

Návod k zavedení revidovaných breakpointů aminopenicilinu pro *Enterobacterales*

Leden 2023

Úvod

S přibývajícím informacemi o PK-PD aminopenicilinů si EUCAST uvědomil, že je nutné provést určité úpravy některých breakpointů aminopenicilinů. V důsledku toho se část Tabulky breakpointů pro aminopenicilin u *Enterobacterales* stala složitější. Tento návod uvádí odůvodnění změn a příklady, jak lze tyto změny zavést v laboratoři.

Zdůvodnění

Při stanovování breakpointů pro aminopeniciliny je třeba vzít v úvahu několik faktorů:

- Rozsah přípravků s různou klinickou dostupností a použitím po celém světě: ampicilin, ampicilin-sulbaktam, amoxicilin a amoxicilin-klavulanová kyselina
- Rozdíly v systémové expozici mezi perorálními a intravenózními přípravky
- Nemožnost dosáhnout dostatečné expozice s perorálními přípravky pro léčbu systémových infekcí
- Použití ampicilinového testu pro předpověď citlivosti k ampicilinu a amoxicilinu
- Rozsah stavů, od lehkých až po život ohrožujících, u nichž se aminopeniciliny tradičně používají

Jak bylo popsáno v konzultaci [1], existují velké rozdíly v expozici mezi intravenózními a perorálními přípravky všech aminopenicilinů. Situaci komplikuje výrazně nižší biologická dostupnost perorálního ampicilinu ve srovnání s perorálním amoxicilinem a skutečnost, že biologická dostupnost perorálního amoxicilinu je saturovatelná a při použití vysokých dávkovacích režimů uvedených v záložce Dávkování [2] nedochází k významnému zvýšení expozice při dávkování nad 750 mg po 8 hodinách.

Analýzy EUCAST ukázaly, že maximální dosažitelná expozice perorálním amoxicilinem ± klavulanovou kyselinou může pokrýt pouze patogeny s MIC do 2 mg/l [3]. ECOFF nejběžnějších druhů *Enterobacterales* je 8 mg/l.

Aminopeniciliny mají vysoké vylučování močí, a proto jsou vhodné pro léčbu *nekomplikované infekce močových cest* (nIMČ, v aj. uncomplicated urinary tract infection - uUTI). Většina zemí se při léčbě infekce spoléhá na amoxicilin ± klavulanovou kyselinu jako na perorální přípravky. U nIMČ klinické důkazy podporují zvýšení breakpointů pro perorální amoxicilin-klavulanovou kyselinu na C ≤ 32, R > 32 mg/l, ale není dostatek klinických důkazů, které by podporovaly zvýšení breakpointů pro samotný perorální amoxicilin, perorální ampicilin nebo perorální ampicilin-sulbaktam u nIMČ. Nicméně tyto přípravky mohou být bezpečně použity, pokud jsou testovány jako citlivé při koncentraci ≤ 8 mg/l.

Aminopeniciliny jsou rovněž důležité pro léčbu *infekcí močových cest*, nejčastěji akutní bakteriální pyelonefritidy. Tyto infekce lépe odpovídají na léčbu, a proto je lze zvládnout například perorálním amoxicilinem ± klavulanovou kyselinou jako perorálním stepdownem.

Maximální expozice perorálním amoxicilinem ± klavulanovou kyselinou je u jiných forem systémových infekcí způsobených *Enterobacterales* nedostatečná. Klinické důkazy pro monoterapii obecně chybí, ale přesto mohou být použity pro specifickou indikaci nebo v kombinaci s jinou účinnou látkou nebo jiným opatřením (např. chirurgickým zákrokem). Toto doporučení se nevztahuje na *Enterobacterales* s očekávaným fenotypem rezistence k amoxicilinu ± klavulanové kyselině [4].

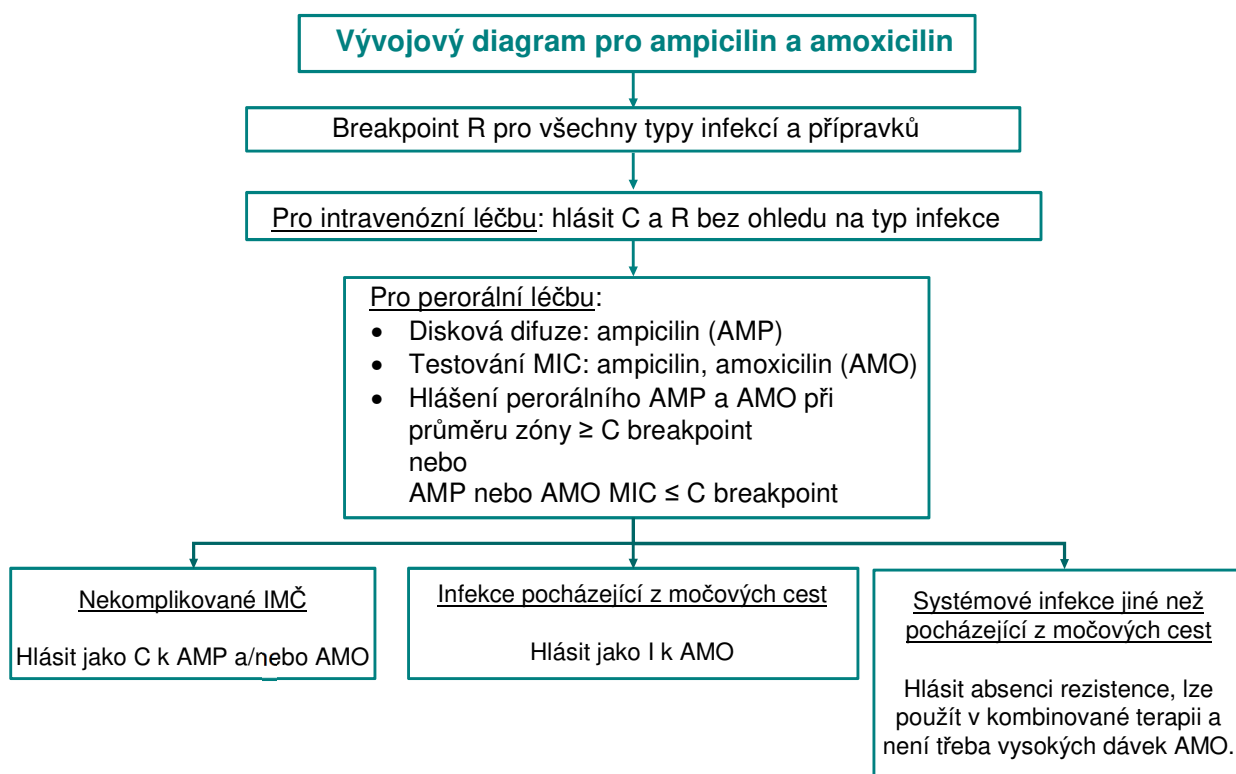
Zavedení (implementace) revidovaných breakpointů

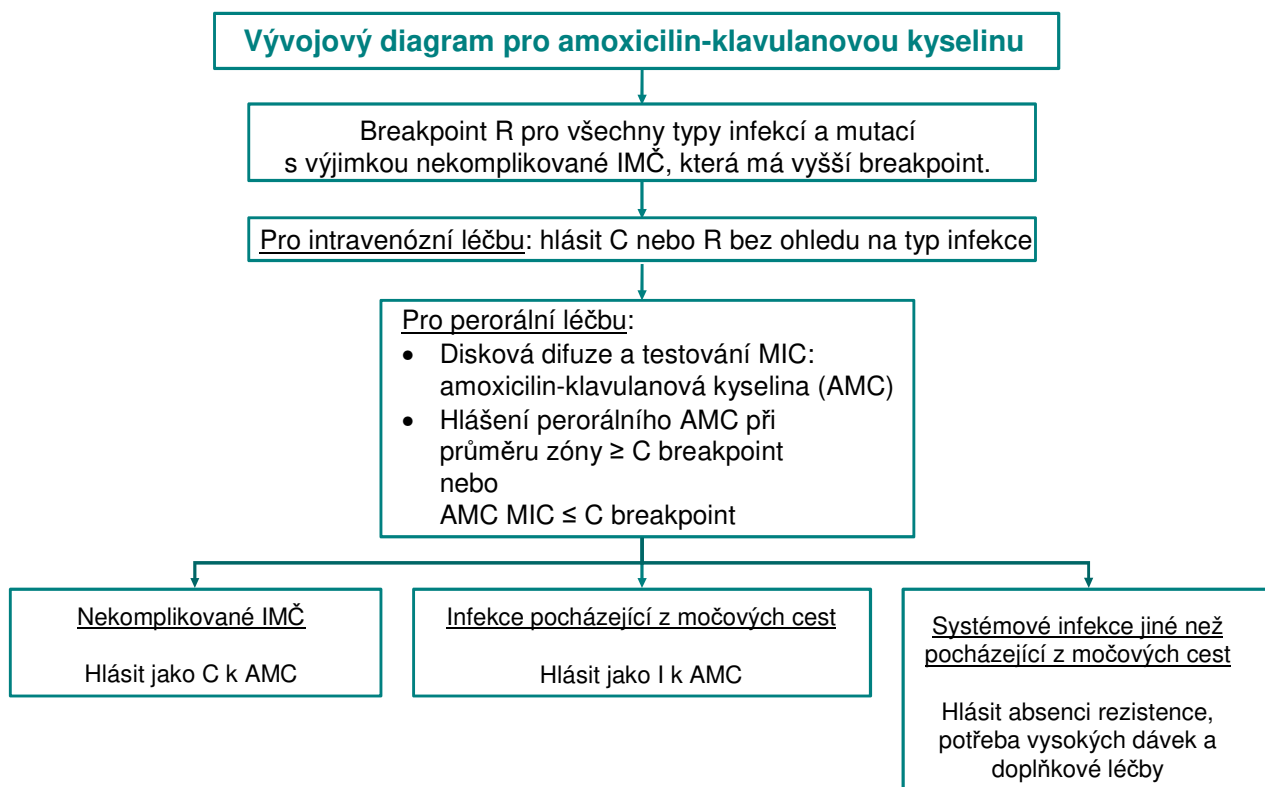
Implementace revidovaných breakpointů je samozřejmě o něco složitější než dříve. Co nejjednodušeji řečeno, pro jiné situace než amoxicilin-klavulanová kyselina u nekomplikované IMČ platí rezistentní breakpoint $R > 8 \text{ mg/l}$ pro všechny aminopeniciliny s inhibítorem nebo bez něj a pro všechny situace. Takové izoláty hlásit jako rezistentní. „Citlivý“ breakpoint $C \leq 8 \text{ mg/l}$ je rovněž platný všude, ale pro perorální léčbu by mělo být hlášení upraveno nebo doplněno komentářem.

Tabulka breakpointů představuje názor EUCAST na to, jak by mělo být hlášení prováděno, ale může být nutné jej upravit v souladu s národními pokyny a tradicemi a/nebo omezeními danými místními zdravotnickými a laboratorními informačními systémy. Je důležité alespoň přidat komentář, který vysvětlí omezení a možnou neadekvátnost perorálního podávání ampicilinu a amoxicilinu (s inhibítorem nebo bez něj) v jakékoli situaci mimo jejich použití u nekomplikovaných infekcí močových cest.

Některé laboratoře by si mohly přát vypracovat jednoduchý vývojový diagram, který bude nápomocný těm, kteří budou na pracovišti odečítat a hlásit výsledky testů citlivosti. Příklady takových vývojových diagramů jsou uvedeny níže. Je známo, že implementace a veškeré vývojové diagramy musí být přizpůsobeny dostupnosti přípravků a místní klinické praxi.

Možné vývojové diagramy pro zavedení aminopenicilinových breakpointů pro *Enterobacterales*





Reference

- [1] Aminopenicillin breakpoints for *Enterobacterales*
https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2021/Aminopenicillins_and_Enterobacterales_General_consultation_November_2021.pdf
- [2] de Velde F, de Winter BCM, Koch BCP et al. Non-linear absorption pharmacokinetics of amoxicillin: consequences for dosing regimens and clinical breakpoints. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:2929-2917.
https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2018/Consultation_Amox_a_mp_Hi_Sp_oral_breakpoints_20180207.pdf
- [3] Oral dosing of amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid in *S. pneumoniae* and *H. influenzae*.
https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2018/Consultation_Amox_a_mp_Hi_Sp_oral_breakpoints_20180207.pdf
- [4] Expected phenotype. https://www.eucast.org/expert_rules_and_expected_phenotypes