

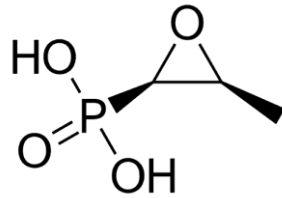
Možnosti antibiotické léčby v éře multirezistence

Jitka Rychlíčková

Možnosti léčby

- Kolistin
- Fosfomycin
- Cefiderokol
- Ceftazidim-avibaktam
- Imipenem-cilastatin-relebaktam
- Meropenem-vaborbaktam
- Aztreonam-avibaktam
- Ceftolozan-tazobaktam
- Prodloužené a kontinuální infuze, především u β -laktamových ATB
- Nasycovací dávka
- TDM
- Kombinace

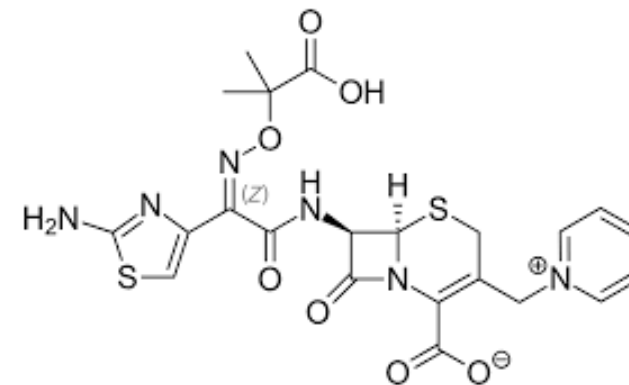
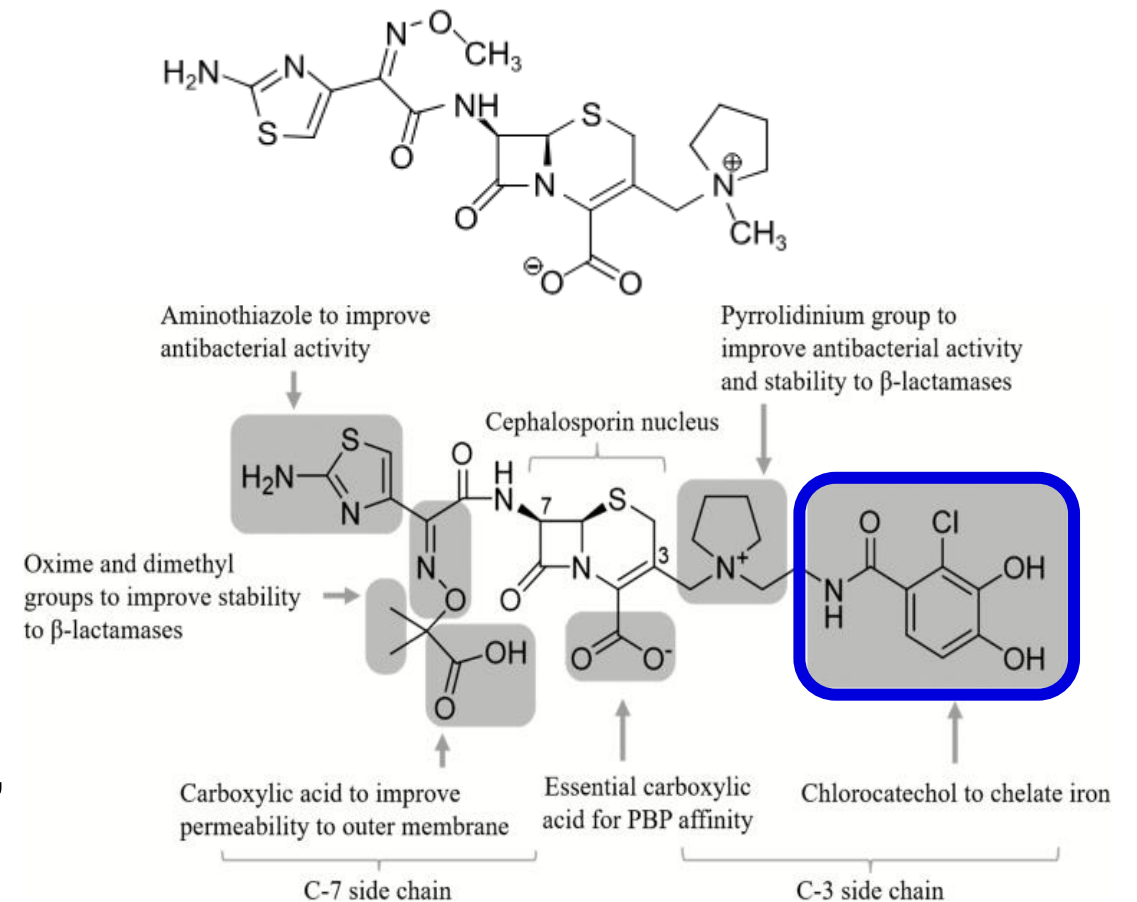
Fosfomycin



- Miniaturní molekula – MW 138 Da
- Strukturální analog fosfoenolpyruvátu – blokáda syntézy peptidoglykanu
- G⁺ včetně MRSA, řada G[–] (ESCO, KL spp., Enterobacter spp.) včetně ESBL, CRE
- p.o. fosfomycin-trometamol (F = 50 %), i.v. **fosfomycin disodný**
- Vysoký obsah sodíku – 320 mg Na/1 g fosfomycinu (při 16–24 g den 5,1–7,6 g Na)
 - ředění do G5%, ač stabilita i ve FR
 - hyperNa, hypoK
- Téměř výhradní exkrece glomerulární filtrací
 - bez redukce 1. dávky; dále dle CLCr: 31–40 ml/min 30% redukce, 21–30 ml/min 40%, 11–20 ml/min 60%, ≤10 ml/min 80% redukce

Cefiderokol

- Baktericidní cefalosporin, siderofor
 - Cefepim-like, ceftazidim-like
 - Specifický transport (poriny, effluxní pumpy)
 - Stabilita vůči KPC, AmpC, ESBL+, OXA, NDM, VIM, IMP
 - Nízký AmpC induktor
- Terapeutický nástroj – **ESKAPE** (CRKP, CRAB, CRPA, CRE-OXa48, CRE-EMBL), STMA
 - UTI, HAP, BSI
 - Registrován 2019 FDA (UTI, VAP/HAP), 2020 EMA (DTI-GNB)



Cefiderokol – outcome léčby

Autor	Design	Počet účastníků	Nejčastější patogen	Předchozí ATB	Předchozí ATB	Délka (medián) kombinace	Eradikace	Clinical cure	All-cause mortality	Rekurence	AE, AMR
Falcone et al. (2022)	observační, retrospektivní, kohortová, monocentrická	47	CRAB			8 dní 68,1 %	82,6 %		34 % (D30)	17,4 %	AE 2,1 %
Giannella et al. (2023)	observační, retrospektivní, kohortová	147	ACBA	85 % 1 – 23,8 % 2 – 32,7 % ≥3 – 28,5 %	COL, MER, TIG, TAZ, AMS	10 dní 66,7 %		53,1 % (D14)	35,4 % (D14) 55,1 % (D28)	10,2 % (≈D10)	AE 4,8 %
Karulli et al. (2023)	observační, retrospektivní, monocentrická	28	ACBA	92,8 %	MER, TAZ, COL, ZAV, TIG, AMI	10 dní 21,5 %	77,8 % (pouze 18)	64,3 % (D7) 50 % (D14)	39,3 % (dx)	NA	AE 3,5 % (CDI)
Piccica et al. (2023)	retrospektivní, multicentrická, kohortová	189	ACBA			11 dní 52,8 %	48,9 %		36,6 % (D30)	6 % (≈D11)	
Clancy et al. (2024)	retrospektivní, multicentrická (PROVE)	244	PSAE	47,1 %	Karbapenemy, PNC+BLI, ZAVI	12 dní 70,1 %		64,8 % (EOT)	9,4 % (D14) 18,4 % (D30)	9,4 %	AE 2 %
Soueges et al. (2025)	retrospektivní, multicentrická	114 (IS)	PSAE			10 dní 50,9 %		53,3 % (D28)	37,7 % (D28) 52,2 % (D90)	17,5 % (D28) 9,8 % (D90)	AMR 24,2 %
Torre-Cisneros et al. (2025)	observační, retrospektivní, multicentrická (PERSEUS)	261	PSAE (ACBA ex)	81,2 % 1 – 25,5 % 2 – 29,2 % ≥3 – 45,3 %	COL, ZAVI, MER	10 dní 34,9 %		80,5 % (EOT)	21,5 % (D28)		AE 2,2 %
Augello et al. (2026)	observační, retrospektivní, multicentrická (CEFI-BAC)	239	ACBA	87,9 % 1 – 33,1 % 2 – 31,8 % ≥3 – 23,1 %		10 dní 56,1 %			29,3 % (D30)		AE 2,1 %

- Srovnatelnost s registračními studiemi
- Účinnost linie dle léčby/ rezistence k ní, imunokompetence, místa infekce, patogena
- Vysoká míra bezpečnosti (vs. alternativní léčiva)
- Vysoká míra předléčenosti (vs. empirická terapie)
- Kombinace vs. monoterapie

Cefiderokol

- ARC: SmPC dle CG 2 g á 6 hod/3 hod
- CRRT:
 - PK model dle QE, z registračních studií (9 pacientů) (Wenzler et al, 2021)
 - Effluent flow ≤ 2 L/h 1,5 g IV á 12 hodin/3 hodiny
 - Effluent flow 2,1–3 L/h 2,0 g IV á 12 hodin/3 hodiny
 - Effluent flow 3,1–4 L/h 1,5 g IV á 8 hodin / 3 hodiny
 - Effluent flow > 4 L/h 2,0 g IV á 8 hodin / 3 hodiny

Clinical Trial > Antimicrob Agents Chemother. 2018 Jan 25;62(2):e01391-17.

doi: 10.1128/AAC.01391-17. Print 2018 Feb.

Population Pharmacokinetic Analysis of Cefiderocol, a Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Healthy Subjects, Subjects with Various Degrees of Renal Function, and Patients with Complicated Urinary Tract Infection or Acute Uncomplicated Pyelonephritis

Nao Kawaguchi ¹, Takayuki Katsube ², Roger Echols ³, Toshihiro Wajima ¹

Cefiderokol – RRT

Autor	Design	Počet účastníků	ECMO	RRT	Patogen	Dávka/den	PK/PD	Délka	Eradikace	Clinical cure	Outcome
König et al. (2021)	prospektivní, monocentrická, farmakokinetická	5	0	CRRT	MDR PSAE	2 g	100 % fT> 4 mg/L	7 dní	ano	ano	překlad
			0	CRRT	MDR PSAE	3 g /2 g		14 dní	ano	ne	zemřela
			1		MDR ACBA	6 g		9 dní	ano	ne	zemřel
			0	CRRT	VIM PSAE	6 g /3 g		6 dní	NA (R)	NA	zemřel
			1	CRRT	CRE ACBA	6 g		6 dní	NA	NA	zemřel
Gatti et al. (2021)	retrospektivní	13	4 (1→)	CVVHDF (←1)	XDR ACBA	6 g (11) 4,5 g (2)	fC _{MIN} /MIC 3 / 5 / 5 /0	medián 10 dní	46 %	NA	31% mortalita
Kobic et al. (2021)	case report	1		CVVHDF (anurie)	MDR PSAE	6 g	100 % fT> 55/31 mg/L	14 dní	ano	ano	NA
Fratoni et al. (2021)	case report	1	0	CVVHDF (anurie)	STMA, ESBL ESCO	4 g	100 % fT> 16 mg/L	14 dní	ano	ano	zemřel
Pinna et al. (2022)	case series	3	0	CVVH (res diu ID 1, ID 2)	DTR ACBA	6 g	100 % fT> 24/6/15 mg/L	NA	ano	ano	zemřel
						6 g			ano	ano	zotavení
						6 g			ano	ano	překlad
Kobic et al. (2022)	case report	1	0	CVVHDF (anurie)	XDR ACBA	4 g → 6 g	100 % fT> 16 mg/L	8 dní	ano	ano	CC
Prinz et al. (2023)	observační	6	0	CRRT	OXA-48, NMD KLPN	6 g → 6 g cont.	100 % fT> 8 mg/L	NA	NA	NA	33 % mortalita
Möhlmann et al. (2023)	case report	1	0	CVVH (anurie)	MDR PSAE	6 g → 4 g cont.	100 % fT> 13/19 mg/L	7 dní (kvůli dostupnosti)	NA	NA	zemřela
Gatti et al. (2023)	case series	5	0	CVVHDF (res diu 4/5)	CR ACBA	LD 2 g, MD 6 g cont.	medián fC _{ss} 26,5 mg/L (100 % fT)	medián 11 dní	3× ano 2× ne	NA	NA
Marín-Cerezueta et al. (2024)	observační, prospektivní	10	4 (1→)	1 (←1 CRRT)	MDR	6 g	100 % fT> 4 ×MIC	10 dní	NA	NA	NA
Fouad et al (2024)	multicentrická, otevřená, farmakokinetická	14	0	CVVHDF	NA	3–8 g (36 % 8 g)	100 % fT> 8 mg/L	NA	NA	NA	NA
Schmidt et al (2026)	case reports	2	0	PIKRT PIKRT	MDR CR PSAE	6 g 3 g	↓ <4 ×MIC ↓ <1 ×MIC	NA	NA	NA	zemřel zemřel

Cefiderokol – ECMO

Autor	Design	Počet účastníků	ECMO	RRT	Patogen	Dávka/den	PK/PD	Délka	Eradikace	Clinical cure	Outcome
König et al. (2021)	prospektivní, monocentrická, farmakokinetická	5	0	1	MDR PSAE	2 g	100 % $fT > 4$ mg/L	7 dní	ano	ano	překlad
			0	1	MDR PSAE	3 g / 2 g		14 dní	ano	ne	zemřela
			1	1	MDR ACBA	6 g		9 dní	ano	ne	zemřel
			0	1	VIM PSAE	6 g / 3 g		6 dní	NA (R)	NA	zemřel
			1	1	CRE ACBA	6 g		6 dní	NA	NA	zemřel
Gatti et al. (2021)	retrospektivní	13	4 (1→)	2 (←1)	XDR ACBA	2 g á 8 h (11) 1,5 g á 8 h (2)	fC_{MIN}/MIC 3 / 5 / 5	medián 10 dní	46 %		31% mortalita
Riera et al. (2023)	case report	1	1	0	PSAE	2 g á 8 h	100 % $fT > 4 \times MIC$	14 dní	NA	NA	překlad, propuštěn
Marín-Cerezueta et al. (2024)	observační, prospektivní	10	4 (1→)	1 (←1)	MDR	2 g á 8 h	100 % $fT > 4 \times MIC$	10 dní	NA	NA	NA

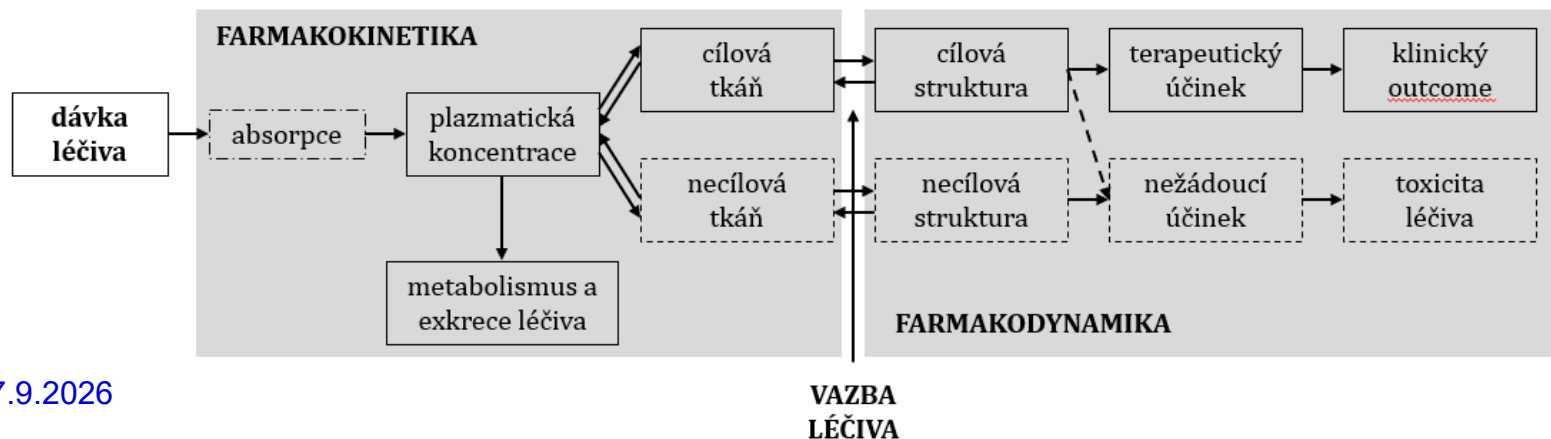
- typicky 2 g á 8 hod., resp. 1,5 g á 8 hod.
- předpoklady adsorpce: adsorpce: $\log P$ -2,2, PB 40–60 %, V_D 13–26 l
- ex vivo data nepotvrzují významné změny koncentrací (Berry AV et al., 2023, Booke H et al., 2024)
- klinická data bez rozdílu ECMO vs. non-ECMO (standardní dávkování)

Prodloužené a kontinuální infuze

- PK/PD parametry:
 - $c_{\text{MAX}}/\text{MIC}$ ($fc_{\text{MAX}}/\text{MIC}$)
 - AUC/MIC ($f\text{AUC}/\text{MIC}$)
 - $T_{>\text{MIC}}$ ($fT_{>\text{MIC}}$)
- Nasycovací dávka
- Stabilita, kompatibilita

TDM antibiotik v intenzivní medicíně

- Optimalizace, individualizace léčby (koncentrace léčiva, vztah k odpovědi, toxicitě)
- PK/PD parametry:
 - zdroj, reprezentativnost pro cílovou populaci vs. validace
 - steady-state, variabilita a zkreslení PK i PD
 - dostupnost, vhodnost populačního PK modelu (ev. PK sampling, korelace)
- Hodnocení:
 - PTA
 - Mikrobiologická eradikace, klinický outcome, pokles mortality, prevalence nežádoucích účinků
 - Rezistence, délka hospitalizace, orgánová dysfunkce



TDM antibiotik v intenzivní medicíně

Potvrzený benefit

- Vankomycin
- Aminoglykosidy

Potenciální benefit

- β -laktamová antibiotika (meropenem, piperacilin-tazobaktam, ceftazidim)
- linezolid

Randomized Controlled Trial > J Antimicrob Chemother. 2015 Aug;70(8):2369-75.
doi: 10.1093/jac/dkv123. Epub 2015 May 7.

Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial

Fekade Bruck Sime¹, Michael S Roberts², Ing Soo Tiong³, Julia H Gardner⁴, Sheila Lehman⁴, Sandra L Peake⁵, Uwe Hahn⁴, Morgyn S Warner⁶, Jason A Roberts⁷

Randomized Controlled Trial > Intensive Care Med. 2014 Mar;40(3):380-7.
doi: 10.1007/s00134-013-3187-2. Epub 2013 Dec 20.

Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial

Jan J De Waele¹, S Carrette, M Carlier, V Stove, J Boelens, G Claeys, I Leroux-Roels, E Hoste, P Depuydt, J Decruyenaere, A G Verstraete

Randomized Controlled Trial > Intensive Care Med. 2022 Mar;48(3):311-321.
doi: 10.1007/s00134-021-06609-6. Epub 2022 Feb 1.

Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial

Stefan Hagel^{1,2}, Friedhelm Bach³, Thorsten Brenner^{4,5}, Hendrik Bracht⁶, Alexander Brinkmann⁷, Thorsten Annecke^{8,9}, Andreas Hohn^{8,10}, Markus Weigand⁵, Guido Michels¹¹, Stefan Kluge¹², Axel Nierhaus¹², Dominik Jarczak¹², Christina König¹², Dirk Weismann¹³, Otto Frey¹⁴, Dominic Witzke³, Carsten Müller¹⁵, Michael Bauer¹⁶, Michael Kiehnopf¹⁷, Sophie Neugebauer^{18,17}, Thomas Lehmann¹⁹, Jason A Roberts^{20,21,22}, Mathias W Pletz^{23,18}; TARGET Trial Investigators

Antibiotická léčba v éře multirezistence

- Zpřesnění profilu nových i staronových antibiotik
- Způsoby podání, dávkování
- Antibiotic stewardship
- Validace PK/PD, TDM via klinický outcome

Děkuji za pozornost