

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Doktorský studijní program
Vnitřní nemoci

Monitorování hladin betalaktamových antibiotik u febrilních neutropenií a sepsí

Beta – lactam antibiotics level monitoring in febrile neutropenia patients and patients with sepsis

MUDr. Alžběta Zavřelová

Školitel: prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.

Hradec Králové 24.11.2022

Obhajoba dne:.....

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informace řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové 24.11.2022

Poděkování:

Tímto bych chtěla poděkovat všem, kteří mi pomohli s tímto náročným tématem, které jde napříč obory. Velký dík patří všem mým spolupracovníkům, kteří se podíleli na péči o naše nemocné a prováděli náročné odběry pro účely studie. Děkuji také mikrobiologům za zpracování všech mikrobiologických klinických materiálů a za jejich dobré rady. Obrovskou zásluhu na této práci mají farmakologové z 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, bez kterých by tato práce vůbec nemohla vzniknout. V neposlední řadě bych chtěla poděkovat svému školiteli za vše, zejména za trpělivost a důvěru.

OBSAH

1. Přehled použitých zkratk	7
2. Úvod	9
2.1 Imunokompromitovaný nemocný	9
2.1.1 Neutropenie	10
2.1.2 Febrilní neutropenie	10
3. Přístup k nemocnému s febrilní neutropenií	12
3.1 Léčba febrilní neutropenie	12
3.2 Infekce neutropenických nemocných	13
3.2.1 Pneumonie	13
3.2.2 Katetrová infekce	15
3.2.3 Infekce vedlejších dutin nosních	15
3.2.4 Infekce centrálního nervového systému	16
3.2.5 Enterokolitida	16
3.2.6 Zánět perianální a genitourinární oblasti	16
3.2.7 Kůže a měkké tkáně	17
3.2.8 Sepse	17
3.2.9 Septický šok	18
3.3 Klinické vyšetření	18
3.3.1 Zobrazovací vyšetření a lokalizace zdroje sepse	19
3.3.2 Mikrobiologická diagnostika	19
3.4 Léčba	20
3.4.1 Antibiotika	21
3.4.2 Kontrola zdroje infekce	23
3.4.3 Podpůrná péče	24
4. Problematika rozšíření rezistentních patogenů	28
4.1 Multirezistentní kmen	28
4.2 Extenzivně rezistentní kmen	28
4.3 Panrezistentní kmen	28
4.4 Příklad tříd ATB pro bakterie týkající se této práce (18)	28
4.4.1 Enterobakterie	28

4.4.2 Pseudomonas aeruginosa	29
4.5 Problematika zvyšující se rezistence patogenů	30
4.6 Lokální rezistence patogenů na IV. interní hematologické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové	34
5. Použití ATB u neutropenických a kritických pacientů	36
5.1 Farmakodynamika/farmakokinetika ATB	36
5.1.1 ATB s účinností závislé na čase nad MIC.....	37
5.1.2 ATB s účinností závislé na dosažené koncentraci.....	39
6. Charakteristika ATB týkající se naší práce.....	40
6.1 Meropenem	40
6.2 Piperacillin/tazobactam	40
6.3 Ceftazidim	41
6.4. Mic relevantních ATB k nejčastějším patogenům – breakpointy	41
7. Terapeutické monitorování hladin ATB	43
7.1. Cíle naší práce	43
7.2 Terapeutické monitorování piperacillinu.....	44
7.3 Terapeutické monitorování meropenemu	49
7.4 Terapeutické monitorování ceftazidimu u septických hematoonkologických nemocných a srovnání PK/PD cíle po standardní a vysoké dávce ceftazidimu.....	55
7.4.1 Pacienti a metody	55
7.4.2 Výsledky	59
7.5 Klinický efekt podání vysoké dávky ceftazidimu	70
7.5.1 Metody	70
7.5.2 Výsledky	72
8. Diskuze.....	77
8.1 Diskuze k monitorování piperacillinu.....	77
8.2 Diskuze k monitorování meropenemu	78
8.3 Diskuze k terapeutickému monitorování ceftazidimu u septických hematoonkologických nemocných a srovnání PK/PD cíle po standardní a vysoké dávce ceftazidimu	79
8.4 Diskuze ke klinickému hodnocení podání vysoké dávky ceftazidimu u septických nemocných.....	81
9. Závěr	85
10. Literatura	87

11. Přehled obrazové dokumentace.....	91
---------------------------------------	----

1. PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK

ATB antibiotikum

AUC plocha pod křivkou

BAL bronchoalveolární laváž

CI interval spolehlivosti

CKD EPI formule ke stanovení glomerulární filtrace u chronických ledvinných chorob

CL clearance

CLcr clearance kreatininu

CLL chronická lymfocytární leukémie

Cmax maximální koncentrace

Cmic minimální koncentrace

CNS centrální nervový systém

CT počítačová tomografie

CŽK centrální žilní katetr

DÚ dutina ústní

dV distribuční objem

E. coli *Escherichia coli*

eGFR odhadovaná glomerulární filtrace

ESBL extenzivní beta laktamáza

GFR glomerulární filtrace

GOF vhodnost

HO hematoonkologický

HRCT vysoce rozlišovací počítačová tomografie

IWRES individuálně vážené zbytky

JIP jednotka intenzivní péče

LF léková forma

MDR multirezistentní kmen

MIC minimální inhibiční koncentrace

MRSA stafylokokus aureus rezistentní k meticilinu

NPDE normalizované chyby distribuce predikcí

OFV minimální objektivní hodnota funkce

P. aeruginosa pseudomonas aeruginosa

PCP pneumocystová pneumonie

PCR polymerázová řetězová reakce

PD farmakodynamika

PDR panrezistentní kmen

PK farmakokinetika

PK/PD farmakokinetika/farmakodynamika

PTA pravděpodobnost dosažení cíle

PWRES populačně vážená rezidua

R.S.E. relativní standardní odchylka

RTG rentgen

SOFA sequential organ failure assessment score

SPC souhrn údajů o léčivém přípravku

TDM terapeutické monitorování hladin

UPLC Ultra - Performance likvidní chromatografie – tandemová hmotnostní spektrometrie

UPV umělá plicní ventilace

VDN vedlejší dutiny nosní

VPC vizuální prediktivní kontrola

XDR extenzivně rezistentní kmen

2. ÚVOD

2.1 IMUNOKOMPROMITOVANÝ NEMOCNÝ

Jedná se o pacienta, který nemá schopnost adekvátní imunitní odpovědi na probíhající infekci v důsledku oslabení imunitního systému. Tato infekce pak může probíhat neobvykle vážně, nebo může být infekce způsobena tzv. oportunními patogeny. Tzn. patogeny, které nepůsobí infekce zdravých jedinců.

Toto oslabení může mít velké množství příčin, ať již vrozených nebo získaných. Ze získaných příčin můžeme jmenovat například malnutrici, diabetes, léky určené k léčbě autoimunních chorob. Častou příčinou získaného imunodeficitu je v poslední době rovněž komplexní onkologická léčba, což souvisí s množstvím nových onkologických léků, větší agresivitou léčby a rozšířenými indikacemi včetně rozšíření do starší věkové kategorie. V této práci se budeme věnovat zejména hematoonkologickým nemocným podstupujícím agresivní terapii způsobující nejen buněčný a protilátkový deficit, ale také zástavu krvetvorby s následující neutropenií. Nejčastější typy imunoprese a typické infekce jsou uvedeny v tabulce č. 2.1.

Porucha anatomických bariér	Mukozitida po chemoterapii a radioterapii na oblast jícnu	Bakteriémie z GIT při mukozitidě po chemoterapii a radioterapii (E. coli, enterobakterie, enterokoky)
Defekt fagocytózy	Agranulocytóza po chemoterapii	Riziko infekce při granulocytech pod $0,5 \times 10^9/l$, velmi vysoké riziko pod $0,1 \times 10^9/l$ Délka neutropeni zvyšuje riziko infekcí Do 10 dnů agranulocytózy nejčastěji bakteriální infekty kmeny, kterými je nemocný kolonizován Nad 10 dnů agranulocytózy výrazně stoupá riziko fungálních infekcí, zejména infekcí vláknitými houbami
Defekt v humorální imunitě	Chronická lymfocytární leukémie, lymfom, myelom	Enkapsulované bakterie (pneumokok, meningokok, hemophilus)
Defekt buněčné imunity	Hodgkinův lymfom, imunosuprese v prevenci rejekce transplantátu nebo GVHD (MMF, FK 506, CyA, ATG), kortikoidy, anti TNF inhibitory	Virové infekty – HSV, VZV, CMV Riziko reaktivace toxoplazmózy Pneumocystis jiroveci, Cryptococcus, Mykobakteria Intacelulární bakterie (listerie, salmonella)
Splenektomie	Úraz, terapeutická (malignita, autoimunita)	Enkapsulované bakterie (pneumokok, meningokok, hemophilus) – OPSI syndrom (overwhelming post splenectomy infection) častější u terapeutické splenektomie

Tabulka 2.1. Typy imunosuprese a s nimi spojené typické infekce.

2.1.1 NEUTROPENIE

Jde o stav, kdy je v krvi nižší počet neutrofilních granulocytů, a to pod $1,5 \times 10^9/l$. Závažná respektive velmi závažná neutropenie je přítomna, pokud počet neutrofilních segmentů klesá pod $0,5 \times 10^9/l$ respektive $0,1 \times 10^9/l$. Při závažné či velmi závažné neutropenii je riziko infekčních komplikací značné a dále narůstá s poklesem neutrofilních segmentů. (1)

2.1.2 FEBRILNÍ NEUTROPENIE

Febrilní neutropenie je definována jako orální teplota $38,5^{\circ}C$ nebo $38^{\circ}C$ měřených 2x po sobě po dvou hodinách a zároveň počet neutrofilů pod $0,5 \times 10^9 /l$ nebo jejich očekávaný pokles pod tuto hodnotu. (2) Zároveň jiná definovaná příčina teploty je vylučující při diagnóze febrilní

neutropenie. Pokud má tedy pacient neutropenii a současně pneumonii či jinak určenou sepsi, nemůže mít zároveň febrilní neutropenii.

3. PŘÍSTUP K NEMOCNÉMU S FEBRILNÍ NEUTROPENÍ

Febrilní stav během neutropenie je nutné brát vždy jako potenciálně život ohrožující stav. Pacient musí být nejprve pečlivě vyšetřen se zaměřením na možný zdroj infekce tak, aby potom mohla probíhat jeho správná a účinná léčba. Pokud u nemocného najdeme infekční fokus, léčba se odvíjí dle jeho lokality, infekce v určitých orgánových systémech má svá specifika. Pokud ani pečlivým vyšetřením infekční fokus nenajdeme (klinické vyšetření, kultivace dostupného biologického materiálu včetně hemokultur, nativní skiagram nebo HRCT hrudníku, CT vedlejších dutin nosních, kontrola intravenózního katetru), pak léčba probíhá empiricky. Pokud volíme empirickou strategii, je nutné nejprve zhodnotit rizikovost nemocného, jeho předchozí infekční komplikace, délku očekávané neutropenie, předchozí ATB léčbu či profylaxi a předchozí kolonizaci nemocného multirezistentní flórou. Každé centrum léčící hematologické nemocné pak má své antibiotikum volby, které určuje dle svých zkušeností ve spolupráci s lokální mikrobiologickou laboratoří (s přihlédnutím na ATB citlivost nejčastěji se vyskytujících patogenů).

3.1 LÉČBA FEBRILNÍ NEUTROPENIE

U nízké rizikových nemocných, tzn. většinou u pacientů v léčbě lymfomů či mnohočetného myelomu, u nichž nepředpokládáme hlubokou neutropenii, případně očekáváme kratší trvání můžeme volit pouze ambulantní ATB režim nebo při hospitalizaci event. nižší řadu ATB. Standardně se používá kombinace amoxicillin/clavulanat v kombinaci s ciprofloxacinem nebo monoterapie levofloxacinem. (3)

Pokud zhodnotíme riziko nemocného jako vysoké, což znamená, že neutropenie je velmi závažná ($ANC < 0,1 \times 10^9/L$) a navíc očekávaně dlouhodobá (více než 7 dnů), pak volíme vždy hospitalizaci a intravenózní léčbu vyšší řadou ATB s předpokladem pokrytí širokého spektra patogenů, včetně anaerobních. Mezi ATB indikována k léčbě vysoce rizikových neutropenických nemocných patří: cefepim, imipenem/cilastatin, meropenem, ceftazidim, piperacilin/tazobactam. V našem centru jako první volbu používáme fixní kombinaci piperacillin/tazobactam. Meropenem v první volbě je podáván pouze v případě, že je u

nemocného vysoké riziko infekce způsobené gram-negativními kmeny produkujícími betalaktamázu. (3) ATB podáme co možná nejdříve. Před zahájením ATB léčby je však nutné provést odběr biologického materiálu (krve, sputa, moči, stěrů a podobně) ke kultivačnímu vyšetření.

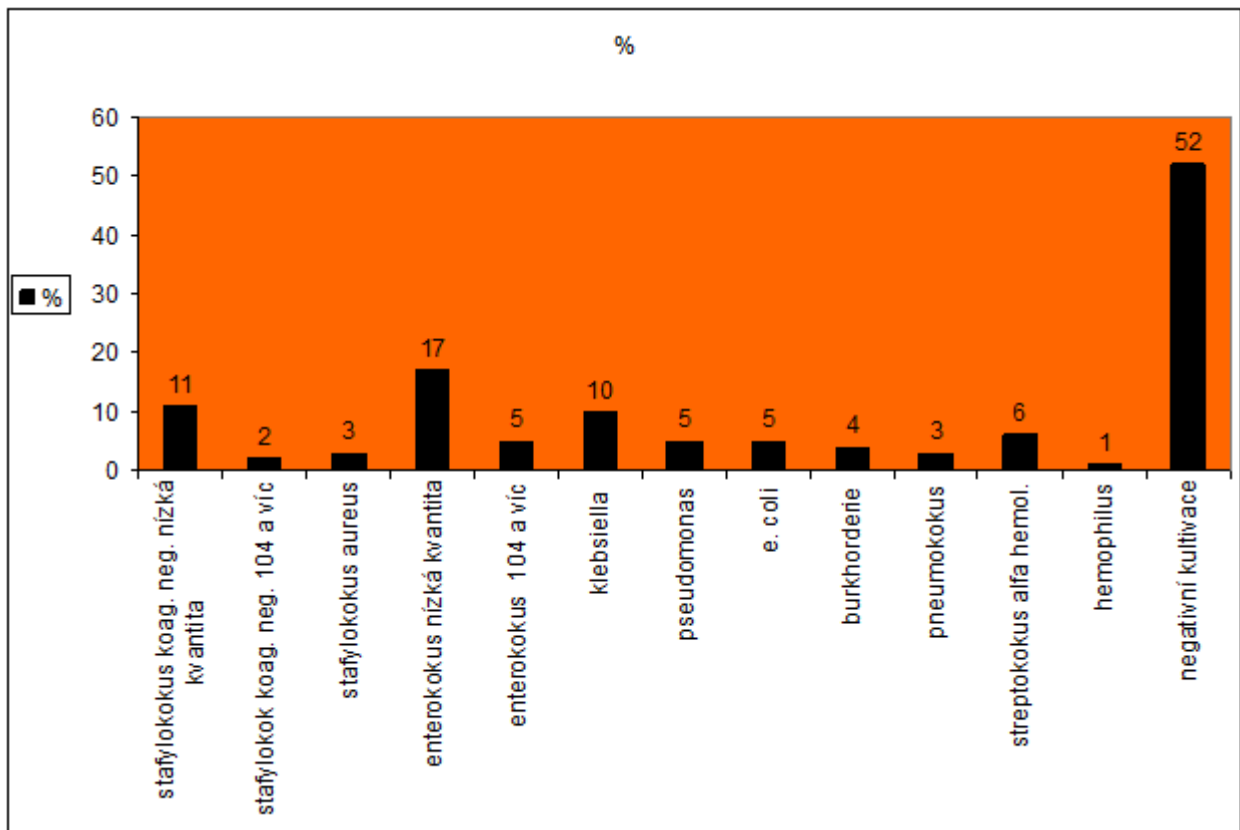
3.2 INFEKCE NEUTROPENICKÝCH NEMOCNÝCH

Léčba pacienta s febrilní neutropenií tedy začíná empirickou strategií s cílem pokrýt široké spektrum možných infekčních agens. Pokud je podezření, že zdrojem infekce je určitá orgánová lokalita, je vhodné použít ATB s dobrým průnikem do daného orgánu. Po následné mikrobiologické identifikaci infekčního agens klademe opět důraz na dobrý průnik ATB do tkání a maximální účinnost daného ATB k danému agens.

3.2.1 PNEUMONIE

Při klinickém podezření na pneumonii (klinické příznaky a fyzikální vyšetření) provádíme nativní sumační skiagram hrudníku (nejlépe ve dvou projekcích), pokud při tom nenajdeme ložiskové zastínění, pak provádíme CT hrudníku (s HRCT řezy v oblasti plic). Téměř 50 % neutropenických nemocných s negativním nálezem při skiagramu hrudníku má pozitivní nález na HRCT plic. (4) Po průkazu pneumonie se snažíme zjistit původce, nejprve neinvazivně (sputum, hemokultura). Při neúspěchu nebo při těžkém stavu neumožňujícím omyl v ATB léčbě, provádíme semiinvazivní diagnostické metody, jako je bronchoalveolární laváž (BAL). Při rozhodnutí o léčbě bereme vždy v úvahu tíži imunosuprese, dobu trvání neutropenie, druh imunosupresivní léčby, předchozí kolonizaci a ATB léčbu. Je důležité vzít v úvahu, zda je pacient po transplantaci kmenových buněk. Všem těmto faktorům je nutné věnovat pozornost, protože mají souvislost s možnými původci infekce. Například po alogenní transplantaci je nemocný vysoce rizikový z mykotické infekce, zejména pokud má léčenou reakci štěpu proti hostiteli. Jiným příkladem může být nemocný v léčbě CNS lymfomu s dlouhodobou glukokortikoidní terapií u něhož je vysoké riziko pneumocystové pneumonie (PCP).

Empirická léčba je zahájena širokospektrým betalaktamovým ATB, které pokrývá pseudomonádové kmeny. Pokud pacient přichází z domácího prostředí mohou být příčinou pneumonie i klasický pneumokok, atypická intracelulární agens (chlamydie, mykoplasma), nebo legionela. Zde je nezbytné současné podání chinolonu nebo klaritromycinu. Při suspekci na pneumocystu (PCP) je podán trimetoprim/sulfamethoxazol, při suspekci na mykózu širokospektré antimykotikum a při možné gram pozitivní etiologii je současně podáván vancomycin nebo linezolid. (3) Nejčastější záchyty mikrobiálních agens z bronchoalveolární laváže z našeho pracoviště je uveden v obrázku č. 3.2.1.



Obrázek 3.2.1 Kultivační záchyty z bronchoalveolární laváže u hemotoonkologických nemocných léčených na IV. interní hematologické klinice FNHK (dosud nepublikovaná data)

3.2.2 KATETROVÁ INFEKCE

Diagnostika katetrových infekcí není jednoduchá, protože zde hraje roli mnoho proměnných veličin. Správná diagnóza vyžaduje přítomnost zvýšené tělesné teploty s odběrem hemokultury souběžně z centrálního žilního katetru (CŽK) a z periferní žíly, což je u hematologických nemocných někdy nemožné, vzhledem k obtížnému přístupu do periferních žil. Pokud jsou hemokultury pozitivní, počítá se tzv. čas do positivity hemokultur z něhož se dovodí rozdíl času mezi pozitivní hemokulturou z periferie a z katetru. Pokud je tento rozdíl času kratší než 2 hodiny, jde o spolehlivé potvrzení, že se jedná o katetrovou infekci. (5) V tom případě je indikována výměna CŽK a rozšíření ATB léčby k pokrytí nejčastějších patogenů katetrových infekcí, tzn. gram pozitivních koků. Pokud tento údaj nemáme avšak máme průkaz gram pozitivní sepsy souběžně bez jiného vysvětlitelného zdroje, rovněž indikujeme výměnu CŽK, který pak odesíláme ke kultivaci. CŽT vyměníme také vždy pokud je místo vpichu katetru zarudlé nebo je jako zdroj infekce jinak klinicky podezřelý. I v těchto případech vždy rozšiřujeme ATB terapii o antibiotikum pokrývající gram pozitivní koky.

3.2.3 INFEKCE VEDLEJŠÍCH DUTIN NOSNÍCH

Infekci vedlejších dutin nosních potvrzujeme nativním skiagramem lebky cíleným na tuto oblast nebo cíleným CT vyšetřením. Pokud jsou přítomny známky zastínění (skiagram) nebo CT infiltrátu v této oblasti, je nutná invazivní punkce ORL specialistou. Při infekcích VDN slouží punkce dutin nejen jako diagnostická metoda (je nutné počítat s možnou mykotickou etiologií), ale i jako terapie (drenáž) infekčního fokusu. Do definitivní diagnózy je nutné přidat k širokospektrému betalaktamu ještě vancomycin či linezolid k pokrytí gram pozitivní flóry. V případě těžce imunokompromitovaných nemocných přidáváme i širokospektré antiomykotikum. (3)

3.2.4 INFEKCE CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

Pokud máme podezření na infekci CNS, je nutné provést diagnostickou lumbální punkci s odběrem materiálu ke kultivaci a k PCR analýze. Do doby přesné diagnózy je v léčbě indikována vysoká dávka meropenemu spolu s vankomycinem. Pokud má pacient klinické symptomy nebo dostupná zobrazovací vyšetření (CT či NMR mozku) jsou podezřelé z encefalitidy přidáváme zajištění acyklovirem a pokud je na zobrazovacím vyšetření ložisková léze podáváme i širokospektrá antimykotika. (3)

3.2.5 ENTEROKOLITIDA

Při bolestech břicha nebo přítomné enterokolitidě je mimo kultivaci nutný odběr stolice k vyloučení klostridiové etiologie a virového průjmu. Vhodné je zobrazovací vyšetření k vyloučení nitrobřišní komplikace. Pokud máme potvrzenou klostridiovou kolitidu přidáváme ke stávajícímu betalaktamu jako první volbu perorální vankomycin, dle tíže stavu nemocného je možné zvážit i alternativní přístup (fidaxomicin, metronidazol). Při sepsi spolu s enterokolitidou při přítomné GVHD po alogenní transplantaci je nutno pomýšlet na grampozitivní etiologii (enterokokus) a je možné ATB rozšířit o vankomycin nebo linezolid. (3) Výjimečně může způsobit těžkou enterokolitidu i mukormykóza a tuberkulóza.

3.2.6 ZÁNĚT PERIANÁLNÍ A GENITOURINÁRNÍ OBLASTI

Při flegmónách v této oblasti je důležitá znalost předchozí kolonizace nemocného polyrezistentní flórou. Dle našich zkušeností nejčastějšími patogeny těchto zánětů jsou gramnegativní tyče, a to enterobakterie nebo pseudomonáda. Vzhledem k častému výskytu betalaktamáz a pseudomonád rezistentních k běžně užívaným antibiotikům je nutné volit betalaktam s cílem pokrytí těchto patogenů. Do kombinace navíc přidáváme aminoglykosid k lepšímu pokrytí gramnegativních tyčí a do doby určení patogenu i vankomycin nebo linezolid, jako u každé infekce měkkých tkání. Z našich zkušeností mají tyto infekce velmi vysokou

mortalitu, je proto nutné věnovat takovému pacientovi velkou pozornost a event. flegmónu ošetřit i lokálně - chirurgickou incizí. (3)

3.2.7 KŮŽE A MĚKKÉ TKÁNĚ

Při zánětu kůže a při flegmóně měkkých tkání je nutné ke stávajícímu zajištění betalaktamem přidat vankomycin nebo linezolid. Lze využít také nového antibiotika, které je v tkáních rychle cidní, a to tygacyklinu. Je nutné pamatovat na nedostatečné koncentrace v krevním oběhu a tím pádem mít vyloučenou infekci krevního řečiště a být si vědom necitlivosti k pseudomonádám. (3) Pokud je jakákoli klinická suspekce na diseminovanou mykózu a tkáně nekrotizují je nezbytná histologická verifikace ložiska a nasazení širokospektré antimykotické léčby, event. chirurgický „debridement“. (6)

3.2.8 SEPSE

Je definovaná jako život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená dysregulovanou odpovědí organismu na infekci. Orgánová dysfunkce je poté definovaná jako akutní změna ≥ 2 v SOFA skóre (viz. tabulka 3.2.8. Tato definice je založená na tom, že pacienti, kteří mají infekci a zároveň změnu v SOFA skóre ≥ 2 , mají nemocniční mortalitu nejméně 10 %. (7) V poznání rozvíjející se sepse je také možné použít praktičtější, tzv. quick SOFA skóre, které se sestává z mentální změny, dechové frekvence nad 22/min a poklesu systolického tlaku ≤ 100 mmHg. (8) U imunokompromitovaných neutropenických nemocných jsou známky sepse vždy důvodem k pečlivému a rychlému vyšetření nemocného se zaměřením na identifikaci zdroje infekce a poté k promptnímu nasazení kombinované ATB léčby.

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b	
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Tabulka 3.2.8 Hodnocení SOFA skóre.

3.2.9 SEPTICKÝ ŠOK

Je definován kombinovaně jako sepse spolu s přítomností oběhové a buněčně/metabolické abnormality natolik hluboké, že vede ke zvýšení mortality nemocného. Jako praktičtější definice se používá sepse s přítomností hypotenze vyžadující vazopresorickou podporu k udržení středního arteriálního tlaku ≥ 65 mmHg a přítomnost sérového laktátu >2 mmol/l přes usilovnou volumovou resuscitaci. (8) Při přítomnosti těchto kritérií je mortalita nemocných vyšší než 40 % (9). Jde o nejzávažnější projev infekce s nejvyšší mortalitou a proto je nezbytná okamžitá komplexní péče.

3.3 KLINICKÉ VYŠETŘENÍ

Je velmi důležité a slouží ke zhodnocení závažnosti stavu nemocného a pomáhá určit lokalizaci zdroje infekce. Vždy pečlivě hodnotíme dutinu ústní, uši, meningeální příznaky, kůži, místo vstupu katetru, genito-uretrální krajinu a anální krajinu. Pátráme po klinických příznacích, které by nás navedly k volbě správného antibiotika. K velmi závažným infekcím mimo

pneumonie patří u žen flegmóny zevního genitálu, jejichž rozvoj bez pečlivého vyšetření nezjistíme.

Často však zdroj infekce není jasný. K rozvoji sepse u HO nemocných dochází pravidelně přestupem mikrobů z gastro-intestinálního traktu, který je postižen mukozitidou po předchozí chemoterapii či radioterapii jícnu nebo mediastina.

K celkovému vyšetření samozřejmě patří zhodnocení stavu respiračního systému, únavy nemocného, kardiopulmonální rezervy, stav periferního prokrvení, diuréza a stav vědomí, které bývá u těžce probíhající infekce alterované.

3.3.1 ZOBRAZOVACÍ VYŠETŘENÍ A LOKALIZACE ZDROJE SEPSE

Vždy provádíme sumační skiagram hrudníku, pokud je negativní a nenalezneme žádný jiný zdroj infekce provádíme CT hrudníku s HRCT řezy (u pacientů ve velmi těžkém stavu často začínáme zobrazovací vyšetření rovnou CT celého trupu včetně CT VDN). Přínosné bývá ultrazvukové vyšetření se zaměřením na tloušťku střevních kliček v diagnostice enterokolitidy, na žlučník, na pankreas, na tekutinové kolekce v předchozím masivním uzlinovém postižení či v místě předchozího chirurgického zákroku, na přítomnost volné tekutiny v dutině břišní nebo v pleuře. Pokud nejsme schopni lokalizovat zdroj infekce a pacient je i po úvodní adekvátní ATB léčbě ve špatném stavu doplňujeme CT VDN, hrudníku a břicha, které je nám schopno podat informace o afekcích ve VDN, mediastinu, nitrobřišních změnách nezobrazitelných na UZ (abscesy, kolitida, krytá perforace, pankreatitida).

3.3.2 MIKROBIOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA

Vzorky ke kultivacím by měly být odebrány před prvním podáním ATB. Odběr vzorků by však neměl oddálit podání ATB. Většinou nečiní obtíže odběr hemokultur, pokud se na něj myslí, měl by být proveden správně (alespoň 2 sety hemokultur – minimální objem 2 x 20ml krve), odběr provádíme i u afebrilních nemocných. Další materiály na kultivaci, která se provádí

standardně, jsou výtěr z nazofaryngu, moč, výtěr z rekta, event. sputum a likvor. V případě přítomné pneumonie dáváme přednost cílené bronchoalveolární laváži (BAL). Odběr BAL a dalšího biologického materiálu se snažíme provádět co nejdříve, podání první dávky ATB však kvůli těmto vyšetřením nezdržujeme (někdy dojde dříve k podání ATB a až poté následuje odběr – toto lze akceptovat pokud se nejedná o hemokulturu).

Je nutné cíleně pátrat po zdroji infekce a pokud jsou přítomny pleurální výpotky nebo ascites pak provádíme diagnostickou punkci. Odběr tenkou jehlou nečiní obtíže ani u trombocytopenických nemocných, ani u pacientů s koagulopatií. Při odběru ascitu indikujeme ihned vyšetření mikroskopické, které může pomoci při diagnostice bakteriální peritonitidy průkazem bakterií. U hematoonkologických nemocných je často tento nález překvapivý, protože bývá provázen pouze minimálními klinickými symptomy a pozdními bolestmi břicha vyskytujícími se až při rozvinuté sterkorální peritonitidě. Velmi důležitým a často opomíjeným kultivačním materiálem je rektální výtěr, zde nezřídka nacházíme multirezistentní patogeny, které pak mohou být etiologickým agens. (10)

V posledních letech dochází k výraznému nárůstu počtu multirezistentních kmenů, jak u hospitalizovaných osob, tak v běžné populaci. Tento fakt značně ztěžuje rozhodnutí o antibiotiku první volby při léčbě septického šoku a snižuje pravděpodobnost, že se již antibiotikem první volby “trefíme” do vyvolávajícího patogenu.

3.4 LÉČBA

Okamžitě po zjištění septického šoku zajišťujeme pacienta tekutinovou resuscitací s cílem časně stabilizace oběhu, zajištění periferního prokrvení a diurézy, což vede k redukci mortality. (11) Tekutinovou resuscitací provádíme bilancovanými roztoky krystaloidů (např. hartmanův roztok, ringerfundin..), nejlépe v rychlé infuzi s pečlivým monitorováním klinické odezvy na jejich podání. Opakovaně hodnotíme periferní prokrvení, pátráme po rozvoji respirační či kardiální insuficience při přetížení tekutinou, sledujeme diurézu, neinvazivně pomocí UZ monitorujeme náplň krevního řečiště a srdeční výdej. Výhodné je sledování trendu centrálního žilního tlaku (CVT). Pokud i přes adekvátní tekutinovou resuscitaci přetrvává

hypotenze s nutností navýšení dávek dávky vazopresorů, nadále přetrvává porucha periferního prokrvení, dochází ke zhoršování respirační insuficience a k renálnímu selhání v rámci šoku, zavádíme hemodynamické monitorování s cílem optimalizace tekutinové strategie. Snažíme se nepřetížit nemocného tekutinami v době, kdy již není objektivní důkaz pro jejich benefit.

Pečlivě dokumentujeme kumulativní bilanci tekutin. Pokud dosáhneme uspokojivého tkáňového prokrvení (dobrý kapilární návrat, nízká hodnota laktátu..), snažíme se o vyrovnanou tekutinovou bilanci i přes nutnost dlouhodobějšího podávání katecholaminů.

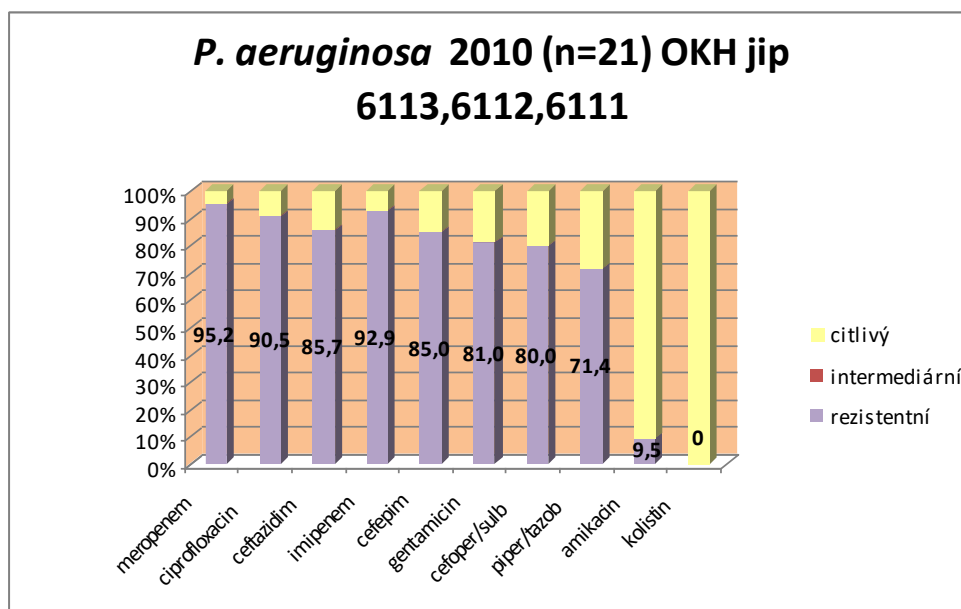
3.4.1 ANTIBIOTIKA

Při volbě antibiotika musíme dodržovat nejen zásadu správné volby přípravku, ale musíme také zohlednit farmakodynamiku/farmakokinetiku (PD/PK) ATB, která je u pacientů v septickém šoku rozdílná.

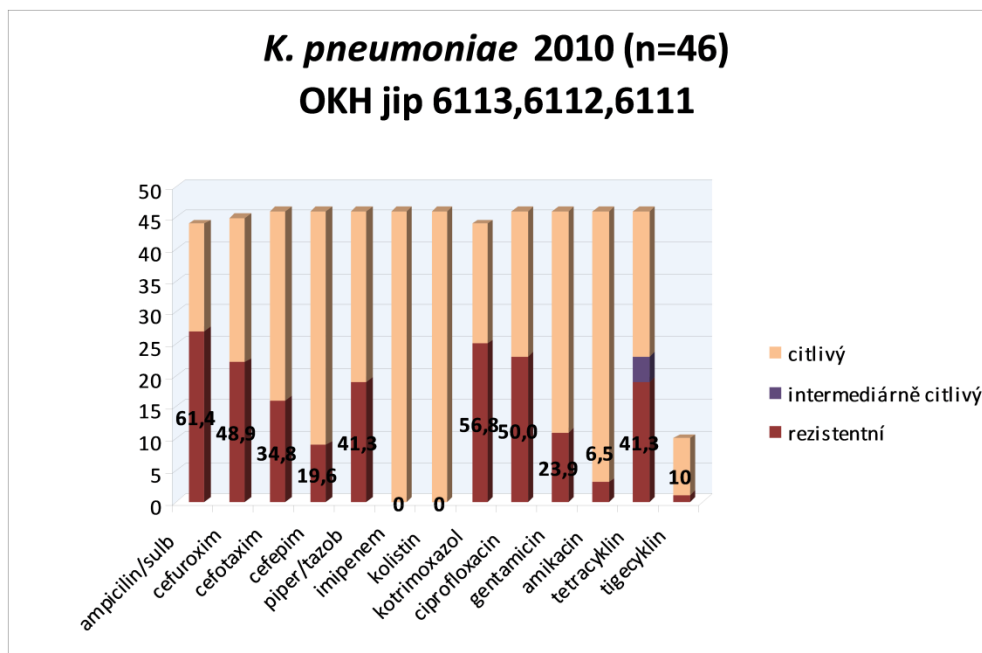
Protože u HO nemocných jde převážně o nozokomiální infekce, je třeba znát předchozí ATB léčbu nemocného, kolonizaci multirezistentními patogeny a přítomnost nozokomiálních kmenů na různých odděleních, kde byl konkrétní pacient v předchorobí hospitalizován. Podle tohoto klíče pak volíme úvodní empirické spektrum antibiotik.

První ATB mají být podána ihned po odběru hemokultur, a to nejpozději do 1 hod od začátku příznaků. S každou hodinou zpožděného podání významně stoupá riziko úmrtí, například během prvních 6 hodin od přijetí riziko roste o 7,6 % za hodinu. (12) Mortalita nemocných také stoupá při inadekvátním podání ATB (myšleno in vitro citlivostí), proto bychom u pacienta v septickém šoku měli ideálně cílit ke 100 % vykrytí všech možných patogenů. (13) Toto opatření je zvláště důležité u HO, často těžce neutropenických nemocných, u kterých jsou do doby regenerace leukocytů ATB nejdůležitějším léčebným prvkem. Vzhledem k tomu, že se jedná o nemocné často osídlené nozokomiální flórou, volíme kombinační režimy se zaměřením na lokální multirezistentní patogeny. V našich podmínkách začínáme trojkombinací antibiotik (meropenem/ceftazidim + vancomycin/linezolid + amikacin) s časnou (24 – 72 hod) deescalací a zacílením na prokázaný patogen. ATB podáváme vždy

v maximálních dávkách, nikdy nepoddáváváme, dávku upravujeme dle tělesné hmotnosti nemocného a dle jeho glomerulární filtrace. Pro ilustraci uvádíme spektrum citlivosti *K. pneumoniae* a *P. aeruginosa* na naší hematologické JIP v roce 2010 (Obrázek 3.4.1.1. a 3.4.1.2)



Obrázek 3.4.1.1 Izoláty *P. aeruginosa* na JIP OKH FNHK a jejich citlivost k ATB.



Obrázek 3.4.1.2 Izoláty *K. pneumoniae* na JIP OKH FNHK a jejich citlivost k ATB.

Pokud je u nemocného podezření na mykotickou etiologii (těžká pneumonie, sinusitida, protražovaná horečka nebo rekurentní horečka trvající i přes podávání širokospektré ATB terapie), přidáváme v úvodu i širokospektré antimykotikum - nejčastěji lipozomální amfotericin (Abelcet, Ambisom) a to až do určení konkrétního mykotického agens. Tato doporučení se liší dle lokálních rezistencí. Na našem pracovišti je mykotická sepsa způsobena často výskytem *Geotrichum capitatum* nebo *Geotrichum clavatum* v hemokultuře, které jsou citlivé pouze na amfotericinové preparáty.

3.4.2 KONTROLA ZDROJE INFEKCE

Vždy se snažíme zjistit zdroj infekce a ten ošetřit. Kontrola zdroje má však u HO některé zvláštnosti. Protože jde většinou o neutropenické nemocné, nemůžeme počítat s tvorbou hnisu nebo abscesu. Daleko častěji se tvoří flegmonózní záněty, které se pak šíří dále do okolí. Méně často proto incidujeme tkáň. U pleurálních či kloubních výpotků není možné se spolehnout na čirý vzhled jako na marker nezápětlivé etiologie, totéž platí i u punktátu z

paranazálních sinů. Tyto lokality proto vždy drénujeme. Při výskytu zánětlivých kapsovaných pleurálních výpotků používáme po regeneraci v trombocytech lokálně aplikovanou trombolýzu. Tím si ušetříme další sepse vzniklé v této lokalitě při následné léčbě chemoterapií. Odlišný přístup je nutný ke kontrole nitrobřišní sepse, zejména v době po chemoterapii, kdy je nutné počítat s těžkou mukozitidou celého gastrointestinálního traktu a s nedostatečným hojením. Nikdy neděláme anastomózy střeva, ale střevo ošetřujeme dočasnou stomií. Vysoký ileus se snažíme řešit konzervativně do doby zhojení zažívacího traktu a regenerace v leukocytech. U vysoce rizikových nemocných (např. probíhající transplantace kmenových buněk) se dá postupovat dokonce konzervativně i u ileu v distální části tenkého střeva (vlastní zkušenosti). Při perforacích střeva je chirurgický zákrok nevyhnutelný, snažíme se provést co nejmenší výkon k ošetření ruptury a vyvedení dočasnou stomií. Také cholecystitidu se snažíme řešit konzervativně, v pooperačním období mohou vznikat flegmóny kolem operační rány při obtížném hojení. Při pokračujícím septickém šoku se snažíme o vyloučení zdroje infekce jinde. Cholecystektomii provádíme pouze jako život zachraňující výkon.

Po perforacích zažívacího traktu často v době regenerace leukocytů vznikají nitrobřišní abscesy, proto peroperačně zavedené drény většinou ponecháváme do doby regenerace pro možnost proplachů. Vzniklé abscesy se snažíme řešit např. drenáží pod CT kontrolou.

Průvodní trombocytopenie u HO nemocných nejsou kontraindikací k invazivním výkonům, je však nutná dostatečná substituce trombocytárními koncentráty před výkonem. Existují nemocní s refrakteritou k podávaným trombocytům, tam zvažujeme podání trombocytů od rodinných příslušníků. Pokud při podání trombocytárních koncentrátů dochází k rychlé konzumpci, výkony provádíme za kontinuálního podání trombocytárního koncentrátu.

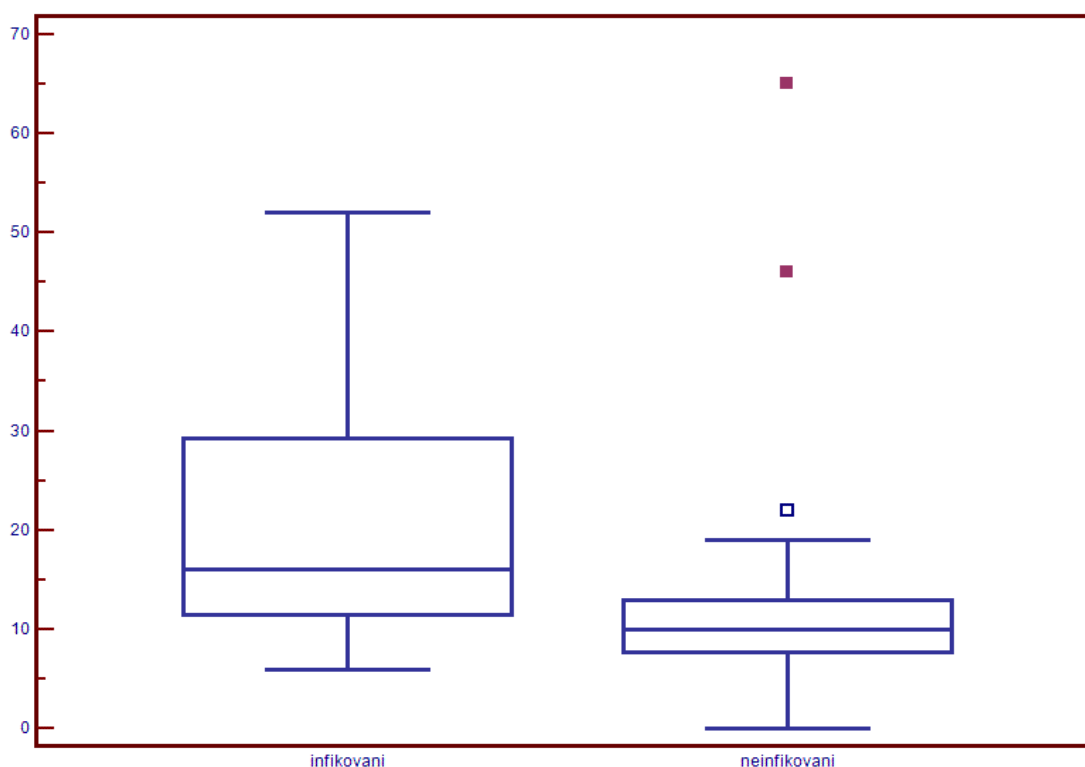
3.4.3 PODPŮRNÁ PÉČE

Podpůrná péče se u HO nemocných mírně liší od běžné populace. Častější je potřeba substituce krevními deriváty včetně trombocytárních koncentrátů, kdy substituci trombocytů provádíme u stabilních afebrilních nemocných při počtu pod $10 \times 10^9/l$, u febrilních nemocných

při poklesu pod $20 \times 10^9/l$ a u pacientů s krvácením nebo disseminovanou intravaskulární koagulací substituujeme tak, aby trombocyty byly nad $30 - 50 \times 10^9/l$, dle závažnosti stavu.

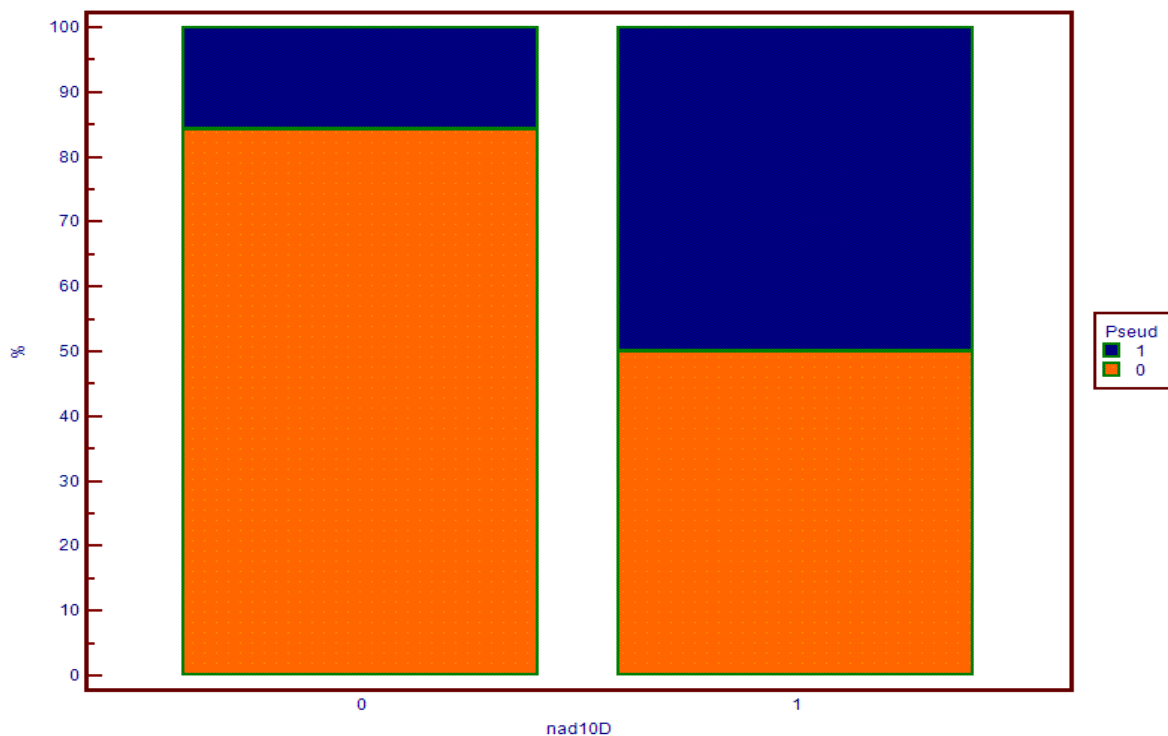
Při respiračním selhání se u HO nemocných snažíme vždy preferovat neinvazivní způsob ventilace, ať již vysokoprůtokovou oxygenoterapii nebo klasickou neinvazivní ventilaci, který redukuje výskyt ventilátorem asociovaných pneumonií a zlepšuje mortalitu HO nemocných. (14,15) Je však potřeba pacienta pečlivě sledovat a mít nízký trigr pro zahájení invazivní ventilace nutné u vyčerpaných nemocných nebo u pacientů se zhoršujícím se septickým šokem přes dostatečnou tekutinovou nálož. U pacientů se septickým šokem a doprovázející poruchou vědomí vždy volíme invazivní umělou plicní ventilaci (UPV). Při dobré indikaci a pečlivém sledování nemocných a časně indikaci invazivní UPV je tento postup bezpečný a efektivní.

Neinvazivní ventilace není kontraindikací k provedení bronchoalveolární laváže, tento výkon při ní často provádíme zcela bez komplikací.



Graf 3.4.3.1. Doba pobytu na JIP v závislosti na získání multirezistentního patogenu OHK JIP FNHK.

Při nemožnosti se vyhnout invazivní umělé plicní ventilaci se snažíme maximálně zkrátit dobu UPV. Dodržujeme zásady protektivní ventilace (jako prevenci iatrogenního poškození plíce). Pacienty se snažíme sedovat minimálně, pouze k utlumení anxiety, tak aby byli dobře spolupracující. Snažíme se o časnou extubaci. Extubované a stabilní nemocné časně překládáme na intermediální lůžka, kde je nižší riziko nozokomiálního přenosu multirezistentních patogenů (graf 3.4.3.1 a 3.4.3.2) a nemocní si mohou v nočních hodinách lépe odpočinout od hluku a světla, kterému se na JIP nedá vyhnout.



Graf 3.4.3.2 Osídlení polyrezistentní *P. aeruginosa* u pacientů při délce pobytu pod a nad 10 dnů – JIP OKH FNHK.

U pacientů s renálním selháním zahajujeme časnou náhradu renálních funkcí. Nejčastěji volíme pro oběhovou nestabilitu kontinuální eliminační metody. U většiny HO nemocných je kontraindikováno podání heparinu pro nízký počet trombocytů a hrozící riziko krvácení.

Nicméně i při nízkých počtech trombocytů dochází ke srážení krve v dialyzačním okruhu. Proto volíme citrátový způsob antikoagulace, který se nám jeví u HO nemocných jako bezpečný.

Vždy zahajujeme korekci hyperglykémie kontinuálním podáním inzulínu, i když na základě dalších studií navazující na práce Van den Berghové se již nesnažíme o tak těsnou korekci hyperglykémie, jako bylo dříve doporučováno a udržujeme glykémii kolem 6 – 7 mmol/l a současně se snažíme vyhnout nebezpečným hypoglykemiím. (16–18)

Většina HO nemocných je chronicky malnutričních. Současně mají horší toleranci enterální výživy díky přítomnému postižení trávicího traktu po chemoterapii, často trpí průjmy a malabsorpcí. Proto raději používáme parenterální nutriční podporu a souběžně s ní zahajujeme enterální výživu alespoň v minimální dávce. Postupně je snaha pacienta převést na kompletní enterální nutriční podporu, což se při dostatečné trpělivosti většinou daří. Důsledně sledujeme nutriční markery. U pacientů s postižením střeva po chemoterapii nebo při reakci štěpu proti hostiteli substituujeme glutamin. V době po regeneraci v leukocytech používáme probiotika s dobrým úspěchem na zmírnění průjmů.

U pacientů s neutropenií a septickým šokem vždy podáváme granulocytární kolonie stimulující faktor ke zkrácení doby granulocytopenie.

4. PROBLEMATIKA ROZŠÍŘENÍ REZISTENTNÍCH PATOGENŮ

Celosvětově dochází k nárůstu rezistentních patogenů, zejména u gram-negativních bakterií. Některé betalaktamázy, např. ESBL, jsou přítomny i v běžné populaci. Tento fakt pak stěžuje výběr ATB a častěji se stává, že prvotní pokrytí ATB je neadekvátní. Tento vývoj lze ovlivnit pouze racionálním užíváním ATB, důslednou hygienou práce a dodržováním bariérových opatření.

4.1 MULTIREZISTENTNÍ KMEN

Izolovaná bakterie je rezistentní alespoň k jednomu ATB dané třídy, na které je běžně citlivá. Pokud je těchto ATB tříd, ve kterých je patrná rezistence, ≥ 3 hovoříme o multirezistentním kmenu bakterií. (19)

4.2 EXTENZIVNĚ REZISTENTNÍ KMEN

Izolovaná bakterie je rezistentní alespoň k jednomu ATB v dané třídě, na které je běžně citlivá a zbývají pouze jedna nebo dvě třídy ATB se zachovalou citlivostí. (19)

4.3 PANREZISTENTNÍ KMEN

Izolovaná bakterie není citlivá k žádnému dostupnému ATB. (19)

4.4 PŘÍKLAD TŘÍD ATB PRO BAKTERIE TÝKAJÍCÍ SE TÉTO PRÁCE (19)

4.4.1 ENTEROBAKTERIE

1. Amimoglykosidy: gentamycin, amikacin, tobramycin, netilmicin
2. Anti MRSA cefalosporiny: ceftarolin (jen pro *Escherichia coli*, *Klebsiela pneumoniae* a *oxytoca*)

3. Antipseudomonádové peniciliny s inhibítozem betalaktamázy (tikarcillin/ klavulanát, piperacillin/tazobactam)
4. Karbapenemy (meropenem, imipenem, ertapenem, doripenem)
5. Cefalosporiny I. a II. generace (cefazolin, cefuroxim)
6. Cefalosporiny III. a IV. generace (cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, cefepim)
7. Cephamyciny (cefoxitin, cefotetan)
8. Fluorochinolony (ciprofloxacín)
9. Inhibitory folátů (trimethoprim/sulfametoxazol)
10. Glycylcykliny (tigecyklin)
11. Monobaktamy (aztreonam)
12. Peniciliny (ampicilin)
13. Peniciliny s inhibítozem betalaktamázy (amoxicilin/klavulanát, ampicillin/sulabctam)
14. Fenikoly (chloramfenikol)
15. Fosfomycin
16. Polymyxiny (colistin)
17. Tetracykliny (tetracyklin, doxycyklin, minocyklin)

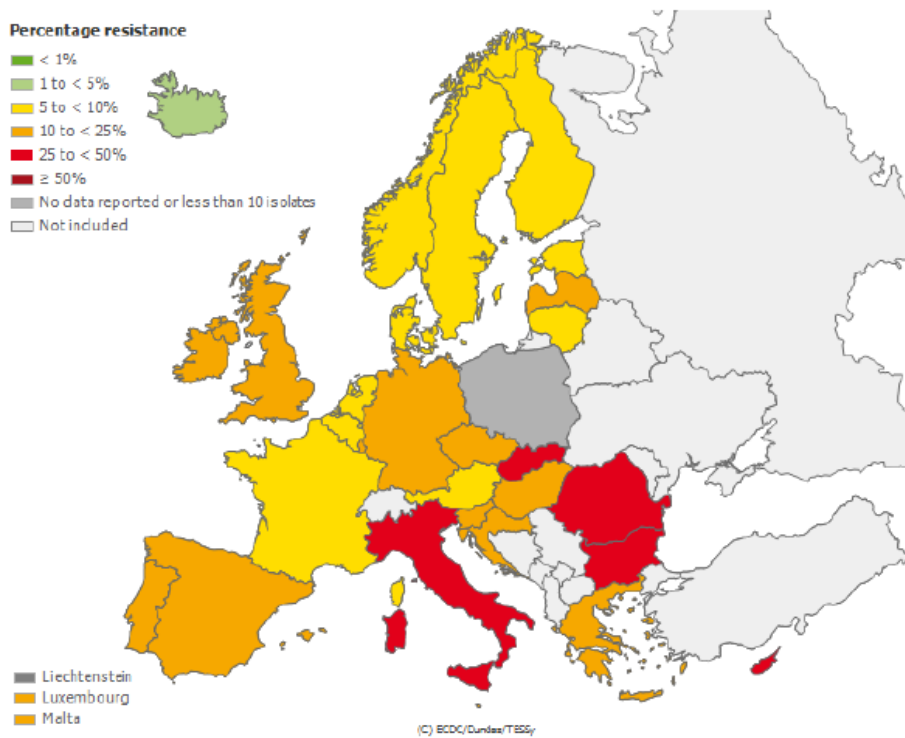
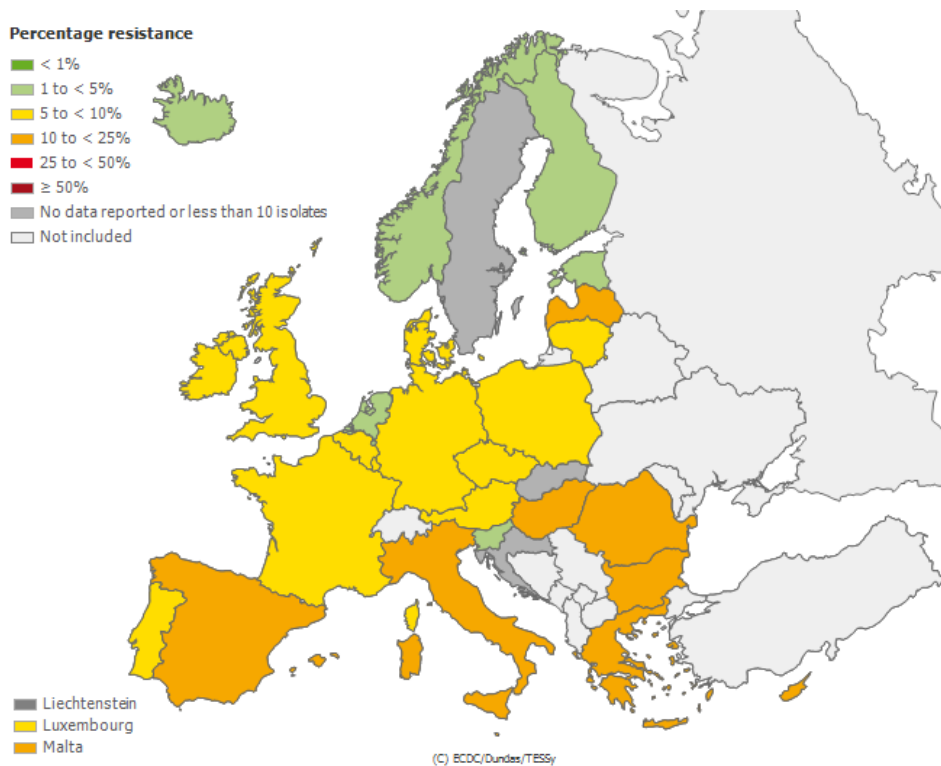
4.4.2 PSEUDOMONAS AERUGINOSA

1. Aminoglykosidy (amikacin, gentamycin, tobramycin, netilmicin)
2. Antipseudomonádové karbapenemy (meropenem, doripenem, imipenem)
3. Antipseudomonádové cefalosporiny (ceftazidim, cefepim)
4. Antipseudomonádové flurochinolony (ciprofloxacín, levofloxacín)
5. Antipseudomonádové peniciliny s inhibítozem betalaktamázy (tikarcilin/klavulanát, piperacillin/tazobaktam)
6. Monobaktamy (aztreonam)
7. Fosfomycin
8. Polymyxiny (colistin, polymyxin B)

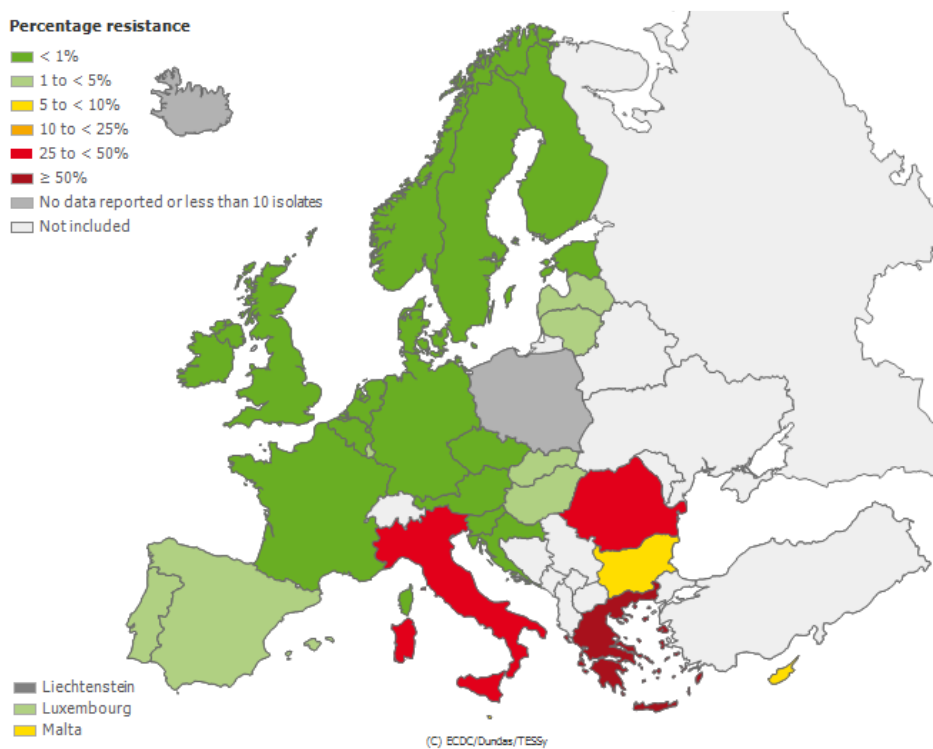
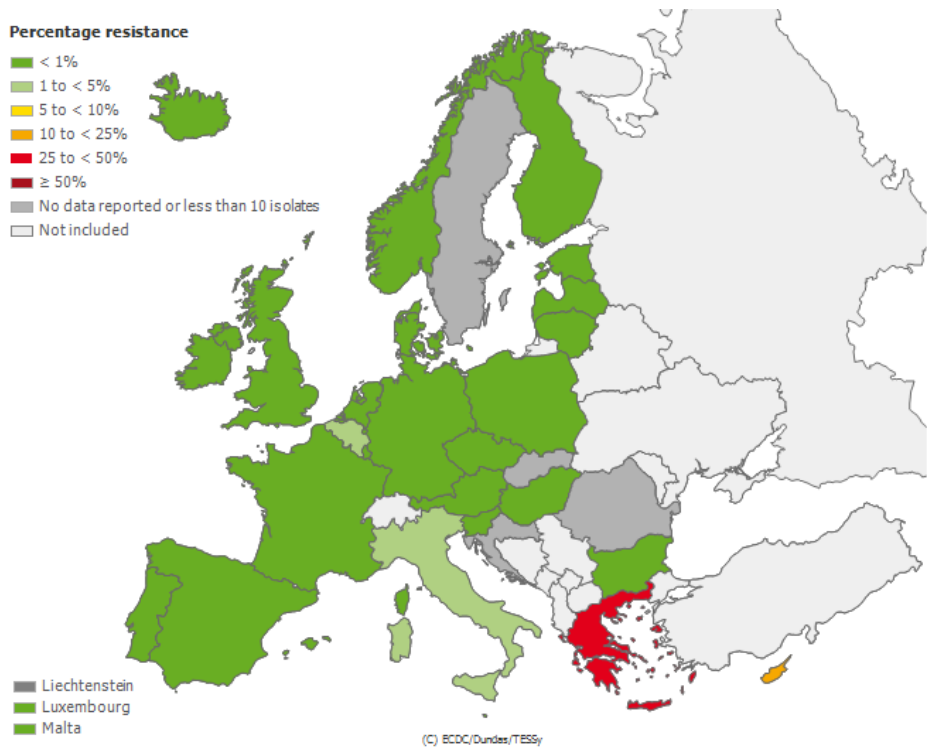
4.5 PROBLEMATIKA ZVYŠUJÍCÍ SE REZISTENCE PATOGENŮ

V posledních letech je velkým problémem rozšíření rezistentních, multirezistentních až panrezistentních kmenů bakterií. (viz obrázky 4.5.1, 4.5.2 a 4.5.3) Toto rozšíření není na světě rovnoměrné a každá země má jiné zastoupení rezistentních kmenů. I přes snahu kontrolovat podávání antibiotik a osvětu v antibiotické léčbě se situace na tomto poli postupně zhoršuje. V běžné populaci zdravých lidí nepůsobí nárůst rezistence velké obtíže, lidé jsou pouze nosiči těchto kmenů bez toho, aby trpěli rezistentními kmeny vyvolanými infekcemi. Naopak, u imunokompromitovaných, nebo u kriticky nemocných pacientů nám tyto rezistentní patogeny značně komplikují léčbu, protože vedou k častějšímu nasazení neadekvátního antibiotika v úvodu léčby a značně zvyšují mortalitu. (20) Pokud nemocný trpí infekcí s extenzivně-rezistentním nebo panrezistentním kmenem, je riziko úmrtí velmi vysoké. (vlastní data, viz níže) (21)

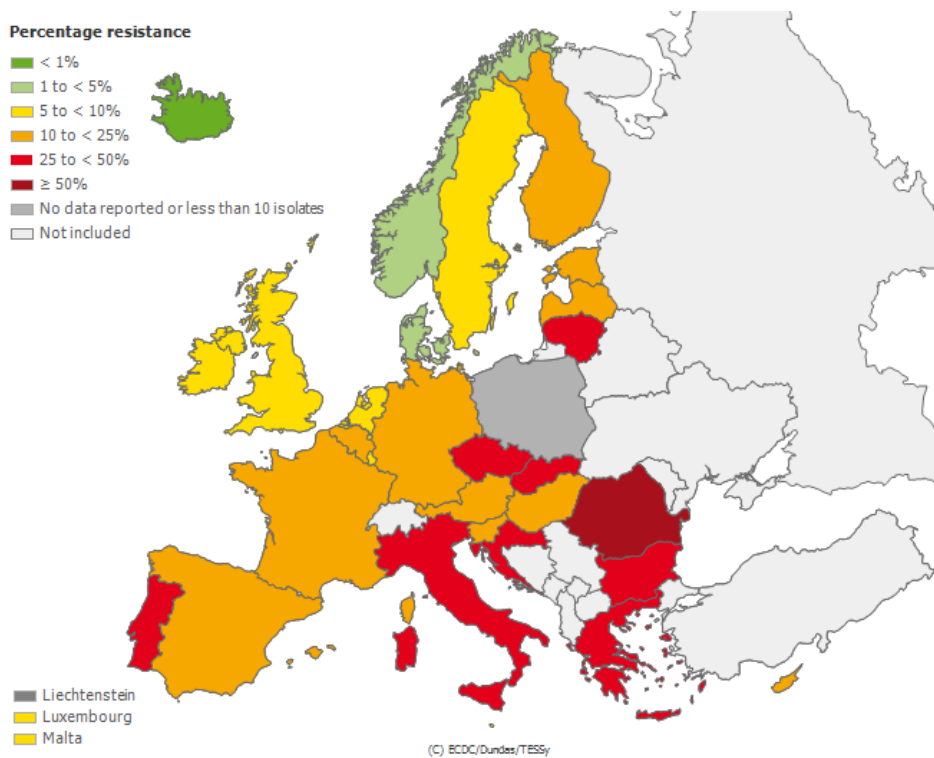
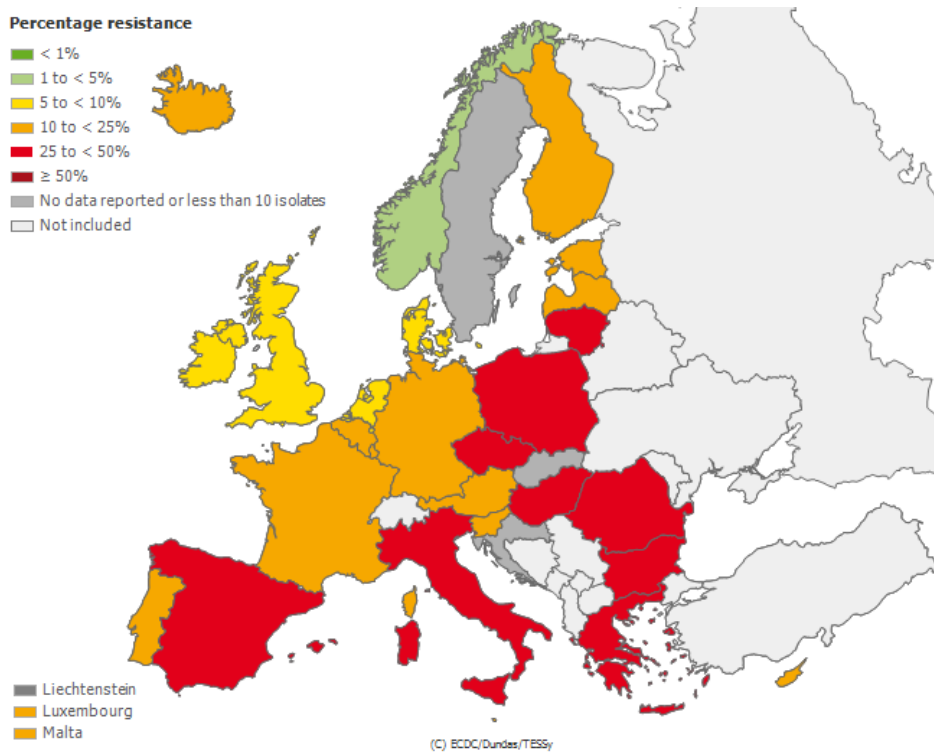
MAPY VÝSKYTU REZISTENTNÍCH KMENŮ V EVROPĚ DLE EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL



Obr. 4.5.1 Rezistence *E. coli* ke 3. generaci cefalosporinů v roce 2009 (nahore) a 2014 (dole), data dle EARS-net databáze.



Obrázek 4.5.2 Rozšíření karpapenemázu produkující *Klebsiela pneumoniae* v letech 2009 (nahore) a 2014 (dole), data dle EARS-net databáze.



Obrázek 4.5.3 Rozšíření fluorchinolon rezistentní *P. aeruginosa* v letech 2009 (nahore) a 2014 (dole), data dle EARS-net databáze.

4.6 LOKÁLNÍ REZISTENCE PATOGENŮ NA IV. INTERNÍ HEMATOLOGICKÉ KLINICE FAKULTNÍ NEMOCNICE HRADEC KRÁLOVÉ

<i>P. aeruginosa</i> 2013 n = 15							
	ceftazidim	cefepim	amikacin	meropenem	kolistin	ciprofloxacín	piper/tazob
rezistentní	9	8	5	10	0	10	10
citlivá	6	7	10	5	15	5	11
% rezistentní	60	53,3	33,3	66,7	0	66,7	47,6

Tabulka 4.6.1. Citlivost *P. aeruginosa* z hemokultur na JIP IV. interní hematologické kliniky roku 2013.

<i>P.aeruginosa</i> 2016 n = 5							
	ceftazidim	cefepim	amikacin	meropenem	kolistin	ciprofloxacín	piper/tazob
rezistentní	2	2	0	2	0	3	2
citlivá	3	3	6	3	5	2	3
% rezistentní	40	40	0	40	0	60	40

Tabulka 4.6.2. Citlivost *P. aeruginosa* z hemokultur na JIP IV. interní hematologické kliniky roku 2016.

<i>K.pneumoniae</i> 2013 n = 7							
	cefotaxim	piper/tazob	amikacin	meropenem	kolistin	ciprofloxacín	cotrimoxazol
rezistentní	5	5	0	1	0	4	4
citlivá	2	2	7	6	7	3	3
% rezistentní	71,4	71,4	0	14,3	0	57,1	57,1

Tabulka 4.6.3. Citlivost *K. pneumoniae* z hemokultur na JIP IV. interní hematologické kliniky roku 2013.

<i>K.pneumoniae</i> 2016 n = 9							
	cefotaxim	piper/tazob	amikacin	meropenem	kolisitin	ciprofloxacín	cotrimoxazol
rezistentní	3	4	0	0	0	3	6
citlivá	6	5	9	9	9	6	3
% rezistentní	33,3	44,4	0	0	0	33,3	66,7

Tabulka 4.6.4. Citlivost *K. pneumoniae* z hemokultur na JIP IV. interní hematologické kliniky roku 2016.

<i>E.coli</i> 2013 n = 24							
	cefotaxim	piper/tazob	amikacin	meropenem	kolisitin	ciprofloxacín	cotrimoxazol
rezistentní	4	6	0	0	0	12	14
citlivá	20	18	19	24	24	12	10
% rezistentní	16,7	25	0	0	0	50	58,3

Tabulka 4.6.5. Citlivost *E. coli* z hemokultur na JIP IV. interní hematologické kliniky roku 2013.

<i>E.coli</i> 2016 n = 19							
	cefotaxim	piper/tazob	amikacin	meropenem	kolisitin	ciprofloxacín	cotrimoxazol
rezistentní	4	5	0	0	0	10	11
citlivá	15	14	19	15	15	9	8
% rezistentní	21,1	26,3	0	0	0	52,6	57,9

Tabulka 4.6.6. Citlivost *E. coli* z hemokultur na JIP IV. interní hematologické kliniky roku 2016.

5. POUŽITÍ ATB U NEUTROPENICKÝCH A KRITICKÝCH PACIENTŮ

5.1 FARMAKODYNAMIKA/FARMAKOKINETIKA ATB

Při volbě antibiotika je potřeba zaměřovat se nejen na předpokládanou, nebo následně prokázanou citlivost, ale také mít na mysli nutnost dodržení správného dávkování ATB v závislosti na jeho druhu. U HO nemocných jsou nejvíce používána tzv. cidní ATB (beta laktamy, karbapenemy, cefalosporiny, aminoglykosidy, glykopeptidy...), klasická bakteriostatická ATB používáme méně (tetracykliny, linezolid, sulfonamidy, makrolidy). Výjimkou je linezolid, se kterým máme velmi dobré zkušenosti v léčbě pneumonií způsobených gram pozitivními koky s vyšší minimální inhibiční koncentrací (MIC) ke glykopeptidům anebo při léčbě měkkotkáňových infekcí, kde např. cidní vancomycin působí jen staticky. Přestože toto dělení je již dávno překonané a různá ATB působí na určité patogeny, ale i v různých kompartmentech cidně či staticky, je možné toto dělení z praktického hlediska zachovávat.

Dávky ATB by měli být vždy maximální a měla by být zohledňována tělesná hmotnost nemocného, věk, glomerulární filtrace, závažnost infekce, hypoalbuminémie a probíhající tekutinová resuscitace. U septických stavů, pokud již v úvodu nedojde k selhání ledvin, se u mnoha nemocných vyskytuje tzv. augmentovaná funkce ledvin (ARF), která způsobuje vysokou glomerulární filtraci ATB vylučovaných ledvinami (platí pro všechny beta laktamy kromě ceftriaxonu, aminoglykosidu) a tím v některých případech dojde k závažnému snížení koncentrace ATB v krvi. U oběžných nemocných je také potřeba podávat větší dávky hydrofilních ATB (beta laktamy) vzhledem k většímu distribučnímu objemu. Těžká sepsa a septický šok s probíhající tekutinovou resuscitací je také důvodem vyššího distribučního objemu. V takovém případě nejsou cílové koncentrace ATB často dosahovány. Např. při nasycovací dávce amikacinu až 25mg/kg stále u 1/3 nemocných nebylo dosaženo požadované "peakové" koncentrace. (22) Vancomycin podáváme v úvodní dávce až 35mg/kg a udržovací dávky u septických nemocných jsou také mnohem vyšší než u stabilních, ne-kriticky nemocných. (23) Pokud podáváme ATB s vysokou vazbou k bílkovinám, je potřeba

v dávkování myslet na to, že při stavech hypoalbuminémie je významně vyšší volná frakce, je lepší penetrace do celého distribučního objemu a tím jsou tato ATB i daleko rychleji vylučována a mají nízké hladiny. Jedná se především o teicoplanin, ceftriaxon, cefotaxim.

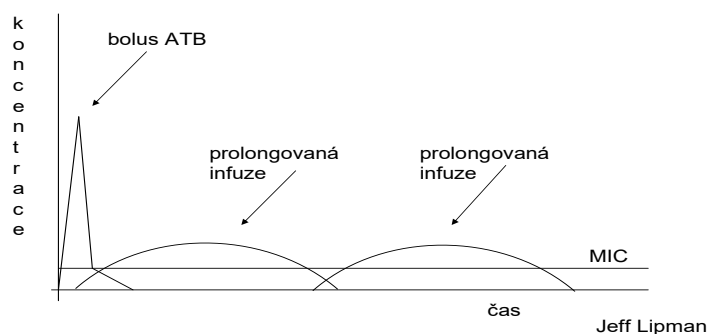
Dále je potřeba se zaměřit na způsob, jakým různá ATB působí na patogeny. Existují zhruba 2 farmakokinetické modely, které určují způsob podávání ATB. Jedná se o ATB se závislou účinností podle času dosaženého nad určitou MIC a ATB s účinností závislou na koncentraci nad MIC. U některých ATB jde o určitou kombinaci a uvádí se jako optimální korelace s účinností plocha pod křivkou (AUC) nad MIC.

Správné dávkování a účinné koncentrace ATB také zabraňují vzniku rezistencí k danému ATB. Při dostatečných hladinách jsou mikroby usmrceny a nepodléhají selekci a tak nedochází ke vzniku rezistence. Rezistence k ATB může např. vzniknout již po nízké první dávce chinolonu.

5.1.1 ATB S ÚČINNOST ZÁVISLÉ NA ČASE NAD MIC

Jedná se o beta laktamy, cefalosporiny, karbapenemy, glykopeptidy, makrolidy, linezolid, ale i tigecyklin. Jejich účinnost je lepší při delším čase, který dosahují nad MIC. Proto se je snažíme podávat v prolongované nebo kontinuální infúzi. Abychom dosáhli optimální účinnosti ATB pro karbapenemy bychom měli dosahovat čas nad MIC alespoň 40 %, kdežto pro beta laktamy a cefalosporiny by tento čas měl být alespoň 60 % s tím, že je vždy lepší dosáhnout 100 % nad MIC. (24,25) U závažných infekcí nebo u nestabilních nemocných bychom pak před podanou prolongovanou první dávkou ATB měli podat nasycovací dávku tak, aby čas, kdy se koncentrace ATB dostane nad MIC a začne působit, byl co nejkratší. (viz. obrázek 5.1.1) Požadovaná koncentrace nad MIC by pro tato ATB u kriticky nemocných by měla být alespoň 4x vyšší, tzn. že při dávkování ATB musíme brát v úvahu i MIC pro daný patogen a možnou dosažitelnou koncentraci ATB v krvi a tkáních. Např. piperacillin dosahuje 5 - 10x nižší koncentrace v tkáních než v plazmě u kriticky nemocných pacientů.

ATB u septického šoku



Obrázek 5.1.1.1 Příklad podání ATB s účinností závislé na čase k MIC a septických nemocných.

Prakticky tento fakt využíváme tak, že všechna tato ATB podáváme na našem oddělení ve 3-hodinových infuzích v maximálních dávkách, což nám umožňuje stabilita všech používaných ATB. (viz. tabulka č. 5.1.1.2) Vancomycin, pro snadnější management, pak v kontinuální infuzi. Tímto dosahujeme vyšších hodnot času, po který se pohybuje koncentrace ATB na MIC.

ATB	Čas stability při teplotě 26°C (hodiny)	Maximální testovaná koncentrace (mg/l)	Rozpouštědlo
Piperacilin/tazobaktam	> 72	128	aqua pro injectione
Ceftazidim	24	120	aqua pro injectione
Cefepim	13	50	aqua pro injectione
Imipenem	3,3	8	aqua pro injectione
Meropenem	5,15	64	aqua pro injectione
Vancomycin	> 696	nestanoveno	aqua pro injectione

Tabulka 5.1.1.2 Stabilita jednotlivých ATB po naředění při pokojové teplotě.

5.1.2 ATB S ÚČINNOSTÍ ZÁVISLÉ NA DOSAŽENÉ KONCENTRACI

Jedná se např. o fluorochinolony, aminoglykosidy, metronidazol. K jejich optimálnímu účinku je nutná určitá koncentrace nad MIC – aminoglykosidy, případně určitá plocha pod křivkou (AUC) nad MIC – chinolony. Aminoglykosidy proto dávkujeme v jedné denní dávce, snažíme se dokumentovat vrcholovou koncentraci (měřenou 30 min po podání) a dle ní event. upravovat dávkování. U pacientů s těžkou infekcí podáváme první dávku vyšší než obvykle. Např. pro většinu gramnegativů, včetně pseudomonády by měla být vrcholová koncentrace k MIC alespoň 8 – 12x vyšší. Problém je zvyšování MIC bakteriálních patogenů, kdy se pak na předpokládané účinné hladině ATB setkáváme již s toxicitou.

Chinolony dávkujeme vícekrát denně ve vyšší dávce (např. ciprofloxacin 400mg á 8hod). Pro gram negativní patogeny je potřeby vyšší AUC/MIC než pro gram pozitivní patogeny a to je alespoň 125. Při nedosažení této hodnoty je léčebný úspěch pod 30 %, kdežto při dosažení nad 80 %. (26) Režimy s jednodenní dávkováním nejsou u většiny chinolonů možné pro vysokou toxicitu. Jsou však zkoušeny u levofloxacinu.

6. CHARAKTERISTIKA ATB TÝKAJÍCÍ SE NAŠÍ PRÁCE

Výzkumná část doktorské práce (od kapitoly 7 dále) se bude týkat nejčastěji používaných beta laktamových ATB, která jsou podávána u pacientů léčených pro malignitu se současně závažně probíhající infekcí.

6.1 MEROPENEM

Jedná se o betalaktomové antibiotikum, které je schváleno k použití léčby neutropenických nemocných s horečkou ale i sepsí nebo šokem. Jeho vazba na plazmatické bílkoviny je asi 2 % a je vylučován v nezměněné formě ledvinami. Dobře proniká do likvoru. Jeho spektrum je velmi široké s účinkem především na gramnegativní tyče, anaeroby, ale dokáže pokrýt i některé grampozitivní kmeny (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, Streptokoky). Jeho výhodou je stabilita vůči betalaktamázám a tak jde o lék první volby u nemocných s infekcí či sepsí způsobenou enterobaktériemi nesoucími širokospektrou betalaktamázu. V této indikaci jde o velmi spolehlivé antibiotikum. V našich podmínkách nelze použít k léčbě pseudomonádových infekcí pro četnou rezistenci anebo její časné vytvoření.

Dávkování u stabilních neutropenických nemocných je 1 g á 8hod a u nestabilních 2 g á 6 - 8 hod. U podezření na vyvolávající patogen s vyšší MIC jej lze bez komplikací nadávkovat až 12 g/den. (27)

6.2 PIPERACILLIN/TAZOBACTAM

Jde o betalaktamové antibiotikum také schválené k monoterapii febrilních neutropenických nemocných. Jeho vazba na bílkoviny je kolem 30 % a vylučování probíhá opět ledvinami. Do mozkomíšního moku proniká omezeně. Jeho spektrum je velmi široké, pokrývá mnoho grampozitivních, anaerobních i gramnegativních patogenů. Jeho nevýhoda je v nestabilitě vůči širokospektrým betalaktamázám a proto jeho omezení v možnosti léčby septického šoku

na odděleních s vysokým zastoupením kmenů nesoucích tuto betalaktamázu. Jeho výhodou je dobrá aktivita vůči pseudomonádám a současně nízkému tlaku na selekci enterokoků.

Dávkování u stabilních neutropenických nemocných je 4,5 g á 8 hod, u nestabilních nemocných nebo u závažných infekcí a pneumonií používáme vyšší dávku - 4,5 g á 6 hod.

6.3 CEFTAZIDIM

Jedná se o betalaktamové antibiotikum z třídy cefalosporinů 3. generace. Jeho vazba na protein je < 10 % v plazmě a vylučuje se převážně ledvinami. Ceftazidim je vhodný k pokrytí gramnegativních tyčí, nehodí se k léčbě grampozitivních infekcí. Je schváleno k použití u febrilních neutropenických nemocných. Není stabilní vůči širokospektrým betalaktamázám. Je to jedno z nevíce účinných antibiotik na pseudomonádu a s tímto cílem je na našem oddělení i používán. Jeho výhodou je nízká toxicita i při vysokém dávkování. Jeho obvyklá dávka je 2 g á 8 hod, ale dá se použít až v dávce 3 g á 6 hod bez závažných projevů toxicity. (vlastní zkušenosti) (28)

6.4. MIC RELEVANTNÍCH ATB K NEJČASTĚJŠÍM PATOGENŮM – BREAKPOINTY

V následujících tabulkách je zobrazena hraniční MIC nejčastějších patogenů k výše uvedeným ATB. Tyto breakpointy jsou používány k interpretaci ATB jako citlivé nebo rezistentní. (29) Pro srovnání je uvedena MIC pro streptokokové infekce, pro které jsou breakpointy výrazně nižší.

Enterobakterie	MIC breakpoint (mg/l)		Obsah disku (µg)	Rozměr zóny breakpointu (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Piperacillin	8	16	30	20	17
Ceftazidim	1	4	10	22	19
Meropenem	2	8	10	22	16

Zkratky: S: citlivý, R: rezistentní

6.4.1 Tabulka MIC pro enterobakterie. (29)

<i>P. aeruginosa</i>	MIC breakpoint (mg/l)		Obsah disku (µg)	Rozměr zóny breakpointu (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Piperacillin	16	16	30	18	18
Ceftazidim	8	8	10	17	17
Meropenem	2	8	10	24	18

Zkratky: S: citlivý, R: rezistentní

6.4.2 Tabulka MIC pro pseudomonády. (29)

<i>Streptokokus A, B, C, G</i>	MIC breakpoint (mg/l)		Obsah disku (µg)	Rozměr zóny breakpointu (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Piperacillin	0.25	0.25	1 unit	18	18
Ceftazidim	0.25	0.25	1 unit	18	18
Meropenem	0.25	0.25	1 unit	18	18

Zkratky: S: citlivý, R: rezistentní

6.4.3 Tabulka MIC pro streptokoky. (29)

7. TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ HLADIN ATB

7.1. CÍLE NAŠÍ PRÁCE

Východiska práce

Historicky se monitorování hladin ATB používalo hlavně k minimalizaci toxicity u ATB s úzkým terapeutickým oknem. Ruku v ruce s širším poznáním o důležitosti optimálního použití ATB u kriticky nemocných pacientů se rozšiřuje ale i použití monitoringu hladin ke zlepšení PK/PD cílů a tím i zlepšení osudu nemocných v kritické péči. (30,31) Aby bylo možné výsledky TDM použít v klinické praxi, je nutné znát patogen a jeho MIC, který je příčinou infekce. Pokud tento patogen neznáme, je nutné počítat s nejčastějším patogenem pro danou infekci a jejich lokální rezistencí a běžnou MIC. Výsledky TDM jsou pak vždy vztaženy k hodnotám MIC. Pokud nepoužíváme aktivní TDM, tzn. nemáme možnost denního monitorování s následnou úpravou dávkování, můžeme si utvořit profil hladin ATB při daném dávkování a vztáhnout k různým MIC původce a tímto zajistit co nejlepší účinnost daného ATB. Pokud provedeme odběr u více pacientů v různých stavech, lze vytvořit populační model pro dané antibiotikum, které zahrnuje kovariáty, jež ovlivňují hladiny u jednotlivých pacientů. Pomocí simulací pak můžeme model dále validovat, např. Monte Carlo simulací. Cílem celého snažení, je úprava dávkování, tzn. nejen dávky, ale i způsobu podání (rychlá infuze, prodloužená infuse, kontinuální infuse) ATB či jiného léku pro daného pacienta na základě dostupných údajů o nemocném (např. váha, hodnoty kreatininu, věk...). Vše je vztaženo ke znalosti nebo předpokládanému patogenu s určitou MIC. Pro většinu ATB v běžném dávkování jsou populační modely dostupné.

Pacienti, kteří by mohli nejvíce profitovat z TDM, jsou především kritičtí oběhově nestabilní nemocní s možným MDR původcem infekce a také HO nemocní v neutropenii, u kterých je správně podané ATB v době snížené imunity nezbytné k eradikaci infekce.

Je až s podivem, že většina doporučení o dávkování ATB je stále shodná pro všechny pacienty a nezohledňuje ty nejtěžší nemocné v kritickém stavu, kde je klíčové dosáhnout PK/PD cíle, aby účinnost ATB byla maximální a tito nemocní nebyli dlouhodobě hospitalizováni na oddělení intenzivní péče a nedocházelo k selekci k ATB rezistentních bakterií.

Cíle naší práce

1. Odběr hladin nejčastěji používaných ATB u hematoonkologických pacientů
2. Zhodnocení dosažených koncentrací v čase a porovnání s nejčastějším MIC patogenů
3. Vytvoření PK/PD modelu u vysoce dávkovaného ceftazidimu
4. Korelace klinické účinnosti vysoce dávkovaného ceftazidimu k běžně dávkovaným ATB

Metodika naší práce

Pro splnění výše uvedených cílů budeme používat monitorování sérových hladin ATB u nemocných IV. interní hematologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové (7.2, 7.3, 7.4). V další části bude provedena retrospektivní analýza klinické účinnosti jednoho z často používaných ATB v populaci nemocných léčených na IV. interní hematologické klinice (7.5). Podrobnější popis metodiky je vždy uveden v úvodů každé ze čtyř následujících podkapitol.

7.2 TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ PIPERACILLINU

Soubor pacientů: Na jednotkách intenzivní péče IV. Interní hematologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové proběhlo u 11 pacientů monitorování hladin piperacillinu. Jednalo se o nemocné léčené pro hematologickou malignitu s probíhající infekcí, kdy na tuto infekci bylo zahájeno podávání piperacillin/tazobactamu. Většina pacientů byla neutropenická, všichni nemocní byli klinicky stabilní, bez známek těžké sepse či septického šoku. Dávkování piperacillinu bylo standardní a to 4 g á 8 hod v prodloužené 3hodinové infuzi. Část nemocných byla léčená originálním přípravkem Tazocin a část generickým přípravkem Piperacillin/tazobactame. Charakteristika nemocných je v tabulce 7.2.1.

Metodika: U pacientů bylo prováděno monitorování hladin piperacillinu 1. a 3. den léčby. Odběry byly prováděny 1. den bezprostředně před podáním léku a poté v 1., 2., 3., 4., 6. a 8. hodině po podání, 3. den byly prováděny odběry těsně před podáním a poté 3., 6. a 8. hodinu po podané infuzi. Výsledky byly použity ke stanovení standardních farmakokinetických parametrů, k vytvoření individuální farmakokinetiky. Nakonec sloužily k vytvoření

farmakokinetického modelu a zhodnocení kovariát ovlivňujících dosažené terapeutické hladiny. Tento model by měl sloužit k ověření správnosti dávkování pro jednotlivé patogeny, u kterých víme MIC na základě kultivace. Dá se také porovnat s nejčastějšími patogeny na jednotlivých JIP a jejich nejčastějšími MIC. (podrobná metodika v kapitole 7.4)

počet nemocných	11
věk (medián)	22-66 (52)
kreatinin $\mu\text{mol/ml}$ (medián)	35-90 (53)
akutní myeloidní leukémie	7 (63,6%)
mnohočetný myelom	2 (18,2%)
lymfom	1 (9,1%)
idiopatická myelofibróza	1 (9,1%)
febrilní neutropenie	6 (54,5%)
pneumonie	3 (27,3%)
flegmóna po katetru	1 (9,1%)
streptokoková sepe	1 (9,1%)
neutropenie	10 (90,9%)
indukční chemoterapie	4 (36,4%)
alogenní transplantace	4 (36,4%)
autologní transplantace	2 (18,2%)
originální piperacillin	5 (45,5%)
generický piperacillin	6 (54,5%)

Tabulka 7.2.1 Charakteristika nemocných léčených piperacillin/tazobactamem.

Výsledky: Monitorované hladiny piperacillinu/tazobactamu jsou uvedeny v tabulce 7.2.2 a 7.2.3. Tabulka 7.2.2 ukazuje individuální farmakokinetiku u jednotlivých nemocných, je uveden distribuční objem, clearance piperacillinu pro jednotlivé pacienty. Je uvedena léková forma pro zhodnocení farmakokinetiky originálního a generického přípravku, kde nevyšel žádný rozdíl v těchto dvou přípravcích.

Tabulka 7.2.3 ukazuje jedinou kovariátu clearance piperacillinu, která je v tomto případě věk nemocných. Typická hodnota CL začíná na 24,1 L/h a klesá s každým rokem věku o 0,015 L/h. V tomto souboru nevyšla jako kovariáta hodnota kreatininu, protože prakticky všichni nemocní měli normální renální funkce. Nakonec je na obrázku 7.2.4 znázorněn grafický průběh hladiny piperacillinu u nemocných s věkem 22-45 let a 45-66 let.

číslo pacienta	dV (L)	CL piperacillinu (ml/sec)	věk	váha (kg)	CLcr (ml/sec)	výška (cm)	kreatinin (μmol/l)	LF
1	19,29	15,94	45	104	1,93	165	50	1
2	17,24	9,39	65	81	1,19	156	71	1
3	18,62	9,1	61	82	1,72	170	53	1
4	17,17	8,33	64	61	2,71	172	35	1
5	18,9	9,09	66	75	1,83	158	49	1
6	17,32	15,34	22	57	3,9	190	40	2
7	20,06	6,88	52	57,5	2,18	168	44	2
8	19,51	11,58	34	121	1,4	181	90	2
9	18,62	10,22	65	77	1,88	180	62	2
10	18,5	19,17	40	103	1,45	183	85	2
11	18,65	14,7	43	113	1,62	176	76	2

Zkratky: dV distribuční objem, CL clearance, CLcr clearance kreatininu, LF léková forma (1 originální, 2 generická)

Tabulka 7.2.2 Individuální farmakokinetika piperacillinu u 11 nemocných.

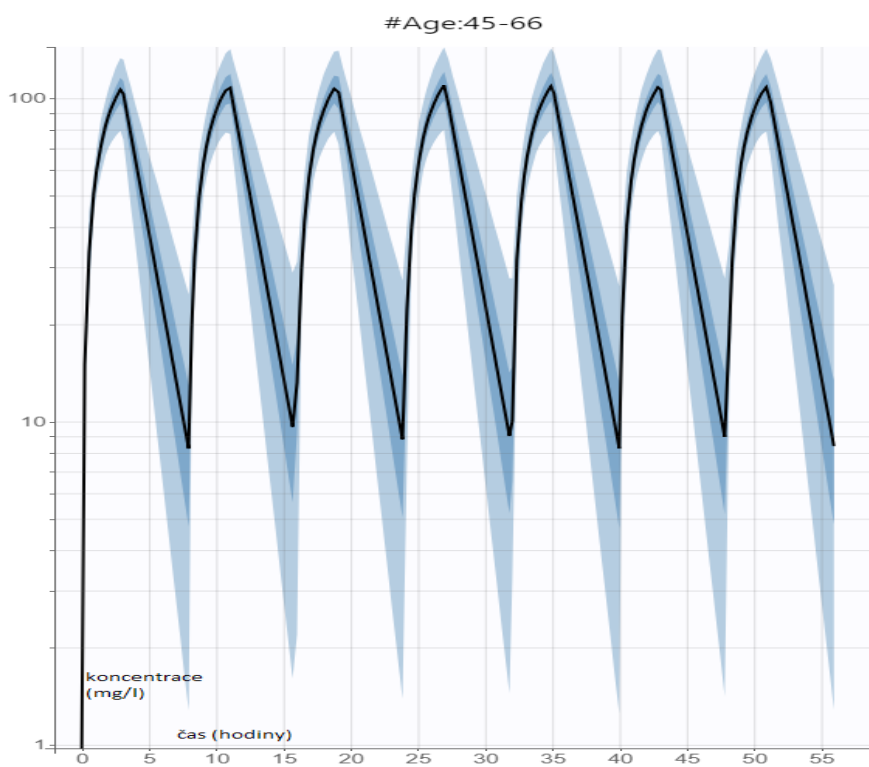
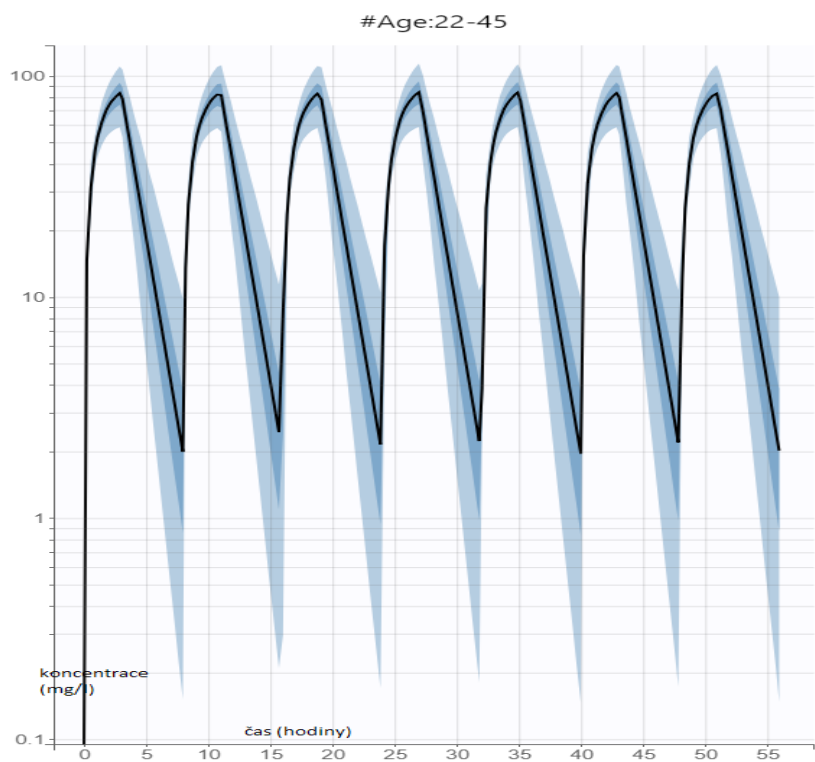
Závěry: Je zde zřejmé, že pro gram-negativní patogeny typu enterobakterií, kde jsou hodnoty hraniční MIC 8mg/L při dávkování 4 g á 8 hod dosáhneme uspokojivé hladiny pro starší nemocné, nikoli však pro mladé nemocné. Pokud vezmeme v úvahu jako patogen *P. aeruginosa*, kde je hraniční MIC 16mg/L vidíme, že v obou případech nedosahujeme uspokojivých hodnot. Pokud by se jednalo o kritické nemocné s patogenem na hranici MIC, museli bychom dávkování piperacillinu upravit. Pokud bychom chtěli dosáhnout doporučené dávkování pro nestabilní nemocné v intenzivní péči, to znamená dosažení času nad MIC minimálně 80 %, optimálně 100 % a to v koncentraci 4x vyšší, než je MIC daného patogenu, je zřejmé, že u piperacillinu i s nejvyšším povoleným dávkováním (4 g á 6 hod) tohoto cíle pro

hraničně citlivé patogeny nedosáhneme. Je potom jistě na zvážení podání jiného citlivějšího ATB. U těchto nemocných většinou nebyl původce identifikován, nemáme tedy možnost stanovit, zda byl splněn farmakokinetický cíl. Navíc se zde jednalo o stabilní nemocné se známkami infekce a všichni nemocní v tomto souboru infekci vyléčili bez dalších komplikací.

	HODNOTA	STOCH. APPROX.	
		S.E.	R.S.E.(%)
Pevné hodnoty			
V_pop	18,57	1,2	6,48
CL_pop	24,09	6,75	28,0
beta_CL_Age	-0,015	0,0052	34,2
Standardní odchylka náhodných efektů			
omega_V	0,088	0,091	104
omega_CL	0,24	0,055	23,5
Chybové parametry modelu			
b	0,34	0,028	8,10

Pop reprezentuje typické hodnoty parametrů, beta reprezentuje efekt kovariát na parametr, b reprezentuje konstantní a poměrný termín ke kombinované chybě. CL znamená clearance piperacillinu, V distribuční objem.

Tabulka 7.2.3. Hodnocení kovariáty u farmakokinetiky piperacillinu.



Obrázek 7.2.4 Zobrazení farmakokinetického průběhu piperacillinu v závislosti na věku.

7.3 TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ MEROPENEMU

Soubor: Na jednotkách intenzivní péče IV. interní hematologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové proběhlo u 11 pacientů monitorování hladin meropenemu. Jednalo se o nemocné léčené pro hematologickou malignitu s probíhající infekcí, kdy na tuto infekci bylo zahájeno podávání meropenemu. Část pacientů byla neutropenická, většina nemocných byla klinicky stabilní, pouze 2 nemocní měli známky těžké sepse a nikdo nebyl v septickém šoku. Charakteristika nemocných je uvedena v tabulce 7.3.1.

Metodika: Dávkování meropenemu bylo standardní a to 1 g nebo 2 g á 8 hod v prodloužené 3hodinové infuzi. Část nemocných byla léčená originálním přípravkem Meronem a část generickým přípravkem Meropenem. U pacientů bylo prováděno monitorování hladin meropenemu 1. a 3. den léčby. Odběry byly prováděny 1. den bezprostředně před podáním léku a poté v 1., 2., 3., 4., 6. a 8. hodině po podání, 3. den byly prováděny odběry těsně před podáním a poté 3., 6. a 8. hodinu po podané infuzi. Výsledky byly použity ke stanovení standardních farmakokinetických parametrů, k vytvoření individuální farmakokinetiky. Nakonec sloužily k vytvoření farmakokinetického modelu a zhodnocení kovariát ovlivňujících dosažené terapeutické hladiny. Tento model by měl sloužit k ověření správnosti dávkování pro jednotlivé patogeny, u kterých víme MIC na základě kultivace. Dá se také porovnat s nejčastějšími patogeny na jednotlivých JIP a jejich nejčastějšími MIC. (podrobná metodika v kapitole 7.4)

počet nemocných	11
věk (medián)	32-69 (51)
kreatinin $\mu\text{mol/ml}$ (medián)	31-235 (68)
akutní leukémie	7 (63,6%)
karcinom rekta	1 (9,1%)
lymfom	2 (18,2%)
chronická lymfocytární leukémie	1 (9,1%)
febrilní neutropenie	5 (45,5%)
pneumonie	3 (27,3%)
nitrobřišní sepse ESBL E. coli	1 (9,1%)
těžká sepse, původ nejasný	2 (18,2%)
neutropenie	9 (81,8%)
indukční chemoterapie	2 (18,2%)
alogenní transplantace	8 (72,7%)
autologní transplantace	1 (9,1%)
originální meropenem	3 (27,3%)
generický meropenem	8 (72,7%)

Tabulka 7.3.1 Charakteristika nemocných léčených meropenemem.

Výsledky: Výsledky terapeutického monitorování jsou zobrazeny v tabulce 7.3.2 a 7.3.3. Tabulka 7.3.2 ukazuje individuální farmakokinetiku u jednotlivých nemocných, je zde spočítán distribuční objem, clearance meropenemu pro jednotlivé pacienty. Je uvedena léková forma pro zhodnocení farmakokinetiky originálního a generického přípravku, kde nevyšel žádný rozdíl v těchto dvou přípravcích.

Tabulka 7.3.3 ukazuje kovariátu clearance meropenemu, kterou je v tomto případě hodnota kreatininu. Znamená to, že tzv. typická hodnota distribučního objemu je 20,4 l, typická hodnota CL meropenemu začíná na 3,33 l/h a zvyšuje se o 0,6 l/h s každým 1 ml/s eGFR. To znamená, že při dávkování meropenemu je potřeba zohlednit glomerulární filtraci nejen u pacientů s renální insuficiencí, ale také u nemocných s vysokou hodnotou glomerulární filtrace z důvodu optimálního účinku ATB a vyloučení rizika selhání meropenemu při nedostatečném dávkování. Na obrázku 7.3.4 je pak Monte Carlo simulace u dávkování 1 g meropenemu á 8 hod v prolongované 3hodinové infuzi. Je zde použito 500 replikací našeho

datasetu k validaci modelu. Tento obrázek je rozdělen na 4 scénáře dle hodnot eGFR nemocných na těžkou, střední renální insuficienci, normální funkce, a zvýšenou eGFR, což je u nemocných v kritickém stavu popsáno. Jsou uvedeny logaritmické hodnoty a křivky znázorňují medián (tmavá křivka) a (5-27.5%, 27.5-50%, 50-72.5% and 72.5-95%) percentily (jednotlivé pásy s různým odstínem).

Závěry: Hraniční MIC u meropenemu je pro nejčastější gram negativní patogeny 2mg/L. Pokud vezmeme v úvahu tento scénář, je dle obrázku č. 1 vidět, že u většiny pacientů dosahujeme požadovaných dlouhodobých koncentrací meropenemu, tzn. že čas nad MIC je dostatečně dlouhý. U pacientů se zvýšenou eGFR nejsou dosažené koncentrace meropenemu dostatečné k navození maximální účinnosti. Pokud bychom koncentrace vztahovali ke kritickým nemocným, kde je vhodné, aby dlouhodobá koncentrace (alespoň 80 % času, ideálně 100 % času) meropenemu byla 4x vyšší než MIC daného patogenu, pak za tohoto dávkování dosáhneme optimálního efektu pouze u nemocných s nižší eGFR, u jiných nemocných by bylo potřeba zvýšit dávkování meropenemu. U meropenemu je dle SPC možné zvýšit dávkování až na 2 g á 8 hod, v literatuře je ale udávána dávka až 12 g/den, což by mělo stačit i pro patogeny s hraniční MIC u nemocných s normální hodnotou eGFR. Z křivky je také vidět, že pokud je používána již od začátku prolongovaná infuze u kriticky nemocných, mělo by před ní předcházet podání rychlé nasycovací dávky meropenemu.

číslo pacienta	dV (l)	CL meropenemu (ml/sec)	věk	váha (kg)	CLcr (ml/sec)	výška (cm)	kreatinin (μmol/l)	LF
1	11,24	6,06	64	73	1,18	166	93	1
2	20,54	17,91	51	98	2,14	185	58	1
3	18,89	6,04	35	104	0,97	187	123	1
4	22,61	16,89	56	50	3,2	156	31	2
5	24,57	10,71	37	63,5	1,87	167	53	2
6	32,08	21,29	55	88	2,74	186	46	2
7	20,21	4,4	54	62	0,88	150	96	2
8	22,35	5,96	43	95	0,44	181	235	2
9	17,74	15,64	34	56	2,32	160	45	2
10	22,14	10,19	32	74	1,96	181	68	2
11	18,14	5,78	69	87,4	1,23	175	70	2

Zkratky: dV distribuční objem, CL clearance, CLcr clearance kreatininu, LF léková forma (1 originální, 2 generická)

Tabulka 7.3.2. Individuální farmakokinetika meropenemu u 11 nemocných.

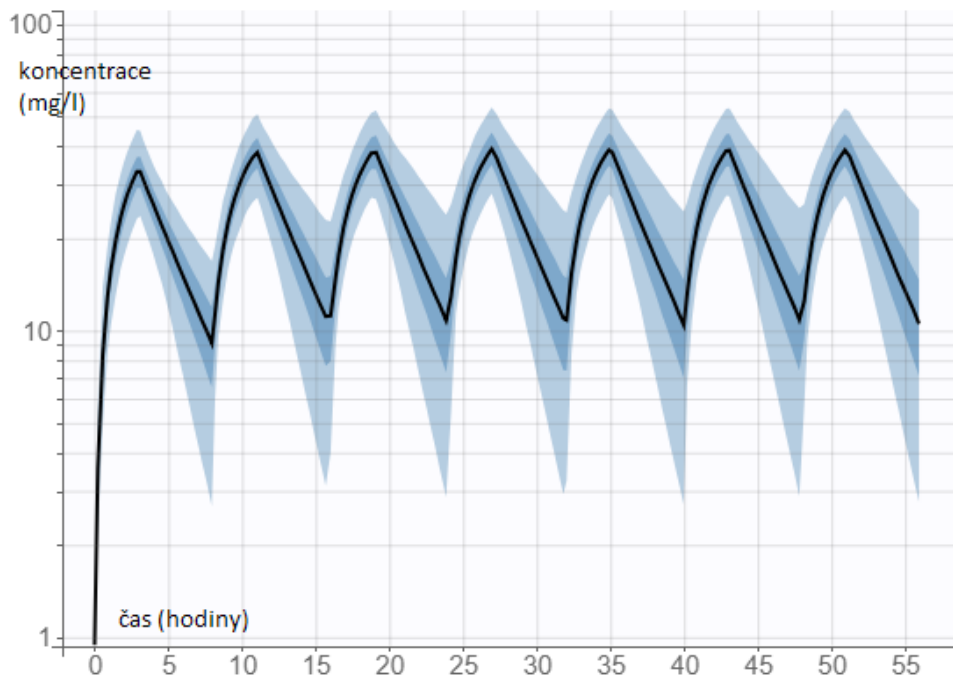
U těchto nemocných většinou nebyl původce identifikován, nemáme tedy možnost stanovit, zda byl splněn farmakokinetický cíl. Jednalo se již o skupinu nemocných, kde byli jak nemocní s těžkou sepsí, tak s nutností tekutinové resuscitace. Těmto nemocným byla podána vyšší dávka ATB (2 g á 8 hod). Všichni nemocní v tomto souboru infekci vyléčili bez dalších komplikací.

HODNOTA		STOCH. APPROX.	
		S.E.	R.S.E.(%)
Pevné hodnoty			
V_pop	20,39	2,25	11,0
CL_pop	3,33	0,66	19,9
beta_CLcr	0,6	0,11	18,1
Standardní odchylka náhodných efektů			
omega_V	0,28	0,11	38,5
omega_CL	0,25	0,078	31,6
Chybové parametry modelu			
b	0,41	0,036	8,65

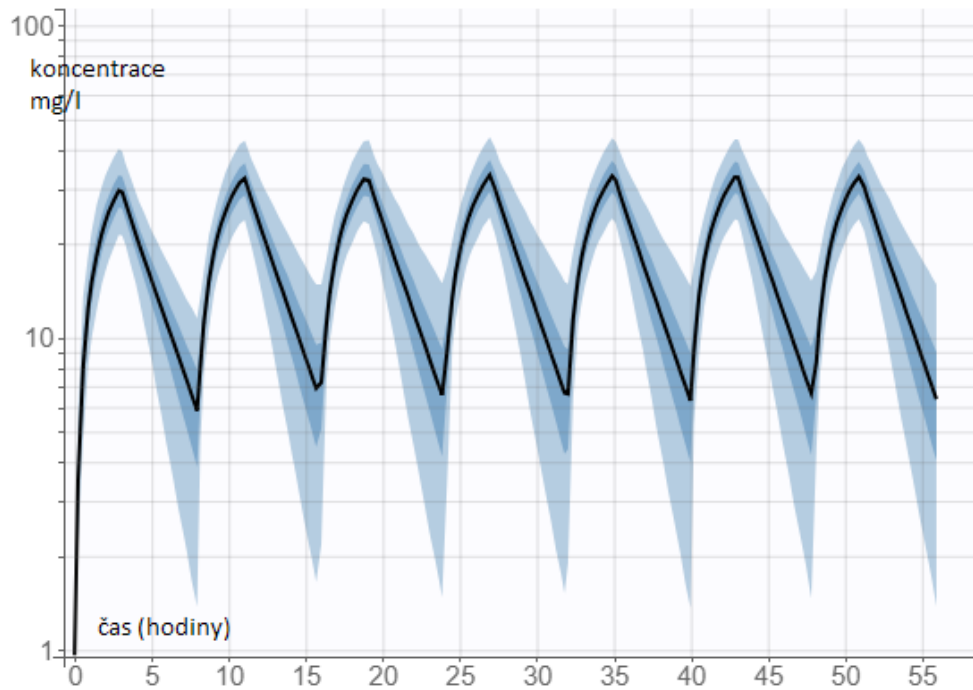
Pop reprezentuje typické hodnoty parametrů, beta reprezentuje efekt kovariát na parametr, b reprezentuje konstantní a poměrný termín ke kombinované chybě. CL znamená clearance meropenemu, V distribuční objem.

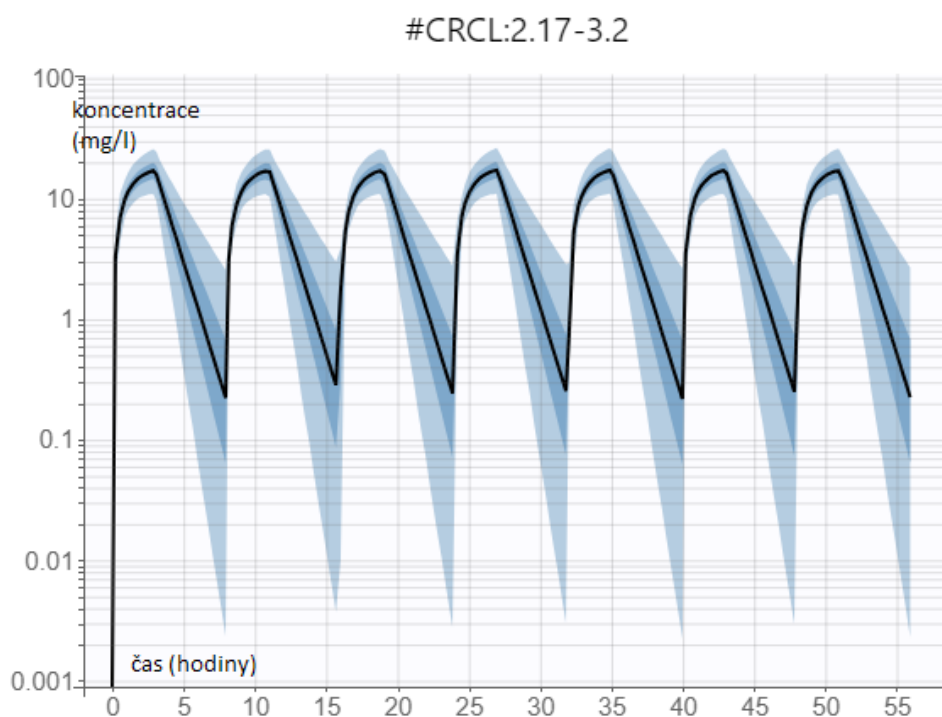
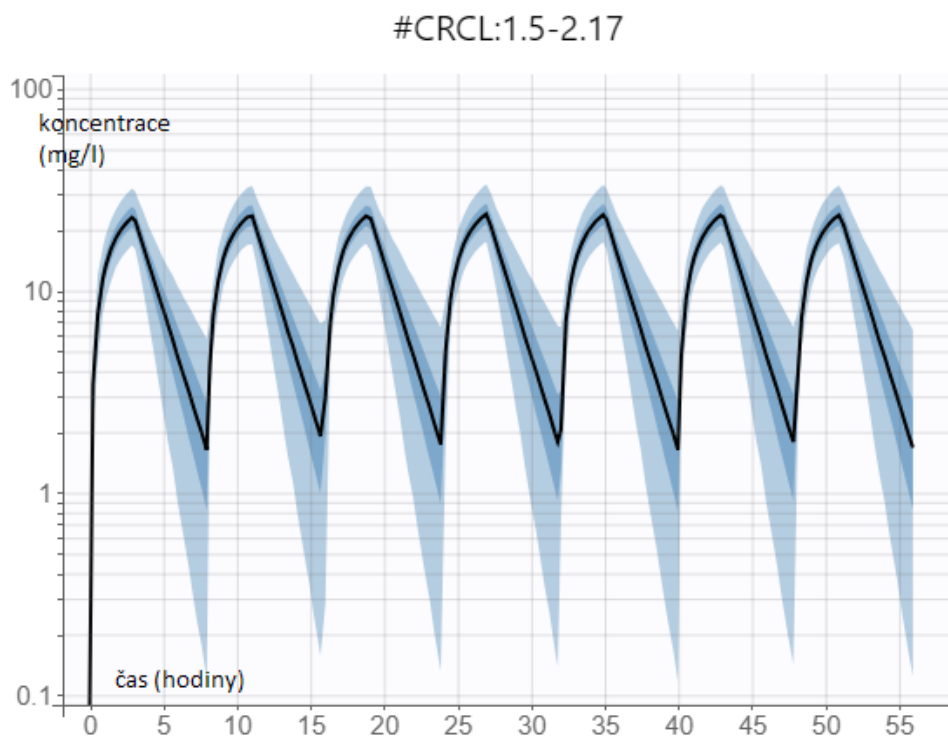
Tabulka 7.3.3 Hodnocení kovariátů u farmakokinetiky meropenemu.

#CRCL:0.44-1



#CRCL:1-1.5





Obrázek 7.3.4 Monte Carlo simulace hladin meropenemu a různých eGFR.

7.4 TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ CEFTAZIDIMU U SEPTICKÝCH HEMATOONKOLOGICKÝCH NEMOCNÝCH A SROVNÁNÍ PK/PD CÍLE PO STANDARDNÍ A VYSOKÉ DÁVCE CEFTAZIDIMU

Hlavní cíl naší práce bylo vytvořit farmakokinetický model a ověřit bezpečnost a účinnost podání off label vysoké dávky ceftazidimu u hematoonkologických nemocných se sepsí, těžkou sepsí či septickým šokem. Tato vysoká dávka byla srovnána se standardním dávkováním a hodnotilo se dosažení PK/PD cílů. Dále byla tato práce zaměřena na bezpečnost ceftazidimu v podané vysoké dávce. Jednalo se o nemocné kolonizované extenzivně rezistentním kmenem (XDR) *P. aeruginosa*, kteří měli známky sepse a u nichž byl silný předpoklad infekce způsobené tímto patogenem. Důvodem této práce byla nepřiměřeně vysoká mortalita u pacientů s infekcí způsobené XDR *P. aeruginosa* léčených na jednotkách intenzivní péče IV. Interní hematologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové (mortalita 70 %).

7.4.1 PACIENTI A METODY

Popis studie

Jednalo se o monocentrickou retrospektivní farmakokinetickou studii a byla provedena na pacientech, kterým byla podána off label vysoká dávka ceftazidimu na IV. interní hematologické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové. Pacienti byli hodnoceni, pokud splnili tato kritéria: věk ≥ 18 let, byli léčeni vysokou dávkou ceftazidimu a byla prováděna monitorace hladin tohoto ATB podle daného protokolu. Pacienti podstupující dialyzační metody k náhradě funkce ledvin byli vyloučeni. Tato studie byla schválena Etickou komisí Univerzitní nemocnice v Hradci Králové pod registračním číslem 202206R04 26. května 2022.

Všichni pacienti byli léčeni nebo referováni na jednotku intenzivní péče určené pro léčbu hematoonkologických pacientů pro těžkou infekci. Pacienti, u kterých byla známa kolonizace XDR *P. aeruginosa* byli léčeni vysokou dávkou ceftazidimu v dávkování 3 g á 6 hodin v prodloužené 3hodinové infuzi (denní dávka 12 g). O užití vysoké off label dávky ceftazidimu rozhodoval ošetřující lékař. Použití této dávky předcházelo pečlivé zvážení stavu nemocného. Rozhodující význam v hodnocení závažnosti měla závažnost imunosuprese a znalost předchozí

kolonizace. Ceftazidim byl použit v kombinaci s jiným citlivým antibiotikem (aminoglykosid nebo colistin). Pokud byla infekce způsobená XDR *P. aeruginosa* potvrzena, bylo pokračováno v léčbě. Pokud se později potvrdila jiná infekční etiologie, vysocedávkovaný ceftazidim byl ukončen a byla nasazena jiná adekvátní ATB léčba.

Vzorky k určení koncentrace ceftazidiumu v krvi byli sbírány v těchto intervalech: 1., 3., 4., 5. a 6. hodinu po zahájení první infuze a těsně před a 3. a 6. hodinou po podání deváté infuze (3. den léčby), pokud bylo pokračováno v léčbě ceftazidimem.

Demografická data nemocných, laboratorní výsledky a klinická data byly získány z patientské dokumentace. Neutropenie byla definována jako absolutní počet neutrofilů pod 500 buněk/mm³. Mortalita nemocných byla definována jako úmrtí během této jedné infekční epizody. Sepse byla definována dle SOFA skóre. (8) Nežádoucí účinky byly pečlivě monitorovány u všech nemocných. Klinické hodnocení pacienta ošetřujícím lékařem bylo prováděno nejméně 3x denně, byl kladen důraz na zhodnocení neurologických funkcí. Glasgow coma scale byla použita k hodnocení kvantitativních změn neurostatu a vědomí. U pacientů s nutností sedace byl použit protokol, tak aby pacient byl vždy klidný a kooperující, aby bylo možné hodnotit možné nežádoucí účinky. Hodnocení bylo prováděno minimálně po 4 hodinách dle Rikerovy škály (Riker Sedation-Agitation Scale) s cílem dosažení 4 (klidný, kooperující).(32)

Bioanalytické a mikrobiologické hodnocení

Krevní vzorky byly testované na Ústavu klinické biochemie. Celková koncentrace byla měřena validovanou chromatografickou metodou Ultra - Performance tekutinová chromatografie – tandemová hmotnostní spektrometrie (UPLC). Analýza byla prováděna Agilent Infinity 1290 UPLC systémem s Agilent 6490 Triple Quadrupole hmotnostním spektrometrem. Ke kalibraci plazmy byl použit 3Plus1[®] Multilevel Plasma Calibrator Set Antibiotics v séru/plasmě (Chromsystems) a Plasma Control Level Antibiotics v séru/plasmě I, II (Chromsystems) bioanalytickou LC-MS/MS metodou.

Po precipitaci 50 µL vzorku se směsí acetonitrilu a metanolu a přidání interního standardu byla provedena chromatografická separace na Discovery HS F5 sloupci (2.1x100 mm i.d., 3 µm, Supelco) s mobilní fází obsahující 10 mM amonium formátu a 0,1 % kyseliny formikové a metanolu (1:1) za isokratického 0,35 ml/min průtoku. Ceftazidim a interní standard (meropenem-d₆) byl detekován elektro sprejovou ionizací hmotnostní spektrometrií v

pozitivně ionární opakované reakci za použití mass-to-charge transitions 547,0 → 468,0/396,0 a 390,0 → 147,0/260,0.

Limit kvantifikace byl 0,42 mg/l a aplikabilita a linearita metody byla pozorována v rozmezí 0,42-157 mg/l. Diluce vzorků byla prováděna čistým vzorkem. Přesnost metody byla v rozptylu od 0,80 % do 5,61 % a relativní standardní odchylka a přesnost dosáhla akceptabilních hodnot od 98,5 % do 97,8 %.

Všechny mikrobiologické vzorky byly hodnoceny na Ústavu klinické mikrobiologie. Veškeré patogeny byly identifikovány metodou Maldi TOF (Bruker Daltonics, Germany). Testování citlivosti izolátů bylo prováděno diskovou difuzní metodou a mikrodiluční metodou v tekutém médiu. (TRIOS, CZ, Lachema, CZ). Výsledky byly interpretovány dle The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). (29) *P. aeruginosa* byla považována XDR a “difficult to treat” dle standardních kritérií. (19,33)

Populační PK analýza

Nejprve byla naše data srovnána s publikovanými pracemi popisujícími PK model ceftazidimu (Werumeus et al, 2021, Georges et al, 2009), aby bylo zjištěno, jestli nejsou tyto modely použitelné na naši kohortu pacientů. (34,35) Tyto modely však nepopisovaly adekvátně naše pacienty. Proto jsme vyvinuli nový model. Časové profily koncentrací ceftazidimu byly analyzovány nelineárním modelováním se smíšeným efektem. Bylo předpokládáno log normální rozložení parametrů modelu a byli nejpravděpodobněji odhadnuté za použití Stochastic Approximation Expectation Maximization (SAEM) algoritmu za použití Monolix Suite software verze 2021R1 (Lixoft SAS, Antony, France). Vývoj modelu byl proveden ve třech krocích.

1) Základní model

Jako strukturální model byl testován jedno a dvoukompartmentový model s eliminací prvního řádu. Log-normální rozložení inter-individuální variability s odhadovanou variací bylo testováno na každý PK parametr. Protože PK profily byly měřeny ve dvou různých dnech, variabilita mezi těmito dny byla také testována. Proporcionální, aditivní a kombinační odchylka modelu byla testována pro reziduální model odchylky. Byl vybrán nejadekvátnější

model na základě minimální objektivní hodnoty funkce (OFV), adekvátního goodness-of-fit (GOF) grafu a nízké relativní standardní odchylky (R.S.E.) na odhadnuté PK parametry.

2) Kovariační model

Váha, výška, věk, sérová hodnoty kreatininu a eGFR dle CKD-EPI formule byly testovány jako kontinuální kovariáty (hodnoty prediktivní pro inter individuální variabilitu), zatímco pohlaví, UPV a přítomnost hematologické malignity byly testovány jako kategorické kovariáty. Bylo provedeno předběžné grafické hodnocení a univariátní asociace za použití Pearsonova korelačního testu na efekt kovariát. Kovariáty s $p < 0,05$ byly použity pro kovariační model. Poté byla provedena procedura postupného modelování kovariát. K vybrání modelu posloužilo snížení v OFV o více než 3.84 bodů mezi síťovými modely. $P < 0,05$ byla považována za statisticky signifikantní za předpokladu χ^2 -distribuce. Další kritéria pro výběr modelu byla rozumně nízká R.S.E. hodnoty odhadnutá z parametrů strukturálního modelu, fyziologické pravděpodobnosti získaných hodnot parametrů a absence bias v GOF grafu.

3) Hodnocení modelu

Adekvátnost modelu byla hodnocená na základě GOF grafu. Naměřené hodnoty byly porovnány s individuálními a populačními predikovanými hodnotami. Individuálně vážené zbytky (IWRES) a populačně vážená rezidua (PWRES) byly porovnány s predikovanými koncentračními schémata. Normalizované chyby distribuce predikcí (NPDE) byly porovnány s náhodným rozdělením času po podané dávce podél linie sjednocení. Vizuální prediktivní kontrola (VPC) byla provedena ke zhodnocení prediktivní přesnosti konečného modelu. Z toho důvodu bylo použito 1000 replikací originálního datasetu a data byla simulována za použití konečných odhadovaných parametrů modelu a poté byla opět simulace porovnána s naměřenými hodnotami. 90 % prediktivní intervaly pro desátý, padesátý a devadesátý percentil, získané při simulaci, byly počítány ze všech replikací a zaznamenány graficky. Ke zhodnocení stability modelu byla provedena "bootstrap" analýza. Při této proceduře bylo generováno 500 replikací originálních dat a odhadnutý parametr pro každý z 500 replikací byl přehodnocen na základě R package Rsmlx for Monolix Suite (Lixoft SAS, Antony, France) v

definitivním modelu. Medián, 95 % interval spolehlivosti (CI) získaný pro každý odhadnutý “bootstrap“ parametr byl srovnán s finálním modelem.

Monte Carlo simulace

Monte Carlo simulace (500 opakování pro každou individuální hodnotu v datasetu) založena na konečném modelu farmakokinetiky byla provedena, aby generovala teoretickou distribuci farmakokinetického profilu za použití Simulx version 2021 (Lixoft SAS, Antony, France). Standardní dávkování ceftazidimu 2000 mg každých 8 hodin a off label vysoce dávkovaný ceftazidimu 3000 mg á 6 hod, obojí podané prolongovanou 3 hodinovou infuzí bylo simulováno. Čas na požadovanou MIC po celou dobu podání 100 % ($fT > MIC = 100\%$) byl považován za cíl PK/PD. Pravděpodobnost dosažení tohoto cíle (PTA) byla spočítána pro oba dávkovací režimy a různé scénáře MIC (4, 8, 16, 32 and 64 mg/l). Ke srovnání frakce ceftazidimu nevázaného (pouze volného) na bílkoviny byl použit korekční faktor 10 % pro vazbu ceftazidimu na bílkoviny a ten byl použit do simulace. Fišerův ekzaktní test byl použit ke zhodnocení diferencí v PTA mezi dávkovacími režimy.

7.4.2 VÝSLEDKY

Demografický popis, laboratorní výsledky a nežádoucí účinky

Bylo identifikováno 14 pacientů vhodných pro finální PK analýzu. Třináct nemocných bylo léčeno pro hematologickou malignitu, jeden pacient dostával vysoce dávkovanou chemoterapii pro diseminovaný karcinom varlete. Demografická, laboratorní a klinická data jsou zobrazena v tabulce 7.3.2.1.

pohlaví muž/žena (%)	11 (78,6)/3(21,4)
věk (roky), medián	58,0 (22-69)
váha (kg), medián	76,8 (58-116,9)
výška (cm), medián	179 (158-190)
sérový kreatinin (μmol/L) (medián)	88,5 (43-170)
eGFR CKD EPI (mL/min/1,73m ²) (medián)	91 (37-159)
SOFA skóre (medián)	6 (2-9)
umělá plicní ventilace (%)	3 (21,4)
neutropenie (%)	9 (64,3)
lymfom, chronická lymfocytární leukémie	2 (14,3)
akutní leukémie	9 (64,3)
primární myelofibróza	1 (7,1)
chronická lymfocytární leukémie	1 (7,1)
karcinom varlete	1 (7,1)
aktivní chemoterapie	9 (64,3)
alogenní transplantace	7 (50,0)
pneumonie	8 (57,1)
flegmóna měkkých tkání s aspirační pneumonií	1 (7,1)
nitrobřišní sepse	4 (28,6)
infekce krevního řečiště nejasného původu	1 (7,1)

Tabulka 7.4.2.1. Demografická, laboratorní a klinická data.

Celkem bylo změřeno 106 hladin ceftazidimu. Vzorky krve byly odebrány všem pacientům 1. den, 3. den byly odebrány vzorky 12 pacientům, 2 nemocným byla již léčba ceftazidimem ukončena z důvodu jiné etiologie infekce.

XDR *P. aeruginosa* infekce byla prokázána u 10 nemocných (71,4 %). Medián MIC pro *P. aeruginosa* k ceftazidimu byl 32 mg/l (16-128 mg/l). Všichni nemocní splnili kritéria sepse dle nové definice založené na změně alespoň 2 bodů v hodnocení SOFA skóre, medián byl 6 bodů. Původ infekce byl u 6 nemocných pneumonie, 3 pacienti měli nitrobřišní sepsi a jeden nemocný trpěl flegmónou měkkých tkání odontogenního původu. Z těchto 10 nemocných 2 zemřeli. První pacient zemřel na septický šok s multiorgánovým selháním způsobeným pneumonií, etiologicky XDR *P. aeruginosa*, etiologie byla potvrzena mikrobiologicky vzorky z dolních dýchacích cest a pozitivní hemokulturou. Tato nemocná byla léčena pro akutní myeloidní leukémii a byla krátce po reindukci pro relaps po alogenní transplantaci periferních kmenových buněk. Po celou dobu byla těžce neutropenická. Ceftazidim byl podán v kombinaci s amikacinem a colistinem, její klinický stav se na začátku léčby zlepšil, byla 6 dnů stabilizovaná na neinvazivní plicní ventilaci. Poté došlo k výraznému zhoršení stavu a rychle zemřela pod obrazem septického šoku s multiorgánovým selháním. MIC *P. aeruginosa* byla u této nemocné 32 mg/l a tato nemocná dosáhla PK/PD cíle 100 % času nad MIC. Předpokládáme, že během protražované léčby došlo k rozvoji další rezistence na ceftazidim. Druhý pacient s *P. aeruginosa* pneumonií zemřel na hyperleukocytární syndrom při progresi leukémie. Pacient dostal chemoterapii, ale počty leukocytů rostly i přes podanou léčbu a tento nemocný poté zemřel na respirační selhání. Jako přídatné antibiotikum byl podán gentamycin. Mortalita byla 20,0 % u nemocných s prokázanou infekcí XDR *P. aeruginosa* a 21,4 % pro celou skupinu nemocných. Byla zaznamenána reverzibilní neurotoxicita u jednoho pacienta. Šlo o kvantitativní poruchu vědomí bez závažnějších konsekvencí a snížení dávky ceftazidimu vedlo k rychlé úpravě neurologických funkcí. Šlo o nemocnou podstupující indukční chemoterapii pro akutní promyelocytární leukémii a tato nemocná byla vyšetřována pro letargii a zmatenost již před podáním ceftazidimu. Magnetická rezonance mozku prokázala postischemické změny a vyšetření mozkomíšního moku bylo v mezích normy. Tato nemocná již prošla jednou epizodou sepse doprovázenou neurologickým postižením a stav byl uzavřen jako septická encefalopatie ve zranitelném terénu. Znovu rozvinula letargii a zmatenost 3. den podání ceftazidimu, její Glasgow Coma Scale bylo nad 13 po celou dobu a její stav se upravil během 4 dnů po snížení dávky ceftazidimu. Jako přídatné ATB zde byl použit

colistin. Její sérový kreatinin byl 148 a 144 $\mu\text{mol/l}$ první a třetí den, respektive (CKD-EPI eGFR 0,57 a 0,58 ml/s/1,73 m^2). Nejvyšší hladina ceftazidimu byla 206 a 346 mg/l první a třetí den. Neurotoxita byla pravděpodobně způsobena kumulací více faktorů. Epilepsie v našem souboru nebyla zaznamenána.

Populační PK analýza

Jako nejvíce vyhovující pro ceftazidim a data koncentrací v čase se ukázal být jednokompartmentový model s lineární eliminací. Kombinovaný chybový model se ukázal být nejvíce vyhovující pro popsání reziduální a interpacientské variability. PK model byl parametrizován ve smyslu clearance (CL) a distribučního objemu (Vd). Populační PK odhady pro ceftazidim je sumarizován v tabulce 7.4.2.2. Meziudálostní variabilita se ukázala být nesignifikantní.

Parametr	Finální model		„Bootstrap“ výsledky	
	Odhad	R.S.E. (%)	Medián	95 % CI
Fixované efekty				
CL_pop (l/h)	1,48	33,3	1,44	0,79-2,88
$\beta_{\text{CL_eGFR}}$ (l/h pro každý 1ml/min/1,73m ² eGFR)	0,0076	44,8	0,0077	0,0012-0,0160
Vd_pop (l)	13,23	16,6	13,33	10,12-18,59
Směrodatná odchylka náhodných efektů				
Ω_{CL}	0,44	19,6	0,40	0,22-0,53
Ω_{Vd}	0,60	21,2	0,56	0,33-0,76
Chybové parametry modelu				
A	10,68	30,3	10,02	3,65-22,90
B	0,081	36,0	0,078	0,005-0,161

Pop reprezentuje typické hodnoty parametrů, β reprezentuje efekt kovariát na parametr, η reprezentuje proměnnou náhodného efektu, a a b reprezentuje konstantní a poměrný termín ke kombinované chybě.

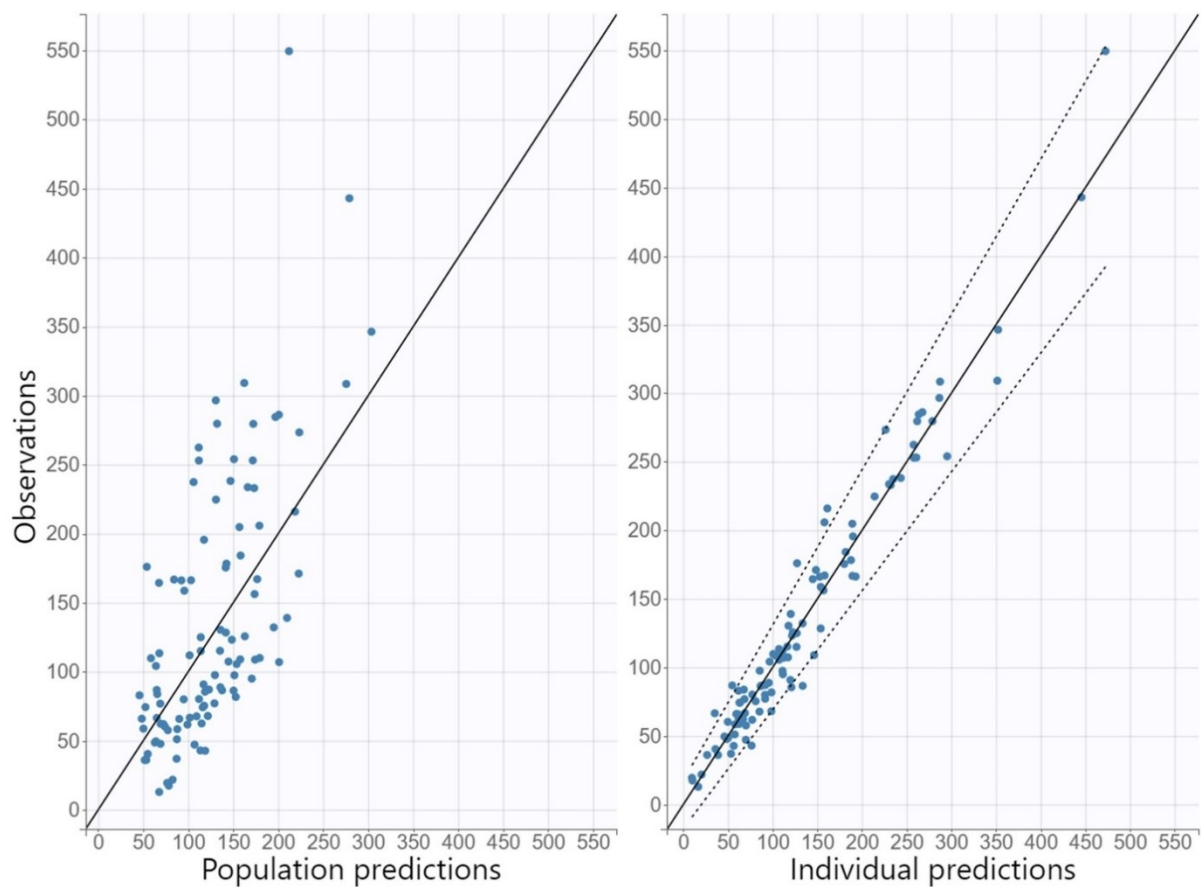
Tabulka 7.4.2.2. Hodnocený finální farmakokinetický populační model

Při vyšetřování variability byla nalezena jediná relevantní kovariáta pro CL ceftazidimu, a to eGFR. Relevantnost kovariáty byla určena na základě korelace kovariáty a PK ($P = 0,03$), snížení v OFV o 4.39 a fyziologické pravděpodobnosti. Finální rovnice popisující parametry farmakokinetiky ceftazidimu a vztah mezi CL ceftazidimu a jeho kovariátou je následující:

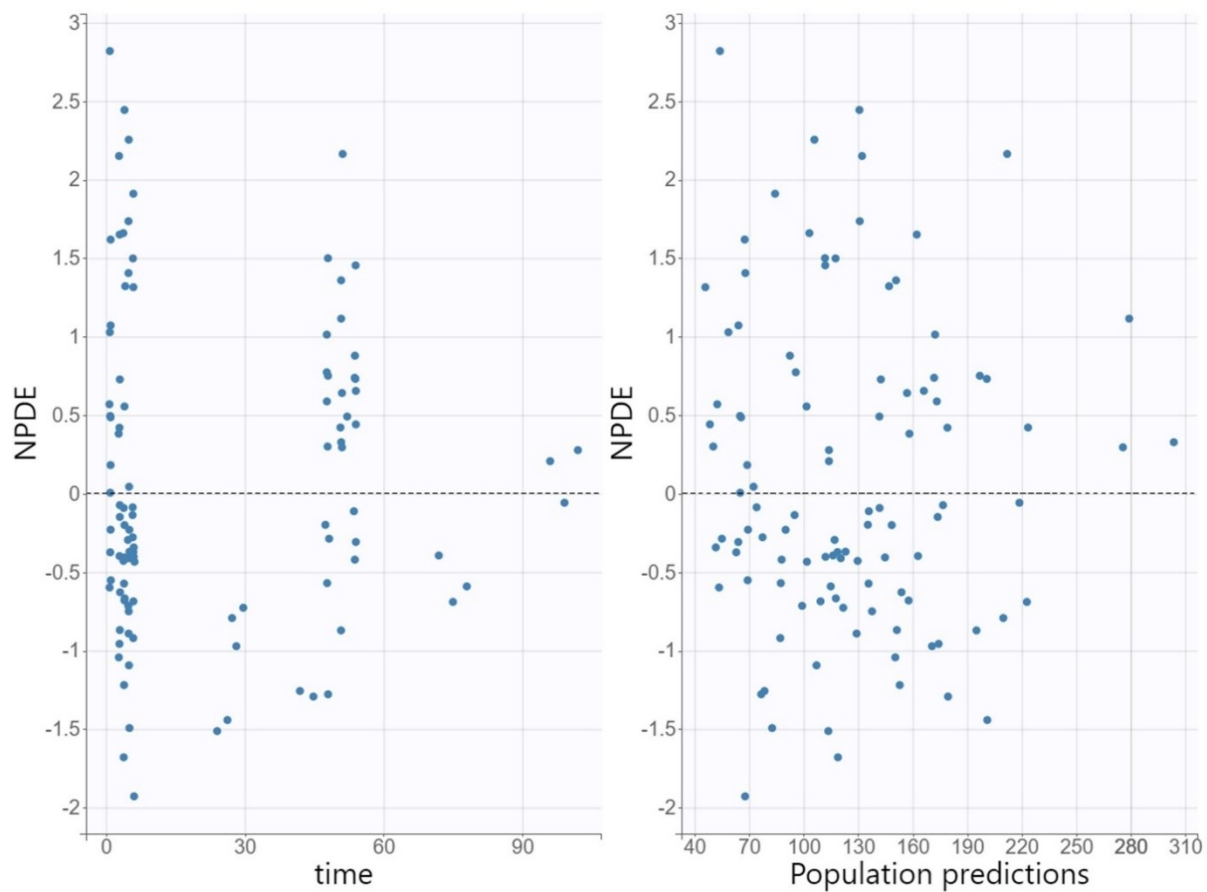
$$\text{Log (CL)} = \text{log (CL_pop)} + \beta_{\text{CL_eGFR}} \times \text{eGFR} + \eta_{\text{CL}};$$

$$\text{Log (Vd)} = \text{log (Vd_pop)} + \eta_{\text{Vd}}.$$

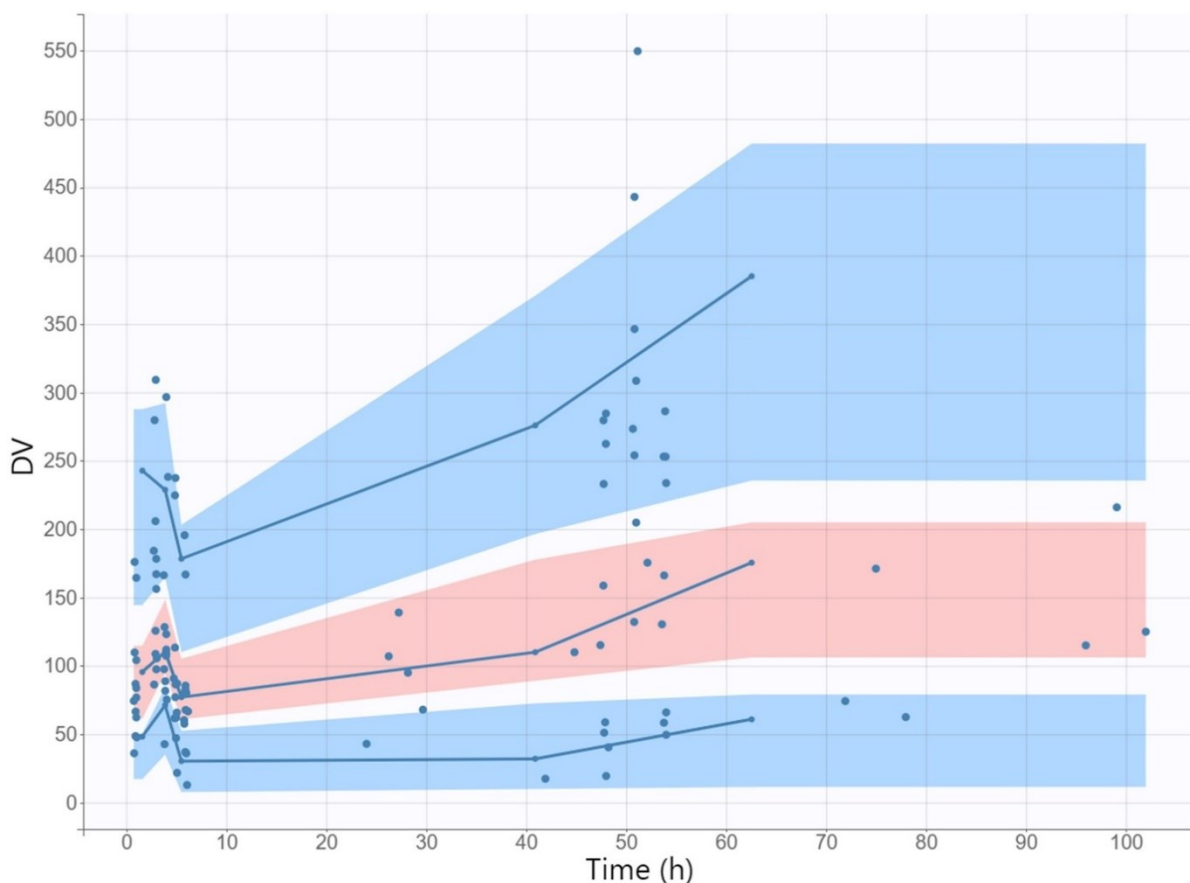
Diagnostické GOF grafy pro finální model kovariáty ceftazidimu neukazují zásadní deviace (Obrázek 7.4.2.3. a 7.4.2.4.), s výjimkou grafu predikovaných versus zjištěných koncentrací ceftazidimu, kde bylo mírné zkreslení předpovědi, protože naměřené hodnoty byly o něco vyšší. R.S.E. hodnoty odhalily, že všechny PK parametry v populačním modelu ceftazidimu byly precizně odhadnuté. (Tabulka 7.4.2.2) Všechny hodnoty mediánu u parametrů v případě „bootstrap“ procedury byly ve shodě s hodnotami získanými pro definitivně padnoucí model, takže byla prokázána spolehlivost parametrů a náhodného efektu estimáty. VPC graf pro finální model ceftazidimu odhalil, že predikce byly konzistentní s naměřenými hodnotami a potvrdil validitu PK modelu pro koncentračně časová data. (Obrázek 7.4.2.5).



Obrázek 7.4.2.3. Populační a individuální predikce ceftazidimu ve srovnání s naměřenými hodnotami



Obrázek 7.4.2.4. Normalizované chyby distribuce predikcí (NPDE) v porovnání s časem a populačními predikcemi.

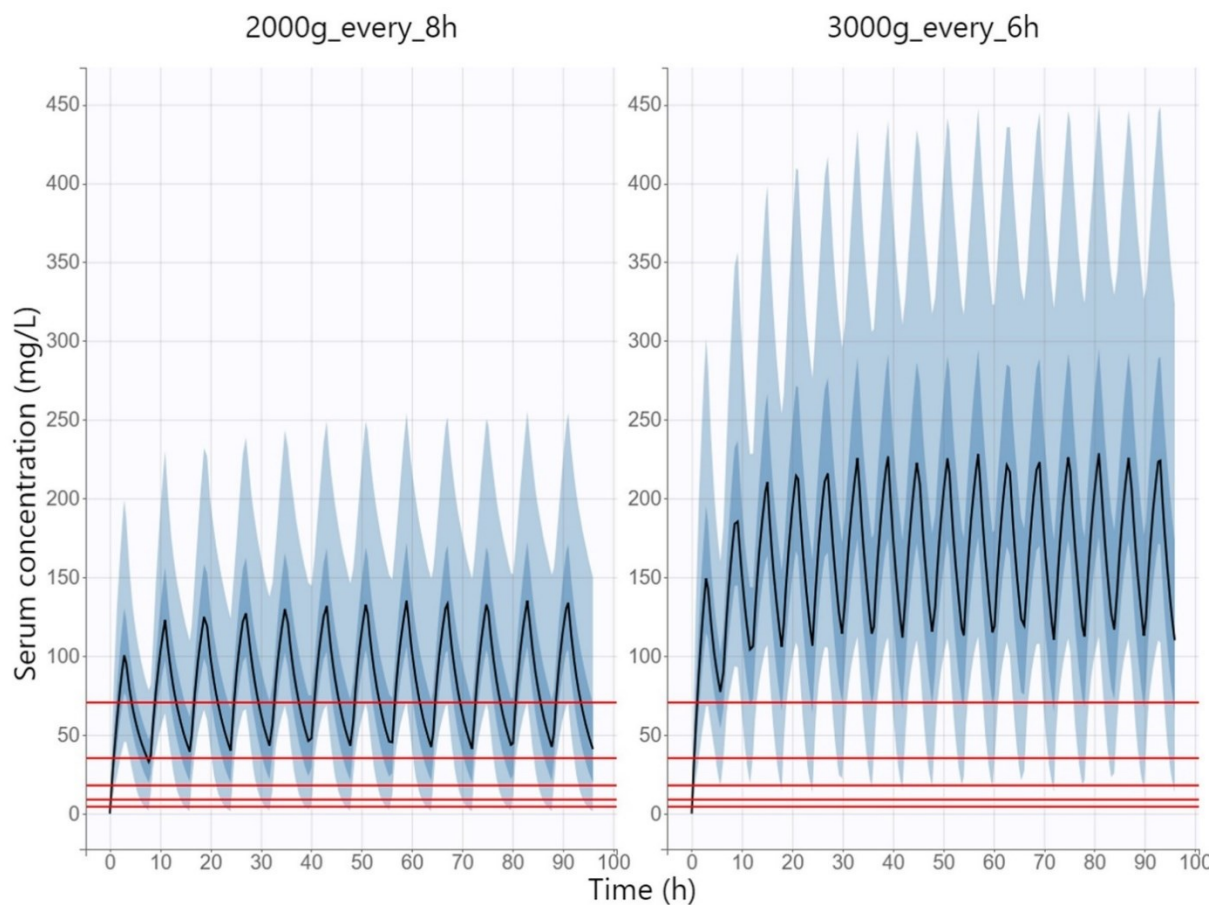


Obrázek 7.4.2.5. Vizuální prediktivní kontrola (stínované oblasti) a naměřená data (kroužky) sérových koncentrací ceftazidimu ve srovnání v čase pro finální model. Modré linky reprezentují 10., 50., a 90. percentil naměřených dat. Stínované oblasti reprezentují 90 % interval spolehlivosti kolem 10. (spodní modrá oblast), 50. (růžová oblast), a 90. (horní modrá oblast) percentilu simulovaných dat.

Monte Carlo simulace

Obrázek 7.4.2.6 ukazuje profil simulované časové koncentrace ceftazidimu (500 replikací všech individuálních datasetů) po podání standardní dávky 2000 mg každých 8 hod a off label dávky 3000mg á 6hod, obojí v prodloužené 3hodinové infuzi. U této simulované populace je medián (5. - 95. percentil) maximální (C_{max}) a minimální (C_{min}) koncentrace ceftazidimu v ustáleném stavu po podání 2000 mg ceftazidimu každých 8 hodin 3hodinovou infuzí 136,0 (71,3-256,9) mg/l a 40,7 (1,6-148,5) mg/l. Stejně tak C_{max} a C_{min} v ustáleném stavu po

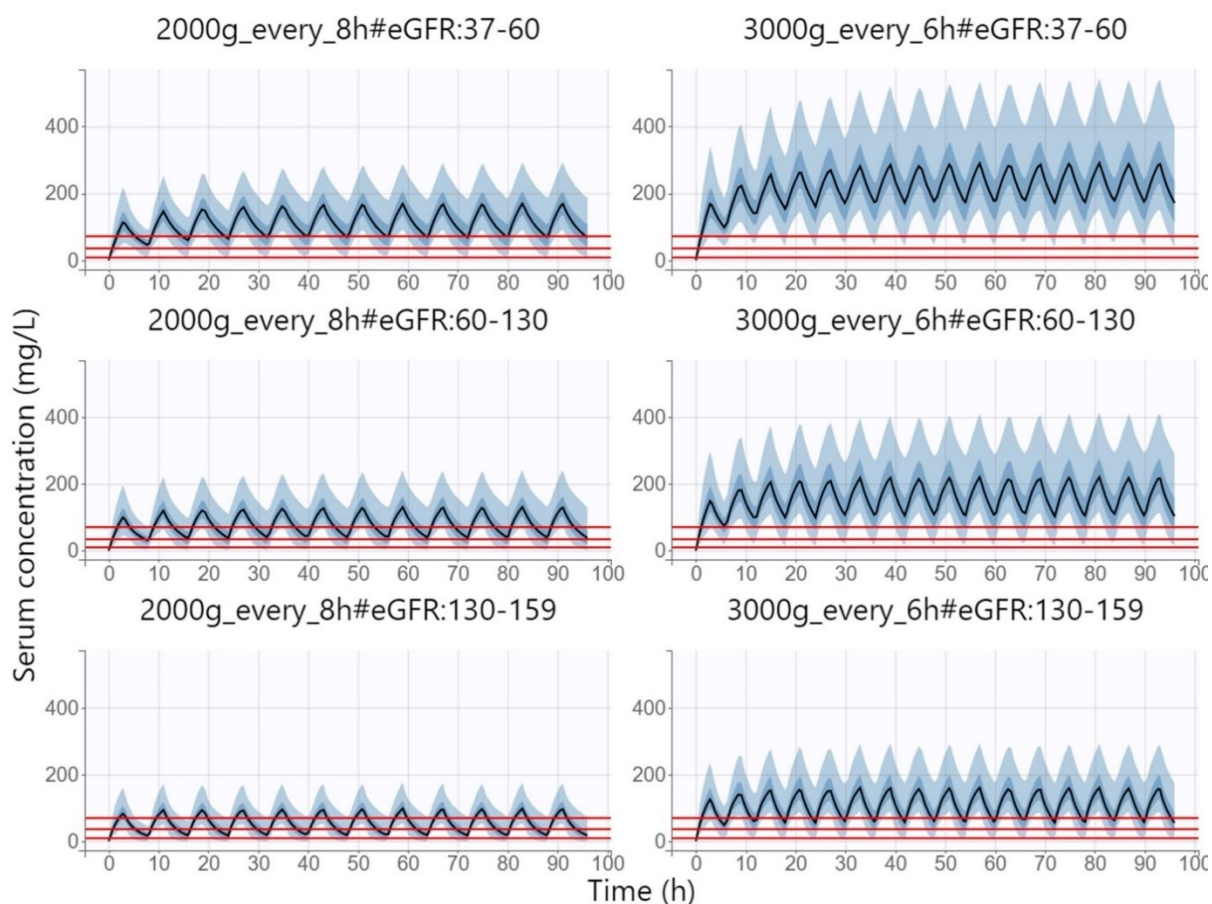
podání 3000 mg ceftazidimu každých 6 hodin 3hodinovou prolongovanou infuzí je 229,5 (112,9 – 454,3) mg/l a 109,4 (13,5 – 320,2) mg/l. Tabulka 7.3.2.7 ukazuje PTA hodnoty při obou režimech dávkování ceftazidimu za různých hodno MIC, zvažovaný PK/PD cíl je $fT > MIC = 100\%$. Obrázek 7.4.2.8 potom ukazuje simulované PK profily po podání standardní a vysoké dávky ceftazidimu, vše je stratifikováno dle renálních funkcí pacientů.



Obrázek 7.4.2.6. Simulované koncentrace sérového ceftazidimu v časovém profilu (500 replikací individuálního datasetu) při dvou dávkovacích režimech (2000 mg i.v. každých 8 hodin a 3000 mg i.v. každých 6 hodin). Modrá linka znamená medián, a 4 modré pruhy reprezentují percentily (5 – 27,5 %, 27,5 – 50 %, 50 – 72,5 % a 72,5 – 95 %) 90 % distribuce simulovaných koncentrací. Červená linka prezentuje hodnoty minimální inhibiční koncentrace 4, 8, 16, 32 a 64 mg/l.

MIC (mg/L)	2000 mg každých 8 h PTA (%)	3000 mg každých 6 h PTA (%)	P-hodnota
4	90,1	98,4	< 0,0001
8	84,8	96,8	< 0,0001
16	74,7	93,5	< 0,0001
32	55,7	85,7	< 0,0001
64	27,3	69,3	< 0,0001

Tabulka 7.4.2.7. Pravděpodobnost dosažení PK cíle (PTA) pro dva režimy dávkování ceftazidimu a různé MIC. PK/PD cíl je zvažován $fT > MIC = 100\%$.



Obrázek 7.4.2.8. Simulované koncentrace ceftazidimu v časovém profilu dvou dávkovacích schémata (2000 mg i.v. každých 8 hodin a 3000 mg i.v. každých 6 hodin) podané u nemocných s rozdílnými funkcemi ledvin (eGFR < 60, 60 - 130 a > 130 ml/min). Modré linky reprezentují medián, 4 modré pruhy reprezentují percentily (5 – 27,5 %, 27,5 – 50 %, 50 – 72,5 % a 72,5 - 95 %) 90 % distribuce simulovaných koncentrací. Červené čáry reprezentují minimální inhibiční koncentrace 8, 32 a 64 mg/l.

7.5 KLINICKÝ EFEKT PODÁNÍ VYSOKÉ DÁVKY CEFTAZIDIMU

V této dílčí studii jsme chtěli popsat klinický efekt podání vysoké dávky ceftazidimu v léčbě XDR *P. aeruginosa*, která na naší jednotce intenzivní péči občas působí velmi vážné a těžce léčitelné infekce. V minulosti jsme zaznamenali velmi vysokou mortalitu při standardní léčbě těchto infekcí, proto jsme se rozhodli použít off label vyšší dávku ceftazidimu u těchto nemocných přes vyšší riziko toxicity. Dle našeho názoru riziko úmrtí na tuto infekci převážilo riziko podání vysoké dávky ceftazidimu, vzhledem k tomu, že ceftazidim je velmi málo toxické ATB. V této práci jsou popsány naše zkušenosti s tímto přístupem. Současně jsou porovnány dvě skupiny pacientů - standardně léčenou a skupiny s vysokou dávkou ceftazidimu.

Design studie: Šlo o retrospektivní observační studii naší standardní praxe v léčbě u kriticky nemocných s infekcí způsobenou XDR *P. aeruginosa*.

7.5.1 METODY

Data všech nemocných léčených v letech 2008-2018 na jednotkách intenzivní péče IV. Interní hematologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové byla retrospektivně zhodnocena. Byli hodnoceni pacienti se známkami sepse, která byla etiologicky způsobena XDR *P. aeruginosa*. Pacientská data byla revidována dvěma nezávislými lékaři.

Pacienti byli hodnoceni, pokud měli infekci krevního řečiště, i když nebyl původ infekce známý. Pacienti s orgánovými infekcemi byli hodnoceni, pokud byly přítomny klinické a radiologické známky infekce v tomto orgánu a zároveň mikrobiologický vzorek z těchto orgánů potvrdil jako etiologický patogen XDR *P. aeruginosa*. Pacienti se sepsí, kteří byli léčeni antipseudomonádovým ATB, ale měli pouze kolonizaci XDR *P. aeruginosa* nebyli v této práci hodnoceni. Podařilo se nám identifikovat 2 skupiny nemocných, jednu skupinu standardně léčených nemocných (skupina A), která byla léčena kombinací ATB dle klinického zvážení ošetřujícího lékaře, a to kombinací antipseudomonádového beta-laktamu s alespoň jedním dalším antibiotikem s citlivostí k dané XDR *P. aeruginosa*. Všechna ATB byla podána v doporučeném, standardním dávkování. Druhá skupina nemocných (skupina B) byla léčena off label dávkou ceftazidimu (vyšší dávkování) a to 3 g každých 6 hodin v prodloužené 3hodinové

infuzi v kombinaci s dalším citlivým protipseudomonádovým antibiotikem (kromě jednoho nemocného na monoterapii ceftazidimem). Výběr antibiotické strategie byla odpovědnost ošetřujícího lékaře, a toto bylo rozhodnuto na základě pečlivé rozvahy benefitu vysoce dávkovaného ceftazidimu po předchozích zkušenostech s léčbou těchto infekcí. Toto rozhodnutí bylo uděláno z důvodu, že všechna “klinicky bezpečná” ATB k léčbě *P. aeruginosa* byla rezistentní.

Všechny klinické vzorky, včetně hemokultivací byly zpracovány na Ústavu klinické mikrobiologie Fakultní nemocnice Hradec Králové. Vzorky krve byly inokulované do aerobních a anaerobních nádob ke kultivaci hemokultur a do 2 hodin od odběru byly umístěny do BACTEC systému pro hemokultury. Všechny patogeny byly identifikovány metodou Maldi TOF (Bruker Daltonics, Germany). Hodnocení citlivosti k antibiotikům bylo provedeno diskovou difúzní metodou a mikrodiluční metodou v nálevu (TRIOS, CZ, Lachema, CZ). Testy k hodnocení citlivostí pro nová ATB, ceftolozan/tazobactam a ceftazidim/avibactam nebyly v této době ještě k dispozici. Výsledky byly interpretovány dle The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), a to dle tabulek pro rok 2017. Tento rok byl vybrán, jako nejvíce relevantní pro interpretaci výsledků, protože hodnoceni byli nemocní v letech 2008 - 2018. (29)

P. aeruginosa byla považována za XDR dle standardních kritérií, o to pokud byla zachována citlivost v jedné nebo 2 třídách relevantních kategorií ATB (aminoglykosidy, karbapenemy, cefalosporiny, fluorochinolony, antipseudomonádový penicilin s beta-laktamázovým inhibitorem, polymyxiny). (19) Molekulární testování PCR metodou k ozřejmění genu pro rezistenci nebylo v tomto případě prováděno a to proto, že by nemělo dopad na zvolenou léčebnou strategii a výsledky tohoto testování by byly dostupné pouze se zpožděním. Neutropenie byla definována jako počet neutrofilů $< 500/\text{mm}^3$.

Pro případ této studie byla mortalita definována jako úmrtí během této jedné infekční epizody a příčinná mortalita byla definována jako úmrtí v době stále přítomných známek infekce nezpůsobená však progresí základní malignity. K demonstraci závažnosti infekce a sepse bylo použito Sequential Organ Failure skóre (SOFA).(36,37)

Statistická analýza byla provedena za použití GraphPad Prism version 9 for Windows, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA. Fišerův ekzaktní test byl použit k porovnání

kategorických proměnných, T-test nebo Mann-Whitney-*U* test byl proveden v případě abnormální distribuce kontinuálních proměnných. Všechny proměnné byly považovány za statisticky signifikantní, pokud bylo $p < 0,05$.

Tuto studii schválila Etická komise Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

7.5.2 VÝSLEDKY

Podařilo se nám identifikovat 27 nemocných splňujících daná kritéria. 16 nemocných léčených v letech 2008-2015 posloužilo jako kontrolní standardně léčená skupina pacientů (skupina A). Skupina B léčených nemocných vysokou dávkou ceftazidimu se skládala z 11 nemocných léčených v letech 2015 - 2018. Kompletní demografická data nemocných jsou v tabulce 7.5.2.1.

charakteristiky	kohorta A	kohorta B	<i>p</i> hodnota
pacienti	16	11	
věk (medián)	50-70 (61,0)	23-69 (56,0)	0,150
pohlaví (%)	6 (37,5)	6 (54,6)	0,452
kreatinin $\mu\text{mol/l}$ (medián)	22-134 (57)	43-148 (87)	0,139
lymfom, CLL (%)	4 (25,0)	1 (9,1)	0,356
akutní leukémie (%)	10 (62,5)	9 (81,8)	0,405
primární myelofibróza (%)	2 (12,5)	0	0,499
karcinom varlete (%)	0	1 (9,1)	0,407
aktivní léčba (%)	13 (81,3)	10 (90,9)	0,624
alogenní transplantace (%)	8 (50,0)	5 (45,5)	>0,99
pneumonie (%)	5 (31,3)	5 (45,5)	0,687
flegmóna měkkých tkání (%)	6 (37,5)	3 (27,3)	0,692
nitrobřišní sepse (%)	0	2 (18,2)	0,157
septický šok, nejasné origo (%)	5 (31,3)	1 (9,1)	0,350
UPV (%)	1 (6,3)	1 (9,1)	>0,99
náhrada ledvinných funkcí (%)	0	0	>0,99
neutropenie (%)	14 (87,5)	7 (63,6)	0,187
SOFA skóre (medián)	4-12 (5,5)	2-9 (5,0)	0,246

Tabulka 7.5.2.1. Demografická data nemocných.

Všichni nemocní byli léčeni pro hematologickou chorobu kromě jednoho nemocného podstupující vysoce dávkovanou chemoterapii pro karcinom varlete. Infekční komplikace nastaly hlavně v průběhu aktivní léčby chemoterapií, jen 3 nemocní byli sledováni po provedené alogenní transplantaci periferních kmenových buněk a jeden nemocný s progredující chronickou lymfocytární leukémií byl právě plánován k podání imunoterapie (anti CD20). Většina nemocných byla v průběhu léčby neutropenických, neutropenie byla přítomna u 14 pacientů (87,5 %) a 7 pacientů (63,6 %) ve skupině A a B. Vstupní SOFA skóre bylo srovnatelné, medián 5,5 (4 - 12) a 5 (2 - 9) ve skupině A a B. SOFA skóre se zhoršovalo v průběhu léčby díky nepřeživším nemocným, nejhorší SOFA skóre bylo v rozmezí 5 - 22 (medián 16) a 2 - 17 (medián 7) ve skupině A a B a tento rozdíl dosáhl statistické signifikance (p 0,008). V průběhu infekce potřebovalo daleko více pacientů ve skupině A umělou plicní ventilaci a náhradu funkce ledvin pro progredující sepsi. Umělá plicní ventilace a náhrada funkce ledvin byla poskytnuta 12 nemocným (75,0 %), 3 nemocným (27,3 %) (p 0,022) a 8 nemocným (50,0 %), 1 nemocnému (9,1 %) (p 0,0417) ve skupině A a skupině B. Nejčastější infekční komplikací byla pneumonie (10 nemocných) a flegmóna měkkých tkání (9 pacientů), 6 nemocných mělo septický šok a 2 nemocní měli nitrobřišní sepsi. Detaily jsou popsány v tabulce 7.5.2.1 a 7.5.2.2.

charakteristiky	kohorta A	kohorta B	<i>p</i> hodnota
pacienti	16	11	
mortalita (%)	11 (68,8)	2 (18,2)	0,018
příčinná mortality (%)	11 (68,8)	1 (9,1)	0,005
nejhorší SOFA (medián)	5-20 (16,0)	2-17 (7,0)	0,008
umělá plicní ventilace (%)	12 (75,0)	3 (27,3)	0,022
náhrada ledvinných funkcí (%)	8 (50,0)	1 (9,1)	0,042
délka pobytu v nemocnici (medián) (%)	3-76 (8,5)	4-69 (16,0)	0,235
MIC ceftazidimu (medián)	16-64 (16,0)	16-128 (32,0)	0,029

Tabulka 7.5.2.2. Charakteristiky během léčby a léčebný výsledek.

Všechny izoláty *P. aeruginosa* byly citlivé pouze na jeden aminoglykosid a colistin, žádná další ATB ze tříd antipseudomonádových ATB nebyla citlivá. Nebyla testována nová ATB, protože v této době nebyla dostupná. MIC ceftazidimu byly: medián 16 mg/l (8 - 64 mg/l) a 32 mg/l (16 - 128 mg/l) ve skupině A a B, což bylo signifikantně rozdílné a lepší pro nemocné ve skupině A (p 0,0288). Detaily testování citlivosti jsou uvedeny v tabulce 7.5.2.3. a 7.5.2.4.

skupina A	amikacin	gentamicin	ceftazidim	piperacillin tazobactam	meropenem	colistin
MIC break-point (citlivý ≤)(38)	8 mg/l	4mg/l	8 mg/l	16 mg/l	2 mg/l	2 mg/l
1	1	8	16	128	32	0,25
2	1	64	16	32	32	0,25
3	2	32	16	128	32	0,5
4	64	64	32	128	32	0,25
5	8	32	32	64	16	2
6	0.5	64	16	32	32	0,5
7	1	64	32	128	128	0,5
8	1	32	16	64	16	1
9	0.5	64	32	256	32	2
10	4	64	16	32	8	1
11	2	64	16	256	8	1
12	32	4	64	64	32	1
13	4	16	16	128	32	0,5
14	32	4	16	64	32	0,5
15	2	64	32	128	16	0,25
16	4	rezistentní	32	rezistentní	rezistentní	0,25

Tabulka 7.5.2.3. Testování citlivosti a MIC ve skupině A.

skupina B	amikacin	gentamicin	ceftazidim	piperacillin tazobactam	meropenem	colistin
MIC break-point (citlivý ≤)(38)	8 mg/l	4 mg/l	8 mg/l	16 mg/l	2 mg/l	2 mg/l
1	64	32	16	32	16	2
2	32	4	32	32	16	1
3	64	16	128	128	16	0,5
4	32	16	32	64	16	2
5	8	32	32	64	8	2
6	4	32	32	128	8	2
7	8	4	32	64	16	1
8	4	32	32	128	8	1
9	2	8	16	128	16	2
10	4	64	32	128	16	0,5
11	16	16	64	128	16	4

Tabulka 7.5.2.4. Testování citlivosti a MIC ve skupině B.

Všichni nemocní, kromě jednoho pacienta, byli léčeni kombinací ATB (jeden nemocný v kohortě B byl léčený monoterapií ceftazidimu). Signifikantně více nemocných v kohortě A bylo léčeno dokonce trojkombinací antipseudomonádových ATB, která sestávala z beta laktamu, aminoglykosidu a colistinu. Data jsou zobrazena v tabulce 7.5.2.5.

charakteristiky	skupina A (16pacientů)	skupina B (11pacientů)	p hodnota
beta-laktam + aminoglykosid + colistin kombinace (%)	11 (68,8)	2 (18,2)	0,018
beta-laktam + aminoglykosid kombinace (%)	5 (31,3)	7 (63,6)	0,032
beta-laktam + colistin kombinace (%)	0 (0)	1 (9,1)	0,037
beta-laktam monoterapie	0 (0)	1 (9,1)	0,037

Tabulka 7.5.2.5. Zastoupení kombinace antipseudomonádových ATB.

Neurologické komplikace vysoké dávky ceftazidimu jsme zaznamenali ve dvou případech. Vždy šlo o kvantitativní poruchu vědomí, která nevedla k žádným dalším závažným komplikacím. Pouhé snížení dávky ceftazidimu vedlo k rychlému ústupu obtíží u obou nemocných. Nebyl zaznamenán žádný případ epilepsie. Obě tyto nemocné byly vyšetřovány pro zmatenost ještě před podáním ceftazidimu a v obou případech byla zvažována jako etiologie septická encefalopatie.

Mortalita v obou kohortách byla signifikantně odlišná, byla 68,8 % a 18,0 % v kohortě A a B ($p = 0,0183$). Všichni nemocní zemřeli do 30 dnů, kromě jedné nemocné v kohortě A. Ta zemřela 76 dnů od začátku infekce měkkých tkání krku a pneumonie. Příčina smrti u této nemocné byly četné abscesy krku a plicní absces, vše způsobené *P. aeruginosa*, komplikované těžkou enterokolitidou. Plicní absces byla verifikován plicní biopsií histologicky i mikrobiologicky. Pacientka podstoupila resekci plicního abscesu a drenáže abscesů krku, ale vše bylo komplikováno těžkou enterokolitidou a pacientka zemřela na septický šok doprovázený multiorgánovým selháním. Příčinná mortalita byla 68,8 % a 9,1 % v kohortě A a B (jeden nemocný zemřel na progresi leukémie) ($p 0,047$). Data jsou uvedena v tabulce 7.5.2.2.

8. DISKUZE

8.1 DISKUZE K MONITOROVÁNÍ PIPERACILLINU

Monitorováním hladin piperacillinu u hematologických nemocných ukázalo, že pro běžné patogeny a standardní situace u nekriticky nemocných je doporučovaná dávka tohoto ATB dostatečná. Pokud by ale patogen měl hraniční MIC, která je udávána 8mg/l pro enterobakterie a 16mg/l pro *P. aeruginosa*, tzn. nejčastější gram negativní patogeny, bylo by již poměrně těžké dosáhnout uspokojivých časově koncentračních cílů za předpokladu, že se budeme držet teorie, kdy optimální $T > MIC$ je 100 %. (39) Za těchto podmínek již pro hraničně citlivou *P. aeruginosa* nemusí být cíl splněn. Daleko horší situace by se vyskytla u kriticky nemocných s těžkou sepsí, či u nemocných v septickém šoku, kde optimální hodnoty koncentrace nad MIC je čtyřnásobná. (40) V tomto případě by naše dávkování 4 g á 8 hodin nepokrylo většinu situací. U kriticky nemocných je doporučeno maximální dávkování tohoto ATB, a to 4 g á 6 hodin. I v takovém případě by byly tyto cíle obtížně splnitelné, žádaných cílů bychom dosáhli pouze u nemocných s výrazně nižší hodnotou MIC než je hraniční. Piperacillin je ATB, které je převážně vylučováno ledvinami. V našem souboru nevyšla hodnota glomerulární filtrace jako kovariáta eliminace piperacillinu, ale to je způsobeno tím, že všichni testovaní nemocní měli normální hodnoty CKD EPI. Nebyly zde přítomni nemocní ani s augmentovanou ledvinnou funkcí, ani nemocní s renální insuficiencí. Přesto je nutné předpokládat ještě nižší dosažené hladiny u nemocných s vysokou glomerulární filtrací. V našem souboru vyšla jako jediná z testovaných kovariátů hodnota věku. Ta potvrzuje, že u mladších nemocných se dosahuje také významně nižších hladin daného ATB. V našem souboru testovaných se nevyskytl žádný kriticky nemocný pacient se sepsí, či septickým šokem. Šlo o stabilní hematologické nemocné většinou v neutropenii, kde léčba piperacillin/tazobactamem byla úspěšná u všech. Z těchto dat se ovšem nedá odvodit klinická účinnost u pacientů v těžkém stavu, nebo u nemocných s těžkou infekcí způsobenou hraničně citlivou bakterií. Nicméně vzhledem k dosaženým nízkým hodnotám sérových koncentrací piperacillinu si myslíme, že toto ATB není vhodné k použití ve standardním dávkování k léčbě septických nemocných, nebo nemocných s těžkou infekcí způsobenou bakterií s hraniční MIC.

I při maximálním dávkování a kontinuální infuzi budou hladiny nízké, hrozí riziko selhání léčby a vzniku další rezistence.

8.2 DISKUZE K MONIROTOVÁNÍ MEROPENEMU

Monitorování hladin u hematoonkologicky nemocných ukázalo, že dosažené hladiny meropenemu jsou pro většinu pacientů dostatečné. Hraniční MIC pro meropenem je u nejčastějších gram negativních patogenů (enterobakterie, *P. aeruginosa*) 2mg/ml. Dle našich simulovaných průběhů hladin na základě odebraného datasetu je zřejmé, že pro většinu patientské populace je dávkování dostatečné, pokud se nejedná o kriticky nemocné, kde je potřeba dosáhnout vyšších cílů. Meropenem je opět ATB, kde vylučování probíhá ledvinami. V tomto případě jsme prokázali jako jedinou kovariátu hodnotu glomerulární filtrace. Je to dáno tím, že v našem testovaném datasetu byli přítomni nemocní s vysokou i nízkou CKD EPI. Dle našeho datasetu meropenem v dávkování 1 g á 8 hod dokázal navodit u většiny nemocných dostatečně vysoké časové koncentrace. Problém byl pouze u nemocných s augmentovanou funkcí ledvin, kde při tomto dávkování byly koncentrace pod hraniční MIC. Naopak, u kriticky nemocných, kde je nutné dosáhnout optimálně 4x hodnotu nad MIC ve 100 % času, by nebylo dávkování optimální až na skupinu nemocných s nízkou glomerulární filtrací. Pokud by se jednalo o kriticky nemocné s normálními ledvinnými funkcemi, je potřeba použít dávkování dvojnásobné, tzn. 2 g á 8 hod, kdy už je předpoklad, že většina nemocných splní náš PK/PD cíl. Opatrnost je opět potřeba u nemocných s augmentovanou funkcí ledvin, kde ani při maximálním dávkování nemusí být dosažené hladiny optimální. Vzhledem k tomu, že meropenem je jednoznačně doporučené ATB pro léčbu nemocných v septickém stavu, bylo by vhodné u těchto nemocných upravit dávkování dle vytvořeného farmakokinetického modelu tak, aby ani tito rizikovní nemocní nebyli poddávkováni a nehrozilo selhání léčby a vznik rezistencí. V našem datasetu nemocných je přítomna vyšší glomerulární filtrace u 5 pacientů, což je poměrně velká část nemocných. U všech těchto nemocných by hrozilo poddávkování v případě těžké sepse či septického šoku. Je zřejmé, že ke kriticky nemocným pacientům je nutné přistupovat přísně individuálně, tak aby efekt léčby byl co nejlepší. Bohužel, vzhledem

k biologické nestabilitě roztoku meropenemu není běžně doporučovaná a podávána kontinuální infuze.

8.3 DISKUZE K TERAPEUTICKÉMU MONITOROVÁNÍ CEFTAZIDIMU U SEPTICKÝCH HEMATOONKOLOGICKÝCH NEMOCNÝCH A SROVNÁNÍ PK/PD CÍLE PO STANDARDNÍ A VYSOKÉ DÁVCE CEFTAZIDIMU

Tato práce popisuje populační PK ceftazidimu použitého v off label vysoké dávce u hematoonkologických nemocných se sepsí. Jedná se o velmi unikátní skupinu nemocných a tím pádem je velice těžké najít srovnání našich dat s jinými studii. Pro naši analýzu byl použit jednokompartmentový model, který nejlépe korespondoval s naměřenými daty a to je podpořeno i ve studii od Werumeus Buning *et al.*, (34) kde část kriticky nemocných tvořily i hematoonkologičtí nemocní. Na druhou stranu pro PK ceftazidimu byl popsán některými autory i dvoukompartmetový model. První práce zahrnovala děti léčené pro febrilní neutropenii a druhá práce zahrnovala směsnou populaci kriticky nemocných. (35,41) Nicméně, když zvážíme efektivitu ceftazidimu, která je založena na časové dependenci, hlavní PK parametr, který určuje dosažení PK/PD cíle je CL, distribuční fáze farmakokinetického profilu hraje v tomto jen velmi malou roli. V naší studii jsme našli hodnotu populačního Vd pro ceftazidim 13,23 l, což je na nejnížší hranici ve srovnání s dalšími studii. (42) V našem populačním PK modelu byla nalezena jediná kovariáta signifikantně snižující OFV, R.S.E., a inter-individuální variabilitu bazálního modelu, a to byla hodnota eGFR pro clearance, což je ve shodě s faktem, že ceftazidim je vylučován v nezměněné podobě glomerulární filtrací. (43) Populační CL ceftazidimu začíná na nejnížší hodnotě 1,48 l/h a stoupá o 0,0076 l/h s každou 1 ml/min/1,73 m² eGFR. Toto například znamená, že pacient s eGFR of 91 ml/min/1,73 m² (hodnota mediánu naší populace), bude CL ceftazidimu 2,17 l/h. Tato hodnota se na první pohled může zdát nižší, než hodnota v předešlých publikacích, ale data musí být interpretována v širších souvislostech. Hlavně ve srovnání s renálními funkcemi v jiných testovaných kohortách. Cojutti *et al.* popsala populační CL ceftazidimu 3,18 l/h u dětí s febrilní

neutropenií, ale medián eGFR hodnot byl u této kohorty 200 ml/min/1,73 m², je asi 100 ml/min při přepočtu na plochu těla zahrnutých nemocných (0,88 m²). (41) Werumeus Buning *et al.* popsala CL ceftazidimu v hodnotě 3,42 l/h pro celou populaci a 4,99 l/h pro hematologické nemocné. (34) Opět ale medián eGFR byl v této skupině pacientů 126 ml/min/1,73 m². Georges *et al.* popsal hodnotu pro CL ceftazidimu 5,48 l/h při průměrné eGFR 123 ml/min/1,73 m². (35) Protože CL ceftazidimu je prakticky daná eGFR, je logické, že v naší studii, kde byla nižší eGFR ve srovnání z předchozími, byla popsána i nižší CL ceftazidimu. Na základě Monte Carlo simulace byla prokázána superiorita off-label vysoce dávkovaného režimu (3 g každých 6 hodin v 3hodinové infuzi) pro dosažení PK/PD cíle při léčbě XDR *P. aeruginosa* infekce ve srovnání se standardním dávkováním (2 g každých 8 hodin, 3hodinová infuze). To je velmi důležité, zvláště proto, že bylo prokázáno, že kriticky nemocní pacienti mají vysoké riziko poddávkování ATB při standardním dávkování. (34) V případě dávkovacího schématu daného pro naši studii pravděpodobnost dosažení 100 % času nad MIC byla výborná dokonce i pro velmi vysoké hodnoty MIC. Při hodnotě MIC 32 mg/l, PTA bylo pořád nad 85 % a pro hraniční MIC 8 mg/l to bylo dokonce 97 %. V porovnání se standardním režimem byly hodnoty PTA při stejných MIC signifikantně a nebezpečně nižší (56 % and 84 %). Pokud bychom považovali režim tohoto dávkování jako úspěšný, když ≥ 80 % pacientů dosáhne PK/PD cíle, standardní dávkování může být aplikováno pouze, když patogen dosáhne MIC do 8 mg/l. Při vyšších hodnotách MIC je nezbytně nutné přejít na off label vysoce dávkovaný režim, tak aby byl PK/PD cíl splněn. Při off label vysoce dávkovaném režimu jsou ohroženi poddávkováním pouze a jedině nemocní s augmentovanou ledvinnou funkcí. Protože augmentovaná renální clearance je charakterizovaná vysokou inter- a intra-individuální variabilitou při schopnosti eliminace, je nutné k těmto nemocným přistupovat přísně individuálně za použití terapeutického monitorování. U těchto nemocných by bylo zapotřebí přejít na kontinuální podávání ceftazidimu tak, aby bylo dosaženo PK/PD cíle.

Tato studie nebyla určena k tomu, aby dokumentovala klinickou účinnost daného režimu. Přesto je nutné zdůraznit že mortalita nemocných byla pouze 20 %! Lze tedy předpokládat, že dosažení PK/PD cíle u vysoce dávkovaného režimu se transformovalo do velmi dobré klinické odpovědi s nízkou mortalitou. Tato data jsou velmi dobře porovnatelná s daty při léčbě infekcí s dobře citlivou *P. aeruginosa*, kde je ve studii od Trecarichi *et al.* mortalita 12,5 % a stejné číslo je udávané v práci od Caselli *et al.*(44,45) Tato data jsou velmi rozdílná od dat v práci popisující onkologické nemocné se sepsí od Samonis *et al.*, kde byla reportována mortalita

64 % pro XDR patogeny, což je podobné číslo jako naše předchozí zkušenosti. (46) Ruku v ruce s vysokou klinickou účinností jsme nepozorovali závažnou ani ireverzibilní toxicitu. Jen jeden pacient měl neurologické postižení projevující se jako somnolence. Vzhledem k tomu, že šlo o jediného pacienta a koncentrace ceftazidimu byly podobně vysoké i u jiných nemocných, tak jsme nebyli schopni asociovat toto neurologické postižení s určitou koncentrací ceftazidimu. V článku od Moriyama *et al.* je navržena maximální sérová koncentrace, při jejímž překročení se již vyskytuje toxicita, jako 100mg/l. (23) Tato hodnota je opřena o značně limitovaná data, původem v publikaci uvádějící pouze popisy případů. Žádná data z ucelené klinické studie na toto téma neexistují. Moriyama *et al.* popsala použití vysokých dávek ceftazidimu u 2 nemocných, z kterých 1 pacient zaznamenal záškuby v obličeji, ale v tomto případě to nebylo vztaženo k určité sérové koncentraci ceftazidimu, nýbrž k renální insuficienci. Každopádně v našich datech jsme při hodnotě 100mg/l nepozorovali výrazné nežádoucí účinky a to i přesto, že v naší práci každý nemocný překročil tuto udávanou koncentraci.

Tato studie má hodně limitací, je prováděná retrospektivně a k hodnocení klinického výsledku bylo použito pouze dosažení cílové PK/PD, z klinických ukazatelů to byla pouze mortalita.

8.4 DISKUZE KE KLINICKÉMU HODNOCENÍ PODÁNÍ VYSOKÉ DÁVKY CEFTAZIDIMU U SEPTICKÝCH NEMOCNÝCH

V této práci jsme hodnotili velmi unikátní skupinu hematologických nemocných se sepsí způsobenou XDR *P. aeruginosa* a proto je velmi těžké získat nějaká data ke srovnání výsledků. Data, která nejvíce odpovídají našim pacientům, jsou data ze studií uvádějící mortalitu nemocných s infekcí způsobenou MDR *P. aeruginosa*. I v těchto studiích jsou výsledky velmi různé. Ve studii publikované Zhao *et al.* byla mortalita udávaná 28,9 % u infekcí způsobených MDR *P. aeruginosa*, přestože 65,8 % pacientů mělo neadekvátně podané ATB v úvodu. (47) Ve studii publikované Caselli *et al.* byla mortalita o něco vyšší, a to 35,8 % a nejvyšší mortalita pro MDR *P. aeruginosa* byla udána ve studii od Treccarichi *et al.* a to 42,4 %. (45,48) V těchto dvou posledně zmiňovaných studiích nebyl udán počet pacientů, kteří nedostali adekvátní

antibiotickou léčbu. (45,47,48) Tato udávaná mortalitní data (28,9 %, 35,8 % a 42,4%) jsou výrazně lepší, než výsledky u našich nemocných ve skupině A (mortalita 68,8 %), na druhou stranu, jsou výrazně horší, než naše data pro skupinu B (mortalita 18,2 %). Pokud porovnáme pouze data s infekcemi způsobenými MDR *P. aeruginosa* a neadekvátní antibiotickou terapií, mortalita byla kolem 63 %. (49) Toto už je stejný výsledek, jako jsou naše data u kohorty A. V naší kohortě A by mělo být antibiotické pokrytí považováno za adekvátní vzhledem k tomu, že byl vždy použit citlivý aminoglykosid a/nebo colistin, ale obě tato ATB by měly být používány pouze jako přídatná ATB a to může stát za příčinou vysoké mortality v této skupině vysoce imunokompromitovaných nemocných. V jedné studii u onkologických nemocných s infekcemi způsobenými *P. aeruginosa* byla mortalita u XDR infekcí 64 %, což je přesně stejné číslo jako v naší skupině A. (46) Na druhou stranu, náš výsledek v kohortě B (mortalita 18,2 %) je téměř srovnatelný s mortalitou nemocných léčených pro non-MDR *P. aeruginosa* infekce. Předchozí publikované výsledky mortality byly 5,5 % ve studii od Zhao *et al.* (47) Ve studii od Treçarichi *et al.* to bylo 12,5 % a úplně stejné číslo bylo publikováno Caselli *et al.*(45,48)

Naše výsledky podporují doporučení, dle nichž by měla být podána jako standardní léčba *P. aeruginosa* citlivý beta-laktam a v tomto případě jsou výsledky léčby velmi dobré s předpokládanou velmi nízkou mortalitou 5,5 % (47,50). Na druhou stranu tato data také podporují náš přístup, kdy jsme byli schopni vyšší dávkou ceftazidimu překonat rezistenci těchto XDR infekcí, což nám umožnilo zlepšit prognózu ve skupině hematoonkologických nemocných. Je velmi pravděpodobné, že optimalizace koncentrací ceftazidimu za použití off label vysoké dávky překonala rezistenci patogenu.

Mohlo by se zdát, že lepší přežití ve skupině B je zapříčiněno přidáním přídatných ATB do kombinační léčby. Fakticky ale všichni nemocní byli léčeni kombinovaným antibiotickým režimem, kromě jednoho nemocného ve skupině B. Navíc signifikantně více nemocných mělo pokrytí až trojkombinací protipseudomonádových ATB ve skupině A. To bylo zřejmě způsobeno horšením klinického stavu, kdy nebyla infekce pod kontrolou.

Hezké výsledky ze studie s novým ATB ceftolozan/tazobactamem podporují naši teorii, že vyšší MIC i ve skupině citlivých *P. aeruginosa* léčených stejnou dávkou ATB je zatížena horšími léčebnými výsledky. V této publikaci byla mortalita rozdílná se stejnou dávkou ATB a citlivou

P. aeruginosa, pokud byla MIC > 2mg/l než MIC ≤ 2 mg/l, a to 41,2 % a 16,2 % respektive. (51) Hypoteticky, toto dále podporuje naši teorii, že během léčby život ohrožujících infekcí by měla být věnována značná pozornost optimalizaci dávky ATB v závislosti na MIC patogenu s cílem dosažení ideální situace, kdy 100 % času bude koncentrace nad MIC i pro rezistentní patogeny. Toto pak může vest k lepšímu léčebnému výsledku.

Ceftazidim je velmi netoxické ATB a dá se použít ve vyšších dávkách. (52,53) Přes větší riziko toxicity, zejména neurotoxicity, jsme se rozhodli použít u našich nemocných vyšší dávku ceftazidimu. K tomuto kroku jsme přistoupili na základě předchozích zkušeností s léčbou hlavně pneumonií a flegmón měkkých tkání způsobených tímto patogenem. Mortalita 68,75 % se nám zdála tak obrovská, že jsme se rozhodli použít nestandardní vyšší dávku ceftazidimu. Léčba pacientů probíhala v době, kdy v České republice nebyla dostupná žádná nová protipseudomonádová ATB. Rozhodli jsme se použít jednotnou dávku pro všechny nemocné, protože terapeutické monitorování betalaktamových ATB není v naší nemocnici dostupné ve statim režimu a není ani rutinně doporučované. Zaznamenali jsme toxicitu u 2 nemocných, což se nám zdá akceptabilní riziko. Navíc tito nemocní měli pouze kvantitativní poruchu vědomí, která nevedla k žádným akutním stavům jako je třeba nutnost zajištění dýchacích cest. V obou případech se stav kompletně a rychle upravil po snížení dávky ceftazidimu. U obou těchto pacientů jsme popsali mentální změnu ještě před zahájením podávání vysoké dávky ceftazidimu a tento stav byl uzavírán jako septická encefalopatie. Dá se předpokládat, že předchozí neurologická komplikace mohla hrát částečnou roli v rozvoji toxicity na podávaný ceftazidim, jak již bylo popsáno v minulosti. (54)

Tato studie má četné limitace. Počet nemocných je velmi nízký, jde o retrospektivní studii a data byla posbírání za velmi dlouhé časové období. Největší limitace se zdá být velikost souboru, kdy je hodnocení signifikantních rozdílů velmi limitovaná. Na druhou stranu tato superiorita není prokázána pouze mortalitou, ale také zhoršující se SOFA skóre a nutností častější umělé plicní ventilace ve skupině A, a to se nám zdá velmi přesvědčivé. Vzhledem k tomu, že podání vysoké dávky ceftazidimu bylo zvažováno opravdu velmi striktně, je také velmi těžké nasbírat více nemocných k hodnocení. Přes všechny tyto limitace, protinfekční politika u bakteriálních infekcí se v naší instituci během těchto let nezměnila. Žádná nová antibiotika nebyla k dispozici, dávkování ATB bylo také beze změn a mikrobiologické postupy byly standardizovány po celou dobu. De facto jediná změna bylo použití vysoké dávky

ceftazidimu v léčbě infekcí způsobených XDR *P. aeruginosa*. Se zavedením tohoto postupu u našich nemocných jednoznačně klesla mortalita a tito nemocní byli schopni dokončit léčbu malignity. Na druhou stranu jsme zaznamenali i jistou toxicitu, ale ta je akceptabilní ve srovnání s předchozí mortalitou na tyto infekce.

Spolu s dostupností nových antipseudomonádových ATB dále již režim s vysokou dávkou ceftazidimu v naší instituci nepoužíváme a neměl by být zvažován, pokud jsou dostupná jiná ATB s citlivostí. Použití standardní dávky citlivého ATB by měla být vždy prioritou před off label vysokou dávkou ATB. Bohužel již jsme zaznamenali kolonizaci *P. aeruginosa* rezistentní ke všem novým ATB, včetně cefiderocolu.

9. ZÁVĚR

Tato práce byla věnována monitorování koncentrací a optimalizaci dávkování nejčastěji používaných ATB k léčbě gram negativních infekcí u hematologických jak oběhově stabilních tak u nemocných v kritickém stavu.

Při monitorování piperacillinu jsme prokázali uspokojivé koncentrace u nemocných stabilních s nízkou hodnotou MIC patogenu. Bohužel u vysokých MIC patogenu nejsou již tyto hodnoty dostačující, obzvláště u mladších nemocných. Dle našeho názoru se také piperacillin nehodí k léčbě kritických nemocných, kde dané PK/PD cíle toto antibiotikum nesplňuje.

Během monitorování hladin meropenemu u většinou stabilních nemocných jsme prokázaly uspokojivé koncentrace i pro hraniční MIC stabilních nemocných, pouze u nemocných s augmentovanou funkcí ledvin je potřeba opatrnosti a je na místě zvýšit dávkování na dvojnásobné. Pokud se jedná o kriticky nemocné, bylo by potřeba vždy užít maximální dávkování a u nemocných, kde je přítomna vyšší glomerulární filtrace. Současně je vhodné použití TDM s event. i vyšší než standardní dávkou meropenemu.

Při monitorování hladin ceftazidimu jsme jako první na světě popsali použití off label vysoké dávky u nemocných se sepsí a prokázali jsme PK/PD superioritu tohoto režimu proti standardnímu dávkování u kriticky nemocných léčených pro sepsi způsobenou rezistentní *P. aeruginosa*. Vytvořili jsme také PK model, který je použitelný pro nemocné v kritickém stavu a dle něj a znalosti MIC můžeme upravit dávkování ceftazidimu "na míru" jednotlivým pacientům. Prokázali jsme velmi nízkou toxicitu tohoto režimu.

V klinické studii u nemocných léčených těmito vysokými dávkami jsme ve srovnání s historickou porovnatelnou kohortou nemocných prokázali vyšší klinickou účinnost tohoto režimu. Mortalita nemocných léčeným vysocedávkovaným režimem byla srovnatelná s reportovanými daty s dobře citlivou *P. aeruginosa*. Pacienti z tohoto režimu profitovali a byli poté schopni pokračovat v další terapii.

Všechny naše čtyři vytyčené cíle byly v naší práci splněny. Provedli jsme odběry nejčastěji používaných ATB u hematologických nemocných, stanovili jsme jejich hladiny a porovnali s MIC nejčastějších patogenů. Podařilo se nám vytvořit relevantní PK/PD model u

vysoce dávkovaného ceftazidimu, kde jsme byli schopni prokázat PK/PD superioritu proti standardnímu dávkování u infekcí vyvolanou patogeny s vysokou MIC. V klinické části se nám podařilo prokázat i vyšší účinnost a významně nižší mortalitu u nemocných léčených tímto off label vysoce dávkovaným režimem.

Naše práce má četné limitace, a to zejména nízký počet nemocných. Nicméně i při těchto počtech byla data velmi konzistentní a daly se z nich vytvořit relevantní závěry. Další limitací je sběr dat, který byl prováděn pouze v jednom centru a tím pádem nemusí být data plně přenositelná na jiná centra. Sběr dat také probíhal po dlouhou časovou periodu. Přes všechny limitace jsou výsledky jistě klinicky relevantní.

Na závěr práce bych chtěla zařadit jeden „take home message“, a to, že pacienti v těžké sepsi, nebo septickém šoku jsou velmi rozdílní a je nutné k nim přistupovat zodpovědně a přísně individuálně. Neměla by se aplikovat strategie „one size fits all“, protože pak nemůžeme očekávat nadprůměrné výsledky léčebné strategie.

10. LITERATURA

1. Williams WJ, Lichtman M, Beutler E, Kipps TJ, Kaushansky K, Seligsohn U, et al. Williams Hematology, Seventh Edition. McGraw-Hill Companies, Incorporated; 2006. 2384 p.
2. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2010 May;21 Suppl 5:v252-256.
3. infections.pdf [Internet]. [cited 2016 Jul 19]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
4. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildenerger P, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999 Mar;17(3):796–805.
5. Clinical management of catheter-related infections - pdf [Internet]. [cited 2016 Jul 19]. Available from: [http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)62645-8/pdf](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)62645-8/pdf)
6. Fernandez-Flores A, Saeb-Lima M, Arenas-Guzman R. Morphological findings of deep cutaneous fungal infections. *Am J Dermatopathol*. 2014 Jul;36(7):531–53; quiz 554–6.
7. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):762–74.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10.
9. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):775–87.
10. Torres I, Huntley D, Tormo M, Calabuig M, Hernández-Boluda JC, Terol MJ, et al. Multi-body-site colonization screening cultures for predicting multi-drug resistant Gram-negative and Gram-positive bacteremia in hematological patients. *BMC Infect Dis*. 2022 Feb 21;22(1):172.
11. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1368–77.
12. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1589–96.
13. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009 Nov;136(5):1237–48.
14. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):481–7.
15. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015 Jun 4;372(23):2185–96.

16. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1359–67.
17. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006 Feb 2;354(5):449–61.
18. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SYS, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1283–97.
19. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Mar;18(3):268–81.
20. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Ciscal M, Sánchez-Ortega I, et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Mar;66(3):657–63.
21. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 2014;18(6):596.
22. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B, et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(2):R53.
23. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, Vincent JL, Jacobs F, Lipman J. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jun;55(6):2704–9.
24. Poulin E, Brown G. Does Prolonged Infusion Allow Lower Daily Dose of Meropenem than Bolus Dosing? *Can J Hosp Pharm*. 2009;62(6):522.
25. Craig WA. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1995;22(1–2):89–96.
26. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 May;37(5):1073–81.
27. Taccone FS, Cotton F, Roisin S, Vincent JL, Jacobs F. Optimal meropenem concentrations to treat multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* septic shock. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Apr;56(4):2129–31.
28. Moriyama B, Henning SA, Childs R, Holland SM, Anderson VL, Morris JC, et al. High-dose continuous infusion beta-lactam antibiotics for the treatment of resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in immunocompromised patients. *Ann Pharmacother*. 2010 May;44(5):929–35.
29. v_7.1_Breakpoint_Tables.pdf [Internet]. [cited 2022 Nov 21]. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_7.1_Breakpoint_Tables.pdf
30. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Apr;31(4):345–51.
31. van Lent-Evers NA, Mathôt RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit*. 1999 Feb;21(1):63–73.

32. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med*. 1999 Jul;27(7):1325–9.
33. Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, Prevots DR, et al. Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018 Nov 28;67(12):1803–14.
34. Werumeus Buning A, Hodiament CJ, Lechner NM, Schokkin M, Elbers PWG, Juffermans NP, et al. Population Pharmacokinetics and Probability of Target Attainment of Different Dosing Regimens of Ceftazidime in Critically Ill Patients with a Proven or Suspected *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Antibiot Basel Switz*. 2021 May 21;10(6):612.
35. Georges B, Conil JM, Seguin T, Ruiz S, Minville V, Cougot P, et al. Population pharmacokinetics of ceftazidime in intensive care unit patients: influence of glomerular filtration rate, mechanical ventilation, and reason for admission. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Oct;53(10):4483–9.
36. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22(7):707–10.
37. Cárdenas-Turanzas M, Ensor J, Wakefield C, Zhang K, Wallace SK, Price KJ, et al. Cross-validation of a Sequential Organ Failure Assessment score-based model to predict mortality in patients with cancer admitted to the intensive care unit. *J Crit Care*. 2012 Dec;27(6):673–80.
38. v_7.1_Breakpoint_Tables.xls [Internet]. [cited 2022 Jun 16]. Available from: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.eucast.org%2Ffileadmin%2Fsrc%2Fmedia%2FPDFs%2FEUCAST_files%2FBreakpoint_tables%2Fv_7.1_Breakpoint_Tables.xls&wdOrigin=BROWSELINK
39. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(5):R206.
40. Benko AS, Cappelletty DM, Kruse JA, Rybak MJ. Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996 Mar;40(3):691–5.
41. Cojutti PG, Maximova N, Schillani G, Hope W, Pea F. Population pharmacokinetics of continuous-infusion ceftazidime in febrile neutropenic children undergoing HSCT: implications for target attainment for empirical treatment against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Jun 1;74(6):1648–55.
42. Richards DM, Brogden RN. Ceftazidime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1985 Feb;29(2):105–61.
43. CEFTAZIDIM KABI, 1G INJ PLV SOL 1, Státní ústav pro kontrolu léčiv [Internet]. [cited 2022 Nov 23]. Available from: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0131653&tab=info>
44. Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis*. 2014 Apr;27(2):200–10.
45. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Zanazzo G, Manicone R, Livadiotti S, et al. Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2010 Sep;95(9):1612–5.

46. Samonis G, Vardakas KZ, Kofteridis DP, Dimopoulou D, Andrianaki AM, Chatzinikolaou I, et al. Characteristics, risk factors and outcomes of adult cancer patients with extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection*. 2014 Aug;42(4):721–8.
47. Zhao Y, Lin Q, Liu L, Ma R, Chen J, Shen Y, et al. Risk Factors and Outcomes of Antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection in Adult Patients With Acute Leukemia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Dec 23;71(Suppl 4):S386–93.
48. Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, Fanci R, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Apr;21(4):337–43.
49. Garcia-Vidal C, Cardozo-Espinola C, Puerta-Alcalde P, Marco F, Tellez A, Agüero D, et al. Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199531.
50. Bassetti M, Garau J. Current and future perspectives in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Nov 1;76(Supplement_4):iv23–37.
51. Rodríguez-Núñez O, Periañez-Parraga L, Oliver A, Munita JM, Boté A, Gasch O, et al. Higher MICs (>2 mg/L) Predict 30-Day Mortality in Patients With Lower Respiratory Tract Infections Caused by Multidrug- and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Treated With Ceftolozane/Tazobactam. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Oct;6(10):ofz416.
52. Moriyama B, Henning SA, Childs R, Holland SM, Anderson VL, Morris JC, et al. High-dose continuous infusion beta-lactam antibiotics for the treatment of resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in immunocompromised patients. *Ann Pharmacother*. 2010 May;44(5):929–35.
53. De Boeck K, Breysem L. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in cystic fibrosis with high or conventional doses of ceftazidime. *J Antimicrob Chemother*. 1998 Mar;41(3):407–9.
54. Deshayes S, Coquerel A, Verdon R. Neurological Adverse Effects Attributable to β -Lactam Antibiotics: A Literature Review. *Drug Saf*. 2017 Dec;40(12):1171–98.

11. PŘEHLED OBRAZOVÉ DOKUMENTACE

Tabulka 2.1. Typy imunoprese a s nimi spojené typické infekce.

Obrázek 3.2.1 Kultivační záchyty z bronchoalveolární laváže u hematologických nemocných léčených na IV. Interní hematologické klinice FNHK

Tabulka 3.2.8 Hodnocení SOFA skóre.

Obrázek 3.4.1.1 Izoláty *P. aeruginosa* na JIP OKH FNHK a jejich citlivost k ATB.

Obrázek 3.4.1.2 Izoláty *K. pneumoniae* na JIP OKH FNHK a jejich citlivost k ATB.

Graf 3.4.3.1. Doba pobytu na JIP v závislosti na získání multirezistentního patogenu OKH JIP FNHK.

Graf 3.4.3.2 Osídlení polyrezistentní *P. aeruginosa* u pacientů při délce pobytu pod a nad 10 dnů – JIP OKH FNHK.

Obr. 4.5.1 Rezistence *E. coli* ke 3. generaci cefalosporinů v roce 2009 (nahore) a 2014 (dole), data dle EARS-net databáze.

Obrázek 4.5.2 Rozšíření karbapenemázu produkující *Klebsiella pneumoniae* v letech 2009 (nahore) a 2014 (dole), data dle EARS-net databáze.

Obrázek 4.5.3 Rozšíření fluorchinolon rezistentní *Pseudomonas aeruginosa* v letech 2009 (nahore) a 2014 (dole), data dle EARS-net databáze.

Tabulka 4.6.1. Citlivost *P. aeruginosa* z hemokultur na JIP IV. Interní kliniky roku 2013.

Tabulka 4.6.2. Citlivost *P. aeruginosa* z hemokultur na JIP IV. Interní kliniky roku 2016.

Tabulka 4.6.3. Citlivost *K. pneumoniae* z hemokultur na JIP IV. Interní kliniky roku 2013.

Tabulka 4.6.4. Citlivost *K. pneumoniae* z hemokultur na JIP IV. Interní kliniky roku 2016.

Tabulka 4.6.5. Citlivost *E. coli* z hemokultur na JIP IV. Interní kliniky roku 2013.

Tabulka 4.6.6. Citlivost *E. coli* z hemokultur na JIP IV. Interní kliniky roku 2016.

Obrázek 5.1.1.1 Příklad podání ATB s účinností závislé na čase k MIC a septických nemocných.

Tabulka 5.1.1.2 Stabilita jednotlivých ATB po naředění při pokojové teplotě.

6.4.1 Tabulka MIC pro enterobakterie

6.4.2 Tabulka MIC pro pseudomonádu

6.4.3 Tabulka MIC pro streptokoky

Tabulka 7.2.1 Charakteristika nemocných léčených piperaciin/tazobactamem.

Tabulka 7.2.2 Individuální farmakokinetika piperacilinu u 11 nemocných.

Tabulka 7.2.3. Hodnocení kovariáty u farmakokinetiky piperacilinu.

Obrázek 7.2.4 Zobrazení farmakokinetického průběhu piperacilinu v závislosti na věku.

Tabulka 7.3.1 Charakteristika nemocných léčených meropenemem.

Tabulka 7.3.2. Individuální farmakokinetika meropenemu u 11 nemocných.

Tabulka 7.3.3. Hodnocení kovariáty u farmakokinetiky meropenemu.

Obrázek 7.3.4. Monte Carlo simulace hladin meropenemu a různých eGFR.

Tabulka 7.4.2.1. Demografická, laboratorní a klinická data.

Tabulka 7.4.2.2. Hodnocený finální farmakokinetický populační model.

Obrázek 7.4.2.3. Populační a individuální predikce ceftazidimu ve srovnání s naměřenými hodnotami

Obrázek 7.4.2.4. Normalized prediction distribution errors (NPDE) v porovnání s časem a populačními predikcemi.

Obrázek 7.4.2.5. Visuální prediktivní kontrola (stínované oblasti) a naměřená data (kroužky) sérových koncentrací ceftazidimu ve srovnání v čase pro finální model. Modré linky reprezentují 10., 50., a 90. Percentil naměřených dat. Stínované oblasti reprezentují 90% interval spolehlivosti kolem 10. (spodní modrá oblast), 50. (růžová oblast) a 90. (horní modrá oblast) percentil simulovaných dat.

Obrázek 7.4.2.6. Simulované koncentrace sérového ceftazidimu v časovém profilu (500 replikací individuálního datasetu) při dvou dávkovacích režimech (2000 mg i.v. každých 8 hodin a 3000 mg i.v. každých 6 hodin). Modrá linka znamená median, a 4 modré pruhy reprezentují percentily (5 – 27,5 %, 27,5 – 50 %, 50 – 72,5 % a 72,5 – 95 %) 90 % distribuce simulovaných koncentrací. Červená linka prezentuje hodnoty minimální inhibiční koncentrace 4, 8, 16, 32 and 64 mg/l.

Tabulka 7.4.2.7. Pravděpodobnost dosažení target attainment (PTA) pro dva režimy dávkování ceftazidimu a různé MIC. PK/PD cíl je zvažován $ft > MIC = 100 \%$.

Obrázek 7.4.2.8. Simulované koncentrace ceftazidimu v časovém profilu dvou dávkovacích schémat (2000 mg i.v. každých 8 hodin a 3000 mg i.v. každých 6 hodin) podané u nemocných s rozdílnými funkcemi ledvin (eGFR <60, 60 - 130 a > 130 ml/min). Modré linky reprezentují medián, 4 modré pruhy reprezentují percentily (5 – 27,5 %, 27,5 – 50 %, 50 – 72,5 % a 72,5 – 95 %) 90 % distribuce simulovaných koncentrací. Červené čáry reprezentují minimální inhibiční koncentrace 8, 32 and 64 mg/l.

Tabulka 7.5.2.1. Demografická data nemocných.

Tabulka 7.5.2.2. Charakteristiky během léčby a léčebný výsledek.

Tabulka 7.5.2.3. Testování citlivosti a MIC ve skupině A.

Tabulka 7.5.2.4. Testování citlivosti a MIC ve skupině B.

Tabulka 7.5.2.5. Zastoupení kombinace antipseudomonádových ATB.