

## Pokyny EUCAST

# Když v Tabulkách breakpointů EUCAST nejsou stanoveny breakpointy?

2024-02-29

V tabulkách breakpointů chybí u některých druhů/skupin druhů a antimikrobiálních přípravků číselné breakpointy, které by umožnily kategorickou interpretaci C, I nebo R, nebo pomlčka umožňující hlášení „rezistentní“ bez testování. Nejpravděpodobnější sled událostí v laboratoři je následující (viz také vývojový diagram):

1. V klinickém vzorku je nalezen mikroorganismus, který je identifikován na druhovou úroveň. O klinické relevanci se rozhoduje na základě patogenity druhu, lokality, jeho relativního výskytu a toho, zda se vyskytl v jednom nebo ve více vzorcích. Ne všechny vykultivované mikroorganismy jsou relevantní. Je lákavé si myslet, že druh, který se podařilo identifikovat teprve nedávno, je důležitý nebo relevantní. Nemusí tomu tak být, a pokud se jedná o smíšené kultury, měla by být významnost vždy zpochybněna.
2. Jakmile je stanovena klinická relevance a je rozhodnuto o provedení testování antimikrobiální citlivosti (AST), vyhledají se příslušné přípravky a podmínky testování v Tabulce EUCAST breakpointů.
3. Pokud chybí pokyny (breakpointy v podobě číselných hodnot nebo pomlčky), rozhodnutí o tom, které přípravky testovat a kterou metodu a médium použít, vychází z druhu, růstových charakteristik a z přehledu literatury.
4. Pokud je to možné, nahlédněte na webové stránky EUCAST MIC distribuce, abyste zjistili distribuci divokého typu a ECOFF nebo TECOFF daného druhu a zjistili, zda existují nějaké fenotypově zjištělé mechanismy získané rezistence (viz dodatek).
  - Pokud se nejedná o divoký typ, uveďte do zprávy poznámku, která odrazuje od terapie.
  - Pokud se jedná o divoký typ, nepovažujte izolát ihned za citlivý k danému přípravku, místo toho postupujte podle níže uvedených pokynů.
  - Pokud není možné určit, zda izolát patří k divokému typu či nikoli, postupujte podle níže uvedených pokynů.

### **Pokud v tabulce nejsou číselné breakpointy:**

- Místo číselných hodnot je „pomlčka“: mikrob může být hlášen jako rezistentní bez dalšího testování.
- Místo číselných hodnot je uvedeno „IE“: k dalšímu posouzení situace použijte tento pokyn.

### **Pokud přípravek není v tabulce:**

- Breakpointy pro **nové přípravky** budou stanoveny v průběhu žádosti o schválení registrace u EMA a budou uvolněny, pokud bude přípravek schválen. V případě pochybností se obraťte na EUCAST, který vám poradí ohledně nových přípravků.

- Breakpointy pro některé **starší přípravky** mohou být stanoveny, pokud je prokázána přesvědčivá potřeba (jako tomu byla v případě kolistinu, nitroxolinu a temocilinu). U jiných starších přípravků, které byly nahrazeny modernějšími přípravky s jasnými výhodami (lepší aktivita, lepší farmakokinetika nebo snížená toxicita), se může stát, že breakpointy již nikdy nebudou stanoveny. To je pravděpodobně příklad aminoglykosidu kanamycinu, chinolonu sparfloxacinu, makrolidu josamycinu a několika cefalosporinů.

#### **Pokud druh není v tabulce:**

- Chybí breakpointy pro vzácné druhy/skupiny druhů, které nemusí být nikdy stanoveny. To bude záviset na vnímané klinické potřebě a na četnosti identifikace a významu v klinických vzorcích.

**Literatura.** Literatura pomůže určit a) kde může mít daný druh klinický význam a b) které antimikrobiální přípravky zahrnout do testování a u kterých lze očekávat úspěšný výsledek, a c) růstové charakteristiky.

**MIC je základem pro jakékoli hodnocení.** Při absenci breakpointu lze hodnocení provést pouze tehdy, pokud lze získat přesnou a reprodukovatelnou hodnotu MIC. Stanovte MIC pomocí referenčních metod nebo validovaných náhradních metod.

- Referenční metodou pro aerobní bakterie je bujónová mikrodiluce s použitím MH nebo MH-F bujónu v závislosti na druhu.
- Referenční metodou pro anaerobní bakterie je agarová diluce s použitím FAA-HB média.
- Gradientové testy se provádějí v souladu s doporučením výrobce. Na test se lze spolehnout pouze tehdy, je-li validován pro daný druh a přípravek buď výrobcem, nebo uživatelem, a při současné kontrole kvality. Gradientovému testu vyvinutému a validovanému pro jeden druh nelze automaticky důvěřovat u jiného druhu.
- Diskovou difuzi nelze použít, protože hodnota inhibiční zóny bude záviset na předem stanovené korelaci mezi inhibiční zónou a hodnotami MIC.

Zdržte se kategorizace (zejména „C“ a „I“), pokud neexistují žádné konkrétní breakpointy. Hlášení by místo toho mělo mít formu pokynů, jak je uvedeno na příkladu níže. Číselné hodnoty v tabulkách předpovídají špatný výsledek a jsou založeny na konzervativním posouzení existujících breakpointů pro druhy uvedené v běžné tabulce breakpointů, nejběžnějších MIC distribucí pro ně a jejich vztahu ke klinickým breakpointům a cut-off hodnotám PK/PD zveřejněným v odůvodňujících dokumentech pro různé antimikrobiální přípravky.

#### **Hlášení citlivosti v případě, že neexistují žádné breakpointy.**

Obecně se vyhněte kategorizaci hlášení (C, I a R), pokud neexistují žádné breakpointy. Použijte alternativní strategie hlášení v závislosti na výsledku testování a analýzy. Níže jsou uvedeny pravděpodobné alternativní výsledky vašeho úsilí a navrhované komentáře pro použití v hlášení:

1. **MIC nebylo možné stanovit:**

Do hlášení se doplní tato poznámka „MIC nebylo možné stanovit a charakterizovat citlivost mikroorganismu není možné.“

2. **Bylo možné stanovit MIC:**

- a. **Analýza navrhuje nedoporučit používání přípravku.** Přidejte následující komentář (ve zjevných případech zvažte hlášení „R“):  
„Formální kategorizace citlivosti organismu není možná. MIC naznačuje, že by se přípravek neměl používat k léčbě.“ V případě potřeby se doplní hodnota MIC.
- b. **Analýza doporučuje opatrně podpořit použití přípravku.** Přidejte následující komentář ke zprávě:  
„Formální kategorizace citlivosti organismu není možná. Opatrná interpretace naznačuje, že přípravek lze zvážit pro léčbu.“ V případě potřeby se doplní hodnota MIC.

**Tabulka 1. Antimikrobiální přípravky relevantní pro léčbu aerobních bakterií s pokyny pro bakterie, u nichž chybí breakpointy ve standardních tabulkách EUCAST.**

Stanovte MIC a porovnejte ji s číselnými hodnotami, abyste posoudili mikrobiologickou aktivitu přípravku proti danému druhu. Klinické použití přípravků, u nichž jsou hodnoty MIC vyšší než níže uvedené, by se nemělo doporučovat, zatímco přípravky, u nichž jsou hodnoty MIC stejné nebo nižší, lze pro léčbu zvážit. Vyhněte se hlášení izolátů C, I nebo R – místo toho přidejte komentář, který od terapie odrazuje nebo ji zvažuje. Navrhované hodnoty jsou založeny na (i) kompromisu mezi současnými breakpointy citlivosti EUCAST (C nebo I) pro druhy, které jsou již v tabulkách uvedeny, (ii) distribucích divokého typu pro mikroorganismy, pokud jsou k dispozici, a (iii) cut-off hodnotách PK/PD.

Přípravky a poznámky pro aerobní bakterie	Hodnoty MIC, při jejichž překročení by se léčba přípravkem neměla provádět		Poznámky
	Grampozitivní organismy	Gramnegativní organismy	
Benzylopenicilin	0,25	0,5	Pokud je zjištěna beta-laktamáza, hlásit rezistenci bez dalšího testování.
Ampicilin, Amoxicilin, Ampicilin-sulbaktam, Amoxicilin-klavulanová kyselina (pouze iv)	0,5	8	Breakpoint 8 mg/l se vztahuje na intravenózní podání vysoké dávky. Pokud je zjištěna beta-laktamáza, platí tato hodnota pouze pro amoxicilin-klavulanovou kys. a ampicilin-sulbaktam.
Piperacilin-tazobaktam	1	8	Druhově specifické breakpointy pro grampozitivní organismy jsou 0,25-1 mg/l a pro gramnegativní organismy 8-16 mg/l.
Cefotaxim	0,5	0,5	Cefotaxim a ceftriaxon – rezistence na jeden z nich vylučuje použití obou.
Ceftriaxon	0,5	0,5	Cefotaxim a ceftriaxon – rezistence na jeden z nich vylučuje použití obou.
Ceftazidim	-	4	Jedná se o R breakpoint <i>Enterobacterales</i> .
Imipenem	2	2	Druhově specifické breakpointy jsou často 2 mg/l.
Meropenem	2	2	Druhově specifické breakpointy jsou 0,25-2 mg/l.
Ciprofloxacín	0,25	0,25	Druhově specifické breakpointy jsou 0,25-1 mg/l.
Levofloxacín	0,5	0,5	Druhově specifické breakpointy jsou 0,25-1 mg/l.
Moxifloxacín	0,25	0,25	Druhově specifické breakpointy jsou 0,125-0,5 mg/l.
Klindamycin	0,5	NA	Druhově specifické breakpointy jsou 0,25-0,5 mg/l.
Tetracyklin (testovat tetracyklin, hlásit doxycyklin, minocyklin)	2	2 Pro gramnegativní organismy jiné než <i>Enterobacterales</i>	Tetracyklin (jako zástupce tetracyklinu, doxycyklinu a minocyklinu) má druhově specifické breakpointy 0,5-2 mg/l.
Trimethoprim-sulfametoxazol	1	1	Druhově specifické breakpointy jsou 0,5-2 mg/l.
Tigecyklin	0,5	NA	Druhově specifické breakpointy jsou 0,125-0,5 mg/l.
Rifampicin	0,125	NA	Druhově specifické breakpointy jsou 0,06-0,125 mg/l.
Linezolid	2	NA	Druhově specifické breakpointy jsou 2-4 mg/l.
Vankomycin	2	NA	Druhově specifické breakpointy jsou 2 mg/l.
Dalbavancin	0,125	NA	Druhově specifické breakpointy jsou 0,125 mg/l.
Daptomycin	1	NA	Druhově specifické breakpointy jsou 1 mg/l.

**Tabulka 2. Antimikrobiální přípravky relevantní pro léčbu anaerobních bakterií s pokyny pro bakterie, u nichž chybí breakpointy ve standardních tabulkách EUCAST.**

Stanovte MIC a porovnejte ji s číselnými hodnotami, abyste posoudili mikrobiologickou aktivitu přípravku proti danému druhu. Klinické použití přípravků, u nichž jsou hodnoty MIC vyšší než níže uvedené, by se nemělo doporučovat, zatímco přípravky, u nichž jsou hodnoty MIC stejné nebo nižší, lze pro léčbu zvážit. Vyhněte se hlášení izolátů C, I nebo R – místo toho přidejte komentář, který od terapie odrazuje nebo ji zvažuje. Navrhované hodnoty jsou založeny na (i) kompromisu mezi současnými breakpointy citlivosti EUCAST (C nebo I) pro anaerobní druhy, které jsou již v tabulkách uvedeny, (ii) distribucích divokého typu pro mikroorganismy, pokud jsou k dispozici, a (iii) cut-off hodnotách PK/PD.

Přípravky a poznámky pro anaerobní bakterie	Hodnoty MIC, při jejichž překročení by se léčba přípravkem neměla provádět	
Benzylpenicilin	0,5	Breakpointy pro anaerobní bakterie v tabulce breakpointů jsou 0,06-0,5 mg/l. Pokud je zjištěna beta-laktamáza, nahlásit rezistenci bez dalšího testování.
Amoxicilin	0,5	Breakpointy pro anaerobní bakterie v tabulce breakpointů jsou 0,25-0,5 mg/l. Pokud je zjištěna beta-laktamáza, nahlásit rezistenci bez dalšího testování.
Amoxicilin-klavulanová kyselina	0,5	Breakpointy pro anaerobní bakterie v tabulce breakpointů jsou 0,25-0,5 mg/l.
Ampicilin-sulbaktam	0,5	Breakpointy pro anaerobní bakterie v tabulce breakpointů jsou 0,25-0,5 mg/l.
Piperacilin-tazobaktam	2	Breakpointy pro anaerobní bakterie v tabulce breakpointů jsou 0,5-2 mg/l.
Meropenem	1	Breakpointy pro anaerobní bakterie v tabulce breakpointů jsou 0,03-1 mg/l.
Imipenem	1	Breakpointy pro anaerobní bakterie v tabulce breakpointů jsou 0,03 – 1 mg/L
Ertapenem	0,25	Breakpointy pro anaerobní bakterie v tabulce breakpointů jsou 0,06-0,5 mg/l.
Klindamycin	0,5	Breakpointy pro anaerobní bakterie v tabulce breakpointů jsou 0,25 mg/l.
Metronidazol	4	Breakpointy pro anaerobní bakterie v tabulce breakpointů jsou 0,5-4 mg/l.
Vankomycin (grampozitivní)	2	Má význam pouze pro několik grampozitivních anaerobní bakterií. Pro cílové druhy je běžný breakpoint 2 mg/l.
Rifampicin (grampozitivní)	0,125	Breakpointy pro druhy, které jsou již uvedeny v tabulkách breakpointů EUCAST, jsou 0,06-0,125 mg/l.
Linezolid (grampozitivní)	čeká se	Linezolid byl používán při léčbě smíšených infekcí, kde byly za původce považovány anaerobní bakterie, ale zřídka k cílené léčbě anaerobních infekcí.
Moxifloxacin (smíšené infekce)	čeká se	Moxifloxacin byl používán při léčbě smíšených infekcí, kde byly za původce považovány anaerobní bakterie, ale zřídka k cílené léčbě anaerobních infekcí.

### Vývojový digram:

**Izolát byl identifikován a je možné vyhledat příslušnou literaturu a určit:**

- Klinický význam a důležitost druhu.
- Které přípravky je vhodné testovat podle dostupných klinických údajů (obvykle kazuistiky).
- Růstové charakteristiky pro výběr nevhodnějšího média pro testování (MH, MHF nebo FAA).



**Stanovte MIC nevhodnější metodou:**

- Pokud MIC nelze určit, přidejte informace, které vysvětlují, proč nelze vydat doporučení.
- Pokud MIC lze určit, postupujte podle následujícího postupu.



**Porovnejte MIC se známými distribucemi MIC na <http://mic.eucast.org> nebo v literatuře:**

- Pokud je **MIC vyšší než ECOFF** (a tedy vyšší než distribuce MIC divokého typu), mělo by se klinické použití přípravku nedoporučit (izolát v sobě skrývá mechanismy rezistence). Přidejte komentář podle návrhu nebo nahláste „rezistentní“.
- Pokud je **MIC nižší nebo na úrovni ECOFF\*** nebo **distribuce MIC nejsou k dispozici**, postupujte podle níže uvedeného postupu.

\*Izoláty patřící k divokému typu nelze automaticky považovat za vhodné k léčbě.



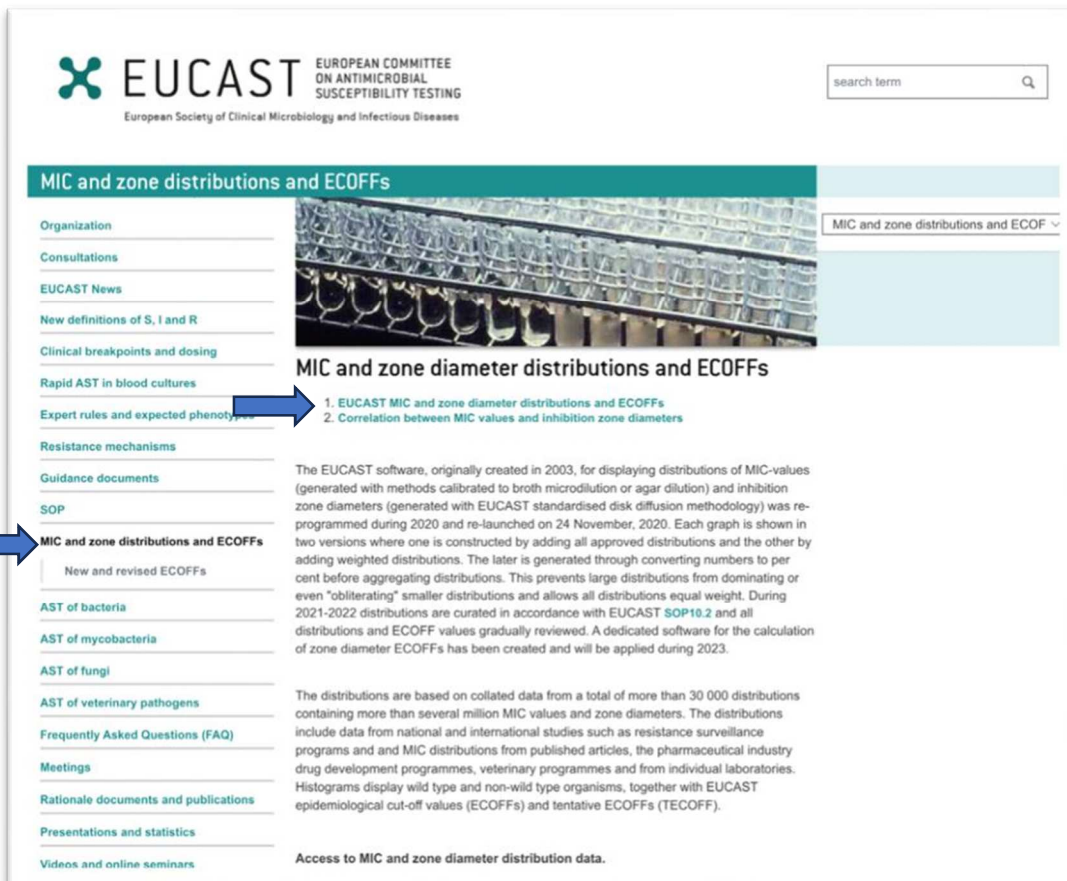
**Porovnejte MIC s hodnotami v příslušné tabulce v tomto dokumentu**

- Pokud je MIC nižší nebo rovna hodnotě v tabulce, lze uvažovat o klinickém použití. Neoznamujte však citlivost, místo toho přidejte komentář podle návrhu výše.
- Pokud je MIC vyšší než hodnota v tabulce, přidejte komentář, který odrazuje od léčby daným přípravkem.

Pokud přípravek k použití není v tabulkách a poslední část vývojového diagramu nelze použít, lze přesto rozhodnout, pokud lze určit spolehlivou MIC. Vyhledejte v literatuře údaje, které naznačují pozitivní klinický výsledek související s MIC tohoto nebo blízce příbuzného druhu. Vydejte opatrné doporučení pro použití přípravku ve formě komentáře, jak je navrženo výše, spíše než kategorií citlivosti.

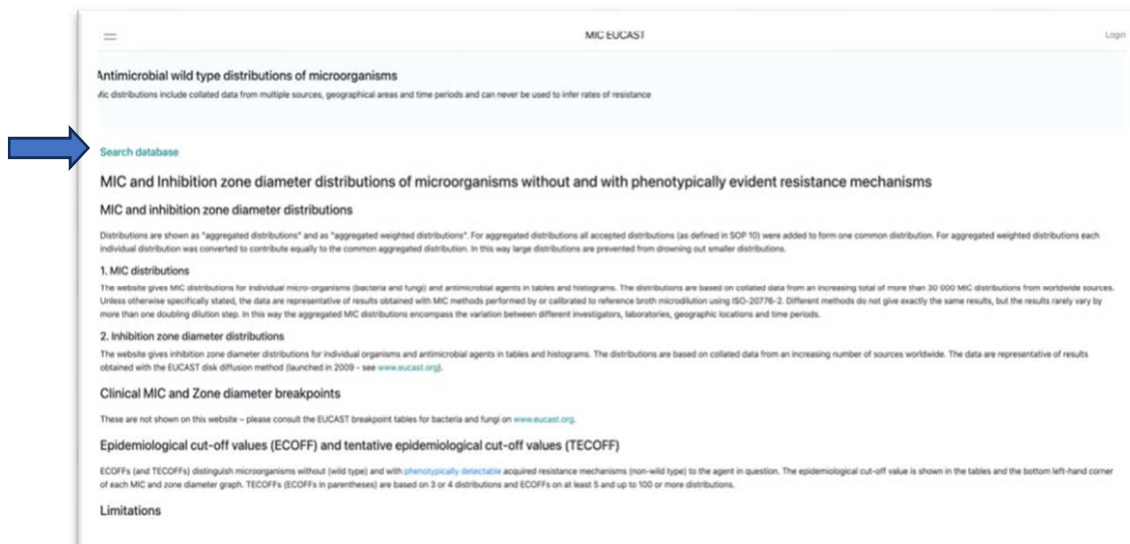
## Dodatek „Jak určit distribuci divokého typu“.

1. Vstupte na webové stránky EUCAST ([www.eucast.org](http://www.eucast.org)).
2. Klidněte na „Distribuce MIC a průměr inhibičních zón a ECOFF - MIC and zone diameter distributions and ECOFFs.“



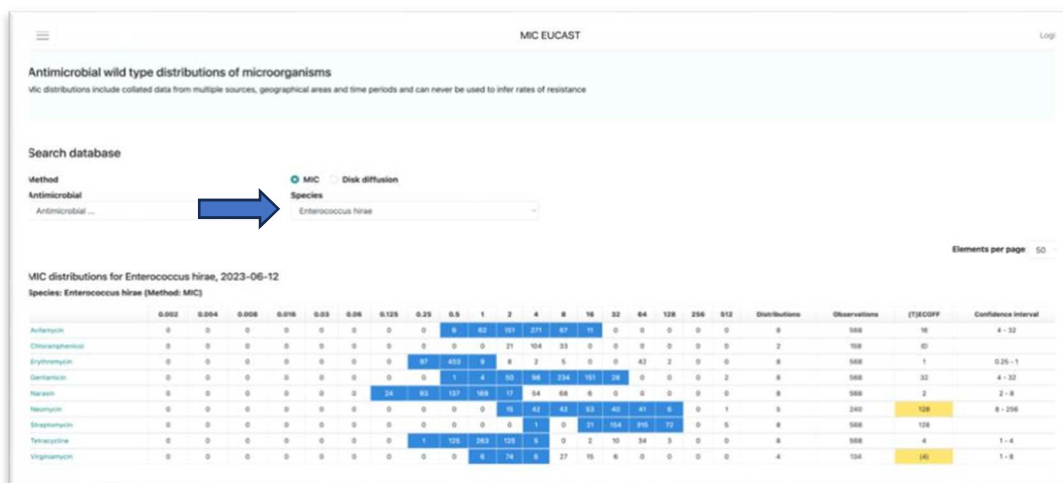
The screenshot shows the EUCAST website interface. The main heading is "MIC and zone diameter distributions and ECOFFs". Below this, there is a list of links in the left sidebar, including "Organization", "Consultations", "EUCAST News", "New definitions of S, I and R", "Clinical breakpoints and dosing", "Rapid AST in blood cultures", "Expert rules and expected phenotypes", "Resistance mechanisms", "Guidance documents", "SOP", "MIC and zone distributions and ECOFFs", "New and revised ECOFFs", "AST of bacteria", "AST of mycobacteria", "AST of fungi", "AST of veterinary pathogens", "Frequently Asked Questions (FAQ)", "Meetings", "Rationale documents and publications", "Presentations and statistics", and "Videos and online seminars". A blue arrow points to the "MIC and zone distributions and ECOFFs" link in the sidebar. The main content area features a large image of a petri dish with a grid of wells, and a blue arrow points to the "MIC and zone diameter distributions and ECOFFs" link in the main content area. The text below the image describes the EUCAST software and the data used for the distributions.

Klikněte na „Hledat v databázi – Search database.“

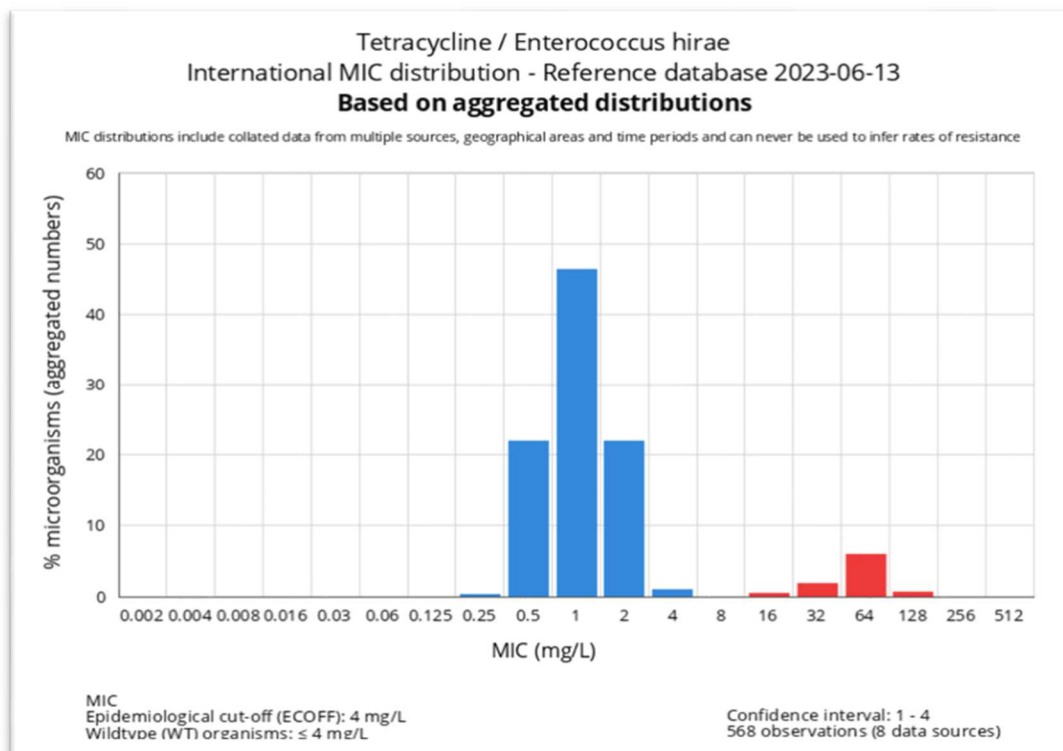


The screenshot shows the "Search database" page on the EUCAST website. The page title is "Antimicrobial wild type distributions of microorganisms". Below the title, there is a "Search database" link. A blue arrow points to this link. The page content includes sections for "MIC and Inhibition zone diameter distributions of microorganisms without and with phenotypically evident resistance mechanisms", "MIC and inhibition zone diameter distributions", "1. MIC distributions", "2. Inhibition zone diameter distributions", "Clinical MIC and Zone diameter breakpoints", "Epidemiological cut-off values (ECOFF) and tentative epidemiological cut-off values (TECOFF)", and "Limitations".

... a vyhledejte druh v rozbalovacím seznamu. Pokud se druh (nebo blíže příbuzný organismus) v seznamu nenachází, není distribuce MIC k dispozici. Pokud jsou distribuce MIC k dispozici, otevře se tabulka se seznamem přípravků, pro které lze distribuce MIC zobrazit.



Kliknutím na název přípravku (v příkladu „tetracyklin“) zobrazíte rozdělení MIC.



- Pokud lze prokázat, že se jedná o organismus jiného než divokého typu (hodnota MIC je vyšší než ECOFF), uveďte do hlášení poznámku, která odrazuje od terapie.
- Pokud lze prokázat, že se jedná o organismus divokého typu (hodnota MIC je nižší než ECOFF), nepovažujte izolát hned za citlivý k přípravku, a postupujte podle výše uvedených pokynů.



- Pokud není možné určit, zda izolát patří k divokému typu či nikoli, postupujte podle výše uvedených pokynů.