EUCAST EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Informace pro klinické kolegy:
Recentní změny v hlášení výsledků klinické mikrobiologie o citlivosti - nová interpretace kategorií citlivosti C, I a R.

V letech 2019 a 2020 Evropský výbor pro testování antimikrobní citlivosti (EUCAST) po několika letech diskusí a konzultací změnil definice kategorií citlivosti C, I a R, ale po konzultacích se rozhodl zachovat původní zkratky. Každá kategorie citlivosti je definována „breakpointy" specifickými pro každý druh a přípravek. Breakpointy jsou minimální inhibiční koncentrace (MIC) a představují množství přípravku potřebného k inhibici růstu bakterií a hub.

Definice C a R jsou bezproblémové – citlivý (C) v zásadě podporuje terapii daným přípravkem, zatímco rezistentní (R) je důrazným doporučením vyhnout se danému přípravku. Ani jedno nevyžaduje mnoho přemýšlení, kromě vhodnosti činidla pro danou infekci. Je implicitní, že „C" znamená „citlivý při standardním dávkování", zatímco „R" od terapie odrazuje bez ohledu na dávku a způsob podávání.

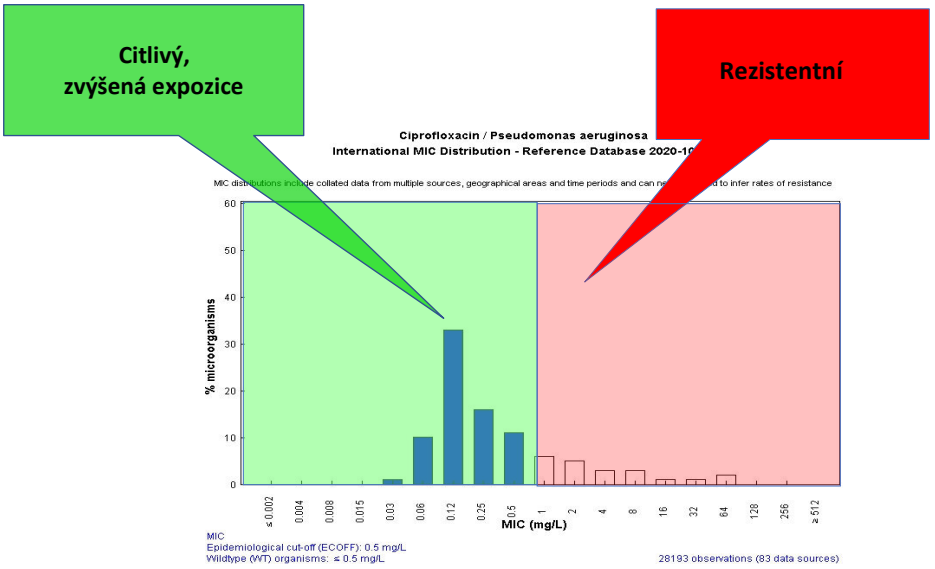
Problematická byla předchozí definice I (intermediární). Nepodařilo se ji zavést do klinické praxe a většinou byla považována za „jen další R". Ve skutečnosti kliničtí lékaři, mikrobiologové, epidemiologové a regulační agentury směšovali kategorie I a R dohromady jako „necitlivé", takže předchozí definice v reálné praxi nabízely dvě kategorie rezistentní (I a R), a pouze jednu citlivou kategorii (C).

Nové definice C, I a R zdůrazňují úzký vztah mezi citlivostí mikroba a jeho expozici přípravku v místě infekce. Po změně existují dvě úrovně citlivosti a jedna úroveň rezistence, ve srovnání s minulostí, kdy existovaly dvě úrovně rezistence a jedna úroveň citlivosti. Termín „necitlivý" nyní zahrnuje pouze rezistentní mikroby.

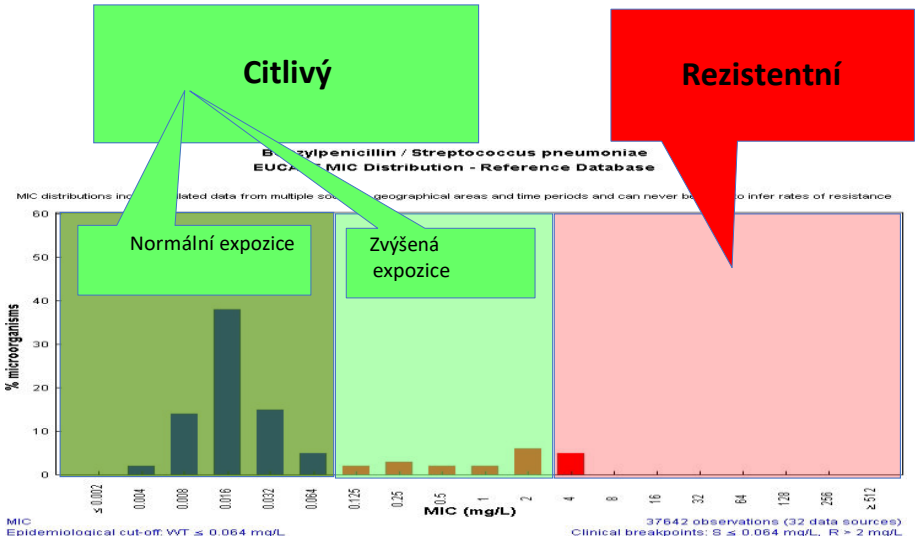
- **C – Citlivý, standardní dávkovací režim:** Mikroorganizmus je definován jako citlivý při standardním dávkovacím režimu, je-li úroveň aktivity antimikrobního přípravku podávaného ve standardním dávkování spojená s vysokou pravděpodobností léčebného úspěchu.
- **I – Citlivý, zvýšená expozice**: Mikroorganizmus je definován jako citlivý při zvýšené expozici, je-li úroveň aktivity antimikrobního přípravku spojená s vysokou pravděpodobností léčebného úspěchu pouze při zvýšené expozici přípravku úpravou dávkovacího režimu nebo při koncentrování tohoto přípravku v místě infekce.
- **R – Rezistentní:** Mikroorganizmus je definován jako rezistentní, je-li úroveň aktivity antimikrobního přípravku spojená s vysokou pravděpodobností selhání léčby i při zvýšené expozici.

Dávka je množství přípravku podaného pacientovi, zatímco **expozice** zahrnuje dávku, způsob podání a obecnou farmakokinetiku a farmakokinetiku v místě infekce. Dávky, proti kterým byly breakpointy přezkoumány a revidovány, aby odpovídaly novým definicím, jsou uvedeny ve zvláštním dokumentu (EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics, český překlad http://www.szu.cz/nove-definice-c-i-a-r, který je rovněž součástí Tabulek breakpointů.

Typickou charakteristikou nových definic je, že některé mikroby, které jsou přirozeně méně citlivé na přípravek, nikdy nedosáhnou kategorie „citlivý, normální dávky". Místo toho EUCAST prostřednictvím kategorie „citlivý, zvýšená expozice" připomíná, že k dosažení úspěšného klinického výsledku u daného druhu je potřeba větší množství přípravku v místě infekce. Příkladem je ciprofloxacin u *Pseudomonas aeruginosa*, kde izoláty bez jakýchkoliv mechanismů rezistence vůči ciprofloxacinu jsou kategorizovány jako „citlivé, zvýšená expozice". Další příklady jsou uvedeny v tabulce 1.



Pro většinu kombinací přípravek/druh mikroba se používají všechny tři kategorie – níže je příklad pro *Streptococcus pneumoniae* a benzylpenicilin. Mikroby s diskrétním mechanismem rezistence mohou být stále úspěšně inaktivovány za předpokladu, že jsou vystaveny dostatečnému množství přípravku. V uvedeném příkladu jsou kmeny s hodnotami MIC 0,125 – 2 mg/l hlášeny jako „citlivý, zvýšená expozice“ k připomenutí, že je třeba zvýšit expozici jedním z několika způsobů, jak toho dosáhnout.



Proč jsou tedy breakpointy pro *Pseudomonas aeruginosa* rozdílné pro ceftazidim (C≤0,001, R>8 mg/l) a ceftazidim-avibaktam (C≤8, R>8 mg/l)? Oba mají stejnou účinnou složku (ceftazidim), způsoby podávání jsou identické a inhibitor nemá žádnou vlastní aktivitu? Pro ceftazidim jsou akceptovány dvě úrovně dávkování, zatímco pro ceftazidim-avibaktam je akceptována pouze jedna vysoká dávka. Logickým výsledkem toho je, že u *P. aeruginosa* se ceftazidim může hlásit jako I nebo R, zatímco ceftazidim-avibaktam jako C nebo R.

Závěrem lze říci, že pro nové definice a revidované breakpointy je zapotřebí akceptovat, že namísto dvou úrovní rezistence jsou nyní dvě úrovně citlivosti. Kategorie C a I shodně signalizují, že úspěšná terapie je možná, ale u kategorie I je třeba zvážit, jak nejlépe dosáhnout „zvýšené expozice“.

Za EUCAST

Gunnar Kahlmeter (9 června,2021)
(gunnar.kahlmeter@eucast.org)

Tabulka 1. Seznam nejběžnějších přípravků a breakpointů, kde kategorie I „citlivý, zvýšená expozice“ je rutinní kategorií citlivosti. Breakpoint C≤0,001 zajišťuje, že izoláty nejsou nikdy kategorizovány jako „citlivý, standardní dávka“, protože MIC relevantních přípravků je vždy vyšší než breakpoint.

Druh	Antibiotikum	MIC mg/l	
		C≤	R>
Pseudomonas aeruginosa	piperacilin a piperacilin-tazobaktam	0,001	16
	tikarcilin a tikarcilin-klavulanová kys.	0,001	16
	cefepim	0,001	8
	ceftazidim	0,001	8
	aztreonam	0,001	16
	imipenem	0,001	4
	ciprofloxacin	0,001	0,5
	levofloxacin	0,001	1
E. coli	temocilin	0,001	16
	cefazolin	0,001	4
	cefuroxim	0,001	8
S. maltophilia	trimethoprim-sulfametoxazol	0,001	2
Acinetobacter	doripenem	0,001	2
	ciprofloxacin	0,001	1
Staphylococci	ciprofloxacin	0,001	1
	levofloxacin	0,001	1
Streptococcus A,B,C & G	levofloxacin	0,001	2
S. pneumoniae	cefaclor	0,001	0,5
	levofloxacin	0,001	2
Haemophilus	perorální amoxicilin a amoxicilin-klavulanová kys.	0,001	2