

# Dávkovanie antibiotík – čím sa riadiť?

*Katarína Galková*

*Slovensko , Nitra*

*Colours of Sepsis 2020*



# *Ach, tie antibiotika ...*



## Antibiotic Stewardship in the ICU

### Antimicrobial Treatment Considerations

- **Must be timely:** any delay in starting them increases mortality significantly
- **Appropriate:** must cover spectrum of pathogens
- **Pharmacokinetics:** adequate dose and intervals
- **Narrowing and Discontinuation:** based on clinical data, ICU microbiology data, and clinical response

- Dať či nedať ?
- Čo dať?
- **Koľko dať?**
- Kedy už nedať?

## Dat'?

- *Monitoring sterov sliznic*
- *Markery PCT,CRP*
- *Charakter inzultu*



# Nosičstvo

## Zdravá populácia

- *Strept.pneumoniae* - 50% populácie
  - *Haemophil. Influenzae* - 50% populácie
  - *Staph.aureus* - 1/3 populácie
- „Normal carrier state“

**Primárne nosičstvo**

U pacientov chronikov  
(dialyzovaní, CHOCHP..)

- *Pseudomonas,*  
*Acinetobacter, Klebsiella,*
- *Citrobacter, Enterobacter,*  
*Serratia, Proteus, and*  
*Morganella spp, MRSA*

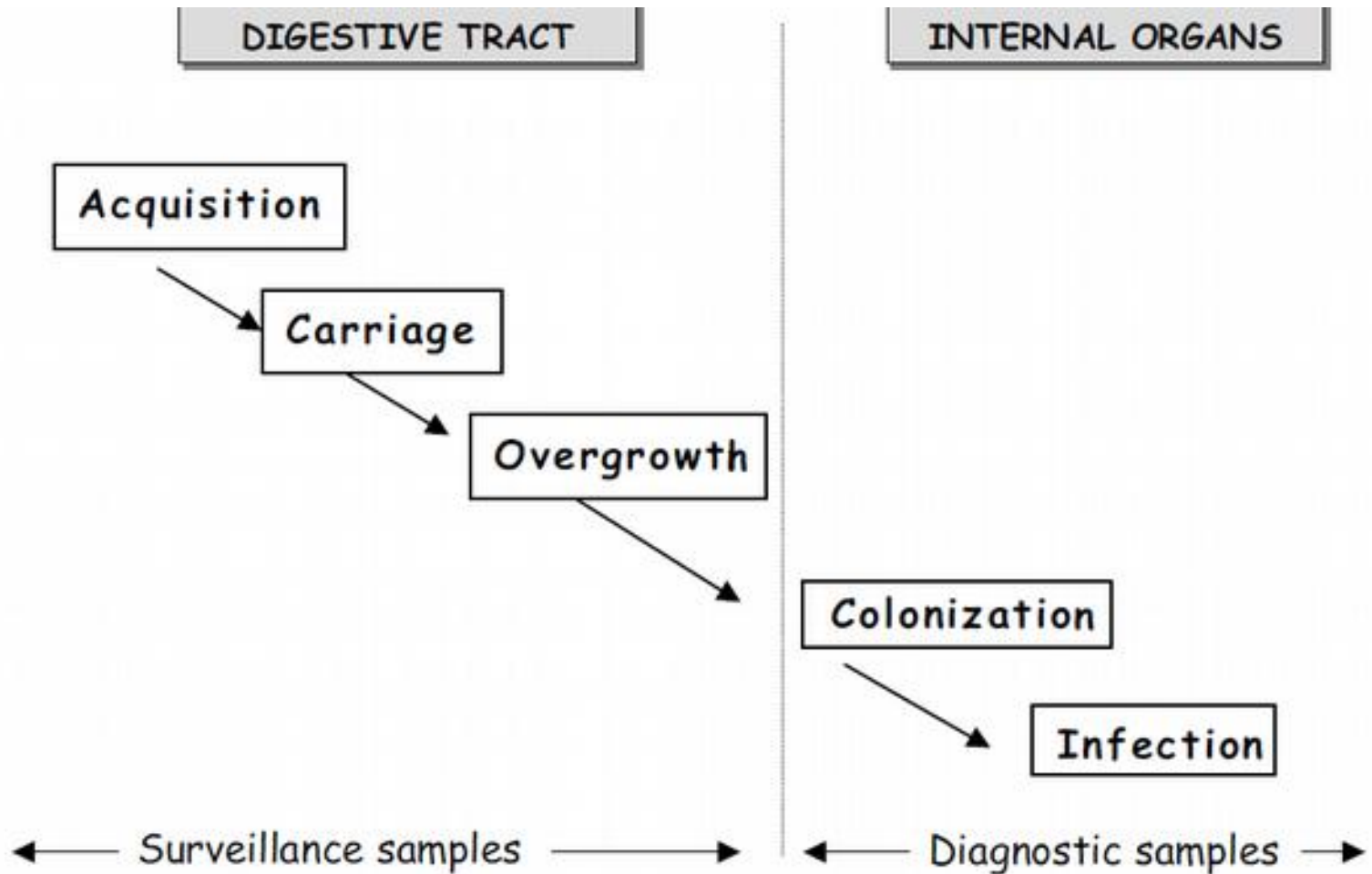
„Abnormal carrier state“

**Sekundárne nosičstvo**

**nosičstvo**



**infekcia**



	Klinicky	Surveillance	Dg.vzorky	ATB	PCT
	Polytrauma Kraniotrauma – ICP snímač Bil.hemopneumotorax-drenáž Fract.predlaktí	NH: St.aureus RC: St.aureus		Amoksikl +gen	
4.deň	febrility		Krv:steril		
8.deň		NH :Kl.pneum	sputum: Kl.p	Amikin	
10.deň		RC :Kl.pneum Col+Ami+Mer+ Staf.koag.neg.			
12.d	<b>Febrility</b>		Krv ? Mikrosk:G+ Kocuria???	Meron+ vanko	2,1
					89
					44
15.d			<b>Výsledok : Kl.pneum</b>		23
					11
					5,6
	Weaning				2,5



# Čo dať?

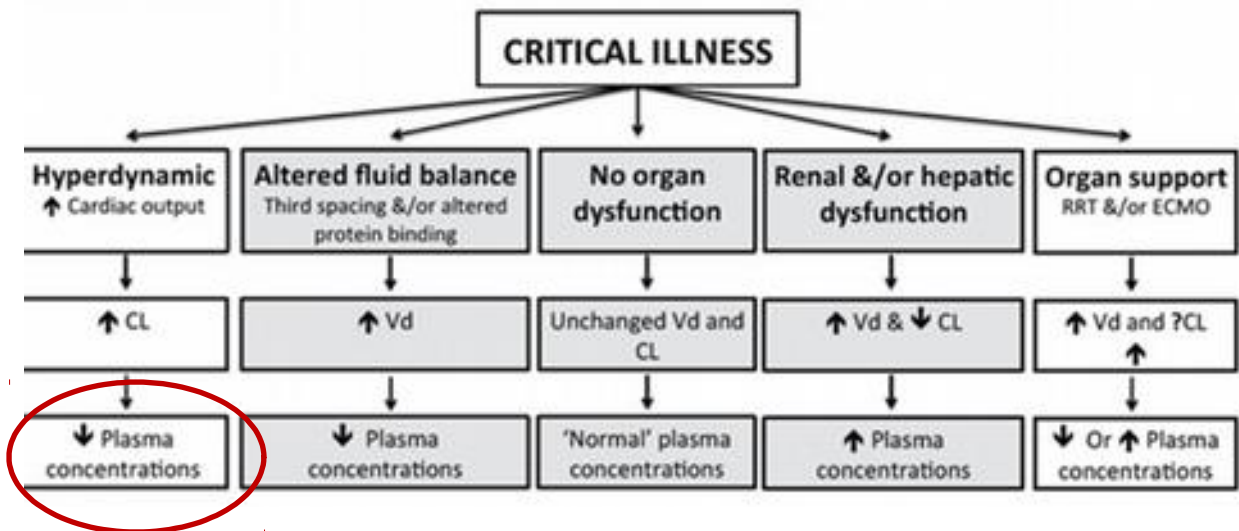
- Empirické dávkovanie u kriticky chorého sú najčastejšie
- Kultivácie – zaostávajú za klinickou situáciou
- Pomôže **suirvilance** vzoriek pacientovho mikrobiomu- **stery slizníc nosohltana a rekta**



# Koľko ?

Farmakinetika a farmakodynamika kriticky chorého je ovplyvnená :

- **Zmenami distribučného objemu**  
(CO, tekutiny, diuretiká)
- **Zmenami v metabolizme a vylučovaní - MODs**
- Podpora zlyhávajúcich orgánov - CVVHD...
- Zlyhaním mikrocirkulácie



Údaje o pacientovi						
Hmotnosť	kg	85	85	95	95	80
Výška	cm	178	178	180	180	180
Kreatín	μmol/l	198,00	198,00	166,00	166,00	154,00
Clearance kreatinínu	ml/s	1,03	1,03	1,37	1,37	1,24
Dávkový režim						
Dávka	-	1 g	500 mg	1 g	750 mg	750 mg
Interval podania - každých	hod.	24	24	12	48	48
zač.liečby - dátum	-	22.12.19	23.12.19	22.12.19	29.12.19	29.12.19
zač.liečby - čas	-	12:00	12:00	12:00	12:00	12:00
posl. dávka - dátum	-	6.1.20	6.1.20	2.1.20	1.1.20	1.1.20
posl. dávka - čas	-	18:00	12:00	6:00	6:00	12:00
Spôsob podania	-	iv.	iv.	inf.	inf.	inf.
Odber						
Antibiotiká						
Amlikacín pred podaním	mg/l		10,20		3,80	7,30
Vankomycín pred podaním	mg/l	18,10		14,50		
Krvná Banka						

# Zmeny distribučného objemu u kriticky chorých ( $V_d$ )

- Tekutinová resuscitácia
- Redistribúcia perfúzie
- Poškodenie endotelu, únik do interstícia



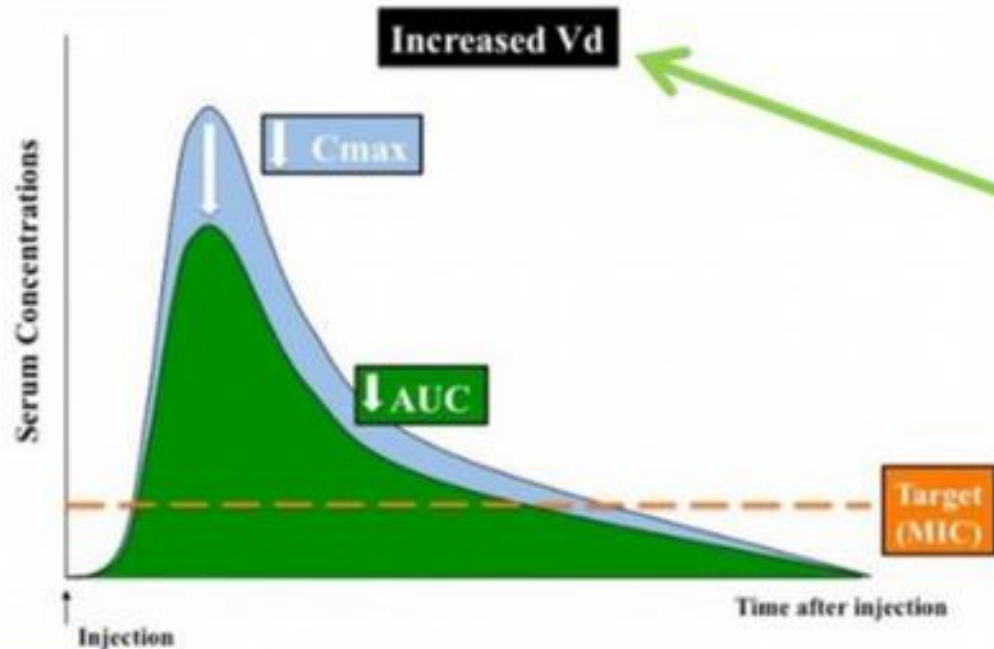
- **Zväčšenie  $V_d$**
- **Pokles plazmatickej koncentrácie hydrofilných ATB**

## Ďalšie faktory:

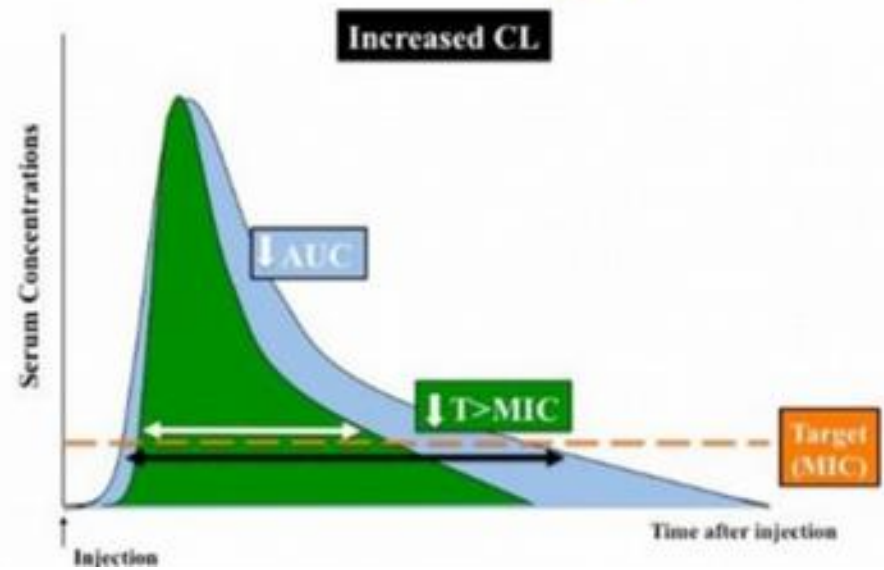
UPV

Hypoalbuminémia

Drenáže, popáleniny



**TWO  
COMMON  
PK  
CHANGES  
IN ICU**



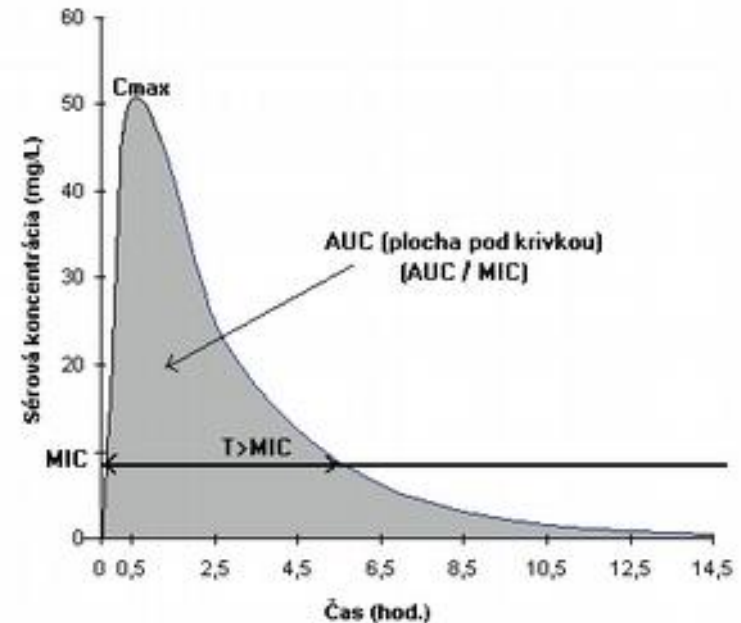
**Intensive Care Medicine**  
 2016;42:1797-1800  
 Roberts JA, Taccone F, Lipman J

# Tradičné parametre hodnotenie účinnosti ATB podľa farmakokinetiky (pk)

**C<sub>max</sub>** maximálna koncentrácia lieku počas dávkovacieho intervalu

**C<sub>min</sub>** minimálna koncentrácia lieku počas dávkovacieho intervalu

**MIC** definovaná ako najnižšia koncentrácia koncentrácia ATB, ktorá inhibuje rast mikrobov v médiu v inkubačnom čase



**C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub>, AUC** kvantifikujú len hladinu v krvi, nič nehovoria o „killing activity“ ATB

# Rozdiely medzi MIC in vitro a in vivo

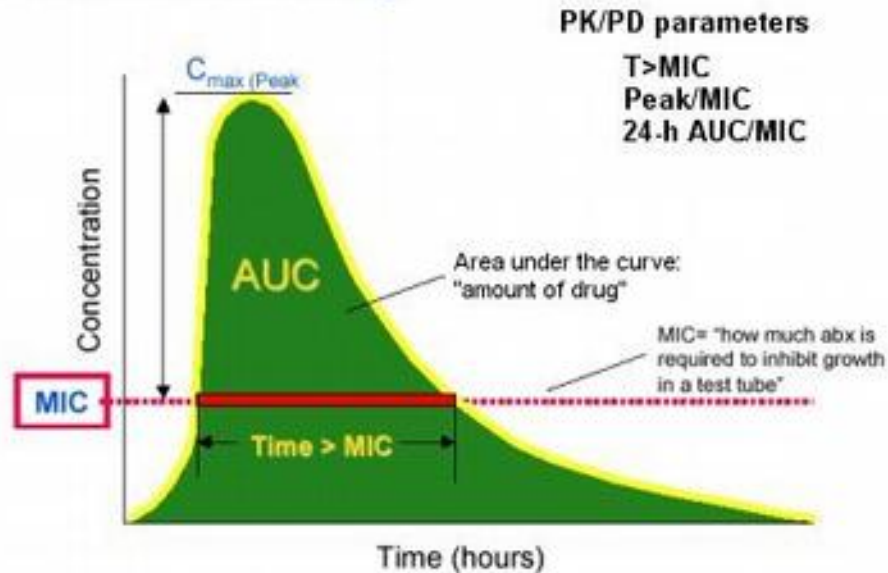
## In vitro

- Stála koncentrácia ATB
- Fyziologické pH
- Nie je zohľadnená funkcia imunitného systému
- Medium neobsahuje proteíny
- Často nedost. inokulum baktérií

## In vivo

- Variabilná koncentrácia ATB
- Nekonštantné podmienky
- Makrofágy, leukocyty
- Albumín
- Variabilné inokulum

## Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Predictors of Efficacy



### 3 najdôležitejšie parametre PK/PD( integrácia s MIC):

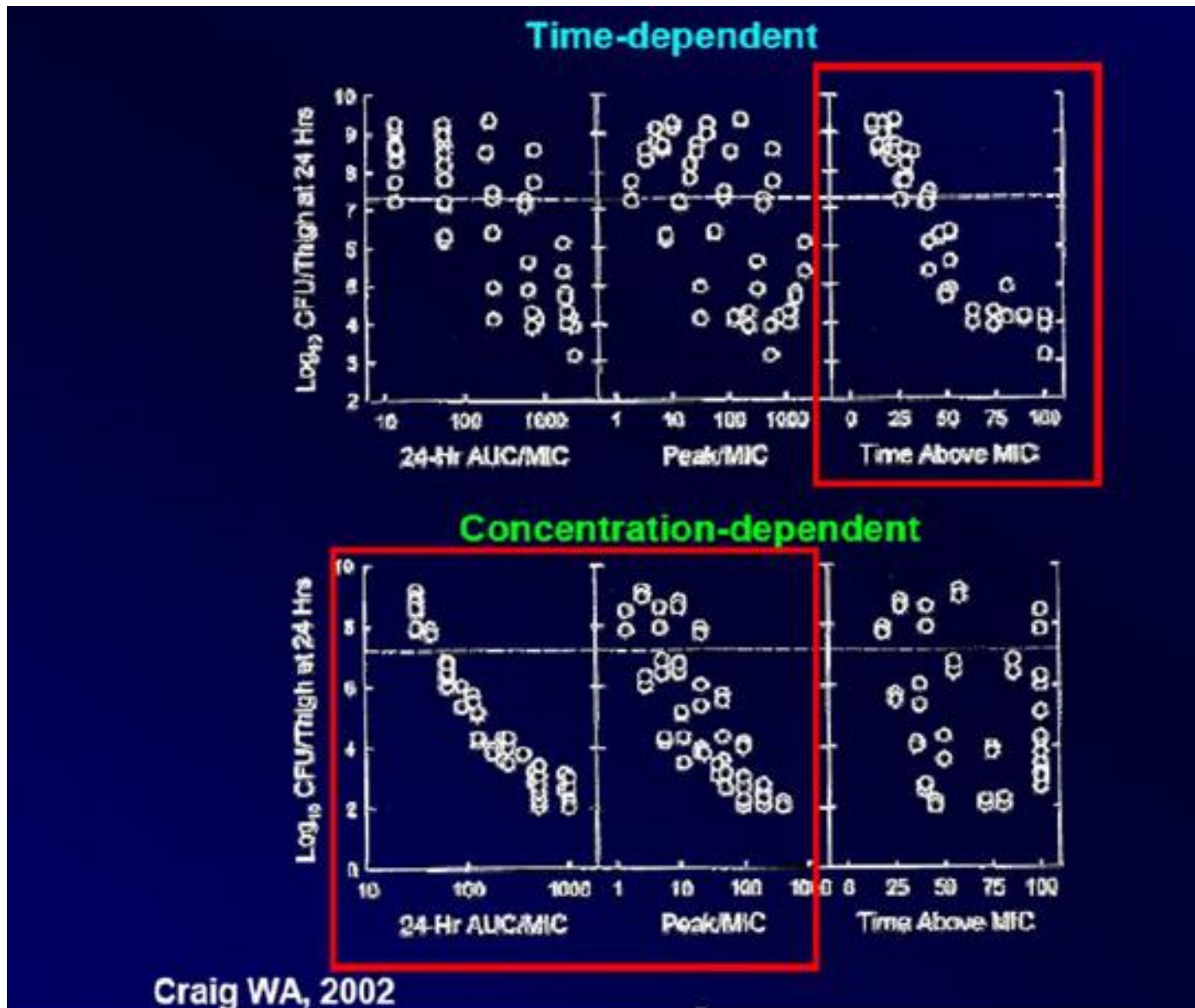
T>MIC (%)

Peak > MIC (mg)

24-h AUC/MIC

PK/PD odráža vplyv patofyziológie stavu na antimikrobiálne koncentrácie ATB v krvi a tkanivách u kriticky chorých

# Časová a koncentrační závislost' účinku





**Time - dependent ATB** - maximum účinnosti dosiahnu keď koncentrácia lieku kontinuálne prevyšuje MIC

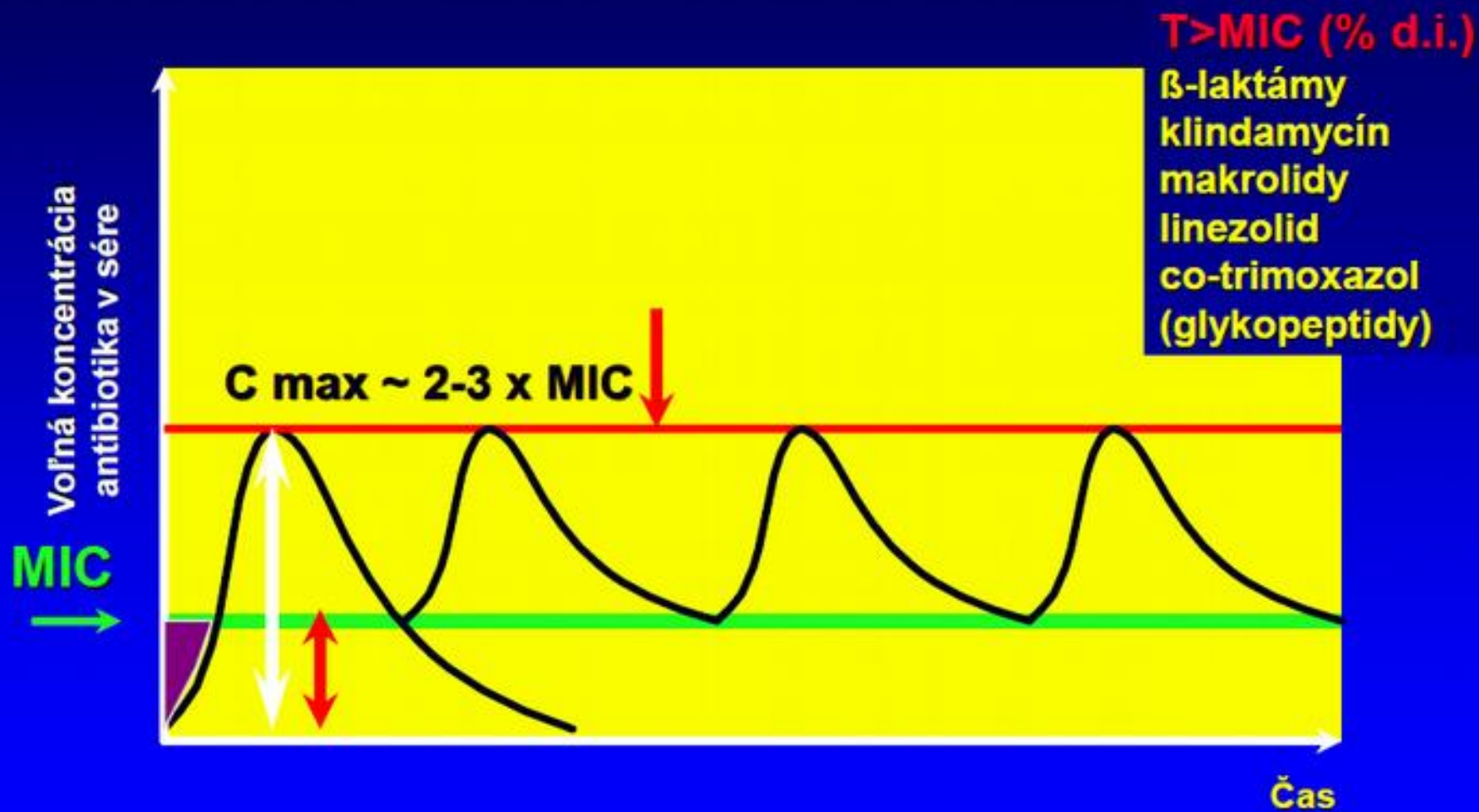
**Concentration - dependent ATB** - max účinnosti dosiahnu keď špičková koncentrácia násobne prevyšuje MIC

**24-h AUC/MIC - dependent** - maximálnu účinnosť dosiahnu ak celková dávka za 24h prevyšuje MIC

Table 1. Pharmacodynamic properties that correlate with efficacy of selected antibiotics

Antibiotics	β-lactams Carbapenems Linezolid Erythromycin Clarithromycin Lincosamides	Aminoglycosides Metronidazole Fluoroquinolones Telithromycin Daptomycin Quinupristin/dalfopristin	Fluoroquinolones Aminoglycosides Azithromycin Tetracyclines Glycopeptides Tigecycline Quinupristin/dalfopristin Linezolid
PD kill characteristics	Time-dependent	Concentration-dependent	Concentration-dependent with time-dependence
Optimal PD parameter	$T > MIC$	$C_{max}:MIC$	$AUC_{0-24}:MIC$

# Riadenie terapie: časovo závislé ATB





Mohd H. Abdul-Aziz  
Helmi Sulaiman  
Mohd-Basri Mat-Nor  
Vineya Rai  
Kang K. Wong  
Mohd S. Hasan  
Azrin N. Abd Rahman  
Janattul A. Jamal  
Steven C. Wallis  
Jeffrey Lipman  
Christine E. Staatz  
Jason A. Roberts

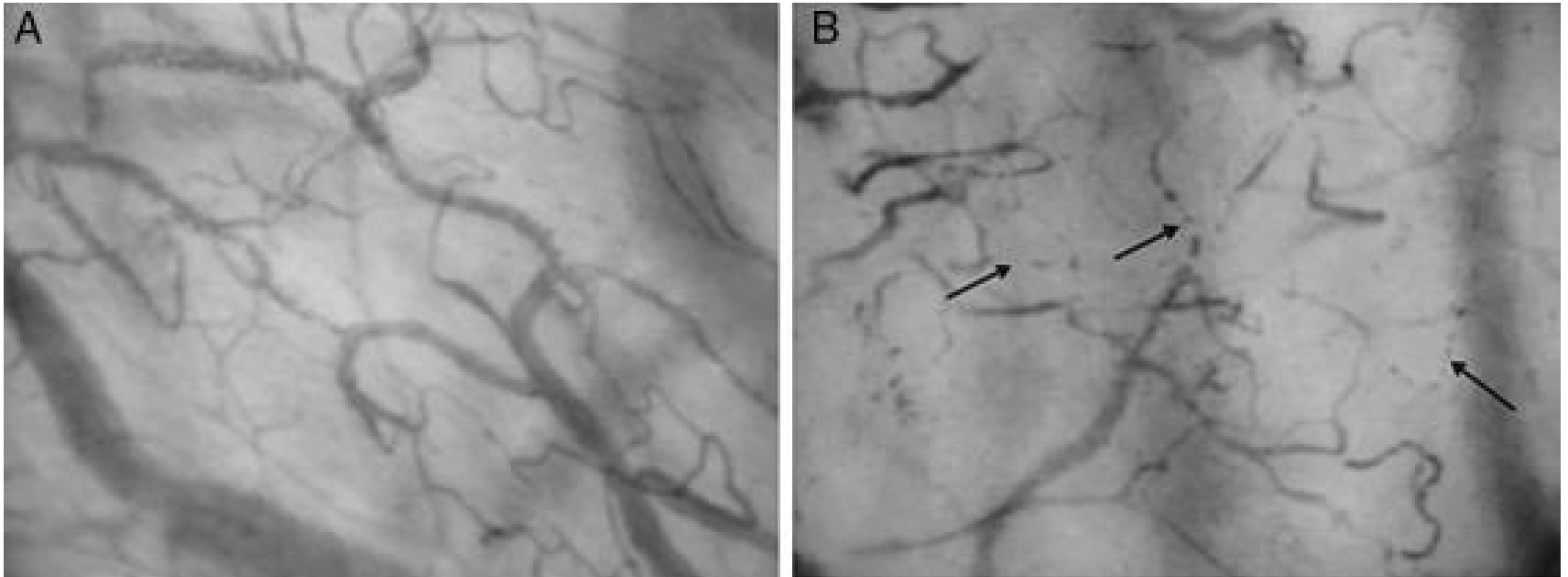
**Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS):  
a prospective, two-centre, open-labelled  
randomised controlled trial of continuous  
versus intermittent beta-lactam infusion  
in critically ill patients with severe sepsis**

- Podávanie beta-laktamov intermitentne alebo kontinuálne
- 140 pacientov, 14 dní, bez CRRT
- Výsledok: menej dní na UVP, 14. a 30. dňové prežívanie nezmenené

# PK/PD individualizácia ATB liečby

- PK/PD výpočet pre optimálneho dávkovania pre sérové hladiny
- Zohľadnenie očakávaných prienikov ATB do miesta infekcie
- Postantibiotický efekt
- Vznik rezistencie, cieľové hodnoty PD na potlačenie rezistencie sú vyššie ako na úspešnú liečbu

## Prienik ATB do tkanív a zlyhanie mikrocirkulácie



Sublinguálna mikrocirkulácia zdravého a septického pacienta  
SDF (sidestream dark-field) technika, Varona 2016

# PK/PD koncentrácia v mieste infekcie

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Apr. 2011, p. 1606–1610  
0066-4804/11/\$12.00 doi:10.1128/AAC.01330-10  
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 55, No. 4

## Penetration of Meropenem into Epithelial Lining Fluid of Patients with Ventilator-Associated Pneumonia<sup>∇</sup>

T. P. Lodise,<sup>1,2</sup> F. Sorgel,<sup>3</sup> D. Melnick,<sup>4,5</sup> B. Mason,<sup>4</sup> M. Kinzig,<sup>3</sup> and G. L. Drusano<sup>1\*</sup>

- Koncentrácia v plazme a v cieľovom orgáne nie je rovnaká
- meropenem dosahuje iba 25% v epiteliálnej výstelke pľúc oproti séru

## Otázka penetrácie do tkanív

# Zhoršený prienik do tkanív

Impaired target site penetration of  $\beta$ -lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock

Christian Joukhadar; Martin Frossard; Bernhard Mayer; Martin Brunner; Nikolas Klein; Peter Siostrzonek; Hans Eichler; Markus Müller;

- Koncentrácia piperacilínu v svale a tuku bola 5-10krát nižšia ako v sére ( 2001)

## Prienik do tkanív

### Pľúcne infekcie kriticky chorých

Antibiotic class	Example(s)	Tissue penetration	Implications, comments
Aminoglycosides	Gentamicin	0.3–1.1 (ELF, BAL) [39]	High doses suggested to achieve sufficient infection site concentrations. Combination therapy with other antibiotics or inhalation recommended for severe lung infections
Beta-lactams	Ceftazidime Cefepime Meropenem Piperacillin	0.21 (ELF, BAL) [40] 1.04 (ELF, BAL) [41] 0.41 (lung, microdialysis) [42] 0.63 (lung, microdialysis) [43]	Variable tissue penetration between beta-lactams. High doses suggested during the initial 24–48 h in critically ill patients. Higher trough concentrations ( $C_{min}$ ) in lung tissue achieved with continuous as compared with intermittent dosing
Quinolones	Levofloxacin	0.61 (lung, microdialysis) [44]	Considered to have sufficient tissue penetration for lung infections with higher dosing not necessary unless pathogen has reduced susceptibility
Glycopeptides	Vancomycin	0.25 (ELF, BAL) [45]	Low tissue penetration suggests less suitable than alternative antibiotics, e.g. linezolid, for lung infections. If used, high doses recommended
Tetracyclines	Tigecycline <sup>a</sup>	1.0 (soft tissue, microdialysis) [46]	Higher dosing for lung infections not necessary unless pathogen has reduced susceptibility
Miscellaneous	Daptomycin Linezolid	0.93 (soft tissue, microdialysis) [47] ≈1 (ELF, BAL) [48]	Not recommended for lung infections because inactivated by alveolar surfactant Higher dosing for lung infections is not necessary unless pathogen has reduced susceptibility

Tängden 2017

Dobre perfundované a zle perfundované tkanivá



## Úprava dávky pri eliminačnej terapii

Clearance (mL/min) <sup>a</sup>	Aminoglycosides	Beta-lactams		Quinolones	Glycopeptides	Miscellaneous
	Gentamicin	Meropenem	Piperacillin/tazobactam	Ciprofloxacin	Vancomycin	Linezolid
200	7–10 mg/kg/day, then guided by TDM	1 g q6 h	4/0.5 g q4 h	400 mg q8 h or 600 mg q12 h	CI 30–40 mg/kg/day	600 mg q12h <sup>c</sup>
150	7–10 mg/kg/day, then guided by TDM	1 g q6 h	4/0.5 g q4 h	400 mg q8 h or 600 mg q12 h	CI 30–40 mg/kg/day	600 mg q12h <sup>c</sup>
100	7–10 mg/kg/day, then guided by TDM	1 g q8 h	4/0.5 g q6 h	400 mg q8 h or 600 mg q12 h	1 g q8 h, 1.5 g q12 h or CI 30–40 mg/kg/day	600 mg q12 h
80	7–10 mg/kg/day, then guided by TDM	1 g q8 h	4/0.5 g q6 h	400 mg q8 h or 600 mg q12 h	1 g q8 h, 1.5 g q12 h or CI 30–40 mg/kg/day	600 mg q12 h
60	5–7 mg/kg/day, then guided by TDM	1 g q8 h	4/0.5 g q6 h	400 mg q8 h	1 g q12 h or CI 25 mg/kg/day	600 mg q12 h
40	5–7 mg/kg/day, then guided by TDM	1 g q12 h	4/0.5 g q8 h	400 mg q12 h	1 g q12 h or CI 14 mg/kg/day	600 mg q12 h
20	5–7 mg/kg/day, then guided by TDM	0.5 g q12 h	4/0.5 g q12 h	400 mg q24 h	1 g q24 h or CI 7 mg/kg/day	600 mg q24 h
CRRT	5–7 mg/kg/day, then guided by TDM	1 g q8 h	4/0.5 g q8 h	400 mg q12 h	1 g q12 h or CI 14 mg/kg/day	600 mg q12 h
ECMO (normal renal function)	Unchanged <sup>c</sup>	Unchanged <sup>d</sup>	Unchanged <sup>d</sup>	600 mg q12h <sup>e</sup>	Unchanged <sup>d</sup>	Unchanged <sup>d</sup>

# Antibiotická liečba kriticky chorých pacientov

MUDr. Monika Grochová, PhD.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Jozef Firment, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Jana Šimonová, MPH, PhD.,<sup>1</sup>

MUDr. Viktória Takáčová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I. klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny UPJŠ LF a UN L. Pasteura, Košice

<sup>2</sup>Ústav lekárskej a klinickej mikrobiológie UPJŠ LF a UN L. Pasteura, Košice

	ATB	Obchodný názov	Dávkovanie	frekvencia podávania	
<b>G +</b>	ampicilín+kyš. klavulanová	Augmentin, Amoxiclav	1,2 g/8h i.v.	inf 4-6h	
	ampicilín+sulbactam	Unasyn, Ampisulcilin	1,5-3 g/6-8h i.v.	inf 4-6h	
	cefazolin	Vumizolin, Zepisen	1 g/6h i.v.	inf 4-6h	
	cefuroxim	Axeline, Zinacef	1,5 g/8h i.v., meningitis 3 g/8h	inf 4-6h	
	cefuroxim+dávkopriťah	Synecoid	7,5 mg/kg/8h i.v.	inf 3h	
	vancomycín	Vancomycin, Edicin	30 mg/kg/24h ev 1g/8h, kont. inf. 30-40 mg/kg/deň, kontroly plazm.hladiny	15-20 mg/l C min, kontn. inf	
	teicoplanín	Targocid	1. deň 400 mg/12h, potom 400 mg/24 eventí 12 mg/kg/12h, 3 dávky, potom 12 mg/kg/24h	20 mg/ml, inf 4-6h	
	linezolid	Zyvoxid, Dlízolen	600 mg/12h i.v.	kontn. inf	
	clindamycín	Klindacin, Klindamycín	600 mg/6h i.v.	inf 3h	
	daptomycín	Cubicin	6 mg/kg 1x/24h i.v.	inf 3h	
	clarithromycín	Klacid	500 mg/12h i.v.	inf 3h	
	rifampicín	Benemycin	caps 300 mg, 10 mg/kg/deň, do 50 kg 450 mg/deň, nad 50 kg 600 mg/deň		
	fidaxomicín	Difficil	1 tblt a 12h počas 10 dní		
<b>G -</b>	piperacilín+ tazobactam	Tazocin	4,5 g/6h i.v.	inf 3h	
	cefepime	Maxipime	1-2 g/12h i.v., (max 2 g/6h)	inf 6-8h	
	cefepiazon/sulbactam	Sulperazon, Sulcef	2 g/6-8h i.v.	inf 6-8h ev 8h	
	ciprofloxacín	Ciprolox, Ciprinol, Ciphin	400 mg/8h i.v., 600 mg/12h i.v.	inf 3h	
	levofloxacín	Tavanic, Levalox	750 mg/24h i.v. ev 500 mg a 12h	inf 3h	
	moxifloxacín	Moloxin, Avelox	400 mg/24h	inf 3h	
	gentamicín	Gentamion	7 - 10 mg/kg/24h i.v., hladiny	inf 3h	
	trimethoprim/sulphamethoxazol	Biseptol	480-960 mg/12h		
	cefotaxim	Ciaforan, Cefotaxim	3 g/8h a 2 g/4h i.v.	inf 4-6h	
	cefazidim	Fortum	1-2 g/6-12h i.v.	inf 4-6h	
	ceftriaxon	Rocephin	1-2g/12h i.v.	inf 6-8h	
	imipenem/cilastatin	Tienam	1g/6-8h i.v.	inf 3h	
	meropenem	Meropenem	1 - 2 g/8h i.v.	inf 3h	
	ertapenem	Invanz	1 g/ 24h i.v.	inf 3h	
	amikacin	Amikin, Amikacin	30 mg/kg/24h i.v. úvod, d., potom hladiny (max. dávka 30 mg/kg/24h)	inf 3h	
	tigecyclín	Tygacil	100 mg, potom 50 mg/12h i.v. ev. 200 mg, potom 100 mg/12h	inf 3h	
	kolistin	Colimycin, Kolimycin	3-4 ml j/ 8h i.v. ev 5 mg/kg/deň v 3 dávkach a 6h, ev. bolus 9 ml j, potom 3 ml, a 8 hod	inf 3h	
	chloramfenikol	Chloramfenikol	1 g/6h i.v (zastaviť čo najskôr, max. 20-25 g!)	inf 3h	
	tebramycín	Tebramycin	7-10 mg/kg i.v.	inf 3h	
	ceflozoxon+ tazobactam	Zerbaxa	1,5 g/8h	inf 3-4h	
	<b>Anaeroby</b>	metronidazol	Efforan, Klion	500 mg/6-8h i.v.	
	<b>Antimykotiká</b>	fluconazol (triazol)	Diffucan	200-400 mg/12h i.v.	inf 3h
		anidulafungín (echinocandin)	Ecailta	1. deň 200 mg/24h, potom 100 mg/24h	inf 3h
mycalfungín (echinocandin)		Mycamine	100 mg/24h i.v.	inf 3h	
caspofungín (echinocandin)		Cancidas	1. deň 70 mg, potom 50 mg/24h i.v.	inf 3h	
posaconazol (triazol)		Noxafil	400 mg (10 ml)/12h ev. 5ml/6h p.os. NGS, PEG	inf 3h	
vorikonazol (triazol)		V-Pend	1. deň 400 mg/12h potom 200 mg/12h i.v.	inf 3h	
amphotericin B (polyén, PE)		Amphotericin B	0,7-1 mg/kg/deň	inf 3h	
flucytosín		Ancotel	2,5 g/8h i.v.	inf 3h	
amphotericin B lipidový komplex (PE)		Abelcet	5 mg/kg/deň i.v.	inf 3h	

# ATB u obézných kriticky chorých

## Ideal Body Weight (IBW)

*For men* = [ (height(cm) - 152.4) x 0.91 ] + 50

*For women* = [ (height(cm) - 152.4) x 0.91 ] + 45.5



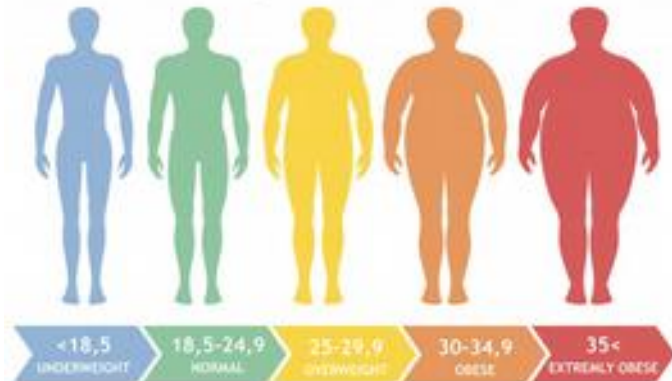
If Actual BW > 30% IBW  
use

## Adjusted Body Weight (ABW)

*For men:* Adjusted weight = [( actual weight- IB weight) x 0.38] + IB weight

*For women:* Adjusted wt = [(actual weight- IB weight) x 0.32] + IB weight

## Body Mass Index



Distribučný objem koreluje s akou hmotnosťou?

# Farmakodynamika ATB u obéznych

## Hydrofilné

- Menší objem distribúcie
- Vylučujú sa **obličkami**
- Majú nižšiu penetráciu do tkanív
- **Obezita má malý efekt na Vd**
- **Clearance je zvýšená**
- **IDW, ABW je používané na výpočet dávky**
- **$\beta$  laktamy, vankomycín, colistín, aminoglykozidy**

## Lipofilné

- Väčší objem na distribúciu
- Vylučujú sa **pečeňou**
- Nižšia penetrácia do tkanív
- **Obezita ovplyvňuje Vd**
- **Obezita má variabilný efekt na vylučovanie pečeňou**
- **TBW je používané na výpočet dávky**
- **Florchinolóny, makrolidy, tigecyklín**

# Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery

Antimicrobial class	Dosing recommendations in obese patients with pneumonia	References
Penicillins	Higher doses of piperacillin and tazobactam and longer infusion time of up to 4 h.	[9,10 <sup>*</sup> ]
Cephalosporins	The upper limit of normal doses is recommended.	[11 <sup>*</sup> ]
Carbapenems	The upper limit of normal doses with extended infusions over approximately 3–4 h is recommended.	[12 <sup>*</sup> ,13,14]
Fluoroquinolones	Dose adjustment is probably not warranted for levofloxacin and moxifloxacin. Doses of up to 800 mg every 12 h of ciprofloxacin should be considered in morbidly obese patients.	[4 <sup>*</sup> ,15–17]
Macrolides	Standard doses are recommended. Whether higher doses and longer durations should be used remains uncertain.	[4 <sup>*</sup> ]
Aminoglycosides	The loading dose should be based on adjusted or lean body weight with subsequent dose and interval based on kidney function and drug level.	[18,19]
Vancomycin	The loading dose is 25–30 mg/kg of total body weight in seriously ill patients. Maintenance dose is 15–20 mg/kg of total body weight every 8–12 h, not to exceed 2 g per dose for patients with normal kidney function. Serum trough concentration should be measured prior to the fourth or fifth dose. Target trough concentrations of 15–20 µg/ml are recommended. Doses >1.5 g should be infused over ≥1.5 h.	[20]
Linezolid	Standard linezolid dosing with consideration of continuous infusion is recommended.	[21,22 <sup>*</sup> ]
Colistin	Dosing colistin using ideal body weight is recommended. Loading doses are suggested.	[23,24]
Voriconazole	Dosing based on adjusted or ideal body weight is recommended.	[25,26 <sup>*</sup> ,27]

# Ako sa priblížiť k ideálnemu dávkovaniu ATB kriticky chorého ?

- *patofyziológia kriticky chorého spolu s PK/PD je rozhodujúca pre dávku*
- *veľká empirická útočná dávka, deeskalácia*
- *monitoring hladín v spolupráci farmaceutom*
- *Kontinuálne alebo dlhé bolusy  $\beta$  – laktamov*
- *Prienik do tkanív*
- *Vznik rezistencie, cieľové hodnoty PD na potlačenie rezistencie sú vyššie ako na úspešnú liečbu*
- *Špecifiká u obéznych, u eliminačných techník*
- *Denný monitoring klinickej a lab.odpovede (SOFA, PCT, Leu, surveillance)*

*Správná dávka je vždy důležitá*

