



ZÁSADY PODÁVÁNÍ ATB NA JIP

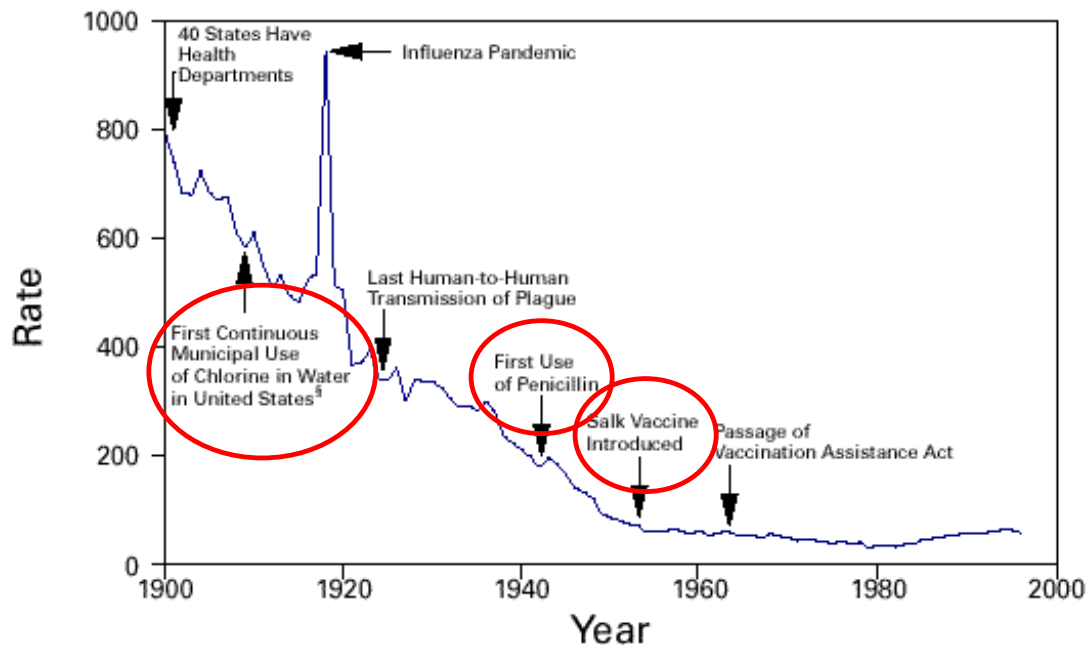
VYBRANÉ KAPITOLY Z KLINICKÉ FARMAKOLOGIE

LENKA SOUČKOVÁ



KONTROLA A ZVLÁDNUTÍ INFEKCE

FIGURE 1. Crude death rate* for infectious diseases — United States, 1900–1996†



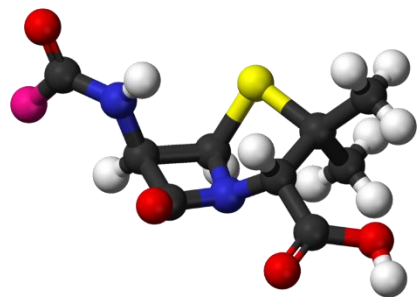
- ✓ Sanitace a hygiena
- ✓ Antibiotika
- ✓ Očkování

*Per 100,000 population per year.

†Adapted from Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. JAMA 1999;281:61–6.

‡American Water Works Association. Water chlorination principles and practices: AWWA manual M20. Denver, Colorado: American Water Works Association, 1973.

IDEÁLNÍ ŘEŠENÍ - ANTIBIOTIKUM



Molekula

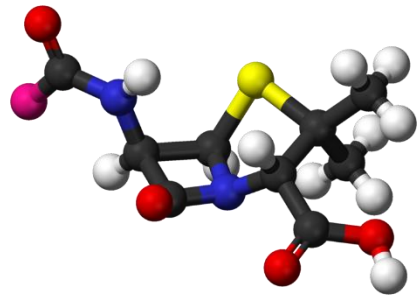


Geniální a
jasné řešení



Vyléčení
pacienta

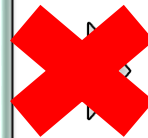
JE ANTIBIOTIKUM VŽDY IDEÁLNÍ ŘEŠENÍ?



Molekula

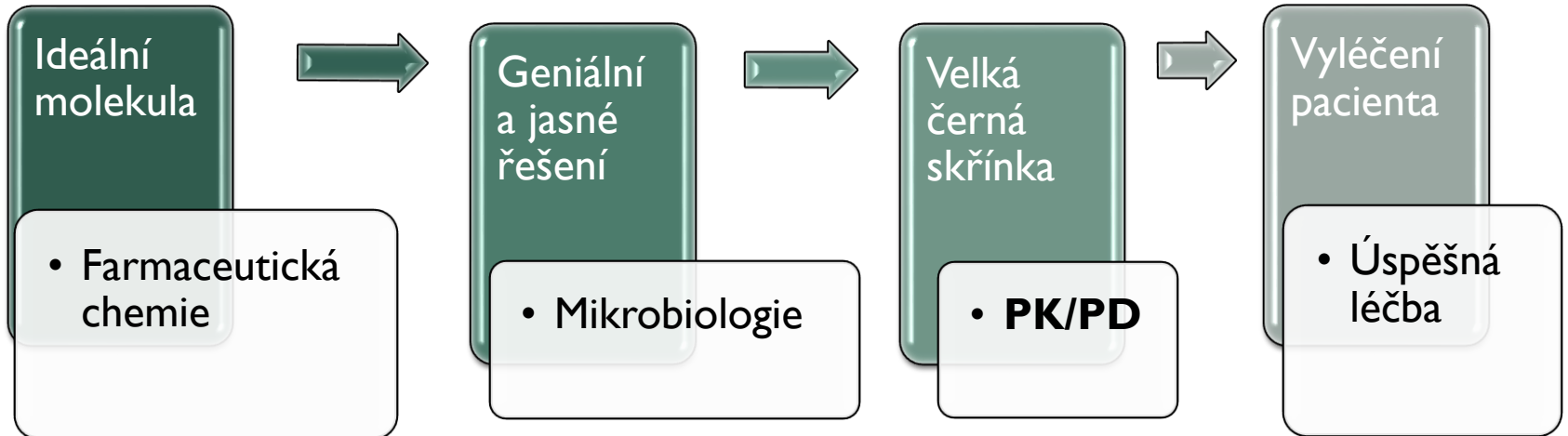
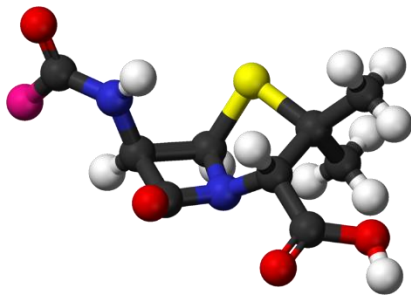


Geniální a
jasné řešení



Vyléčení
pacienta

FARMAKOKINETIKA A FARMAKODYNAMIKA JAKO KROKY VEDOUcí K OPTIMALIZACI ATB TERAPIE



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

ATB TERAPIE ANO ČI NE?

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

BEŽNÁ FLÓRA

■ Patogen → Podmíněný pat. → Bežná flora

■ **Vymýtit patogeny = NESMYSL**

■ Kůže

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

■ Uretra

■ Pk- stafylokoky, korynebakterie, alfa streptokoky, ureaplasmata

■ Vagina

■ 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 - 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)

- průnik potenciálně patogenních mikrobů z orofaryngu nebo **GIT** přes slizniční bariéru do lymfoidní tkáně **GIT** (gut-associated lymphoid tissue, **GALT**), která obsahuje makrofágy v mezenterálních lymfatických uzlinách, játrech, slezině a krvi

■ Makrofágy tohoto systému jsou za normálních okolností u zdravého jedince schopné eliminovat mikroorganismy pronikající ze střeva

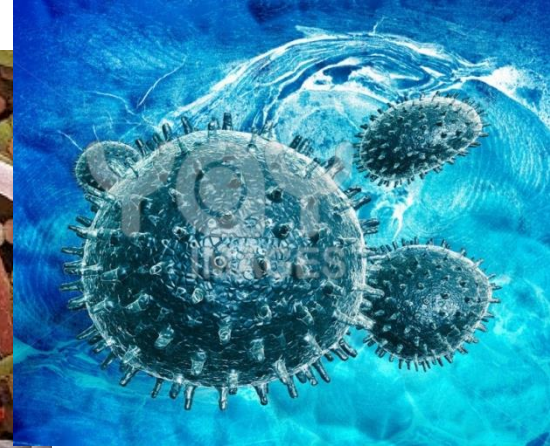
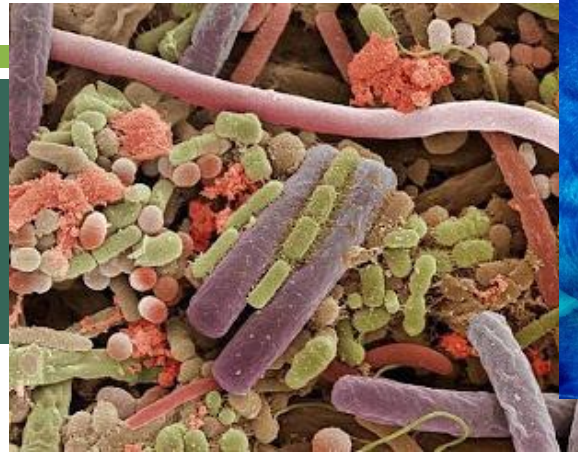
■ Při postižení funkce **GIT**, k jakému dochází u kritického onemocnění, může dojít k translokaci střevních bakterií do krevního oběhu s následným rozvojem sepse a multiorgánového selhání.

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

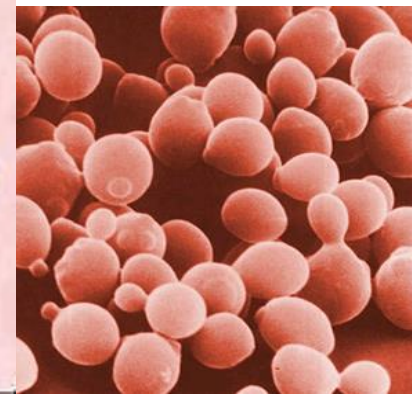
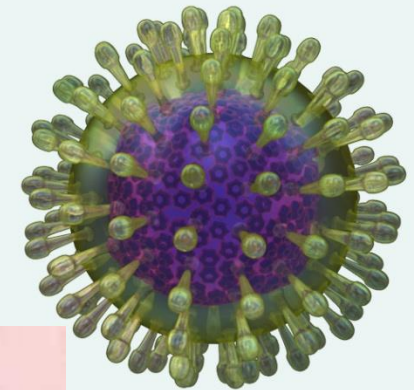
■ Mykotické

■ 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



S E P S I S

Shivering,
fever,
or
very cold

Extrême
pain or
general
discomfort
("worst
ever")

Pale or
discolored
skin

Sleepy,
difficult
to wake
up,
confused

"**I** feel
like I
might
die"

Short
of
breath

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.**



SIRS

Temp. $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$, HR >90 , RR >20 or $\text{PaCO}_2 <32$,
WBCs $>12,000$ or $<4,000$ or $>10\%$ bands

Sepsis

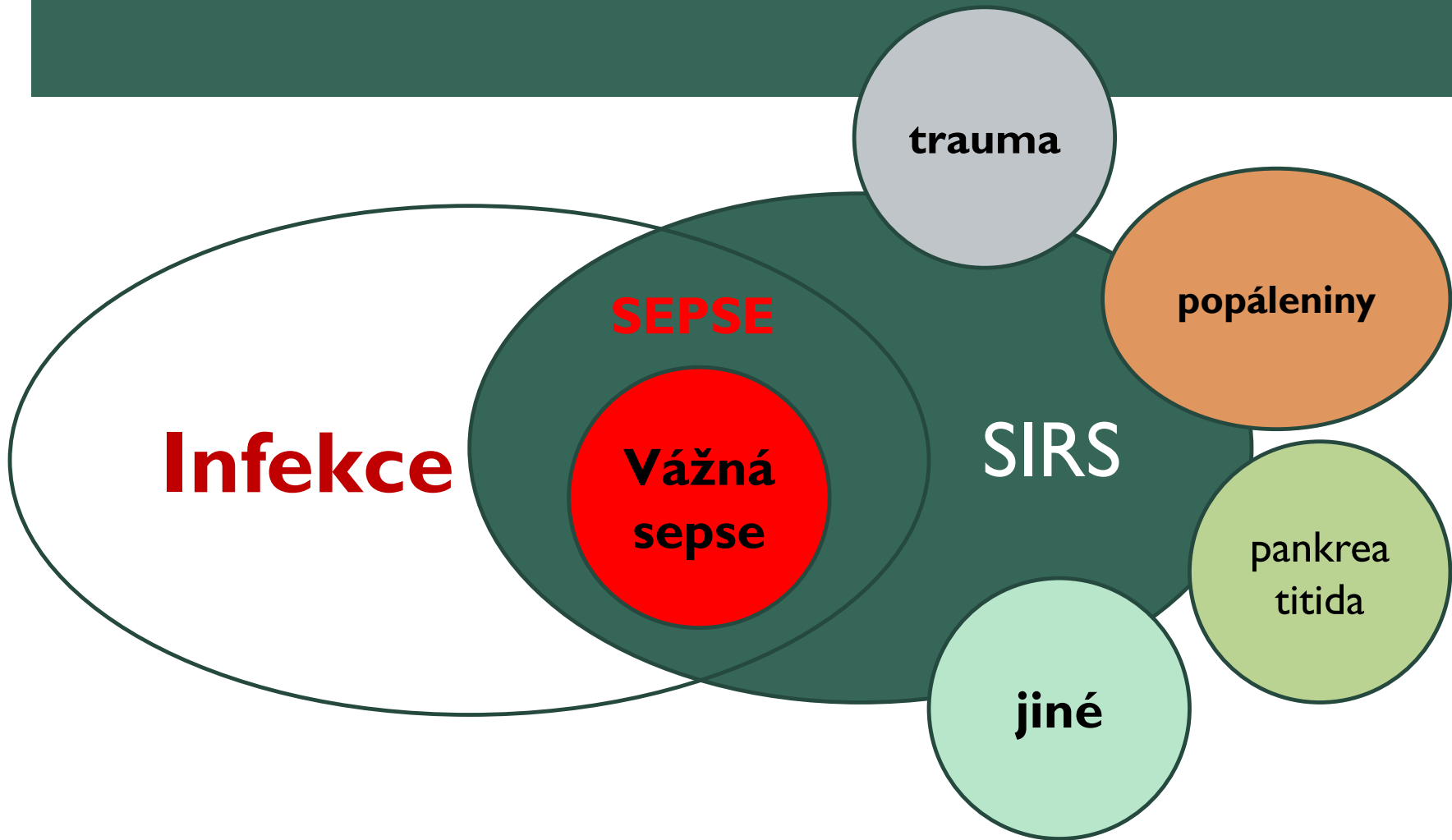
SIRS + Infection

Severe Sepsis

Sepsis + End Organ Damage

Septic Shock

Severe Sepsis + Hypotension



TERMINOLOGIE

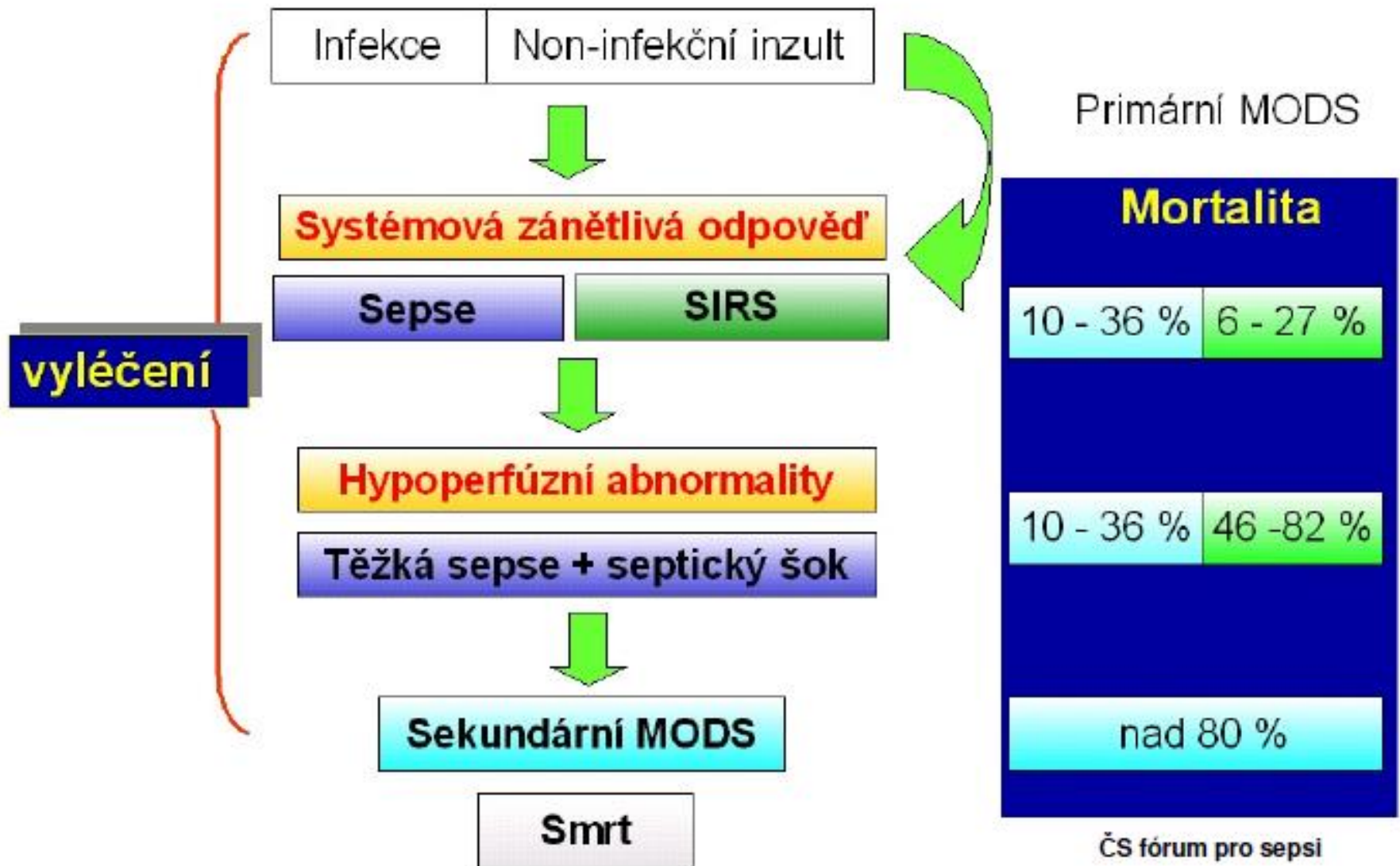
SEPTICKÝ ŠOK

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

MODS

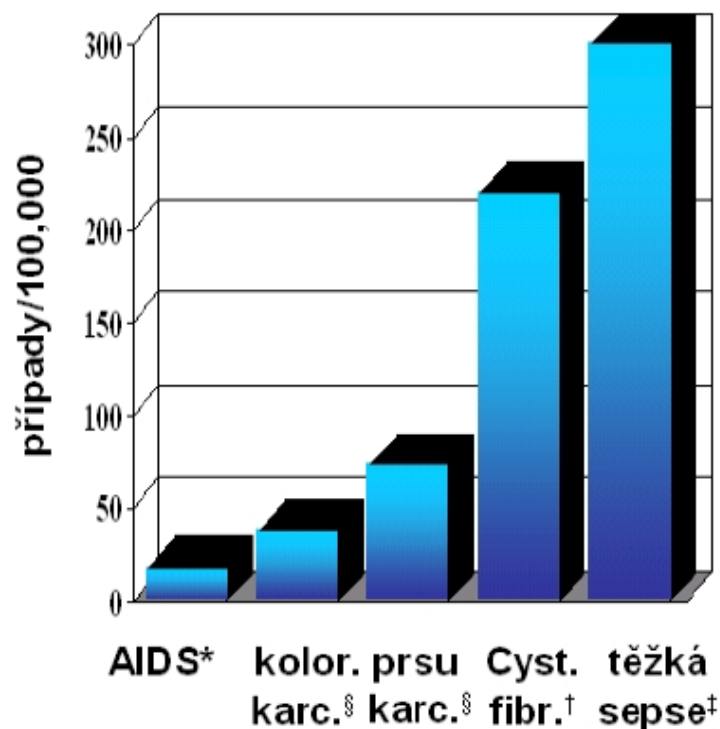
- **M**ultiple **O**rgan **D**ysfunction **S**yndrome
... stav, kdy je přítomná alterace **dvou a více orgánových systémů** (Resp., Hemo., Koagul., Hep., Ren., CNS), která si **nevyhnutelně vyžaduje terapeutickou intervenci na udržení homeostázy organismu.**

Definice **kontinuity** procesu onemocnění

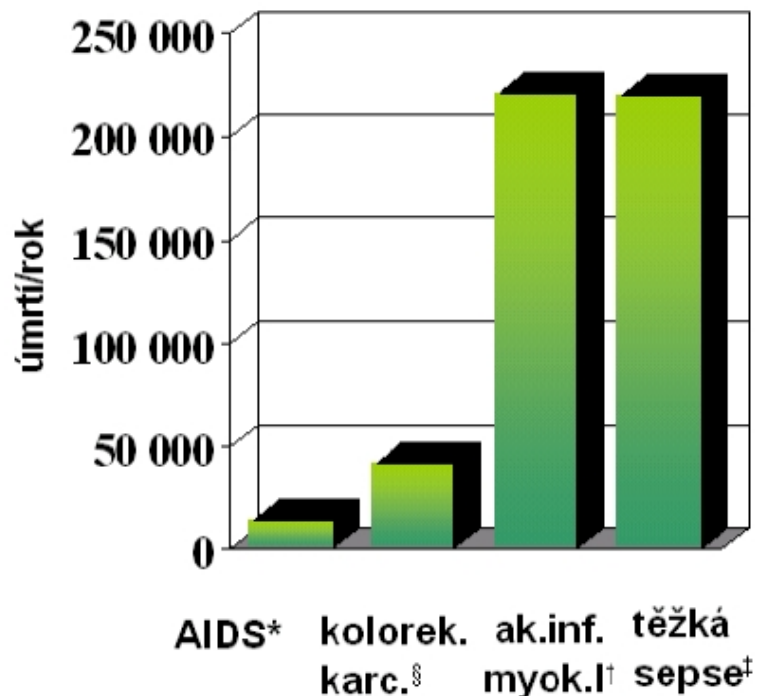


... závažnost problematiky

Incidence těžké sepsy



Mortalita těžké sepsy

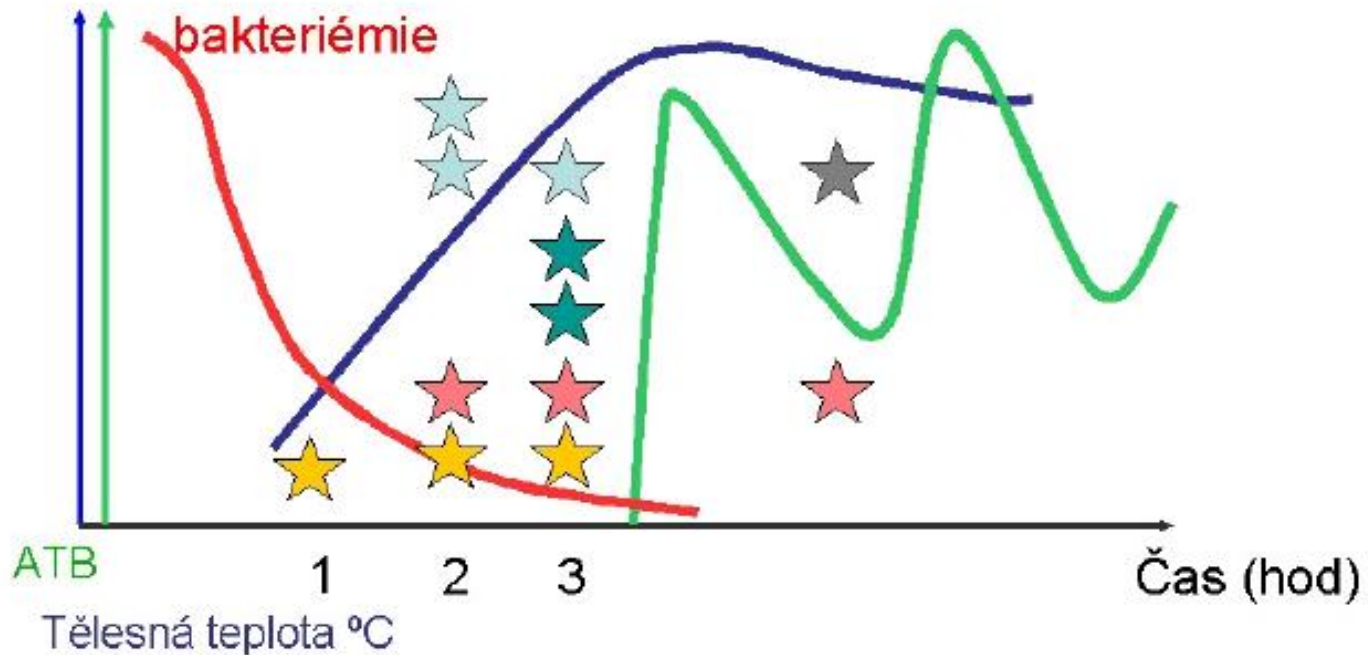


†National Center for Health Statistics, 2001. §American Cancer Society, 2001. *American Heart Association, 2000. ‡Angus DC et al. *Crit Care Med.* 2001

PROČ JE TAK OBTÍŽNÉ LÉČIT SEPSI?

- **Sepsis is unpredictable.** Sepsis occurs in all age ranges and can result from a variety of illnesses or injuries — even scraped knees.
- **Symptoms are generic.** The first signs of sepsis — fever, high pulse or breathing rate, elevated white blood count, nausea, and vomiting — are also symptoms of many other illnesses.
- **Treatment is complex.** Effective sepsis treatment requires swift collaboration among nurses, physicians, and specialists in different departments — and most hospitals aren't structured to deliver this type of coordinated care.

DIAGNOSTIKA - HEMOKULTIVACE - DOBA ODBĚRU



Varianty :



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

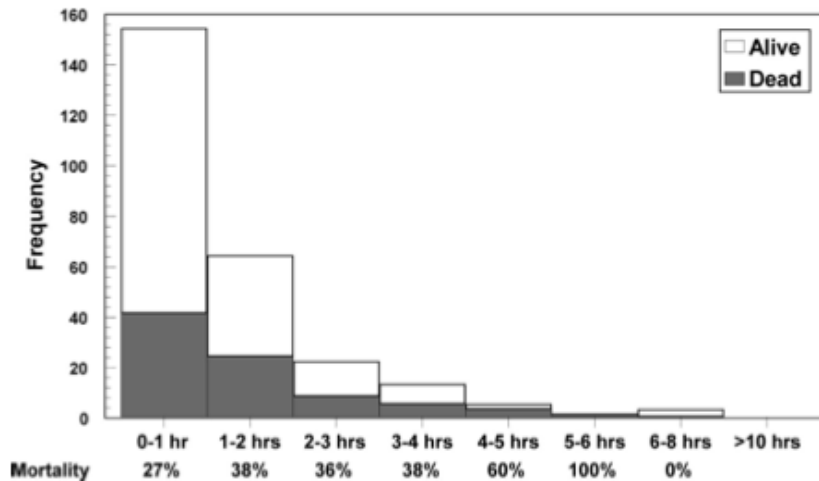
- **2. podpora základních životních funkcí, prevence, terapie šoku**

- Zásah do systému mediátorové bouře se zatím nedaří.

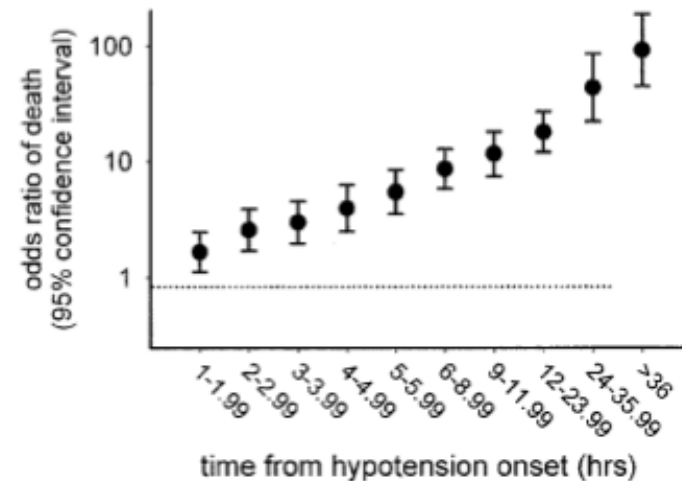
Včasné nasazení ATB léčby

- 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

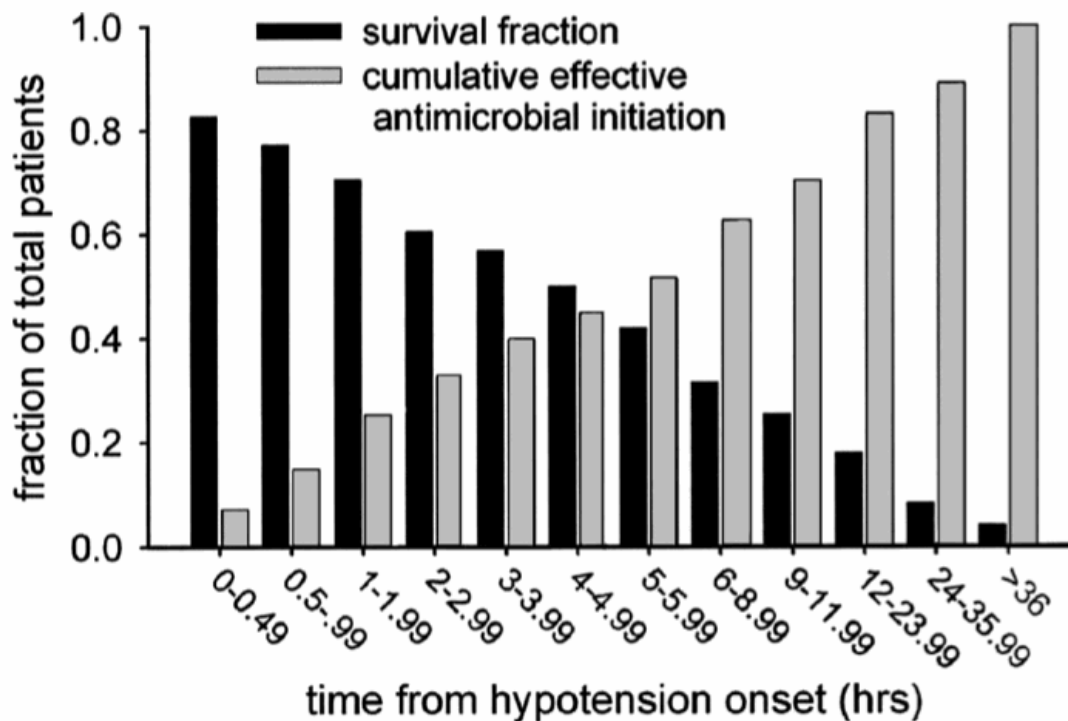


Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department*. Critical Care Medicine 2010;38(4):1045–53.

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.

VČASNÉ NAsAZENÍ ATB LÉČBY

Každou hodinu prodlení nasazení ATB, zvyšujete mortalitu o 8 %



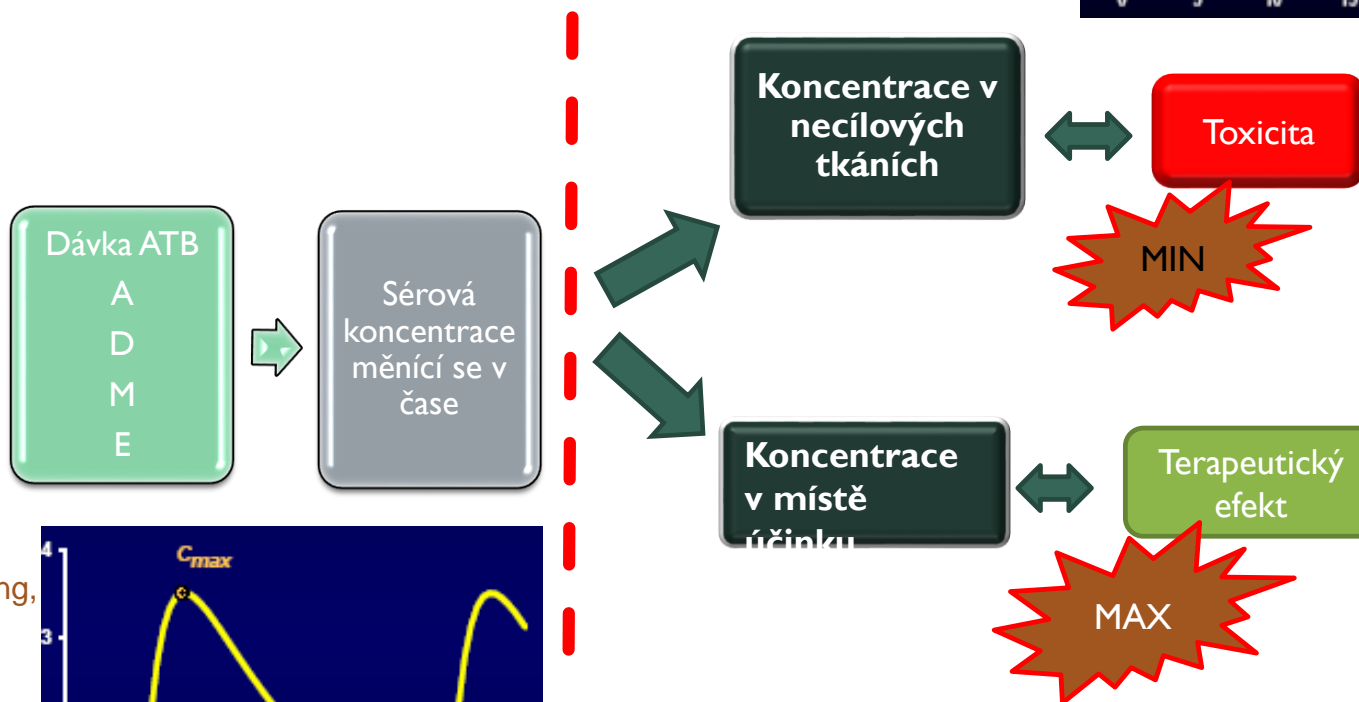
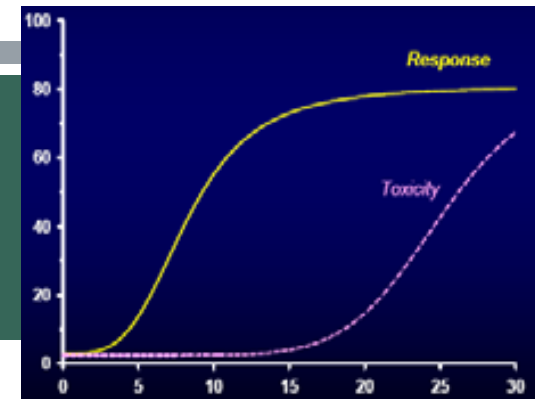
[Kumar A¹ et al. Crit Care Med. 2006 Jun;34\(6\):1589-96.](#)

Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock.

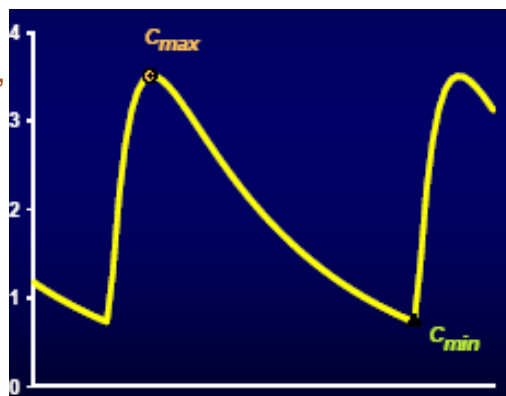
DÁVKOVACÍ STRATEGIE

- 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?

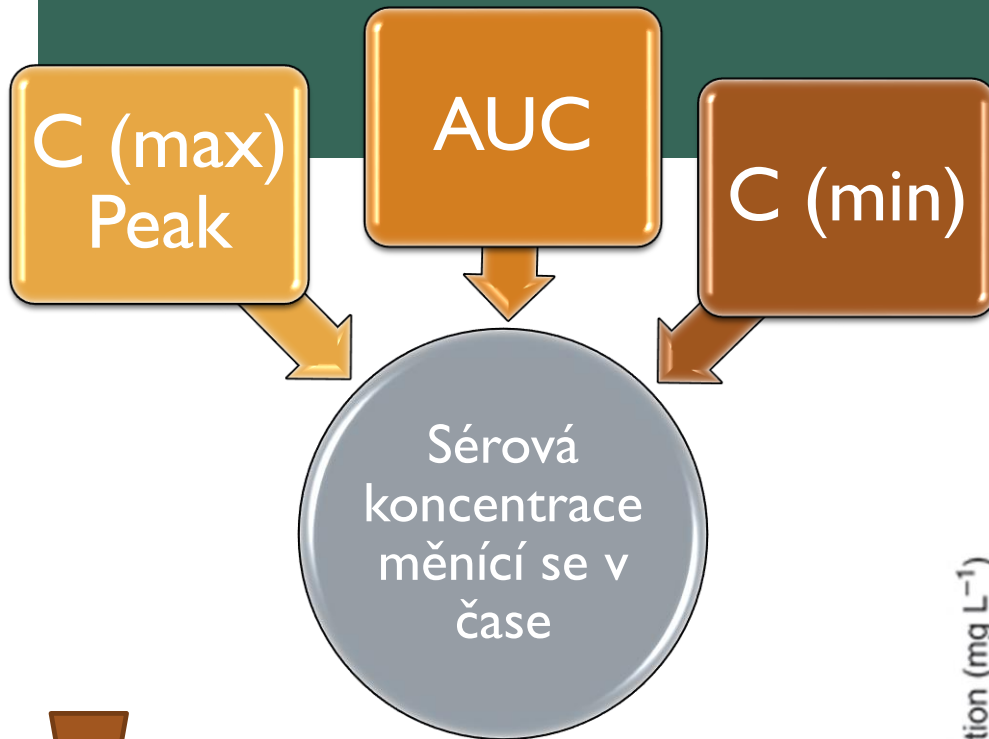
Princip PK/PD



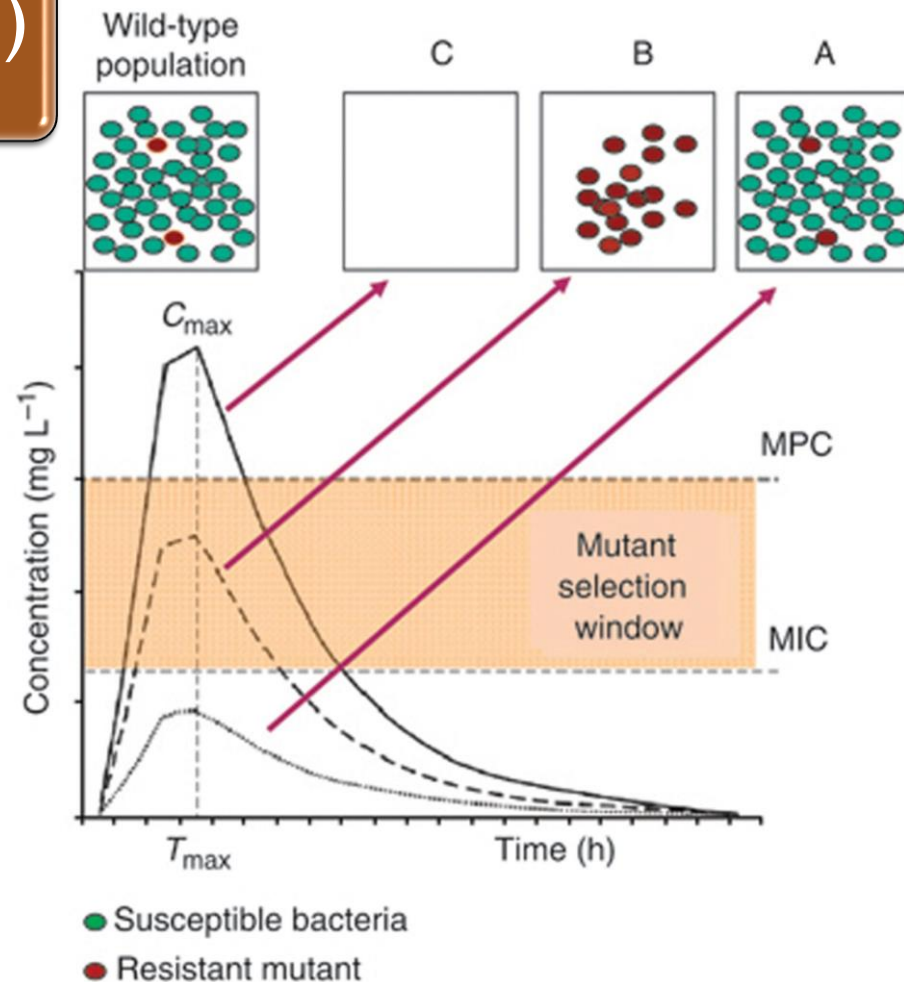
Protein binding,
C_{max}, C_{min},
Half-life,
AUC,
Tissue,
Distribution



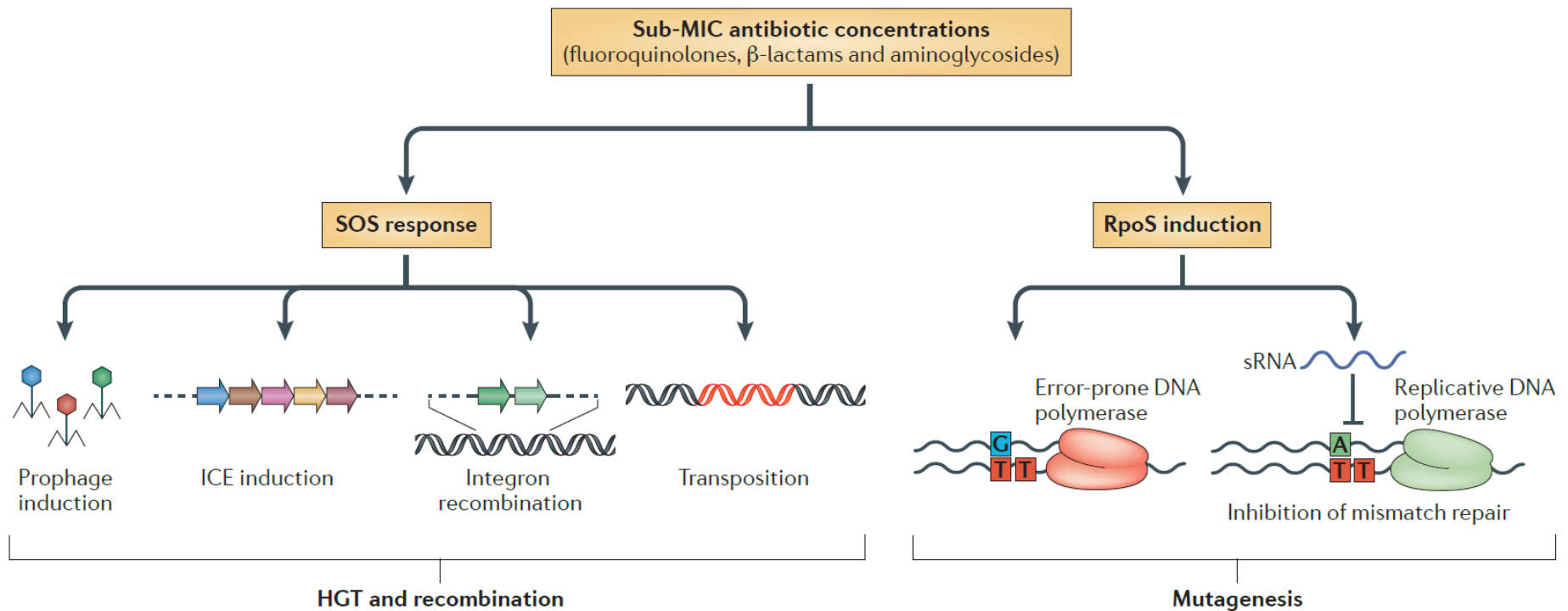
PK/PD vlastnosti ATB



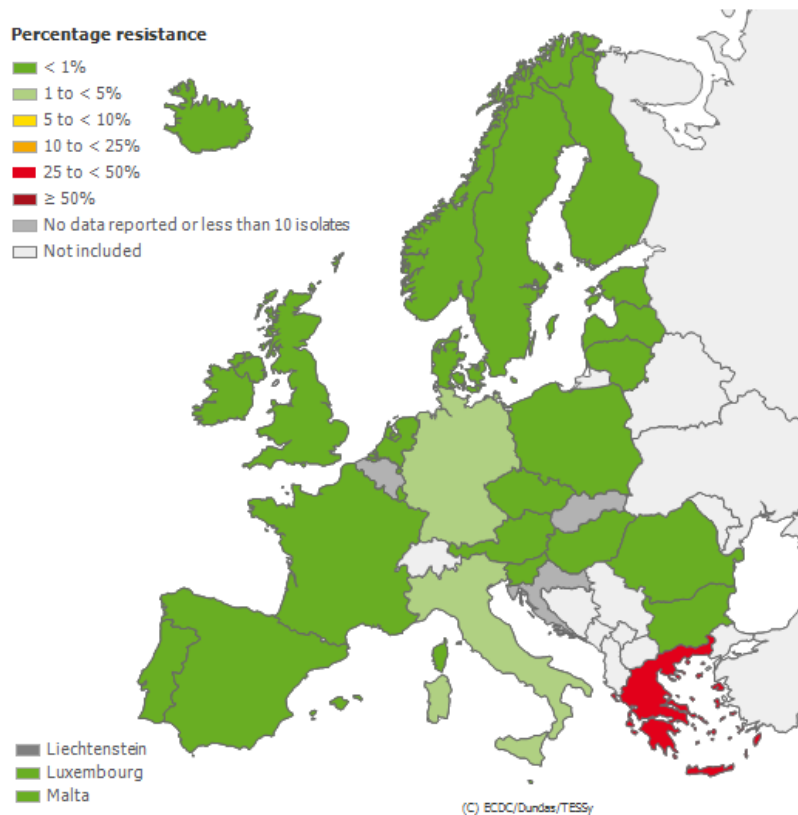
! **Koncentrace ATB v krvi/tkáni**
● **určuje účinnost ATB**



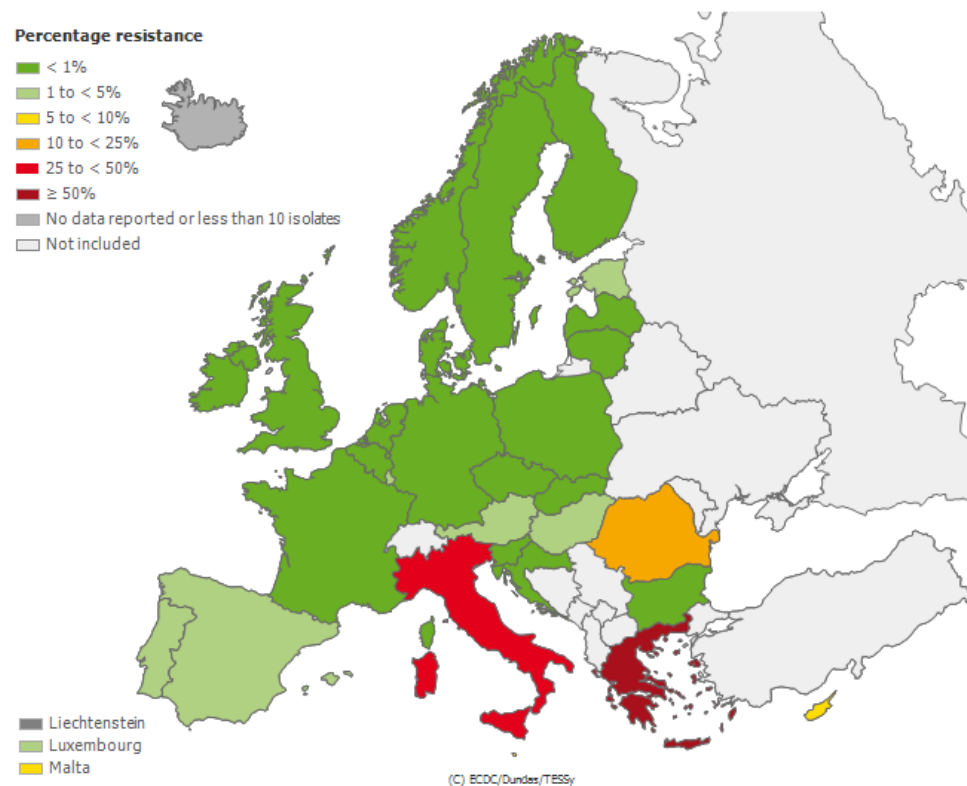
Fenomén získané rezistence



KLEBSIELLA PNEUMONIAE – KARBAPENEMY DATABÁZE EARS-NET

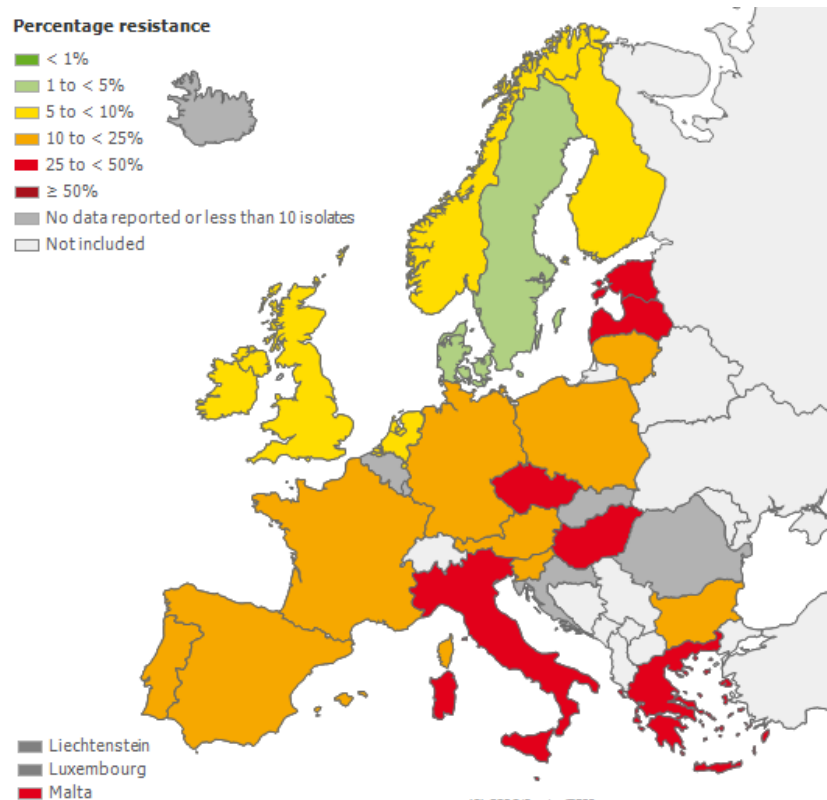


2007

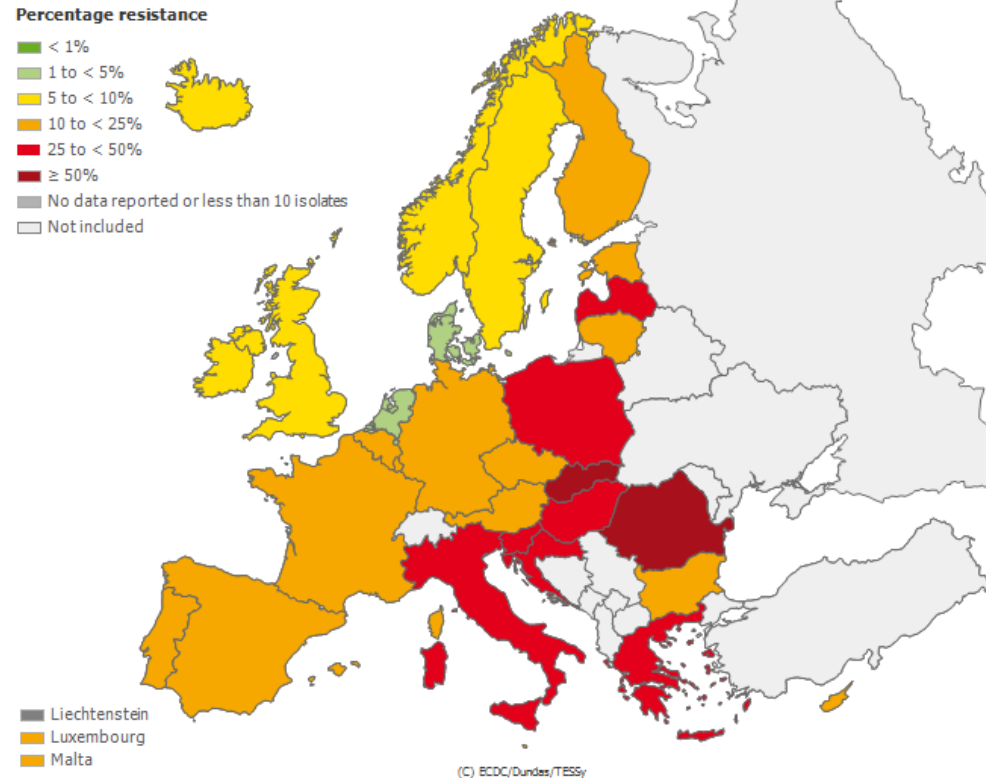


2013

PSEUDOMONAS AERUGINOSA – KARBAPENEMY DATABÁZE EARS-NET



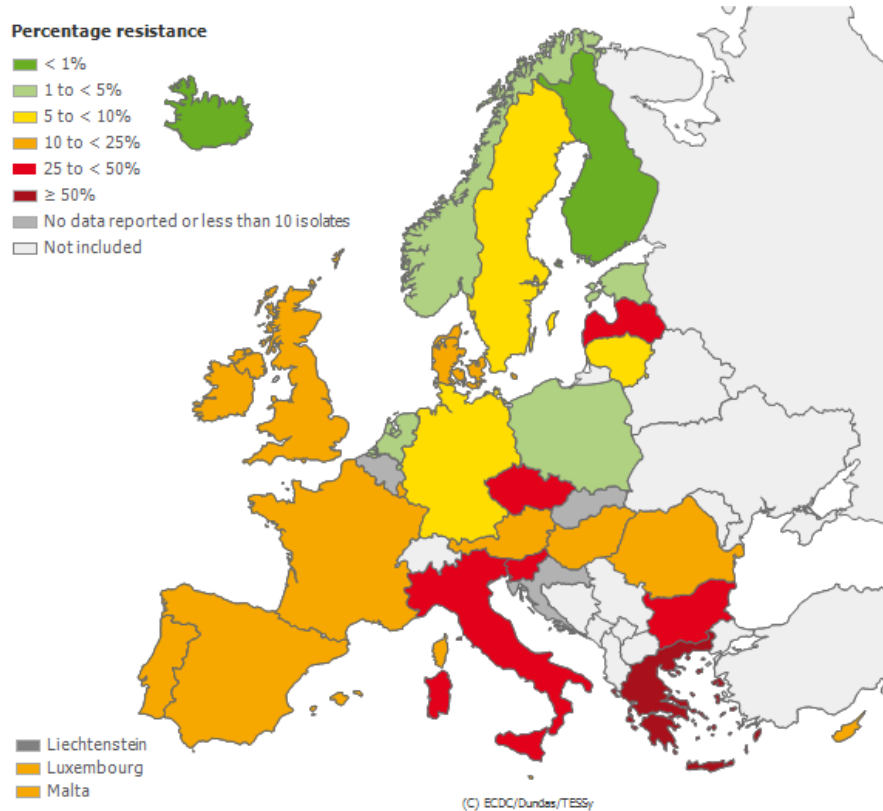
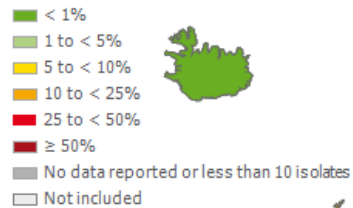
2008



2013

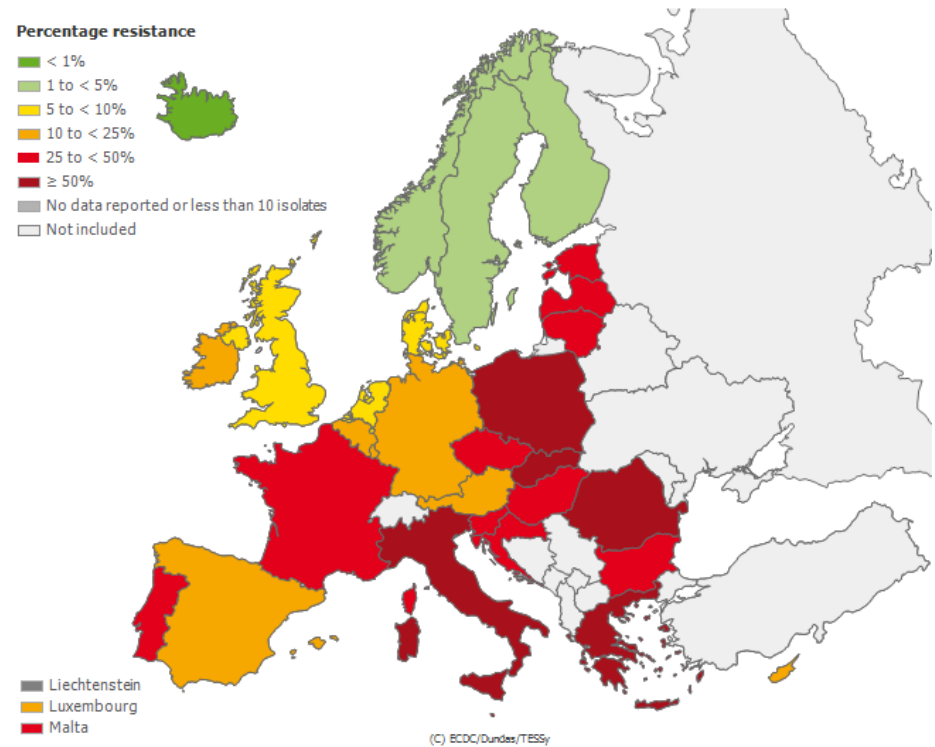
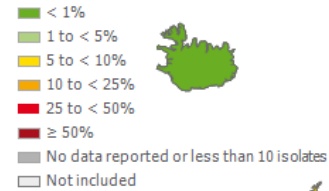
Klebsiella pneumoniae a fluorochinolony

Percentage resistance



2007

Percentage resistance



2013

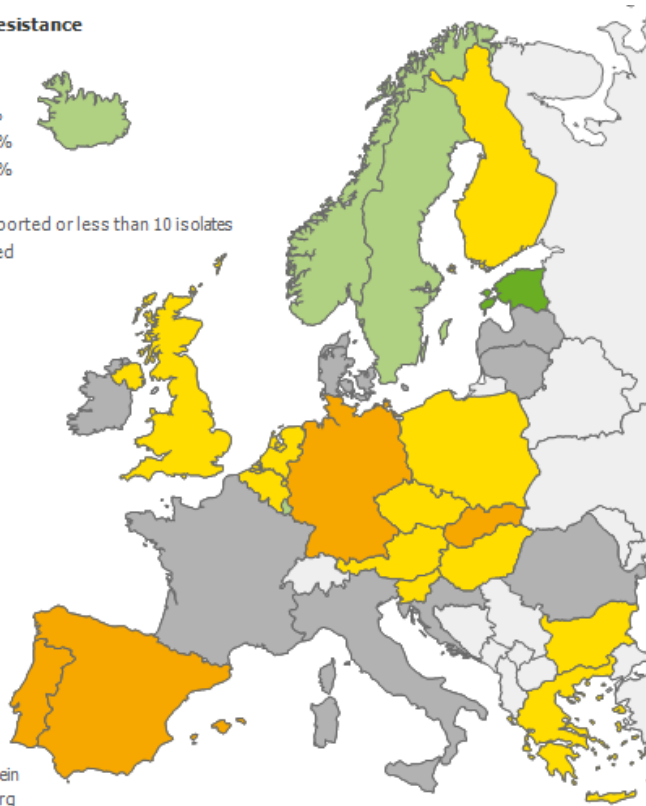
Escherichia coli a fluoroquinolony

2001

Percentage resistance

- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

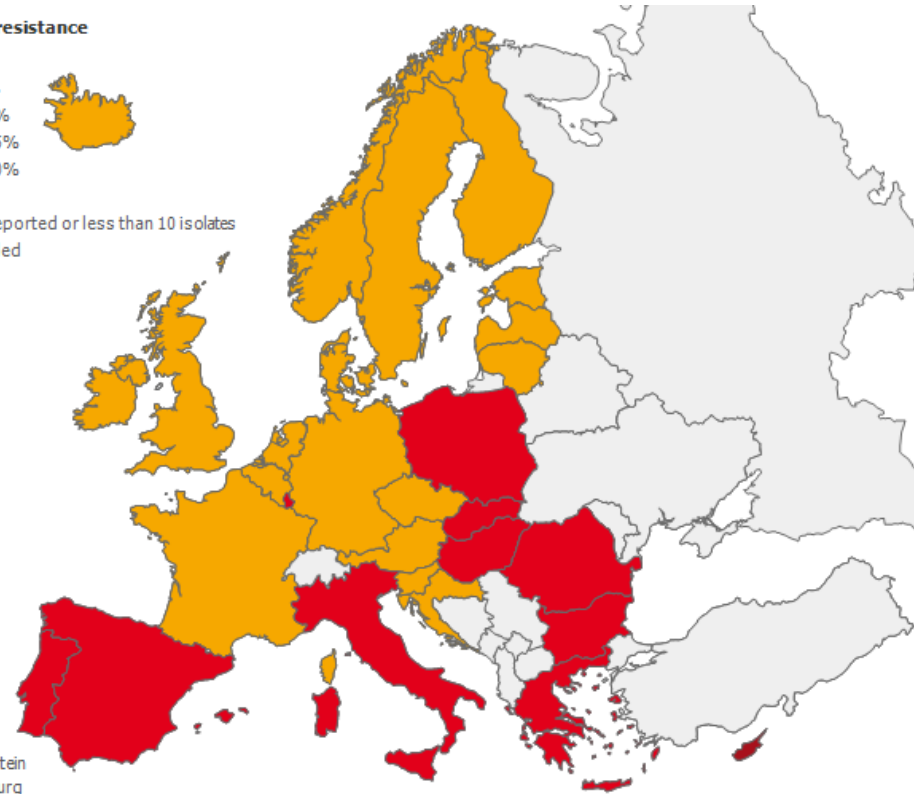


2013

Percentage resistance

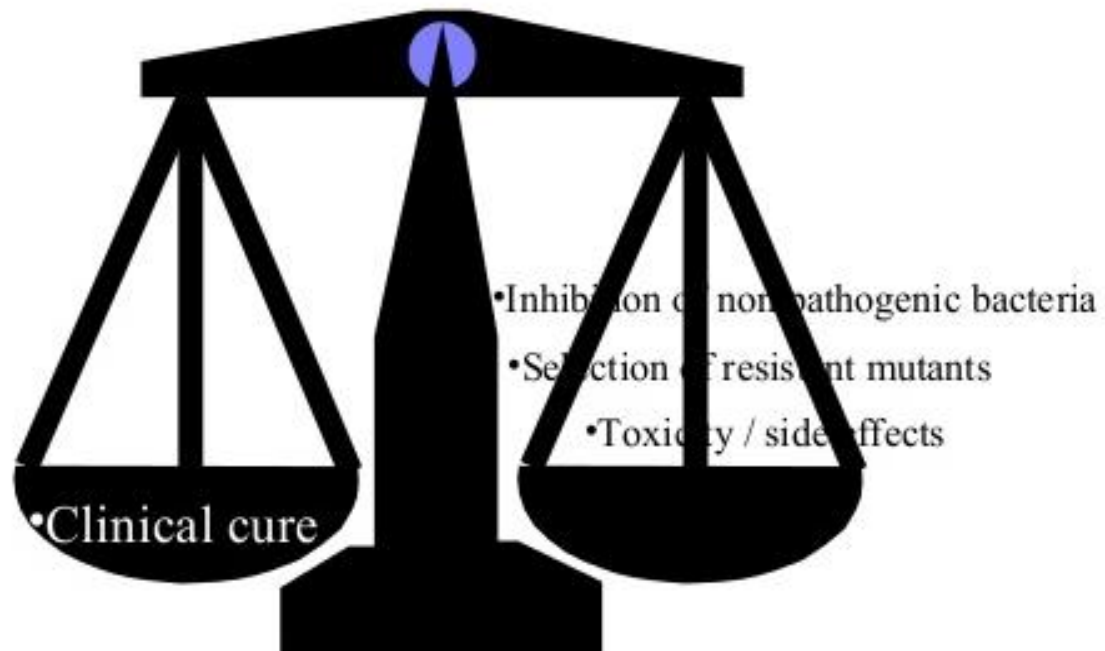
- < 1%
- 1 to < 5%
- 5 to < 10%
- 10 to < 25%
- 25 to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

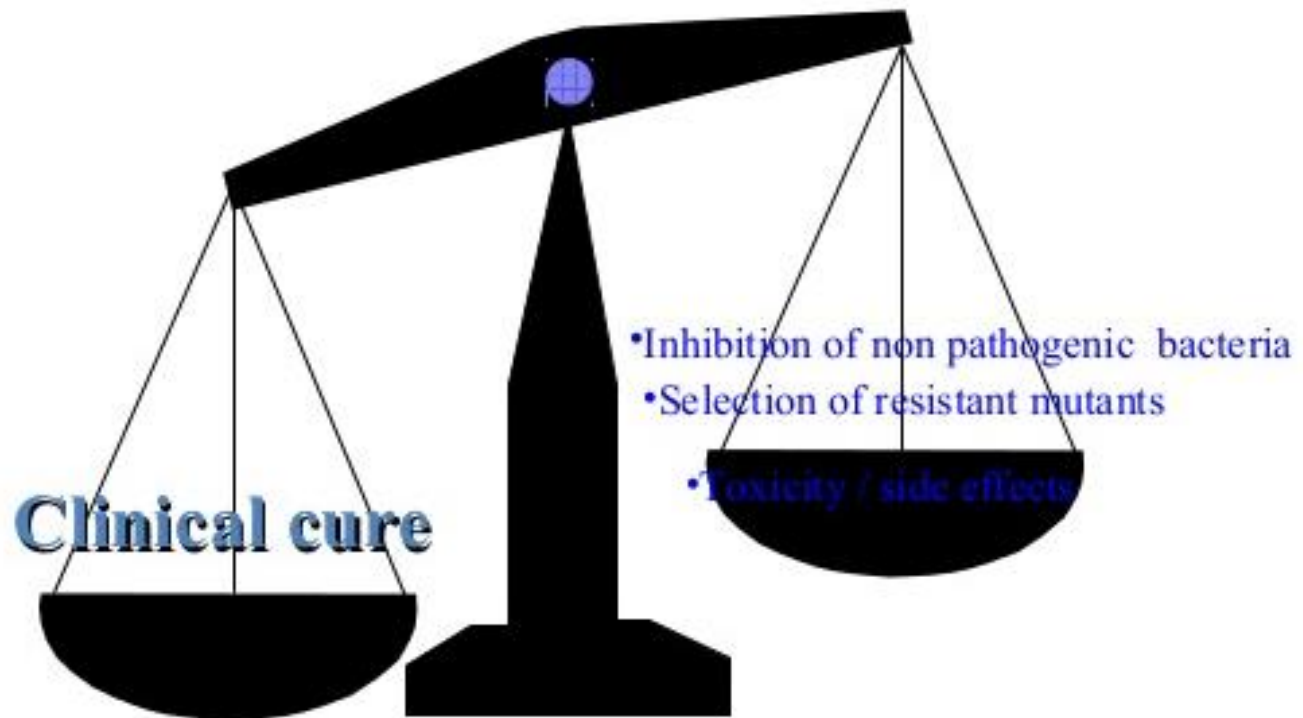


(C) ECDC/Dundas/TESSy

DŮSLEDKY ATB TERAPIE



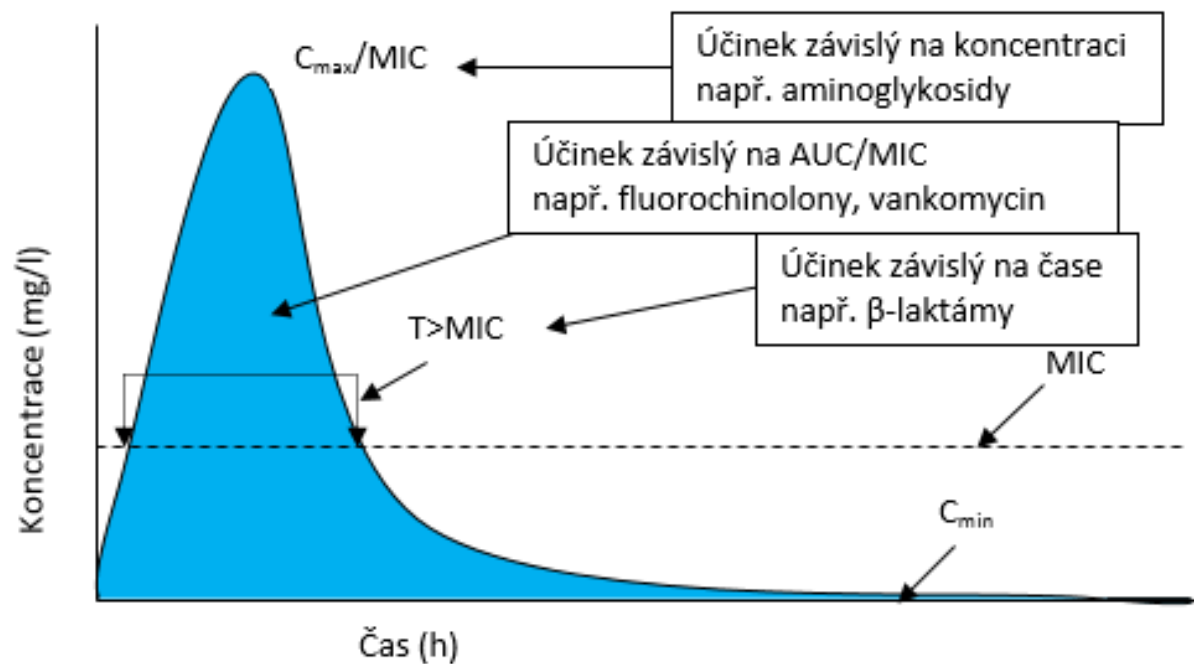
ZOHLEDNĚNÍ PK/PD VLASTNOSTÍ A JEJICH APLIKACE DO PRAXE



ZAKLADNÍ 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

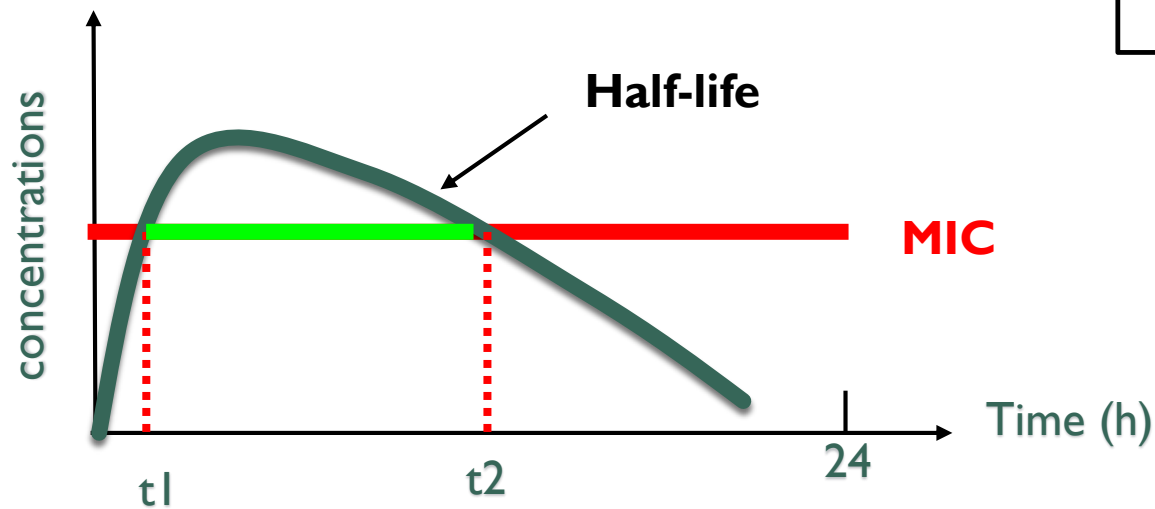
PK/PD vlastnosti ATB



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

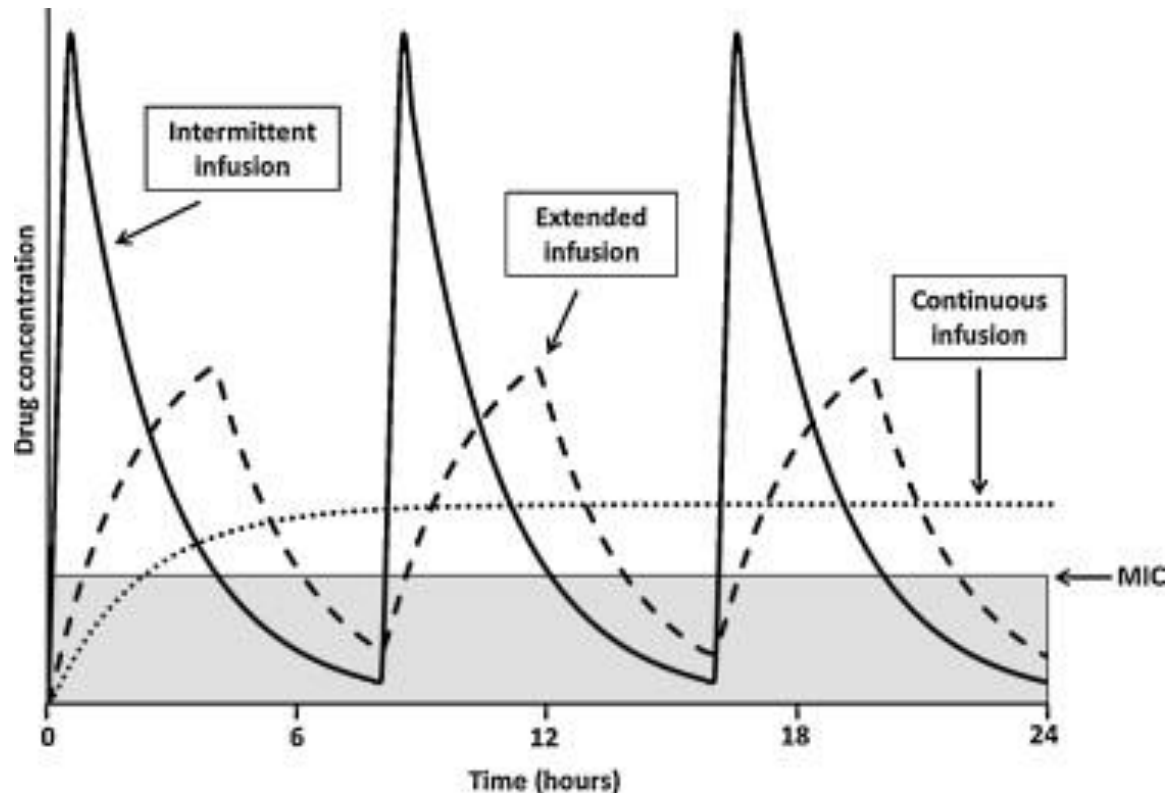
Čas > MIC

β Laktamy
Karbapenemy
Linkosamidy
Klindamycin





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

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...

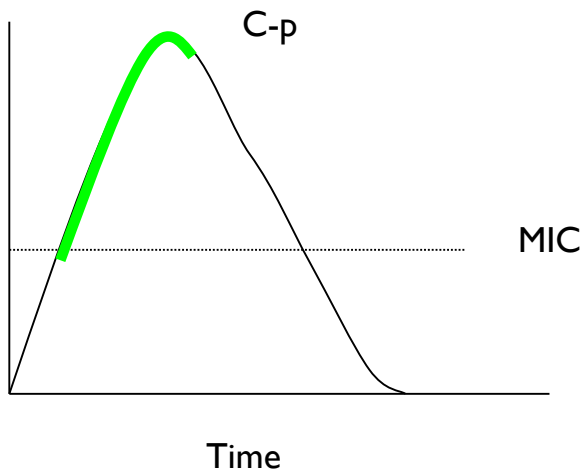


Studie Roberts et al. ukázala, že při TDM beta-laktámových antibiotik u kriticky nemocných pacientů a pacientů s MODS cca 70 % pacientů nedosahovalo adekvátních terapeutických koncentrací antibiotik v úvodní terapii infekce s nutností navýšení dávek o 50,4 %.

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

C_{max} / MIC

Aminoglykosidy
Metronidazol



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

PK

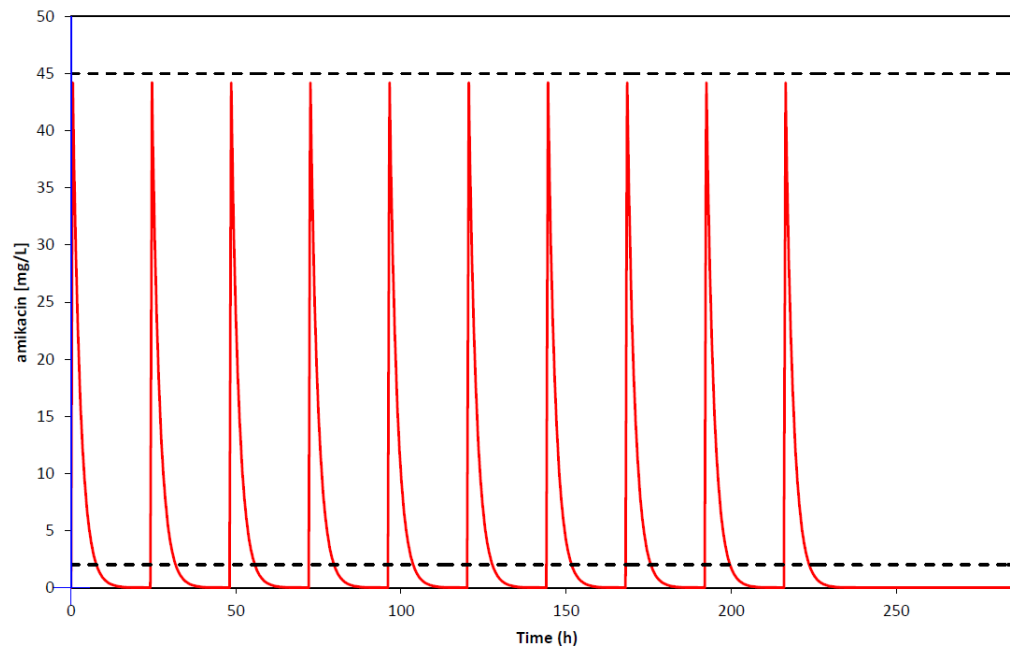


$$\frac{C_{\max}}{MIC_{90}}$$



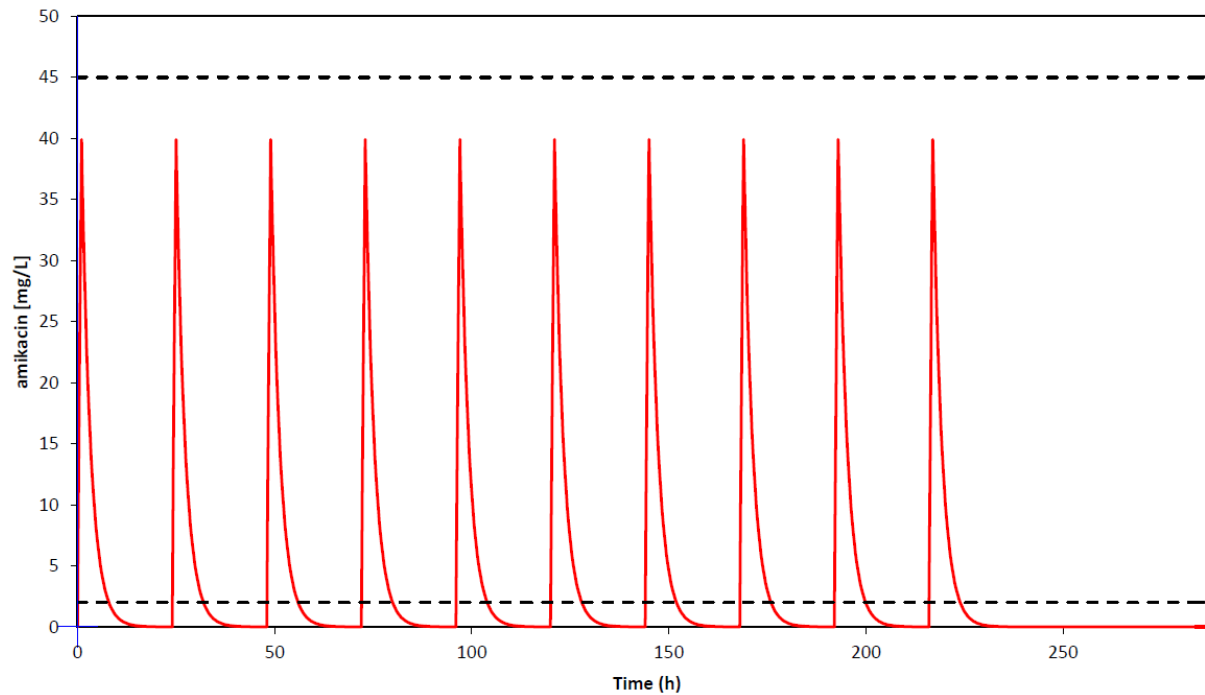
P
D

Amikacin 1g/100ml FR- délka podání 30min



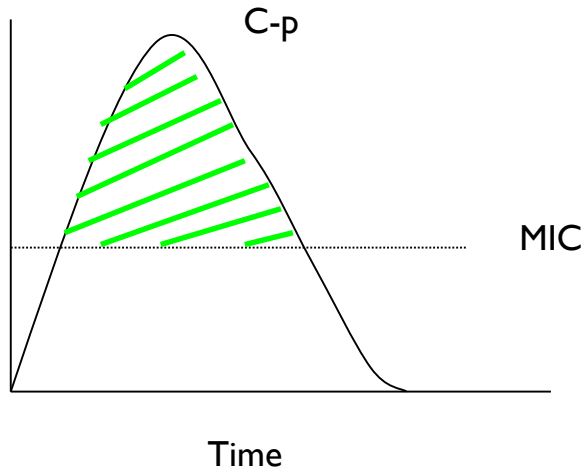
Farmakokinetická simulace

Amikacin 1g/100ml FR-délka podání 60min



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

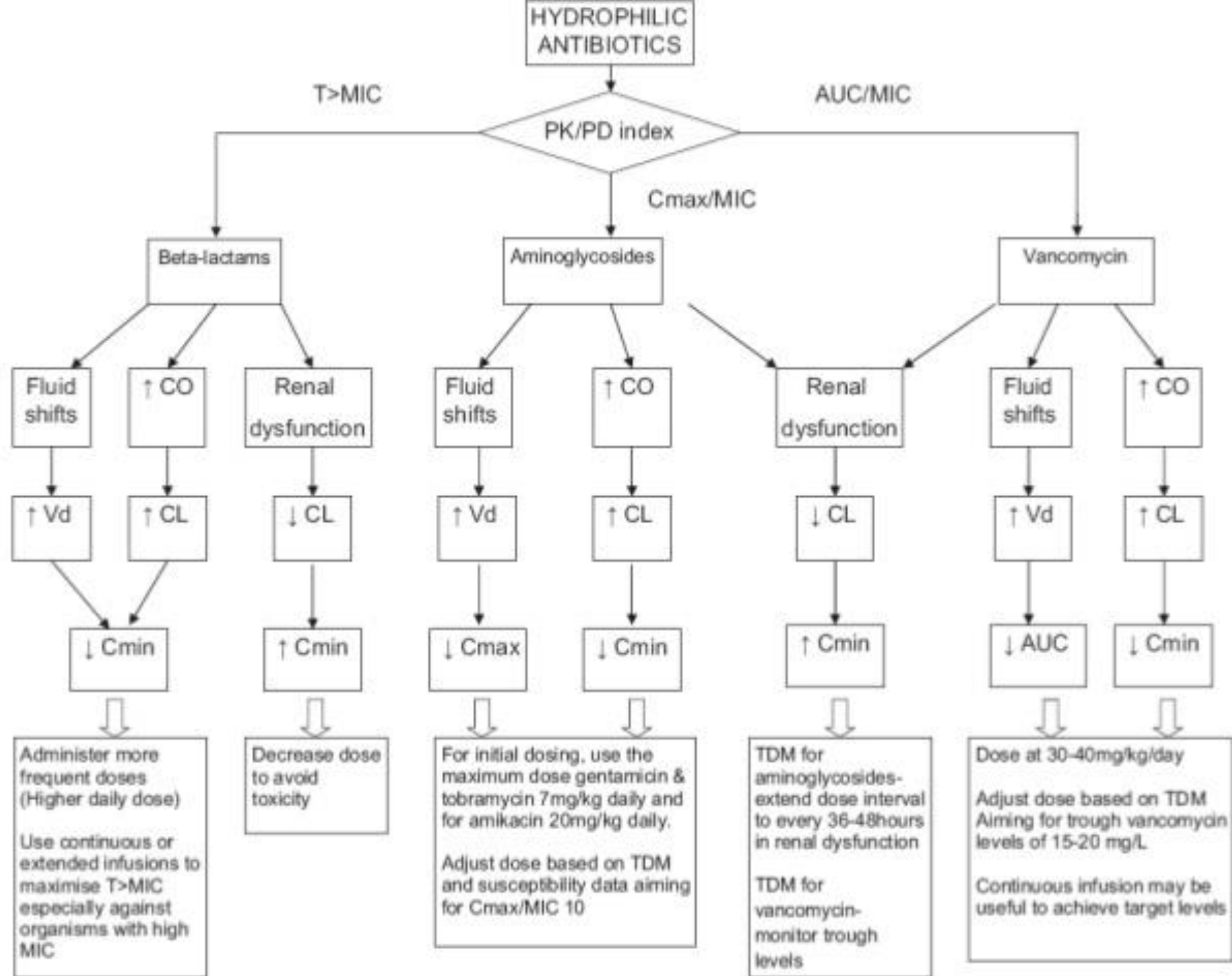
Vyjimky: ceftriaxon, oxacilin – hydrofilní látky eliminované biliární exkrecí,
ciprofloxacin-lipofilní látky primárně eliminovaná renálně

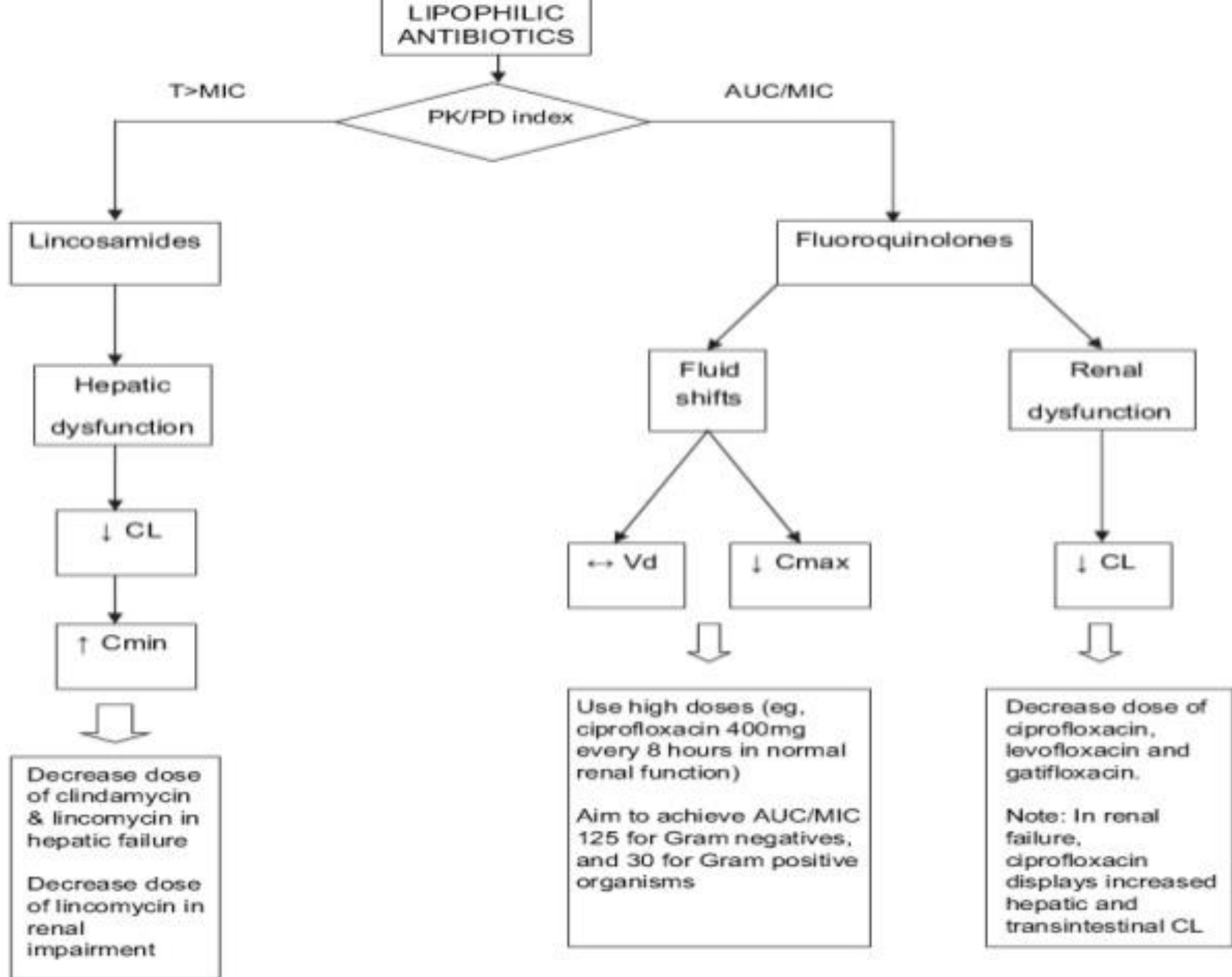
OVLIVNĚNÍ ZÁKLADNÍCH FARMAKOKINETICKÝCH PARAMETRŮ

clearance léčiva (CL)	distribuční objem (Vd)
<p>patofyziologický stav stav eliminačního orgánu zvýšení srdečního výdeje (zvýšený průtok , krystaloidy/koloidy, NA-sepse, popáleniny)</p>	<p>sepsy únik tekutin do 3. prostoru volumedependence hypoalbuminemie</p>
<p>léková interakce indukce inhibice vazba na bílkovinu lékové inkompatibility</p>	<p>ascites</p>
<p>použití RRT 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)</p>	<p>obezita</p>

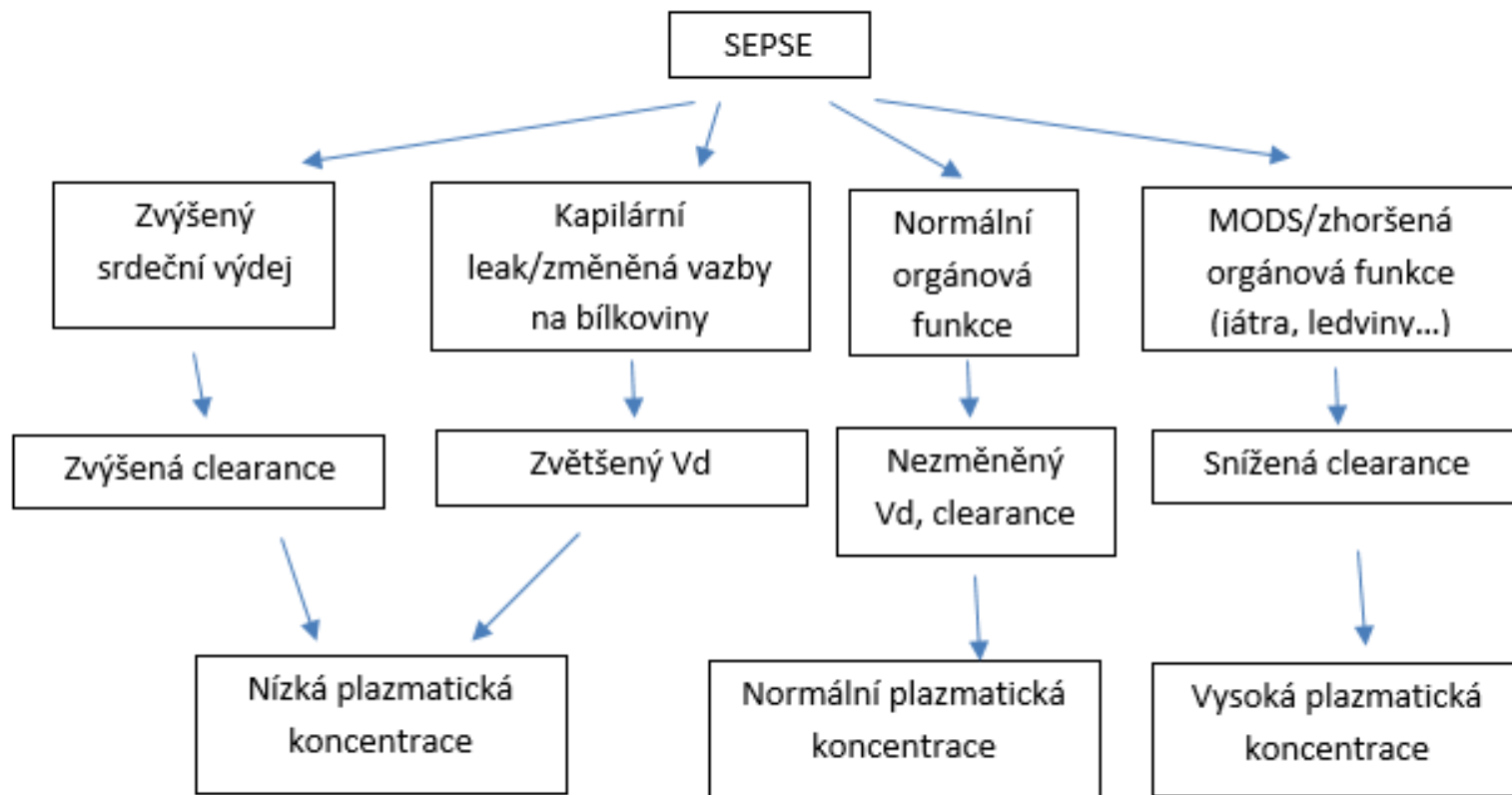
hydrofilní

lipofilní



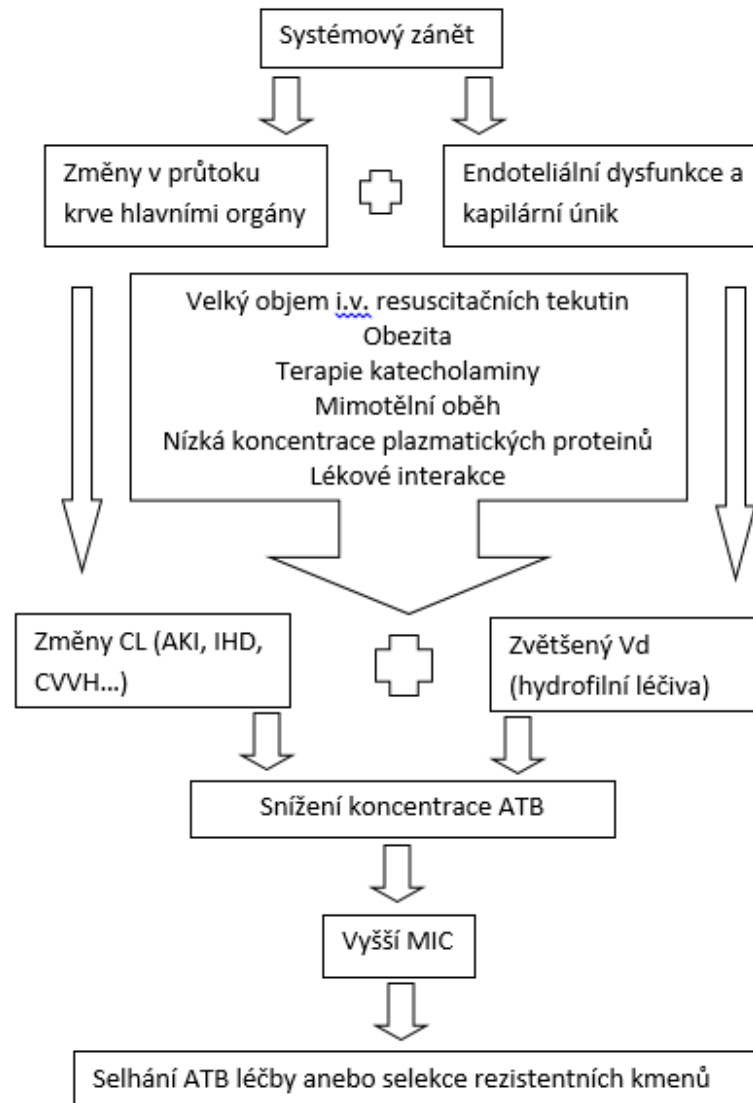


Základní patofyziologické změny, které se mohou vyskytnout během sepse a následně ovlivnit farmakokinetické vlastnosti



Legenda: Vd – distribuční objem

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



Udy AA, 2013

Optimalizace podávání ATB

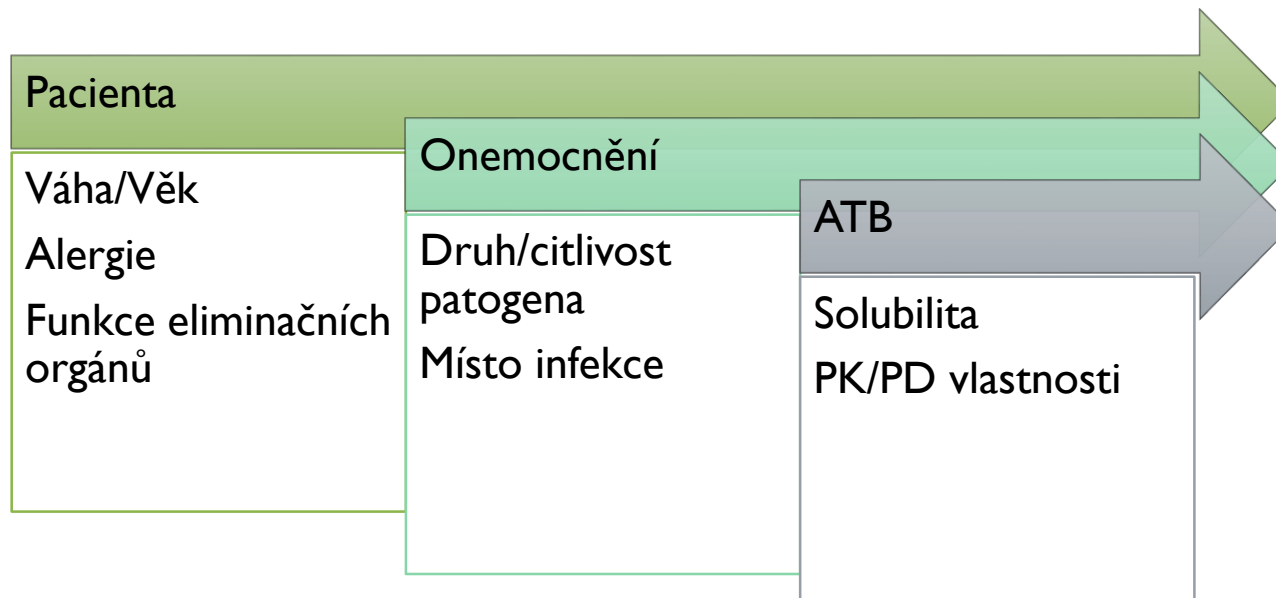
Výběr vhodného ATB

Včasné nasazení ATB

Volba nasycovací dávky a úprava dávky v čase

Způsob administrace – prodloužené/kontinuální infúze

v závislosti na faktorech:



KAZUISTIKA

- 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.

3 KROKY KE SPRÁVNÉMU DÁVKOVÁNÍ VANKOMYCINU

■ Step 1: Give a Loading Dose

This is based on Actual Body Weight

Actual Body Weight (kg)	Dose (mg)	Volume of 0.9% sodium chloride (ml)*	Duration of infusion
<40	750	250	90minutes
40-59	1000	250	2 hours
60-90	1500	500	3 hours
>90	2000	500	4 hours

*5% Glucose may be used in patients with sodium restriction

3 KROKY KE SPRÁVNÉMU DÁVKOVÁNÍ VANKOMYCINU

■ Step 2: Give the Maintenance Dose

The dose and frequency is based on the Calculated Creatinine Clearance (CrCl). Dose Intervals are either 12, 24 or 48 hours after the Loading Dose.

Use the Cockcroft Gault equation to give a Calculated Creatinine Clearance (CrCl)

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{\text{F} \times (140 - \text{age}) \times \text{weight in kg}}{\text{Creatinine in micromol/L}}$$

F =
1.23 (Male)
1.04 (Female)

CrCl (ml/min)	Dose (mg)	Volume of 0.9% sodium chloride (ml)*	Duration of infusion (hours)	Dose Interval (hours)
<20	500	250	1	48
20-29	500	250	1	24
30-39	750	250	1.5	24
40-54	500	250	1	12
55-74	750	250	1.5	12
75-89	1000	250	2	12
90-110	1250	250	2.5	12
>110	1500	500	3	12

*5% Glucose may be used in patients with sodium restriction

KREATININ VS KREATININOVÁ CLEARANCE

Example 1:

A 91 year old lady weighing 45kg with a Creatinine value of 87 micromol/L requires Vancomycin treatment. **What is her loading dose?**

Answer: Her loading dose should be 1000mg in 250ml of 0.9% sodium chloride given over 2 hour.

What is the Maintenance Dose?

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{1.04 \times (140-91) \times 45 \text{ in kg}}{87 \text{ micromol/L}} \quad F = \begin{matrix} 1.23 \text{ (Male)} \\ 1.04 \text{ (Female)} \end{matrix}$$

Answer: Her Calculated Creatinine Clearance is 26 ml/min. Her maintenance dose should be 500mg in 250ml 0.9% sodium chloride given over 1 hour, 24 hours after the loading dose and then every 24 hours.

Important Note: If you'd wrongly used the Creatinine value not Calculated Creatinine Clearance you'd have got it very wrong, giving her twice as much, twice as often as the correctly calculated dose!

3 KROKY KE SPRÁVNÉMU DÁVKOVÁNÍ VANKOMYCINU

■ Step 3: Measure the Trough Level

■ A Trough level should be taken within 48 hours of starting treatment (e.g. just before the 4th Maintenance Dose if on 12 hourly Dose Interval or just before the 1st Maintenance Dose if on 48 hourly Dose Interval), THEN at least every 3 days if stable renal function, to reach the target 10-20mg/L

■ (15-20mg/L in severe or deep-seated infections).

Trough concentration (mg/L)		Action:
Too Low	<10	Suggested dose change
		<ul style="list-style-type: none"> Reduce Dose Interval by 12 hours (i.e. 48 hourly to 36 hourly OR 24 hourly to 12 hourly) If Dose Interval ALREADY 12 HOURLY then increase dose by 50%
Target 10-20mg/L	10-15	<ul style="list-style-type: none"> If patient responding to treatment then continue If seriously ill reduce Dose Interval or increase dose (as per <10mg/L above) to achieve Trough Level of 15-20mg/L
	15-20	<ul style="list-style-type: none"> Maintain dosing regime
Too High	>20	<ul style="list-style-type: none"> STOP Vancomycin until trough <20mg/L THEN restart at increased Dose Intervals Note: How long did the patient's levels take to reduce below 20mg/L? e.g. if patient took 72 hours to reduce to 20mg/L then give dose every 72 hours and recheck Trough Level Seek specialist advice, if available

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

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 ?

TDM

NÁKLADY ATB NA TÝDENNÍ LÉČBU

Léčivo	Cena 1 ampule	Náklady na monitoraci	Náklady na týdenní léčbu	Poznámky
Meropenem (MERONEM 1 g)	324 Kč	-	9720 Kč	1. den 6g/den ostatní dny 4g/den
Linezolid (ZYVOXID 600 mg)	380 Kč	-	5320 Kč	dávkování: 600 mg po 12 hod. 7 dní
Gentamicin (GENTAMICIN LEK 80mg)	5,8 Kč	300 Kč 1 monitorace = 449 bodů 1 bod = 0,67 Kč	370 Kč (1270 Kč)	1. den 240 mg, ostatní dny: 160 mg/den ??? (+ 4 monitorace?)
Vankomycin (EDICIN 500 mg)	37 Kč	300 Kč 1 monitorace = 449 bodů 1 bod = 0,67 Kč	892 Kč (1192 Kč)	1. den 2000 mg/den ostatní dny: 1000 mg/den ??? (+ 2 monitorace?)

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%, itraconazol ↓ 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
ciprofloxacin	Teofylin Dexametazon	okamžitá precipitace
amphotericin B cefepim	Inkompatibilní téměř se vším, problém s časováním	



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 předpokládaný, 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: Vd, vazba na bílkovinu, Mr,

charakteristiky CRRT

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

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

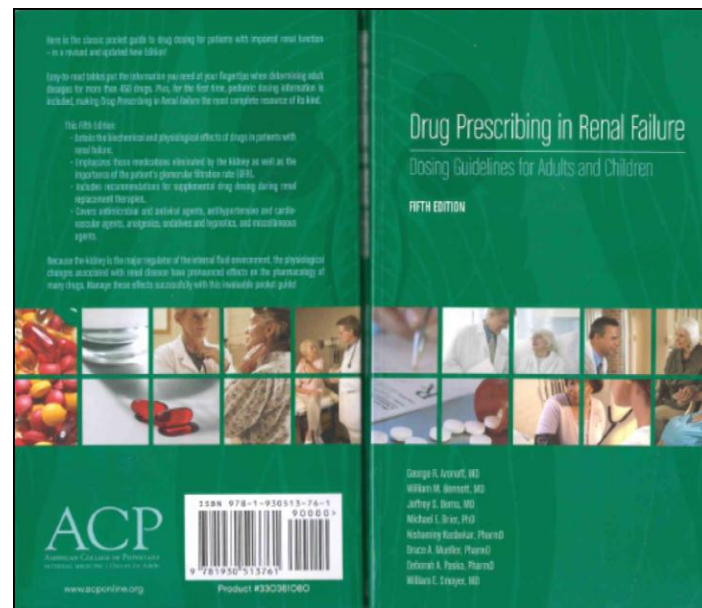
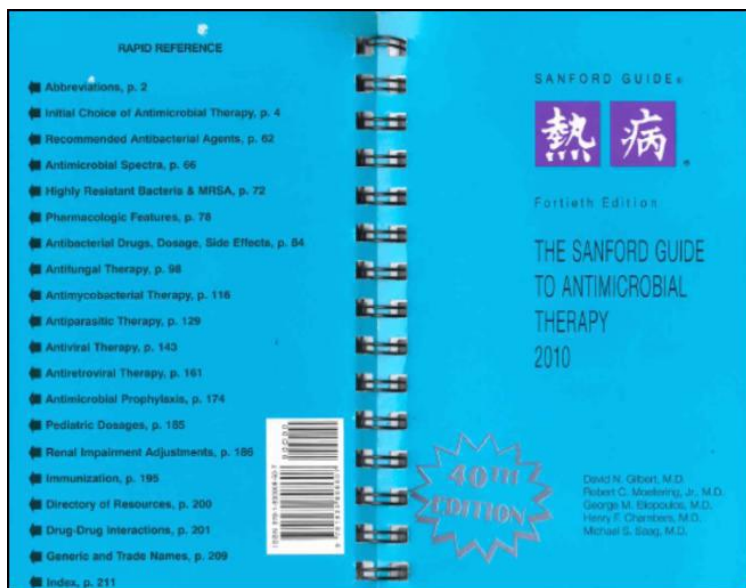
- představuje pouze trend v eliminaci léčiva

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/>



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?

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)**

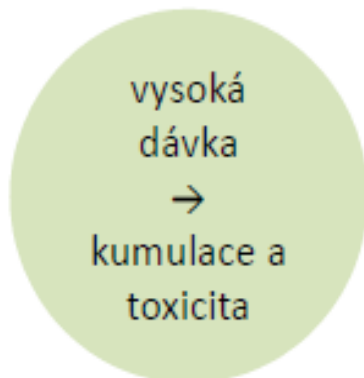
- hydrolyzují všechny beta-laktamy (včetně
- karbapenemů) kromě aztreonamu, nejčastěji u
- pseudomonád

■ **KPC karbapenemázy (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)**

- hydrolyzují všechny beta-laktamy

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 katétry
- prevence infekce dolních dýchacích cest u intubovaných nemocných
- přesná mikrobiologická diagnostika
- prevence přenosu infekcí
- **pečlivě a rozvážně vedená antibiotická léčba**



- 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. Inappropriate 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. 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

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

