

Oblast technické nejistoty (ATU) při vyšetřování antibiotické citlivosti (1 června, 2020)

Oblast technické nejistoty - (Area of Technical Uncertainty, ATU), je termín vytvořený EUCAST, který upozorňuje laboratoř na nespolehlivou interpretaci výsledků vyšetření citlivosti k antibiotikům. Při používání metodologie a breakpointů EUCAST se může týkat MIC i diskové difúze.

ATU definuje jedna (nebo případně více) hodnot MIC - nebo jeden průměr inhibiční zóny (nebo rozmezí průměrů zón). Nejedná se o kategorii citlivosti jako je C, I a R a nezasahuje do interpretace výsledků.

ATU **upozorňuje** pracovníky laboratoře, že naměřená hodnota je v oblasti s obtížnou interpretací. Příčinou je breakpoint v místě, pro které nelze dosáhnout reprodukovatelnou interpretaci. ATU nesouvisí s nespolehlivostí testovacích postupů, i když přirozené nevyhnutelné odchylky v testování budou mít vliv na opatření, která bude nutno provést. ATU předpokládá, že test (MIC, průměr zóny inhibice) je správně proveden a že dosažená hodnota je sama o sobě správná.

Žádný povinný postup neexistuje. Upozornění na ATU lze ignorovat, nebo na jeho základě jednat. Alternativní test může případně problém vyřešit, je však zapotřebí rozhodnout, zda výsledky hlásit s upozorněním nebo bez něj nebo zda hlásit kategorii citlivosti.

(1) Je-li rozhodnuto na nejistotu upozornit, je k dispozici několik alternativ (viz níže), jejichž vhodnost se liší podle vzorku, v němž byl původce identifikován (močové infekce vs. septikémie) a podle počtu dostupných alternativ antibiotik. Daná laboratoř může rozhodnout o tom, zda budou příslušní pracovníci výsledky v ATU neprodleně konzultovat s klinickými lékaři.

- **opakovat test** - pouze existuje-li důvod k podezření na technickou chybu.
- **provést alternativní test** (vyšetření MIC, PCR, test k určení mechanismu rezistence) - je relevantní, pokud je tento test přesvědčivý (PCR k detekci genu *mecA* nebo *mecC* u stafylokoků a genu *vanA* nebo *vanB* u enterokoků).
- **hlásit výsledky ATU jako "nejisté" s komentářem:**
 - zahrnout do výsledku interpretaci, ale do zprávy přidat upozornění,
 - ponechat interpretaci prázdnou a přidat k ní vysvětlení výsledku.
- **hlásit výsledky v ATU jako "R"**. Pokud je ve výsledku vyšetření citlivosti několik dobrých alternativ, může to být nejjednodušší a nejbezpečnější volba.
- využít příležitost ke **konzultaci výsledku s klinickými kolegy**.

(2) Je-li rozhodnuto upozornění ignorovat, pak interpretace je v souladu se získaným výsledkem (MIC nebo zóna). ATU nikdy nezasahuje do interpretace.

Upozornění na ATU je v Tabulkách breakpointů EUCAST. Může se v čase měnit podle aktualizace breakpointů.

Položka v tabulce	Navržené opatření
1.	<p>Potíže s amoxicilinem-kyselinou klavulanovou u <i>Enterobacterales</i> souvisí se systémovým breakpointem (nikoliv s breakpointem pro močové infekce). To ilustruje obrázek 1a a b. Upozornění se týká pouze systémových breakpointů u diskové difuze.</p> <p>Alternativní opatření: Hlásí se prázdný výsledek s komentářem ("Nespolehlivý výsledek testu citlivosti"), sníží se kategorie citlivosti (C na R), provede se alternativní test. Interpretaci lze podpořit výsledkem druhého testu, který potvrdí výsledek prvního testu (disková difuze-vyšetření MIC).</p>
2.	<p>U <i>Enterobacterales</i> je nejistý výsledek piperacilinu-tazobaktamu v kategorii I. V diskovém difuzním testu se značně překrývají hodnoty 8, 16 a 32 a dokonce 64 mg/l (obrázek 2).</p> <p>Alternativní opatření: Hlásí se prázdný výsledek s komentářem ("Nespolehlivý výsledek testu citlivosti"), sníží se kategorie citlivosti (C na R), provede se alternativní test. Interpretaci lze podpořit výsledkem druhého testu, který potvrdí výsledek prvního testu (disková difuze-vyšetření MIC).</p>
3.	<p>U <i>Enterobacterales</i> a ceftarolinu (obrázek 3) je překrývání značné, i když vztahy mezi výsledky MIC a diskové difuze jsou naprosto logické. ATU má zabránit zejména falešné citlivosti. U ATU se může vyskytnout i falešná rezistence.</p> <p>Alternativní opatření: Hlásí se prázdný výsledek s komentářem ("Nespolehlivý výsledek testu citlivosti"), sníží se kategorie citlivosti (C na R), provede se alternativní test.</p>
4.	<p>U <i>Enterobacterales</i> a ciprofloxacinu (obrázek 4) má ATU zabránit zejména falešné citlivosti.</p> <p>Alternativní opatření: Hlásí se prázdný výsledek s komentářem ("Nespolehlivý výsledek testu citlivosti"), sníží se kategorie citlivosti (C na R), provede se alternativní test. Interpretaci lze podpořit výsledkem druhého testu, který potvrdí výsledek prvního testu (disková difuze-vyšetření MIC).</p>
5.	<p>U <i>Pseudomonas</i> a piperacilinu-tazobaktamu má ATU při vyšetřování diskovou difuzí zabránit falešné citlivosti a tomu, aby izoláty s MIC >16 mg/l byly hlášeny jako citlivé.</p> <p>Alternativní opatření: Hlásí se prázdný výsledek s komentářem ("Nespolehlivý výsledek testu citlivosti"), sníží se kategorie citlivosti (C na R), provede se alternativní test. Interpretaci lze podpořit výsledkem druhého testu, který potvrdí výsledek prvního testu (disková difuze-vyšetření MIC).</p>
6.	<p>U <i>Pseudomonas</i> a ceftazidimu-avibaktamu má ATU při vyšetřování diskovou difuzí zabránit falešné citlivosti a tomu, aby izoláty s MIC > 8 mg/l byly hlášeny jako citlivé</p> <p>Alternativní opatření: Hlásí se prázdný výsledek s komentářem ("Nespolehlivý výsledek testu citlivosti"), sníží se kategorie citlivosti (C na R), provede se alternativní test. Interpretaci lze podpořit výsledkem druhého testu, který potvrdí výsledek prvního testu (disková difuze-vyšetření MIC).</p>
7.	<p>U <i>Pseudomonas</i> a kolistinu rozděluje klinický breakpoint kolistinu (C ≤ 2 mg/l) distribuci divoké populace (ECOFF 4 mg/l). Hodnota vyšší než 4 mg/l svědčí o přítomnosti mechanismu rezistence na kolistin.</p>
8.	<p>Při screeningu rezistence k meticilinu u <i>S. epidermidis</i> na půdách Mueller Hinton některých výrobců může být průměr zóny v ATU. V tom případě se výsledek potvrzuje vyšetřením PCR, nebo se hlásí jako rezistentní.</p>

9-10	U ceftarolinu, ceftobiprolu a <i>S. aureus</i> (obrázek 5) rozdělují breakpointy MIC i průměru zón populaci MRSA. Žádné z těchto antibiotik nebylo obecně schváleno pro MRSA, pouze pro <i>S. aureus</i> s MIC pod definovaným breakpointem. Tudíž oddělení populací MRSA bylo nezbytné. Při variabilitě testů MIC a průměru zón je velmi obtížné zaručit spolehlivý výsledek testu. Pokud výsledek jednoho testu lze potvrdit výsledkem druhého testu (disková difuze a vyšetření MIC), posílí to výslednou interpretaci.
11.	U <i>S. aureus</i> a amikacinu je obtížné rozlišovat mezi MIC amikacinu 8 a 16 mg/l, bez ohledu na to, který test byl použit. Divoký typ <i>S. aureus</i> pro kanamycin nikdy není rezistentní k amikacinu.
12 - 16	<p>Testování citlivosti <i>Haemophilus influenzae</i> s mutacemi v PBP3 je obtížné. Všechny mutace nevykazují klinicky významnou rezistenci a také ztráta aktivity se u různých beta-laktamů liší. Dosažení reprodukovatelné kategorizace je obtížné u MIC i diskové difuze a korelace mezi MIC a vytvořeným průměrem zóny je problematická. Disk s 1J benzyloxy-penicilinu (viz PCG1J ve vývojovém diagramu v Tabulkách breakpointů) detekuje veškeré rezistence k beta-laktámům.</p> <ul style="list-style-type: none"> Negativní screening umožňuje laboratoři hlásit citlivost k dalším relevantním beta-laktamovým antibiotikům. Další testování nepřináší užitek. Pozitivní test indikuje přítomnost mutace v produkci PBP3 nebo tvorbu beta-laktamázy, mezi těmito dvěma příčinami však nerozlišuje. Použije se vývojový diagram v Tabulkách breakpointů. <i>H. influenzae</i> s mutacemi PBP3 a hodnotami průměru zóny v ATU se buď vždy hlásí jako "rezistentní", nebo se odešle prázdný výsledek s komentářem, nebo se vyšetří MIC ke kategorizaci izolátu na C, I nebo R k danému antibiotiku.

Současné ATU

Enterobacterales

Amoxicilin-klavulanová kys. (celkové inf.)
Piperacilin-tazobaktam
Ceftarolin
Ciprofloxacin

Staphylococcus spp.

Cefoxitin (*S. epidermidis*)
Ceftarolin (*S. aureus*, pneumonie a ne-pneumonie)
Ceftobiprol (*S. aureus*)
Amikacin (*S. aureus*)

Pseudomonas spp.

Piperacilin
Piperacilin-tazobaktam
Ceftazidim-avibaktam (*P. aeruginosa*)
Kolistin (pouze MIC)

Haemophilus influenzae

Piperacilin-tazobaktam (mutace PBP3)
Cefepim (mutace PBP3)
Cefotaxim (mutace PBP3)
Cefpodoxim (mutace PBP3)
Ceftriaxon (mutace PBP3)
Cefuroxim (iv a po; mutace PBP3)
Imipenem (mutace PBP3)

[Viz grafy, které ilustrují ATU a jejich použití.](#)