

# Důležité aspekty pro stanovení breakpointů kombinací antibiotika s inhibítorem

1. října 2017

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  $\beta$ -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 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 léků 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 inhibitoru a jeho velikost**

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 a kol., 2015). 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 antimikrobní účinky *in vitro* i *in vivo*. V této situaci stanoví EUCAST breakpointy případ od případu. Obecně je třeba zřetelně prokázat antimikrobní aktivitu *in vivo* a *in vitro* a uvést, že existuje dobrá korelace s výsledky testů *in vitro*.

### **Literatura**

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