

Ikke artsspesifikke brytningspunkter – når og hvordan skal de anvendes

Hva er ikke-artsrelaterede brytningspunkter?

Kliniske brytningspunkter anvendes i mikrobiologiske laboratorier for å kategorisere mikroorganismer som klinisk følsomme (S), intermediært følsomme (I) eller resistente (R) avhengig av følsomhetstesting i et veldefinert standard testsystem.

Laboratorierapporten, med kategoriene S, I eller R for hvert antimikrobielle middel, gir veiledning til klinikere om et bestemt middel kan anvendes i behandlingen eller ikke, og kliniske brytningspunkter bør derfor skille mellom pasienter som med stor sannsynlighet kommer til å respondere på antibiotikabehandlingen eller ikke.

EUCAST setter kliniske brytningspunkter etter en veldefinert prosedyre. Dette inkluderer evaluering av effekt i eksperimenter og kliniske studier for å avklare farmakodynamiske mål som AUC/MIC ratio eller $T > MIC$, middelets farmakokinetiske egenskaper, Monte Carlo simuleringer for å beregne variasjoner i doseringer i pasientpopulasjoner. Sannsynligheten for å nå det ønskede mål (PTA - probability of target attainment) bestemmes så for et antall farmakodynamiske parametre og ut fra Monte Carlo simuleringer. Brytningspunktet som beregnes evalueres ift bakteriepopulasjonens vill-type, spesielle resistensmekanismer og andre relevant informasjon. De farmakokinetiske/farmakodynamiske brytningspunkter som settes er de som i EUCASTs brytningspunkttabeller kalles "ikke-artsrelaterte brytningspunkter".

Probability of target attainment (%) for various pharmacodynamic targets for 1 g ceftazidime given three times daily

MIC (mg/L)	%fT > MIC			
	30	40	50	60
0.5	100	100	100	100
1	100	100	100	100
2	100	100	100	100
4	100	100	100	100
8	100	99	84	42
16	54	10	1	0
32	0	0	0	0

Eucast SOP 2.0 - Harmonization of breakpoints for existing antimicrobial agents

Non-species related breakpoints determined mainly on the basis of Pk/Pd data and independent of specific species are presented. These are for use only for species that have not been given a species-specific breakpoint and not for those species where susceptibility testing is not recommended.

Når skal de anvendes?

- Kun relevant for species som ikke har egne brytningspunkttabeller
- Kan anvendes der det står "IE"
- Skal ikke anvendes der det står "-"

Ikke-artsrelaterede brytningspunkter

<u>Ceftazidime</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	Breakpoints apply to a daily intravenous dose of 1 g x 3 and a high dose of at least 2 g x 3.
--------------------	----------	----------	---

Ceftazidime, Eucast rationale document

Non-species-related breakpoints

Non-species related breakpoints have been determined using Pk/Pd data and are independent of MIC distributions of specific species. They are for use only for organisms that do not have specific breakpoints.

A 2 log drop in viable Gram-negative organisms in animal model infections requires approximately 50% $fT > MIC$. The 95% confidence interval of the 1g dose administered by bolus intravenous injection results in an S/I breakpoint of 4 mg/L. The I/R breakpoint of 8 mg/L is based on a 2g dose. These breakpoints render wild type Enterobacteriaceae and *Pseudomonas* spp, susceptible.

Ceftazidime, Eucast Rationale document – cont.

Species-related breakpoints

For Enterobacteriaceae the breakpoints are $S \leq 1$ mg/L $R > 8$ mg/L. The S/I breakpoint was reduced from 4 to 1 mg/L to avoid reporting ESBL-producing organisms with MICs of 2-4 mg/L as susceptible.

For *Pseudomonas* spp. the breakpoints are $S \leq 8$ mg/L $R > 8$ mg/L. S/I breakpoint was increased from 4 to 8 mg/L to avoid dividing the wild type MIC distribution. The breakpoints relate to high dose therapy.

Species without breakpoints

Species other than Enterobacteriaceae and *Pseudomonas* spp. were considered poor targets for ceftazidime therapy and for that reason did not receive breakpoints.