



UZ
LEUVEN



Antimicrobiële gevoeligheidsbepalingen anno 2021

**Implementatie van de EUCAST I categorie en waarde van fenotypische expert
systeem**

ASO: Marnix Mylemans
Begeleider: Stefanie Desmet

28-09-2021

UZ
Leuven

Herestraat 49
B - 3000 Leuven

www.uzleuven.be
tel. +32 16 33 22 11

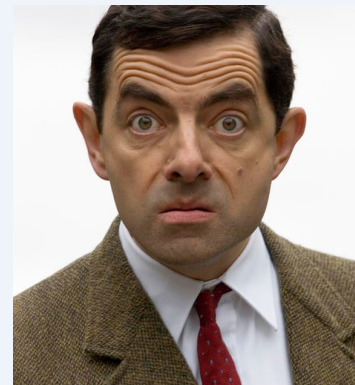
UNIVERSITY HOSPITALS LEUVEN

Overzicht

- Deel 1: implementatie EUCAST I categorie
 - Inleiding
 - Aanpak UZ Leuven: een praktijkvoorbeeld
 - Conclusie
 - To do's
- Deel 2: fenotypische expert systeem UZL
 - Inleiding
 - Uitwerking: theorie en praktijk
 - Conclusie
 - To do's

“EUCAST introduceert een nieuwe definitie van de intermediaire gevoeligheidscategorie”

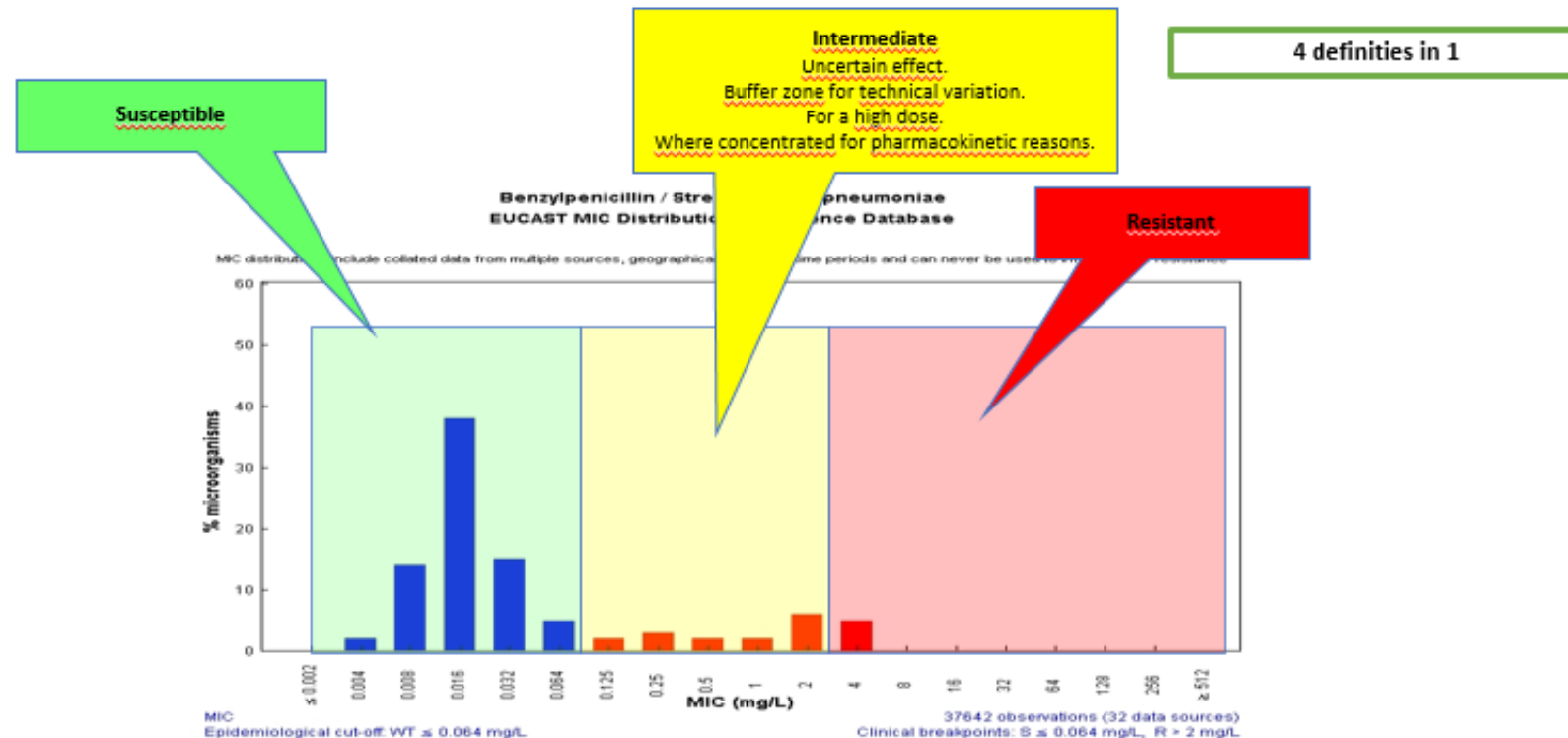
- 1 categorie vaak stiefmoederlijk behandeld
 - Oude definitie: 4 definities in 1 → pick one??



Oude definitie I

- “A microorganism is defined as intermediate by a level of
 - (1) antimicrobial agent activity associated with **uncertain therapeutic effect**.
 - It implies that an infection due to the isolate (2) may be appropriately treated in body sites where the drugs are **physiologically concentrated**
 - or (3) when a **high dosage** of drug can be used;
 - it also indicates (4) a **buffer zone** that should prevent small, uncontrolled, technical factors from causing major discrepancies in interpretations.”

SIR – de oude definities



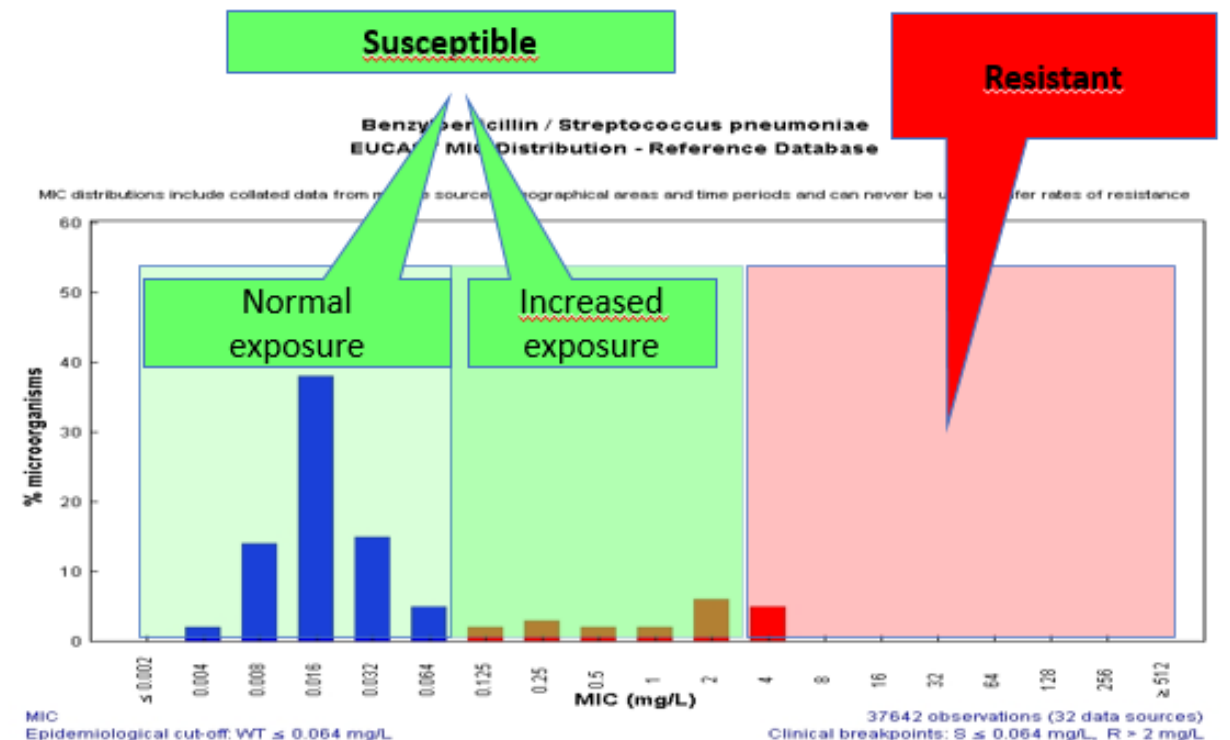
“EUCAST introduceert een nieuwe definitie van I”

- I categorie blijft vaak stiefmoederlijk behandeld
 - Oude definitie: 4 in 1
 - Te ambigue om clinici duidelijk te informeren
 - I wordt in de praktijk vaak als R aanzien en vermeden → suboptimaal antibioticagebruik
- Nood aan een nieuwe definitie om de I categorie van zijn negatieve connotatie af te helpen

Nieuwe definitie van I - voorstel 2017

- “A microorganism is categorised as **Susceptible, Increased exposure**
- when there is a high likelihood of therapeutic success because exposure to the agent is increased by adjusting the **dosing regimen** or by its **concentration at the site of infection.**”

SIR - nieuwe definitie 2020



Nieuwe definitie I

- Sterke nadruk op relatie breekpunt – dosering/toedieningswijze
 - Aangegeven in doseringstabellen en rationale documenten

Dosages

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 11.0, valid from 2021-01-01

EUCAST breakpoints are based on the following dosages (see section 8 in Rationale Documents). Alternative dosing regimens may result in equivalent exposure. The table should not be considered a guidance for dosing in clinical practice, and does not replace specific local, national, or regional dosing guidelines. However, if national practices significantly differ from those listed below, EUCAST breakpoints may not be valid. Situations where less antibiotic is given as standard or high dose should be discussed locally or regionally.

Uncomplicated UTI: acute, sporadic or recurrent lower urinary tract infections (uncomplicated cystitis) in patients with no known relevant anatomical or functional abnormalities within the urinary tract or comorbidities.

Penicillins	Standard dosage	High dosage	Uncomplicated UTI	Special situations
Benzylpenicillin	0.6 g (1 MU) x 4 iv	1.2 g (2 MU) x 4-6 iv		Meningitis caused by <i>S. pneumoniae</i>: For a dose of 2.4 g (4 MU) x 6 iv, isolates with MIC≤0.06 mg/L are susceptible. Pneumonia caused by <i>S. pneumoniae</i>: breakpoints are related to dosage: For a dose of 1.2 g (2 MU) x 4 iv, isolates with MIC ≤0.5 mg/L are susceptible. For a dose of 2.4 (4 MU) g x 4 iv or 1.2 g (2 MU) x 6 iv, isolates with MIC ≤1 mg/L are susceptible. For a dose of 2.4 g (4 MU) x 6 iv, isolates with MIC ≤2 mg/L are susceptible.
Ampicillin	2 g x 3 iv	2 g x 4 iv		Meningitis: 2 g x 6 iv
Ampicillin-sulbactam	(2 g ampicillin + 1 g sulbactam) x 3 iv	(2 g ampicillin + 1 g sulbactam) x 4 iv		
Amoxicillin iv	1 g x 3-4 iv	2 g x 6 iv		Meningitis: 2 g x 6 iv
Amoxicillin oral	0.5 g x 3 oral	0.75-1 g x 3 oral	0.5 g x 3 oral	
Amoxicillin-clavulanic acid iv	(1 g amoxicillin + 0.2 g clavulanic acid) x 3-4 iv	(2 g amoxicillin + 0.2 g clavulanic acid) x 3 iv		
Amoxicillin-clavulanic acid oral	(0.5 g amoxicillin + 0.125 g clavulanic acid) x 3 oral	(0.875 g amoxicillin + 0.125 g clavulanic acid) x 3 oral	(0.5 g amoxicillin + 0.125 g clavulanic acid) x 3 oral	Amoxicillin-clavulanic acid has separate breakpoints for systemic infections and uncomplicated UTI. When amoxicillin-clavulanic acid is reported for uncomplicated UTI, the report must make clear that the susceptibility category is only valid for uncomplicated UTI.



Nieuwe definitie I

- Verdwijnen buffer zone voor technische fouten??
 - → introductie “Area of Technical Uncertainty” (ATU)
 - MIC/diameter (of korte range) waarin interpretatie onzeker ~ reproduceerbaarheid
 - ≠ klinisch breekpunt
 - = een waarschuwing

		MIC breekpunt (mg/L)			Zone diameters (mm)		
Micro-organisme	antibioticum	S ≤	R >	ATU	≥S	<R	ATU
Enterobacterales	AMC	8	8	-	19	19	19-20
Enterobacterales	PTZ	8	8	16	20	20	19
Enterobacterales	ciprofloxacin	0,25	0,5	0,5	25	22	22-24
<i>P. aeruginosa</i>	PTZ	0,001	16	-	50	18	18-19
<i>P. aeruginosa</i>	cefiderocol	2	2	-	22	22	14-22
<i>P. aeruginosa</i>	CZA	8	8	-	17	17	16-17
<i>P. aeruginosa</i>	colistine	2	2	4	-	-	-

Timing nieuwe EUCAST I categorie

- Voorgesteld 2017
- Geldig vanaf 2020 (EUCAST v.10 breakpoint tables)
 - Tevens introductie “off-scale” breakpoint
 - Bvb: ceftazidime *Pseudomonas spp.*

Ceftazidime	0.001	8		10	50	17	
-------------	-------	---	--	----	----	----	--

- NAC's → introductie nieuwe definitie in de praktijk
 - Overschakeling ASAP
 - Ten laatste 2022

Deel 1 : CAT-vraag

Wat is de impact van de nieuwe definitie van de EUCAST I categorie voor het huidige antibioticabeleid in UZ Leuven?

Welke aanpassingen/inspanningen zijn nodig voor een correcte implementatie?

Vergelijking UZL dosering vs. EUCAST

- 23/46 : UZL = EUCAST
- 11/46: UZL SD = HD EUCAST → zowel S al I isolaten dienen met deze dosis behandeld te worden

Antibiotic	EUCAST SD	UZL SD
Amoxicillin PO	500 mg q8h	1g q8h
Amoxicillin-clavulanic acid po 875 mg	500 mg q8h	875 mg q8h
Cefuroxime iv	750 mg q8h	1500 mg q8h
Cefotaxime iv	1 g q8h	2 g q8h
Ceftazidime iv	1 g q8h	2 g q8h
Cefepime iv	1 g q8h	2 g q8h
Clarithromycin iv=po	250 mg q12h	500 mg q12h
Metronidazole po=iv	400 mg q8h	500 mg q8h
Erythromycin po=iv	500 mg q8-12h	1g q6h
Fosfomycin iv	4g q8h	8g q8h
Imipenem iv	500 mg q6h	1g q6h

→ Notatie als “hoge dosis” in doseringstabel UZL

Indien hoge dosis obv “speciale situatie” → apart vermeld
Vb: cefotaxime bij meningitis

Samenvatting dosage antibiotica

- 23/46 : UZL = EUCAST
 - 11/46: UZL SD = HD EUCAST
 - 5/46: UZL SD > SD/HD EUCAST
- ~ 90%: geen problemen
- UZL SD of HD < EUCAST → bespreken antibioticum beleidsteam
 - Flucloxacilline PO
 - Tobramycine
 - Amikacine
 - Piperacilline-tazobactam
 - Temocilline
 - Geen UZL HD → bespreken antibioticum beleidsteam
 - Clindamycine en rifampicine

UZL SD of HD < EUCAST

→ Bespreken met antibioticum beleidsteam

Antibioticum	EUCAST SD	UZL SD	EUCAST HD	UZL HD
amikacine iv	25-30 mg/kg q24h	15 mg/kg q24h (non-septic) 25 mg/kg q24h (septic)	-	-
tobramycine iv	6-7 mg/kg q24h	5 mg/kg q24h	-	7 mg/kg q24h
flucloxacilline PO	1g q 8h	500 mg q6h	1g q6h	-
piperacilline-tazobactam iv	4g q6h	4g q6h	4g q6h by extended 3-hour infusion	-
temocillin iv	2g q12h	2g q12h	2g q8h	-

Verandering piperacilline-tazobactam breekpunten en dosering

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021. <http://www.eucast.org>.

Penicillins	Standard dose	High dose	Uncomplicated UTI	Special situations
Piperacillin-tazobactam	(4 g piperacillin + 0.5 g tazobactam) x 3 iv	(4 g piperacillin + 0.5 g tazobactam) x 4 iv		<i>Pseudomonas</i> spp.: High dose only



Piperacillin-tazobactam	(4 g piperacillin + 0.5 g tazobactam) x 4 iv or x 3 by extended 4-hour infusion	(4 g piperacillin + 0.5 g tazobactam) x 4 iv by extended 3-hour infusion		A lower dosage of (4 g piperacillin + 0.5 g tazobactam) x 3 iv is adequate for some infections such as complicated UTI, intraabdominal infections and diabetic foot infections, but not for infections caused by isolates resistant to third-generation cephalosporins.
-------------------------	---	---	--	---

Enterobacterales

Pseudomonas species

Penicillins ¹	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)			MIC breakpoints (mg/L)	Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU			S ≤	R <	ATU
Piperacillin-tazobactam	8 ⁴	16 ⁴	16	30-6	20	17	17-19	16 ¹	30-6	18	18	18-19
Piperacillin-tazobactam	8 ⁴	8 ⁴	16	30-6	20	20	19	0.001 ¹	30-6	50	18	18-19



UZL dosis PTZ: 4*4g

Enterobacterales: Geen verandering

Pseudomonas aeruginosa: continu infuus of 16 g

Verandering temocilline breekpunten en dosering

	Standard dosage	High dosage
Temocillin	2 g x 2 iv	2 g x 3 iv

The 2 g x 2 iv dose has been used in the treatment of uncomplicated UTI caused by bacteria with beta-lactam resistance mechanisms.

	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Temocillin (infections originating from the urinary tract), <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (except <i>K. aerogenes</i>) and <i>P. mirabilis</i>	0.001	16		30	50 ^C	17 ^C	

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021. <http://www.eucast.org>.

Dosis verhogen naar 3 x 2g?

- ↑ kostprijs ziekenhuis
- jarenlange ervaring met 2 x 2 g, i.k.v. (gecompliceerde) UWI bij breekpunt van 16 mg/L (Fuchs et al.)

→ nog geen consensus op dit moment

Conclusie dosagewijziging UZL

- EUCAST overschakeling is primair een belangrijke **mentaliteitswijziging** dan wel een “doseringsrevolutie”.
- Voorstel rapportcommentaar : “I = gevoelig, verhoogde blootstelling. Correcte behandeling vereist een hoge dosering, tenzij dit antibioticum fysiologisch geconcentreerd wordt t.h.v. de infectiefocus. Zie doseringstabel voor hoge dosis.”

Wat met de nog gebruikte CLSI breekpunten
in UZ Leuven??

Wat met CLSI breekpunten in UZ Leuven?

micro-organisme	antibioticum
Enterobacterales	cefuroxime
	temocilline
Enterobacterales (niet E.coli)	nitrofurantoïne
Stenotrophomonas maltophilia	ceftazidime
	levofloxacin
Acinetobacter species	ceftazidime
	cefotaxime
	pip-tazo
non-enterobacterales, non-pseudomonas	ceftazidime
	cefepime
	pip-tazo
	meropenem
	levofloxacin
	gentamicine
	tobramycine
	amikacine
	co-trimoxazole
	colistine
Burkholderia cepacia	ceftazidime
	meropenem
	co-trimoxazole
Faeces gramnegatieven	doxycycline
Campylobacter	gentamicine

Reden voor gebruik CLSI?

- Enkel EUCAST breekpunt beschikbaar voor een deel van de micro-organismen binnen één groep
 - Cefuroxime: enkel E.coli, P. mirabilis, Klebsiella en Raoultella species
 - Nitrofurantoïne: enkel E. coli
- **Geen EUCAST breekpunt beschikbaar**

Probleemstelling

micro-organisme	antibioticum	testmodaliteit	CLSI MIC	
			<=S	>R
Enterobacterales	cefuroxime	vitek/dd	8	16
	temocilline	vitek/dd	-	-
Enterobacterales (niet E.coli)	nitrofurantoïne	vitek/dd	32	64
Stenotrophomonas maltophilia	ceftazidime	dd	8	16
	levofloxacin	dd	2	4
Acinetobacter species	ceftazidime	vitek/dd	8	16
	cefotaxime	vitek/dd	8	32
	pip-tazo	vitek/dd	16	64
non-enterobacterales, non-pseudomonas	ceftazidime	vitek/dd	8	16
	cefepime	vitek	8	16
	pip-tazo	vitek/dd	16	64
	meropenem	vitek/dd	4	8
	levofloxacin	vitek/dd	2	4
	gentamicine	vitek/dd	4	8
	tobramycine	vitek/dd	4	8
	amikacin	vitek/dd	16	32
	co-trimoxazole	vitek/dd	2/38	2/38
	colistine	vitek	2	4
	ceftazidime	vitek/dd	8	16
	meropenem	vitek/dd	4	8
Burkholderia cepacia	co-trimoxazole	vitek/dd	2/38	2/38
Faeces gramnegatieven	doxycycline	dd	4	8
Campylobacter	gentamicine	dd	-	-

Quasi steeds een intermediaire categorie

Bij de overstap naar de EUCAST 2020 richtlijnen krijgt de categorie “I” een andere betekenis

→susceptible, increased exposure

Deze I categorie is gelinkt aan een hogere dosering van het antibioticum

↔ bij CLSI is dit niet het geval: extrapolatie van de nieuwe I categorie is dus niet mogelijk

Hoe gaan we hier in de praktijk mee om?

Is er een alternatief? Een denkoefening

- In het labo streven we zoveel als mogelijk naar uniformisering door EUCAST breekpunten te implementeren waar mogelijk
- Bestaat de optie om gebruik te maken van het non-species related PK/PD breekpunt van EUCAST?
 - Gebaseerd op standaard en hoge dosis regime → toepasbaar bij nieuwe definitie I

Vergelijking CLSI – PK/PD EUCAST

micro-organisme	antibioticum	testmodaliteit	CLSI				Klinisch EUCAST				PK/PD EUCAST		MIC range
			MIC		zone diameter		MIC		zone diameter		MIC		met wijziging
			<=S	>R	S	R	<=S	>R	>=S	<R	<=S	>R	interpretatie naar R
Enterobacterales	cefuroxime	vitek/dd	8	16	>=23	<=14	0,001	8	50	19	4	8	nvt
	temocilline	vitek/dd	-	-	-	-	0,001	16	50	17	IE	IE	nvt
Enterobacterales (niet E.coli)	nitrofurantoïne	vitek/dd	32	64	>=17	<=14	64	64	11	11	IE	IE	nvt
Stenotrophomonas maltophilia	ceftazidime	dd	8	16	>=18	<=14	-	-	-	-	4	8	16 (I)
	levofloxacin	dd	2	4	>=17	<=13	-	-	-	-	0,5	1	2-4 (S/I)
Acinetobacter species	ceftazidime	vitek/dd	8	16	>=18	<=14	IE	IE	IE	IE	4	8	16 (I)
	cefotaxime	vitek/dd	8	32	>=23	<=14	IE	IE	IE	IE	1	2	4-32 (S/I)
	pip-tazo	vitek/dd	16	64	>=21	<=17	IE	IE	IE	IE	8	16	32-64 (I)
non-enterobacterales, non-pseudomonas	ceftazidime	vitek/dd	8	16	>=18	<=14	-	-	-	-	4	8	16 (I)
	cefepime	vitek	8	16	-	-	-	-	-	-	4	8	16 (I)
	pip-tazo	vitek/dd	16	64	>=21	<=14	-	-	-	-	8	16	32-64 (I)
	meropenem	vitek/dd	4	8	>=19	<=15	-	-	-	-	2	8	/
	levofloxacin	vitek/dd	2	4	>=17	<=13	-	-	-	-	0,5	1	2-4 (S/I)
	gentamicine	vitek/dd	4	8	>=15	<=12	-	-	-	-	0,5	0,5	nvt
	tobramycine	vitek/dd	4	8	>=15	<=12	-	-	-	-	0,5	0,5	nvt
	amikacine	vitek/dd	16	32	>=17	<=14	-	-	-	-	1	1	nvt
	co-trimoxazole	vitek/dd	2/38	2/38	-	-	-	-	-	-	IE	IE	nvt
	colistine	vitek	2	4	-	-	-	-	-	-	IE	IE	nvt
Burkholderia cepacia	ceftazidime	vitek/dd	8	16	>=21	<=17	-	-	-	-	4	8	16 (I)
	meropenem	vitek/dd	4	8	>=20	<=15	-	-	-	-	2	8	/
	co-trimoxazole	vitek/dd	2/38	2/38	>=16	<=10	-	-	-	-	IE	IE	nvt
Faeces gramnegatieven	doxycycline	dd	4	8	>=14	<=10	-	-	-	-	IE	IE	nvt
Campylobacter	gentamicine	dd	-	-	>=16	<=14	-	-	-	-	0,5	0,5	nvt

-PK/PD: lagere MIC's

-sneller isolaat als R
Geïnterpreteerd

-hoofdzakelijk I → R

Conclusie CLSI breekpunten

- Omschakeling naar PK/PD is niet haalbaar
 - Geen correlerende zonediameters: frequent nodig in de praktijk
 - Geen PK/PD voor aminoglycosiden, co-trimoxazole:
 - gemengd gebruik EUCAST en CLSI
 - Rapporteren van I categorie met verschillende achterliggende betekenis
- Oplossing: geen rapportering van de CLSI I categorie
 - I wordt bij R gevoegd: “**adapted** CLSI breekpunt”
 - geen verwarring bij clinici
 - klinisch weinig verschil t.o.v. huidige praktijk (I vaak als R beschouwd)
 - vangt gap tussen PK/PD en CLSI breekpunt gedeeltelijk op

Praktisch implementatie – januari 2022 TO DO

- Labo:
 - Opleiding MLT's – aanpassing SOP's (off-scale breekpunten, adapted CLSI)
 - Aanpassing Vitek + BioArt regels (indien geschreven op S of I categorie)
 - LIS rapporteringsregels herbekijken – rapportcommentaar
 - Surveillancegegevens: van %S naar % S/I (beperkte wijziging te verwachten)
- Awareness, mentaliteitswijziging clinici
 - Plenaire sessies – online teaching (nieuwe ASO's) – geneeskunde curriculum
- Apotheek
 - Opvolging correct antibioticagebruik, vermijden ondergebruik van eerste keuze antibiotica (bvb. ceftazidime *P. aeruginosa*) en overgebruik breed spectrum antibiotica

Deel 2 – Fenotypische expert systeem UZL

- Vitek2 Advanced Expert System (AES) bioMérieux
 - hulpmiddel bij validatie antibiograms
 - Knowledge database: 3732 resistentie fenotypes en >59000 MIC distributies (v. 9.02)
- Verschillende configuraties mogelijk
 - MIC interpretation guideline x Therapeutic interpretation guideline
 - CLSI
 - Global CLSI-based
 - Global European-based
 - EUCAST
- Mogelijkheid tot het opstellen van bioArt regels: “als” → “dan”

Phenotype Graphical Representation

Organism:

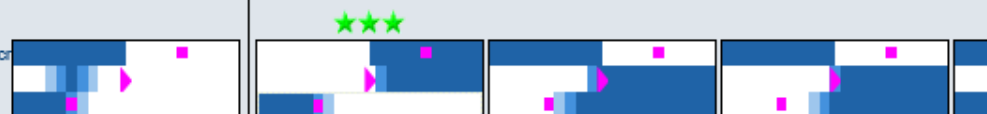
Species with phenotypes:

Antibiotic families:

Phenoty

WILD	MLSB INDUCIBLE	MLSB CONSTITUTIVE	MLSB+SA CONSTITUTIVE	RI
------	----------------	-------------------	----------------------	----

Inducible Clindamycin Resistance(icr)
Erythromycin(e05n)
Clindamycin(cm04n)



Clindamycin
observed: 0.25
MLSB INDUCIBLE: ≤ 0.25
S: ≤ 0.25 , I: 0.5, R: ≥ 1
Interpretation: R

AST-P850

Antibiotic

- ☐ Cefoxitin Screen
- ☐ Oxacillin
- ☐ Amikacin
- ☐ Gentamicin
- ☐ Tobramycin
- ☐ Levofloxacin
- ☐ Moxifloxacin

Advanced Reporting Tool Comments:

Internal Comments:

122 teicoplanine wordt niet betrouwbaar gemeten

MIC	INT
0.25	S
≤0.5	S

Patient Name:

Analysis Status:

AST Offline Tests

Indication: Clindamycin

R

Clindamycin

Interpretation changed from "S" to "R".

★★★★	Best phenotype	Very Typical
★★★	Recognized phenotype	Typical
★	Possible phenotype	Not Very Typical

Therapeutic Interpretation Guideline:

Copy 1 of PHENOTYPIC

Ervaring met fenotypische expert

- Educatieve meerwaarde: belangrijk in UZL
- Fenotypische expert corrigeert te veel/te snel/foutief
 - Vb: carbapenemase +- ESBL
- Bij meest recente software update → verdwijnen van enkele therapeutische correcties (o.a. 3GC en 4GC bij ESBL fenotypes)
 - convergentie van phenotypic naar EUCAST?

CAT-vraag: Wat is het verschil tussen gebruik van het Vitek2 expertsysteem met en zonder fenotypische expert en heeft de fenotypische expert meerwaarde voor UZL?

Werkwijze

- Theoretisch
 - Raadplegen therapeutische correcties E-Ph en E-E in Vitek
 - Oplijsten bug-drug-fenotype correcties die verdwijnen
 - Inschatten van relevantie voor de praktijk
 - definiëren van te nemen acties
- Praktijk: inschatting frequentie correcties
 - Alle Vitek antibiogramms van 1 week
 - Isolaten waarop correcties gebeuren → hertest met EUCAST-EUCAST
 - Verschil tussen beiden + verschil gerapporteerd antibiogram?

Resultaten

1. correcties op intrinsieke resistenties blijven behouden

Isolaatnummer	Species	Phenotypes	MIC	E-PI	E-E	MIC	E-PI	E-E	MIC	E-PI	E-E	MIC	E-PI	E-E	MIC	E-PI	E-E	MIC	E-PI	E-E
90090666244	CIFR	WILD		4	S→R	S→R														
90090666257	PRRE	WILD				Approved						<=1	S→R	S→R						Advanced
90090687329	MOMO	WILD																64	I→R	I→R
90090696793	PRRE	WILD										<=1	S→R	S→R						125 natu 152 coll
90090696794	CIBR	WILD		4	S→R	S→R		8	S→R	S→R										
90090696799	ENCL	WILD		8	S→R	S→R														
90090696805	CIFR	WILD		4	S→R	S→R		8	S→R	S→R										
90090708420	CIBR	WILD		4	S→R	S→R		8	S→R	S→R										
90090713979	MOMO	WILD				Consistent with correction												64	I→R	I→R
90090716734	CIFR	WILD				None Detected		<=2	S→R	S→R										
90090716745	ENAE	WILD		4	S→R	S→R														
90090716752	PRVU	WILD																64	I→R	I→R
90090720959	ENAE	WILD		4	S→R	S→R														
90090733770	MOMO	WILD	MIC	INT		Antibiotic		MIC	INT		Antibiotic		MIC	64	I→R	INT	I→R			
90090733774	ENCL	WILD	≤4	≤4	S→R	S→R	idime	≤0.12	S		Tobramycin		≤1	S						
90090733795	SEMA	WILD	≤2	8	S→R	S→R	8 S→R	8 S→R	S→R		16 I→R	I→R	≤0.12	S						
90090733804	SEMA	WILD		8	S→R	S→R	8 S→R	8 S→R	S→R		16 I→R	I→R								
90090752379	KLOX	WILD	≤2	<=2	R	S→R	S→R				Tigecycline		≤0.5	S						
90090755455	MOMO	WILD	≤4	S		Cefepime		≤0.12	S		Nitrofurantoin		32	64	I→R	S	I→R			
90090755456	ENAE	WILD	≤1	<=2	S→R	S→R	8 S→R	8 S→R	S→R		Colistin		≤0.5	S						
90090785594	CIFR	WILD		4	S→R	S→R	4 S→R	4 S→R	S→R		Trimethoprim/	Sulfamethoxazole	≤20	64	I→R	S	I→R			
90090792279	PRMI	WILD	≤1	S		Amikacin		≤2	S											
90090793903	PRMI	WILD	≤0.25	S		Gentamicin		≤1	S									64	I→R	I→R
9009060055851	PRMI	WILD											<=0,5	S→R	S→R			64	I→R	I→R
9009063592851	KLOX	WILD, ac Pase		<=2	S→R	S→R														
9009074540852	ENAE	WILD		4	S→R	S→R														
9009077202854	KLOX	WILD		8	S→R	S→R														

Resultaten

2. Respectievelijk 50% en 25% van de therapeutische correcties voor GNS en STA lijkt weg te vallen
- Groot verschil in theorie $\neq$ inschatting relevantie praktijk
 - Merendeel van de correcties die verdwijnen toch “OK”

“Wegvallen correctie = OK”

1. Het verdwijnen van de correctie is **juister**
 - fenotype expert corrigeert ten onrechte
 - correcties manueel terugzetten naar originele meting
2. Het verdwijnen van de correctie wordt **opgevangen** door onze zelf geschreven **bioArt regels**
3. De **rationale** van bepaalde correcties is niet duidelijk te beredeneren

“Wegvallen correctie = OK”

4. De correctie is **obsoleet**:

- fenotype pas herkend wordt bij een MIC-waarde die al resistent is.

5. De correctie wordt in de praktijk **niet gezien**.

- bij herkenning bepaalde fenotypes → antibiotica waarop in theorie gecorrigeerd wordt naar “R”, al R gemeten zijn in de praktijk

Enkele situaties vereisen een bijkomende bioArt regel

1. Correctie PTZ bij HL AmpC fenotype
2. Correctie co-trimoxazole bij stafylokokken
3. Correctie clindamycine bij fenotype “Resistant to lincosamides”
4. Correctie cefepime bij OXA-1 like beta-lactamase
5. Correctie cefepime bij *P. aeruginosa*, ESBL fenotype

Correctie PTZ bij HL AmpC fenotype

16 of 50

To be reviewed

Accession ID

90092341601

1

Organism Origin

BCI

Organism

Morg.morganii

AES Findings

Consistent

Phenotypes Selected for Review

BETA-LACTAMS

EXTENDED SPECTRUM BETA-LACTAMASE

HIGH LEVEL CASE (AmpC)

Card Comments:

Advanced Reporting Tool Comments:

Internal Comments:

26 natuurlijke resistentie tegen ampicilline, amoxicilline-clavulaanzuur, nitrofurantoïne, colistine en tigecycline. Ook cefuroxime moet steeds resistent gerapporteerd worden.

AST-N353

Antibiotic	MIC	INT	Antibiotic	MIC	INT	Antibiotic	MIC	INT
☐ Temocillin	≤4	S	☐ Ceftazidime	8	R	☐ Tobramycin	≤1	S
☐ Ampicillin	≥32	R	☒ + Ceftazidime/ Avibactam		S	☐ Levofloxacin	≤0.12	S
☐ Amoxicillin/ Clavulanic Acid	≥32	R	☒ + Ceftolozane/ Tazobactam			☐ Tigecycline	2	R
☐ Piperacillin/ Tazobactam	≤4	R	☐ Cefepime	≤0.12	S	☐ Nitrofurantoin	64	R
☐ Cefuroxime	≥64	R	☐ Meropenem	≤0.25	S	☐ Colistin	≥16	R
☐ Cefuroxime Axetil	≥64	R	☐ Amikacin	≤2	S	☐ Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	≤20	S
☐ Cefotaxime	16	R	☐ Gentamicin	≤1	S			

Patient Name:

VRANCKEN MATHILDA JULIA

Analysis Status:

11.73 hr - Final

Analysis Messages:

Setup Tech:

Greet Suy (gs)

Organism Quantity:

Bench:

v

Typisch bij MIC PTZ 8 mg/L, i.e. breekpunt
Enterobacterales

species	Fenotypes	ampi			AMC			PTZ			CXM			CTX			CAZ			cefe		
		MIC	AES	EUC	MIC	AES	EUC	MIC	AES	EUC	MIC	AES	EUC	MIC	AES	EUC	MIC	AES	EUC	MIC	AES	EUC
MOMO	HL ampC/WILD							<=4	S	R	S											
ENCL	HL ampC							8	S	R	S											
ENCL	HL ampC							8	S	R	S	>=64	R		8	R		4	I		<=0,12	S
ESCO	HL ampC	>=32	R		>=32	R		8	S	R	S	>=64	R		>=64	R		16	R		2	I
ESCO	HL ampC	>=32	R		>=32	R		8	S	R	S	>=64	R		16	R		4	I		4	I
	ESBL-HL ampC/RESISTANT TOB NET AMI (AAC(6'))																					
ESCO		>=32	R		>=32	R		8	S	R	S	>=64	R		>=64	R		32	R		16	R

High level AmpC wijst op stabiele derepressie ≠ inductie

Enterobacter, Serratia, Providencia,
Citrobacter, Morganella

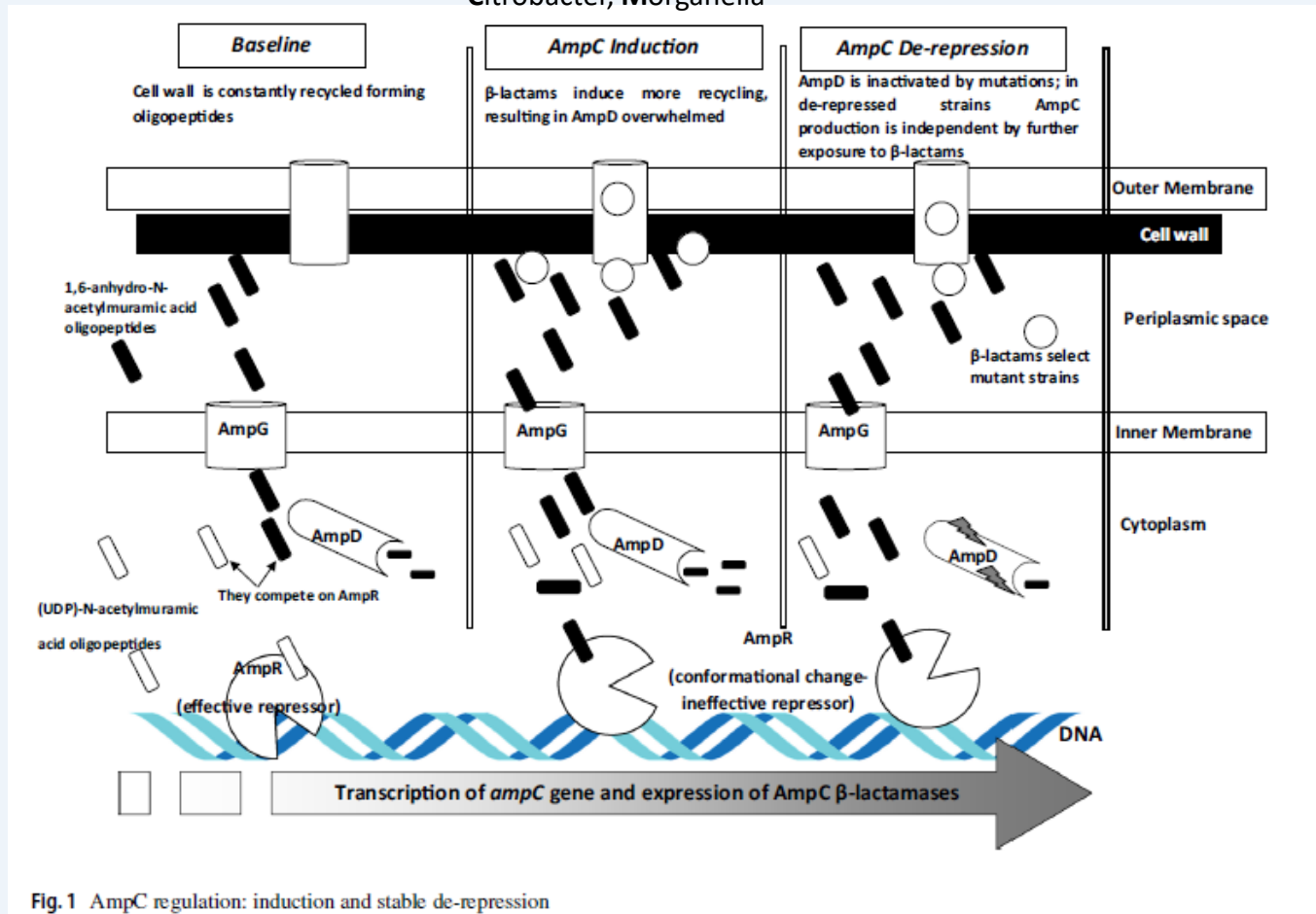


Fig.1 AmpC regulation: induction and stable de-repression

High Level AmpC expressie ook
bij niet-ESPCM kiemen!
~ plasmide verworven
→ constitutief hoge expressie

Klinische evidentie PTZ bij AmpC producers

- Meta-analyse 2016 + recentere literatuur
 - Niet inferieur t.o.v. meropenem in de behandeling van bacteriëmie
 - Harris et al., J. Antimicrob. Chemother. 71 (2016), Cheng et al., Antimicrob. Agents Chemother. 61 (2017) ,McKamey et al., Int. J. Antimicrob. Agents. 52 (2018)
Tan et al., Int. J. Antimicrob. Agents. 55 (2020) , Dorzdisnky et al., Microb. Drug Resist. 27 (2021)
- MERINO-II (2021): RCT
 - Geen significant verschil met meropenem op een samengesteld eindpunt van microbiologisch falen/relapse en klinisch falen
 - Enkel inclusie van **3GC-gevoelige isolaten**: m.a.w. geen HL AmpC productie

Correctie PTZ bij HL AmpC fenotype: besluit

- AmpC niet geïnhibeerd door tazobactam
- Piperacilline gehydrolyseerd bij high level expressie
- Correctie typisch bij MIC 8 mg/L (breekpunt)
- PTZ moeilijk te meten antibioticum

→ correctie op PTZ behouden

Samenvatting vergelijking theorie + praktijk

- Ondanks grote theoretische verschillen → beperkte impact in de praktijk
 - bioArt regels UZL vangen groot deel correcties op
- Overschakeling naar EUCAST-EUCAST **in UZL** is mogelijk mits enkele extra bioArt regels
 - Minder manueel terugzetten van foutieve correcties
 - Weerspiegelt beter de praktijk
- Fenotypes blijven herkend worden – educatieve waarde blijft behouden

To do implementatie EUCAST-EUCAST

- Bespreken therapie bij AmpC-producers met antibioticum beleidsgroep
- Implementatie tweede semester 2022
 - Vermijdt interferentie opvolging EUCAST I implementatie
- Extra BioArt-regels
- Verhoogde waakzaamheid in de eerste weken na implementatie
 - Vreemde antibiogramms?
 - Nood aan extra regels?

Vragen?