



# Redefinice kategorií vyšetření citlivosti **C, I a R.**

Gunnar Kahlmeter a EUCAST Steering Committee

Redefining S, I and R 2019 -  
[www.eucast.org](http://www.eucast.org)



Tato prezentace může být přeložena celá nebo upravena, s upozorněním: "Prezentaci v původní podobě najdete na [www.eucast.org](http://www.eucast.org)".

Prezentace popisuje změny v definicích kategorií vyšetření citlivosti C, I a R a jejich důsledky. Změny nabývají účinnosti zveřejněním tabulky breakpointů EUCAST v 9.0 (2019).

Řídící výbor EUCAST (EUCAST SC) se rozhodl změnit definice kategorií vyšetření citlivosti, ale zachovat zkratky C, I a R.

Toto rozhodnutí bylo přijato v červnu roku 2018 po třech všeobecných konzultacích (2015, 2017 a 2018). Výsledky konzultací jsou k dispozici na internetových stránkách EUCAST (viz Konzultace).

Nové definice jsou platné od 2019-01-01 (tabulka breakpointů EUCAST v.9.0).

## 2002 – 2018 - Definice C, I a R "Staré definice"

EUCAST od roku 2002 používal níže uvedené definice ke kategorizaci mikroorganismů jako léčitelné nebo neléčitelné daným přípravkem.

Breakpointy uvedené v tabulkách breakpointů jsou klinické, tzn. že predikují klinický výsledek u infikovaného pacienta.

**C** = Citlivý

**I** = Intermediární

**R** = Rezistentní

# Definice 2002 – 2018 ("staré definice")

## Definice klinických breakpointů a epidemiologických předělů EUCAST

### Klinická rezistence a klinické breakpointy

#### Klinicky citlivý (C)

- mikroorganismus je definován jako citlivý, je-li úroveň antimikrobní aktivity spojená s velkou pravděpodobností terapeutického účinku
- mikroorganismus je kategorizován jako citlivý (C) použitím příslušného breakpointu v definovaném fenotypovém systému
- při oprávněné změně okolností lze tento breakpoint měnit

#### Klinicky intermediární (I)

- mikroorganismus je definován jako intermediární, je-li úroveň antimikrobní aktivity spojená s nejistým terapeutickým účinkem. Znamená to, že infekce způsobené takovým izolátem mohou být náležitě léčeny v místech těla, kde se léčivo koncentruje, nebo pokud lze použít vysoké dávky; výsledek v kategorii intermediární také může zabránit velkým rozporům a nesrovnalostem v interpretaci, způsobených malými, nekontrolovanými technickými faktory.
- mikroorganismus je kategorizován jako intermediární (I) použitím příslušného breakpointu v definovaném fenotypovém systému
- při oprávněné změně okolností lze tento breakpoint měnit

#### Klinicky rezistentní (R)

- mikroorganismus je definován jako rezistentní, je-li úroveň antimikrobní aktivity spojená s velkou pravděpodobností terapeutického selhání
- mikroorganismus je kategorizován jako rezistentní (R) použitím příslušného breakpointu v definovaném fenotypovém systému
- při oprávněné změně okolností lze tento breakpoint měnit

Klinické breakpointy jsou vyjádřeny jako C  $\leq x$  mg/l; I  $> x$ ,  $\leq y$  mg/l; R  $> y$  mg/l.

NEUCHÂTEL, 3. FÉVRIER 2015 -

[www.eucast.org](http://www.eucast.org)

## Podle níže uvedené staré definice pro I není jasné, která její část je platná pro výsledek vyšetření citlivosti

"Mikroorganismus je definován jako intermediární, je-li aktivita antimikrobních léčiv spojená s **nejistým terapeutickým účinkem**. Znamená to, že infekce způsobená určitým izolátem může být vhodně léčena v místech těla, kde se léčiva **fyziologicky koncentrují** nebo když lze použít **vysoké dávky** léčiv; kategorie I také může znamenat **ochrannou zónu k zábraně vlivu malých, nekontrolovaných technických faktorů** na velké rozdíly v interpretaci,,.

## Stará definice pro intermediární zahrnuje celkem čtyři definice v jedné:

- 1. nejistý terapeutický účinek**(farmakologie/mikrobiologie)
- 2. kde se léčiva fyziologicky koncentrují** (farmakokinetika)
- 3. kdy lze použít vysokou dávku** (farmakologie/toxikologie)
- 4. ochrannou zónu k zábraně technických chyb ...**  
(metodologie)

## Intermediární výsledky tak zahrnují obé ...

- **Nejistotu**
  - nejistý léčebný účinek
  - nejistý laboratorní výsledek
- **Expozici**
  - fyziologicky koncentrovaný přípravek
  - strategie podávání (dávka, frekvence, způsob aplikace)



# Nejistota a Expozice

- **Nejistota**
  - zodpovědnost komisí pro breakpointy
    - breakpointy by neměly rozdělovat distribuci MIC populace divokého typu u významných species; jinak nelze dosáhnout reprodukovatelnosti výsledků
  - zodpovědnost laboratoří
    - laboratoře zodpovídají za použití vhodných metod, interpretačních kritérií a za kontrolu kvality výsledků vyšetření.

# Nejistota a **Expozice**

- **Expozice**
  - zodpovědnost komisí pro breakpointy
    - komise pro breakpointy by měly informovat uživatele o dávkovacích strategiích týkajících se breakpointů a za jakých dalších podmínek jsou breakpointy validní.
  - zodpovědnost klinického lékaře
    - úroveň expozice je možné upravit změnou strategie dávkování; individuální dávkou, frekvencí dávkování, způsobem podání (od perorální po intravenózní dávky, od přerušované ke kontinuální infuzi).

## Všechny klinické breakpointy se vztahují k dosažitelné úrovni expozice\* mikroba

Dosažitelná úroveň expozice\* závisí na individuálních rozdílech ve farmakokinetice antibiotika a na mnoha dalších faktorech, které zahrnují

### 1. Místo infekce

koncentrace v určitých tkáních a tělových tekutinách může být vysoká (moč, žluč, lymfatická tkáň)

### 2. Dávku a frekvenci podávání

### 3. Způsob podávání (po, im, iv, iv infuze)

\*expozice je funkcí způsobu podávání, dávky, dávkovacího intervalu, doby infuze; infikující bakterii v místě infekce dále ovlivňuje distribuce, metabolismus a exkrece antibiotika.

## Dávkování a způsob podávání jsou uvedeny v tabulkách breakpointů EUCAST

Breakpointy EUCAST, vztažené na dávky a způsob podávání, uvádí EUCAST ve Zdůvodňujících dokumentech (Rationale Documents) a v tabulkách breakpointů EUCAST na listu „Dávkování“.

**Při používání jiných režimů dávkování než které uvádí tabulky EUCAST mohou být breakpointy neplatné.**

Z tohoto důvodu byly prostřednictvím EUCAST provedeny četné konzultace se všemi zeměmi k ověření, zda jsou dávky a způsoby podávání uvedené v dokumentech EUCAST reprezentativní pro mezinárodní praxi.

## Nové definice C, I a R

- Změny v definicích **C** a **R** jsou malé. Většinou zdůrazňují vztah mezi kategorií citlivosti a úrovní expozice.
- Změny kategorie **I** budou mít velký klinický a technický dopad a budou mít vliv na surveillance antimikrobní rezistence. Vyžadují rovněž změnu v některých breakpointech.

## Nové definice C, I a R

Nové definice odrážejí potřebu správné expozice a zodpovědnosti laboratoří za technické potíže a jejich vyřešení před ukončením výsledků vyšetření antibiotické citlivosti.

Strategie dávkování odpovídající breakpointům EUCAST jsou v Tabulkách breakpointů na listu „Dávkování“.

Jedná se o tyto nové definice:

## Citlivý, standardní dávkovací režim ( C )

**C - Citlivý, standardní dávkovací režim:** Mikroorganismus je definován jako ***citlivý*** při standardním dávkovacím režimu\*, je-li úroveň aktivity antimikrobního přípravku podávaného ve standardním dávkování spojená s vysokou pravděpodobností léčebného úspěchu.

\*Expozice je funkcí způsobu podávání, dávky, dávkovacího intervalu, doby infuze; infikující bakterii v místě infekce dále ovlivňuje distribuce, metabolismus a exkrece antimikrobního přípravku.

## Citlivý, intenzivní (zvýšená) expozice ( I )

**I – Citlivý, zvýšená\* expozice\*\*:** Mikroorganismus je definován jako *citlivý* při zvýšené expozici\*\*, je-li úroveň aktivity antimikrobního přípravku spojená s vysokou pravděpodobností léčebného úspěchu pouze při zvýšené expozici\*\* přípravku nebo při koncentrování tohoto přípravku v místě infekce.

\* v originále „Susceptible, Increased exposure“ zachovává zkratku „I“ pro tuto kategorii;

\*\* expozice mikroorganismu v místě infekce závisí na způsobu podávání, dávce, dávkovacím intervalu a době infuze antimikrobního přípravku, a rovněž na jeho distribuci, metabolismu a exkreci.

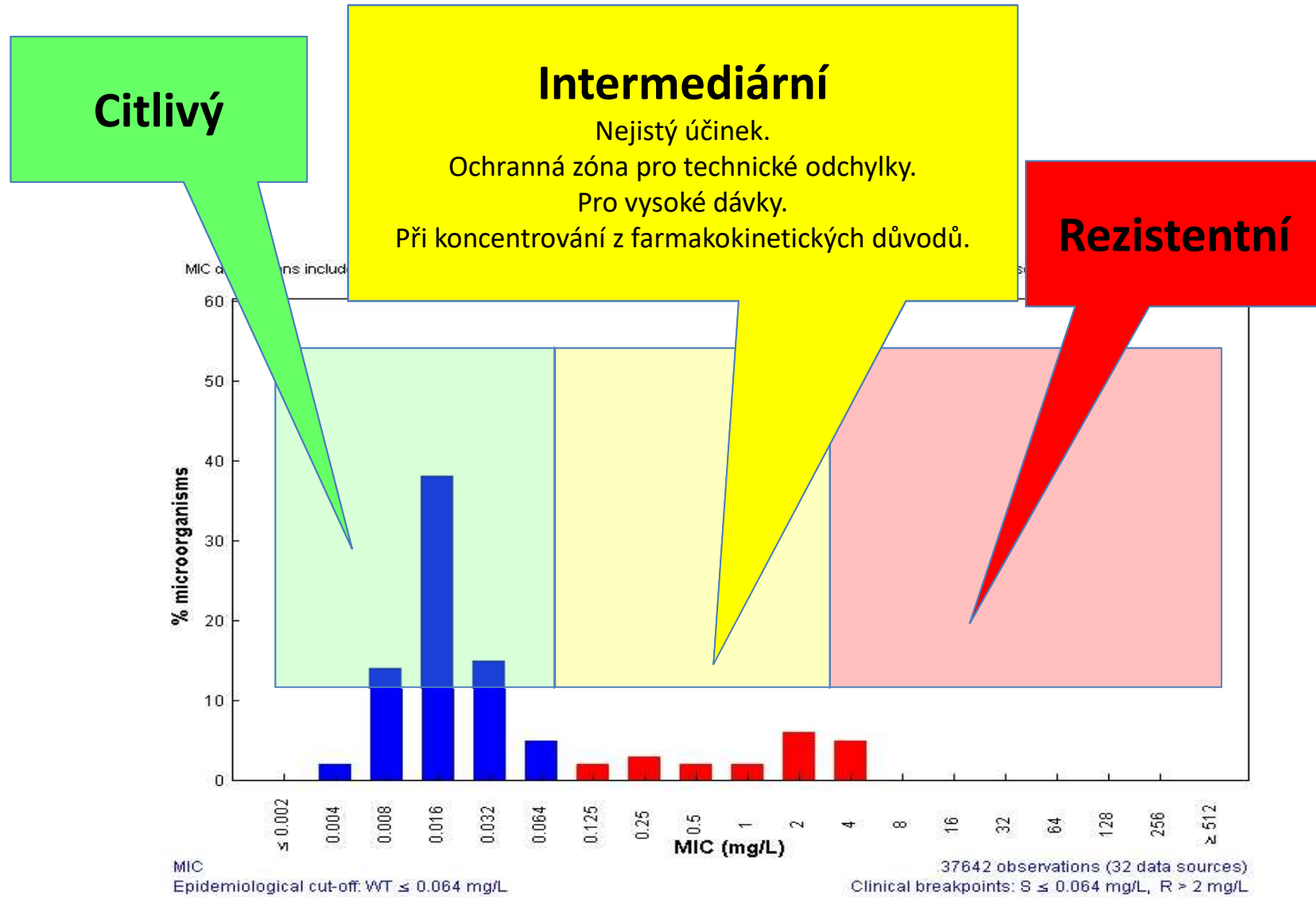


## Rezistentní ( R )

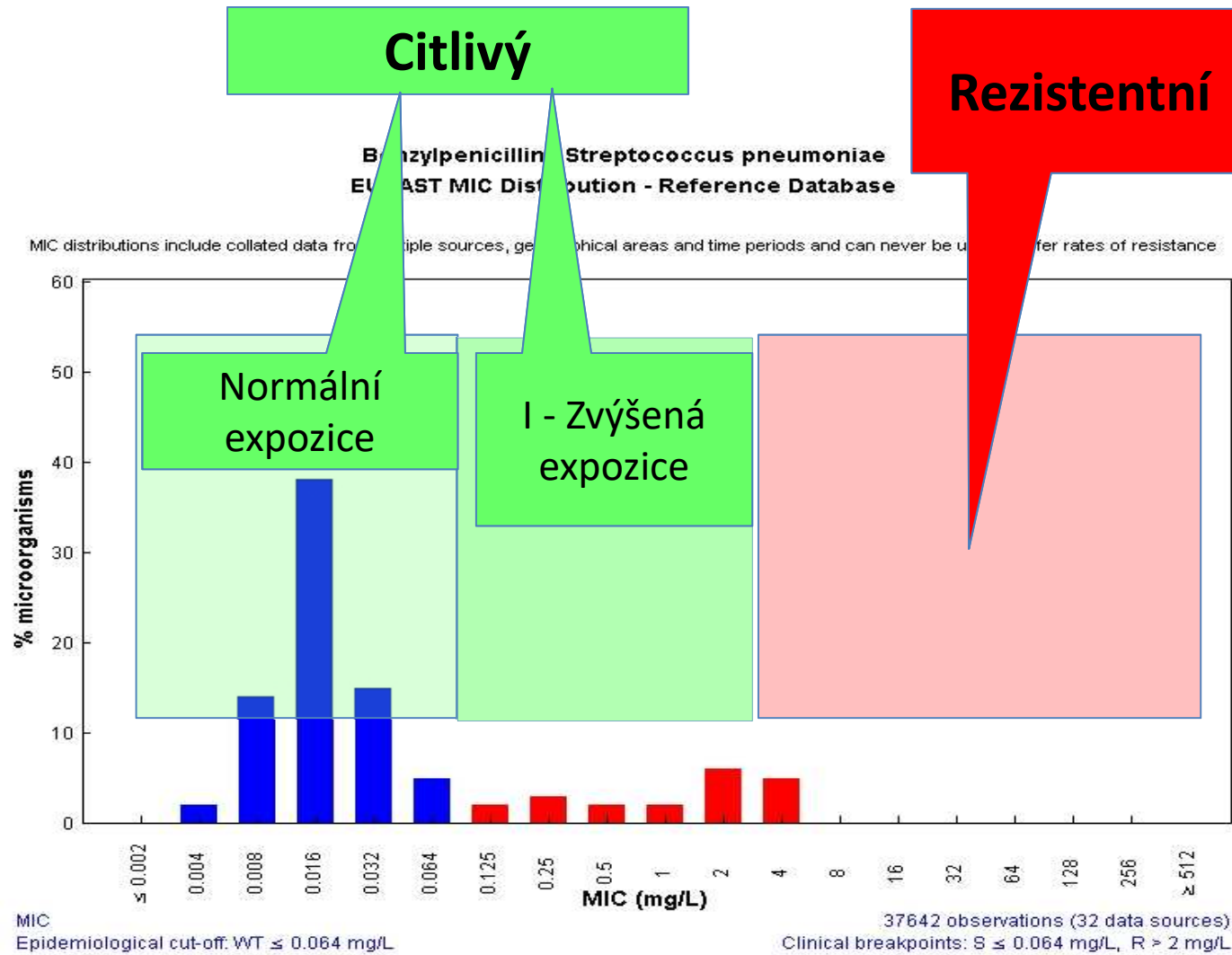
**R - Rezistentní:** Mikroorganismus je definován jako *rezistentní*, je-li úroveň aktivity antimikrobního přípravku spojená s vysokou pravděpodobností selhání léčby i při zvýšené expozici\*.

\* expozice mikroorganismu v místě infekce závisí na způsobu podávání, dávce, dávkovacím intervalu a době infuze antimikrobního přípravku, a rovněž na jeho distribuci, metabolismu a exkreci.

# CIR – staré definice



# CIR – nové definice 2019



## Rozhodnutí EUCAST 2018

- Změnit definice **C**, **I** a **R**.
- Ponechat zkratky **C**, **I** a **R**.
- Zdůraznit vztah mezi expozicí mikroba v místě infekce a breakpointem a pověřit národní antibiotickou komisi (SKAP, NAP) informováním kolegů o vztahu mezi dávkovacími praxemi a breakpointy.
- Pověřit laboratoře k převzetí zodpovědnosti za "technické odchylky a chyby".

## Upravená definice kategorie "I"....

.... jediný rozdíl mezi „C" a "I" je množství léku v místě infekce nezbytné k dosažení adekvátní klinické odpovědi.

Termín "intermedární" se nahrazuje tímto pojmem:  
"Citlivý, zvýšená expozice", ale zkratka pro tuto kategorii zůstává „I".

## Ponechání zkratk C, I a R

- Existují dobré argumenty pro i proti změně zkratk. Během konzultací o této problematice však před změnou varovala jasná většina účastníků.

EUCAST však budoucí změny nevyklučuje. Tvůrci systémů LIS a výrobci zařízení pro vyšetřování citlivosti se naléhavě vyzývají, aby se zabývali tím, jak změna zkratky použitá při určení kategorie I ovlivní jejich systémy a aby o tom informovali EUCAST.

## Bude upraveno několik breakpointů, aby odpovídaly novým definicím C, I a R

Bakterie	Antibiotikum	Breakpoint 2018 mg/l	Breakpoint 2019 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	Aztreonam	1 / 16	16 / 16
<i>Enterococcus</i>	Trimetoprim	WT I-kategorie	Poznámka+ECOFF
<i>Enterococcus</i>	Trimetoprim- sulfametoxazol	WT I-kategorie	WT I-kategorie
<i>N. meningitidis</i>	Chloramfenikol	2 / 4	2 / 2
<i>H. influenzae</i>	Cefpodoxime	0.25 / 0.5	0.25 / 0.25
<i>Proteus, Morganella Providencia</i>	Imipenem	2 / 4	0.12 / 4
<i>Acinetobacter</i>	Ciprofloxacin	1 / 1	0.06 / 1

## Nesrovnalosti v breakpointech 2019

V novém systému je několik nesrovnalostí, které je třeba vyřešit již v roce 2020.

- Léčba infekcí způsobených *Pseudomonas* spp. vyžaduje zvýšenou expozici téměř všem účinným antibiotikům (včetně imipenemu, ale s výjimkou meropenemu), proto by divoký typ *Pseudomonas* měl být zařazen do kategorie "Citlivý, zvýšená expozice" ke všem relevantním antibiotikům. Výbor rozhodl o potřebě více času k vysvětlení, že meropenem by z toho důvodu neměl být upřednostňován před jinými antibiotiky.
- Léčba infekcí způsobených *Enterobacterales* aminopeniciliny a cefuroximem, *S. aureus* ciprofloxacinem a *S. pneumoniae* levofloxacinem vyžaduje zvýšenou expozici a měla být zařazena do kategorie "Citlivý, zvýšená expozice".
- Před přijetím konečného rozhodnutí bude v průběhu roku 2019 zapotřebí obecná konzultace k těmto otázkám. Do té doby budou výše uvedené bakterie označovány jako "citlivé" s poznámkou zdůraznění potřeby "zvýšené expozice".



## Nesrovnalosti v breakpointech 2019, pokračování

V následujících případech by laboratoře měly zvážit přidání poznámky o potřebě vysoké expozice, zejména u ...

- *Pseudomonas* a piperacilin-tazobaktam, ceftazidim, cefepim, imipenem, aztreonam, flurochinolony, aminoglykosidy.
- *Enterobacterales* a aminopeniciliny (s inhibitorem nebo bez něj) a cefuroxim.

## Nová terminologie

Mikroorganismus může být i nadále hlášen jako "Citlivý (C)" a „Rezistentní (R)“ k antibiotiku, ale již nikoli jako „Intermediární“. Místo by měl do výsledku být uveden jako „Citlivý, zvýšená expozice“, ale stále označen zkratkou "I".

EUCAST navrhuje, aby v roce 2019 byla ve výsledcích zahrnuta jedna z následujících formulací (jedna delší, jedna kratší):

- Mikroorganismus je kategorizován jako *Citlivý, zvýšená expozice* (zkratka "I"), existuje-li vysoká pravděpodobnost terapeutického úspěchu, protože expozice antibiotiku v místě infekce může být zvýšena úpravou dávkovacího režimu, způsobu podání nebo proto, že koncentrace v místě infekce je přirozeně vysoká (viz [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)).
- Mikroorganismus je kategorizován jako *Citlivý, zvýšená expozice* (zkratka "I") za předpokladu, že lze dosáhnout jeho vyšší expozici antibiotiku (dávka, frekvence, způsob podání).

# Nová terminologie

– po změně definic jsou vyhovující tyto termíny

- Izolát patří do kategorie C, I nebo R.
- Izolát patří do kategorie citlivosti C, I nebo R.
- Izolát je citlivý (zahrnuje C a I).
- Izolát je citlivý při standardním dávkování (zahrnuje C).
- Izolát je citlivý pouze při zvýšené expozici (zahrnuje I).
- Izolát je rezistentní (zahrnuje R).
- Výsledky vyšetření citlivosti – hlášení izolátů C, I, R

## Surveillance antimikrobní rezistence

Doposud je běžnou praxí kombinovat kategorie „Rezistentní“ a „Intermediární“. Od roku 2019 již toto není přiměřené.

- Pro účely surveillance vyvarujte se kombinace kategorií I a R.
- Pokud je potřeba kombinovat, pak kombinovat C a I a samostatně prezentovat R.

## Laboratorní technické odchylky a nejisté výsledky

- Stará definice I zahrnuje stupeň nejistoty a/nebo nekontrolované technické změny. Nedefinuje kde a do jaké míry.
- Tato část definice byla odstraněna a EUCAST identifikovala určité situace, kdy laboratoře musí přijmout konkrétní opatření, aby se zabránilo hlášení vysoce nejistých výsledků.
- V určitých situacích lze předvídat špatnou reprodukovatelnost výsledků.

# Úkol komisí pro breakpointy a laboratoří je minimalizace technických problémů ve vyšetřování citlivostí

Technické problémy se obvykle projeví, když

1. breakpoint **rozdělí divoký typ.**
2. breakpoint **rozdělí rezistentní populaci.**
3. **neprovádí se kontrola** testování
  - Špatná kvalita používaných materiálů (bujon, agar, disky, pomůcky atd.).
  - Špatná kalibrace/validace postupů vyšetření citlivosti.
  - Špatná kontrola kvality v laboratoři

# Nové definice kategorií citlivosti C, I a R - důsledky pro laboratoře



Gunnar Kahlmeter and the EUCAST Steering Committee

## **EUCAST radí laboratořím, jak zacházet s nejistými výsledky vyšetření citlivosti.**

Následující obrázky jsou určeny především pro pracovníky mikrobiologických laboratoří.



## Oblast technické nejistoty

### Area of Technical Uncertainty (ATU)

- Zlepšila se schopnost EUCAST detekovat oblasti technické nejistoty, které závažným způsobem ovlivňují prediktivní hodnotu testování citlivosti.
- V roce 2019 bude zaveden termín "ATU" pro **upozornění** laboratoře na nejistotu výsledku vyšetření citlivosti.
- Toto upozornění není určeno klinickému lékaři ale laboratoři, která uplatní strategii k (1) ověření správnosti nebo (2) hlášení nejistoty výsledku.

## Ověření správnosti nebo nejistoty výsledků vyšetření citlivosti

Upozornění na ATU je typicky ve formě definovaného **rozmezí MIC** nebo **průměru inhibiční zóny** (tzn. překrývající se oblasti mezi citlivými a rezistentními kmeny), v němž je interpretace nejasná. Upozornění se vztahuje k systému vyšetření citlivosti a laboratoř rozhoduje o tom jaká bude reakce na toto upozornění.

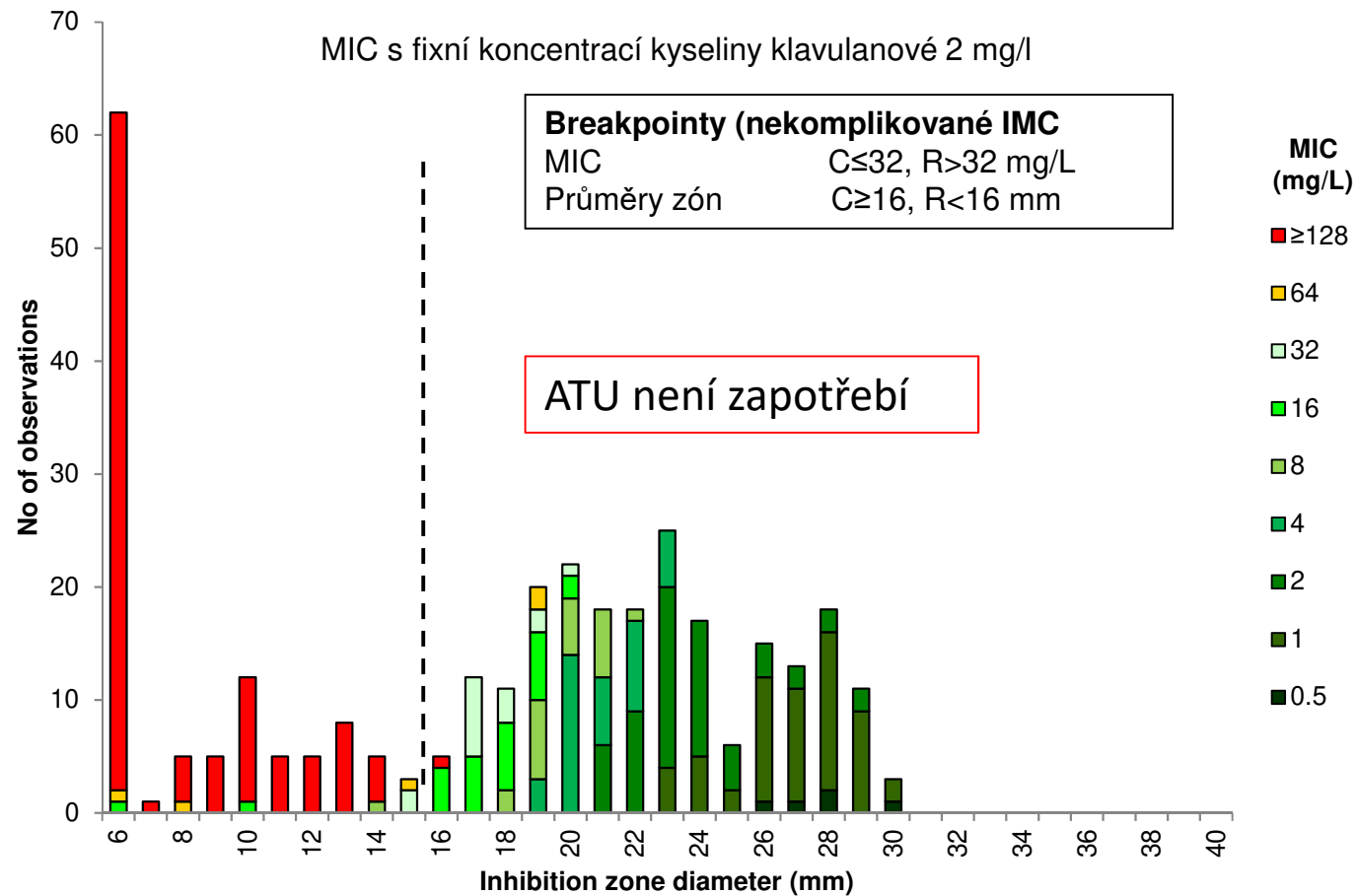
V následujících grafech je uvedeno několik typických příkladů odůvodněného upozornění.

## Několik příkladů s oprávněným varováním před nejistými a špatně reprodukovatelnými výsledky

- **Amoxicilin-klavulánová vs. *Enterobacterales*.**
  - Distribuci divokého typu většiny *Enterobacterales* ukončuje koncentrace 8 mg/l.
  - PK/PD přípravku indikuje breakpoint amoxicilinu maximálně 8 mg/l pouze v případě vysoké expozice. V případě IMC je breakpoint 32 mg/l při standardní dávce.
  - Bohužel při stanovení MIC nebo při vyšetření diskovou difuzní metodou je špatná reprodukovatelnost v kritické oblasti 16 mg/l amoxicilinu.
- **Piperacilin-tazobaktam vs. *Enterobacterales*.**
  - Distribuci divokého typu většiny *Enterobacterales* ukončuje koncentrace 8 mg/l.
  - PK/PD přípravku indikuje breakpoint piperacilinu pro mikroby v I kategorii maximálně 8/16 mg/l při nejvyšší možné expozici.
  - Bohužel při stanovení MIC nebo při vyšetření diskovou difuzní metodou je špatná reprodukovatelnost v kritické oblasti 16 mg/l piperacilinu.

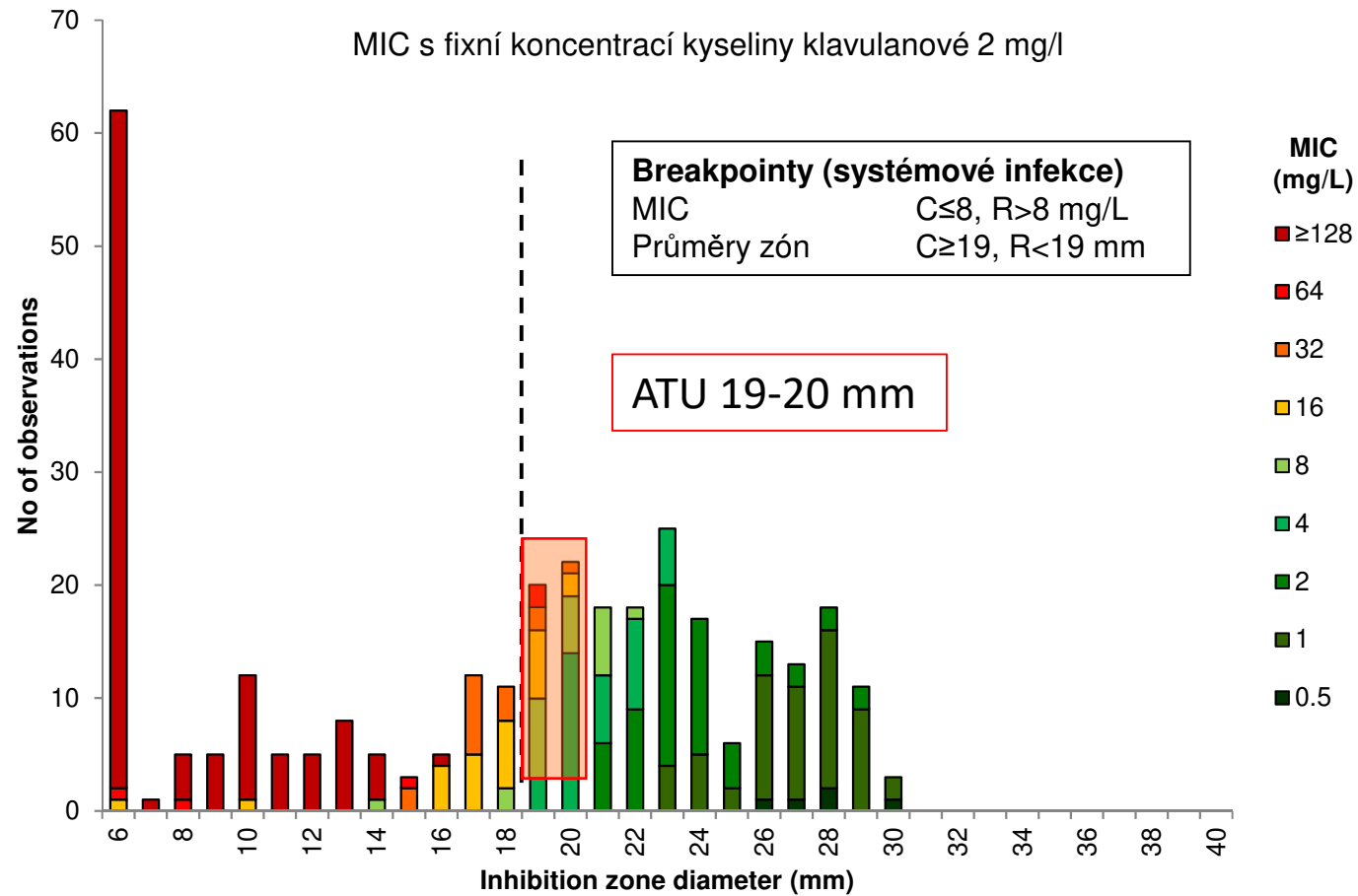
# Amoxicilin-klavulanová kyselina vs. *Enterobacterales* s breakpointy pro nekomplikované IMC

## Amoxicillin-klavulanová kyselina 20-10 µg vs MIC *Enterobacterales*, 325 izolátů



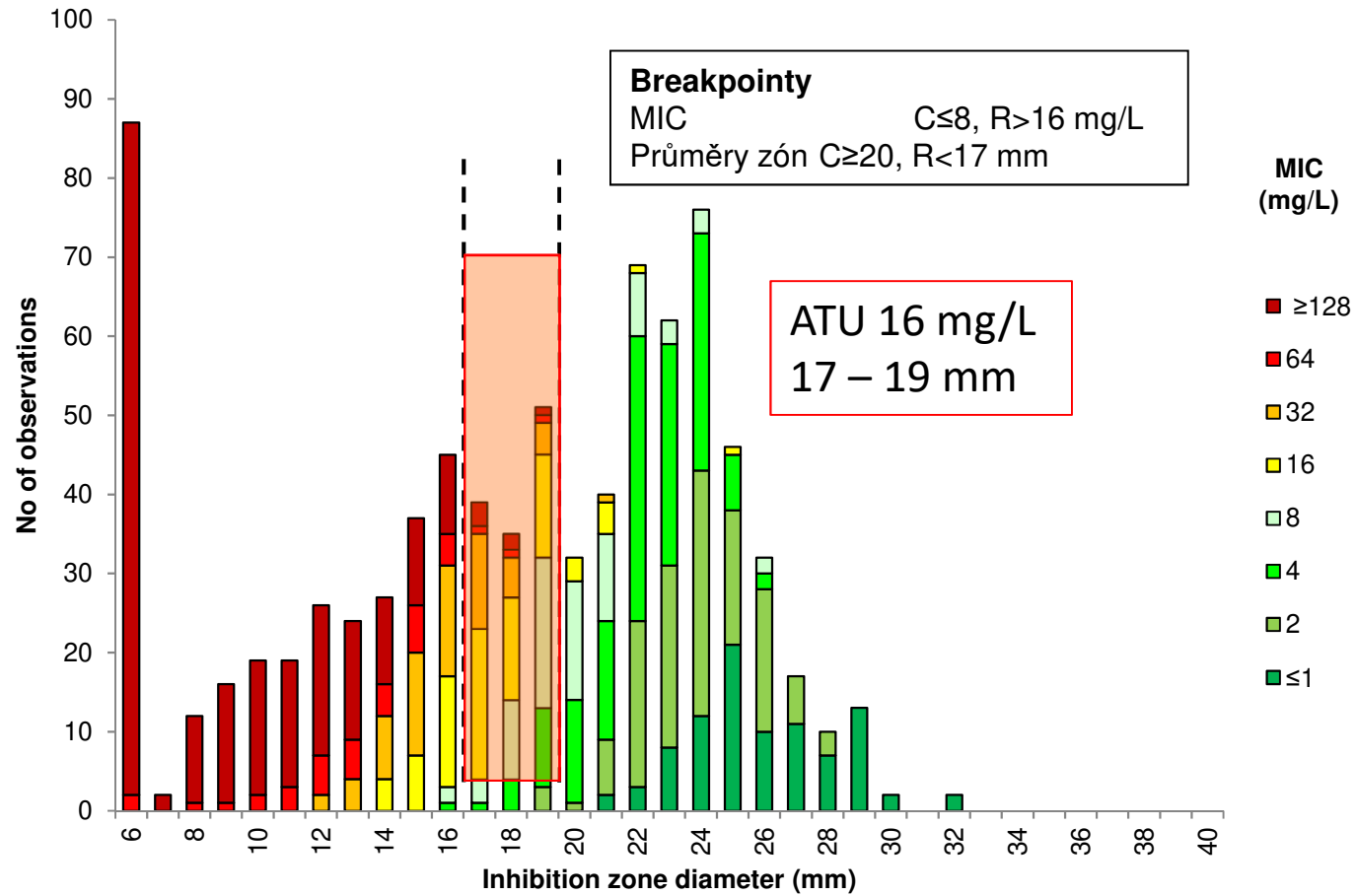
# Amoxicilin-klavulanová kyselina vs. *Enterobacterales* s breakpointy pro systémové infekce

## Amoxicilin-klavulanová kyselina 20-10 µg vs MIC *Enterobacterales*, 325 izolátů



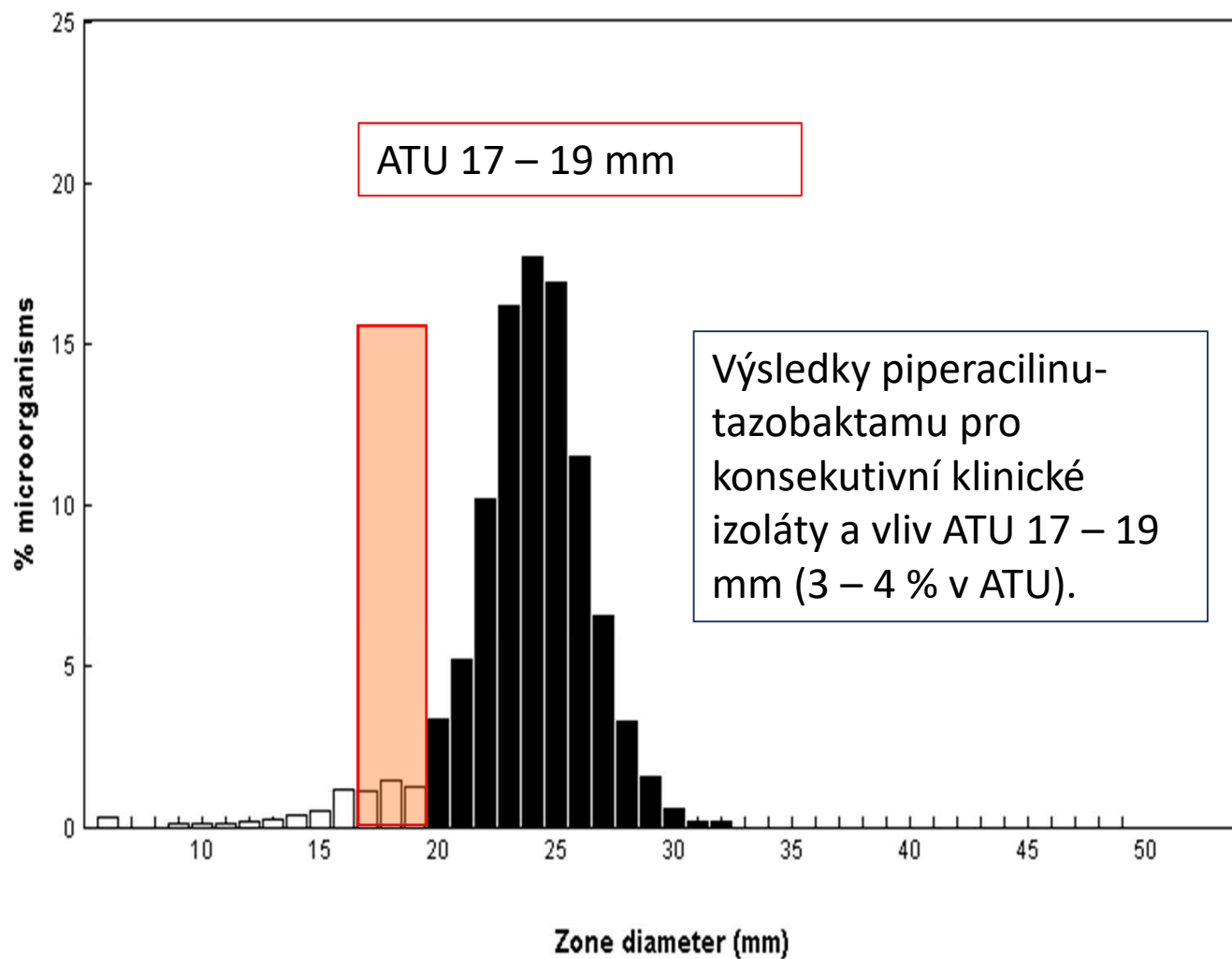
# Piperacilin-tazobaktam vs. *Enterobacterales*

## Piperacilin-tazobaktam 30-6 µg vs. MIC *Enterobacterales*, 531 izolátů (840 korelátů)



**Piperacillin-tazobactam / Escherichia coli**  
**International wild type zone diameter distribution - Reference database 2017-04-21**  
**EUCAST disk diffusion method**

Distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



Disk content: 36

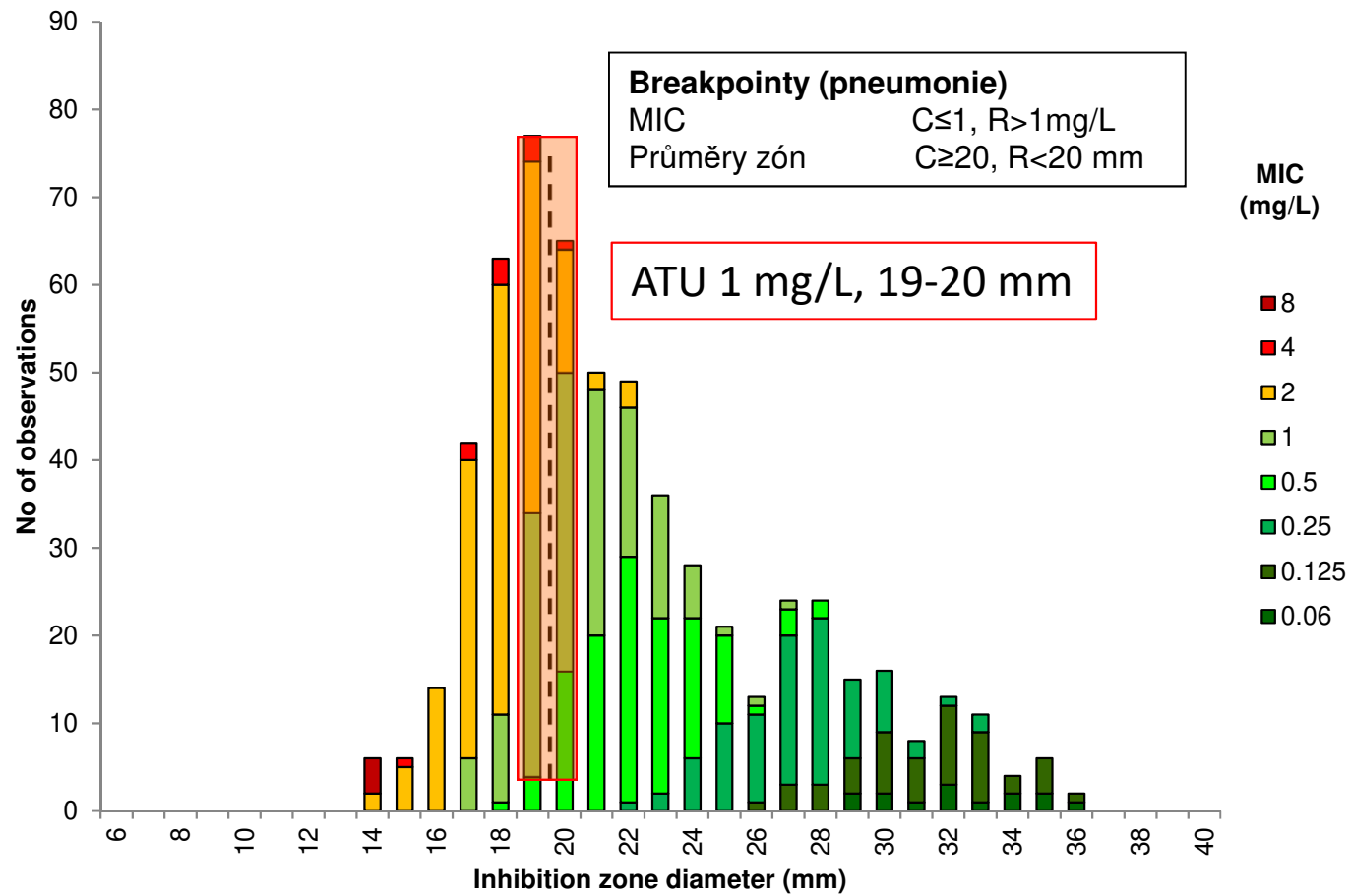
Epidemiological cut-off (ECOFF): 20 mm (MIC = 8 mg/L)

Wildtype (WT) organisms:  $\geq 20$  mm (MIC = 8 mg/L)

6033 observations (9 data sources)

# Ceftarolin vs. *S. aureus*

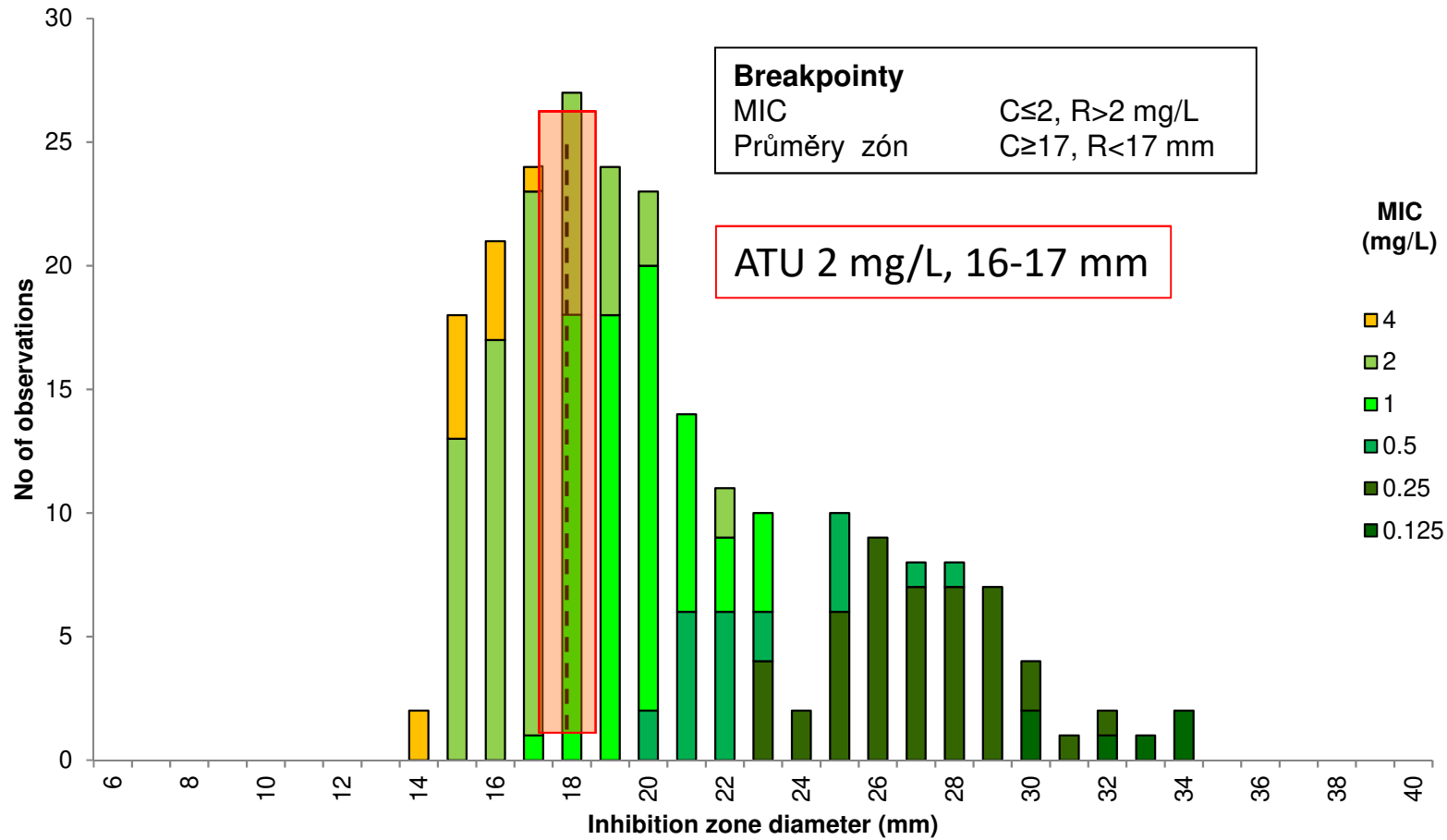
## Ceftarolin 5 µg vs. MIC *S. aureus*, 216 izolátů (593 korelátů)





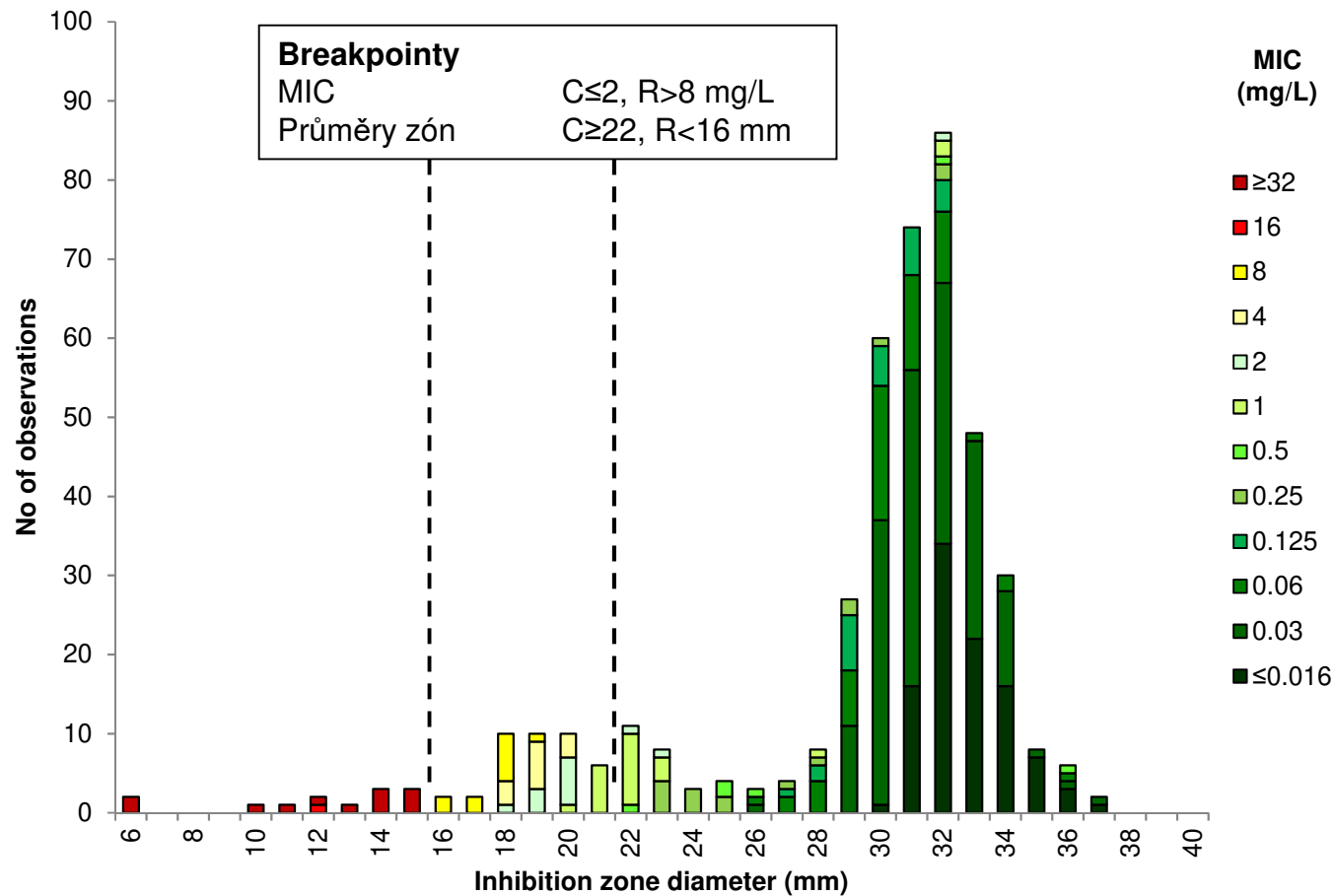
# Ceftobiprol vs. *S. aureus*

## Ceftobiprol 5 µg vs. MIC *S. aureus*, 114 izolátů (228 korelátů)



# Meropenem a *Enterobacterales* – jeden z mnoha případů kde ATU není zapotřebí.

**Meropenem 10 µg vs. MIC  
*Enterobacterales*, 378 izolátů (435 korelátů)**



# Tabulky breakpointů EUCAST v.9.0 (2019) se sloupci pro upozornění na ATU při testování MIC a/nebo diskovou difuzí

Penicillins <sup>1</sup>	MIC breakpoint (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)			Notes
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU	
<b>Benzylpenicillin</b>	-	-			-	-		1/A. Wild type Enterobacteriales are categorised as susceptible to aminopenicillins. Some countries prefer to categorise wild type isolates of <i>E. coli</i> and <i>P. mirabilis</i> as "Susceptible, increased exposure". When this is the case, use the MIC breakpoint S ≤ 0.5 mg/L and the corresponding zone diameter breakpoint S ≥ 50 mm. 2. For susceptibility testing purposes, the concentration of sulbactam is fixed at 4 mg/L. 3. For susceptibility testing purposes, the concentration of clavulanic acid is fixed at 2 mg/L. 4. For susceptibility testing purposes, the concentration of tazobactam is fixed at 4 mg/L. 5. Breakpoints still under consideration. 6. Agar dilution is the reference method for mecillinam MIC determination.  B. Ignore growth that may appear as a thin inner zone on some batches of Mueller-Hinton agars. C. Susceptibility inferred from ampicillin. D. Ignore isolated colonies within the inhibition zone for <i>E. coli</i> .
<b>Ampicillin</b>	8 <sup>1</sup>	8		10	14 <sup>A,B</sup>	14 <sup>B</sup>		
<b>Ampicillin-sulbactam</b>	8 <sup>1,2</sup>	8 <sup>2</sup>		10-10	14 <sup>A,B</sup>	14 <sup>B</sup>		
<b>Amoxicillin</b>	8 <sup>1</sup>	8		-	Note <sup>C</sup>	Note <sup>C</sup>		
<b>Amoxicillin-clavulanic acid</b>	8 <sup>1,3</sup>	8 <sup>3</sup>		20-10	19 <sup>A,B</sup>	19 <sup>B</sup>	19-20	
<b>Amoxicillin-clavulanic acid (uncomplicated UTI only)</b>	32 <sup>1,3</sup>	32 <sup>3</sup>		20-10	16 <sup>A,B</sup>	16 <sup>B</sup>		
<b>Piperacillin</b>	8	16		30	20	17		
<b>Piperacillin-tazobactam</b>	8 <sup>4</sup>	16 <sup>4</sup>	16	30-6	20	17	17-19	
<b>Ticarcillin</b>	8	16		75	23	20		
<b>Ticarcillin-clavulanic acid</b>	8 <sup>3</sup>	16 <sup>3</sup>		75-10	23	20		
<b>Temocillin</b>	Note <sup>5</sup>	Note <sup>5</sup>			Note <sup>5</sup>	Note <sup>5</sup>		
<b>Phenoxyethylpenicillin</b>	-	-			-	-		
<b>Oxacillin</b>	-	-			-	-		
<b>Cloxacillin</b>	-	-			-	-		
<b>Dicloxacillin</b>	-	-			-	-		
<b>Flucloxacillin</b>	-	-			-	-		
<b>Mecillinam (uncomplicated UTI only)</b> <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (except <i>K. aerogenes</i> ), <i>Raoultella</i> spp. and <i>P. mirabilis</i>	8 <sup>6</sup>	8 <sup>6</sup>		10	15 <sup>D</sup>	15 <sup>D</sup>		

## Existuje jen několik ATU

všechny budou uvedeny v Tabulkách breakpointů EUCAST 2019.

- |                             |               |
|-----------------------------|---------------|
| • <i>Enterobacterales</i>   | 4 antibiotika |
| • <i>Pseudomonas</i> spp    | 3 antibiotika |
| • <i>Staphylococcus</i> spp | 3 antibiotika |
| • <i>H. influenzae</i>      | 8 antibiotik  |
| • Other species             | 0 antibiotik  |

## Předběžné ATU u Enterobacterales, *Pseudomonas* a *Staphylococcus*

Species	Agent	MIC (mg/L, ATU)	Zone diameter (mm, ATU)
<i>Enterobacterales</i>	Amoxicillin-clavulanic acid	-	19-20
	Piperacillin-tazobactam	16	17-19
	Ceftaroline	-	22-23
	Ciprofloxacin	0.5	22-24
<i>Ps. aeruginosa</i>	Piperacillin-tazobactam	-	18-19
	Ceftazidime-avibactam	-	16-17
	Colistin	4	-
<i>St. aureus</i>	Ceftaroline	1	19-20
	Ceftobiprole	2	16-17
	Amikacin	16	15-19
<i>St. epidermidis</i>	Cefoxitin	-	25-27

**Předběžné ATU**

## Předběžné ATU u *H. influenzae*

Species	Agent	MIC (mg/L, ATU)	Zone diameter (mm, ATU)
<i>H. influenzae</i>	Ampicillin		16-19
	Amoxicillin-clavulanic acid		14-16
	Piperacillin-tazobactam	0.5	24-27
	Cefotaxime		25-27
	Ceftriaxone		31-33
	Cefuroxime (iv and oral)	2	25-27
	Cefepime, Cefpodoxime and Imipenem		See flow chart

**Preliminary ATUs**

## Jak lze ATU implementovat do laboratorní praxe?

- Laboratoře **bez podpory IT** (ruční kategorizace **C**, **I** a **R** podle výsledků MIC nebo diskového difuzního testu)
  - vytvoří se seznam druhů/antibiotik s ATU a s návrhy jak je řešit.
- Laboratoře **s podporou IT** (kde kategorizace **C**, **I** a **R** se provádí automaticky při zadávání výsledků MIC nebo diskového difuzního testu)
  - vyvine se software s algoritmy IF/THEN, např:  
IF *S. aureus* a ceftarolin a MIC 1 mg/l (nebo zóna 19-20 mm), THEN následuje AKCE\* ...”  
IF *E. coli* a piperacilintazobaktam MIC 16 mg/L (nebo zóna 18 – 19), THEN následuje AKCE\* ...”

Bez ohledu na použitou metodu je základní princip stejný, ATU však může existovat třeba jen v jednom systému.

- Disková difuze
- Stanovení MIC
- Zařízení pro semi-automatické vyšetření citlivosti

\*Akce se může lišit – viz další několik snímků pro navrhované akce!

## Disková difuze (ATU)

- Pokud je k dispozici počítačové rozhraní pro interpretaci kategorií do kterého lze zaznamenávat průměry zón (odečtené manuálně nebo automaticky):
  - vloží se ATU (druh, antibiotikum, rozmezí zón) a vytvoří se
    - "výstražný signál" (zvuk, světlo, hvězdička ve výsledném protokolu, ....)
    - automatická interpretace se zablokuje a o výsledku se rozhoduje individuálně.
- Pokud není k dispozici počítač s interpretací kategorií, vytiskne se seznam ATU nebo se použije výtisk Tabulky breakpointů EUCAST (kde jsou ATU od r. 2019 uváděny).



## Stanovení MIC

- Automatické odečítání s počítačovou interpretací plného rozsahu ředění pro stanovení MIC (nikoli zkrácené řady):
  - vloží se ATU (druh, antibiotikum, rozmezí MIC) a vytvoří se
    - "Výstražný signál" (zvuk, světlo, hvězdička ve výsledném protokolu, ....)
    - Automatická interpretace se zablokuje a o výsledku se rozhoduje individuálně.
- Manuální odečítání plného rozsahu ředění pro stanovení MIC (nikoli zkrácené řady):
  - vytiskne se seznam ATU nebo se použije výtisk Tabulky breakpointů EUCAST (kde jsou ATU od r. 2019 uváděny).

## Zařízení pro poloautomatické vyšetření citlivosti

- Zkontroluje se, které ATU lze detekovat v časté krátké řadě ředění (počet obvykle 2 - 4)
- Pokud jsou ATU mimo řadu ředění, náprava není možná
- Pokud jsou ATU uvnitř řady ředění, postupuje se jako při stanovení MIC (viz předchozí obrázek).

## Co má udělat laboratoř zjistí-li ATU

- **opakovat vyšetření** – pouze v případě podezření na technickou chybu
- **provést alternativní vyšetření** (MIC, PCR, vyšetřit mechanismus rezistence) – tehdy, je-li alternativní test rozhodující (PCR pro detekci genů *vanA* nebo *vanB* u enterokoků, b-laktamáza u *H. influenzae*)
- **označit výsledek ATU jako „nejistý“** – vynechat interpretaci kategorie (C,I,R) a přidat komentář, nebo v LIS označením hvězdičkou a komentářem
- **hlásit výsledky ATU jako “R”**- pokud existují vhodnější alternativy, jde o nejjednodušší a nejbezpečnější volbu
- využít příležitosti a **projednat výsledky** s ošetřujícím lékařem

## ATU – příslušná akce se může lišit v závislosti na okolnostech

- POKUD má klinik k dispozici omezený počet účinných antibiotik, PAK je zapotřebí dosáhnout důvěryhodnou kategorizaci.
- POKUD se jedná o hemokulturu, PAK je zapotřebí dosáhnout důvěryhodnou kategorizaci.
- POKUD lze bez prodlení vyřešit situaci alternativní metodou, PAK je zapotřebí dosáhnout důvěryhodnou kategorizaci.
- POKUD je k dispozici mnoho alternativních antibiotik, PAK se hlásí R (s komentářem nebo bez něj).
- POKUD musí být výsledek (o ATU) hlášen, PAK se zahrnutím komentáře o nejistotě.

# Konec

...of the beginning....

Otázky a připomínky lze zaslat na adresu  
[gunnar.kahlmeter@eucast.org](mailto:gunnar.kahlmeter@eucast.org)