

Pokyny k zavádění a používání revidovaných breakpointů aminoglykosidů

duben 2020

Úvod

Po podrobném **opětovném** přezkoumání farmakokinetiky a farmakodynamiky aminoglykosidů (AG) [1] provedl EUCAST rozsáhlý přezkum jejich breakpointů. Řídící výbor EUCAST přezkoumal dostupnou literaturu zaměřenou na účinnost AG používaných v monoterapii [2] s vědomím, že to může pomoci při revizi breakpointů, i když se AG používají většinou v kombinaci s jinými antimikrobiálními přípravky.

V průběhu přezkumu se ukázalo, že starší dávkovací režimy měly nízkou schopnost zasáhnout proti bakteriím divokého typu, považovaným za vhodné cíle pro AG. Pro účinné zasažení většiny izolátů divokého typu jsou nutné moderní režimy s vysokými dávkami, ale dokonce ani ty někdy nejsou zcela účinné.

Použití revidovaných breakpointů aminoglykosidů

Systémové breakpointy

Systémové aminoglykosidy se nejčastěji používají při závažných infekcích, včetně sepse a závažné sepse. Revidované breakpointy akceptují skutečnost, že při léčbě systémových infekcí se aminoglykosidy téměř vždy podávají v kombinaci s antibiotiky z jiných skupin. V dokumentu Tabulky breakpointů EUCAST upozorňuje Poznámka 2 a použití závorek na to, že se nejedná o skutečné breakpointy, ale o hodnoty ECOFF určené k interpretaci hodnot MIC a inhibičních zón pro vyloučení izolátů se získanými mechanismy rezistence k příslušnému antibiotiku.

Poznámka 1/A

U systémových infekcí by se aminoglykosidy měly používat v kombinaci s jinou účinnou léčbou. Hodnotu uvedenou v závorkách lze za těchto okolností použít k rozlišení mezi bakteriemi divokého typu a bakteriemi se získanými mechanismy rezistence.

“Jinou účinnou léčbou” může například být jiné antibiotikum, chirurgický nebo jiný výkon, nebo jakákoli jejich kombinace. Je však důležité, aby původce infekce byl citlivý k použitým jiným antimikrobiálním přípravkům. Po dobu implementace revidovaných breakpointů v laboratoři doporučuje EUCAST použít text poznámky 1/A jako komentář k výsledku.

Dávkování aminoglykosidů

V průběhu více než 50ti let od zavedení prvních aminoglykosidů prošlo jejich dávkování změnami. Zpočátku byly aminoglykosidy podávány zejména intramuskulárně třikrát denně. Postupně byla přijata iv aplikace, mnohdy dvakrát nebo jednou denně. Dávky gentamicinu, tobramycinu a netilmicinu se zvýšily z 3 mg/kg/den na 4,5 a později na 6 nebo 7 mg/kg/den.

Výsledky nedávného průzkumu EUCAST ukazují, že:

- tobramycin není k dispozici všude
- několik zemí stále používá jako standardní dávku gentamicinu a tobramycinu 3 mg/kg/den, a
- dávka amikacinu je nejčastěji 15-20 mg/kg/den, nikoli 25-30 mg/kg/den navržená podle farmakodynamického/farmakokinetického modelování a skutečnosti, že amikacin je čtyřikrát méně aktivní než gentamicin a tobramycin.

EUCAST se obává, že dávky nižší než které uvádí dávkování v Tabulkách breakpointů EUCAST nezajistí dostatečnou expozici divokým populacím cílových druhů, zejména u závažných celkových infekcí. Zvláště problematické je to u amikacinu, tradičně podávanému v dávkách nižších než které jsou uvedeny v jakémkoli evropském návodu nebo v pokynech FDA [4-8], a ochota přijmout změny je u amikacinu nižší než u ostatních aminoglykosidů [9]. U této skupiny přípravků,

kteře mají úzké rozmezí mezi terapeutickou účinností a toxicitou, doporučuje EUCAST terapeutické monitorování [9,10].

Doporučuje se dávkování podle štíhlé tělesné hmotnosti nebo na podobném základě (pomocí vzorců založených na výšce ± hmotnosti a skutečné tělesné hmotnosti) se zohledněním funkce ledvin [3,10].

Při kombinaci aminoglykosidů s jinými antibiotiky chybí jasný důkaz o úspěšném použití nižších dávek; obvyklým cílem kombinované léčby je dosáhnout optimální expozici každému z léčiv.

Breakpointy a dávkování pro infekce pocházející z močových cest

Aminoglykosidy se koncentrují v moči a koncentrují a vážou se ve tkáni ledvin. Z tohoto důvodu je možné, že pro léčbu infekcí dolních a nekomplikovaných infekcí horních močových cest lze použít přiměřeně nižší dávky [5-8]. Stejně jako u některých jiných antibiotik primárně používaných pro závažné infekce je občas nutné kvůli rezistenci na jiná antibiotika léčit aminoglykosidem jinak nekomplikované infekce.

Vhodný dávkovací režim pro infekce pocházející z močových cest však v současnosti není spolehlivě stanoven, protože většina údajů PK-PD byla získána s cílem použít aminoglykosidy pro systémové infekce (modely stehen a plic myši).

EUCAST přezkoumal publikovanou literaturu o použití aminoglykosidů při infekcích močových cest, včetně infekcí vzniklých v močovém traktu, s cílem stanovit účinné dávky gentamicinu, tobramycinu a amikacinu pro tyto infekce. Výsledky tohoto přezkumu jsou uvedené v dodatku. Stručně řečeno, důkaz k zodpovězení otázky o účinnosti nižších dávek nemá požadovaný standard.

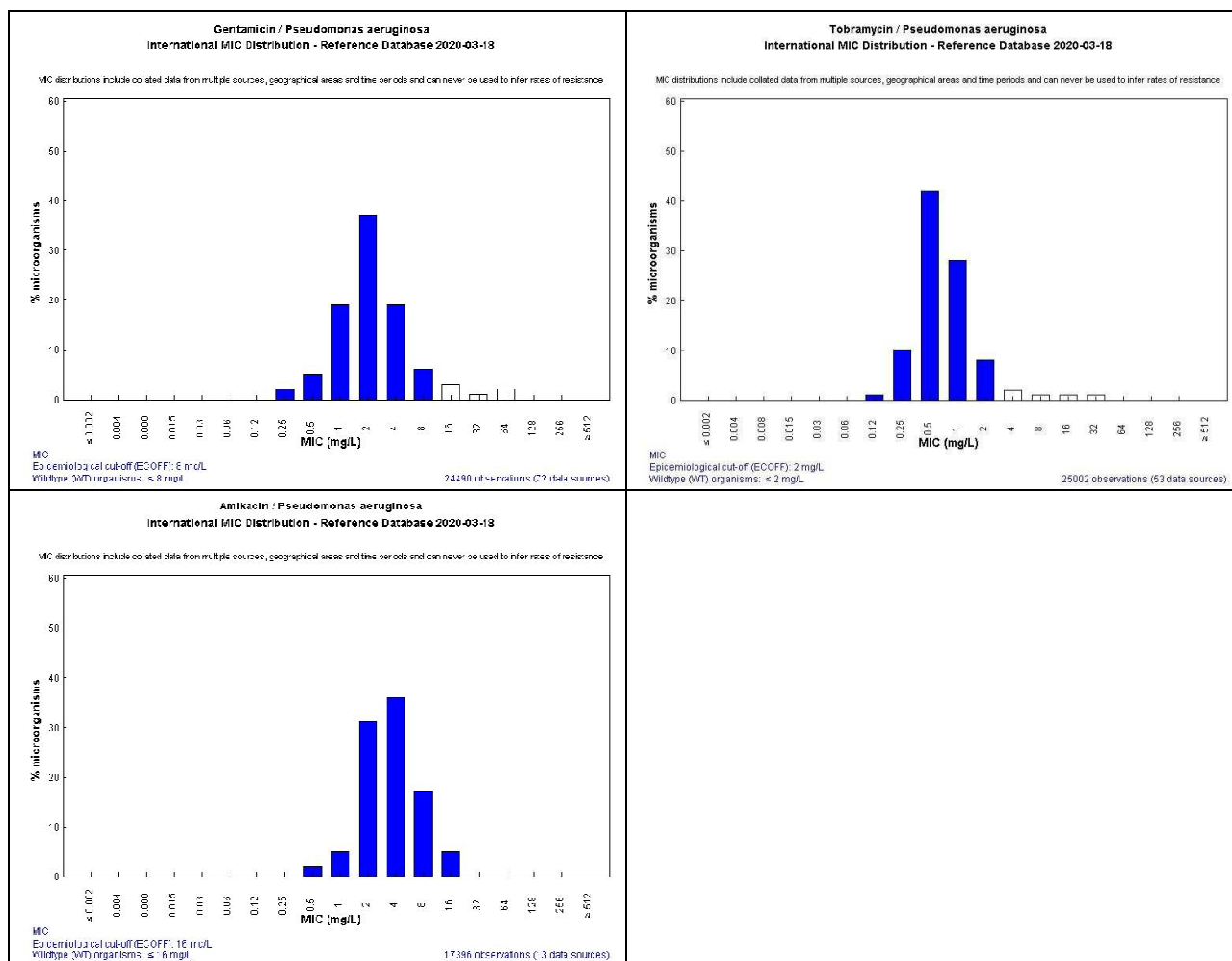
Tabulky breakpointů v 10.0

Revidované breakpointy a dávkování jsou založeny na známých distribucích MIC příslušných mikroorganismů a PK/PD výpočtech. Výpočty předpokládají, že aminoglykosidy jsou předepsány jako monoterapie a že jejich dávky jsou počátečními dávkami u vážně nemocných pacientů před monitorováním léčby a úpravou dávky.

Aminoglykosidy a *P. aeruginosa*

Účinnost gentamicinu, tobramycinu a amikacinu ve vztahu k dávce jsou srovnatelné pro většinu mikroorganismů, u *Pseudomonas aeruginosa* je však účinnost gentamicinu významně slabší (ECOFF 8 mg/l) než ostatních aminoglykosidů (obrázek). Parametry dávkování a PK-PD pro gentamicin a tobramycin jsou v zásadě identické, takže dvojnásobně nižší hodnoty MIC tobramycinu představují skutečnou výhodu oproti gentamicinu. Na základě dostupných informací se EUCAST rozhodl, že pro infekce *P. aeruginosa* by se gentamicin neměl používat. Spolehlivé informace dostatečné účinnosti gentamicinu při nekomplikovaných infekcích močových cest nejsou k dispozici. ECOFF amikacinu a tobramycinu jsou 16 mg/l a 2 mg/l, ale rozdíl je do velké míry kompenzován dávkami, které jsou pro amikacin třikrát až čtyřikrát vyšší (20-30 mg/kg/den vs. 6-7,5 mg/kg/den).

Obrázek: Distribuce MIC aminoglykosidů u *Pseudomonas aeruginosa*



References

1. EUCAST. Aminoglycoside in vitro susceptibility test interpretation criteria evaluations. Version 1.3, 2019. <https://app.box.com/s/un3r9bjulkecbu3uji34i5c9mbkii7>
2. Vidal L, Gafter-Gvili A, Borok S, Fraser A, Leibovici L, Paul M. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2007;60(2):247-57.
3. Pai MP, Nafziger AN, Bertino JS. Simplified estimation of aminoglycoside pharmacokinetics in underweight and obese adult patients. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:4006+11.
4. Amikacin, gentamicin and tobramycin product labels at <https://www.medicines.org.uk/emc>
5. Amikacin, gentamicin and tobramycin product labels at <https://labels.fda.gov/ingredientname.cfm>
6. Wie SH, Kim HW, Chang UI. Use of gentamicin for women with community-acquired uncomplicated acute pyelonephritis caused by gentamicin-susceptible or -resistant *Escherichia coli*: 10-year experience. Microb Drug Resist. 2013;19(4):316-22.
7. Wie SH, Kim HW, Chang UI. Effects of gentamicin monotherapy for the initial treatment of community-onset complicated non-obstructive acute pyelonephritis due to Enterobacteriaceae in elderly and non-elderly women. Clin Microbiol Infect. 2014;20(11):1211-8.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing. Published: 31 October 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng111>
9. Jenkins A, Thomson AH, Brown NM, Semple Y, Sluman C, MacGowan A, Lovering AM, Wiffen PJ; (BSAC Working Party on Therapeutic Drug Monitoring). Amikacin use and therapeutic drug monitoring in adults: do dose regimens and drug exposures affect either outcome or adverse events? A systematic review. J Antimicrob Chemother. 2016;71(10):2754-9.
10. Stankowicz MS, Ibrahim J, Brown DL. Once-daily aminoglycoside dosing: An update on current literature. Am J Health Syst Pharm. 2015;72(16):1357-64

Appendix Přezkum EUCAST: Aminoglykosidy u infekcí močových cest (UTI)

Otázka: **Jaké dávky aminoglykosidů jsou účinné v monoterapii pro léčbu UTI, akutní pyelonefritidy a infekcí pocházejících z močových cest?**
»Zejména: Ize účinně používat nižší dávky, než jsou dávky uvedené v Dávkování?
»Jsou nižší dávky dostačující také pro bakteriemické UTI?

Přezkum: Publikovaná literatura se zaměřením na publikace citované ve Vidal et al. (2007; aminoglykosidy jako monoterapie) a Jenkins et al. (2016; systematická kontrola dávkování amikacinu)

Výsledky: Viz tabulka níže

Diskuse a závěry

- » Mnoho článků je tak starých, že elektronický přístup neexistuje; nežádali jsme o půjčky mezi knihovnami ani nezaplatili peníze za přístup
- » Většina studií je poměrně stará a byla prováděna v době, kdy se podávaly nízké dávky a používaly jiné závěry, přičemž mnoho studií UTI uvádí pouze bakteriologické výsledky
- » Míra účinnosti (na základě míry selhání) není pro tyto nižší dávky příliš povzbudivá
- » Existuje jen málo studií s vyššími dávkami
- » Většina studií byla zaměřena na léčbu komplikovaných UTI, což může vysvětlit nižší než očekávanou účinnost - výsledky byly zastřeny relapsy a reinfekcemi
- » Údaje o akutní pyelonefritidě jsou velmi omezené; nejlepší (a nejnovější) studie z Koreje nedokázala doložit dávky
- » Většina studií nedokázala doložit související bakteriémii
- » Bylo by obtížné učinit jakékoli nezpochybnitelný závěr, protože žádná ze studií nebyla zaměřena na zodpovězení námi kladených otázek
- » **Důkaz o účinnosti nižších dávek nemá požadovaný standard**

Tabulka: Výsledky přezkumu literatury:

| First author | Year | Ref | Full paper? | Patient group | Agent | Dosing regimen | Total daily dose | Fail | N | Failure Rate | Pyelonephritis | Bacteraemia |
|--|------|-----|-------------|------------------------------------|------------|--------------------|-------------------------|------|----|--------------|-------------------------|---------------|
| Orange text = no electronic access to full paper | | | | | | | | | | | | |
| VIDAL et al STUDIES | | | | | | | | | | | | |
| Klastersky | 1973 | 87 | x | severe gnr infection in cancer | Gentamicin | ?80 mg x 3 | ?320 mg (3.7-6.6 mg/kg) | 1 | 4 | 25% | not stated | not stated |
| Ludwig | 1980 | 92 | Yes | acute recurrent and chronic UTIs | Gentamicin | 80mg x 2 | 160mg | 8 | 29 | 28% | not stated | not stated |
| Bernstein Hahn | 1981 | 76 | x | complicated UTIs | Gentamicin | not available | not available | 9 | 18 | 50% | not stated | not stated |
| Seiler | 1981 | 102 | x | chronic UTIs | Tobramycin | 80 mg single dose | 80mg single dose | 13 | 23 | 57% | not stated | not stated |
| Lentini | 1982 | 90 | x | complicated UTIs | Gentamicin | 240mg im daily | 240mg | 9 | 20 | 45% | not stated | not stated |
| Abbruzzese | 1983 | 71 | Yes | various UTIs | Tobramycin | 1 mg/kg x 3 | 3 mg/kg | 10 | 33 | 30% | 20 Fever; 11 Flank pain | 3 |
| Cox | 1983 | 78 | Yes | complicated UTIs | Tobramycin | 1 mg/kg x 3 | 3 mg/kg | 3 | 29 | 10% | not stated | 0 |
| Frimodt-Møller | 1983 | 81 | Yes | complicated UTIs | Tobramycin | 1 mg/kg x 3 | 3 mg/kg | 8 | 21 | 38% | not stated | not stated |
| Kleinschmidt | 1983 | 88 | x | acute cystitis | Gentamicin | 120 mg single dose | 120mg single dose | 8 | 34 | 24% | not available | not available |
| Elder | 1984 | 79 | Yes | complicated UTIs | Gentamicin | 1 mg/kg x 3 | 3 mg/kg | 4 | 16 | 25% | 0 | not stated |
| | | | | | Tobramycin | 1 mg/kg x 3 | 3 mg/kg | 4 | 8 | 50% | 0 | |
| | | | | | Amikacin | 5 mg/kg x 3 | 15 mg/kg | | | | | |
| Sattler | 1984 | 101 | Yes | serious UTIs | Gentamicin | 1 mg/kg x 3? | 3 mg/kg | 3 | 13 | 18% | 1 | 3 |
| | | | | | | 1.7 mg/kg x 3? | 5.1 mg/kg | | 4 | | | |
| Bailey | 1985 | 75 | Yes | severe or complicated UTIs | Netilmicin | 2 mg/kg x 2 | 4 mg/kg | 1 | 16 | 6% | 13 | not stated |
| Bailey | 1986 | 73 | x | severe or complicated UTIs | Netilmicin | not available | not available | 1 | 24 | 4% | not stated | not stated |
| Hahn | 1987 | 84 | x | complicated UTIs | Amikacin | not available | not available | 11 | 22 | 50% | not available | not available |
| Lepage | 1987 | 91 | x | severe UTIs | Amikacin | 500 mg x 1 | 500mg | 3 | 20 | 15% | not available | not available |
| Hoepelman | 1988 | 85 | Yes | complicated UTIs | Gentamicin | 1 mg/kg x 3 | 3 mg/kg | 5 | 22 | 23% | 2 | not stated |
| Albertazzi | 1989 | 72 | x | renal and urinary tract infections | Gentamicin | 80mg x 2 | 160mg | 33 | 92 | 36% | not available | not available |
| Gorski | 1990 | 83 | x | acute pyelonephritis | Gentamicin | not available | not available | 10 | 33 | 30% | not available | not available |
| Bailey | 1992 | 74 | x | acute pyelonephritis | Netilmicin | not available | not available | 4 | 19 | 21% | not available | not available |
| Waller | 1992 | 105 | Yes | serious UTIs | Gentamicin | 80 mg x 3 | 240 mg | 4 | 27 | 15% | 3 | not stated |

Tabulka: Výsledky přezkumu literatury:

| First author | Year | Ref | Full paper? | Patient group | Agent | Dosing regimen | Total daily dose | Fail | N | Failure Rate | Pyelonephritis | Bacteraemia |
|--|------|-----|-------------|--|------------|-------------------------------|------------------|------|-----|--------------|-------------------|-------------------------|
| Orange text = no electronic access to full paper | | | | | | | | | | | | |
| OTHER STUDIES | | | | | | | | | | | | |
| Madsen | 1976 | -- | Yes | complicated UTIs | Tobramycin | 1 mg/kg x 3 | 3 mg/kg | 13 | 38 | 34% | not stated | not stated |
| | | | | | Gentamicin | 2 mg/kg x 3 | 4 mg/kg | 13 | 37 | 35% | | |
| Gilbert | 1977 | -- | Yes | UTIs (hospitalised) | Gentamicin | 1-1.3 mg/kg x 3 | 3-4 mg/kg | 9 | 15 | 60% | 11 | 1 |
| | | | | | Amikacin | 3 mg/kg x 3 | 9 mg/kg | 10 | 15 | 67% | 11 | 2 |
| Madsen | 1977 | -- | Yes | complicated UTIs | Gentamicin | 60 or 80 mg x 3 | 180 or 240 mg | 18 | 49 | 37% | not stated | not stated |
| | | | | | Sisomicin | 50 or 75 mg x 2 | 100 or 150 mg | 15 | 50 | 30% | | |
| Smith | 1977 | -- | Yes | severe g-ve infections | Gentamicin | 2 mg/kg x 3 | 6 mg/kg | 25 | 32 | 78% | 18 UTI | 7 |
| | | | | | Amikacin | 8 mg/kg x 3 | 24 mg/kg | 30 | 39 | 77% | 24 UTI | 5 |
| Maigaard | 1978 | -- | Yes | complicated UTIs | Netilmicin | 2 mg/kg x 2 | 4 mg/kg | 5 | 25 | 20% | not stated | not stated |
| | | | | | Amikacin | 7.5 mg/kg x 2 | 15 mg/kg | 3 | 19 | 16% | | |
| Bock | 1980 | -- | Yes | serious g-ve infections | Netilmicin | 2 mg/kg x 3 | 6 mg/kg | 0 | 15 | 0% | not stated | 3/14 septicaemia failed |
| | | | | | Amikacin | 7.5 mg/kg x 2 | 15 mg/kg | 1 | 6 | 17% | not stated | 2/17 septicaemia failed |
| Montgomerie | 1982 | -- | Yes | spinal unjury UTI | Tobramycin | 1 mg/kg x 3 | 3 mg/kg | 8 | 13 | 62% | not stated | not stated |
| del Rosal | 1983 | -- | Yes | serious infection | Gentamicin | 1-1.7 mg/kg x 3 | 3-5 mg/kg | na | na | na | 1 | not stated |
| Penn | 1983 | -- | Yes | complicated UTIs | Gentamicin | 1 mg/kg x 3 | 3 mg/kg | 10 | 23 | 43% | 5 | 2 |
| Whang | 1984 | -- | x | severe surgical infections | Amikacin | 450-500 mg x 2 | 900 -1000 mg | 8 | 31 | 26% | not stated | not stated |
| LeFrock | 1985 | -- | x | g-ve infection not stated | Netilmicin | not available | not available | | | 0.97 | not stated | not stated |
| | | | | | Gentamicin | not available | not available | | | 0.94 | | |
| Gudiol | 1986 | -- | Yes | g-ve sepsis | Gentamicin | 1.5 mg/kg x 3 | 4.5 mg/kg | 1 | 13 | 4% | not stated | 15/26 urinary origin |
| | | | | | Tobramycin | 1.5 mg/kg x 4 | 4.5 mg/kg | | 13 | | | |
| Sage | 1987 | -- | Yes | serious sepsis | Netilmicin | 2-3 mg/kg x 3 | 6-9 mg/kg | 0 | 14 | 0% | 14 UTI source | 7 |
| DeMaria | 1989 | -- | Yes | serious g-ve infections | Tobramycin | 1.5 mg/kg x 3 | 4.5 mg/kg | 25 | 28 | 89% | not stated | not stated |
| | | | | | Amikacin | 5 mg/kg x 3 | 15 mg/kg | | | | | |
| Noone | 1989 | -- | Yes | severe infections | Netilmicin | 3.5 mg/kg x 2 | 7 mg/kg | 8 | 28 | 29% | 34 urinary source | not stated |
| | | | | | Amikacin | 7.5 mg/kg x 2 | 15 mg/kg | 3 | 24 | 13% | 28 urinary source | not stated |
| Paoletti | 1989 | -- | x | lower UTI | Netilmicin | 200 mg x 1 | 200 mg | na | na | na | not stated | not stated |
| Tammela | 1990 | -- | Yes | serious infection not stated urology pts | Tobramycin | 1 mg/kg x 3 | 3 mg/kg | 5 | 39 | 13% | | 12 |
| Fang | 1991 | -- | Yes | complicated UTIs | Gentamicin | 1-1.7 mg/kg x 3 | 3-5 mg/kg | 18 | 100 | 18% | not stated | not stated |
| Maller | 1991 | -- | Yes | systemic infections | Amikacin | 7.5 mg/kg x 2 or 15 mg/kg x 1 | 15 mg/kg | na | 79 | na | 105/220 | not stated |
| Melekos | 1991 | -- | x | complicated UTIs | Amikacin | 500 mg x 2 | 1000 mg | na | na | 15% | not stated | not stated |
| Korvick | 1992 | -- | Yes | <i>Klebsiella</i> bacteraemia | Gentamicin | not stated | not stated | 10 | 46 | 22% | not stated | not stated |
| | | | | | Tobramycin | not stated | not stated | 4 | 8 | 50% | | |
| | | | | | Amikacin | not stated | not stated | 0 | 6 | 0% | | |
| Bailey | 1996 | -- | x | acute pyelonephritis | Gentamicin | 10 mg/kg | 10 mg/kg | 1 | 25 | 4% | 25 | not stated |
| | | | | | Gentamicin | 2.5 mg/kg x 3? | ? | 3 | 16 | 19% | 16 | not stated |
| Wie | 2014 | -- | Yes | acute pyelonephritis - 'complicated' non-obstructive | Gentamicin | not stated | not stated | 3 | 275 | 1% | 275 | 61 |