



Proč musíme aplikovat antibiotika off-label



Jiří Beneš
Infekční klinika 3. LF UK
Nemocnice Na Bulovce
Praha

Ostrava, Colours of Sepsis
8.2.2017

SPC antibiotik \approx 1997



„Doxycyklin je indikován k léčbě infekcí vyvolaných citlivými kmeny bakterií - jejich výčet je uveden v bodě 5.1).“

Mnohé léky jsou příliš slabé nebo nespolehlivé.

Řešením je EBM !





Registrace nových léků od r. 2000:

Každý nový lék může být registrován pouze pro diagnózu, u níž je prokázána jeho účinnost.

→ Pro každou diagnózu je nutná registrační studie.

Registrační studie:

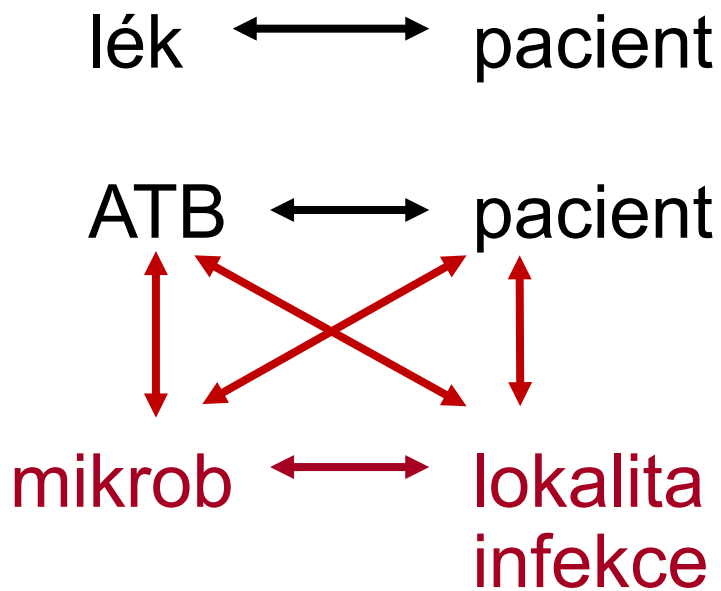
Kontrolované, multicentrické, prospektivní, zaslepené, statisticky významné...

Hlavní léková směrnice 2001/83/ES

Čím se ATB liší od jiných léků

A) Běžné léky působí selektivně na určité buňky/tkáně našeho těla; ATB působí selektivně proti mikrobům.

Důsledky: složitější interakce, více variant léčby



různé druhy mikrobů
různá citlivost k ATB
infekce v různých lokalitách

Čím se ATB liší od jiných léků

A) Běžné léky působí selektivně na určité buňky/tkáně našeho těla; ATB působí selektivně proti mikrobům.

Je možné mít studii pro každou klinickou diagnózu?

„Doxycyklin je indikován k léčbě infekcí vyvolaných citlivými kmeny bakterií - jejich výčet je uveden v bodě 5.1).“

- sinusitida
- atypická pneumonie
- erythema migrans
- akne
- uretritida
- prostatitida
- infekce malé pánve
- trachom
- *leptospiróza*
- *lymeská borelióza*
- *tularémie*

Čím se ATB liší od jiných léků

A) Běžné léky působí selektivně na určité buňky/tkáně našeho těla; ATB působí selektivně proti mikrobům.

B) Bakterie jsou velmi proměnlivé.

- proměnlivost v čase

- proměnlivost v prostoru

velmi krátký generační čas

nepohlavní množení → rychlá selekce

a *Francisella tularensis* subsp. *tularensis*

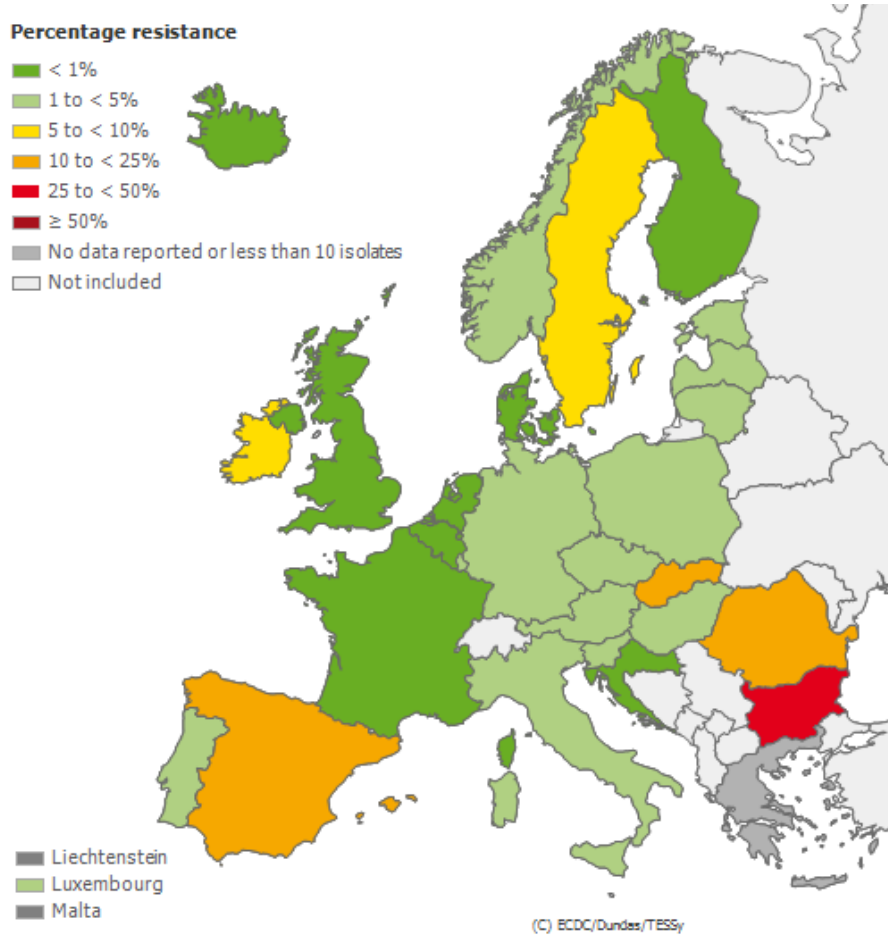


b *Francisella tularensis* subsp. *holarctica*

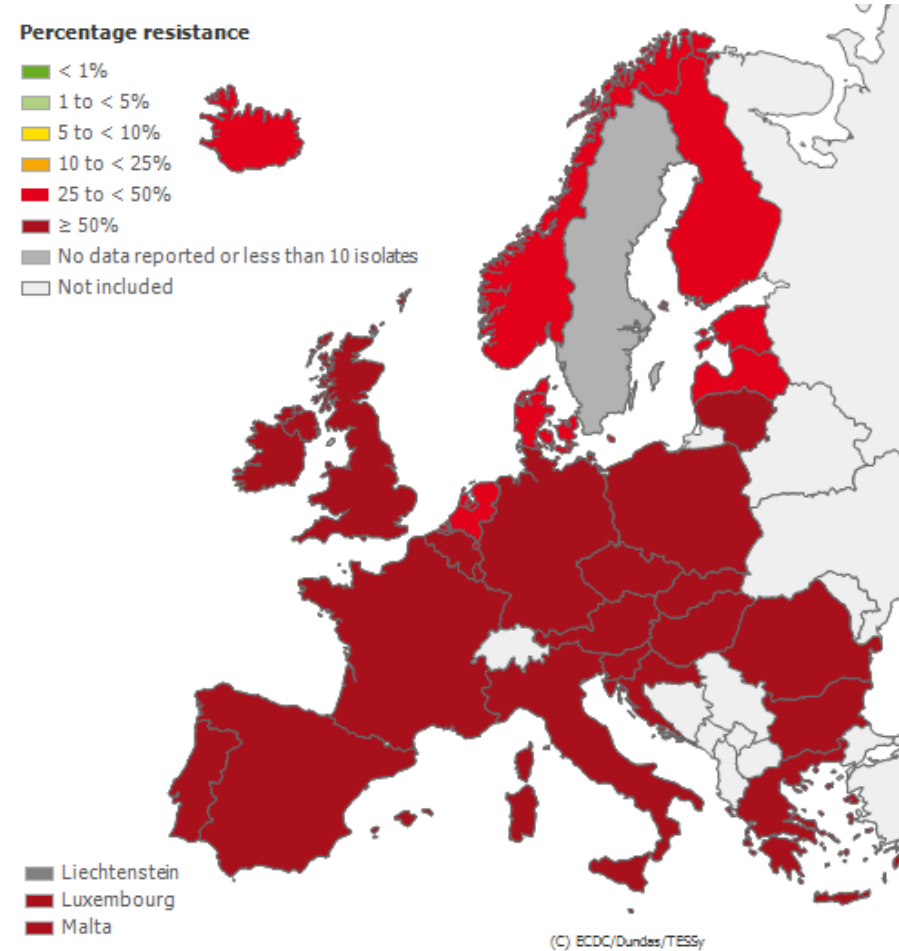


EARSNet: 2014

Rezistence *S. pneumoniae* k PEN



Rezistence *E. coli* k AMP



Čím se ATB liší od jiných léků

A) Běžné léky působí selektivně na určité buňky/tkáně našeho těla; ATB působí selektivně proti mikrobům.

Nelze mít studii pro každou klinickou diagnózu!

B) Bakterie jsou velmi proměnlivé.

- proměnlivost v čase
- proměnlivost v prostoru

velmi krátký generační čas → rychlá selekce

Důsledky:

- nelze využívat staré studie
- nelze využívat studie ze vzdálených zemí
- pozor na cestovatele (včetně migrantů)
- pozor na zdravotnický personál (včetně příbuzných)

ATB: registrační studie (EBM)

Výběr registračních studií:

- statistická významnost
- jasná klinická definice
- informovaný souhlas



Typické dg: **pneumonie**
infekce kůže a měkkých tkání

Nevhodné dg:

- málo časté nemoci (tularémie)
- obtížná klinická dg (bronchitida)
- komplikovaná léčba (osteomyelitida)
- těžký průběh (sepsy)
- gravidní ženy, novorozenci

ATB registrovaná po r. 2000

ATB	Indikace (SPC)	Neregistrované
linezolid ZYVOXID	CAP, VAP, cSSTI	infekce kostí a kloubů, mykobakteriální infekce
tigecyklin TYGACIL	cSSTI s vyloučením diabetické nohy, cIAI	infekce kostí a kloubů, pneumonie, Q horečka
ertapenem INVANZ	CAP, SSTI diabet.nohy, IAI, gynekol. infekce	infekce vyvolané enterobakteriemi ESBL
doripenem DORIBAX	HAP, cIAI, cUTI	sepsy, katérové infekce
daptomycin CUBICIN	cSSTI, IE (STAU)	G+ sepse, osteomyelitis
ceftarolin ZINFORO	CAP, cSSTI	G+ sepse, včetně MRSA katérové infekce
ceftolozan/tazobaktam ZERBAXA	cIAI, cUTI, akutní pyelonefritida	G- sepse
ceftazidim/avibaktam ZAVICEFTA	HAP, cIAI, cUTI	G- sepse

Vývoj nových antibiotik

Nejenže už zbývá málo cílů, ale i jiné problémy ...
Registrační studie jsou velice drahé.



Drahý výzkum
Požadavek na zisk
Patentová ochrana



... NEZÁJEM !

Nové ATB bude záložní!

ATB: registrační studie (EBM)

Studie se provádějí u lehčích infekcí

- snazší nábor pacientů
- větší naděje na odbyt

→ rostoucí požadavky na bezpečnost

→ rostoucí požadavky na komfort

→ podávání v co nejnižších dávkách

→ podávání 1-2x denně, ne častěji

→ rigidní dávkovací schéma



Dávkování ATB

Přípravek	DDD dle SPC	Realita
doxycyklin	100 mg/d	200 mg/d
ko-amoxicilin p.o.	375-625 mg à 8h	1 g à 8h
cefaclor, cefaclen	250-500 mg à 8h	0,5-1 g à 8h
imipenem	0,5 g à 6-8h	1 g à 6-8h
meropenem	0,5-1 g à 8h	1-2 g à 8h
teikoplanin	200-400 mg/d	800 mg/d
roxitromycin	300 mg/d	600 mg/d
ofloxacin i.v., p.o.	200 mg à 12h	400 mg à 12/h
kolistin	1 MIU à 8h	2-3 MIU à 8h
flukonazol i.v., p.o.	100-200 mg/d	400-800 mg/d

... není řeč o postupném zvyšování rezistence (MIC)

Závěry

Cílem registračních studií je povolení registrace, nikoli prokázání optimálního využití léku.

SPC je sice právně závazné, ale u nových ATB nemusí obsahovat optimální výčet vhodných indikací ani optimální dávkování.

→ V praxi se ATB musejí dávat off-label.

→ Prostor pro experty, OS, ...

(Firmy nesmějí doporučovat off-label postupy.)



Závěry II.

- ATB jsou zvláštní léky.
- Léková legislativa aplikovaná na ATB působí kontraproduktivně. EBM nepředstavuje řešení.
- Cesta do pekel bývá dlážděna dobrými úmysly.



Stephen King



George Bernard Shaw