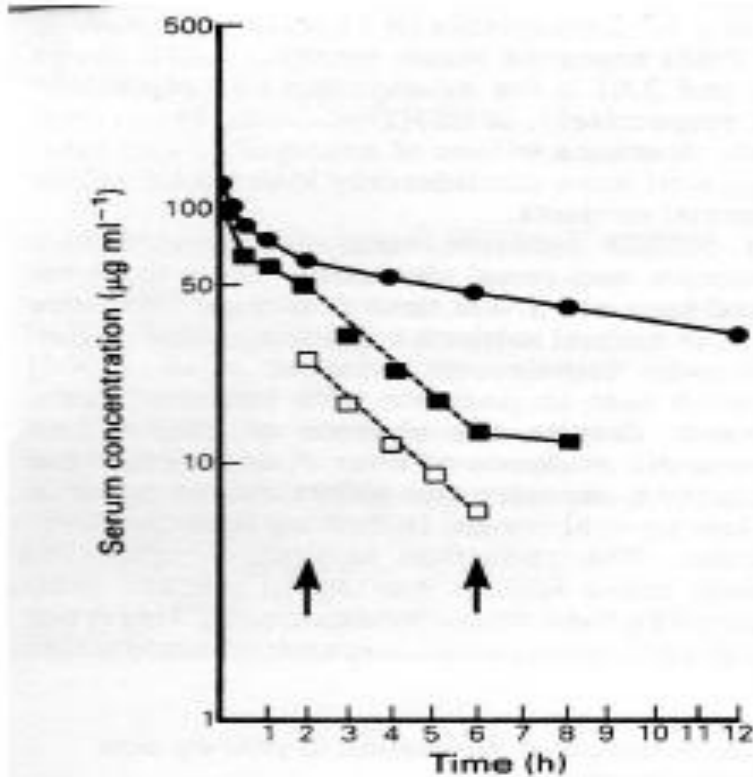


Figure 1 Mean serum concentrations of amoxicillin following intravenous administration of Augmentin during an interdialysis period (●) and during haemodialysis (■, □). The open squares represent venous concentrations taken from dialyser outlet. Arrows signify beginning and end of haemodialysis.

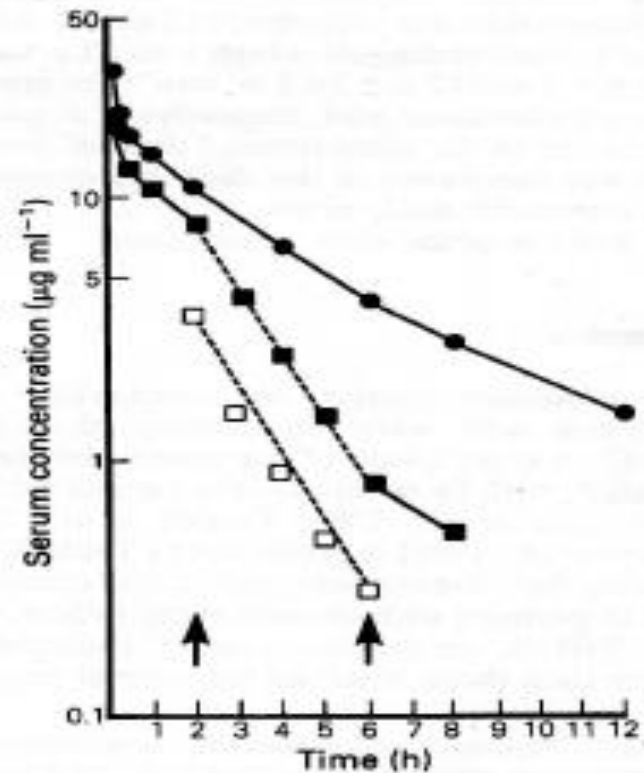


Figure 2 Mean serum concentrations of clavulanic acid following intravenous administration of Augmentin during an interdialysis period (●) and during haemodialysis (■, □). The open squares represent venous concentrations taken from dialyser outlet. Arrows signify beginning and end of haemodialysis.

Dávkovací režim co-amoksiklavu

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

PK	AMX	CLV	AMX (ESRD)	CLV (ESRD)
C _{max} (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 _d	20l	20l	≈ 30l	≈ 30l
t _{1/2}	1,5h	1h	20h	4h
Cl _{ren.}	60 %	40 %	→ 0	→ 0

úvodní dávka

C_{max} (f) AMX 1g – 84,32µg/ml
 C_{max} (f) za 6hod. (4x t_{1/2}) – 5,27 µg/ml
- u pacienta s ESRD můžeme úvodní dávk.režim ponechat 1,2g á 6hod.
 C_{max} (f) > 8 µg/ml – u pacienta s norm.ren.fcí – požadovaný dávkovací interval á 4hod (C_{max} – 10,54 µg/ml) + zvážení ↑V_d

udržovací dávka

C_{max} (f) AMX 500mg - 25,76µg/ml při V_d 20l
 - 17,17µg/ml při V_d 30l
 C_{max} (f) za 20hod. (1x t_{1/2}) – 8,6 µg/ml
 C_{max} (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

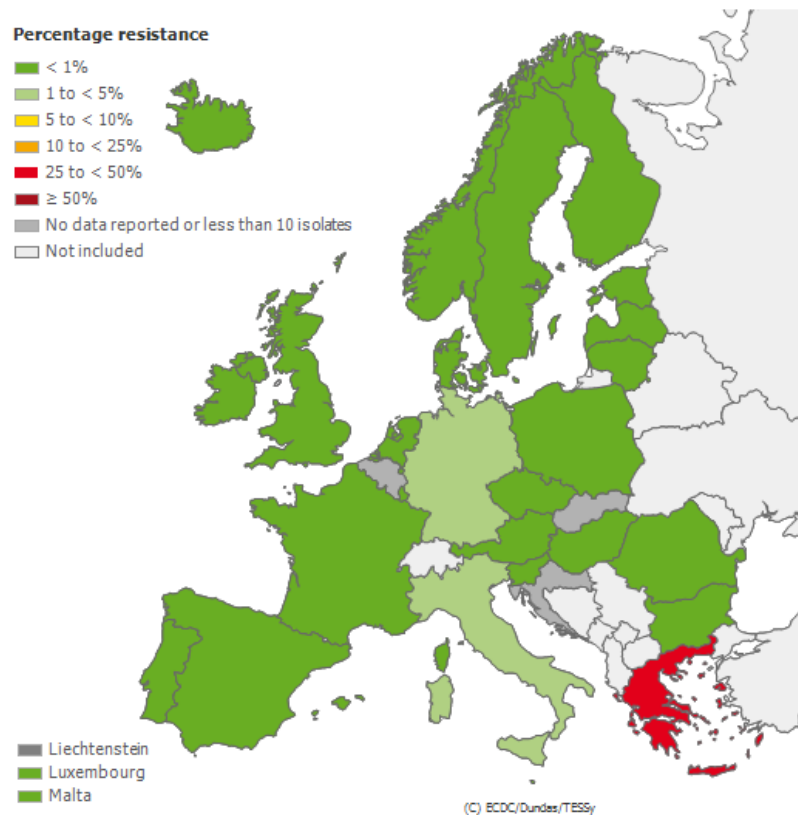
MBL (metalo-beta-laktamázy)

- hydrolyzují všechny beta-laktamy (včetně
- karbapenemů) kromě aztreonamu, nejčastěji u
- pseudomonád

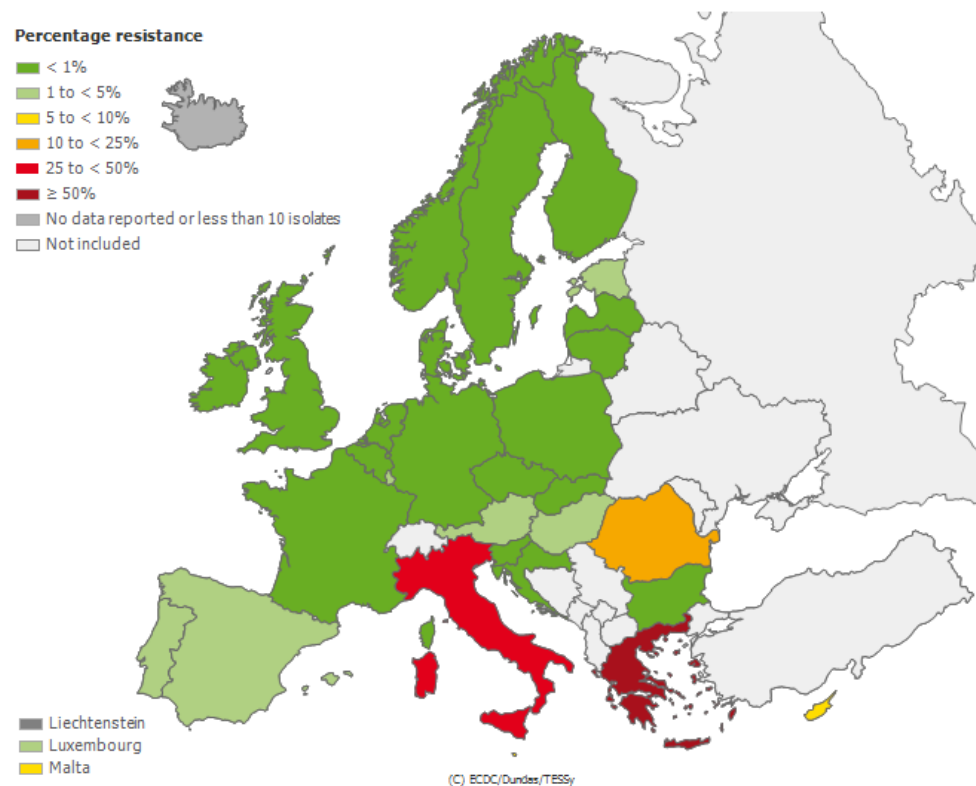
KPC karbapenemázy (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)

- hydrolyzují všechny beta-laktamy

Klebsiella pneumoniae – karbapenemy databáze EARS-Net

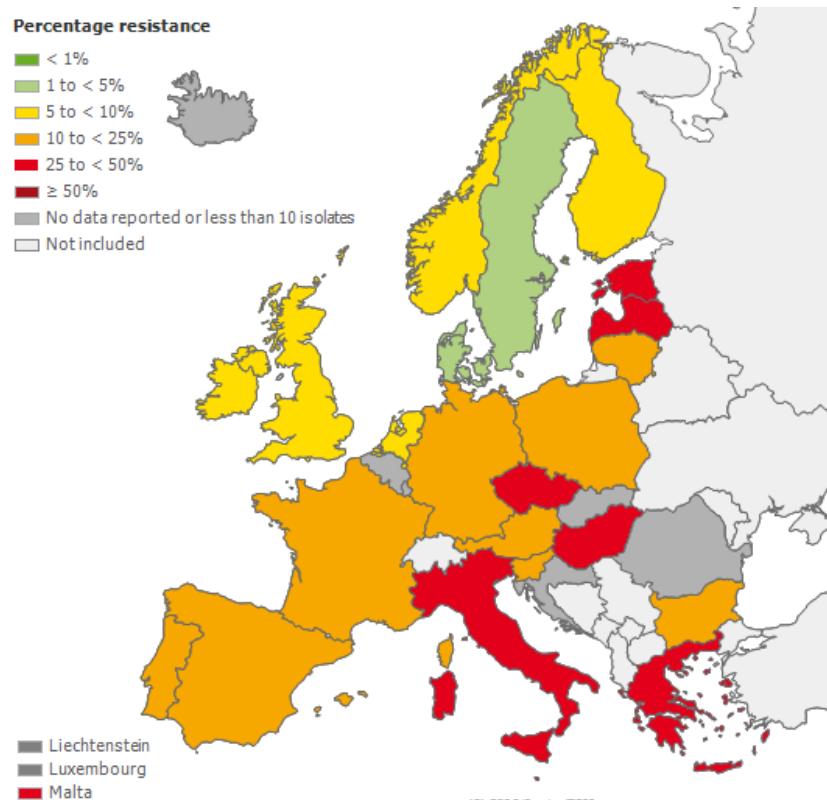


2007

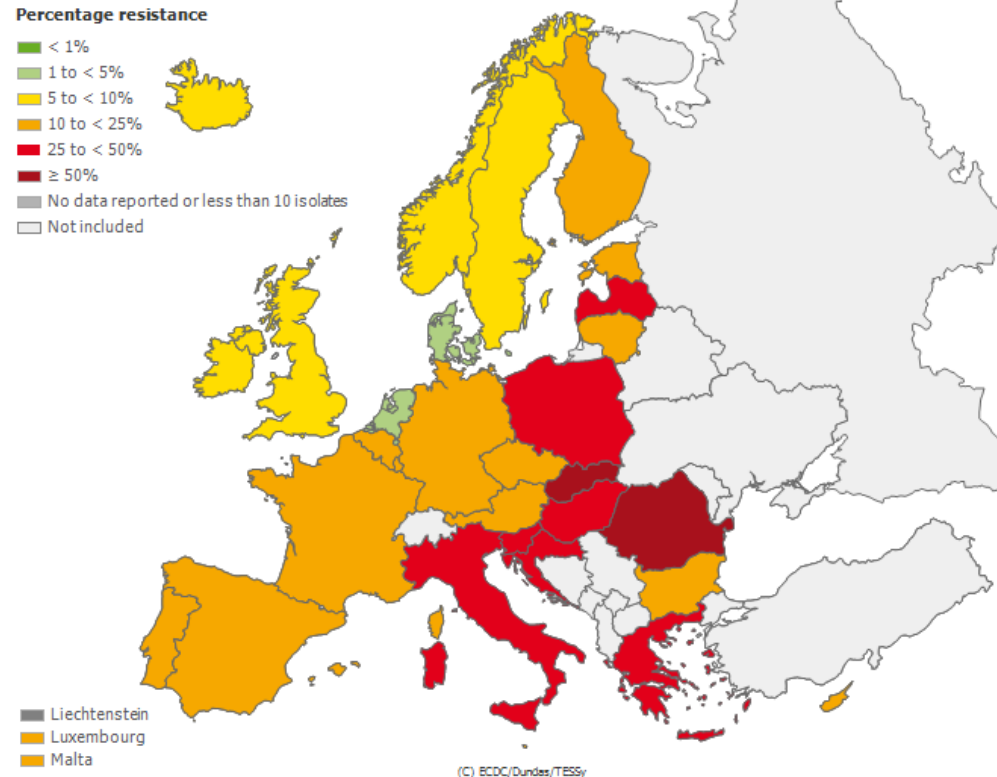


2013

Pseudomonas aeruginosa – karbapenemy databáze EARS-Net



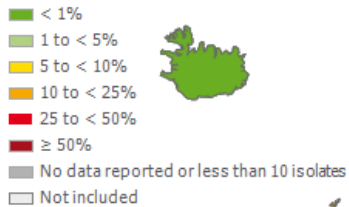
2008



2013

Klebsiella pneumoniae a fluorochinolony

Percentage resistance

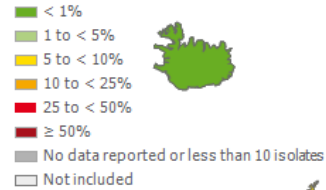


■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

(C) ECDC/Dundes/TESSy

2007

Percentage resistance



■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

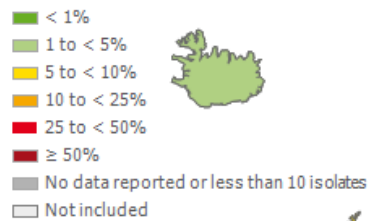
(C) ECDC/Dundes/TESSy

2013

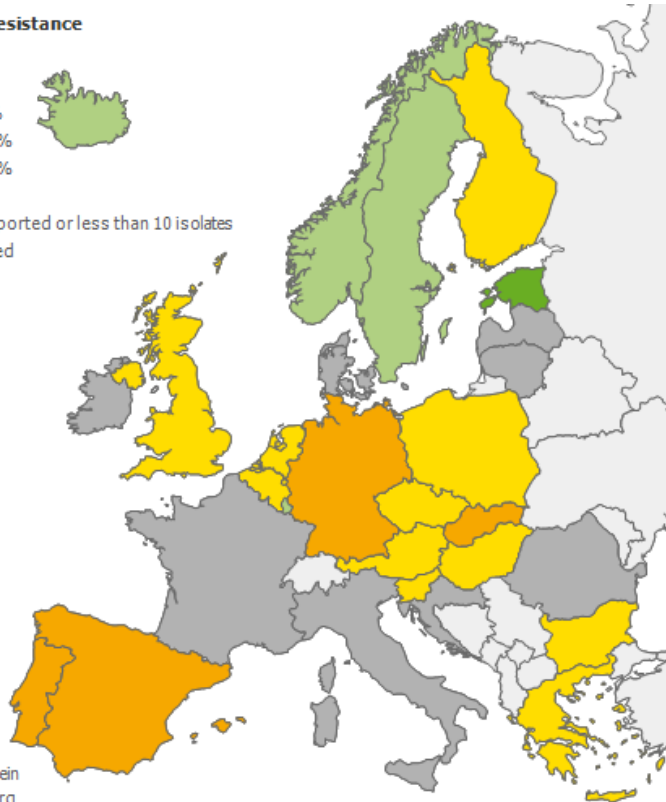
Escherichia coli a fluoroquinolony

2001

Percentage resistance

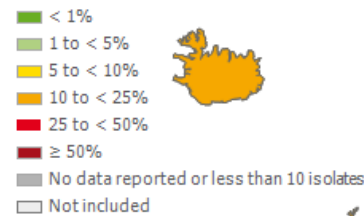


■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta

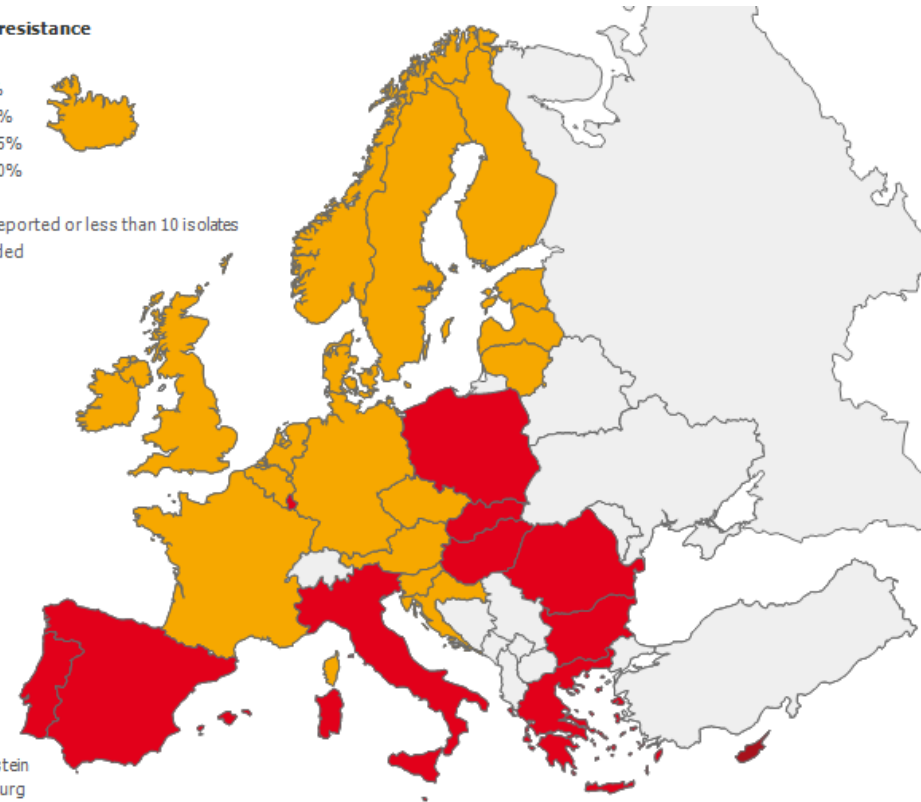


2013

Percentage resistance



■ Liechtenstein
■ Luxembourg
■ Malta



(C) ECDC/Dundes/TESSy

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

Co si odnést domů (na kliniku)?

- **Včasné podání adekvátních ATB ve správné dávce je pro léčení sepse zásadní a pozitivně ovlivňuje prognózu**
- **U kriticky nemocných jsou často nutné vyšší dávky ATB než u ostatních nemocných**
- **U akutního selhávání orgánů není třeba dávku ATB v prvních 48-72 hodinách redukovat**
- **U toxických ATB (aminoglykosidy, vankomycin)
upravovat dávku dle plazmatických hladin ATB**
- **ATB podávat dle jeho PK/PD vlastností**

Help Your Antibiotics Do Their Job

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

