|  |  |
| --- | --- |
|  | ЄВРОПЕЙСЬКИЙ КОМІТЕТ  ІЗ ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ  ДО АНТИБІОТИКІВ |
| Європейське товариство з клінічної мікробіології та інфекційних хвороб | |

Інструкції EUCAST щодо того,

**Коли в таблицях граничних значень немає граничних значень?**

**2024-02-29, цефідерокол додано у вересні 2024 року.**

У таблицях граничних значень є деякі групи видів/видів і антимікробні препарати без числових граничних значень, щоб дозволити інтерпретацію за категоріями Ч, П або С або тире, щоб дозволити повідомляти про «стійкі» без тестування.

Найбільш імовірна послідовність подій у лабораторії така (див. також блок-схему):

1. Мікроорганізм знайдено в клінічному зразку та ідентифіковано на видовому рівні. Рішення щодо клінічної значущості приймається на основі патогенності виду, місця виділення, його відносної чисельності, а також того, чи це відбулося в одному чи кількох зразках. Не всі культивовані мікроорганізми актуальні. Спокусливо думати, що вид, який лише нещодавно вдалося ідентифікувати, є важливим або актуальним. Це може бути не так, і в змішаних культурах значення завжди повинно бути під питанням.

2. Після встановлення клінічної значущості та прийняття рішення про проведення тесту на антимікробну чутливість (AST) звіряються з таблицею граничних значень EUCAST для встановлення відповідних агентів та умов тестування.

3. Якщо вказівки (граничні значення у вигляді числових значень або тире) відсутні, рішення про те, які агенти досліджувати та який метод і середовище використовувати, ґрунтується на виді, характеристиках росту та перегляді літератури.

4. Якщо можливо, зверніться до веб-сайту розповсюдження MIК EUCAST MIC, щоб визначити розподіл дикого типу та ECOFF або TECOFF виду та з’ясувати, чи існують фенотипові механізми набутої резистентності (див. додаток).

• Якщо це не дикий тип, додайте коментар до звіту, щоб перешкодити терапії.

• Якщо це дикий тип, не відразу вважайте ізолят чутливим до препарату, натомість дотримуйтеся наведених нижче вказівок.

• Якщо неможливо визначити, чи належить ізолят до дикого типу, дотримуйтеся наведених нижче вказівок.

**Якщо в таблиці немає числових граничних значень:**

• Замість числових значень є «тире»: мікроб може бути визнаний стійким без подальшого тестування.

• Замість числових значень є «НД»: використовуйте цей інструкційний документ для подальшої оцінки ситуації.

**Якщо агента немає в таблиці:**

• Граничні значення для нових агентів буде встановлено, коли агенти проходитимуть заявку на схвалення маркетингу до EMA, і вони будуть звільнені, якщо агенту буде надано схвалення. Якщо ви сумніваєтеся, зверніться до EUCAST, щоб отримати пораду щодо нових агентів.

• Граничні значення для деяких старих препаратів можуть бути визначені, коли буде встановлено переконливу потребу (як це було у випадку, коли колістин, нітроксолін і темоцилін отримали граничні значення). Інші старіші препарати, замінені більш сучасними агентами з очевидними перевагами (покращена активність, покращена фармакокінетика або знижена токсичність), можуть ніколи більше не мати граничних значення. Ймовірно, це стосується аміноглікозиду канаміцину, хінолону спарфлоксацину, макроліду джозаміцину та кількох цефалоспоринів.

**Якщо виду немає в таблиці:**

• Граничні значення для рідкісних видів/видових груп відсутні, і вони можуть ніколи не бути визначені. Це залежатиме від розуміння клінічної потреби та від частоти ідентифікації та значущості в клінічних зразках.

**Література.** Література допоможе визначити (а) де вид може мати клінічне значення і (б) які протимікробні препарати включити в тестування і для яких можна очікувати успішного результату, і (в) характеристики росту.

|  |  |
| --- | --- |
|  | ЄВРОПЕЙСЬКИЙ КОМІТЕТ  ІЗ ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ  ДО АНТИБІОТИКІВ |
| Європейське товариство з клінічної мікробіології та інфекційних хвороб | |

**MIC є основою для будь-якої оцінки.** За відсутності граничних значень оцінку можна зробити лише тоді, коли можна отримати точне та відтворюване значення МІК. Визначте MIК за допомогою еталонних методів або валідованих сурогатних методів.

* Мікророзведення у бульйоні є еталонним методом для аеробних бактерій із використанням бульйону MH або MH-F залежно від виду.
* Розведення в агарі є еталонним методом для анаеробних бактерій із використанням середовища FAA-HB.
* Градієнтні тести використовуються відповідно до рекомендацій виробника. На тест можна покладатися лише тоді, коли він підтверджений для виду та агента, виробником або користувачем, і з одночасним контролем якості. Градієнтний тест, розроблений і підтверджений для одного виду, не може автоматично застосовуватись для інших видів.
* Диско дифузійний метод не може бути використаний, оскільки значення зони інгібування буде залежати від попередньо визначеної кореляції між зоною інгібування та значеннями MIК.

Утримуйтеся від категоризації у звітах (особливо «Ч» і «П»), якщо немає конкретних граничних значень. Натомість звітування має бути у формі вказівок, як показано нижче. Числові значення в таблицях передбачають несприятливий результат і базуються на консервативній оцінці існуючих граничних значень для видів, перелічених у звичайній таблиці граничних значень, найбільш поширених розподілах МІК для них та їх зв’язку з клінічними граничними значеннями та пороговими значеннями ФК/ФД опубліковані в обґрунтувальних документах для різних протимікробних засобів.

**Повідомлення про чутливість, коли немає граничних значень**.

Загалом уникайте категоризації (Ч, П та С) у результатах, коли немає граничних значень. Використовуйте альтернативні стратегії звітності залежно від результатів тестування та аналізу. Нижче наведено можливі альтернативні результати ваших зусиль і запропоновані коментарі для використання у звітах:

1. **Неможливо визначити МІК:**

Додати коментар до звіту «Не вдалося визначити МІК і визначити чутливість мікроорганізму неможливо».

**2. MIC можна визначити:**

a. **Аналіз дає підстави відмовитися від використання агента**. Додайте такий коментар (у очевидних випадках розгляньте повідомлення «С»): «Офіційна класифікація чутливості організму неможлива. MIК пропонує не використовувати засіб для терапії». Якщо необхідно, додається значення MIК.

b. **Аналіз пропонує обережно заохочувати використання агента**. Додайте такий коментар до звіту: «Офіційна класифікація чутливості організму неможлива. Обережне тлумачення припускає, що препарат можна розглядати як терапію». Якщо необхідно, додається значення MIК.

|  |  |
| --- | --- |
|  | ЄВРОПЕЙСЬКИЙ КОМІТЕТ  ІЗ ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ  ДО АНТИБІОТИКІВ |
| Європейське товариство з клінічної мікробіології та інфекційних хвороб | |

**Таблиця 1. Протимікробні препарати, що стосуються лікування аеробних бактерій, із вказівками для бактерій, у яких відсутні граничні значення в стандартних таблицях граничних значень EUCAST.**

Визначте МІК і порівняйте з числовими значеннями, щоб оцінити мікробіологічну активність агента проти виду. Слід уникати клінічного застосування засобів, для яких значення МІК є вищими, ніж вказані нижче, тоді як препарати, для яких МІК є однаковими або нижчими, можна розглядати для терапії. Уникайте звітності про ізоляти Ч, П або С – натомість додайте коментар, щоб перешкодити або розглянути терапію. Запропоновані значення базуються на (i) компромісі між поточними граничними значеннями чутливості EUCAST (Ч або П) для видів, які вже є в таблицях, (ii) розподілом мікроорганізмів дикого типу, якщо вони доступні, та (iii) пороговими значеннями ФК/ФД.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Значення МІК, вище яких терапія препаратом не рекомендується | |  |
| Засоби та примітки для аеробних бактерій | Грам позитивні організми | Грам негативні організми | Примітки |
| Бензилпеніцилін | 0.25 | 0.5 | Якщо виявлено бета-лактамазу, повідомте про стійкість без подальшого тестування |
| Ампіцилін, Амоксицилін, Ампіцилін-сульбактам, Амоксицилін-клавуланова к-та (тільки в/в) | 0.5 | 8 | Граничне значення 8 мг/л стосується внутрішньовенного введення високих доз. Якщо виявлено бета-лактамазу, значення дійсне лише для амоксицилін-клавуланової кислоти та ампіциліну-сульбактаму. |
| Піперацилін-тазобактам | 1 | 8 | Видоспецифічні граничні значення для грампозитивних мікроорганізмів становлять 0,25–1 мг/л, а для грамнегативних організмів — 8–16 мг/л. |
| Цефотаксим | 0.5 | 0.5 | Цефотаксим і цефтріаксон – стійкість до будь-якого з них виключає використання обох. |
| Цефтриаксон | 0.5 | 0.5 | Цефотаксим і цефтріаксон – стійкість до будь-якого з них виключає використання обох. |
| Цефтазидим | - | 4 | Це є С-граничне значення для Enterobacterales. |
| Цефідерокол | - | 2 | Це є С-граничне значення для Pseudomonas та інших неферментуючих бактерій |
| Іміпенем | 2 | 2 | Специфічні для виду межі часто становлять 2 мг/л. |
| Меропенем | 2 | 2 | Специфічні для виду межі часто становлять 0.25 - 2 мг/л. |
| Ципрофлоксацин | 0.25 | 0.25 | Специфічні для виду межі часто становлять 0.25-1 мг/л. |
| Левофлоксацин | 0.5 | 0.5 | Специфічні для виду межі часто становлять 0.25-1 мг/л. |
| Моксифлоксацин | 0.25 | 0.25 | Специфічні для виду межі часто становлять0.125-0.5 мг/л. |
| Кліндаміцин | 0.5 | НА | Специфічні для виду межі часто становлять 0.25-0.5 мг/л. |
| Тетрациклін (дослідіть тетрациклін, повідомте доксициклін та міноциклін) | 2 | 2  *Для грам негативних мікроорганізмів інших ніж*  *Enterobacterales* | Для тетрацикліну (як представника тетрацикліну, доксицикліну та міноцикліну) специфічні граничні значення становлять 0,5–2 мг/л. |
| Триметоприм-сульфаметоксазол | 1 | 1 | Специфічні для виду межі часто становлять 0.5-2 мг/л |
|  |  |  |  |
| Тайгециклін | 0.5 | НА | Специфічні для виду межі часто становлять 0.125-0.5 мг/л |
| Рифампіцин | 0.125 | НА | Специфічні для виду межі часто становлять 0.06-0.125 мг/л |
| Лінезолід | 2 | НА | Специфічні для виду межі часто становлять 2-4 мг/л |
| Ванкоміцин | 2 | НА | Специфічні для виду межі часто становлять 2 мг/л |
| Далбаванцин | 0.125 | НА | Специфічні для виду межі часто становлять 0.125 мг/л |
| Даптоміцин | 1 | НА | Специфічні для виду межі часто становлять 1 мг/л |

|  |  |
| --- | --- |
|  | ЄВРОПЕЙСЬКИЙ КОМІТЕТ  ІЗ ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ  ДО АНТИБІОТИКІВ |
| Європейське товариство з клінічної мікробіології та інфекційних хвороб | |

**Таблиця 2. Протимікробні препарати, що стосуються лікування анаеробних бактерій, із вказівками для бактерій, у яких відсутні граничні значення в стандартних таблицях граничних значень EUCAST**

Визначте МІК і порівняйте з числовими значеннями, щоб оцінити мікробіологічну активність агента проти виду. Слід уникати клінічного застосування засобів, для яких значення МІК є вищими, ніж перелічені нижче, у той час як препарати, для яких МІК є однаковими або нижчими, можна розглядати для терапії. Уникайте звітності про ізоляти Ч, П або С - натомість додайте коментар, щоб перешкодити або розглянути терапію. Запропоновані значення базуються на (i) компромісі між поточними чутливими (Ч або П) значеннями EUCAST для анаеробних видів, які вже є в таблицях, (ii) розподілом мікроорганізмів дикого типу, якщо вони є, та (iii) пороговими значеннями ФК/ФД .

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препарат і примітки щодо анаеробних бактерій | Значення МІК, вище яких терапія препаратом не рекомендується |  |
| Бензилпеніцилін | 0.5 | Граничні значення для анаеробних бактерій у таблиці граничних значень становлять 0,06 – 0,5 мг/л.  Якщо виявлено бета-лактамазу, повідомте про стійкість без подальшого тестування. |
| Амоксицилін | 0.5 | Граничні значення для анаеробних бактерій у таблиці граничних значень становлять 0,25 – 0,5 мг/л.  Якщо виявлено бета-лактамазу, повідомте про стійкість без подальшого тестування. |
| Амоксицилін-клавуланова к-та | 0.5 | Граничні значення для анаеробних бактерій у таблиці граничних значень становлять 0,25 – 0,5 мг/л. |
| Ампіцилін-сульбактам | 0.5 | Граничні значення для анаеробних бактерій у таблиці граничних значень становлять 0,25 – 0,5 мг/л. |
| Піперацилін-тазобактам | 2 | Граничні значення для анаеробних бактерій у таблиці граничних значень становлять 0,5 – 2 мг/л. |
| Меропенем | 1 | Граничні значення для анаеробних бактерій у таблиці граничних значень становлять 0,03 – 1 мг/л. |
| Іміпенем | 1 | Граничні значення для анаеробних бактерій у таблиці граничних значень становлять 0,03 – 1 мг/л. |
| Ертапенем | 0.25 | Граничні значення для анаеробних бактерій у таблиці граничних значень становлять 0,06 – 0,5 мг/л. |
| Кліндаміцин | 0.5 | Граничні значення для анаеробних бактерій у таблиці граничних значень становлять 0,25 мг/л. |
| Метронідазол | 4 | Граничні значення для анаеробних бактерій у таблиці граничних значень становлять 0,5 – 4 мг/л. |
| Ванкоміцин (Грам позитивні) | 2 | Актуальний лише для кількох грампозитивних анаеробних бактерій. Гранична точка 2 мг/л є загальною для цільових видів |
| Рифампіцин (Грам позитивні) | 0.125 | Граничні значення для видів, які вже є в таблицях граничних значень EUCAST, становлять 0,06 – 0,125 мг/л. |
| Лінезолід (змішана інфекція) | В очікуванні | Лінезолід використовувався для лікування змішаних інфекцій, причиною яких вважалися анаеробні бактерії, але рідко для цільової терапії анаеробних інфекцій. |
| Моксифлоксацин (змішана інфекція) | В очікуванні | Моксифлоксацин використовувався для лікування змішаних інфекцій, причиною яких вважалися анаеробні бактерії, але рідко для цільової терапії анаеробних інфекцій. |

|  |  |
| --- | --- |
|  | ЄВРОПЕЙСЬКИЙ КОМІТЕТ  ІЗ ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ  ДО АНТИБІОТИКІВ |
| Європейське товариство з клінічної мікробіології та інфекційних хвороб | |

**Блок-схема**

**Ізолят ідентифіковано, і можна здійснити пошук у відповідній літературі, щоб визначити:**

a. Клінічне значення та важливість виду.

b. Які агенти мають відношення до тестування згідно з наявними клінічними даними (зазвичай випадки).

c. Характеристики росту для вибору найбільш відповідного середовища для тестування (MH, MHF або FAA).

**Визначте MIC найбільш прийнятним методом:**

•Якщо MIC неможливо визначити, додайте інформацію, щоб пояснити, чому рекомендація не може бути видана.

• Якщо MIC можна визначити, виконайте наведені нижче дії.

**Порівняйте МІК з відомими розподілами МІК на http://mic.eucast.org або в літературі:**

•Якщо МІК вище ECOFF (і, таким чином, вище, ніж МІК розподілу дикого типу), клінічне застосування препарату має бути припинено. збентежений (ізолят має механізми опору). Додайте коментар як запропоновано або повідомте про «стійкий».

•Якщо MIC нижче або на рівні ECOFF\* або розподіли MIC недоступні, виконайте наведені нижче дії

\*Ізоляти, що належать до дикого типу, не можуть автоматично вважатися придатними для терапії.

**Порівняйте МІК зі значеннями у відповідній таблиці в цьому документі**

•Якщо МІК нижче або дорівнює значенню в таблиці, можна розглядати можливість клінічного використання. Однак не повідомляйте про вразливі, натомість додайте коментар, як запропоновано. •Якщо MIR вище значення в таблиці, додайте коментар, щоб не рекомендувати терапію препаратом

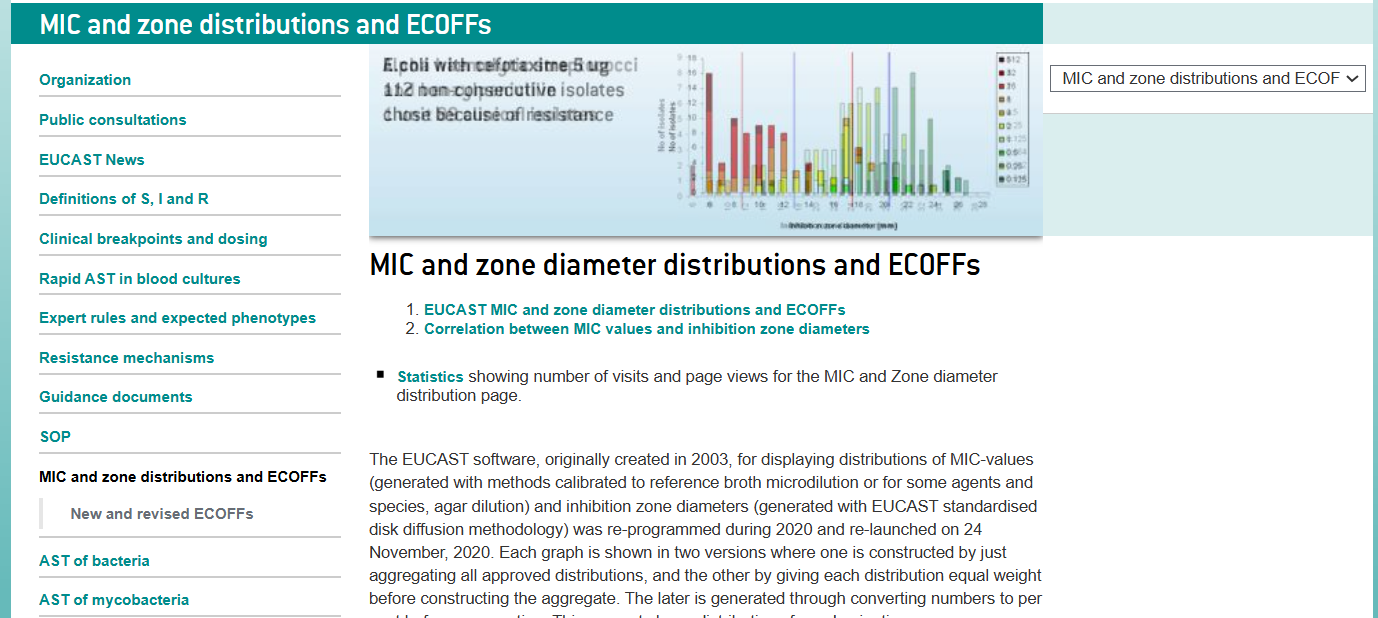
Якщо агента для використання немає в таблицях і остання частина блок-схеми не може бути застосована, рішення все ще можна прийняти, якщо можна визначити надійний MIК. Зверніться до літератури, щоб отримати дані про позитивний клінічний результат, пов’язаний з MIК цього або близькоспорідненого виду. Видайте обережну рекомендацію щодо використання засобу у формі коментаря, як запропоновано вище, а не категорії чутливості**.**

|  |  |
| --- | --- |
|  | ЄВРОПЕЙСЬКИЙ КОМІТЕТ  ІЗ ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ  ДО АНТИБІОТИКІВ |
| Європейське товариство з клінічної мікробіології та інфекційних хвороб | |

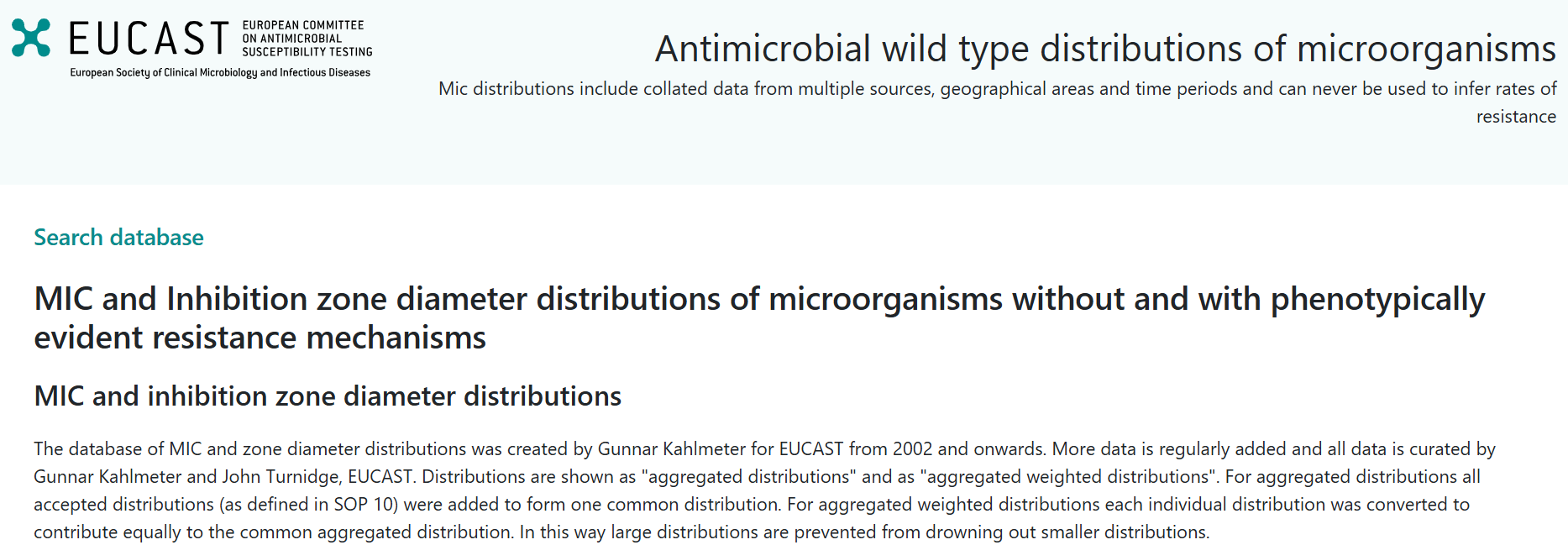
**Додаток** «Як визначити поширення дикого типу».

1. Перейдіть на веб-сайт EUCAST (www.eucast.org)

2. Клацніть «MIК і розподіл діаметрів зони та ECOFF».

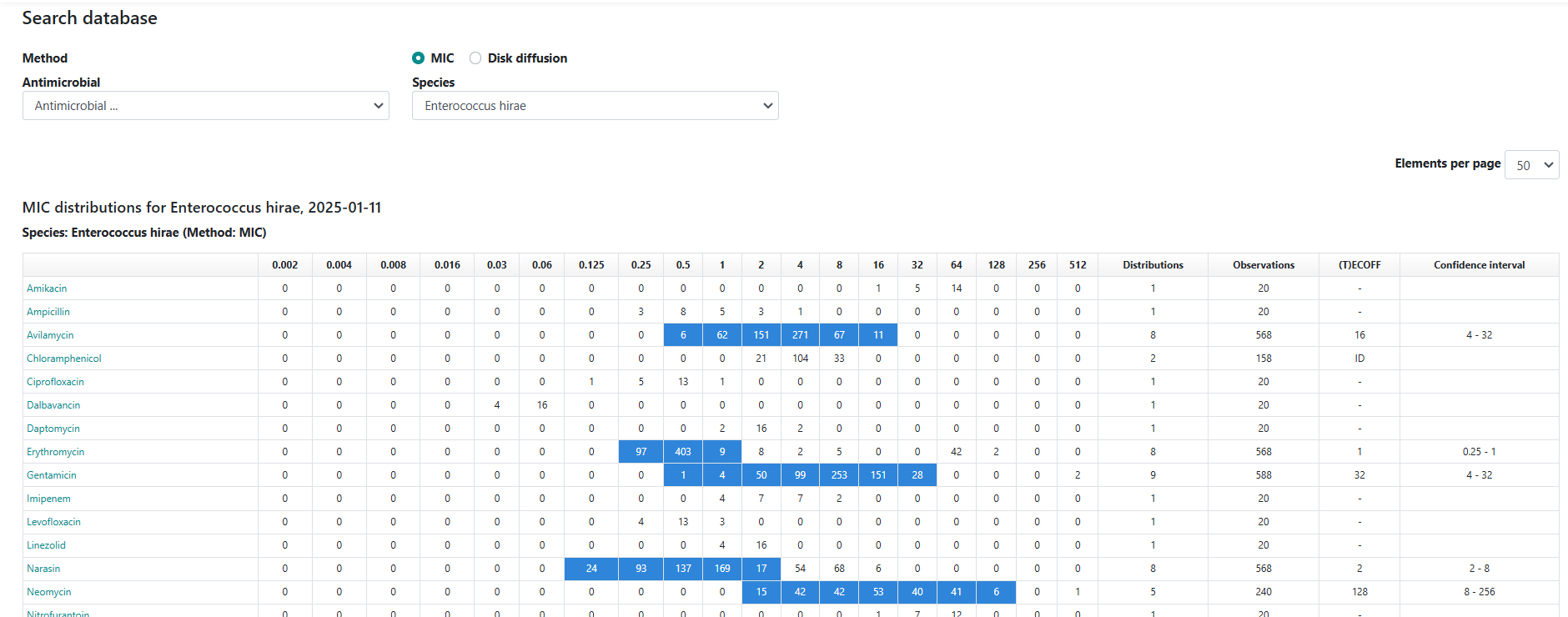


Натисніть на “Search database”

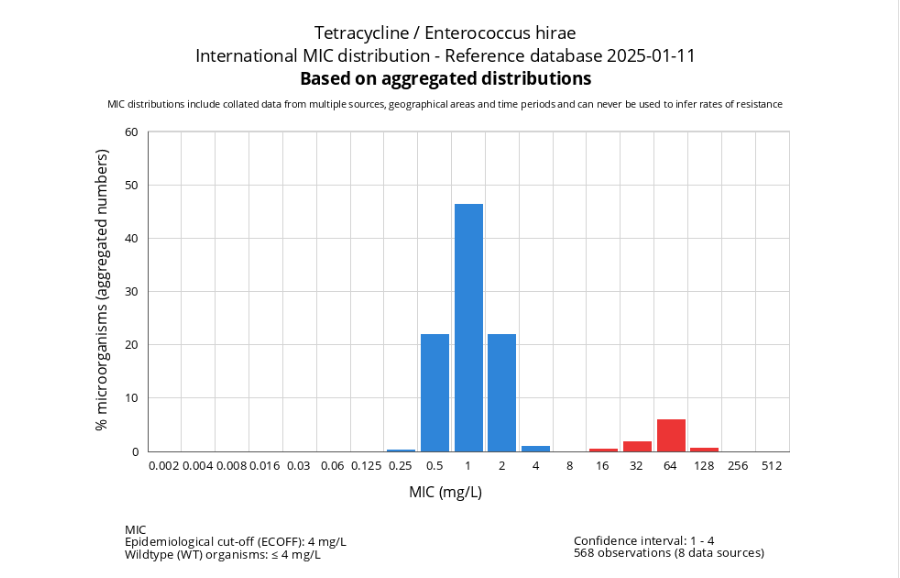


|  |  |
| --- | --- |
|  | ЄВРОПЕЙСЬКИЙ КОМІТЕТ  ІЗ ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ  ДО АНТИБІОТИКІВ |
| Європейське товариство з клінічної мікробіології та інфекційних хвороб | |

…і знайдіть вид у розкривному списку. Якщо вид (або близькоспоріднений організм) відсутній у списку, корисний розподіл MIK недоступний. Якщо розповсюдження MIK доступні, відкриється таблиця зі списком агентів, для яких можна переглянути розповсюдження MIK.



Натисніть на назву препарату (у прикладі «тетрациклін»), щоб переглянути розподіл МІК.



• Якщо можна довести, що мікроорганізм не належить до дикого типу (значення MIK вище ECOFF), додайте коментар до звіту, щоб перешкодити терапії.

• Якщо можна довести, що мікроорганізм належить до дикого типу (значення MIK нижче ECOFF), не розглядайте ізолят одразу як чутливий до агента, дотримуйтеся наведених вище вказівок.

• Якщо неможливо визначити, чи належить ізолят до дикого типу, дотримуйтеся наведених вище вказівок.