

Problémy dávkování antibiotik u pacientů s významným přesunem tekutin



MUDr. Eduard Havel, Ph.D.

doc. MUDr. et RNDr. Milan Kaška, Ph.D.

prof. MUDr. Jiřina Martínková, CSc.



CHIRURGICKÁ KLINIKA

FAKULTNÍ NEMOCNICE
HRADEC KRÁLOVÉ



Problémy dávkování antibiotik u pacientů s významným přesunem tekutin



MUDr. Eduard Havel, Ph.D.

doc. MUDr. et RNDr. Milan Kaška, Ph.D.

prof. MUDr. Jiřina Martínková, CSc.



CHIRURGICKÁ KLINIKA

FAKULTNÍ NEMOCNICE
HRADEC KRÁLOVÉ



EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

EMANUEL RIVERS, M.D., M.P.H., BRYANT NGUYEN, M.D., SUZANNE HAVSTAD, M.A., JULIE RESSLER, B.S., ALEXANDRIA MUZZIN, B.S., BERNHARD KNOBLICH, M.D., EDWARD PETERSON, PH.D., AND MICHAEL TOMLANOVICH, M.D., FOR THE EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY COLLABORATIVE GROUP*

Results Of the 263 enrolled patients, 130 were randomly assigned to early goal-directed therapy and 133 to standard therapy; there were no significant differences between the groups with respect to base-line characteristics. In-hospital mortality was 30.5 percent in the group assigned to early goal-directed therapy, as compared with 46.5 percent in the group assigned to standard therapy ($P=0.009$). During the interval from 7 to 72 hours, the patients assigned to early goal-directed therapy had a significantly higher mean (\pm SD) central venous oxygen saturation (70.4 ± 10.7 percent vs. 65.3 ± 11.4 percent), a lower lactate concentration (3.0 ± 4.4 vs. 3.9 ± 4.4 mmol per liter), a lower base deficit (2.0 ± 6.6 vs. 5.1 ± 6.7 mmol per liter), and a higher pH (7.40 ± 0.12 vs. 7.36 ± 0.12) than the patients assigned to standard therapy ($P\leq 0.02$ for all comparisons). During the same period, mean APACHE II scores were significantly lower, indicating less severe organ dysfunction, in the patients assigned to early goal-directed therapy than in those assigned to standard therapy (13.0 ± 6.3 vs. 15.9 ± 6.4 , $P<0.001$).

Conclusions Early goal-directed therapy provides significant benefits with respect to outcome in patients with severe sepsis and septic shock. (N Engl J Med 2001;345:1368-77.)

TABLE 4. TREATMENTS ADMINISTERED.*

TREATMENT	HOURS AFTER THE START OF THERAPY		
	0-6	7-72	0-72
Total fluids (ml)			
Standard therapy	3499 \pm 2438	10,602 \pm 6,216	13,358 \pm 7,729
EGDT	4981 \pm 2984	8,625 \pm 5,162	13,443 \pm 6,390
P value	<0.001	0.01	0.73
Red-cell transfusion (%)			
Standard therapy	18.5	32.8	44.5
EGDT	64.1	11.1	68.4
P value	<0.001	<0.001	<0.001
Any vasopressor (%)†			
Standard therapy	30.3	42.9	51.3
EGDT	27.4	29.1	36.8
P value	0.62	0.03	0.02
Inotropic agent (dobutamine) (%)			
Standard therapy	0.8	8.4	9.2
EGDT	13.7	14.5	15.4
P value	<0.001	0.14	0.15
Mechanical ventilation (%)			
Standard therapy	53.8	16.8	70.6
EGDT	53.0	2.6	55.6
P value	0.90	<0.001	0.02
Pulmonary-artery catheterization (%)‡			
Standard therapy	3.4	28.6	31.9
EGDT	0	18.0	18.0
P value	0.12	0.04	0.01

*Plus-minus values are means \pm SD. Because some patients received a specific treatment both during the period from 0 to 6 hours and during the period from 7 to 72 hours, the cumulative totals for those two periods do not necessarily equal the values for the period from 0 to 72 hours. EGDT denotes early goal-directed therapy.

†Administered vasopressors included norepinephrine, epinephrine, dopamine, and phenylephrine hydrochloride.

‡All pulmonary-artery catheters were inserted while patients were in the intensive care unit.

Význam objemové terapie v kritickém stavu

1. Obnovení tkáňové perfuze
2. Udržení tkáňové perfuze
3. Navození a udržení optimálních parametrů hemodynamiky pro regeneraci šokového postižení
4. ? Terapeutický efekt zvýšeného intersticiálního průtoku?

Pozitivní tekutinová bilance – daň/lék

Pacienti s největší kumulací tekutin

- ▶ Abdominální sepse – vysoký obsah imunitní tkáně a reakce peritoneální výstelky
- ▶ Pokročilá fáze šoku s protrahovanou globální ischemií
- ▶ Masivní neuroendokrinní a cytokinová reakce
- ▶ Polytrauma s devastací měkkých tkání – crush

Ale: Pacienti s větší pozitivní tekutinovou bilancí mají vyšší riziko úmrtí

Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*

Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCM; Yasser Sakr, MB, BCh, MSc; Charles L. Sprung, MD; V. Marco Ranieri, MD; Konrad Reinhart, MD, PhD; Herwig Gerlach, MD, PhD; Rui Moreno, MD, PhD; Jean Carlet, MD, PhD; Jean-Roger Le Gall, MD; Didier Payen, MD; on behalf of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators

Objective: To better define the incidence of sepsis and the characteristics of critically ill patients in European intensive care units.

Design: Cohort, multiple-center, observational study.

Setting: One hundred and ninety-eight intensive care units in 24 European countries.

Patients: All new adult admissions to a participating intensive care unit between May 1 and 15, 2002.

Interventions: None.

Measurements and Main Results: Demographic data, comorbid diseases, and clinical and laboratory data were collected prospectively. Patients were followed up until death, until hospital discharge, or for 60 days. Of 3,147 adult patients, with a median age of 64 yrs, 1,177 (37.4%) had sepsis; 777 (24.7%) of these patients had sepsis on admission. In patients with sepsis, the lung was the most common site of infection (68%), followed by the abdomen (22%). Cultures were positive in 60% of the patients with sepsis. The most common organisms were *Staphylococcus aureus* (30%, including 14% methicillin-resistant), *Pseudomonas*

species (14%), and *Escherichia coli* (13%). *Pseudomonas* species was the only microorganism independently associated with increased mortality rates. Patients with sepsis had more severe organ dysfunction, longer intensive care unit and hospital lengths of stay, and higher mortality rate than patients without sepsis. In patients with sepsis, age, positive fluid balance, septic shock, cancer, and medical admission were the important prognostic variables for intensive care unit mortality. There was considerable variation between countries, with a strong correlation between the frequency of sepsis and the intensive care unit mortality rates in each of these countries.

Conclusions: This large pan-European study documents the high frequency of sepsis in critically ill patients and shows a close relationship between the proportion of patients with sepsis and the intensive care unit mortality in the various countries. In addition to age, a positive fluid balance was among the strongest prognostic factors for death. Patients with intensive care unit acquired sepsis have a worse outcome despite similar severity scores on intensive care unit admission. (Crit Care Med 2006; 34:344–353)

Proč více umírají nemocní s pozitivní tekutinovou bilancí?

- Jsou více nemocní a uspořádání studií to neodliší
- Protože jsme věřili syntetickým koloidům
- Protože s fenoménem přesunu tekutin neumíme pracovat
- Protože se neumíme starat o nemocné s velkou kumulací tekutin v organizmu

Problém dávkování ATB terapie v kritickém stavu

1. Změny objemu tělesných kompartmentů
 - ? Intracelulární objem
 - Expanze intersticiálního prostoru
 - Zvýšený intravaskulární objem
 - Tekutina v peritoneální a pohrudniční dutině, ve střevě - s různou kinetikou
2. Hypoalbuminémie
3. Hypo/hypermetabolismus
4. Interference různých látek v eliminaci

Doporučená dávkování v SPC

- Obvykle podle měření u zdravých dobrovolníků nebo u nemocných s lehkou infekcí a normální fyziologií
- U pacientů v kritickém stavu (JIP) s dynamicky se měnícím průběhem nebývá dávkování relevantní

Řešení - individuální dávkování podle PK/PD

Antibiotikum	Dávka	Dávkovací interval
Amoxicilin/k. klavulanová	1,2 g	6 hodin
Ampicilin/sulbaktam	1,5 – 3 g ^a	8 hodin
Ciprofloxacín	400 mg	8 hodin
Klindamycin	600 – 900 mg ^a	6 hodin / 8 hodin ^a
Metronidazol	500 mg – 1 g ^a	6 hodin / 8 hodin ^a
Ertapenem	2 g LD, dále 1 g	24 hodin
Gentamicin	4 – 7 mg/kg ^d	24 hodin
Tigecyklin	100 mg LD, dále 50 mg	12 hodin
Piperacilin/tazobaktam	4,5 g	6 hodin
Meropenem	2 g LD dále 1 g	6 hodin (kontinuální infuze) ^b
Imipenem/cilastatin	1 g	6 hodin
Vankomycin	0,5 g ^c LD dále 2 g	24 hodin (kontinuální infuze); nebo prodloužené infuze v délce 3 hod
Antimykotikum		
Flukonazol	600 mg LD, dále 400 mg	24 hodin
Caspofungin	70 mg LD, dále 50 mg	24 hodin
Anidulafungin	200 mg LD, dále 100 mg	24 hodin
Micafungin	100 - 200 mg	24 hodin

Gürlich R. et al.: Základní principy diagnostiky a léčby sekundární peritonitidy. Rozhl Chir 2014;93:334-351

Vztah **PK/PD** - prediktor účinku

- **Farmakokinetika, PK** : osud léčiva v organismu metodou analýzy časového průběhu plazmatických koncentrací
- **Farmakodynamika, PD** : studuje vztah mezi dávkou (koncentrace) a účinkem

Dávka ➔ koncentrace v krvi ➔ koncentrace v cílové tkáni ➔ účinek/riziko

Klíčová kritéria

➤ pro PK:

C_{\max} , C_{\min}

AUC (plocha pod křivkou plazm. koncentrací v čase po podání)

➤ pro PD:

MIC *in vitro*, breakpoints

(EUCAST - The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

time dependentní účinek (piperacilin, karbapenemy)

Cpeak dependentní účinek (aminoglykosidy, metronidazol)

Kombinace (vankomycin)

PK vlastnosti a klíčové parametry: distribuční objem (Vd) a clearance (CL)			Změny v kritickém stavu (seps, polytrauma, popáleniny aj.)
Hydrofilní	Vd- hodnota nízká	Vd	↑ retence tekutin > 10 L/24 h
	CL- převážně renální	CL	V závislosti na stavu funkce ledvin Syndrom zvýšené renální clearance (>130 ml/min). Renální selhání.
	Špatný průnik intracelulárně		Zhoršeno, nedostatečná mikrocirkulace
	Betalaktamy, karbapenemy, aminoglykosidy, glykopeptidy (vankomycin)		Expanze intersticiálního objemu pro zvýšenou permeabilitu cév, terapeutické intervence (volumoterapie). Zvýšení renální clearance v hyperdynamické fázi seps nebo redukce během časně/pozdější dysfunkce
Lipofilní	Vd- hodnota vysoká	Vd	nezměněno
	Cl- převážně jaterní	CL	nezměněno
	Dobrý průnik intracelulárně		nezměněno
	Fluorochinolony, makrolidy, linkosamidy		

PK/PD pro predikci antimikrobního účinku antibiotik

Klasifikace hydrofilních antibiotik	PK/PD	Definice vztahu PK/PD	Skupina ATB
Time-dependentní	$fT > MIC$ (%)	podíl dávkovacího intervalu (%), kdy plazmatické koncentrace antibiotika v čase po podání (AUC) převyšují hodnotu MIC patogenu	BETALAKTAMY-PE piperacilin KARBAPENEMY meropenem
Účinek závislý na plazmatické koncentraci	C_{max}/MIC	Poměr C_{max} k MIC patogenu	AMINOGLYKOSIDY gentamicin
Účinek závislý na koncentraci i na čase	AUC_{0-24}/MIC C_{min}/MIC	Poměr AUC za 24h k MIC patogenu	GLYKOPEPTIDY vankomycin

PD: EUROCAST

Simulace Monte Carlo

Time-dependentní antibiotika (prototyp piperacilin)

- Dosažení cílového PK/PD pro maximální baktericidní účinek.
- Kriteriem je

frakce **f** dávkovacího intervalu **T (%)**, po kterou plazmatické koncentrace antibiotika **> MIC in vitro**

minimální: 50% **fT > MIC**

maximální: 100% **fT > MIC**

eradikační: 100% **fT > 4xMIC**

Carlier et al. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? Critical Care 2013, 17:R84 <http://ccforum.com/content/17/3/R84>

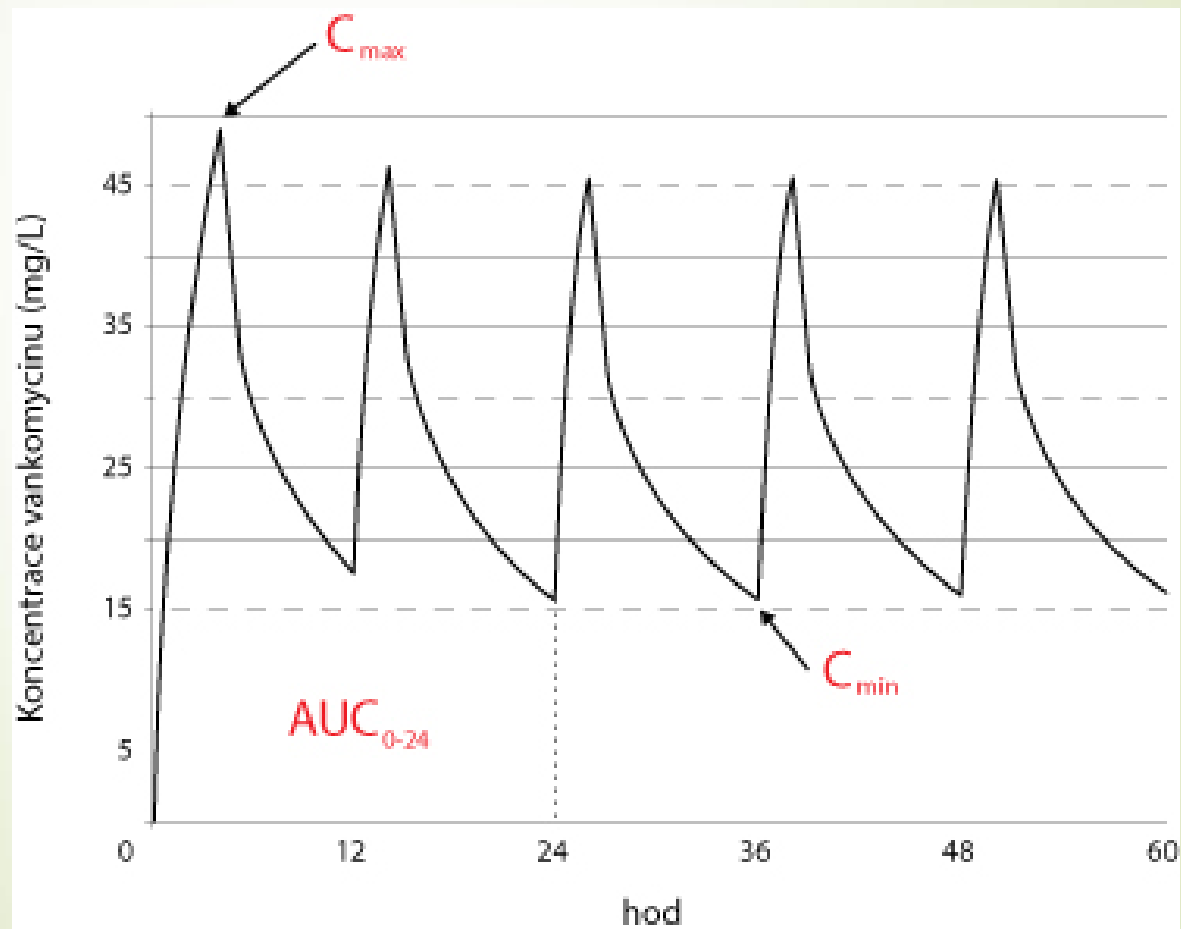
C_{\max} dependentní ATB (prototyp Gentamicin)
intermitentní dávkování i.v. 30min infuzí

- C_{\max} jako 8-12násobek MIC *in vitro*
0,5 h po skončení infuze
- C_{\min} < 2 mg/L - prevence toxicity (nefro, oto)
0,5 h před další dávkou
- **Postantibiotický efekt** - několik hodin

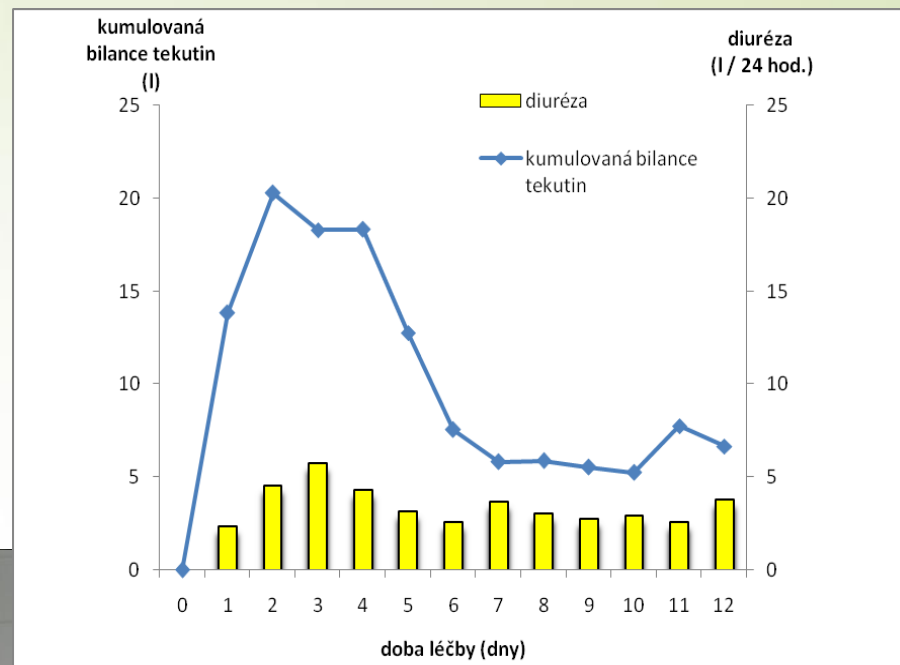
Účinek závislý na koncentraci i čase (prototyp vankomycin)

$$AUC_{0-24}/MIC > 400$$

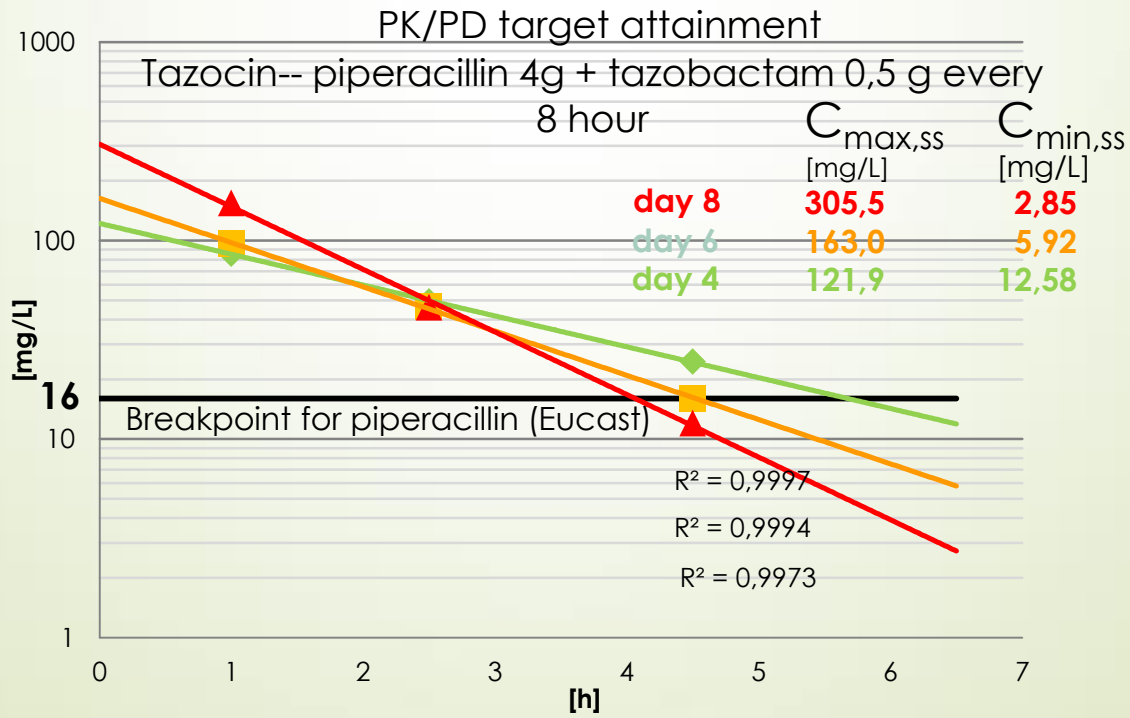
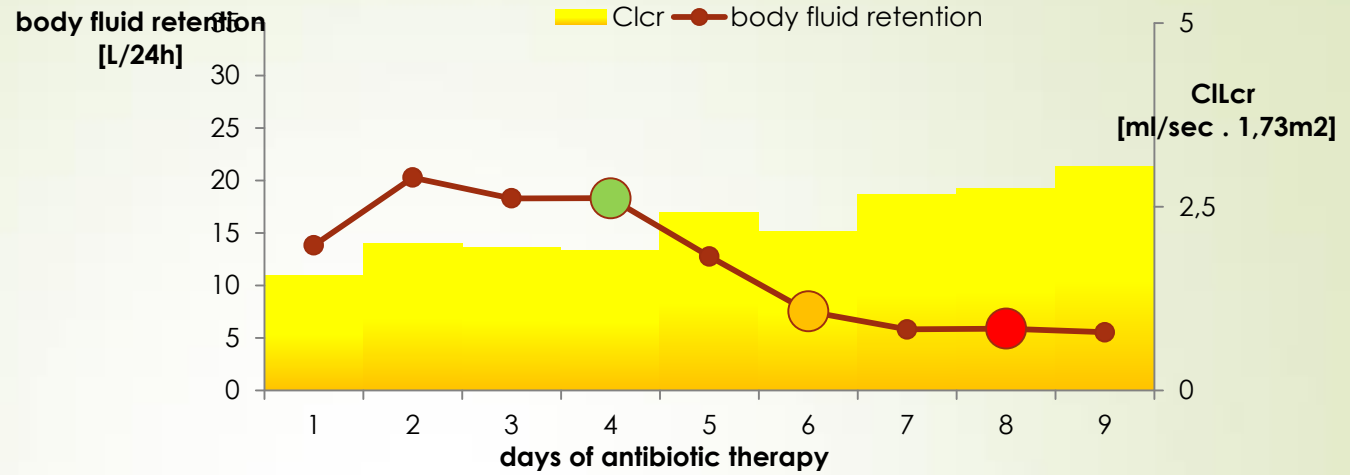
$$C_{min}/MIC$$



Žena 61 let, pád z výšky 10m,
pronikající poranění obličeje,
tenzní PNO, fraktura obratlů L1-2,
L4-S1, krvácení do psoatů,
hematom v podjaterní krajině,
oboustranná zlomenina femuru,
lacerace pravého stehna



Cumulative body fluid retention and CLcr Patient 01



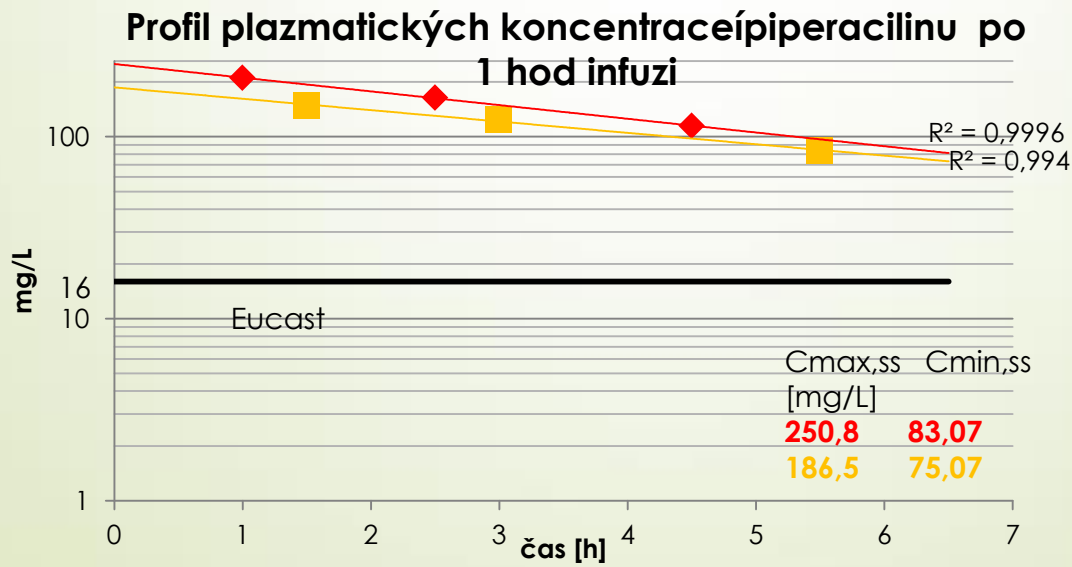
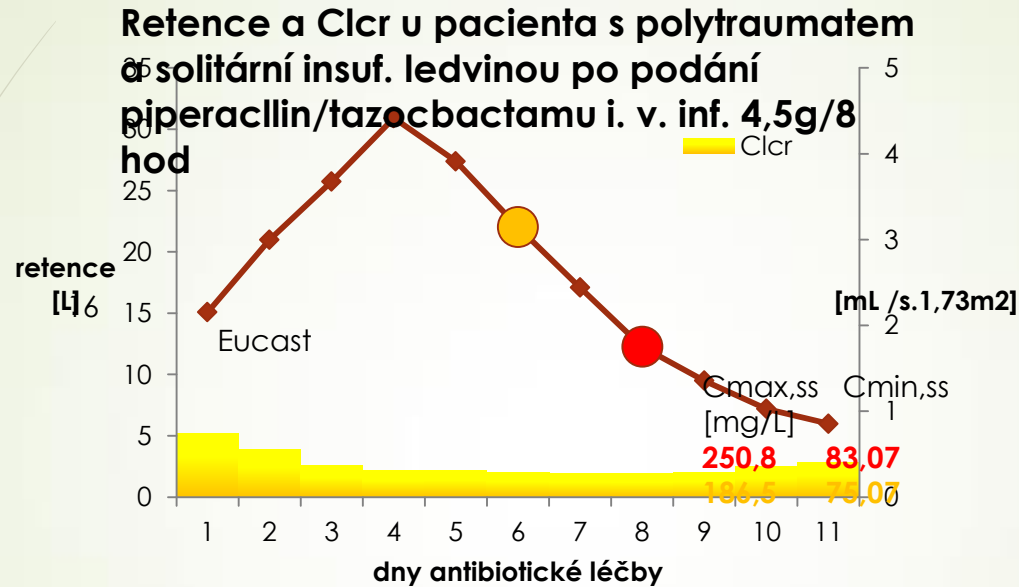
PK/PD piperacilinu u pacientky 01

(MIC podle mikrobiol.laboratoře nebo EUCAST)

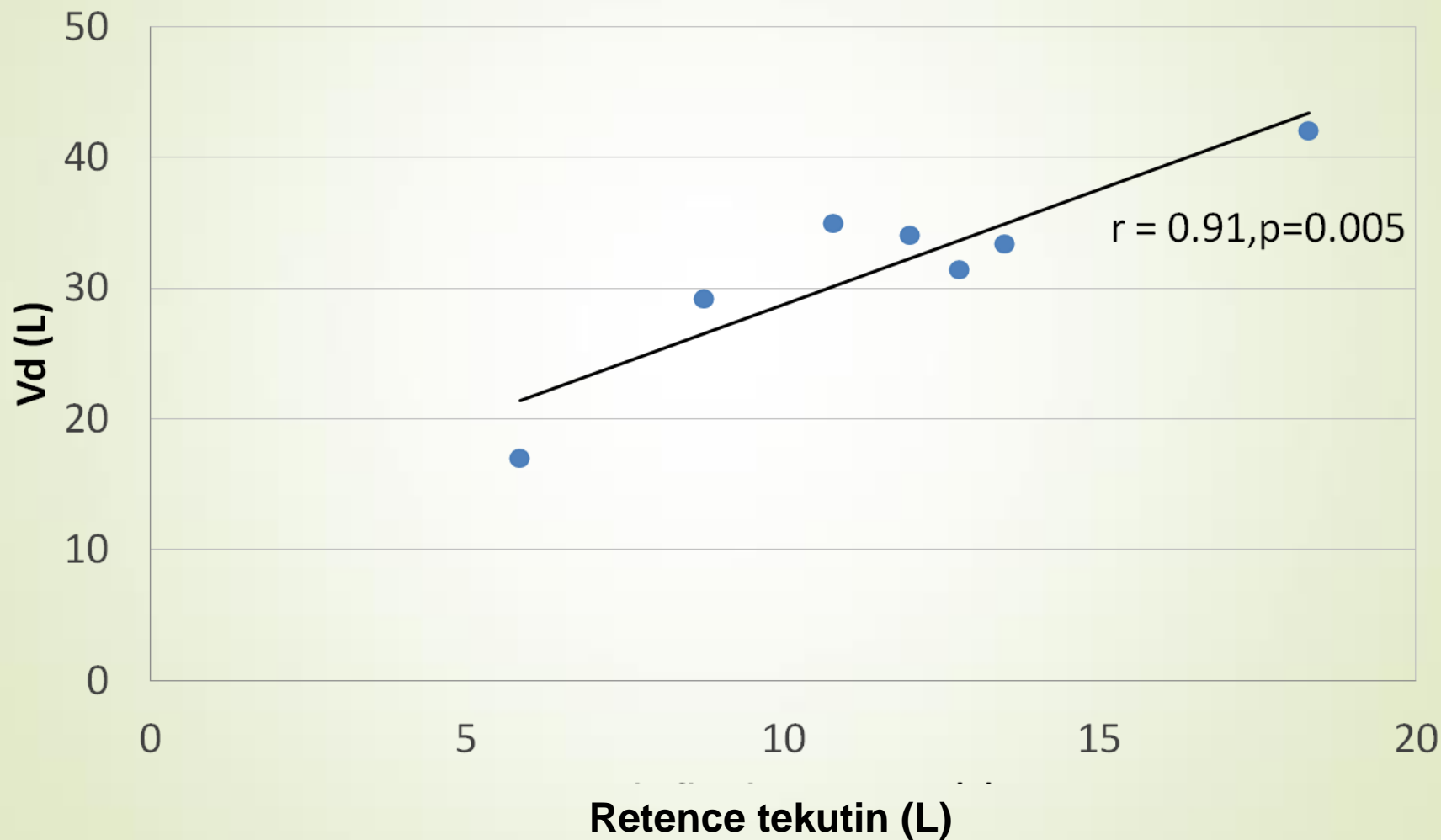
Dny antibiotické léčby	<i>fT50% > MIC</i> (16 mg/L)	<i>fT100% > MIC</i> (16 mg/L)	<i>fT100% > 4MIC</i> (64 mg/L)
4	85%	0	0
6	65%	0	0
8	59%	0	0

Dosaženo pouze minimálního požadavku na PK/PD, který se snižoval se dny antibiotické léčby

Pacient 02 – nízká hodnota CLcr, vysoké plazmatické koncentrace. Kumulace piperacilinu při stejném doporučeném dávkování. Riziko neurotoxicity. Cílový PK/PD je eradikační.



Vztah mezi retencí tekutin a Vd pro piperacilin



Zobecnění vlastních zkušeností s piperacilinem (IGA MZ – NT14089-3/2013)

Predikce PK:

V_d piperacilinu koreluje s kumulativní retencí tekutin a je predikovatelný

Během mobilizace tekutin stoupá CL_{cr} a CL piperacilinu

Dosažení PK/PD prediktivního pro účinek:

Frakce dávkovacího intervalu ohraničená klíčovým bodem, ve kterém přetne log regresní přímka plazmatických koncentrací linii vyznačující breakpoint pro *Pseudomonas aeruginosa* (EUCAST- 16 mg/L piperacilinu) nebo laboratorní MIC pro piperacilin .

S prodlužující se antibiotickou léčbou se klíčový bod posunuje doleva. Posun informuje o snižující se schopnosti udržet minimální požadavek na PK/PD piperacilinu ve fázi mobilizace tekutin běžným dávkováním.

Kaška M, Martínková J, Havel E et al. Personalizovaná antibiotická terapie na chirurgické JIP- přehled současných znalostí a výsledky observační kinetické studie. Rozhl Chir 2014;93:456-462

Závěr:

- ▶ Retence tekutin vyžaduje individualizovaný přístup v dávkování hydrofilních ATB
- ▶ Očekávaně je fáze retence tekutin spojena s expanzí distribučního objemu a nižší eliminací ATB
- ▶ Překvapivě je ale těžší udržet PK/PD ve fázi mobilizace tekutin s vysokou eliminací léčiva
- ▶ V individuálním přístupu má význam konzultace speciálně zaměřeného odborníka případně využití speciálního softwaru, např. TCIWorks (Target Concentration Intervention software) určeného pro rutinní klinickou péči



Děkuji za pozornost

