

Betalaktamy v IM z pohledu intenzivisty

Petr Píza, KARIP IKEM
XXXI. kongres ČSARIM 9.-11.10.2025



Obyecně:

B-laktamy - nejvíce předepisovaná ATB na ICU

Širokospektrá, baktericidní, empirická ATB, cílená terapie, profylaxe

Rozdílné populace, rozdílné indikace

Velmi „citlivé“ k alteraci PK/PD u kriticky nemocných

Rozdíl mezi guidelines a denní rutinní praxi

TDM studie selhávají v redukci mortality

Obečně 2:

Vzestup počtu případů sepsy!

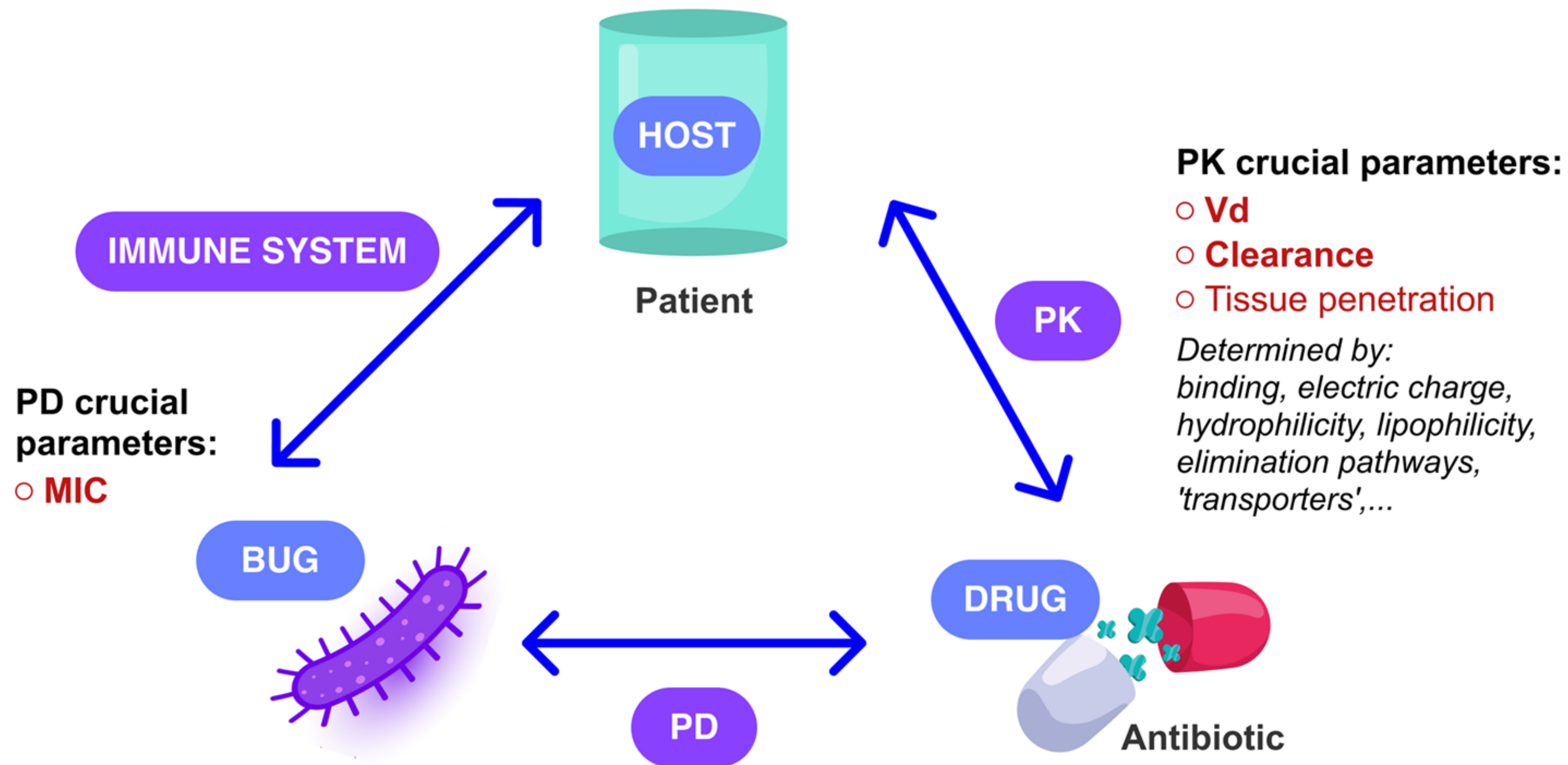
> **25%** spojeno s mortalitou

Fyz. změny: ARC, alterace vazby na krevní bílkoviny a Vd,
orgánová dysfunkce

Standardní režimy dávkování selhávají v dosažení PK/PD

Bakteriální původci infekcí - vyšší MIC!

Časná a adekátní ATB terapie: až 50% redukce mortality



PK: Time course of drug concentration in the body
PD: Drug concentration-effect relationship
PK/PD: Dose - effect relationship

Antibiotic dosing optimization in critically ill patients

Despoina Koulenti^{1,2*}, Claire Roger³ and Jeffrey Lipman^{2,3,4}

General PK

Hydrophilic antibiotics

- Low Vd
- Predominant renal CL
- Low intracellular penetration

Altered ICU PK

- $\uparrow$ Vd
- CL $\uparrow$ or $\downarrow$ dependent on renal function

Examples

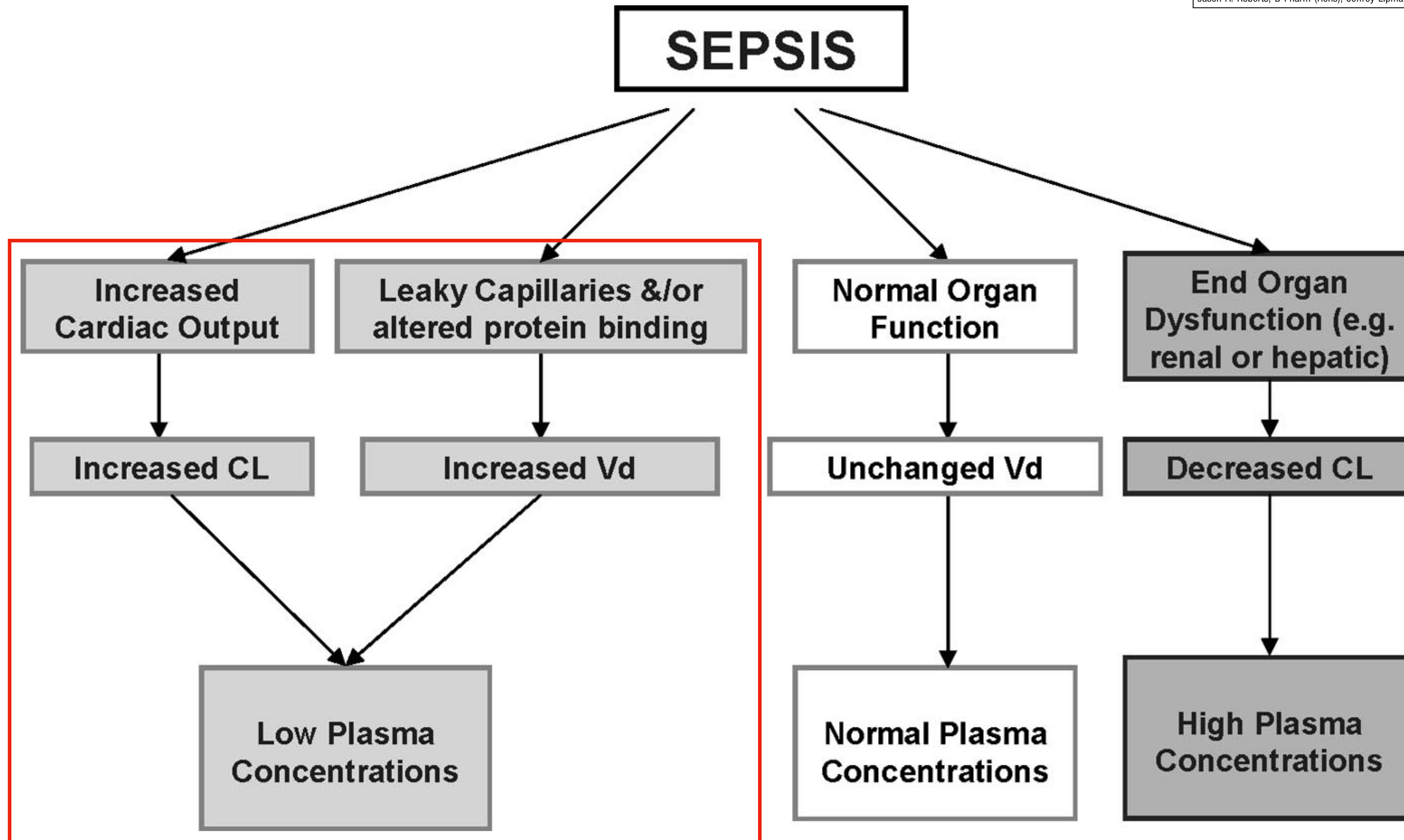
- **β -lactams**
- Aminoglycosides
- Glycopeptides
- Linezolid
- Colistin

Lipophilic antibiotics

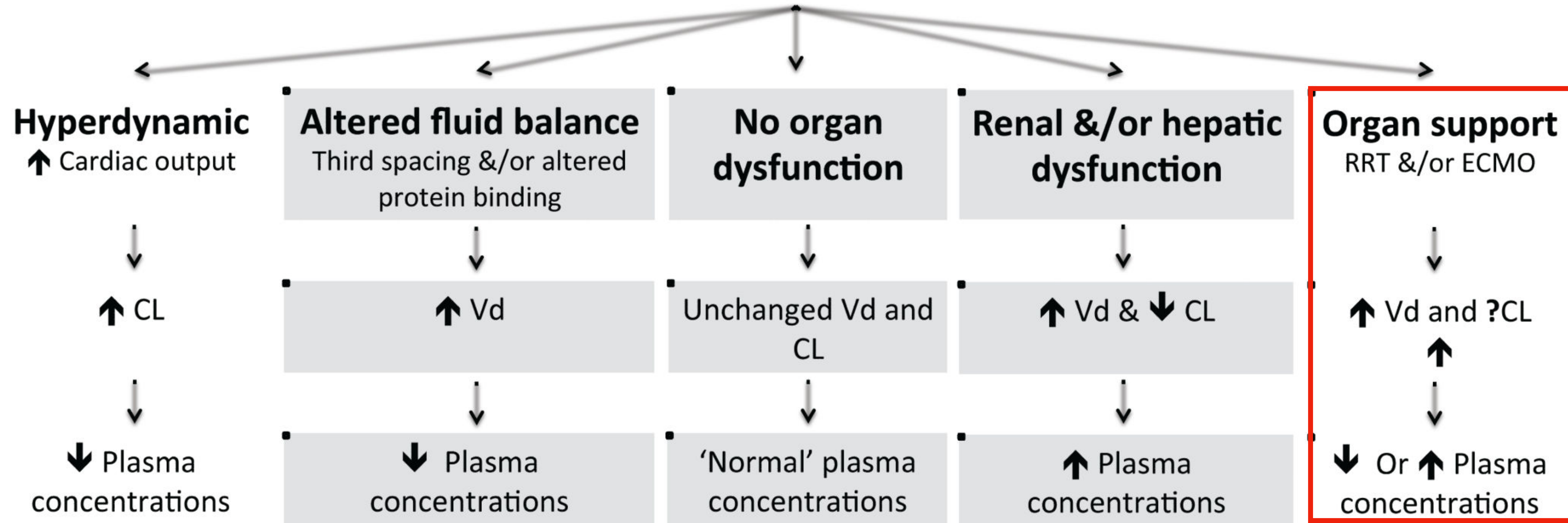
- High Vd
- Predominant hepatic CL
- Good intracellular penetration

- Vd largely unchanged
- CL $\uparrow$ or $\downarrow$ dependent on hepatic function

- Fluoroquinolones
- Macrolides
- Lincosamides
- Tigecycline



CRITICAL ILLNESS



Lancet Infect Dis. 2014 June ; 14(6): 498–509. doi:10.1016/S1473-3099(14)70036-2.

Challenges and Potential Solutions – Individualised Antibiotic Dosing at the Bedside for Critically Ill Patients: a structured review

Prof Jason A. Roberts, PhD^{1,2}, Mr Mohd Hafiz Abdul Aziz, BPharm¹, Prof Jeffrey Lipman, MD^{1,2}, Prof Johan W. Mouton, PhD³, Prof Alexander A. Vinks, PhD⁴, Dr Timothy W. Felton, MBBS⁵, Prof William W. Hope, PhD⁶, Dr Andras Farkas, PharmD⁷, A/Prof Michael N. Neely, MD⁸, Jerome J. Schentag, PharmD⁹, Prof George Drusano, MD¹⁰, Dr Otto R. Frey, PhD¹¹, Dr Ursula Theuretzbacher, PhD¹², and Dr Joseph L. Kuti, PharmD¹³ On behalf of The International Society of Anti-Infective Pharmacology (ISAP) and the PK/PD Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)

Starší pacient na ICU

Snížená renální clearance a prodloužení poločasu —> **riziko akumulace**.

Změněný distribuční objem (Vd): Stárnutí snižuje celkový obsah tělesné vody o 10–15 % a zvyšuje obsah tuku o 20–38 % — —> snížení Vd hydrofilních beta-laktamů a zvýšení maximální plazmatické koncentrace **x** zvýšením Vd v důsledku kapilární leak a přesuny tekutin.

Zvýšená koncentrace volné frakce: Vazba na plazmatické bílkoviny se s věkem snižuje v důsledku snížených hladin plazmatických bílkovin - zvýšení koncentrace volného (aktivního) léku a potenciálně se zvyšuje jak účinnost, ale i **toxicita**.

Farmakodynamické aspekty: Beta-laktamy (% fT > MIC) — —> standardní dávkování často k nepředvídatelné a vysoce variabilní koncentraci beta-laktamu,

Klinické důsledky: 1/3 dosáhne cílového terapeutického rozmezí při standardním dávkování. Riziko neurotoxicity x **selhání léčby a rozvoj rezistence**.



Obézní pacient

Vysoká variabilita sérových koncentrací: koeficienty variace v rozmezí od 50 % do 92 % u různých léků.

Subterapeutické a supratherapeutické hladiny: Standardní dávkování beta-laktamů --> nedostatečným sérovým koncentracím - 32 % a předávkovaným koncentracím u přibližně 25 %.

Nižší sérové koncentrace některých léků: bezita může snižuje expozici léku u některých beta-laktamů (ABW x IBW vs. AdjBW)

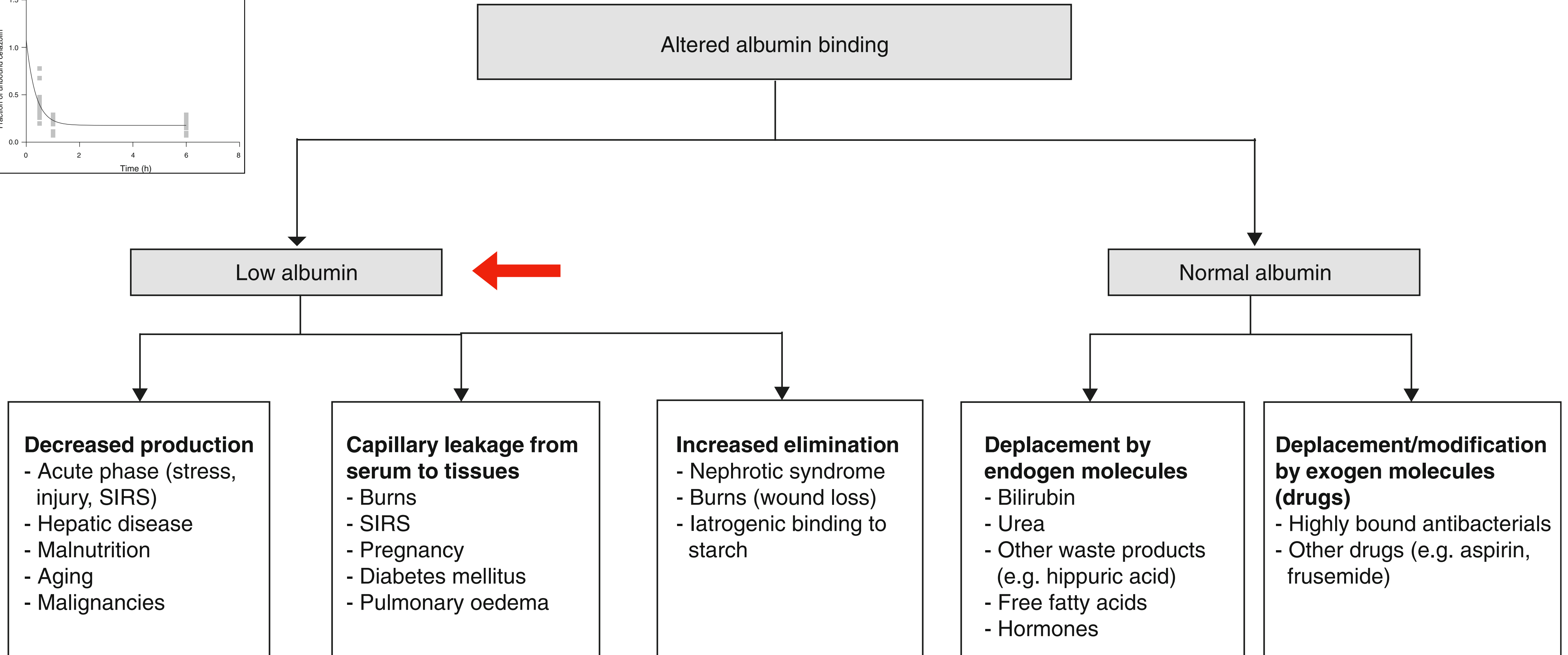
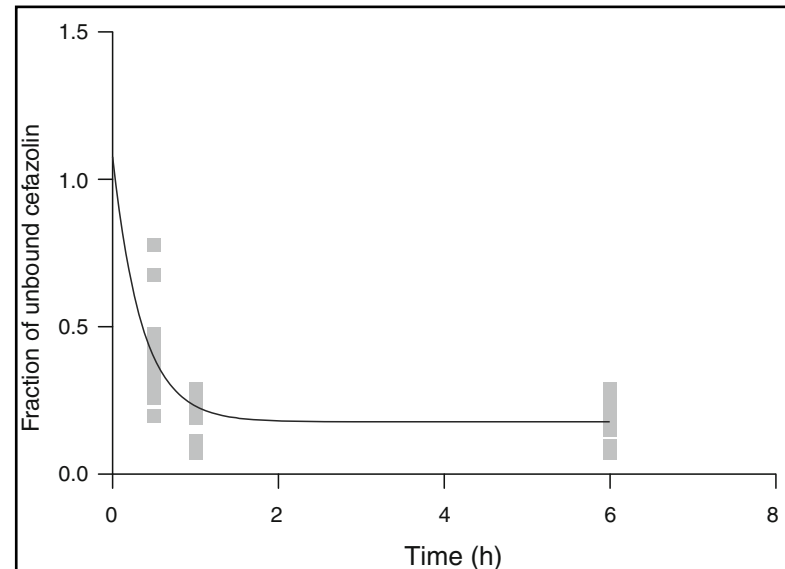
Úloha **zvýšené renální clearance:** vyšší eliminace

Klinický dopad: Obézní pacienti léčení beta-laktamy mají **vyšší míru selhání klinické léčby**

Farmakokinetické změny: Obezita mírně **zvýšuje distribuční objem beta-laktamů** a může ovlivnit clearance, ale důkazy nepodporují rutinní zvyšování dávky pouze na základě obezity.

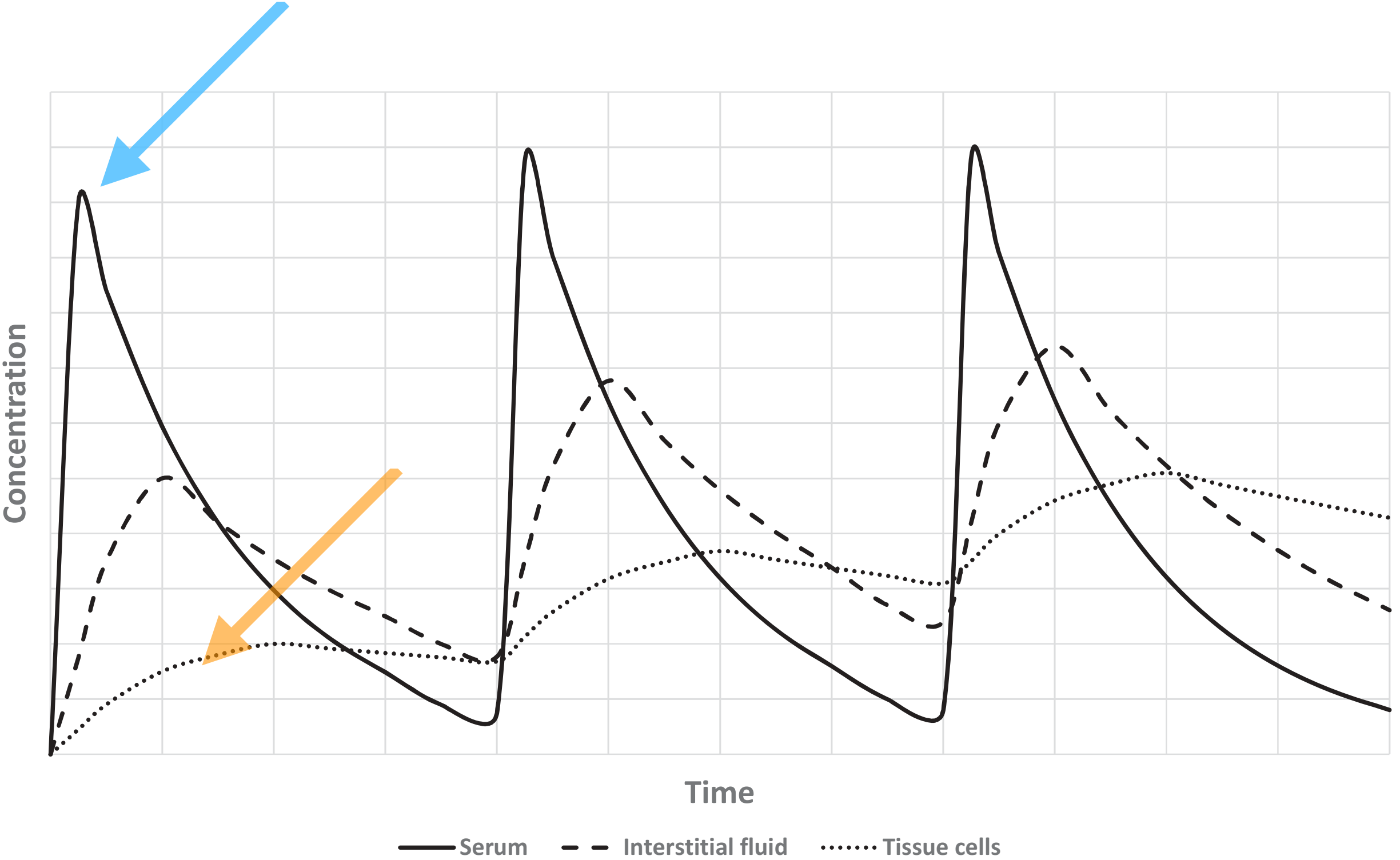
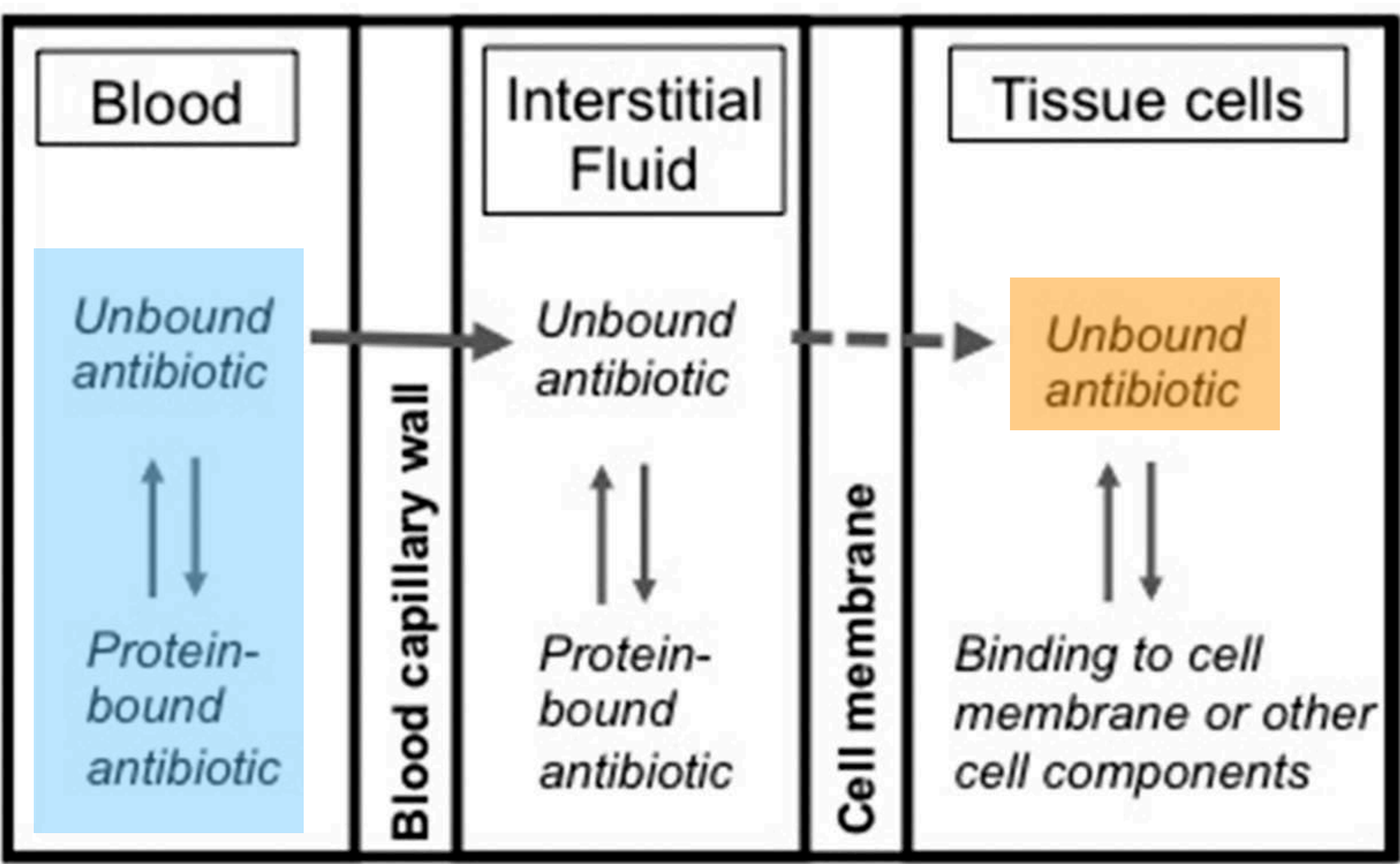


Vazba na plasmatické proteiny



Antibiotic exposure at the site of infection: principles and assessment of tissue penetration

Nynke G. L. Jager^{a,b}, Reinier M. van Hest^b, Jeffrey Lipman^{a,c}, Jason A. Roberts^{id a,c,d} and Menino O. Cotta^{a,d}

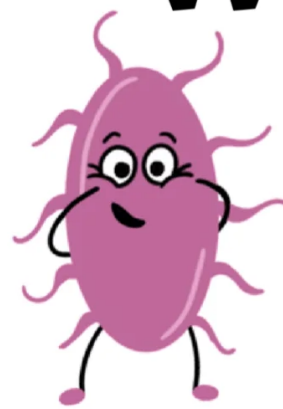


„Standardní dávkování“?

Antibiotics Quick Workbook Guide

Review Topics

Quick workguide to MOA, Lipophilic vs Hydrophilic, Antibiotic Spectrum Chart, and Dose Optimization!



Created by Code PharmD LLC.

SANFORD GUIDE



**Antimicrobial
Therapy**

TAB. 4 Farmakoterapie běžných infekcí u pacientů s chronickým onemocněním ledvin podle The Renal Drug Handbook¹⁴

	Běžná dávka	G4	G5	HD
V-penicilin	500–1 000 mg po 6 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Amoxicilin/kyselina klovulanová – perorální podání*	1,2 g po 8 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Ampicilin*	250–1 000 mg po 6 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Azitromycin [†]	500 mg po 24 h 3 dny	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Klaritromycin [†]	500 mg po 12 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Klindamycin	150–450 mg po 6 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Cefaclor	250 mg po 8 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Cefuroxim	500 mg po 12 h	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Ciprofloxacin [‡]	250–750 mg po 12 h	50–100 % dávky	50 % dávky	Podle typu dialýzy 250 mg po 8–12 h nebo 250–500 mg po 12 h
Levofloxacin [‡]	250–500 mg po 12–24 h	Zahájit dávkou 250–500 mg, následně 125–250 mg po 12–24 h (GFR 20–50 ml/min/1,73 m ²) nebo po 12–48 h (GFR 10–20 ml/min/1,73 m ²)	Zahájit 250–500 mg, následně 125–250 mg po 24–48 h (GFR < 10 ml/min/1,73 m ²)	Zahájit dávkou 250–500 mg, následně 125–250 mg po 24–48 h (GFR < 10 ml/min/1,73 m ²)
Sulfametoxazol/trimetoprim (co-trimoxazol) [§]	800/160 mg po 12 h (močové a respirační infekce)	Redukce na 50 %	Redukce na 50 %, použit jen v případě dostupnosti HD (krystalurie)	800 mg/160 mg 3× týdně
Doxycyklin	200 mg – nasycovací dávka, následně 100 mg denně	Beze změn	Beze změn	Beze změn
Nitrofurantoin	50–100 mg po 6 h	KI	KI	KI
Fosfomycin	3 g jednorázově	Beze změn	KI (per os)	KI (per os)
Flukonazol	50–400 (800) mg denně	50–100 % dávky	50 % dávky	50 % dávky denně, nebo 100 % 3× týdně
Aciklovir	HSV: 200–400 mg 5× denně VZV: 800 mg 5× denně 7 dní	HSV: 200 mg 3–4× denně VZV: 800 mg 2× denně	HSV: 200 mg 2× denně VZV: 400–800 mg 2× denně	HSV: 200 mg 2× denně (po HD) VZV: 400–800 mg 2× denně (po HD)

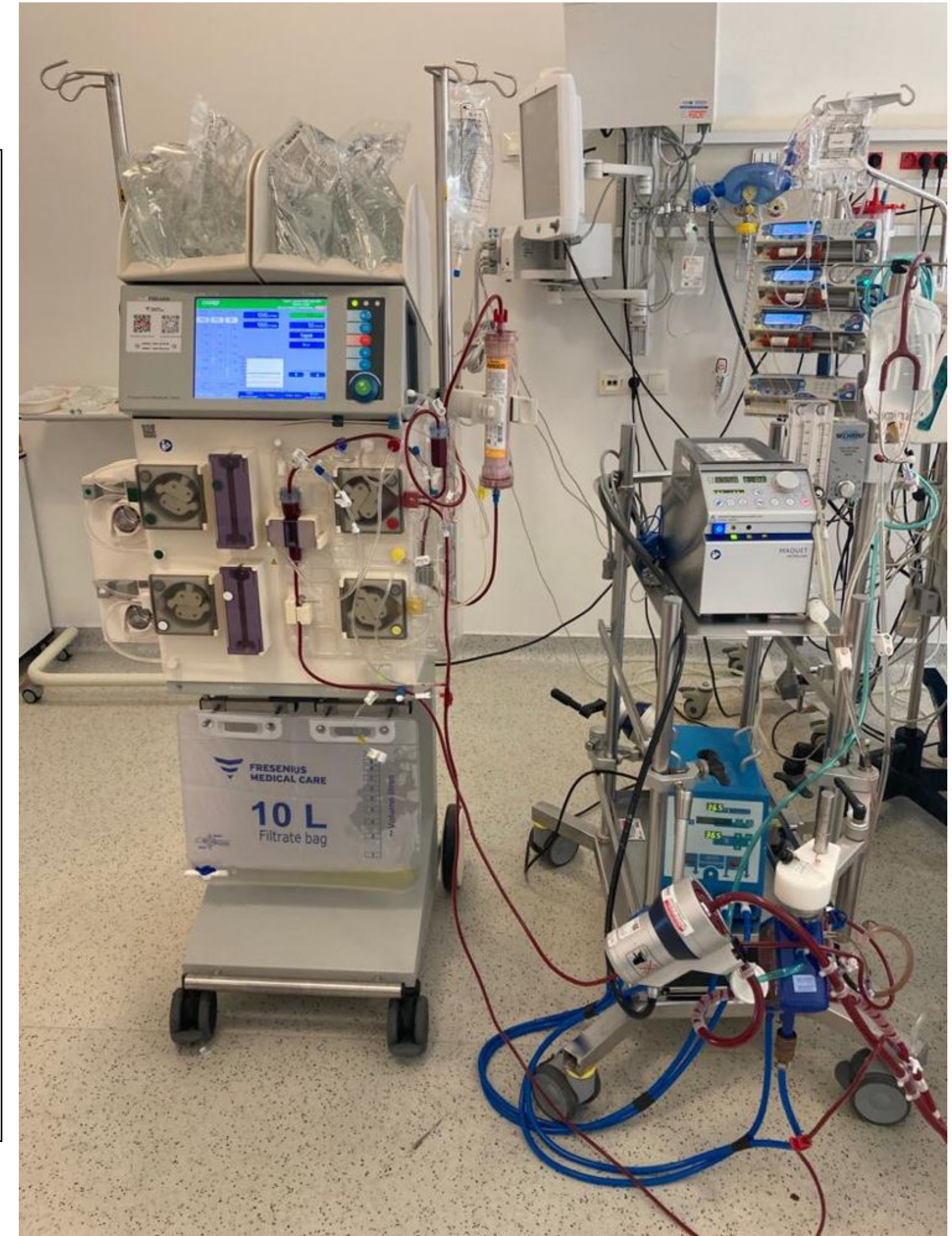
GFR – glomerulární filtrace; HD – hemodialýza; HSV – herpes simplex virus; KI – kontraindikace; VZV – varicella zoster virus.

* Platí pouze pro p.o. podávání, pro i.v. podávání jsou doporučovány úpravy dávek na 1,2 g a 12 h pro CKD G4 a G5.

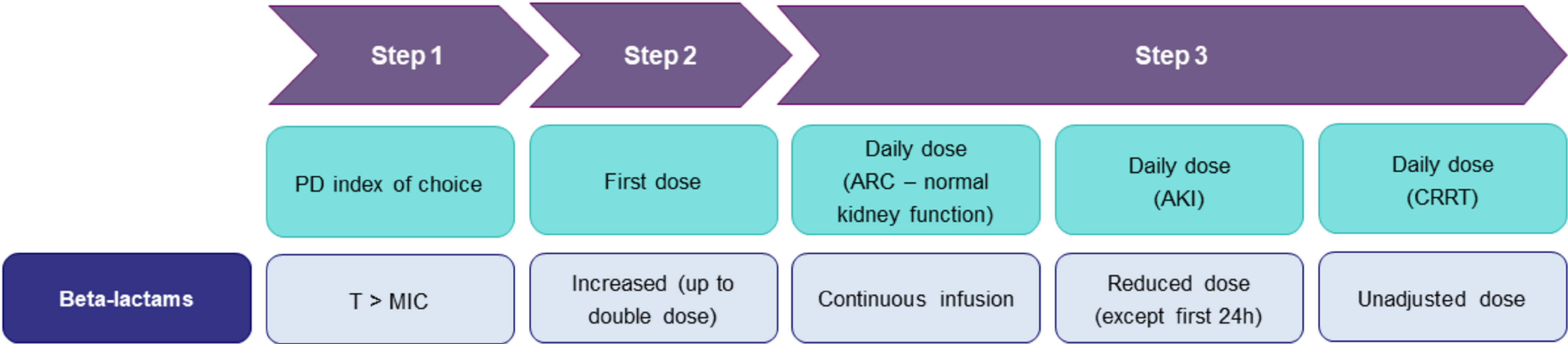
[†] CAVE: Riziko lékových interakcí (cyklosporin, takrolimus).

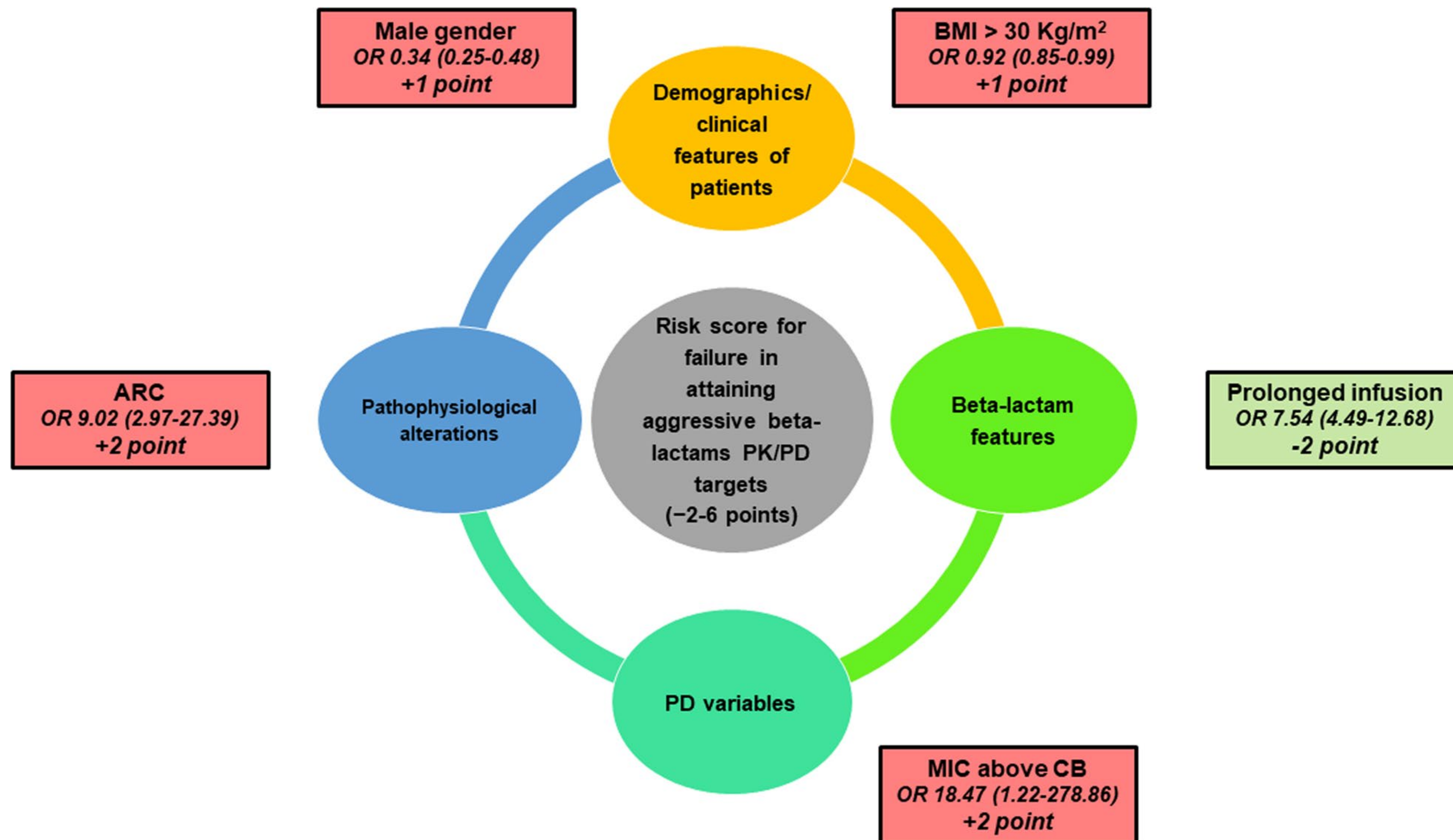
[‡] Podle doporučení EMA by neměla být terapie fluorochinolony zahajována, pokud je dostupná bezpečnější varianta z důvodu potenciálních závažných reverzibilních nežádoucích účinků (poškození slach, neurotoxicita atd.).²⁰

[§] Co-trimoxazol může reverzibilně zvyšovat koncentraci kreatininu o 10–20 %.²¹



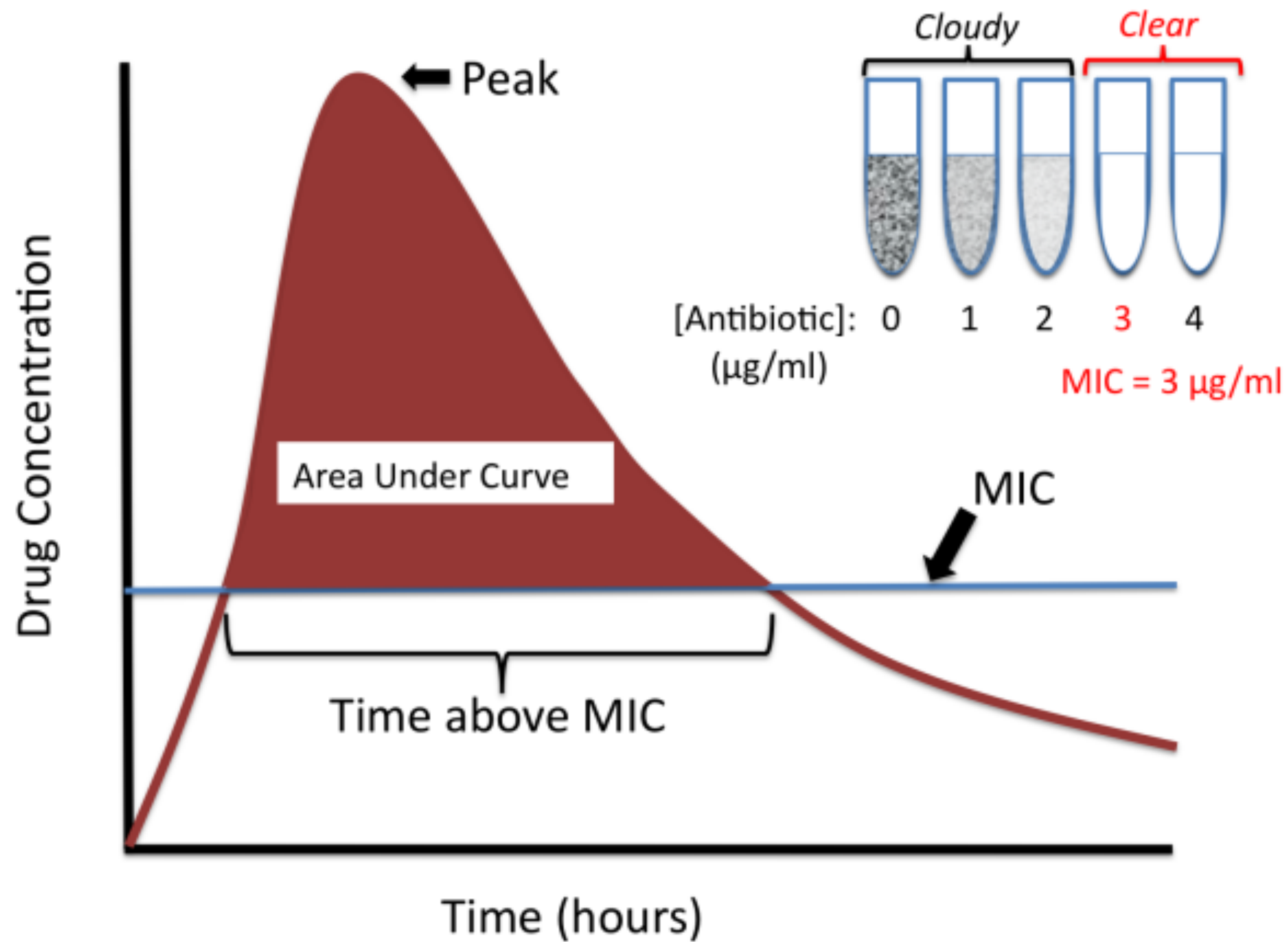
Predictors of MDRB infection	At ICU admission	During the ICU stay
➔ Patient features	Co-morbid illness/immunosuppression/recent hospital and/or ICU stay	Higher severity of acute illness/Invasive interventions
➔ Type of infection	Hospital-acquired > healthcare-associated > community-acquired	ICU-acquired > others
➔ Antimicrobial selection pressure	Prior antibiotics*/antifungals	Antibiotics*/antifungals in the ICU
➔ Colonization status	Previously documented colonization with MDRB	In-ICU acquisition of MDRB
➔ Local epidemiology	Epidemiology of MDRB in community/hospital/areas recently traveled to	Local epidemiology of MDRB in the ICU
➔ Infection prevention measures	Poor hygiene practices in hospital	Poor hygiene practices in the ICU

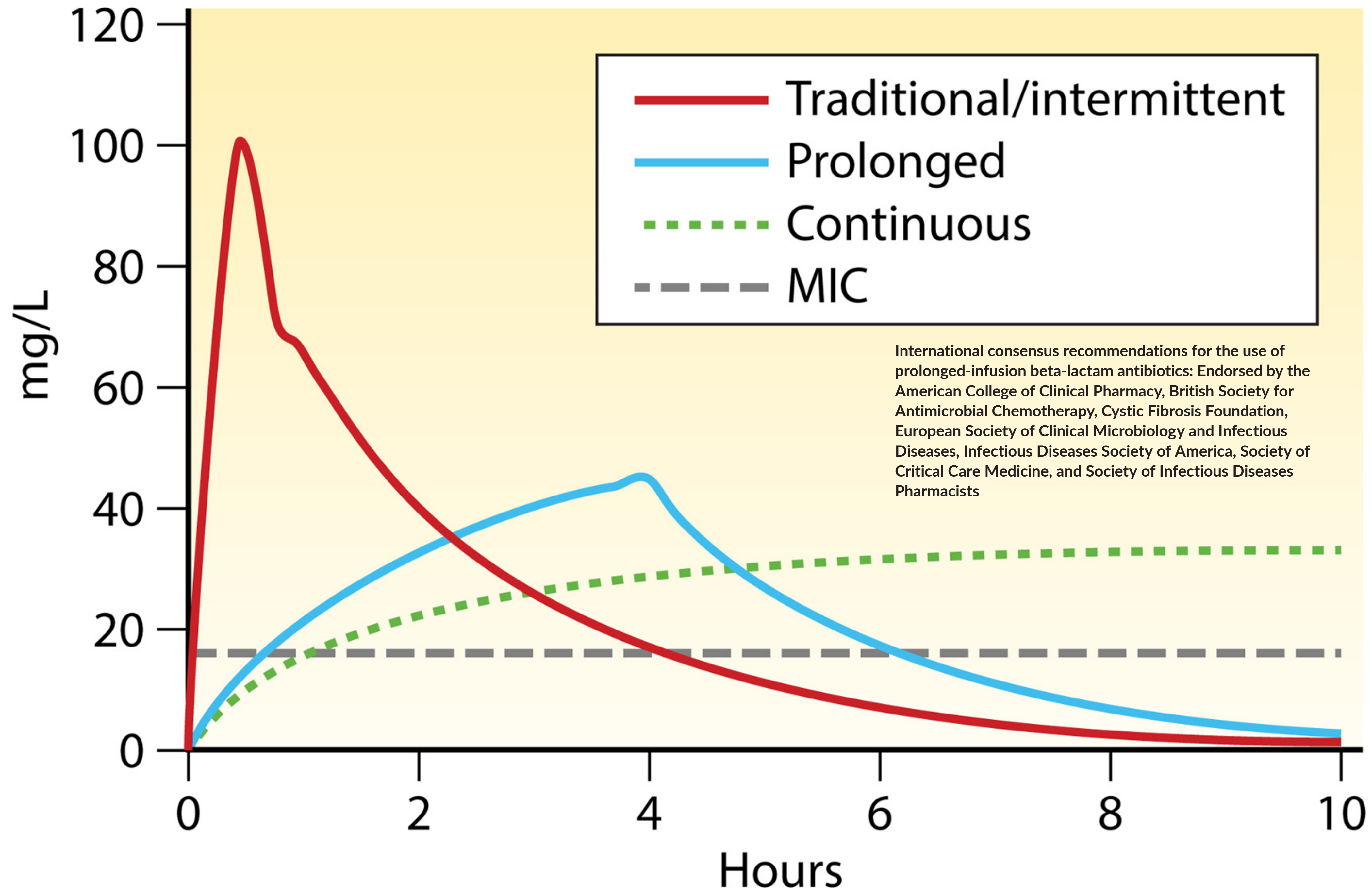




Individualizace,
profilování,
**agresivní PK/
PD režim** -
klinický efekt a
redukce vzniku
rezistentních
kmenů - hlavně
prvních 72h od
zahájení léčby!

- All Tubes with 10^4 bacteria
- Incubated 38°C for 12 hrs





ACCIS study

Low attainment to PK/PD-targets for β -lactams in a multi-center study on the first 72 h of treatment in ICU patients

Anna-Karin Smekal^{1,2}, Mia Furebring³, Erik Eliasson⁴ & Miklos Lipcsey^{1,5}

2022

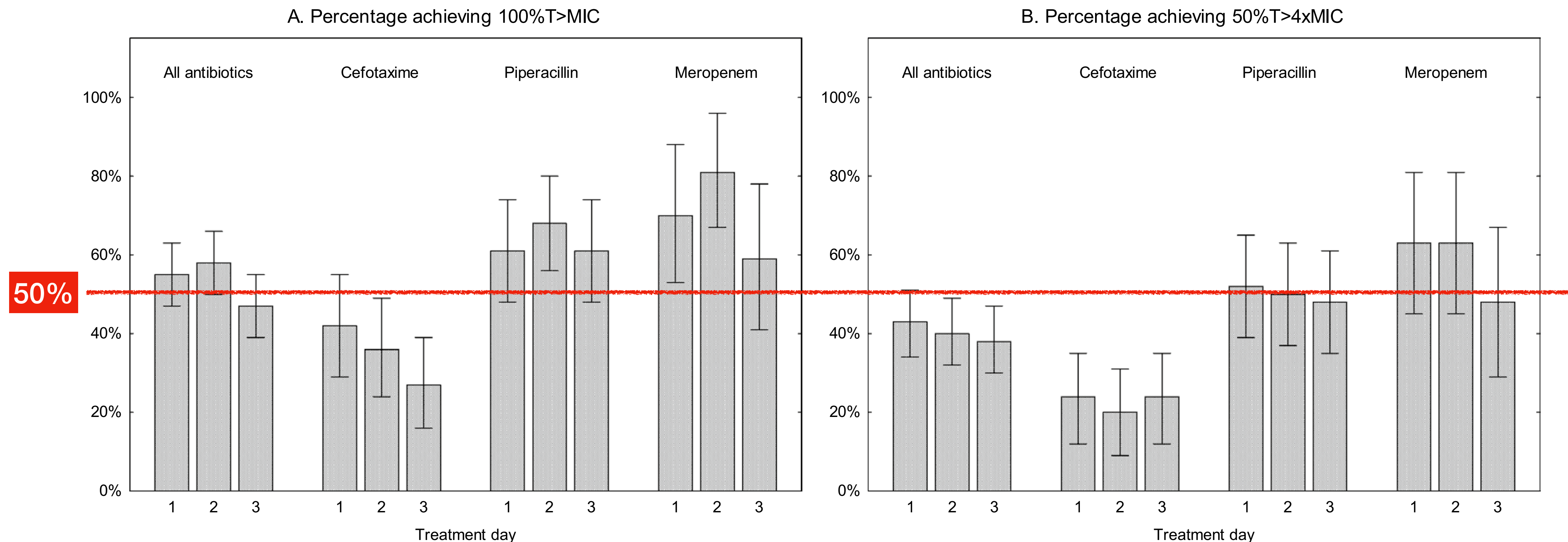


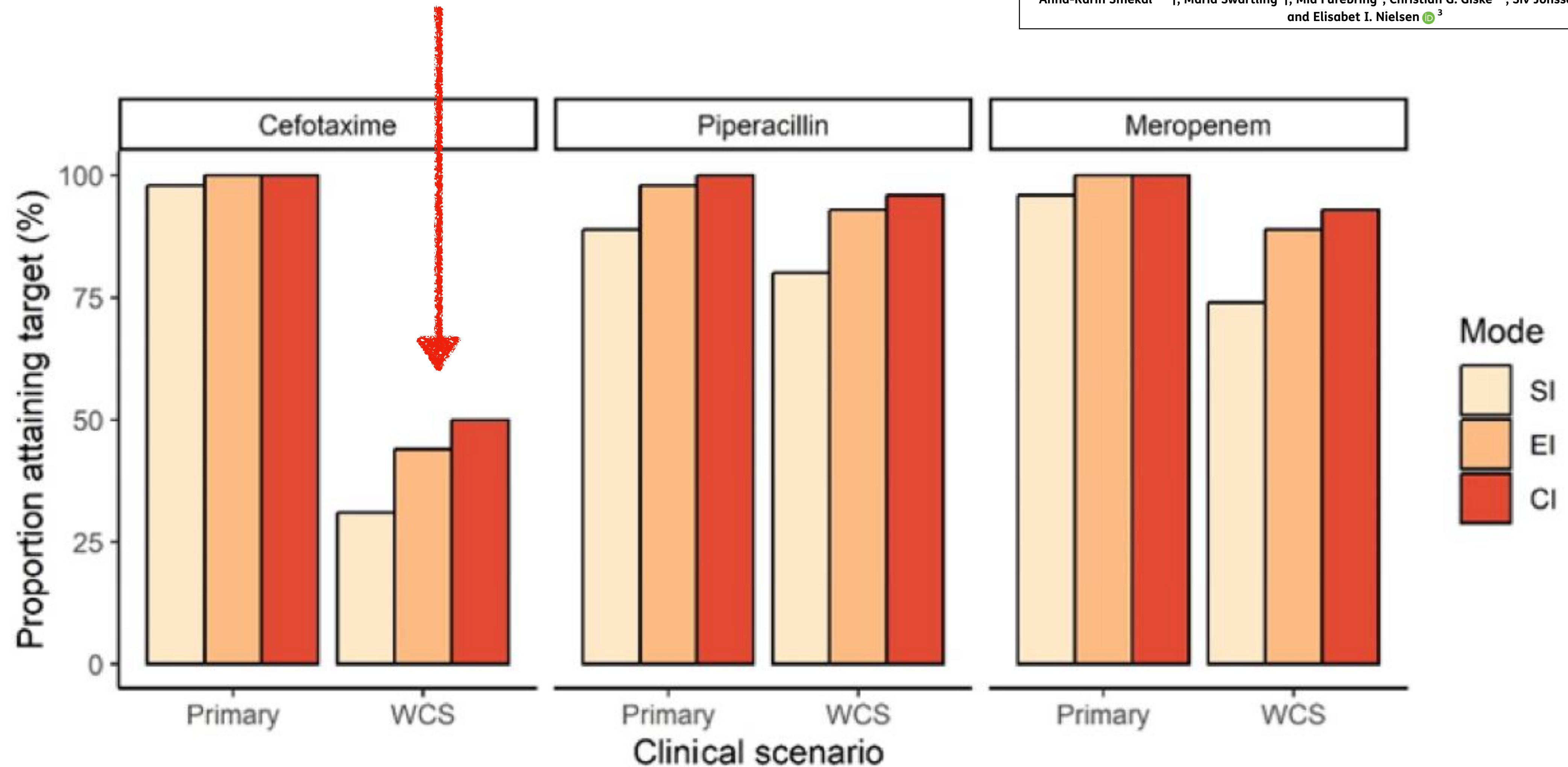
Figure 2. (A) Percentage achieved 100% T > MIC. (B) Percentage achieved 50% T > 4xMIC.

ACCIS - 45 % pacientů nedosáhlo cílové hodnoty 100 % fT > MIC.

Short, extended and continuous infusion of β -lactams: predicted impact on target attainment and risk for toxicity in an ICU patient cohort

Anna-Karin Smekal^{1,2*}†, Maria Swartling³†, Mia Furebring⁴, Christian G. Giske^{2,5}, Siv Jönsson³, Miklos Lipcsey^{1,6} and Elisabet I. Nielsen³ 

2025



TDM již v den 1 může být nástrojem k identifikaci pacientů s rizikem nedostatečné nebo nadměrné léčby.

Riziko toxicity!



20%

Nedostatečná aplikace až 20% ATB pacient reálně nedostane!

Jak odhadnout horší ren.fce na ICU?

Hromadění tekutiny, a to jak na JIP, tak před přijetím na JIP, vede k zředěnému kreatininu, a tím k falešně zvýšené eGFR.

Přijetí na JIP podporuje časnou a rychlou **ztrátu** přibližně **2 % svalové hmoty denně**.

Atrofie z nepoužívání přispívá ke ztrátě svalové hmoty na JIP.

Užívání **glukokortikoidů** a svalových relaxancií na JIP přispívá k úbytku svalové hmoty na JIP.

Hypoxie přispívá k úbytku tuku i svalů.

Úbytek svalové hmoty vede k progresivnímu poklesu sérového kreatininu, který se dále zrychluje u pacientů s multiorgánovou, spíše než jednoorgánovou dysfunkcí.



Jak odhadnout ren.funkce na ICU?

Creatinine clearance uncorrected

24-hours creatinine clearance = mL/minute

$$\frac{\text{Urine creatinine mg/dL (U)} \times \text{Urine volume in mL (V)}}{\text{Serum creatinine mg/dL (S)} \times \text{Collection time (minutes) T}} = \frac{U \times V}{S \times T}$$

Calculation for 24 hours = 24 x 60 = 1440 minutes

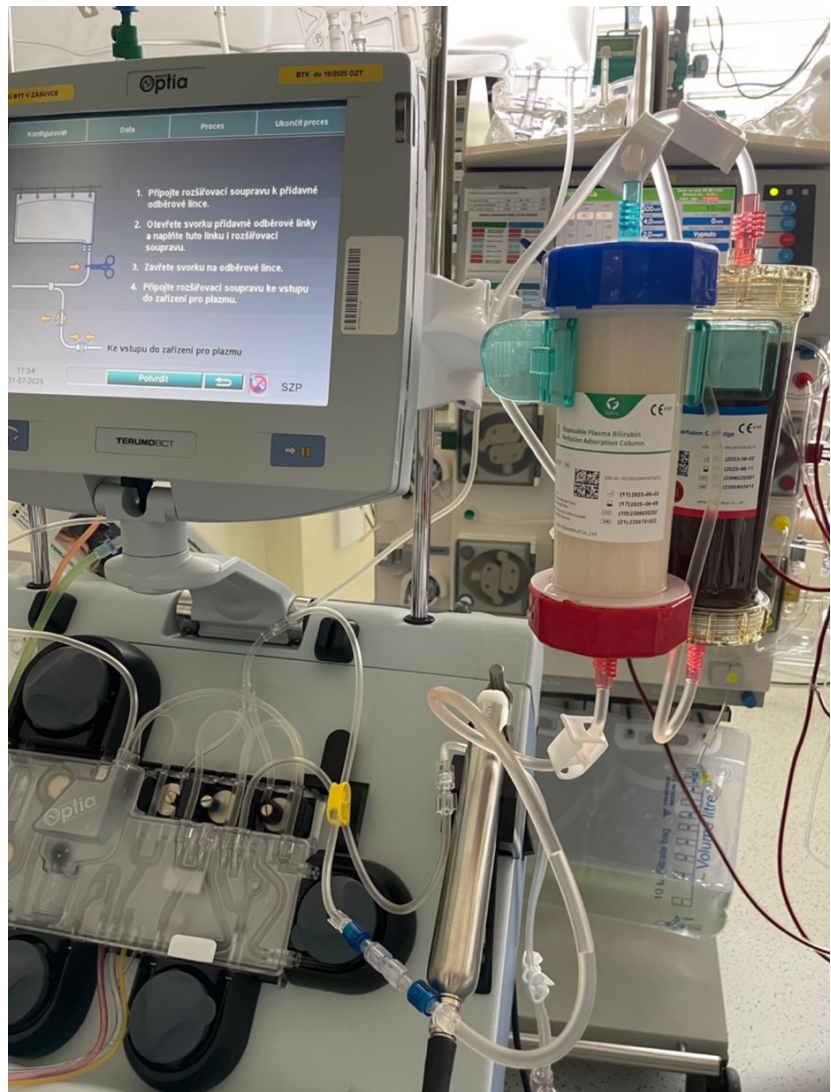
Calculation for 2 hours = 2 x 60 = 120 minutes

labpedia.net

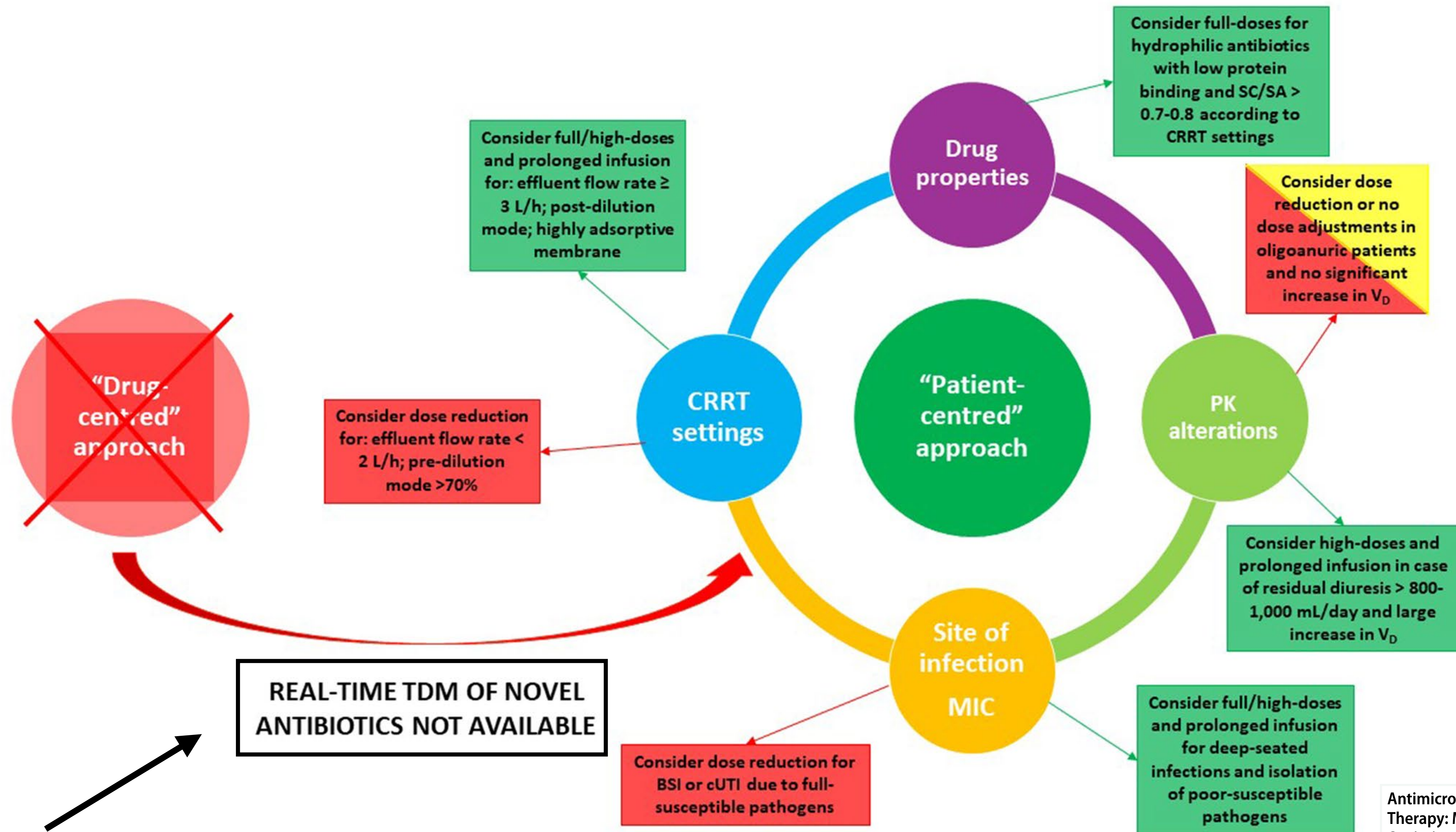


4, 6, 8 hodin

SLED, PIRRT, TPE, HA (DPMAS)



„Nová ATB“ a RRT



Antimicrobial Dose Reduction in Continuous Renal Replacement Therapy: Myth or Real Need? A Practical Approach for Guiding Dose Optimization of Novel Antibiotics

ECMO

PK/PD cíl	Efekt ECMO	Riziko	Doporučení
60–70 % $fT > MIC$ (cefalosporiny) 50 % (peniciliny) 40 % (karbapenemy)	ECMO samo o sobě výrazně nemění dosažení cíle, ale zvyšuje variabilitu PK (větší V_d, nižší CL).	Až 1/3 pacientů nedosáhne cílových hladin !!! Vyšší riziko selhání léčby u patogenů s vyšší MIC.	Používat doporučené strategie jako u kriticky nemocných bez ECMO. Zvážit vyšší dávky/ prodloužené infuze u <i>Pseudomonas</i>, <i>Acinetobacter</i>. Pravidelné hodnocení dávkování pomocí TDM.

Table 3 Characteristics of 100 ICU patients receiving intravenous (IV) cefepime

	Cefepime neurotoxicity n = 15	Rest of cohort n = 85	P value
Age, years, mean	69	66	0.16
Male gender, n (%)	11 (73)	50 (59)	0.39
Acute kidney injury, n (%)	13 (87)	64 (75)	0.51
Chronic kidney disease, n (%)	10 (67)	30 (35)	0.042
Hemodialysis, n (%)	4 (27)	28 (33)	0.77
Peak creatinine, median (IQR)	2.8 (1.7-3.1)*	2.3 (1.5-3)	0.36
Nadir eGFR, median (IQR)	22.5 (20.8-34.3)	27.5 (18-45)	0.53
Mean daily cefepime dose, g, median (IQR)	2.5 (1.7-4)*	2.5 (2-3.5)	0.66
Cefepime duration, days, median (IQR)	5 (4.8-7.3)*	7 (4-10)	0.26
Appropriate dose reduction for renal function, n (%)	4 (29)*	64 (75)	0.001

*Data available for 14 of the 15 cases of cefepime neurotoxicity. IQR, interquartile range; g, grams.

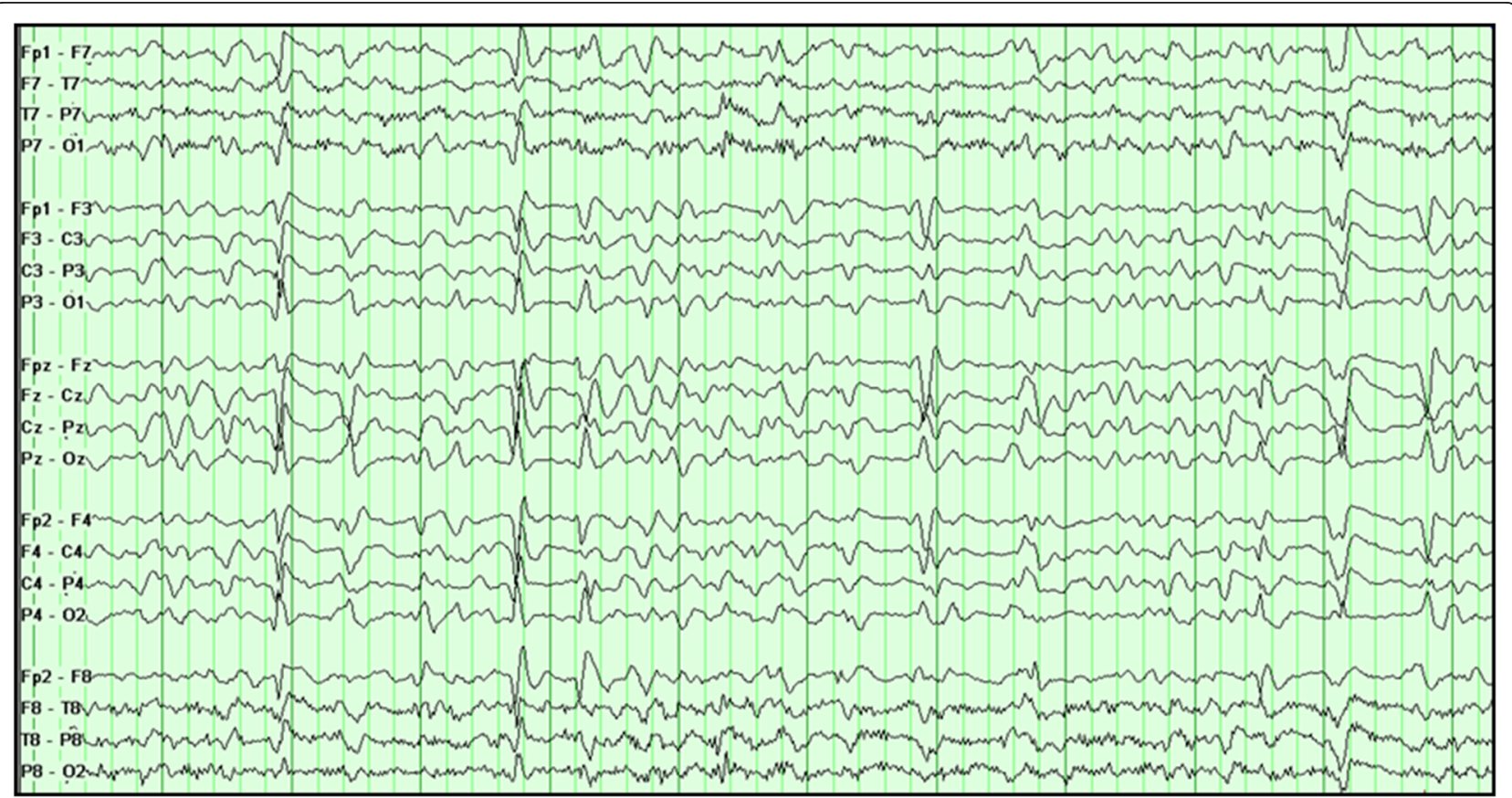


Figure 1 EEG findings in cefepime neurotoxicity. Electroencephalogram (longitudinal bipolar montage) of a patient receiving intravenous (IV) cefepime shows diffuse slowing of the background, atypical triphasic waves, and multifocal sharp waves.

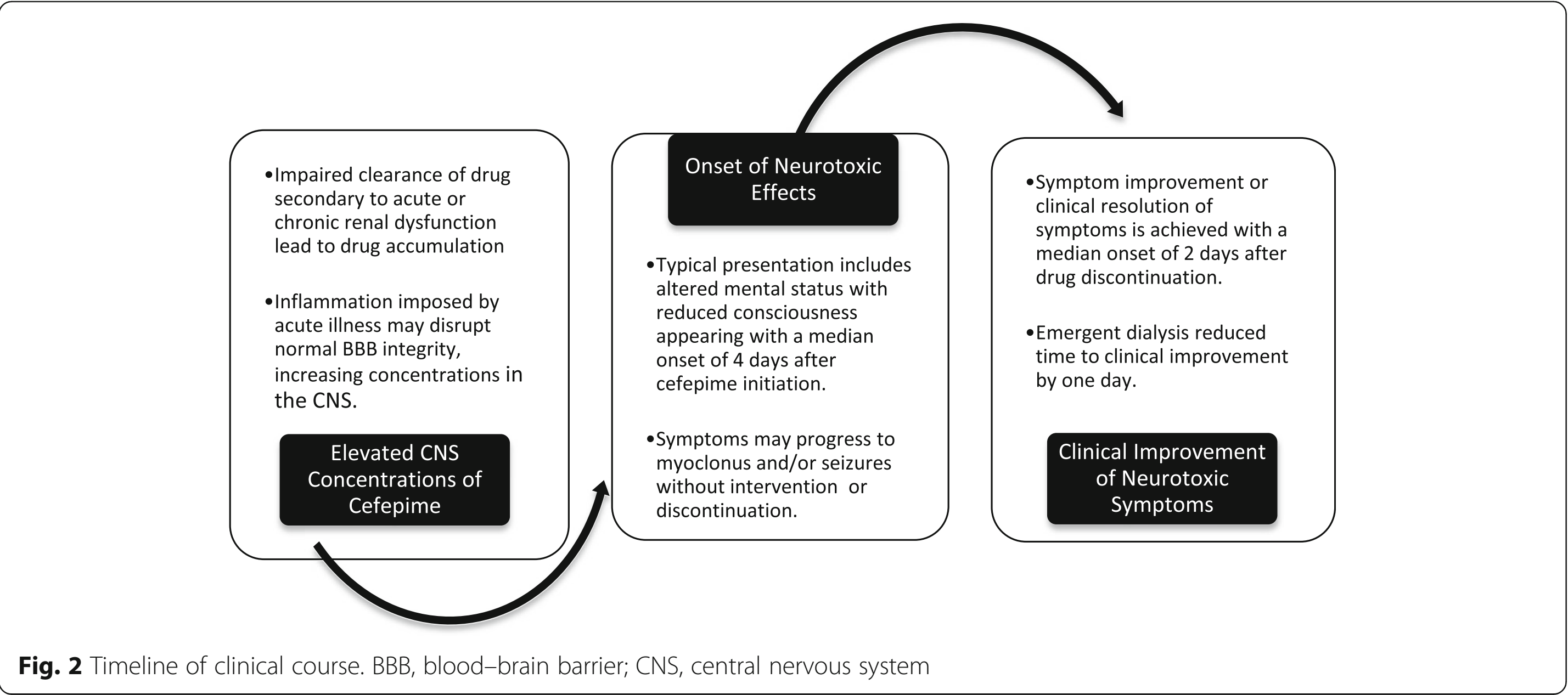
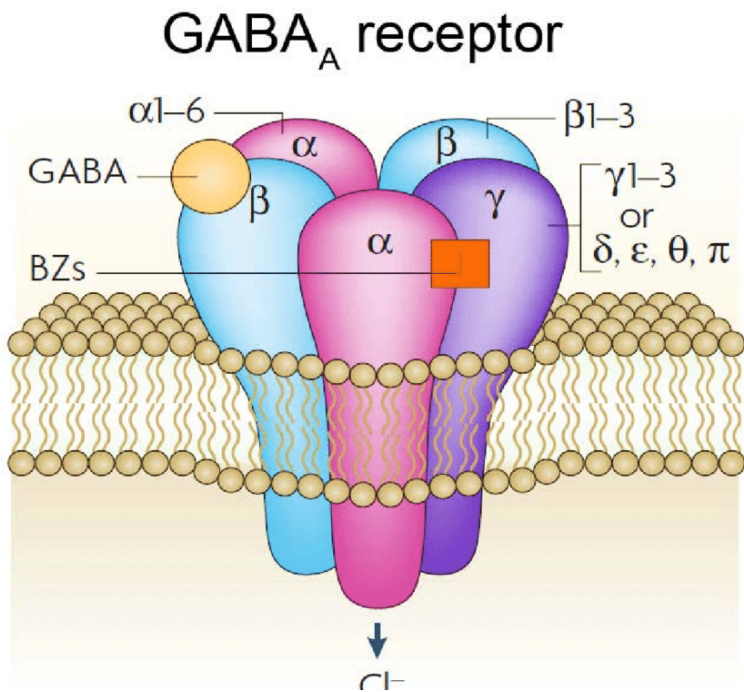


Fig. 2 Timeline of clinical course. BBB, blood–brain barrier; CNS, central nervous system

Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review

Lauren E. Payne^{1*}, David J. Gagnon², Richard R. Riker³, David B. Seder³, Elizabeth K. Glisic², Jane G. Morris⁴ and Gilles L. Fraser⁵



TDM v kritických stavech ???

Proč je důležité monitorovat hladinu betalaktamů z pohledu intenzivisty?



THINK OUTSIDE THE BOX

Závěr:

Velká farmakokinetická variabilita u kriticky nemocných

U pacientů v intenzivní péči dochází často k výrazným změnám objemu distribuce, perfuze tkání, kapacity ledvin (ARC, AKI/CKD), změnám proteinové vazby – to vše způsobuje, že standardní dávkování nemusí vést k očekávaným koncentracím.

2023–2025: incidence ARC v ICU může být až 25–65 % a že vede k nedosažení terapeutických koncentrací.

2024–2025: incidenci ~25 % a dynamický nástup ARC v prvním týdnu.

Cílový farmakodynamický parametr β -laktamů: čas nad MIC (f T > MIC)

β -laktamy patří mezi antibiotika, u kterých je klíčové, jak dlouho volná (ne vázaná) koncentrace překročí minimální inhibiční koncentraci (MIC) bakterie. Optimalizace tohoto parametru je důležitá pro dosažení účinku.

Bez monitoringu tedy nemáte jistotu, že daný pacient dosáhne požadovaného cíle (např. 100 % času nad MIC, nebo dokonce 100 % času nad 4× MIC) během intervalu podávání.

Pokud MIC neznáte — —> orientuj se EUCAST breakpointem !!!

2024: agresivnější cíle vedou k lepším klinickým výsledkům.

Antibiotics, 2025: dřívější TDM a eskalace dávky na jeho základě predikovaly vyšší klinické vyléčení a nižší 30denní mortalitu.

Doporučení: cílit TDM do 24–48 h od zahájení léčby.

Riziko podexpoze (nedostatečná koncentrace) → selhání terapie, rezistence

Pokud antibiotikum nedosáhne dostatečné koncentrace

— —> **REZISTENCE + riziko relapsu infekce !!!**

Závěr 2:

Riziko toxických účinků při nadměrné expozici

Předávkování - vedlejší účinky — zejména **neurotoxita** (např. u cefepimu), podle konkrétního β -laktamu.

TDM umožňuje „nastřelit“ mezi rizikem poddávkování a rizikem toxického efektu.

Vztah trough > 20 mg/L a klinické neurotoxicity je opakovaně popsán (2024–2025); riziko roste při renální dysfunkci. Prakticky: u rizikových dávkuj opatrně, zvaž TDM zejména při zhoršení GFR.

Možnost včasné korekce dávky

Pokud máte měřenou hladinu, lze antibiotikum v průběhu terapie upravit — navýšit dávku, změnit frekvenci podání, prodloužit infuzi, či snížit dávku, když je koncentrace příliš vysoká.

Včasná úprava (časné TDM) je spojena s vyšší pravděpodobností klinického vyléčení.

Praktický rámec (TDM)



Kdy nabrat vzorek: do 24–48 h od zahájení → po každé úpravě dávky / změně renálních funkcí / startu RRT/ECMO.

Jak cílit: minimálně 100 % fT > MIC, u závažných stavů často 100 % fT > 4× MIC (když MIC neznáte, orientujte se EUCAST breakpointem).

Kdo nejvíc profituje: pacienti s ARC, na RRT, s rychle se měnícím stavem (sepsy/šok, popáleniny, edémy, hypoalbuminémie).

Jak měřit: intermitentní/prodloužené infuze → trough; kontinuální infuze → random ve steady-state.

Bezpečnostní hranice (příklad): u cefepimu zvažte re-dávkování, pokud trough směřuje nad ~20 mg/L, zvlášť při eGFR↓.



...děkuji za pozornost

petr.piza@ikem.cz