

Proč EUCAST neuvádí systémové breakpointy pro perorální cefalosporiny u Enterobacterales?

Verze 2

Kliničtí lékaři, zejména ortopedové, kteří po mnoho let "úspěšně používali perorální cefalosporiny v profylaxi a léčbě infekcí způsobených Enterobacterales", mají mnoho dotazů. Ptají se, co se změnilo a proč jsou nyní tato antibiotika pokládána za nevhodná.

Ve zdůvodňujících dokumentech EUCAST (Rationale documents) je bez dalšího vysvětlení uvedeno, že Enterobacterales nejsou vhodným cílem v jiných případech, než jsou nekomplikované infekce močových cest. EUCAST považuje perorální cefalosporiny jako nevhodné pro jiné infekce než jsou infekce močových cest z několika důvodů:

1. Samotné srovnání farmakokinetiky volné látky s koncentracemi MIC ukazuje, že u většiny cefalosporinů se nedosáhne adekvátní koncentrace, v nejlepších případech se dosáhne pouze koncentrace hraniční (viz tabulka).
2. Pro účinnost cefalosporinů jsou relevantní farmakodynamické vztahy $T > MIC$ a $\%fT > MIC$ rovnající se 40-50 %. Přibližné výpočty založené na obvyklých dávkách ukazují nedostatečný účinek všech perorálních forem (viz tabulka). Je nutno zdůraznit, že údaje v tabulce jsou založeny na parametrech farmakokinetických hodnot pro průměrnou populaci. Podle simulace Monte Carlo jsou u poloviny populace hodnoty $\%fT > MIC$ dokonce ještě nižší než v tabulce.
3. Důkazy o úspěšném klinickém použití jsou neověřené a nemusí být ve vztahu s určitými izoláty Enterobacterales, které jsou u ortopedických infekcí ve vzorcích z kostí a jiných ložisek vzácné a často ve směsi s jinými bakteriemi.
4. Perorální cefalosporiny se užívají zejména v "následné" léčbě po úspěšné parenterální léčbě v nemocnici.

Účinnost perorálních cefalosporinů u infekcí jiných než dolních močových cest způsobených Enterobacterales přímo neřešily žádné studie. Není známa farmakokinetika ani účinnost vyšších dávek vedoucích ke zvýšené expozici na gramnegativní bakterie u infekcí jiných než močových, i když je u některých perorálních cefalosporinů teoreticky možná.

Co se týče profylaxe, nejsou k dispozici žádné farmakokinetické koreláty, tradičně se však používají přípravky, které by byly terapeuticky účinné proti relevantnímu cílovému patogenu.

PK a PD data pro perorální cefalosporiny

Antibiotikum [Ref]	Obvyklá dávka (g)	C _{max} (mg/l)	Vazba na bílkoviny (%)	t _{1/2} (h)	ECOFF <i>E. coli</i> (mg/l)	Průměr % fT>ECOFF
Cefaklor [1]	0.5 x 3	15.9 ± 5.7	50	0.69 ± .17	4	15
Cefadroxil [2]	0.5 x 2	17.9 ± 1.0	18-20	1.0-1.9	16	0
Cefalexin [3]	0.5 x 2	18.1 ± 4.3	10-20	1.5 ± 0.6	16	0
Cefixim [1,4]	0.4 x 1	2.5-6.1	60-70	2.7-4.6	2	10
Cefpodoxim [5]	0.2 x 2	1.8-2.6	22-33	3.3-4.2	2	0
Ceftibuten [1,6]	0.4 x 1	15.0 ± 3.3	63	2.5 ± 0.2	1	37
Cefuroxim-axetil [1]	0.5 x 2	5.2 ± 1.0	30-50	1.1-1.4	8	0

Obvyklé dávky (dávka x počet dávek denně),

MIC jsou založeny na epidemiologických předělech (ECOFFs) z distribucí MIC EUCAST

Reference

- [1] Nix et al., *Pharmacotherapy* 1997; 17:121-125
- [2] La Rosa et al., *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 320-322
- [3] Ding et al., *Br J Clin Pharmacol* 2011:422-427.
- [4] Faulkner et al., *J Antimicrob Chemother* 1988; 21:787-794
- [5] Borin et al., *J Clin Pharmacol* 1994; 34:774-781
- [6] Lin et al., *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:356-358