

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Monitorování hladin betalaktomavých antibiotik u febrilních neutropenií a sepsí

Alžběta Zavřelová

Autoreferát disertační práce
Doktorský studijní program: Vnitřní nemoci

Hradec Králové

2022

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu Vnitřní nemoci na IV. Interní klinice Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Alžběta Zavřelová, IV. Interní klinika Lékařská Fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Školitel: prof. MUDr. Pavel Žák Ph.D. IV. Interní klinika Lékařská Fakulta a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Oponenti: doc. MUDr. Veronika Válková CSc., Ústav hematologie a krevní transfuze, U nemocnice 2094/1, Praha 2 12800
prof. MUDr. Marta Krejčí Ph.D., Interní hematologická a onkologická klinika LF Masarykovy univerzity a FN Brno

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR dne v od hod.

(bude doplněno po vyhlášení termínu, místa a času)

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

prof. MUDr. Pavel Žák Ph.D.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací
v doktorském studijním programu Vnitřní nemoci

Garant studijního programu

1. OBSAH

1.	OBSAH	3
2.	SOUHRN.....	4
3.	SUMMARY	5
4.	ÚVOD DO PROBLEMATIKY.....	6
	4.1 Imunokompromitovaný nemocný.....	6
	4.2 Přístup k imunokompromitovanému nemocnému s infekcí, febrilní neutropenií.....	6
	4.3 Antibiotika	7
	4.4 Problematika zvyšující se rezistence patogenů.....	7
5.	CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE	8
6.	MATERIÁL A METODIKA	8
7.	VÝSLEDKY.....	9
	7.1 Monitorace piperacillinu	9
	7.2. Monitorace meropenemu	11
	7.3 Terapeutické monitorování ceftazidimu u septických hematoonkologických nemocných a srovnání PK/PD cíle po standardní a vysoké dávce ceftazidimu	14
	7.4 Klinický efekt podání vysoké dávky ceftazidimu	16
8.	DISKUSE	18
9.	ZÁVĚR	19
10.	POUŽITÁ LITERATURA.....	20
11.	PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA	21

2. SOUHRN

Tato práce byla zaměřena na monitoraci hladin antibiotik (ATB) u imunokompromitovaných, hematoonkologických nemocných. Byla prováděna monitorace beta laktamových ATB, používaných nejčastěji k léčbě gram-negativních patogenů nebo k léčbě febrilních imunokompromitovaných a často neutropenických nemocných (piperacillin, meropenem, ceftazidim). V průběhu podání prolongovaných infuzí byly provedeny odběry k vytvoření individuální farmakokinetiky. Ty byly dále použity k vytvoření populačního modelu. Monte Carlo simulace byla pak použita k vytvoření finálního modelu a demonstraci farmakokinetického/farmakodynamického cíle.

Cílem celé práce tak bylo prokázání farmakokinetických/farmakodynamických cílů pro daná ATB při jejich použití v léčbě stabilních, ale i kriticky nemocných pacientů. Pro ceftazidim byla doplněna klinická práce ukazující účinnost podání vysoké dávky ceftazidimu při infekcích u hematoonkologických nemocných způsobených extenzivně rezistentní *Pseudomonas aeruginosa*.

3. SUMMARY

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

Monitoring of antibiotic blood concentration in hemato-oncological patients was primary objective of this work. Monitoring of antibiotics level were done mainly in antibiotics used for gram-negative infections treatment (piperacilline, meropenem, ceftazidime) or for the treatment of febrile immunocompromised patient, usually neutropenic. For individual pharmacokinetics evaluation blood concentration were taken during the administration of prolonged antibiotics infusion. It was further used to create population model. Monte Carlo simulation was then used for creation of final model and for demonstration of pharmacokinetics/pharmacodynamics goals.

Pharmacokinetics/pharmacodynamics goals were primary aim of whole study for different antibiotics during the use in stable hemato-oncological patients but also critical patients. Clinical data were used for further study, where we proved high clinical efficacy of high dose ceftazidime in the treatment of extended drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in hemato-oncological patients.

4. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

4.1 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. Nejčastější příčinou získaného imunodeficitu je ale v poslední době onkologická léčba, což souvisí s množstvím nových onkologických léků, větší agresivitou léčby a rozšířenými indikacemi včetně rozšíření do starší věkové kategorie. V této se věnujeme zejména hematoonkologickým nemocným podstupujícím agresivní terapii způsobující nejen buněčný a protilátkový deficit, ale také zástavu krvetvorby s následující neutropenií.

4.2 Přístup k imunokompromitovanému nemocnému s infekcí, febrilní neutropenií

Febrilie u imunokompromitovaných nemocných, zejména pak v neutropenii je nutné brát pokaždé jako potenciálně život ohrožující stav. Pacient musí být nejprve pečlivě klinicky vyšetřen se zaměřením na možný zdroj infekce tak, aby potom mohla probíhat jeho správná diagnostika a léčba. Pokud u nemocného najdeme infekční fokus, léčba se odvíjí dle lokality infekčního fokusu a má svá specifika. Pokud ani pečlivým vyšetřením infekční fokus nenajdeme, 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 hematoonkologické nemocné pak má své antibiotikum volby, které určuje dle svých zkušeností se zaměřením na ATB citlivost vyskytujících se patogenů.

4.3 Antibiotika

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

Protože u HO nemocných jde převážně o nozokomiální infekce, je potřeba znát předchozí ATB léčbu nemocného, kolonizace multirezistentními patogeny a přítomnost nozokomiálních kmenů na různých odděleních. Podle tohoto klíče pak volíme úvodní spektrum antibiotik.

ATB mají být podána ihned po odběru hemokultur, a to nejpozději do 1 hod od začátku příznaků. S každou hodinou opožděného podání mortalita nemocných významně stoupá, a to prvních 6 hodin až o 7,6% za hodinu. ¹ Mortalita nemocných také stoupá při inadekvátním podání ATB (myšleno in vitro citlivostí), proto bychom u pacienta v septickém šoku měli mířit ke 100% vykrytí všech možných patogenů. ² Toto opatření je zvláště důležité u HO, často těžce neutropenických nemocných, u kterých jsou do doby regenerace v leukocytech ATB nejdůležitějším léčebným prvkem. Vzhledem k tomu, že se jedná o nemocné osídlené nozokomiální flórou, volíme kombinační režimy se zaměřením na lokální multirezistentní patogeny. ATB podáváme vždy v maximálních dávkách, nikdy nepoddávkováváme, přikláníme se k tělesné hmotnosti nemocného a jeho glomerulární filtraci.

Existují zhruba dva farmakokinetické modely účinnosti ATB, které je nutné při podání zohlednit. A to model se závislosti koncentrace dosažené nad MIC v čase, kde je nutné pro optimální účinnost ATB dosáhnou koncentrace nad MIC v co nejdelším čase a model se závislosti dosažené koncentrace nad MIC, kdy je nutné pro optimální účinek ATB dosáhnout předepsanou koncentraci nad MIC. Tato dvě schémata poté zohledňujeme při volbě dávkovacího režimu.

4.4 Problematika zvyšující se rezistence patogenů

V posledních letech je velkým problémem rozšíření rezistentní, multirezistentních až panrezistentních kmenů bakterií. 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 časem situace zhoršuje. V běžné populaci zdravých lidí nepůsobí nárůst rezistence velké obtíže, lidé jsou pouze nosiči těchto kmenů bez toho, aby trpěli jimi vyvolanými infekcemi. Naopak, u imunokompromitovaných, nebo kriticky nemocných pacientů nám tyto rezistentní patogeny značně komplikují léčbu, protože vedou k častějšímu nasazení neadekvátního antibiotika v úvodu léčby infekční komplikace a tím značně zvyšují mortalitu.³ Pokud pak nemocných trpí infekcí kmenem s extenzivní nebo panrezistencí, tak je jeho mortalita extrémní. (vlastní data)⁴

5. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

Cílem disertační práce bylo zhodnocení PK/PD ATB nejčastěji používaných k léčbě hematologických nemocných. Vytvoření individuální farmakokinetiky, vytvoření populačního modelu pro daná ATB a dále monte Carlo simulací ověření PK/PD cílů při použití těchto ATB. U naší kohorty nemocných se sepsí způsobené extenzivně rezistentní (XDR) *P. aeruginosa* jsme měli za cíl hodnocení i klinického efektu podaného ATB schématu.

6. MATERIÁL A METODIKA

U nemocných léčených na IV. Interní hematologické klinice FNHK s příznaky infekce byly prováděny odběry hladin ATB (piperacillin, meropenem a ceftazidim) v průběhu podání prodlouženou infuzí. V případě piperacillinu se jednalo o stabilní nemocné, nejčastěji s febrilní neutropenií. V případě meropenemu, se jednalo smíšenou skupinu nemocných, část tvořila nemocné s febrilní neutropenií, ale část také nemocné s těžkou infekcí, či sepsí. V případě ceftazidimu se jednalo o septické nemocné s podezřením na infekci způsobenou XDR *P. aeruginosa*. Bylo jim podáno nestandardní, vysoké dávkování ceftazidimu, aby byla překonána rezistence tohoto patogenu.

Tato data byla použita k vytvoření individuální farmakokinetiky. Z dat individuální farmakokinetiky našeho datasetu pak byl vytvořen populační model. Za pomoci Monte Carlo simulace bylo provedeno hodnocení PK/PD cíle u podaných ATB a vyhodnoceno jeho

dosažení při daných dávkovacích režimech. U monitorace ceftazidimu bylo navíc porovnáno naše nestandardní, vysoké dávkování (3g á 6hodin, 3 hodinová infuze) se standardním dávkováním (2g á 8hodin, 3 hodinová infuze) a toto bylo hodnoceno ve vztahu k PK cíli. Data nemocných léčených vysokou dávkou ceftazidimu a prokázanou etiologií infekce jako XDR *P. aeruginosa* byla srovnána s historicky porovnatelnou kohortou nemocných léčených standardně dávkovanými ATB.

7. VÝSLEDKY

7.1 Monitorace piperacillinu

Výsledky monitorování hladin ukazují jednotlivé tabulky a obrázky. Tabulka č. 7.1.1 ukazuje individuální farmakokinetiku u jednotlivých nemocných, je zde spočítán distribuční objem, clearance piperacillinu pro jednotlivé pacienty. Tabulka č. 7.1.2 ukazuje jedinou kovariátu clearance piperacillinu, která je v tomto případě věk nemocných. Nakonec je na obrázku č. 7.1.3 znázorněn grafický průběh hladiny piperacillinu u nemocných s věkem 22-45 let a 45-66let.

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

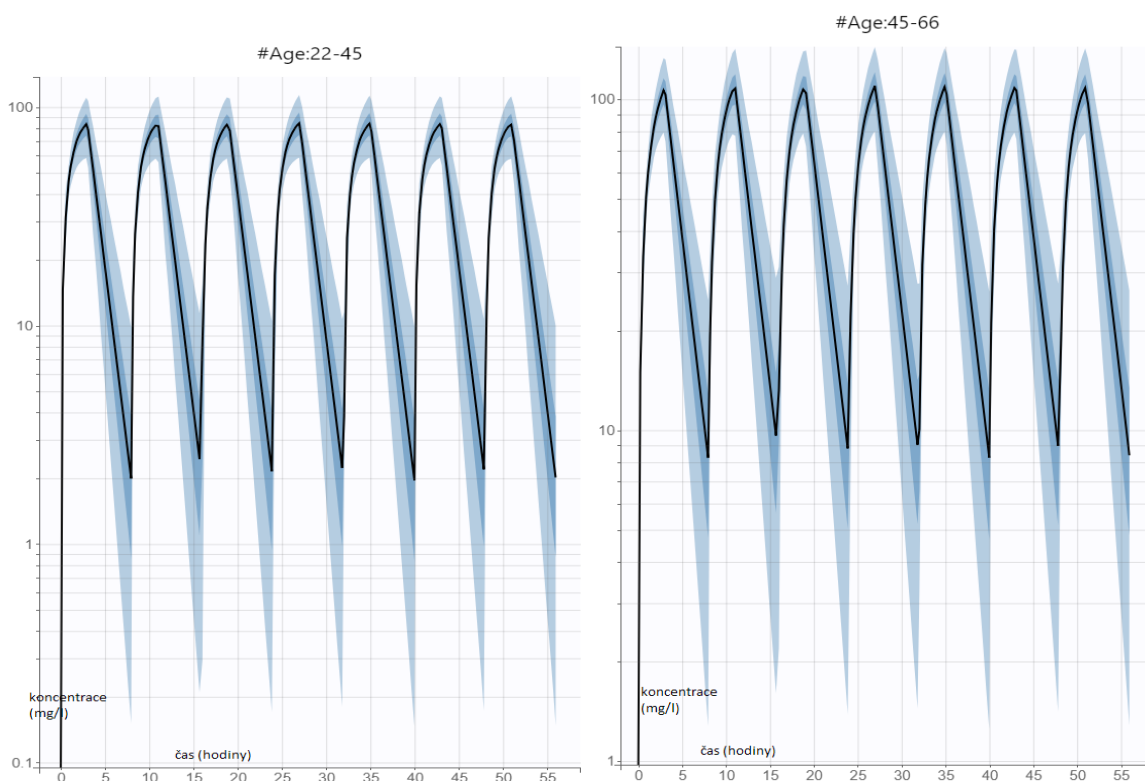
Zkratky: dV distribuční objem, CL clearance, crCL clearance kreatininu, LF léková forma (1 originální, 2 generická)

Tabulka 7.1.1 Individuální farmakokinetika piperacillinu u 11 nemocných.

	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 č. 7.1.2. Hodnocení kovariáty u farmakokinetiky piperacillinu.



Obrázek č. 7.1.3 Zobrazení farmakokinetického průběhu piperacillinu v závislosti na věku.

7.2. Monitorace meropenemu

Výsledky monitorování hladin meropenemu ukazují jednotlivé tabulky a obrázky. Tabulka č. 7.2.1 ukazuje individuální farmakokinetiku. Tabulka č. 7.2.2 ukazuje kovariátu clearance meropenemu, která je v tomto případě hodnota kreatininu. Na obrázku číslo 7.3.3 je pak Monte Carlo simulace u dávkování 1g meropenemu á 8hod v prolongované 3 hodinové infuzi. Je zde použito 500 replikací našeho datasetu k validaci modelu.

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

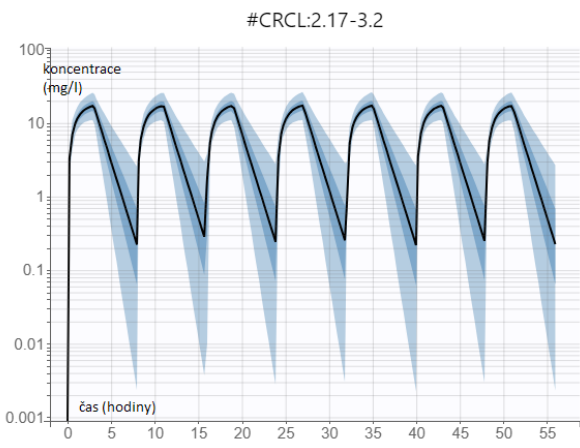
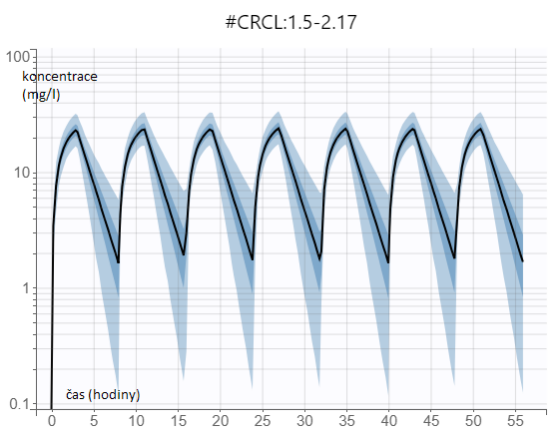
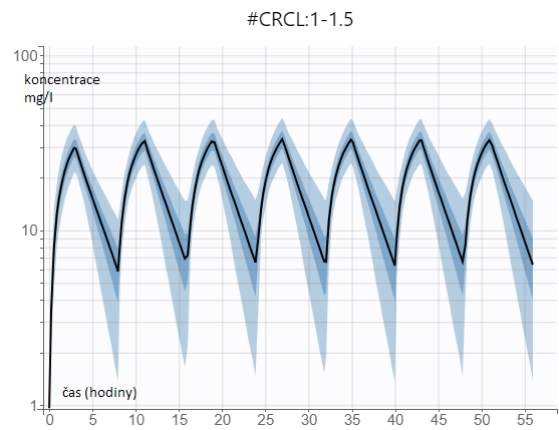
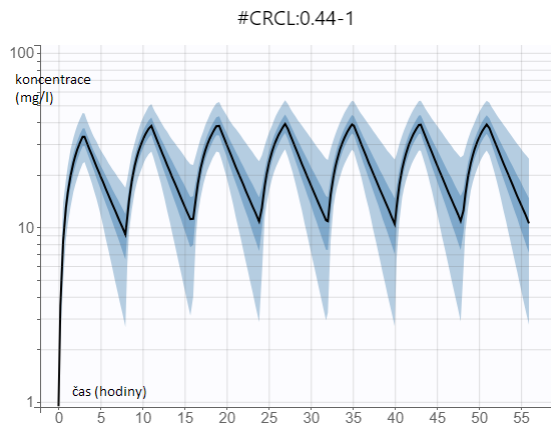
Zkratky: dV distribuční objem, Cl clearance, CLcr clearance kreatininu, LF léková forma (1 originální, 2 generická)

Tabulka č. 7.2.1. Individuální farmakokinetika meropenemu u 11 nemocných.

	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 č. 7.2.2 Hodnocení kovariáty u farmakokinetiky meropenemu.



Obrázek č. 7.2.3 Monte Carlo simulace hladin meropenemu a různých eGFR.

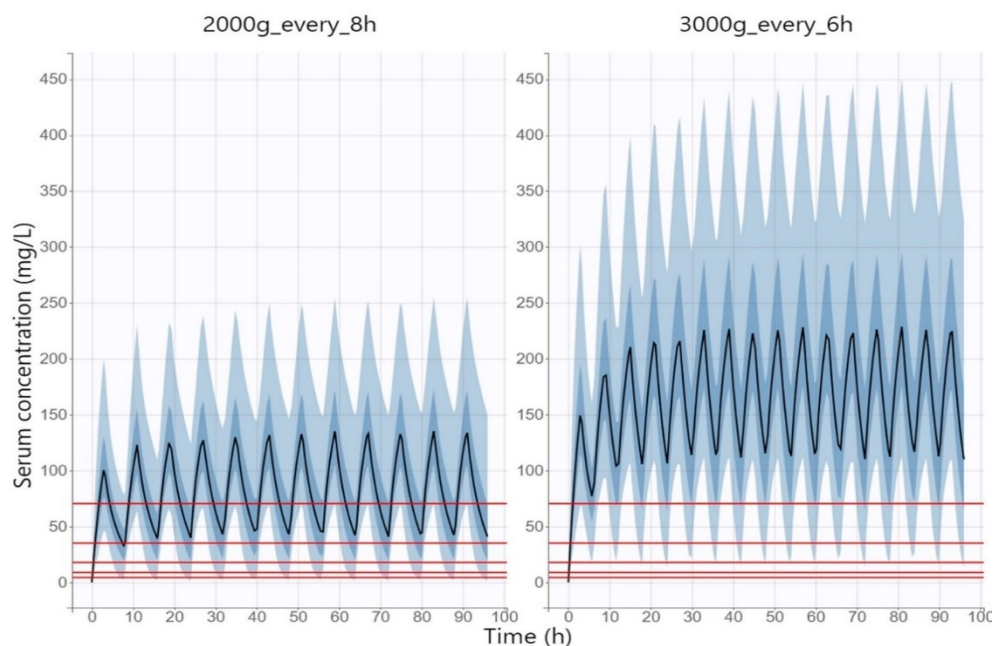
7.3 Terapeutické monitorování ceftazidimu u septických hematoonkologických nemocných a srovnání PK/PD cíle po standardní a vysoké dávce ceftazidimu

Výsledky monitorování hladin meropenemu ukazují jednotlivé tabulky a obrázky.

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
β_{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.

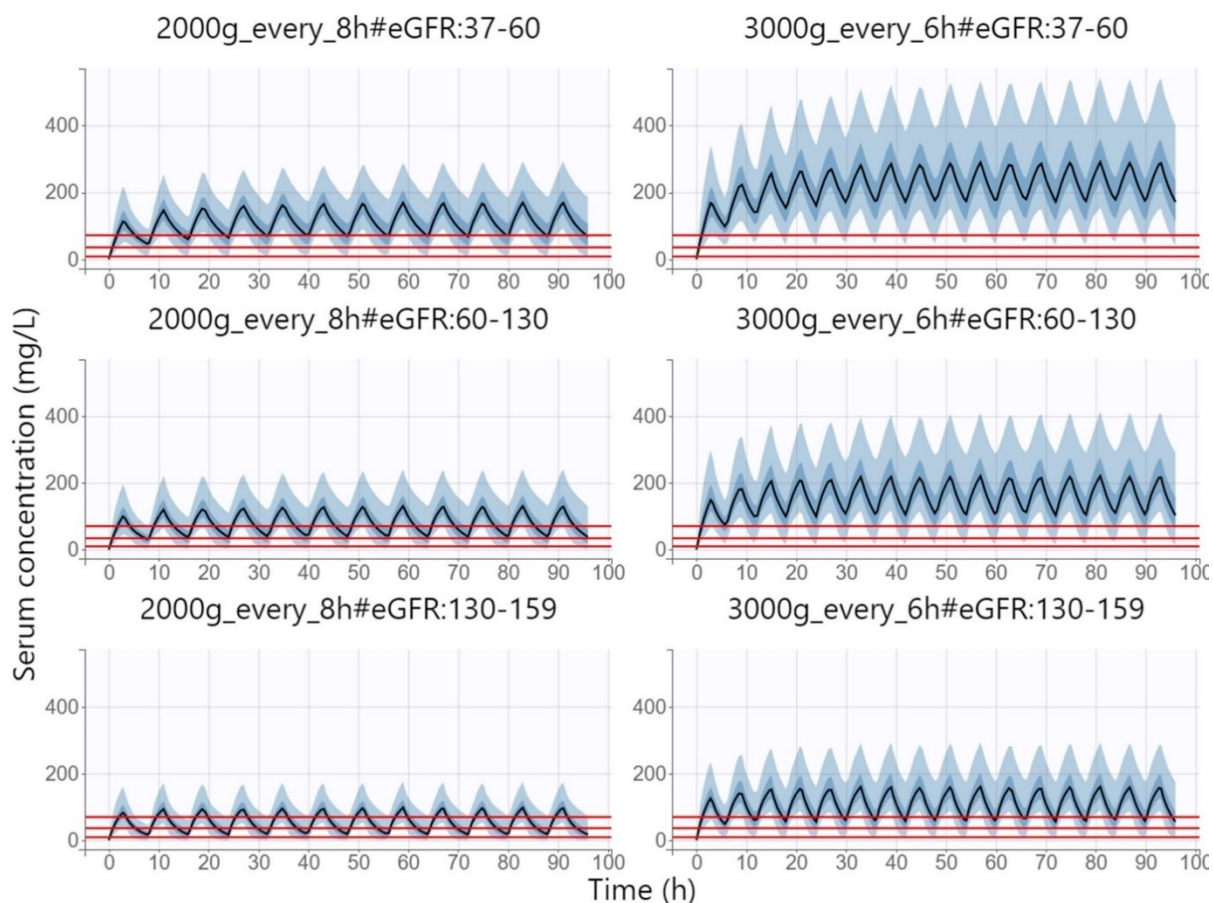
Tabulka 7.3.1 Hodnocený finální farmakokinetický populační model.



Obrázek 7.3.2 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% and 72.5-95%) 90% distribuce simulovaných koncentrací. Červená linka prezentuje hodnoty minimální inhibiční koncentrace 4, 8, 16, 32 and 64 mg/L, respektive.

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



Obrázek 7.3.4 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, respektive.

7.4 Klinický efekt podání vysoké dávky ceftazidimu

Mortalita v obou skupinách byla signifikantně odlišná, byla 68.8% a 18.0% ve standardně léčené a léčené vysokou dávkou ceftazidimu, respektive (p 0.0183). Příčinná mortalita byla 68.8% a 9.1% v kohortě A a B, respektive (jeden nemocný zemřel na progresi leukémie) (p 0.047). Data jsou v tabulce 7.4.2.2.

V průběhu infekce potřebovalo daleko více pacientů ve standardní skupině umělou plicní ventilaci a náhradu funkce ledvin, díky progredující sepsi. Umělá plicní ventilace a náhrada funkce ledvin byla poskytnuta 12 nemocným (75.0%), 3 nemocným (27.3%) (p 0,022) a 8

nemocných (50,0%), 1 nemocnému (9.1%) (p 0.0417) ve skupině standardní a vysokodávkované, respektive. 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 7.4.1 a 7.4.2.

charakteristiky	kohorta A	kohorta B	p 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 7.4.1. Demografická data nemocných.

charakteristiky	kohorta A	kohorta B	p 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 7.4.2. Charakteristiky během léčby a léčebný výsledek.

8. DISKUZE

Stanovením farmakokinetiky piperacillinu se nám podařilo ukázat průběh hladin u stabilních hematoonkologických nemocných. Průběhy hladin se mění během věku, u mladších nemocných jsou signifikantně nižší. Jako kovariáta zde nebyla prokázána hodnota glomerulární filtrace (eGFR) a to proto, že všichni nemocní měli normální eGFR. Z průběhu hladin v čase při populační farmakokinetice se ukazuje, že piperacillin není vhodné ATB k léčbě infekcí způsobených patogeny s hraniční MIC u kriticky nemocných. Toto ATB nelze nadávkovat v dávce, aby splnilo PK cíle (koncentrace 4x nad MIC po 100% času). Je možné jej bezpečně použít u stabilních nemocných, kde nejsou PK cíle tak vysoce stanovené, ale i u těchto nemocných je potřeba dát pozor na patogeny s hraniční MIC.

Při monitorování hladin meropenemu jsme popsali farmakokinetiku také u hematoonkologických nemocných, v této skupině byla ale i část pacientů s těžkou sepsí, nebo závažnou infekcí. Zde dobře korelovala výše hladiny s eGFR. Většina nemocných zde splnila PK cíle, vzhledem k nižší hodnotě MIC u meropenemu. Při této léčbě je ale potřeba dát pozor na skupinu nemocných s augmentovanou funkcí ledvin, kde by nemuselo být dávkování dostatečné. U pacientů v kritickém stavu je vždy nutné použít maximální dávkování, i přesto by bylo potřeba u těchto nemocných ve spojení s vysokou eGFR provést terapeutické monitorování hladin a event. upravit dávkování dle něj, aby byl výsledný účinek ATB optimální.

Při dávkování ceftazidimu a monitoraci jeho hladin u kriticky nemocných jsme prokázali superioritu vysoké dávky ceftazidimu ve srovnání se standardní dávkou u nemocných se suspekci na etiologii infekce způsobenou XDR *Pseudomonas aeruginosa*. Při tomto dávkování bylo dosaženo PK cíle až do hodnoty MIC 32mg/L, což je vysoce nad hraniční MIC pro *Pseudomonas aeruginosa* (8mg/L). Zároveň jsme nezaznamenali žádnou zásadní toxicitu tohoto režimu, znemožňující jeho užití. Vytvořili jsme také funkční modle za pomoci Monte Carlo simulace, který by nám umožnil upravit dávkování pacientovi na míru.

Nakonec jsme provedli klinické hodnocení a srovnání nemocných léčených pro sepsi způsobenou XDR *Pseudomonas aeruginosa*, v níž byla část nemocných léčena za užití vysoce dávkovaného ceftazidimu. Zde jsme potvrdili vysokou účinnost tohoto režimu ve srovnání s historicky léčenými nemocnými ATB ve standardním dávkování. Prokázali jsme signifikantní

snížení mortality při této léčbě, které bylo srovnatelné s pracemi v literatuře popisujícími infekce normálně citlivou *Pseudomonas aeruginosa*.⁵⁻⁷ Podání vysoké dávky ceftazidimu opět nevyvolalo závažnou toxicitu, přes dosažené vysoké hladiny.

9. ZÁVĚR

Tato práce je věnována monitorování koncentrací a optimalizaci dávkování nejčastěji používaných ATB k léčbě hlavně gram negativních infekcí u hematoonkologických stabilních nemocných, nebo u nemocných v kritickém stavu. Podařilo se nám sestavit populační modely farmakokinetiky pro hematoonkologické nemocné, které by nám mohli usnadnit rozhodnutí o podané dávce ATB v určité situaci. Také jsme na základě klinických dat potvrdili klinickou účinnost a ospravedlnitelnost terapeutického monitorování nejen za účelem snížení toxicity, ale také k optimalizaci efektivity léčby.

10. POUŽITÁ LITERATURA

1. Kumar, A. *et al.* Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.* **34**, 1589–1596 (2006).
2. Kumar, A. *et al.* Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* **136**, 1237–1248 (2009).
3. Gudiol, C. *et al.* Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J. Antimicrob. Chemother.* **66**, 657–663 (2011).
4. Zilberberg, M. D., Shorr, A. F., Micek, S. T., Vazquez-Guillamet, C. & Kollef, M. H. 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.* **18**, 596 (2014).
5. Trecarichi, E. M. *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.* **21**, 337–343 (2015).
6. Caselli, D. *et al.* Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* **95**, 1612–1615 (2010).
7. Zhao, 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.* **71**, S386–S393 (2020).

11. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA

Publikace původních vědeckých prací v impaktovaných časopisech:

Zavrelova A, Sima M, Malakova J, Rozsivalova P, Paterova P, Zak P, Visek B, Michalickova D, Slanar O, Radocha J.

Superiority of ceftazidime off-label high- dose regimen in PK/PD target attainment during treatment of extensively drug- resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in cancer patients.

Br J Clin Pharmacol. 2022 Nov 24. doi: 10.1111/bcp.15612. Epub ahead of print.

IF 3,716

Zavrelova A, Paterova P, Zak P, Visek B, Sima M, Radocha J.

Better outcome of off-label high-dose ceftazidime in hemato-oncological patients with infections caused by extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. 2023 Jan 1, doi: 10.4084/MJHID.2023.001

IF 3,122

Zavrelova, A., Paterova, P., Gabalec, F., Zak, P., Radocha, J.

24175120400;55504598600;27367845400;7006027617;23467682200;

Ciprofloxacin prophylaxis during autologous stem cell transplantation for multiple myeloma in patients with a high rate of fluoroquinolone-resistant gram-negative bacteria colonization (2019) Biomedical Papers, 163 (2), pp. 161-165. Cited 2 times.

IF 1,648

Zavrelova, A., Radocha, J., Pliskova, L., Paterova, P., Vejrazkova, E., Cyrany, J., Gabalec, F., Podhola, M., Zak, P.

Detection of cytomegalovirus DNA in fecal samples in the diagnosis of enterocolitis after allogeneic stem cell transplantation

(2018) Biomedical Papers, 162 (3), pp. 227-231. Cited 1 time.

IF 1,648

Sorf, A., Sucha, S., Morell, A., Novotna, E., Staud, F., **Zavrelova, A.**, Visek, B., Wsol, V.,
Ceckova, M.

Targeting pharmacokinetic drug resistance in acute myeloid leukemia cells with CDK4/6
inhibitors

(2020) *Cancers*, 12 (6), art. no. 1596, pp. 1-15. Cited 9 times.

IF 6,575

Ryskova, L., Bolehovska, R., Kukla, R., Svarc, M., **Zavrelova, A.**, Vanicek, H., Pavlik, I., Bostik,
P.

Mycobacterioses Induced by Mycobacterium abscessus: Case Studies Indicating the
Importance of Molecular Analysis for the Identification of Antibiotic Resistance

(2022) *Antibiotics*, 11 (7), art. no. 873.

IF 5,222

Vejrazkova, E., Pliskova, L., Hubacek, P., Kostal, M., **Zavrelova, A.**, Radocha, J., Kutova, R.,
Stepanova, V., Zak, P.

Clinical and genotypic CMV drug resistance in HSCT recipients: a single center
epidemiological and clinical data

(2019) *Bone Marrow Transplantation*, 54 (1), pp. 146-149. Cited 3 times.

IF 5,174

Tichy, A., Kabacik, S., O'Brien, G., Pejchal, J., Sinkorova, Z., Kmochova, A., Sirak, I., Malkova,
A., Beltran, C.G., Gonzalez, J., Grepl, J., Majewski, M., Ainsbury, E., Zarybnicka, L., Vachelova,
J., **Zavrelova, A.**, Davidkova, M., Stastna, M.M., Abend, M., Pernot, E., Cardis, E., Badie, C.

The first in vivo multiparametric comparison of different radiation exposure biomarkers in
human blood

(2018) *PLoS ONE*, 13 (2), art. no. e0193412. Cited 32 times.

IF 3,752

Jancuskova, T., Plachy, R., Stika, J., Zemankova, L., Hardekopf, D.W., Liehr, T., Kosyakova, N.,
Cmejla, R., Zejskova, L., Kozak, T., Zak, P., **Zavrelova, A.**, Havlikova, P., Karas, M., Junge, A.,
Ramel, C., Pekova, S.

A method to identify new molecular markers for assessing minimal residual disease in acute
leukemia patients

(2013) *Leukemia Research*, 37 (10), pp. 1363-1373. Cited 15 times.

IF 3,715

Petrova, L., Vrbacky, F., Lanska, M., **Zavrelova, A.**, Zak, P., Hrochova, K.
57203752047;35270468600;35867096800;24175120400;7006027617;6602813039;
IDH1 and IDH2 mutations in patients with acute myeloid leukemia: Suitable targets for
minimal residual disease monitoring?
(2018) *Clinical Biochemistry*, 61, pp. 34-39. Cited 21 times.

IF 3,625

Port, M., Majewski, M., Herodin, F., Valente, M., Drouet, M., Forcheron, F., Tichy, A., Sirak, I.,
Zavrelova, A., Malkova, A., Becker, B.V., Veit, D.A., Waldeck, S., Badie, C., O'Brien, G.,
Christiansen, H., Wichmann, J., Eder, M., Beutel, G., Vachelova, J., Doucha-Senf, S., Abend,
M.

Validating Baboon Ex Vivo and in Vivo Radiation-Related Gene Expression with
Corresponding Human Data

(2018) *Radiation Research*, 189 (4), pp. 389-398. Cited 31 times.

IF 3,372

Zak, P., Vejrazkova, E., **Zavrelova, A.**, Pliskova, L., Ryskova, L., Hubacek, P., Stepanova, V.,
Kostal, M., Koblizek, V., Paterova, P., Radocha, J.

BAL fluid analysis in the identification of infectious agents in patients with hematological
malignancies and pulmonary infiltrates

(2020) *Folia Microbiologica*, 65 (1), pp. 109-120. Cited 4 times.

IF 2,629

Radocha, J., Paterová, P., **Zavřelová, A.**, Víšek, B., Gabalec, F., Žemličková, H., Žák, P.
Viridans group streptococci bloodstream infections in neutropenic adult patients with
hematologic malignancy: Single center experience

(2018) *Folia Microbiologica*, 63 (2), pp. 141-146. Cited 4 times.

IF 2,629

Paterová, P., Radocha, J., Buchta, V., **Zavřelová, A.**, Maláková, J., Žák, P., Žemličková, H.
Is it possible to shorten serum bactericidal testing? *Journal of Microbiological Methods*.
2020 Jan; 168:105775.

IF 2,622

Verner, K., Žák, J., Šrámek, J., Paclíková, J., **Zavřelová, A.**, Machek, M., Finger, F., Johnson, K.

8518849200;7102967126;23036545400;55916936100;55916630600;15762841400;7006291833;55647165313;

Formation of elongated granite-migmatite domes as isostatic accommodation structures in collisional orogens

(2014) *Journal of Geodynamics*, 73, pp. 100-117. Cited 28 times.

IF 2,345

Malakova, J., Zak, P., Jokesova, I., Zivny, P., Blazek, M., **Zavrelova, A.**, Palicka, V.

A GC-MS method for analysis of 8-methoxypsoralen during new immunomodulatory therapy by photopheresis

(2009) *Chromatographia*, 69 (7-8), pp. 779-783. Cited 4 times.

IF 2,213

Vejražková, E., Hubáček, P., Kutová, R., Plíšková, L., Košťál, M., Štěpánová, V., **Zavřelová, A.**, Radocha, J., Malá, E., Žák, P.

Ganciclovir treatment failure in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with cytomegalovirus infection – A single centre experience [Klinická rezistence lidského cytomegaloviru při léčbě gancyklovirem u pacientů po alogenní transplantaci hematopoetických buněk – Zkušenosti jednoho centra]

(2015) *Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie*, 64 (3), pp. 160-168. Cited 3 times.

IF 0,58

Vejražková, E., Hubáček, P., Plíšková, L., Košťál, M., **Zavřelová, A.**, Štěpánová, V., Žák, P.

Reduction of thymoglobuline from 7.5 mg/kg to 6 mg/kg in conditioning regimen extended time to the first cytomegalovirus detection after allogenic haematopoietic stem cell transplantation [Snížení dávkování thymoglobulinu ze 7,5 mg/kg na 6 mg/kg v rámci přípravného transplantačního režimu prodloužilo dobu do první detekce lidského cytomegaloviru u pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk]

(2019) *Epidemiologie, Mikrobiologie, Imunologie*, 68 (2), pp. 71-74. Cited 1 time.

IF 0,5

Belohlavkova, P., Vrbacky, F., Smolej, L., Radocha, J., Lanska, M., Visek, B., Kupsa, T., **Zavrelova, A.**, Zak, P.

Prognostic factors affecting the outcome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome

(2021) *Leukemia Research Reports*, 16, art. no. 100274.

IF 0,4

Ostatní práce publikované v impaktovaných časopisech:

Cyrany, J., Višek, B., Bělobrádek, Z., **Zavřelová, A.**, Kočová, E., Žák, P., Bureš, J.

Pneumoperitoneum

(2015) Gastroenterologia y Hepatologia, 69 (5), art. no. 487, p. 407.

IF 2,102

Ostatní práce publikované v neimpaktovaných recenzovaných časopisech:

Bělohávková, P., **Zavřelová, A.**, Žák, P., Cermanová, M., Belada, D., Voglová, J., Jebavý, L., Malý, J.

Therapy-related MDS/AML after autologous stem cell transplantation for lymphoma with BEAM as conditioning: Our experience [Sekundární MDS/AML po autologní transplantaci pro lymfom s použitím BEAM jako přípravného režimu: Zkušenosti jednoho pracoviště]

(2008) Transfuze a Hematologie Dnes, 14 (1), pp. 19-23.

Smolej, L., Šimkovič, M., **Zavřelová, A.**, Kašparová, P., Hoffmann, P., Dvořák, P., Slanina, M., Krčálová, E., Belada, D., Žák, P.

Development of Richter's transformation in a patient with refractory chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy [Rozvoj Richterovy transformace u nemocného s refrakterní chronickou lymfocytární leukemií na léčbě ibrutinibem]

(2020) Transfuze a Hematologie Dnes, 26 (1), pp. 56-60.

Weinbergerová, B., Kabut, T., Kocmanová, I., Drgoňa, L., Kouba, M., Hričinová, M., Gabzdilová, J., Guman, T., Petečuková, V., Novák, J., Forsterová, K., Haber, J., Žiaková, B., Bojtárová, E., **Zavřelová, A.**, Karas, M., Chrenková, V., Sedláček, P., Tkáčiková, B., Múdry, P., Mallátová, N., Timr, P., Kolenová, A., Tanušková, D., Horáková, J., Navrátil, M., Chudej, J., Sokol, J., Rolencová, M., Žák, P., Cetkovský, P., Mayer, J., Ráčil, Z.

Changing epidemiology of invasive mould infections at czech and slovak haematological institutions from 2005 to 2017: Analysis of the find [Změny v epidemiologii invazivních

mykotických infekcí v českých a slovenských hematologických centrech v letech 2005–2017: Analýza dat find]

(2019) *Transfuze a Hematologie Dnes*, 25 (2), pp. 186-196. Cited 1 time.

Kabut, T., Weinbergerová, B., Kocmanová, I., Žák, P., **Zavřelová, A.**, Kouba, M., Drgoňa, L., Navrátil, M., Múdry, P., Štěrbá, J., Sedláček, P., Keslová, P., Haber, J., Mallátová, N., Tanušková, D., Novák, J., Faber, E., Mayer, J., Ráčil, Z.

Prevention of infection in haematological patients after splenectomy and those suffering from hypersplenism: Recommendations of the Czech leukemia study group for life (cell) [Prevence infekčních stavů u hematologických pacientů po splenektomii a s funkčním hyposplenismem – doporučení Czech Leukemia Study Group for Life (CELL)]

(2018) *Transfuze a Hematologie Dnes*, 24 (4), pp. 304-313.

Kabut, T., Weinbergerová, B., Kocmanová, I., Žák, P., **Zavřelová, A.**, Kouba, M., Drgoňa, L., Navrátil, M., Múdry, P., Kýr, M., Keslová, P., Haber, J., Mallátová, N., Tanušková, D., Novák, J., Mayer, J., Ráčil, Z.

Use of central venous catheters in haematological patients and associated infections: Overview of the situation in the Czech and Slovak Republics and recommendations for prevention and diagnosis [Použití a infekce centrálních venózních katetrů u hematologických pacientů: situace v České republice a na Slovensku a doporučení v jejich prevenci a diagnostice]

(2018) *Transfuze a Hematologie Dnes*, 24 (1), pp. 27-36. Cited 1 time.

Gabalec, F., Šimkovič, M., **Zavřelová, A.**, Kašparová, P., Morávková, P., Kopáčková, M., Masopust, V., Žák, P., Čáp, J., Radocha, J.

Treatment of Multifocal Multisystem BRAF Positive Langerhans Cell Histiocytosis with Cladribine, Surgery and Allogenic Stem Cell Transplantation

(2017) *Acta medica (Hradec Kralove)*, 60 (4), pp. 152-156. Cited 2 times.

Hanousek, J., Radocha, J., Soucek, O., Pliskova, L., Kamaradova, K., **Zavrelova, A.**, Zak, P.
Plasmacytic post-transplant lymphoproliferative disorder - Case report

(2017) *European Oncology and Haematology*, 13 (1), pp. 80-82.

Radocha, J., Maisnar, V., **Zavrelová, A.**, Cermanová, M., Lánská, M., Kmoníček, M., Jebavý, L., Bláha, M., Malý, J., Zák, P.

Fifteen years of single center experience with stem cell transplantation for multiple myeloma: a retrospective analysis.

(2013) Acta medica (Hradec Králové) / Universitas Carolina, Facultas Medica Hradec Králové, 56 (1), pp. 9-13. Cited 4 times.

Kost'ál, M., Zák, P., Vejrazková, E., Cermanová, M., Belohlávková, P., **Zavrelová, A.**, Vrbacký, F., Rozkos, T., Nová, M.

Case 2-2012: a 57-year-old woman with post-transplant lymphoproliferative disorder after allogeneic stem cell transplantation for primary myelofibrosis.

(2012) Acta medica (Hradec Králové) / Universitas Carolina, Facultas Medica Hradec Králové, 55 (3), pp. 142-145.

Zavrelová, A., Matejková, A., Nová, M., Hoffmann, P., Buchta, V., Zák, P.

Case 3-2011: Invasive mucormycosis (zygomycosis) after bone marrow transplantation in a 26-year-old man with relapsing acute myeloid leukaemia.

(2011) Acta medica (Hradec Králové) / Universitas Carolina, Facultas Medica Hradec Králové, 54 (4), pp. 163-166. Cited 1 time.

Gabalec, F., **Zavrelová, A.**, Havel, E., Cerman Jr., J., Radocha, J., Sviliás, I., Cáp, J.

Pneumocystis pneumonia during medicamentous treatment of Cushing's syndrome--a description of two cases.

(2011) Acta medica (Hradec Králové) / Universitas Carolina, Facultas Medica Hradec Králové, 54 (3), pp. 127-130. Cited 5 times.

Rohoň, P., Bělohlávková, P., Rusiňáková, Z., Procházka, V., Kadlčková, E., Raida, L., **Zavřelová, A.**, Jarošová, M., Žák, P., Indrák, K.

Diagnosis and treatment of chronic myelomonocytic leukemia - a view from clinical practice
[Manažment diagnostiky a liečby chronickej myelomonocytovej leukémie - pohľad z klinickej praxe]

(2016) Interni Medicina pro Praxi, 18 (5), pp. 256-259.

Rohoň, P., Bělohávková, P., Rusiňáková, Z., Procházka, V., Kadlčková, E., Raida, L., **Zavřelová, A.**, Jarošová, M., Žák, P., Indrák, K.

16301775800;24174268600;16040436900;22980875200;35277327800;6603807422;24175120400;57522395100;7006027617;57010968300;

Diagnosis and treatment of chronic myelomonocytic leukemia - a view from clinical practice
[Manažment diagnostiky a liečby chronickej myelomonocytovej leukémie - pohľad z klinickej praxe]

(2016) Onkologie (Czech Republic), 9 (6), pp. 298-303.

Přednášky na odborných setkáních, které přednesl autor:

Zavřelová, A. Infekční komplikace stále ohrožují nemocné s AML. Brněnské hematologické dny 2022

Zavřelová, A. Použití Ruxolitinibu v léčbě reakce štěpu proti hostiteli. Východočeský hematologický seminář Hradec Králové 2022

Zavřelová, A. Infekce vyvolané respiračními viry u hematologických nemocných – prevence, profylaxe a léčba. CELL Workshop Hradec Králové 2017

Zavřelová, A. Využití BAL u hematologických nemocných k diferenciální diagnostice plicních infiltrátů – přehled literatury. CELL Workshop Hradec Králové 2015

Zavřelová, A. Epidemiologie, klinika, diagnostika ostatních herpetických virů (včetně limitace jednotlivých metod) a skutečně reálný a klinický význam jednotlivých virů u hematologických nemocných. CELL Workshop Hradec Králové 2013

Zavřelová, A. Specifika cílené antibiotické léčby u hematoonkologických nemocných – farmakokinetická/dynamická specifika u neutropenických/imunokompromitovaných pacientů. CELL workshop Brno 2011

Kapitoly v učebnicích:

Petr Cetkovský, Jiří Mayer, Jan Starý, Mariana Hričinová, et al. TRANSPLANTACE KOSTNÍ DŘENĚ A PERIFERNÍCH HEMATOPOETICKÝCH BUNĚK. Galén 2016, 460 p.

Zavřelová, A., Radocha, J. Kontraindikace HSCT

Zavřelová, A., Žák, P. Imunologická rekonstituce.

Zavřelová A., Žák, P. Gynekologické komplikace.

Čáp, J., Žák, P., **Zavřelová, A.** Endokrinologické komplikace.

Žák, P., **Zavřelová, A.** Follow-up nemocného v prvním roce a long-term follow up.

Zavřelová, A. Žák, P. HCT v léčbě ostatních myeloproliferací.

Žák, P., **Zavřelová, A.**, Horáček, J.M. Role HCT v léčbě dospělých nemocných se solidními nádory.

Zavřelová, A. HCT v léčbě maligní histiocytózy a mastocytózy.