

Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011)

D Averbuch, C Cordonnier, M Mikulska et al on behalf of ECIL4, Haematologica, 98 (12), 2013, 1836 – 1847

Úvod:

Vzhledem k neustále narůstající rezistenci mikrobů ohrožující hematologické pacienty, zvláště pak ty podstupující allogenní transplantace krvetvorných buněk, často stojíme před složitou otázkou volbu antibiotika, jak v empirické, tak cílené terapii.

Naše možnosti jsou vzhledem k nedostatku nových preparátů poměrně omezené, což vede k znovu objevování léků, považovaných za překonané, jako jsou fosfomycin, kolistin či tigacyklin. Neexistuje však dostatek zkušeností s těmito antibiotiky, zejména u hematologických pacientů, kde se často obáváme zejména možných lékových interakcí. Proto se odborníci ECIL rozhodli vytvořit alespoň pracovní doporučení k užití antibiotik proti multirezistentním patogenům a to na základě dat, zveřejněných,

anglicky publikovaných studií a doporučení uznávaných lékařů a vědců.

Metodika:

Skupina expertů ECIL vytvořila doporučení léčby multirezistentních bakterií hematoonkologických nemocných na základě studií dostupných na PubMed a doporučení odborníků na tuto problematiku. Doporučení byla hodnocena standardně pomocí IDSA systému. Jako multirezistentní byla definován patogen rezistentní k minimálně 2 skupinám antibiotik užívaných v empirické ATB terapii.

Výsledky:

Rezistentní G- bakterie :

Problémem je zejména rostoucí rozšíření karbapenemáz a to zejména u Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii*, kdy se jedná o získanou rezistenci, zatímco u *Stenotrophomonas maltophilia* jde o rezistenci vrozenou.

Antibiotikem volby u *Stenotrophomonas* je Co-trimoxazol, tikarcilin/klavulonát či ceftazidim.

U ostatních multirezistentních bakterií lze vyzkoušet užití tigacyklinu, kolistinu či fosfomycinu - dávkování, nežádoucí účinky, mechanismus účinku a spektrum viz tabulka níže.

Antibiotika k terapii rezistentních G- patogenů

Kombinovaná antibiotická terapie je obecně vhodnější, protože brání jak selekci kmenů primárně či sekundárně rezistentních na dané ATB (např. přirozená rezistence kmenů *Proteus* k tigacyklinu). Rovněž víme, že řada preparátů působí synergicky např. polymyxin a doxycyklin a také často zjištěná rezistence ke karbapenemům in vitro, neznamená jejich nulový účinek in vivo. Obecně pacienti, u kterých byly použity v terapii karbapenemy, mají lepší prognózu.

	kolistin/polymyxin B	tigacyklin	fosfomycin
třída	polymyxiny	tetracykliny	fosmyciny
mechanismus účinku	disrupce bakt.membrán	inhibice proteosyntézy	inh.syntézy peptidoglykanů
typ účinku	baktericidní, na koncentraci	bakteriostatický závislost na čase	baktericidní čas i konc.
spektrum	Enterobacteriaceae NE <i>Proteus</i> , <i>Serratia</i> , <i>Providencia</i> spp.	Enterobacteriaceae NE <i>P.aerug</i> , <i>Proteus</i> , <i>Morganella</i> , <i>Provid.</i> spp	Enterobacteriaceae NE <i>A.baumannii</i>
eliminace	renální	biliární + renální	renální a fekální
dávkování	9 mil. IU i.v. úvodem, poté 4,5 mil. a 12 h	100 mg, poté 50 mg i.v. a 12 h	dd 2g 3x denně až 4g 4x denně
nežádoucí účinky	nefrotoxicita, neurotoxicita	nauzea, zvracení, bolesti hlavy	GIT intolerance
indikace	závažné plicní či močov. infekce způsobené citlivými G- bakteriemi	infekce kožní či měkkých tkání, intraabdominální	plicní, kostní či močové infekce

Rezistentní G+ bakterie:

Nejčastěji se setkáváme s VRE = Vancomycin rezistentním enterokokem a VISA = vankomycin intermediárně rezistentním stafylokokem. U těchto patogenů se udávají jako možná antibiotika : linezolid, daptomycin, tigacyklin a nové léky – televancin či ceftarolin. Spektrum jednotlivých ATB se liší –např. daptomycin není účinný na *E. Faecalis*.

Pouze u linezolidu existuje relevantní prospektivní dvojitě zaslepená studie, která jej porovnává s vankomycinem - /*Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of neutropenic patients with cancer, Jaksic B.et al, Clin Inf Dis. 2006;42 (596-607)*/ , kdy jak klinický (87 vs 86%) tak mikrobiologický (58 vs 50%) účinek je srovnatelný, přičemž linezolid má o něco vyšší toxicitu – zejména hematologickou.

ECIL4 – doporučení :

Vhodnost užití jednotlivých antibiotik u multirezist. bakterií na základě citlivosti *in vitro*:

Rezistentní bakterie	Možnosti léčby	Stupeň doporučení
Enterobacteriaceae rezistentní na karbapenemy	Kolistin/polymyxin B Aminoglykosidy Tigacyklin	BIII
Vankomycin rezistentní <i>E. faecalis</i>	Linezolid Daptomycin Tigacyklin	AII
		BII
		BII
Vancomycin rezistentní <i>E. faecium</i>	Linezolid Tigacyklin	AII
		BII
<i>Ps. aeruginosa</i> rezist. na beta laktamy	Kolistin/polymyxin B	AII
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Co-trimoxazol Tikarcilin-klavulonát Ceftazidim	BII
		BII
		CIII
VRSA	Linezolid Daptomycin Tigacyklin	AII
		BII
		BII

Další zdůrazněné body :

- tigacyklin není vhodné užívat u bakteriémie, hladiny v séru nebývají dostatečné
- daptomycin je inaktivován v plicích, není vhodný pro léčbu pneumonie
- peniciliny by měly být upřednostněny před cefalosporiny či karbapenemy pokud je na ně cílový patogen citlivý
- délka terapie je minimálně 7-10 dní
- vždy přísně individuální přístup k jednotlivým případům a úzká spolupráce hematologů, infekcionistů a mikrobiologů
- nutnost dalších studií zabývajících se efektem těchto léků i hematologických pacientů
- prevence šíření rezistence

Zpracovala: MUDr. Markéta Hadrabová, Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno