



ANTIBIOTIKA V PROLONGOVANÉ INFUZI

PRAKTICKÉ ASPEKTY

Adriana Papiež
ARK FN u sv. Anny
NL FN u sv. Anny

PROLONGOVANÉ INFUZE ANTIBIOTIK

- data nejednoznačná

NA JEDNÉ STRANĚ:

silné PK/PD zdůvodnění

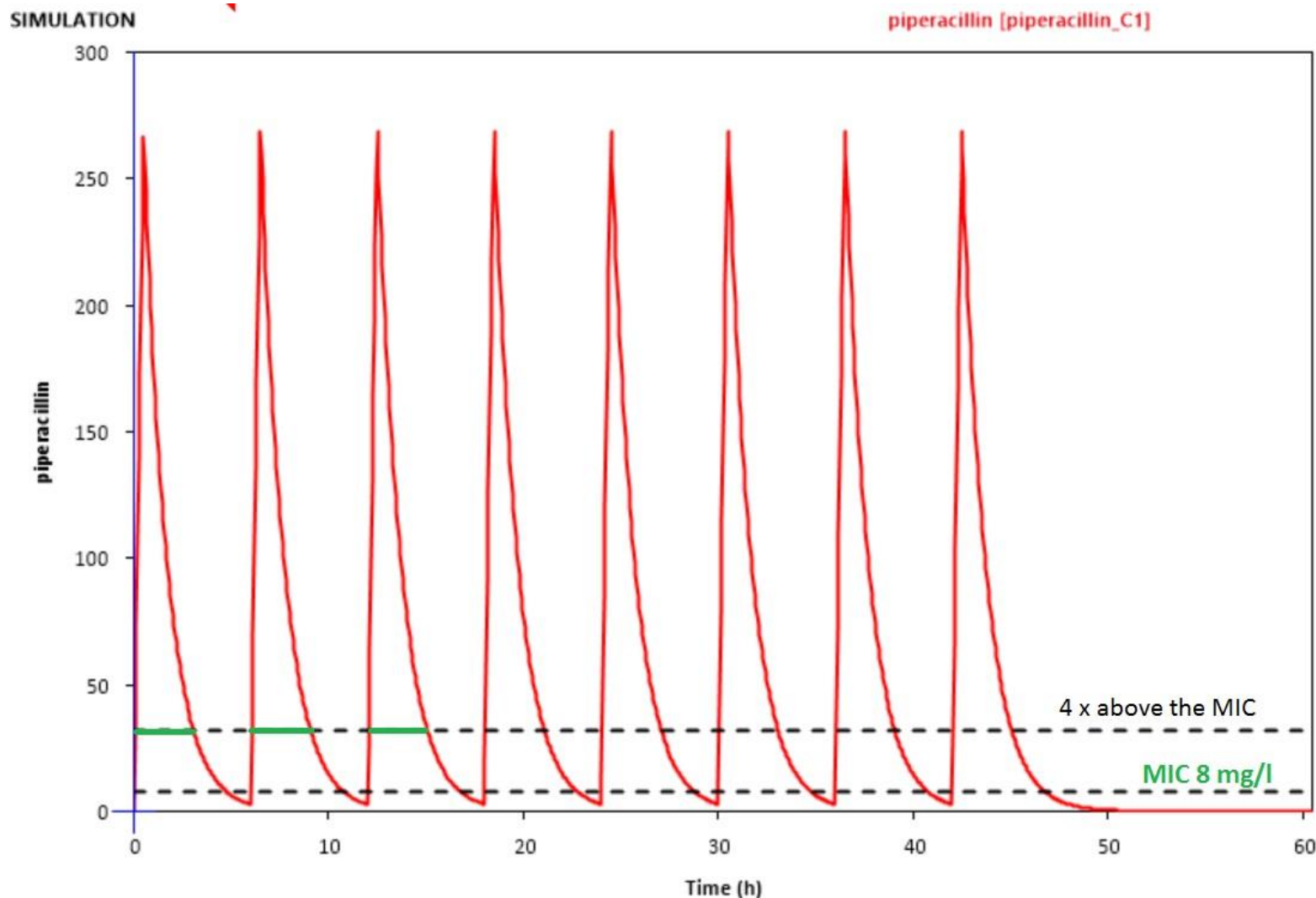
NA DRUHÉ STRANĚ:

nejednoznačný klinický prospěch

PK/PD zdůvodnění prolongovaných infuzí betalaktamů

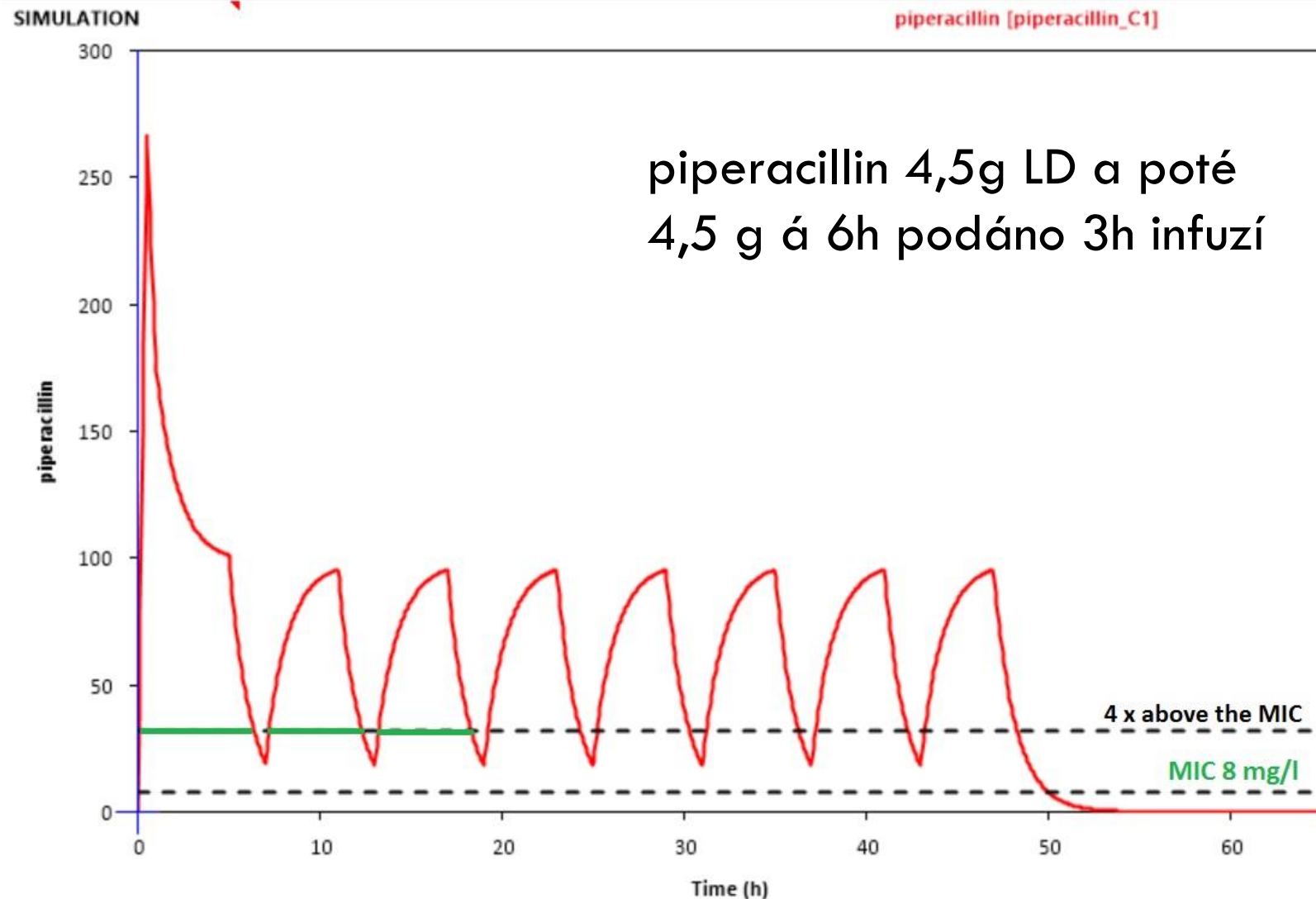
- antibiotika závislá na čase
- ($T > MIC$)
- doporučeno udržovat hladiny 4 násobně nad MIC

piperacillin/tazob. 4,5g
á 6 hod podán
formou 30min infuze



PK/PD zdůvodnění prolongovaných infuzí betalaktamů

- u kriticky nemocných doporučeno udržovat hladiny 4 násobně nad MIC po co nejdelší dobu (75 – 100 % času)
- podávání ATB v kratších časových intervalech
- prodloužení délky infuze (prolongované, kontinuální infuze)



Nejednoznačný klinický prospěch?

- důležitou limitací u většiny starších studií je použití nižších dávek ATB ve větvi s prodlouženými/kontinuálními infuzemi
 - cílem bylo potvrdit terapeutickou srovnatelnost
- heterogenita pacientů ve studiích
 - zařazení pacienti s lehčími infekcemi
 - patogeny s nízkými MIC
 - nejen kriticky nemocní

PROs

- dávkování v SPC, guidelineech, na up-to-date... nezohledňují kritický stav pacientů (dávky často nejsou dostačující)
- laboratoře často neposkytují informace o MIC
- informace o citlivosti z mikrobiologie u ATB:
 - „C“ jako citlivý neznamená vždy, že ATB bude i účinkovat
 - „C“ u jednotlivých ATB nejsou rovnocenná
 - nestačí vybrat ATB dle citlivosti
 - nutno podat dostatečnou dávku a zvolit optimální interval dávkování



maximalizace účinnosti ATB

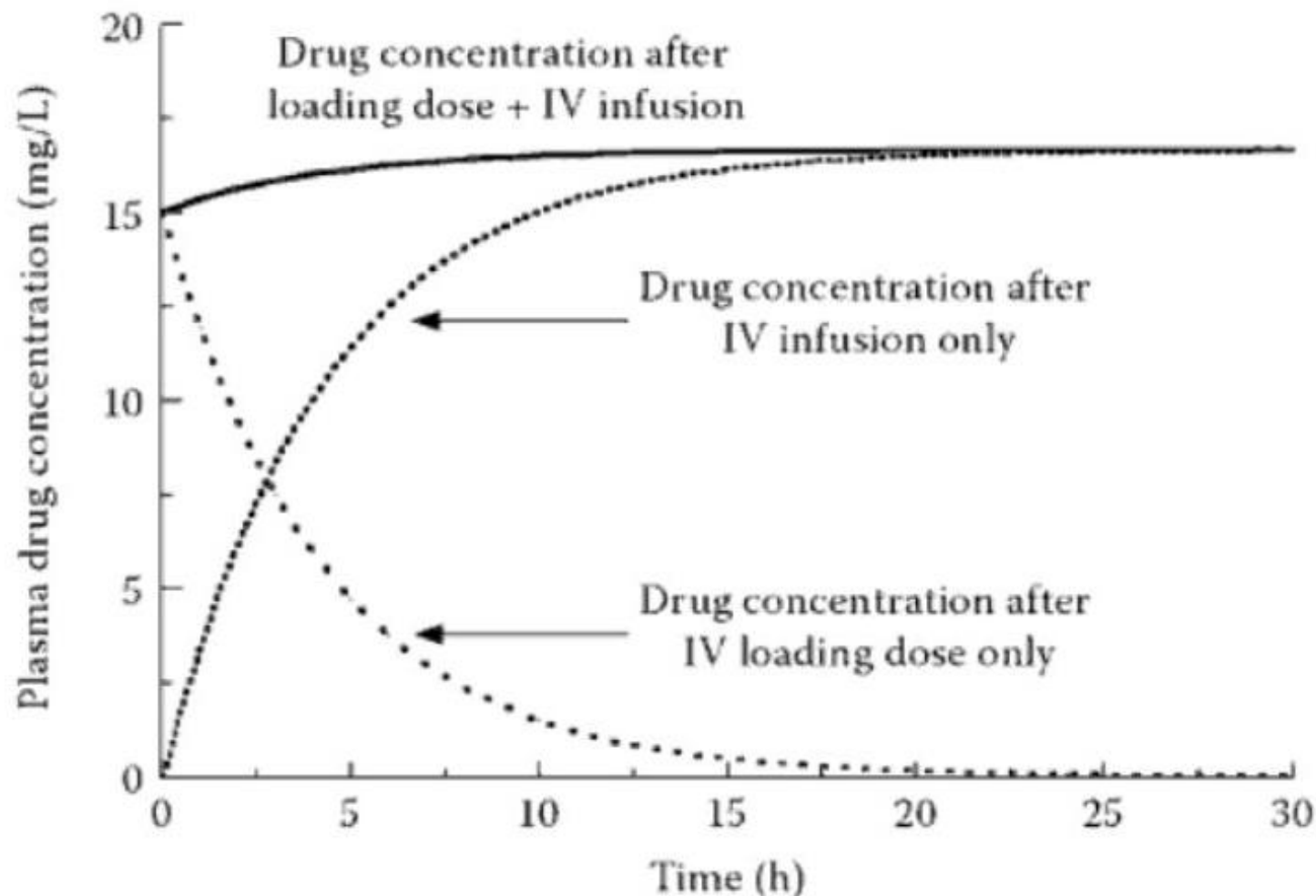
CONs

- limitovaná klinická data o prospěšnosti
- v případě většiny ATB jde o off-label použití
- stabilita
- kompatibilita
- pochybení v praxi – zapomíná se na LD před zahájením prolongované infuze

Jak správně začít s prodlouženými infuzemi?

1) Před zahájením prodloužené/kontinuální infuze podat LD

- riziko počátečního poddávkování je vyšší než riziko toxicity u kriticky nemocných



2) Ověřit stabilitu antibiotika

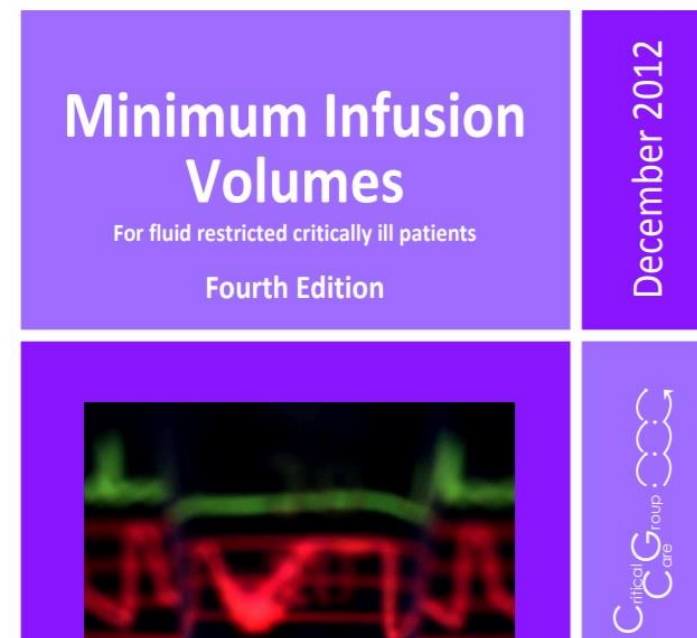
- data v SPC občas chybí
 - stabilis.org
 - stabilitní studie
- vhodný ředící roztok
- stabilita závislá i na teplotě a výsledné koncentraci v infuzi
- nejméně stabilní: [meropenem](#) a zvláště [imipenem](#)
 - v glukóze krátká stabilita (do 3 hodin)
 - ředit do FR a podávat 3h infuzí

Stabilita ATB při 25°C

	FR	Glukóza 5%
Meropenem (20 mg/ml)	> 6 h	3 h
Imipenem/cilastatin (5 mg/ml)	4 h	3 h
Cefotaxim (40 mg/ml)	24 h	24 h
Cefoperazon (40 mg/ml)	> 24 h	> 24 h
Ceftazidim (40 mg/ml)	9 h	9 h
Ceftriaxon (40 mg/ml)	> 12 h	> 12 h
Piperacillin/Tazobactam (90 mg/ml)	> 24 h	> 24 h
Vancomycin (10 mg/ml)	> 48 h	> 48 h

3) Zvolit vhodné ředění, dávkování

- ředění v SPC se většinou vztahuje na podání do periferní žíly
- u řady kriticky nemocných nutno omezit přívod tekutin
 - UKCPA: [Minimum infusion volumes](#)
- dávkování v SPC pro kriticky nemocné často nedostačující
- na ARK FNUSA – tabulka dávkování ATB (i vzhledem k renálnímu postižení a RRT)



4) Ověřit kompatibilitu ATB

- vzájemná inkompatibilita léčiv může nepříznivě ovlivnit terapii
- při současném podání inkompatibilních ATB nutno podávat oddělenými vstupy



nutnost zavedení min. 4- cestných žilních vstupů

- nejvíce inkompatibilit s vankomycinem → téměř se všemi peniciliny a cefalosporiny, ale kompatibilní s meropenemem
- betalaktamy x aminoglykosidy

Kompatibilita antibiotik

Time-dependent antibiotic	Incompatible drugs (should not be given trough the same intravenous line)
Fludoxacillin [64]	Clarithromycin, lorazepam, midazolam, vancomycin
Ceftazidime [61,64]	Acetylcysteine, nicardipine, midazolam, propofol, and vancomycin
Cefepime [62,64]	Erythromycin, propofol, midazolam, phenytoin, piritramide, theophylline, nicardipine, N-acetylcysteine, vancomycin, and a concentrated solution of dobutamine
Piperacillin-tazobactam [64]	Acyclovir, amiodarone, amphotericin B cholesteryl sulfate complex, azithromycin, dobutamine, ganciclovir, haloperidol, vancomycin
Meropenem [64]	Acyclovir, amphotericin B, diazepam, ondansetron, doxycycline
Imipenem [64]	Allopurinol, amiodarone, amphotericin B cholesteryl sulfate complex, azithromycin, fluconazole, lorazepam, midazolam,
Temocillin [13]	Other beta-lactam antibiotics, vancomycin, ciprofloxacin, clindamycin, propofol, midazolam, nicardipine, ranitidine, vitamin K
Vancomycin [unpublished data by Ampe E, article in preparation]	Flucloxacillin, temocillin, piperacillin-tazobactam, cephalosporins, imipenem, moxifloxacin, propofol, valproate, phenytoin, theophylline, furosemide, methylprednisolone

Vankomycin podáván kontinuální infuzí

- ATB závislé na koncentraci a čase (AUC_{24h}/MIC)
- pro dostatečnou účinnost je potřeba docílit $AUC/MIC > 400$
- u kontinuálního podání jednoduchý výpočet AUC pro patogeny s MIC 1 mg/l
 $\text{koncentrace (mg/l)} \times 24 \text{ (h)}$
- u kriticky nemocných udržovat C_{ss} 20 – 25 mg/l
- režim podávání:

LD 20 – 30 mg/kg podán 1-2h infuzí, poté kontinuální udržovací dávka dle renálních funkcí

Vankomycin podáván kontinuální infuzí

- podání kontinuální infuzí není účinnější
- nižší riziko nefrotoxicity, red man syndromu
- nižší variabilita AUC_{24h}
- cílové hladiny dosaženy rychleji a použitím nižších dávek
- jednodušší monitoring hladin, menší riziko chybovosti při odběrech a desinterpretace naměřených hladin

ZÁVĚR

- dostupná PK-PD a klinická data navrhuji podávání betalaktamů prodlouženými infuzemi jako bezpečnou, efektivní a potenciálně superiorní strategii podávání ATB ve srovnání s 30min infuzemi
- s výhodou u kriticky nemocných, NE celoplošně u všech hospitalizovaných
- s výhodou u patogenů s vyšší MIC (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*...)
- s výhodou u plicních infekcí (zvýšení penetrace ATB do plic)
- nástroj v boji proti rozšiřování mikrobiální rezistence

Děkuji za pozornost

adriana.papiez@fnusa.cz