

Pokyny k dávkování tigecyklinu v souvislosti s revizí breakpointů u Enterobacterales a dalších druhů v “Intermediární” kategorii

Prosinec 2018

Členové EUCAST při revizi hodnot breakpointů tigecyklinu prozkoumali literaturu a hledali dávkování tigecyklinu. Cílem EUCAST bylo zjistit, zda dávkovací režimy s vysokými expozicemi byly častější než expozice schválené v současné době.

Dávkování schválené EMA

Souhrn údajů o přípravku (SPC) Evropské lékové agentury (EMA) pro tigecyklin obsahuje následující dávkovací režimy:

- Dospělí a adolescenti ve věku 12 <18 let: počáteční dávka tigecyklinu 100 mg, pak 50 mg každých 12 hodin
- Děti ve věku 8 <12 let: 1,2 mg/kg tigecyklinu každých 12 hodin intravenózně do maximální dávky 50 mg každých 12 hodin

Dávkovací režimy s vyšší expozicí

Publikovaných zpráv o dávkovacích režimech s vyšší expozicí tigecyklinu je omezený počet. Ni et al. [1] provedli simulační analýzy Monte Carlo u standardních a vysokých dávek tigecyklinu (počáteční dávka 200 mg a následně 100 mg každých 12 hodin) proti lokálním izolátům *Klebsiella pneumoniae* produkujícím karbapenemázu a zjistili, že kumulativní frakční odpověď ve více než 90 % byla dosažitelná pouze u režimu s vysokými dávkami. Publikované studie o léčbě jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1. Publikované studie o dávkovacích režimech s vysokou expozicí tigecyklinu.

Autoři [Ref.]	Rok	Pacienti	Režim tigecyklinu	Počet pacientů s >100 mg denně
Baron et al.[2]	2018	všichni pacienti léčeni tigecyklinem	různý	4
Geng et al. [3]	2018	s infekcí krevního řečiště způsobenou <i>K. pneumoniae</i> s produkcí karbapenemázy	200 mg počáteční dávka; pak 100 mg každých 12 hodin	17
Chen a Shi [4]	2018	s MDR patogeny	100 mg každých 12 hodin	69
			100 mg každých 12 hodin po 3-5 dnů, pak 50 mg každých 12 hodin	11
Gao et al. [5]	2018	s febrilní neutropenií při akutní leukémii	100 mg každých 12 hodin	41

Tyto studie uváděly příznivou účinnost a žádný nadměrný výskyt nežádoucích účinků ve srovnání se standardním dávkovacím režimem, a to buď přímo ve studii, nebo ve srovnání s publikovaným výskytem.

Souhrn

Důkazy o účinnosti a bezpečnosti vysokých dávek tigecyklinu, nejčastěji 100 mg po 12 hodinách s počáteční dávkou 200 mg jsou slibné, ale jejich počet je omezen.

Doporučení

O vysokých dávkách tigecyklinu lze uvažovat u vážně nemocných pacientů infikovaných patogeny rezistentními vůči všem ostatním druhům antimikrobních přípravků. PK-PD tigecyklinu u těchto vysokých dávek předpovídá, že na léčbu budou reagovat MDR kmeny s MIC tigecyklinu do 1 mg/l. Tato mezní hodnota se vztahuje na divoký typ některých druhů Enterobacterales jiných než *E. coli*, zejména *K. pneumoniae* a *K. oxytoca* (viz tabulka 2 níže). Druhy s ECOFF 4 nebo 8 mg/l, jako *Proteus* a *Providencia* spp. jsou považovány za přirozeně rezistentní. Doporučení pro režimy s vysokými dávkami publikovali Cunha et al [6].

Literatura

- [1] Ni W, Li G, Zhao J, Cui J, Wang R, Gao Z, Liu Y. Use of Monte Carlo simulation to evaluate the efficacy of tigecycline and minocycline for the treatment of pneumonia due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Dis (Lond)*. 2018 Jul;50(7):507-513.
- [2] Baron J, Cai S, Klein N, Cunha BA. Once Daily High Dose Tigecycline Is Optimal: Tigecycline PK/PD Parameters Predict Clinical Effectiveness. *J Clin Med*. 2018 Mar 9;7(3). pii: E49.
- [3] Geng TT, Xu X, Huang M. High-dose tigecycline for the treatment of nosocomial carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(8):e9961
- [4] Chen Z, Shi X. Adverse events of high-dose tigecycline in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant pathogens. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(38):e12467.
- [5] Gao HH, Yao ZL, Li Y, Huang S, Liu J, Jing Y. [Safety and Effectiveness of High Dose Tigecycline for Treating Patients with Acute Leukemia after Ineffectiveness of Carbapenems Chemotherapy Combining with Febrile Neutropenia: Retrospective study]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2018 Jun;26(3):684-690 (Original in Chinese; spelling errors present in PubMed reference!)
- [6] Cunha BA, Baron J, Cunha CB. Monotherapy with High-Dose Once-Daily Tigecycline is Highly Effective Against *Acinetobacter baumannii* and other Multidrug-Resistant (MDR) Gram-Negative Bacilli (GNB). *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Jul;52(1):119-120

Vysvětlivky:

MDR- (multi drug resistant) multirezistentní

ECOFF - (epidemiological cutoff) epidemiologický předěl

Tabulka 2 Distribuce MIC a ECOFFs vybraných Enterobacterales

Species	N	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16	ECOFF
<i>Citrobacter freundii</i>	22			10	97	1028	1454	438	147	60	11	2	1		1
<i>Citrobacter koseri</i>	15		1	5	116	1485	687	147	20	5		1			0.5
<i>Enterobacter asburiae</i>	13		1	1	5	25	313	503	104	33	7				2
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	35	14	14	24	102	1402	8730	16693	5142	2238	1164	334	22		2
<i>Escherichia coli</i>	35	95	93	452	14551	29100	17715	5510	1500	434	28	6	9		0.5
<i>Klebsiella aerogenes</i>	28	2	5	7	49	868	4266	3971	1126	527	282	53	3		1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	28	17	5	9	103	2228	5707	2330	852	373	103	12	1		1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	38	55	21	31	212	2892	14482	17479	7535	3425	1567	244	19		2
<i>Morganella morganii</i>	14				4	100	535	820	478	173	62	7			–
<i>Proteus mirabilis</i>	19					18	207	470	1409	1712	924	171	3		8
<i>Proteus vulgaris</i>	13					9	113	334	444	154	47	2			4
<i>Providencia rettgeri</i>	5				2	3	21	144	212	77	22	5			4
<i>Providencia stuartii</i>	10			2	1	3	45	150	280	206	93	10			8
<i>Serratia liquefaciens</i>	12		1		7	95	180	86	52	19	6	1			1
<i>Serratia marcescens</i>	25	22	12	10	17	131	1041	6009	8700	2874	559	93	8	3	2

N = počet přispěvatelů

“–“ abnormálně široká distribuce, žádný ECOFF