

# EUCAST: de nieuwe 'I' en de 'area of technical uncertainty'

Wouter van den Bijllaardt, Damian Melles

## Samenvatting

Na een aantal jaren van discussie en consultaties heeft de EUCAST in 2019 de definitie van de gevoeligheidscategorie 'I' aangepast, om te komen tot meer eenduidige en relevante betekenis van deze categorie, namelijk: 'gevoelig bij hoge dosering'. Tegelijkertijd werd de term 'area of technical uncertainty (ATU)' geïntroduceerd om laboratoria te waarschuwen voor technische onzekerheid in een laboratoriumuitslag. In dit artikel worden de beweegredenen voor deze veranderingen toegelicht.

## Abstract

In 2019 EUCAST, after several years of discussion and consultation, changed the definition of susceptibility category 'I' to come to a more unambiguous and relevant meaning of this category: namely: 'susceptible, increased exposure'. At the same time the term 'Area of Technical Uncertainty (ATU)' was introduced to warn laboratories of uncertain interpretation of antimicrobial susceptibility testing results. In this article the rationale of these changes are discussed and elaborated.

## Inleiding

Vanaf eind 2015 heeft de EUCAST het voornemen kenbaar gemaakt de definitie van de 'I'-categorie in de rapportage van gevoeligheidsbepalingen aan te passen. De reden voor het wijzigen van de definitie was de niet eenduidige betekenis van een 'intermediate' gevoeligheid [1].

Na een eerste consultatie onder gebruikers van de breekpuntentabellen in 2015, een tweede consultatie in 2017 en een derde consultatie in 2018, is de nieuwe definitie doorgevoerd nadat een aantal breekpunten in de 2019-versie van de breekpuntentabel (versie 9.0) was aangepast [2-6].

Voor een juiste interpretatie van de gerapporteerde gevoeligheidsbepalingen is het van belang om te

weten waarom is besloten de definities van de gevoeligheidscategorie (S, I en R) te herdefiniëren en wat na de wijziging de betekenis van de 'I'-categorie is. Als consequentie van de wijziging is er ook een alternatieve werkwijze ontwikkeld voor de omgang met technische onzekerheid in de laboratoriumuitslag, de area of technical uncertainty (ATU). De meeste Nederlandse laboratoria, inclusief de laboratoria waar beide auteurs werkzaam zijn, hebben de nieuwe EUCAST-methodiek nog niet geheel doorgevoerd en zijn momenteel bezig met de implementatie hiervan.

## Oude definitie van 'I'

EUCAST-breekpunten zijn klinische breekpunten, wat wil zeggen dat ze de uitkomst voorspellen van een antibioticumtherapie bij een patiënt die geïnfecteerd is met een bepaald micro-organisme. Tot 2019 betekende 'S' (susceptible) een grote kans op therapeutisch succes, 'R' (resistant) een grote kans op therapeutisch falen en 'I' (intermediate) gaf aan dat de kans op therapeutisch succes niet goed te voorspellen was [7]. De laatstgenoemde categorie was een restcategorie gevuld met verschillende redenen voor onzekerheid. 'I' kon betekenen dat een infectie mogelijk goed werd behandeld in een compartiment waar het antibioticum hoge concentraties bereikt (bijvoorbeeld urine, gal of lymfe), of wanneer een hogere dosis

Amphia Ziekenhuis, Breda, afdeling Infectiepreventie, drs. W. van den Bijllaardt, arts-microbioloog. Hij is tevens werkzaam bij Microvida, locatie Amphia, Breda.  
Meander MC, Amersfoort, afdeling Medische Microbiologie, drs. D.C. Melles, arts-microbioloog. Hij is tevens werkzaam bij St. Jansdal, Harderwijk, afdeling Medische Microbiologie. Correspondentieadres:  
drs. W. van den Bijllaardt (wbijllaardt@amphia.nl).

(verhoging individuele dosis of een hogere frequentie van doseren) van het antibioticum gegeven kon worden [1]. Ter indicatie, bij de breekpunten voor Enterobacteriaceae was in 2016 bij 56 procent van de breekpunten een 'I' als uitslag mogelijk, bij *Pseudomonas* spp. was dit 41 procent en *Staphylococcus* spp. 43 procent. In respectievelijk 100 procent, 71 procent en 100 procent van deze mogelijke 'I'-uitslagen was de achterliggende reden dat een hogere dosering moest worden gebruikt [8].

In enkele gevallen betekende 'I' een onzeker therapeutisch effect [1]. Wanneer het effect van een antibioticum op een micro-organisme zonder verworven resistentiemechanismen onzeker was, werd in enkele gevallen de volledige wildtypepopulatie in de 'I'-categorie geplaatst, waardoor de uitslag van de gevoeligheidsbepaling nooit 'S' kon zijn maar op zijn best 'I'. Wanneer er behandeld zou worden met het betreffende antibioticum, diende ten minste de hoogst mogelijke dosering gebruikt te worden, al was de uitkomst hiermee nog steeds onzeker. Voorbeelden hiervan waren aztreonam bij *Pseudomonas* spp. en macroliden bij *Haemophilus* spp. [8].

Tot slot werd de categorie 'I' sporadisch ook wel gebruikt als bufferzone om te voorkomen dat kleine technische variaties die optreden bij de uitvoering van een gevoeligheidsbepaling tot miscategorisatie van gevoelig naar resistent of vice versa konden leiden [1]. Een onzekere laboratoriumuitslag werd daardoor als onzekerheid aan de kliniek doorgegeven. Deze laatste reden voor gebruik van de 'I'-categorie was echter zeldzaam omdat EUCAST er altijd al naar heeft gestreefd om de wildtypeverdeling van belangrijke micro-organismen niet te laten splitsen door een breekpunt.

Tot 2019 was 'I' dus een buffercategorie met als een van de grootste kritiekpunten dat de ontvanger van de uitslag niet wist welke van de mogelijke betekenissen het in dat betreffende rapport had. De ontvanger wist niet of een isolaat met een hoge dosering wel te behandelen was, of dat het middel maar beter niet gebruikt kon worden. In de praktijk betekende dit dat 'I' vaak werd geïnterpreteerd als variant van 'R', of in ieder geval als een therapeutische optie die je maar beter niet kon gebruiken wanneer er voldoende alternatieven waren.

Betekenis van 'I':

- > onzeker therapeutisch effect
- > onzekere laboratoriumuitslag
- > gevoelig bij hoge concentratie ter plaatse van infectie
- > gevoelig bij hoge dosering

### Nieuwe definitie 'I'

Om te komen tot een duidelijke, relevante en ondubbelzinnige betekenis van de categorie 'I' is daarom besloten tot een nieuwe definitie: gevoelig bij hoge dosering (susceptible, increased exposure). Ondanks een wijziging van de betekenis van de letter 'I' is het gebruik van de letter zelf niet veranderd. Dit laatste besluit is genomen na een poll onder gebruikers van de EUCAST-breekpunten waarbij meer dan 80 procent van de respondenten stemde voor behoud van de letter 'I'. Een tweede argument voor behoud van de letter 'I' was van praktische aard, fabrikanten van laboratoriuminformatiesystemen en semiautomatische systemen voor gevoeligheidsbepalingen gaven aan niet binnen afzienbare tijd hun systemen te kunnen wijzigen [9].

In de nieuwe definitie wordt een micro-organisme beschouwd als 'I' wanneer de kans op therapeutisch succes groot is bij verhoogde blootstelling aan het antimicrobiële middel. Verhoogde blootstelling (exposure) wordt bereikt door aanpassing van de standaarddosering of doordat de concentratie van het antimicrobiële middel ter plaatse van de infectie hoog is. Andersom kan dit overigens ook betekenen dat een middel 'R' is bij gebruik tegen infecties in compartimenten waar lage concentraties bereikt worden, maar 'S' of 'I' in overige compartimenten. Denk hierbij bijvoorbeeld aan een *Streptococcus pneumoniae* met een MIC van 0,125 mg/l voor ceftriaxon. Voor gebruik bij meningitis zou dit 'R' zijn, voor overige infecties 'I'. De mate van exposure is verder ook afhankelijk van toedieningsweg (iv versus oraal) of verlengde infusie versus korte infusie of injectie.

Doordat een fenotypische gevoeligheidsbepaling altijd een kwantitatieve uitslag genereert (MIC of inhibitiezone) en alle klinische breekpunten afhankelijk van de blootstelling zijn, kunnen er diverse niveaus van gevoeligheid vastgesteld worden. Een MIC die dermate hoog is dat het micro-organisme

behandeld moet worden met een hoge dosering kan een intrinsieke eigenschap van dat micro-organisme zijn. De gehele wildtypepopulatie zal dan als 'I' worden afgegeven en 'S' zal geen mogelijke uitkomst van de gevoeligheidsbepaling zijn. Een voorbeeld hiervan is de gevoeligheid van *Pseudomonas aeruginosa* voor zowel piperacilline/tazobactam, ceftazidim als ciprofloxacin. Voor adequate therapie van een infectie met *Pseudomonas aeruginosa* zonder verworven resistentiemechanismen zal de dosering van deze middelen hoger moeten zijn dan de standaarddosering. Voor piperacilline/tazobactam betekent dit een ophoging van de standaarddosering van 3 dd 4500 mg iv met verlengde infusie (of 4 dd 4500 mg iv) naar 4 dd 4500 mg iv met verlengde infusie, voor ceftazidim een ophoging van 3 dd 1000 mg iv naar 3 dd 2000 mg iv en voor ciprofloxacin een ophoging van 2 dd 400 mg iv (of 2 dd 500 mg po) naar 3 dd 400 mg iv (of 2 dd 750 mg po) [10]. Dit voorbeeld laat tegelijk het belang zien van goede voorlichting aan aanvragers. Wanneer zij 'I' zouden blijven zien als gelijk aan resistent zou dat waarschijnlijk het onnodig gebruik van meropenem als overgebleven alternatieve therapie doen toenemen terwijl infecties gewoon met als 'I' gerapporteerde antibiotica behandeld kunnen worden. Een ander voorbeeld is de gevoeligheid van *Enterobacterales* (specifiek *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. *Raoultella* spp. en *Proteus mirabilis*) voor cefuroxim. Ondanks dat de MIC van cefuroxim voor deze *Enterobacterales* hoger is dan de MIC voor micro-organismen die met de standaarddosering (3 dd 750 mg) te behandelen zijn (bijvoorbeeld *S. pneumoniae*), kan de wildtypepopulatie van deze *Enterobacterales* met hoge dosering cefuroxim (3 dd 1500 mg iv) goed behandeld worden. Daarom worden isolaten met een MIC vallend binnen de wildtypeverdeling van deze species niet als 'S' maar als 'I' uitgeslagen. Dit betekent dus niet dat een *E. coli* zonder verworven resistentie vanaf 2019 minder goed te behandelen is met cefuroxim dan voorheen. Het zal de komende tijd nog duidelijk moeten worden hoe de Nederlandse microbiologische laboratoria met dit specifieke voorbeeld zullen omgaan omdat de lage dosering cefuroxim in Nederland (vrijwel) niet gebruikt wordt en de hoge dosering eigenlijk de standaarddosering lijkt te zijn. Om onduidelijkheden over doseringen te voorkomen is het aan te bevelen kennis te nemen van de EUCAST-doseringentabel waarop breekpunten

worden gebaseerd [10]. Een voor de Nederlandse situatie aangepaste tabel is in wording en zal binnenkort beschikbaar komen. Deze zal ook worden geplaatst in het nationale antibioticumboekje van de SWAB (SWABID), zodat ook de lokale antibioticumboekjes de tabel makkelijk kunnen overnemen en publiceren.

Bij een gemeten MIC hoger dan de MIC's vallend binnen de wildtypeverdeling van een species is er sprake van een verworven resistentiemechanisme. Het resultaat hiervan kan zijn dat een micro-organisme niet meer met het betreffende antibioticum te behandelen is en dus als 'R' gerapporteerd wordt, of dat er ondanks het verworven resistentiemechanisme nog steeds sprake is van een grote kans op therapeutisch succes (mits hoger gedoseerd), waarbij 'I' wordt gerapporteerd.

Niet voor alle antimicrobiële middelen zijn er verschillende niveaus van blootstelling te definiëren, in dat geval bestaat er dan ook geen 'I'-categorie in de rapportage van de gevoeligheidsbepaling. Voor resistentie ('R'-categorie) blijft er gewerkt worden met een niveau van resistentie dat een hoge kans op therapeutisch falen weerspiegelt onafhankelijk van de dosis of blootstelling. Resistentie kan ook weer intrinsiek of verworven zijn.

### Onzeker therapeutisch effect

Wanneer het therapeutisch effect van een antibioticum onzeker is, wordt dat volgens de nieuwe EUCAST-methodologie vanaf 2019 dus ook niet meer door een 'I' weergegeven. Voor de situaties waarbij de gehele wildtypepopulatie voor die tijd 'I' werd genoemd, is beoordeeld of breekpunten als gevolg van de nieuwe definitie moesten worden aangepast, waarbij de kans op therapeutisch effect bij een hogere dosering dus wel groot is, en de I categorie kon worden gehandhaafd (bijvoorbeeld *Pseudomonas* spp. versus aztreonam), of dat er voortaan geen breekpunt meer gegeven wordt (bijvoorbeeld *Streptococcus pneumoniae* versus ciprofloxacin en *Enterococcus* spp. versus trimethoprim).

### Onzekere laboratoriumuitslag

Met de oude definitie van 'I' werd deze categorie dus ook gebruikt ('misbruikt') als bufferzone voor een onzekere laboratoriumuitslag, waarbij er in een specifiek MIC-gebied of inhibitiezone-interval een

grote kans is op een foutieve interpretatie door (technische) variatie in de meetmethode. Dit deel van de oude definitie heeft EUCAST uit de nieuwe definitie van 'I' gehaald en dit wordt nu als area of technical uncertainty (ATU) aangemerkt in de EUCAST-breekpuntentabellen (als MIC-waarde of inhibitiezone-interval). De EUCAST probeert deze ATU-gebieden zoveel mogelijk te voorkomen door de wildtypeverdeling van een micro-organisme niet te splitsen door een breekpunt, maar dit is niet altijd realiseerbaar of soms bevindt een klinisch breekpunt zich toch net aan de rand van het wildtype.

Indien een uitslag van een gevoeligheidsbepaling valt op (of binnen) een ATU, is de reproduceerbaarheid en daarmee de betrouwbaarheid van de interpretatie 'S', 'I' of 'R' verminderd. Dit moet vervolgens leiden tot een waarschuwing voor het laboratorium. In tegenstelling tot de nieuwe definitie van 'I' is de ATU dus een aanpassing die primair van belang is voor het microbiologisch laboratorium en niet voor de aanvrager. Een belangrijke voorwaarde om uitslagen binnen de ATU's op het laboratorium te beperken is het werken volgens de kwaliteitsnormen (met goede kwaliteitscontroles) en actuele richtlijnen.

Indien een gevoeligheidsbepaling binnen een ATU valt, heeft het laboratorium de volgende opties om te handelen:

- Dezelfde test herhalen (alleen van toepassing indien bij de eerste test gedacht wordt aan een technische fout, zoals verkeerde disk/lading, verkeerde plaat, materialen over de datum, ect.).

- De uitslag confirmeren met een andere methode/test (zoals een MIC-gradiënttest of een PCR gericht op specifieke resistentiemechanismen).

- De uitslag niet rapporteren, eventueel kan wel een opmerking/waarschuwing op de uitslag worden vermeld.

- Rapporteren zoals getest, maar wel met opmerking/waarschuwing dat er sprake is van een onzekere laboratoriumuitslag.

- Rapporteer de uitslag als R (met name van toepassing als er voldoende alternatieven zijn en de uitslag ook niet van belang is in kader van antimicrobial stewardship).

- De onzekere uitslag met de aanvrager bespreken en uitleggen.

Aanvullend testen wordt met name aangeraden in de volgende situaties:

- 1) indien aanvullende/alternatieve test makkelijk voorhanden en uitvoerbaar is;

- 2) het betreffende antibioticum wordt toegepast of er een wens is om het toe te passen;

- 3) er slechts weinig andere alternatieven zijn (bijvoorbeeld enige orale antibioticum, gebruik van reserveantibiotica voorkomen);

- 4) bij ernstige infecties (bijvoorbeeld bloedkweekisolaten).

## Voorbeelden

Onderstaande vier voorbeelden van ATU's in de EUCAST-breekpuntentabel van 2021 beschrijven welke vervolgacties het microbiologisch laboratorium eventueel kan nemen.

### *Piperacilline/tazobactam bij E. coli: ATU = MIC 16 mg/l of diskdiameter van 19 mm*

De wildtypepopulatie bij *E. coli* (en ook de meeste andere *Enterobacteriales*) loopt tot en met 8 mg/l. Bij een MIC van 16 mg/l of inhibitiezonediameter van 19 mm blijkt de uitslag vaak niet reproduceerbaar en daarmee onzeker. Oplossingen zouden kunnen zijn om de uitslag dan standaard als 'R' te rapporteren of de test te herhalen met een MIC-methode (gradiënttest). Indien nieuwe uitslag een MIC geeft van 8 mg/l of lager, rapporteren als 'S', anders rapporteren als 'R'.

### *Ciprofloxacin bij Enterobacteriales: ATU = MIC 0,5 mg/l of diskdiameter van 22- 24 mm en komt overeen met de 'I'-categorie*

Indien het wenselijk is om ciprofloxacin bij de betreffende kweek te rapporteren, de test herhalen met een MIC-methode (gradiënttest). Indien met de nieuwe test opnieuw een MIC van 0,5 mg/l wordt gemeten (of lager), de uitslag rapporteren als 'I' (waarmee dus wordt geadviseerd om ciprofloxacin hoger te doseren). Indien de MIC met de nieuwe test hoger dan 0,5 mg/l meet, de uitslag rapporteren als 'R' (conform EUCAST-breekpunt).

### *Piperacilline/tazobactam bij Pseudomonas aeruginosa: ATU = diskdiameter van 18-19 mm*

Opties zijn om uitslag als 'R' te rapporteren of een MIC-test te doen (waarbij er geen ATU is).

### *Cefoxitin disk bij Staphylococcus epidermidis: ATU = 25-27 mm*

Opties zijn om voor de zekerheid als 'R' te rapporteren of bij relevante kweken een Mec-PCR te doen.

Er is nog weinig literatuur over de impact van het invoeren van de ATU op de workflow op een laboratorium. Van Honacker et al. beschrijven een situatie in een laboratorium waar diskdiffusie de preferente methode voor gevoeligheidsbepalingen is. In hun laboratorium blijkt er bij 8,5 procent van de isolaatantibioticumcombinaties die getest waren sinds de invoering van de ATU, sprake te zijn van een zone binnen de ATU [11]. Aangezien er meer ATU's zijn gedefinieerd voor diskdiffusie-inhibitiezones dan voor MIC's, is het de verwachting dat dit percentage lager zal liggen wanneer de preferente methode van gevoeligheidsbepalingen op MIC-bepaling gebaseerd is.

Het is van belang dat elk microbiologisch laboratorium een waarschuwingssysteem creëert (bijvoorbeeld in het laboratoriuminformatiesysteem of in de semi-automatische systemen voor gevoeligheidsbepalingen), waarbij een alert wordt afgegeven indien een uitslag van een gevoeligheidsbepaling binnen het ATU-gebied valt. Voor de meest relevante combinaties van antibiotica, micro-organismen en type materiaal kan een laboratorium dan van tevoren de meest praktische vervolgacties vastleggen, zodat die direct kunnen worden uitgevoerd. In andere gevallen zal het echter nodig blijven om specifieke acties af te spreken (afhankelijk van patiënt, type infectie, materiaal, antibioticum en rest van de kweekuitslag).

## Referenties

1. Kahlmeter G; EUCAST Steering Committee. EUCAST proposes to change the definition and usefulness of the susceptibility category 'Intermediate'. Clin Microbiol Infect. 2017;23:894-5.
2. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST: Proposed modifications to EUCAST definition of the intermediate category. [Internet]. Available from: <https://www.eucast.org/>. [Accessed 3rd November 2021]
3. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST: Proposed modifications to EUCAST definition of the Intermediate category 2nd consultation 2017. [Internet]. Available

from: <https://www.eucast.org/>. [Accessed 3rd November 2021]

4. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST: EUCAST proposes to retain susceptibility categories "S, I, and R" but to change the definitions to "Susceptible, standard dosing regimen", "Susceptible, increased exposure", and "Resistant". Consultation (3rd) February 23 – April 10, 2018. [Internet]. Available from: <https://www.eucast.org/>. [Accessed 3rd November 2021]
5. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST: Consultation on breakpoint changes necessary in conjunction with introducing new definitions of S, I and R in the EUCAST breakpoint Table v 9.0. Consultation 4 October – 4 November, 2018. [Internet]. Available from: <https://www.eucast.org/>. [Accessed 3rd November 2021]
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0. [Internet]. Available from: <https://www.eucast.org/>. [Accessed 3rd November 2021]
7. Mouton JW, Brown DF, Apfalter P, et al. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. Clin Microbiol Infect. 2012;18:E37-45.
8. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. ESCMID: What does "intermediate" really mean? ECCMID 2016 workshop. [Internet]. Available from: <https://www.escmid.org/>. [Accessed 3rd November 2021]
9. Kahlmeter G, Cantón R, Giske CG, Turnidge J; EUCAST Steering Committee. Re: In the name of common sense: EUCAST breakpoints and potential pitfalls. National dissemination of EUCAST guidelines is a shared responsibility. Clin Microbiol Infect. 2020;26:1692-3.
10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0. [Internet]. Available from: <https://www.eucast.org/>. [Accessed 3rd November 2021]
11. Van Honacker E, Vandendriessche S, Coorevits L, Verhasselt B, Boelens J. Impact of the introduction of EUCAST's concept of "area of technical uncertainty". Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;Oct 15.