

Důležité aspekty pro stanovení breakpointů kombinací antibiotika s inhibítorem

prosinec 2021

(verze 2)

Tento dokument obsahuje pokyny týkající se požadavků EUCAST na stanovení klinických breakpointů MIC kombinací antibiotik s inhibitory. Příklady se týkají kombinací inhibitorů beta-laktamu a beta-laktamázy, ale mohou být zobecněny na libovolnou kombinaci mikrobiologicky účinného přípravku a inhibitoru mechanismu rezistence.

Dokument se netýká diskové difúzní citlivosti. Breakpointy průměrů inhibičních zón nejsou v Evropě součástí procesu registrace. Obsah disku a metodologie (u nového přípravku) by měly být předem konzultovány s EUCAST. Podrobnosti poskytne vývojová laboratoř EUCAST (Växjö, Švédsko).

Úvod

EUCAST používá pro stanovení klinického breakpointu následující informace:

- (1) farmakodynamický index (PDI) a jeho cílovou velikost;
- (2) MIC mikroorganismu, o který se jedná (zejména MIC u populace divokého typu),
- (3) variaci farmakokinetiky u cílové populace (EUCAST SOP 1.2 pro stanovení breakpointu, Mouton et al., 2012) a
- (4) údaje o výsledcích léčby z klinických studií.

Identický přístup platí pro kombinace antimikrobiálních látek, z nichž jedna ze dvou složek je vyvinutá speciálně pro potlačení účinku beta-laktamázy. Obvykle se dávkovací režim aktivní složky ("základní" léčivo) vyvíjí za předpokladu, že není přítomen žádný mechanismus rezistence a že v tomto dávkovacím režimu jsou stanoveny klinické breakpointy. Dále se předpokládá, že aktivita beta-laktamázy produkované během léčby je potlačována inhibítorem, který obnovuje aktivitu základního léčiva. Vzhledem k těmto předpokladům jsou pro kombinace s inhibítorem vyžadovány další informace, včetně:

(5) PDI inhibitoru a jeho velikost pro dostatečný účinek.

Pro informované rozhodování o stanovení breakpointů EUCAST jsou proto požadovány následující informace.

1. Distribuce MIC základního léčiva a MIC inhibitoru (uvedené zvlášť) pro hodnocení aktivity obou léčiv *in vitro*

Pokud je léčivo již na trhu, pak údaje o MIC jsou zpravidla k dispozici (např. na webu EUCAST). To umožňuje počáteční výběr epidemiologických předělů (ECOFFs) obou složek a stanoví, zda účinnost inhibitoru je v rozmezí koncentrací, které je relevantní *in vivo*.

2. Koncentrace inhibitoru, vyžadované k inhibici relevantních beta-laktamáz *in vitro*

Pro zjištění těchto inhibičních koncentrací by měl být vyšetřen dostatečně velký soubor kmenů (např. 100), aby bylo možno plně vyhodnotit inhibiční účinky, tj. vztah mezi inhibitorem a hodnotou MIC. Jedná se v podstatě o interakční experimenty pro stanovení účinných koncentrací inhibitoru. Testované kmeny by měly reprezentovat ty, které jsou předmětem zájmu, tj. měly by obsahovat různé mechanismy rezistence, nalézané u kmenů izolovaných z míst infekce. Soubor musí zahrnovat producenty dobře charakterizovaných beta-laktamáz, které se ukázaly být inhibovány beta-laktamázovým inhibitorem.

Je třeba si uvědomit, že v klinických laboratořích bude nakonec používána fixní koncentrace inhibitoru, nebudou-li poskytnuty spolehlivé důkazy pro jiný postup. Předchozí studie týkající se vývoje jiných kombinací s inhibitorem mohou také pomoci při vývoji současné kombinace.

3. Breakpointy aktivní složky kombinace, dávkovací režimy, na nichž jsou breakpointy založeny a jejich zdůvodnění

Pokud je k dispozici aktivní složka kombinace, pak tyto údaje jsou k dispozici na webové stránce EUCAST. Nicméně pokud jsou navrženy jiné dávkovací režimy, než které byly původně používány pro zdůvodnění breakpointů EUCAST, nebo pokud u některých starších léčiv není k dispozici žádné zdůvodnění, pak je třeba poskytnout úplné zdůvodnění. Plné zdůvodnění by mělo obsahovat PK-PD údaje získané *in vitro* a pokud možno od lidí získané údaje *in vivo*. Některé pokyny lze nalézt v dokumentu EUCAST o stanovení breakpointů (Mouton et al., 2012).

4. Farmakodynamický index a jeho velikost pro inhibitor

Inhibitor již mohl být použit v kombinaci s jinými účinnými látkami. Nicméně nelze předpokládat, že farmakodynamický cíl inhibitoru je stejný, jestliže je kombinován s jiným antimikrobním přípravkem. Měly by být předloženy důkazy o tom, že

farmakodynamický cíl je podobný, nebo pokud není, pak jaký je farmakodynamický cíl. Mělo by být poskytnuto zdůvodnění dávky inhibitoru. Je třeba poznamenat, že koncentrace *in vitro*, které jsou nutné pro určité farmakodynamické účinky inhibitoru, nejsou nutně podobné těm *in vivo*. Musí být stanoven vztah mezi koncentracemi potřebnými pro účinky inhibitoru *in vitro* a *in vivo*.

Speciální poznámky

1. Některé inhibitory mají vlastní antimikrobiální aktivitu. Například avibaktam je účinný v koncentracích 16 mg/l, jak bylo prokázáno distribucí MIC pro *Escherichia coli* a *Klebsiella pneumoniae* (Berkhout et al., 2015), stejně tomu je u kyseliny klavulánové, účinné v koncentraci 16-32 mg/l na *E. coli* (Díez-Aguilar et al., 2015). Novějším příkladem je zidebaktam, který má významnou aktivitu *in vitro* proti *Escherichia coli*, *Klebsiella* a *Enterobacter* spp. (Livermore et al., 2017).

Pokud je aktivní složka aktivnější než inhibitor, neexistuje v přístupu k výše uvedenému žádný rozdíl. V tomto případě bude účinnost z velké části určovat aktivní složka. Je-li inhibitor aktivní nebo aktivnější než základní léčivý přípravek, pak přístup ke stanovení breakpointů řeší EUCAST případ od případu.

2. Některé kombinace léků mají při společném podávání zřetelně zvýšené antimikrobiální účinky *in vitro* i *in vivo* (např. relebaktam kombinovaný s imipenemem u *Pseudomonas aeruginosa*). V této situaci stanoví EUCAST breakpointy případ od případu. Obecně je třeba zřetelně prokázat antimikrobiální aktivitu *in vivo* a *in vitro* a uvést, že existuje dobrá korelace s výsledky testů *in vitro*.

Reference

Berkhout J, Melchers MJ, van Mil AC, Nichols WW, Mouton JW. In vitro activity of ceftazidime-avibactam combination in *in vitro* checkerboard assays. Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59:1138-44.

Díez-Aguilar M, Morosini MI, López-Cerero L, Pascual Á, Calvo J, Martínez-Martínez L, Marco F, Vila J, Ortega A, Oteo J, Cantón R. Performance of EUCAST and CLSI approaches for co-amoxiclav susceptibility testing conditions for clinical categorization of a collection of *Escherichia coli* isolates with characterized resistance phenotypes. J Antimicrob Chemother. 2015; 70:2306-10.

Mouton JW, Brown DF, Apfalter P, Cantón R, Giske CG, Ivanova M, MacGowan AP, Rodloff A, Soussy CJ, Steinbakk M, Kahlmeter G. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. Clin Microbiol Infect. 2012; 18: E37-45

Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Vickers A, Woodford N. *In vitro* activity of cefepime/zidebactam

(WCK 5222) against Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother 2017; 72:1373-85.