

Resistensbestämning när brytpunkter saknas!?

Gunnar Kahlmeter



EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Brytpunkt saknas i tabellerna?

Art
Antibiotikum

- Brytpunkt saknas helt.
- IE istället för värde.
- “—” istället för värde.
- MIC-brytpunkt MEN ingen zonbrytpunkt

“IE” eller “--”

“IE”: insufficient evidence

- effekten av antibiotikum har inte kunnat värderas
- rapportera inte S, I eller R.
- rapportera eventuellt MIC + kommentar

“--”: intrinsic resistance

- antibiotikumet inte kliniskt verksamt
- utför ej resistensbestämning
- rapportera “R” om besked nödvändigt.

Varför vissa arter saknar brytpunkter?

- 1. EUCAST har ännu inte hunnit bestämma brytpunkten**
 - *Kingella kingae*, *Aerococcus spp*, *Aeromonas spp*, *Plesiomonas spp*
- 2. Species/subspecies med naturligt låg känslighet (poor target)**
 - *E. coli* and vancomycin, Enterococci and cephalosporins,
- 3. Species/subspecies med liten klinisk relevans**
 - *Bacillus spp.*, *Campylobacter laridis*, *Yersinia fredericksoniae*
- 4. Ovanligt species**
 - *Erysipelothrix rhusopathiae*, *Eikenella corrodens*
- 5. Vanligt species men ovanligt subspecies**
 - *Haemophilus aphrophilus*, *Campylobacter laridis*
- 6. Kliniska effektdata saknas för sättande av brytpunkt**
 - *Campylobacter laridis* vs. erythromycin
- 7. MIC –bestämningsmetod saknas**
 - *Acinetobacter* vs. cephalosporins, *Stenotrophomonas* mot moxifloxacin m fl, Burkholderia

Varför vissa antibiotika saknar brytpunkter?

- **Antibiotikum endast lokalt/nationellt tillgängligt**
 - josamycin, spiramycin, sparfloxacin, dibekacin
- **Nytt antibiotikum som väntar på....**
 - Brytpunkter som del av registreringsprocessen (EMA, FDA).
 - Brytpunkter i halvautomatiska system (bioMerieux, BD, Siemens etc) – lång latens i utveckling och godkännande.
 - zone diameter korrelerat från EUCAST eller CLSI under utveckling.
- **Pålitlig AST inte möjlig**
 - fosfomicin (agar dilution only), colistin, caspofungin

Varför finns det ibland brytpunkter från CLSI men inte från EUCAST?

- Det finns många gamla brytpunkter från CLSI som inte reviderats på 25 – 30 år och vars relevans är ytterst tveksam.
 - Alla EUCASTs brytpunkter har reviderats åtminstone en gång i perioden 2002 – 2016 och zonbrytpunkter valideras årligen.
- Om CLSI har en brytpunkt och EUCAST ett "--" or "IE", så har EUCAST värderat medlet och bedömt att medlet inte ska ha någon brytpunkt.
 - Example: Enterococcus vs. chloramphenicol, tetracyclines, daptomycin. Stenotrophomonas vs. moxifloxacin.

När brytpunkter saknas...

Alla rekommendationer bygger på att ett MIC-värde kan bestämmas.

- Om ett MIC-värde kan bestämmas med någon säkerhet, kan en bedömning göras mot EUCASTs
 - PK/PD-brytpunkter (se brytpunktstabell eller rational dokument),
 - brytpunkter för närbesläktad art
 - mot MIC-databasen (WT/NWT) för aktuell eller närbesläktad art .

När brytpunkter saknas...

- Jämför i första hand med en närbesläktad art
 - Haemophilus aphrophilus med H. influenzae och Kingella kingae
 - Campylobacter laridis med Campylobacter jejuni/coli

Bedöm dina test data mot PK/PD brytpunkterna i brytpunktstabellen...

PK/PD (Non-species related) breakpoints

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 5.1

These breakpoints are only used when there are no species specific breakpoints (a value, a dash or a note) in the species specific tables .

Penicillins	MIC breakpoint (mg/L)		PK/PD (Non-species related) breakpoints are based on the following dosages (See section 8 in Rationale Documents)
	S ≤	R >	
Benzylpenicillin	0.25	2	The non-species related S and R breakpoints are based on 600 mg x 4 (2.4 g/day) and 2.4 g x 6 (14.4 g/day) doses, respectively.
Ampicillin	2	8	The non-species related breakpoints are based on doses of at least 0.5 g x 3-4 (1.5-2 g/day).
Ampicillin-sulbactam	2	8	
Amoxicillin	2	8	The non-species related breakpoints are based on doses of at least 0.5 g x 3-4 (1.5-2 g/day).
Amoxicillin-clavulanic acid	2	8	
Piperacillin	4	16	Breakpoints apply to piperacillin-tazobactam dosage of 4 g x 3.
Piperacillin-tazobactam	4	16	
Ticarcillin	8	16	
Ticarcillin-clavulanic acid	8	16	
Phenoxymethylpenicillin	IE	IE	
Oxacillin	IE	IE	
Cloxacillin	IE	IE	
Dicloxacillin	IE	IE	
Flucloxacillin	IE	IE	
Mecillinam	IE	IE	

Exempel: *Leuconostoc* spp. benzylpenicillin MIC 0.25 mg/L

PK/PD (Non-species related) breakpoints		EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 6.0, valid from 2016-01-01	
These breakpoints are used only when there are no species-specific breakpoints or other recommendations (a dash or a note) in the species-specific tables.			
Penicillins	MIC breakpoint (mg/L)		Notes
	S ≤	R >	
Benzylpenicillin	0.25	2	1. For susceptibility testing purposes, the concentration of sulbactam is fixed at 4 mg/L. 2. For susceptibility testing purposes, the concentration of clavulanic acid is fixed at 2 mg/L. 3. For susceptibility testing purposes, the concentration of tazobactam is fixed at 4 mg/L.
Ampicillin	2	8	
Ampicillin-sulbactam	2 ¹	8 ¹	
Amoxicillin	2	8	
Amoxicillin-clavulanic acid	2 ²	8 ²	
Piperacillin	4	16	
Piperacillin-tazobactam	4 ³	16 ³	
Ticarcillin	8	16	
Ticarcillin-clavulanic acid	8 ²	16 ²	
Phenoxymethylpenicillin	IE	IE	
Oxacillin	IE	IE	
Cloxacillin	IE	IE	
Dicloxacillin	IE	IE	
Flucloxacillin	IE	IE	
Mecillinam	IE	IE	

EUCAST PK-PD brytpunkter

PK/PD (Non-spec
breakpoints

These breakpoints are
species-specific tables.

Penicillins

[Benzylpenicillin](#)

Ampicillin

Ampicillin-sulbactam

[Amoxicillin](#)

Amoxicillin-clavulanic acid

Piperacillin

[Piperacillin-tazobactam](#)

Ticarcillin

Ticarcillin-clavulanic acid

[Phenoxymethylpenicillin](#)

Oxacillin

Cloxacillin

Dicloxacillin

Flucloxacillin

[Mecillinam](#)

	MIC breakpoint (mg/L)	
	S ≤	R >
Penicillin		
Benzylpenicillin	0.25	2
Ampicillin	2	8
Ampicillin-sulbactam	2 ¹	8 ¹
Amoxicillin	2	8
Amoxicillin-clavulanic acid	2 ²	8 ²
Piperacillin	4	16
Piperacillin-tazobactam	4 ³	16 ³
Ticarcillin	8	16
Ticarcillin-clavulanic acid	8 ²	16 ²

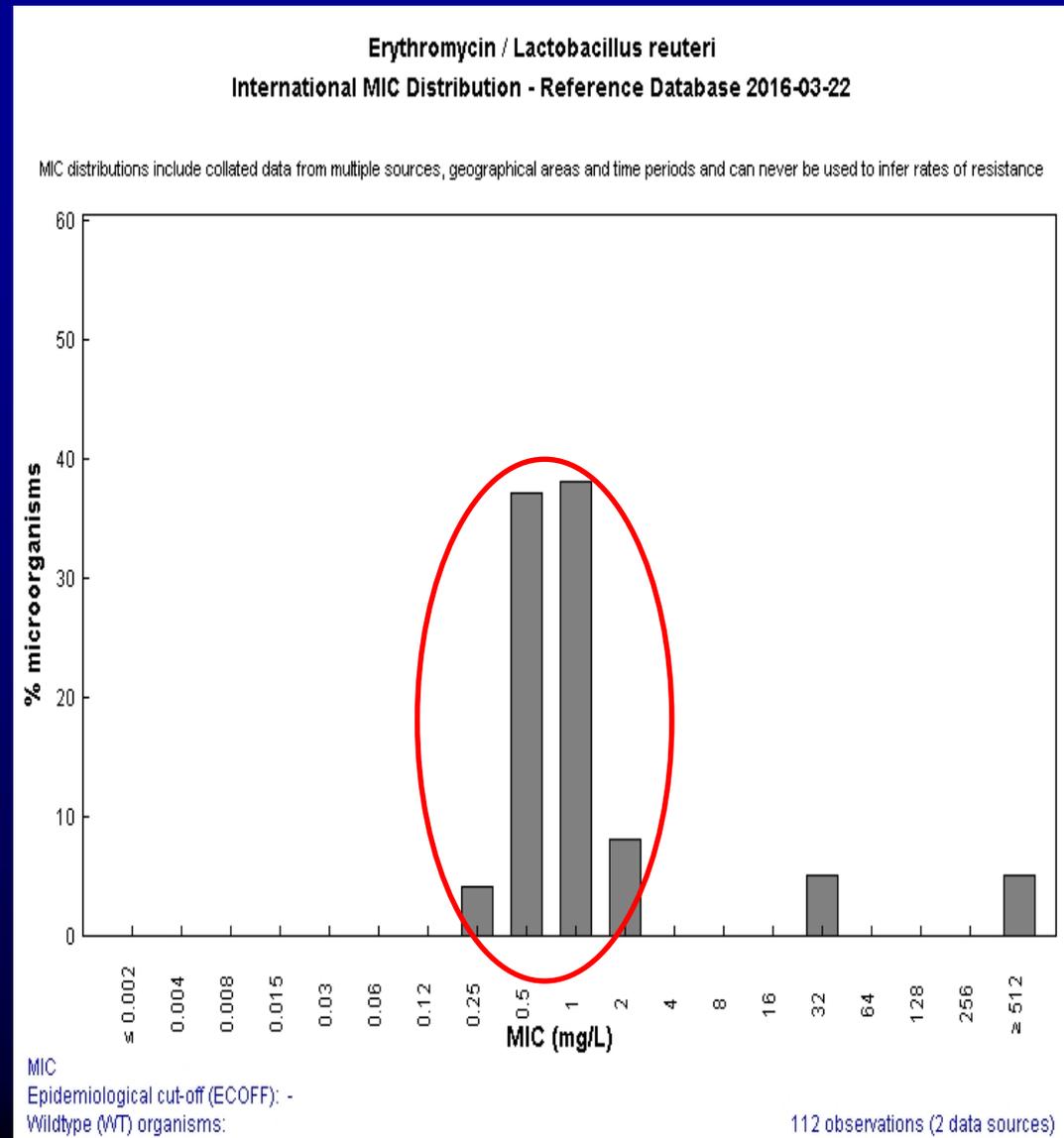
När jämförbar art och PK/PD-brytpunkter saknas....

- Värdera om isolatets MIC-värde tillhör vildtypen och uteslut därmed förekomsten av resistensmekanismer (se MIC-distributioner på EUCASTs web)
 - MIC distribution saknas – jämför med en liknande mikroorganism.

Jämför isolatets MIC-värde med MIC-fördelningen för arten (se EUCAST web)

Kontrollera om isolatet är vildtyp eller icke vildtyp

e.g. *Lactobacillus* spp.,
Erythromycin MIC 0.5 mg/L



- Organization
- EUCAST News
- Clinical breakpoints
- Expert rules and intrinsic resistance
- Resistance mechanisms
- Guidance documents
- MIC distributions and ECOFFs
- Zone distributions and ECOFFs
- AST of bacteria
- AST of mycobacteria
- AST of fungi
- AST of veterinary pathogens
- Frequently Asked Questions (FAQ)
- Meetings
- Presentations and statistics
- Documents
- Translations
- Information for industry
- Links

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST

EUCAST is a standing committee jointly organized by ESCMID, ECDC and European national breakpoint committees. EUCAST was formed in 1997. It has been chaired by Ian Phillips (1997 - 2001), Gunnar Kahlmeter (2001 - 2012), Rafael Canton (2012 - 2016) and Christian Giske (2016 -). Its scientific secretary is Derek Brown (1997 -). Its webmaster is Gunnar Kahlmeter (2001 -). From 2016, Rafael Canton is the Clinical Data Co-ordinator and Gunnar Kahlmeter the Technical Data Co-ordinator.

EUCAST deals with breakpoints and technical aspects of phenotypic in vitro antimicrobial susceptibility testing and functions as the breakpoint committee of EMA and ECDC. EUCAST does not deal with antibiotic policies, surveillance or containment of resistance or infection control. The Steering Committee is the decision making body. It is supported by a General Committee with representatives from European and other countries, FESCI and ISC. The Steering Committee also consults on EUCAST proposals with experts within the fields of infectious diseases and microbiology, pharmaceutical companies and susceptibility testing device manufacturers.

EUCAST has several subcommittees - → [see page Subcommittees](#).

Most antimicrobial MIC breakpoints in Europe have been harmonised by EUCAST. Breakpoints for new agents are set as part of the licensing process for new agents through EMA. EUCAST breakpoints are available in devices for automated

EUCAST News

25 Apr 2016
Ceftobiprole Rationale Document published

17 Apr 2016
EUCAST Steering Committee changes

06 Apr 2016
EUCAST Posters at ECCMID 2016

06 Apr 2016
Updated maps of EUCAST uptake

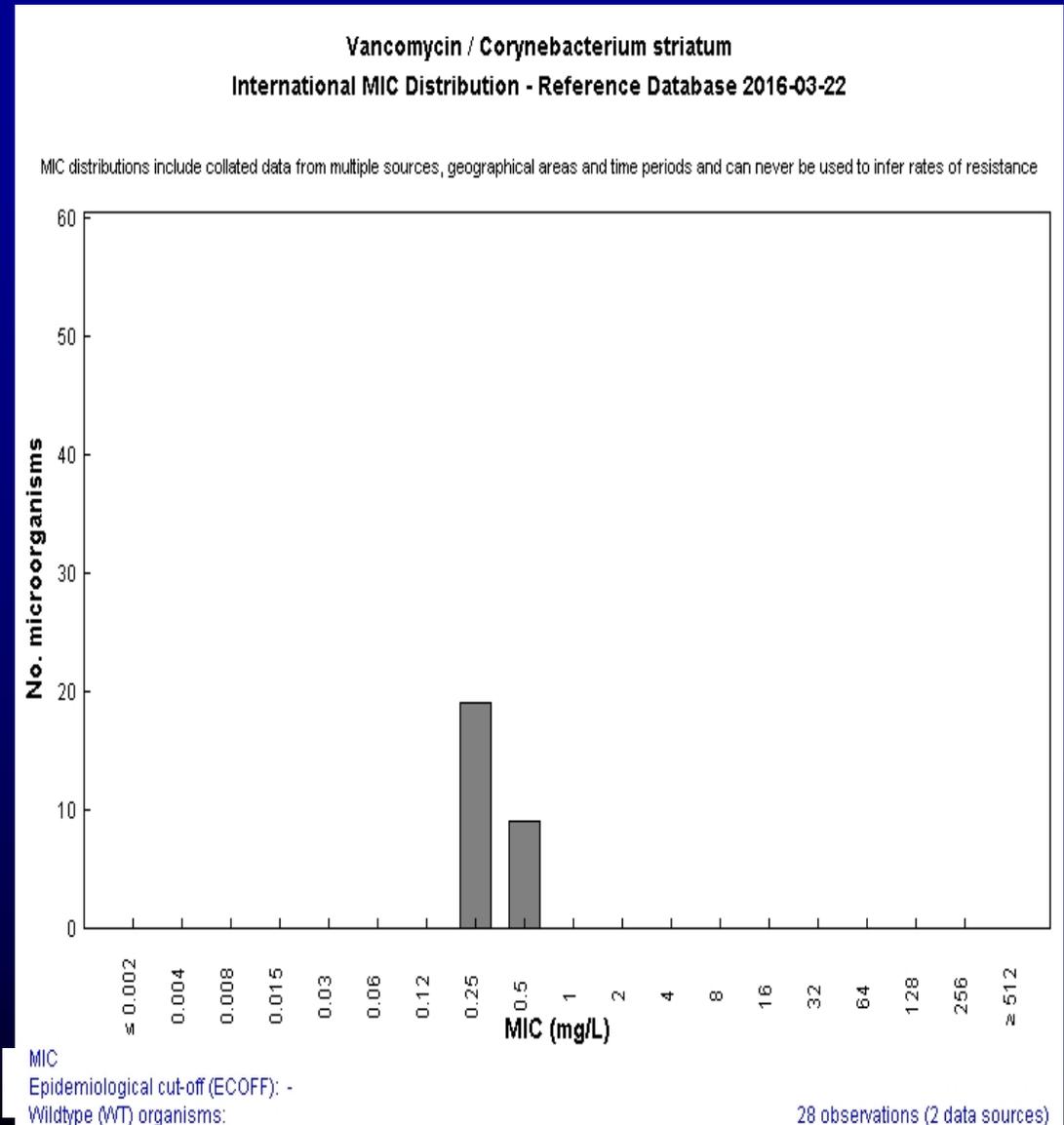
30 Mar 2016
FAQ updated

→ [About Newsfeeds](#)

Jämför isolatets MIC-värde med MIC-fördelningen för arten eller en närbesläktad art.

e.g. Arcanobacterium haemolyticum with vancomycin MIC 0.5 mg/L

Gram-positive bakteriers vancomycin vildtyp är vanligen 0.25-2 mg/L



Bedömning

- Om det aktuella isolatets MIC-värde är
 - >PK/PD brytpunkten
 - >EUCAST-brytpunkten för en närbesläktad art
 - >ECOFF för arten eller en närbesläktad art

...besvara med "R" (aldrig I).

Bedömning

- Om det aktuella isolatets MIC-värde är
 - \leq PK/PD S-brytpunkten
 - \leq EUCAST-brytpunkten för en närbesläktad art
 - \leq ECOFF för arten eller en närbesläktad art

...besvara med en kommentar:

Det saknas brytpunkter varför resistensbestämning ej kan utföras. Med utgångspunkt från de undersökningar vi kunnat utföra bedömer vi att isolatet kan behandlas med antibiotikum X.