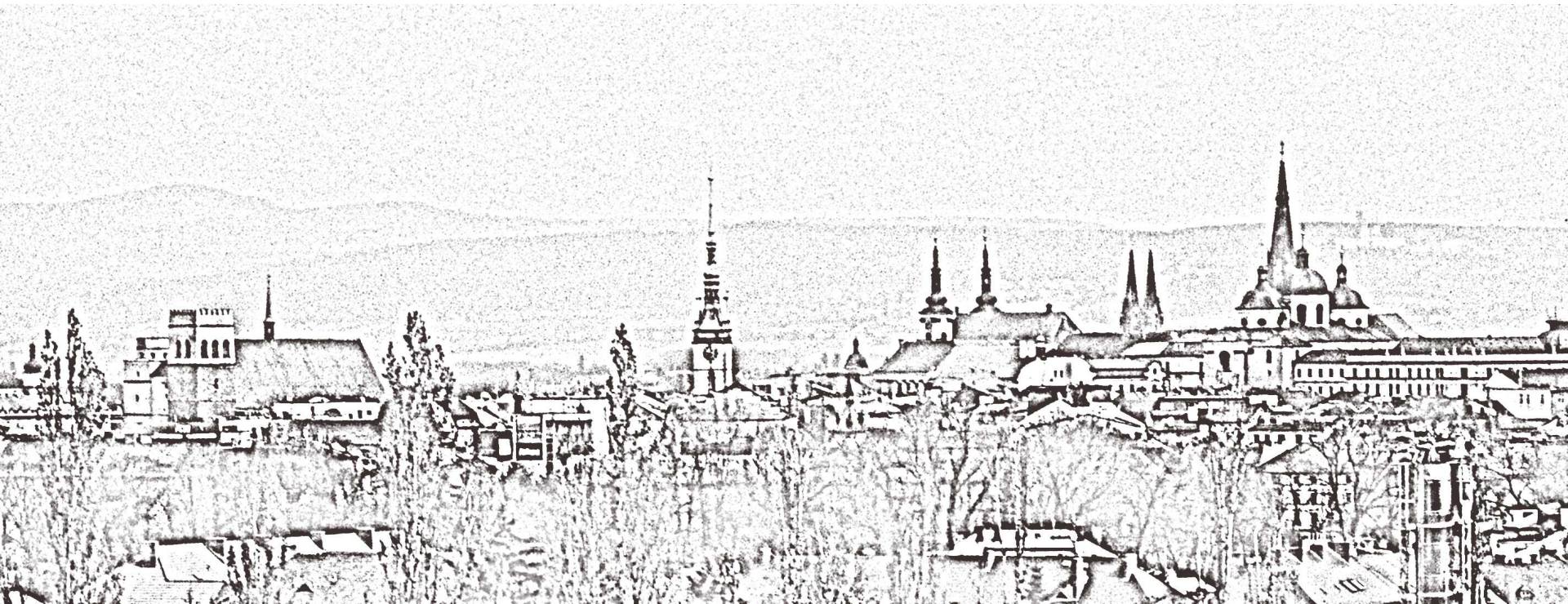


ANTIBIOTICKÁ LÉČBA OFF-LABEL Z POHLEDU MIKROBIOLOGA

Milan Kolář

Ústav mikrobiologie

FNOL a LF UP v Olomouci



Septický pacient s nozokomiální pneumonií

Endosekret: KLPN + ESCO

Terapie: PPT + GEN

INTERPRETACE? Je ATB léčba off-label, ANO či NE

Nález 1: **Klebsiella pneumoniae** 10 na 6 / 1 ml

jedná se o kmen s produkcí širokospektrých betalaktamáz.

Stanovení kvantitativní citlivosti (MIC v mg/l) na antibiotika:

ampicilin.....>64,00 R	ampicilin/sulbactam..... 32,00 R
cefazolin.....>64,00 R	cefuroxim.....>64,00 R
cefoxitin..... 4,000 C	gentamicin.....>32,00 R
kotrimoxazol.....>128,0 R	kolistin.....>32,00 R
kys.oxolinová..... 0,500 C	ofloxacin..... 0,125 C
chloramfenikol..... 2,000 C	nitrofurantoin..... 32,00 C
piperacilin.....>512,0 R	piperacilin/tazobactam.... 32,00 R
cefoperazon.....>32,00 R	cefotaxim..... 32,00 R
ceftazidim..... 32,00 R	cefepim..... 32,00 R
cefoperazon/sulbactam..... 16,00 R	meropenem..... 1,000 C
ciprofloxacin..... 0,063 C	tigecyklin..... 0,250 C
tobramycin.....>32,00 R	amikacin..... 4,000 C

Nález 2: **Escherichia coli** 10 na 6 / 1 ml

jedná se o kmen s produkcí širokospektrých betalaktamáz.

Stanovení kvantitativní citlivosti (MIC v mg/l) na antibiotika:

ampicilin.....>64,00 R	ampicilin/sulbactam..... 32,00 R
cefazolin.....>64,00 R	cefuroxim.....>64,00 R
cefoxitin..... 8,000 R	gentamicin.....>32,00 R
kotrimoxazol.....>128,0 R	kolistin..... 0,500 C
kys.oxolinová.....>64,00 R	ofloxacin.....>16,00 R
chloramfenikol..... 2,000 C	nitrofurantoin..... 8,000 C
piperacilin.....>512,0 R	piperacilin/tazobactam.... 32,00 R
cefoperazon.....>32,00 R	cefotaxim.....>32,00 R
ceftazidim.....>32,00 R	cefepim.....>32,00 R

Septický pacient s pneumonií

Endosekret: KLPN + ESCO, terapie: PPT + GEN INTERPRETACE?

Je nutné vyjít z klinických údajů

Nález 1: **Klebsiella pneumoniae** 10 na 6 / 1 ml

jedná se o kmen s produkcí širokospektrých betalaktamáz.

Stanovení kvantitativní citlivosti (MIC v mg/l) na antibiotika:

ampicilin.....>64,00 R	ampicilin/sulbactam..... 32,00 R
cefazolin.....>64,00 R	cefuroxim.....>64,00 R
cefoxitin..... 4,000 C	gentamicin.....>32,00 R
kotrimoxazol.....>128,0 R	kolistin.....>32,00 R
kys.oxolinová..... 0,500 C	ofloxacin..... 0,125 C
chloramfenikol..... 2,000 C	nitrofurantoin..... 32,00 C
piperacilin.....>512,0 R	piperacilin/tazobactam.... 32,00 R
cefoperazon.....>32,00 R	cefotaxim..... 32,00 R
ceftazidim..... 32,00 R	cefepim..... 32,00 R
cefoperazon/sulbactam..... 16,00 R	meropenem..... 1,000 C
ciprofloxacin..... 0,063 C	tigecyklin..... 0,250 C
tobramycin.....>32,00 R	amikacin..... 4,000 C

Nález 2: **Escherichia coli** 10 na 6 / 1 ml

jedná se o kmen s produkcí širokospektrých betalaktamáz.

Stanovení kvantitativní citlivosti (MIC v mg/l) na antibiotika:

ampicilin.....>64,00 R	ampicilin/sulbactam..... 32,00 R
cefazolin.....>64,00 R	cefuroxim.....>64,00 R
cefoxitin..... 8,000 R	gentamicin.....>32,00 R
kotrimoxazol.....>128,0 R	kolistin..... 0,500 C
kys.oxolinová.....>64,00 R	ofloxacin.....>16,00 R
chloramfenikol..... 2,000 C	nitrofurantoin..... 8,000 C
piperacilin.....>512,0 R	piperacilin/tazobactam.... 32,00 R
cefoperazon.....>32,00 R	cefotaxim.....>32,00 R
ceftazidim.....>32,00 R	cefepim.....>32,00 R

Septický pacient s pneumonií

Endosekret: KLPN + ESCO, terapie: PPT + GEN INTERPRETACE?

- aplikace GEN 1x320mg i.v.+PPT 4x4,5g i.v. 3. den
- pokles teploty
- CRP: 254-237-148mg/l
- leukocyty: 18,9-15,2-12,9

chloramfenikol.....	2,000	C	nitrofurantoin.....	32,00	C
piperacilin.....	>512,0	R	piperacilin/tazobactam....	32,00	R
cefoperazon.....	>32,00	R	cefotaxim.....	32,00	R
ceftazidim.....	32,00	R	cefepim.....	32,00	R
cefoperazon/sulbactam.....	16,00	R	meropenem.....	1,000	C
ciprofloxacin.....	0,063	C	tigecyklin.....	0,250	C
tobramycin.....	>32,00	R	amikacin.....	4,000	C

Nález 2: **Escherichia coli** 10 na 6 / 1 ml
jedná se o kmen s produkcí širokospektrých betalaktamáz.

Stanovení kvantitativní citlivosti (MIC v mg/l) na antibiotika:

ampicilin.....	>64,00	R	ampicilin/sulbactam.....	32,00	R
cefazolin.....	>64,00	R	cefuroxim.....	>64,00	R
cefoxitin.....	8,000	R	gentamicin.....	>32,00	R
kotrimoxazol.....	>128,0	R	kolistin.....	0,500	C
kys.oxolinová.....	>64,00	R	ofloxacin.....	>16,00	R
chloramfenikol.....	2,000	C	nitrofurantoin.....	8,000	C
piperacilin.....	>512,0	R	piperacilin/tazobactam....	32,00	R
cefoperazon.....	>32,00	R	cefotaxim.....	>32,00	R
ceftazidim.....	>32,00	R	cefepim.....	>32,00	R

**Bakterie je k danému
antibiotiku rezistentní a
toto ATB je použito v léčbě**

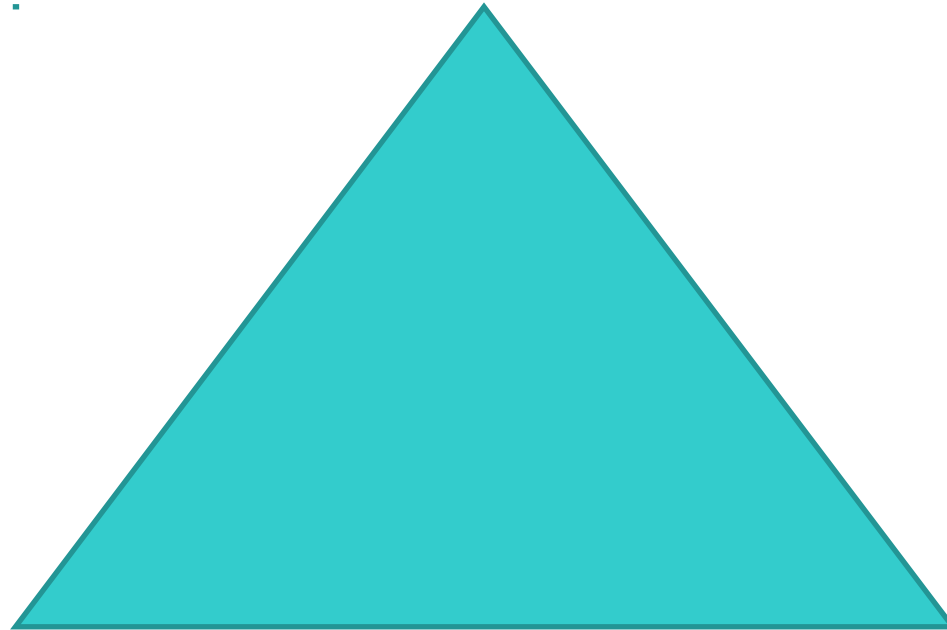
–

je to aplikace off-label ???

Kolář M. Klin Mikrobiol Inf Léč 2016, 22:105–109

Definice bakteriální rezistence

**Klinický
pohled**



**Mikrobiologický
pohled**

PD/PK pohled

Mikrobiologická definice rezistence

- Přítomnost genetické informace, která kóduje příslušný mechanismus odolnosti bakterie k danému antibiotiku
- Vhodným parametrem je hodnota ECOFF (epidemiological cut of) rozlišující „wild type“ populaci (bez mechanismu rezistence) a populaci s příslušným mechanismem rezistence
- ECOFF není klinickým „breakpointem“ (BP) k určení rezistence testované bakterie a bakterie s nízkým stupněm rezistence mohou být klasifikovány jako citlivé

Mikrobiologická definice rezistence

**Mikrobiologická rezistence
tedy nemusí nutně
znamenat off-label
antibiotickou léčbu**

Mikrobiologická definice rezistence

- Bakteriální rezistence je v podstatě dvojí:
 - přirozená či primární
 - získaná či sekundární

Primární rezistence je vlastností všech, resp. téměř všech, izolátů daného bakteriálního druhu

- Příslušné ATB je klinicky neúčinné a nelze jej použít v antibiotické léčbě
- Laboratorní testování není v tomto případě nutné, a pokud je realizováno v rámci předem definované sestavy ATB, výsledek by měl být uveden jako „rezistence“, nebo by neměl být součástí uvolněných výsledků
- Pokud je stanovena citlivost, tak je nutné zvážit, zdali není chyba v identifikaci daného izolátu nebo v postupu určení rezistence/citlivosti

Význam primární rezistence se v současné klinické mikrobiologii výrazně zvýšil

- Podmíněno stoupajícím používáním hmotnostní spektroskopie (MALDI TOF) v identifikaci bakterií
- V mikrobiologické praxi je možné přesně identifikovat bakteriální druh již z primokultivace, tedy 10-12 hod po inokulaci klinického materiálu na příslušné agarové půdy
- Přesná znalost bakteriálního původce a jeho primární rezistence k ATB umožňuje upřesnit příslušnou antibiotickou léčbu, která je u konkrétního pacienta realizována

Význam primární rezistence se v současné klinické mikrobiologii výrazně zvýšil

- Stejný princip je nutné uplatňovat i při schvalování vázaných ATB, kdy v řadě případů ještě nejsou výsledky uvolněny ošetřujícím lékařům
- Tento postup nabývá na významu a naléhavosti v souvislosti s nutností aplikovat adekvátní ATB léčbu co nejdříve
- Znalost primární rezistence je pro klinické mikrobiology poskytující konzilia antibiotické léčby naprosto nezbytná

Význam primární rezistence se v současné klinické mikrobiologii výrazně zvýšil

- Jako příklad lze použít časnou nozokomiální pneumonii, kdy byla zahájena léčba přípravkem amoxicilin/kys. klavulanová
- Z adekvátního klinického materiálu, tracheálního endosekretu, je izolován kmen *Enterobacter cloacae* – **ATB léčbu je nutné změnit, protože je zde primární rezistence – off label !**

Klinická definice rezistence

- Klinickou definici bakteriální rezistence lze charakterizovat jako absenci nebo neadekvátní klinický účinek ATB ve vhodném dávkování a správné indikaci
- V této souvislosti lze formulovat následující předpoklady:
 - citlivost vyjadřuje vysokou pravděpodobnost účinku léčby daným ATB
 - rezistence vyjadřuje vysokou pravděpodobnost selhání léčby daným ATB

Klinické breakpointy

Odlišení bakteriálních patogenů u nichž je vysoká pravděpodobnost úspěchu léčby od izolátů s vysokou pravděpodobností selhání léčby

**Adekvátně léčit, ne
identifikovat mechanismus
rezistence**

Klinické breakpointy

- Pokud jsou klinické BP dobře definovány, nejsou nutné další mechanismy, jako např. interpretativní stanovení rezistence (to však neplatí absolutně)
 - je tento přístup vhodný u všech pacientů, především v intenzivní péči se sepsí???
- Např. enterobakterie s geny pro produkci KPC, ESBL či AmpC enzymy ???
- Off-label ATB léčba ?

Inducibilní produkce AmpC enzymů

- Nemusí znamenat neúspěch léčby cefalosporiny III. generace u konkrétního pacienta
- Význam a nebezpečí spočívají v možnosti mutace vyvolávající konstitutivní nadprodukcii těchto enzymů, která je pak ireverzibilní a stálá
- Livermore a Paterson uvádějí 19% frekvenci selekce AmpC derepresovaných mutantů u infekcí způsobených kmeny *Enterobacter* sp. a léčených cefalosporiny, **v případě bakteriemií je až 29% frekvence!**

PD / PK rezistence

Rezistenci lze definovat jako absenci antibakteriálního účinku (farmakodynamického - PD) a následně klinického (farmakokinetického - PK) efektu v souvislosti s koncentrací ATB v místě infekce

PD / PK rezistence

- PD/PK definici rezistence lze chápat jako komplexní, umožňující zvažení všech parametrů, tedy klinického stavu pacienta, lokalizace infekce, minimální inhibiční koncentrace příslušného ATB, koncentrace ATB v místě infekce atd.
- Určení bakteriální citlivosti či rezistence je v tomto případě více personalizované a umožňuje cílenější zaměření antibiotické léčby, včetně dávkování

PD / PK rezistence

- Stanovení bakteriální rezistence neznamená nutně, že antibiotikum nemůže být účinné za určitých podmínek (způsob podání, dávkování) při aplikaci, tento předpoklad platí v případě sekundární rezistence
- Hlavními důvody jsou vyšší koncentrace antibiotika v místě infekce a případný synergní efekt při léčbě kombinací antimikrobních léčiv, v případě primární rezistence však nelze klinický efekt očekávat

Antibiotická léčba off-label z pohledu mikrobiologa

- Jednoduché stanovení podle určení rezistence (kromě primární) není možné
- Lze vyjít z PD/PK definice, tedy zvážení následujících parametrů:
 - MIC (a event. i mechanismu rezistence)
 - lokalizace infekce
 - koncentrace antibiotik v dané tkáni

Antibiotická léčba off-label z pohledu mikrobiologa

- V případě primární rezistence
- A dále ???
 - Vysoká sekundární rezistence (dle MIC)
 - Dané antibiotikum nedosahuje v příslušné tkáni dostatečných koncentrací

Děkuji za pozornost...



MENTE ET CORDE



Facultas Medicinae
Universitas Palackiana
Olomucensis



FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUC