

CAT **Critically Appraised Topic**

Titel: Antimicrobiële gevoeligheidsbepaling anno 2021: impact implementatie EUCAST I categorie en waarde van fenotypische expert systeem

Author: Marnix Mylemans
Supervisor: Stefanie Desmet
Search/methodology verified by: Stefanie Desmet
Date: 28-09-2021

CLINICAL BOTTOM LINE

In 2017 introduceerde EUCAST de nieuwe definitie van de intermediaire gevoeligheids categorie en beoogde daarmee deze – in de praktijk vaak vermeden - categorie meer ingeburgerd te maken en zodoende antibioticumgebruik te optimaliseren. In de nieuwe definitie wordt namelijk sterk de nadruk gelegd op het feit dat deze gevoeligheids categorie nog behandeld kan worden, mits verhoogde blootstelling aan het antibioticum. Vanaf 2022 zal UZL deze nieuwe definitie implementeren. Deze CAT brengt voor UZL de impact op het huidige antibioticumbeleid en de aanpassingen die moeten gebeuren voor een correcte implementatie in kaart. Om conform EUCAST te werken werd een doseringstabel met standaard en hoge dosis opgesteld, waarnaar via een automatische rapportcommentaar verwezen wordt indien een “I” gerapporteerd wordt. Qua dosering vormen piperacilline-tazobactam en temocilline de belangrijkste wijziging. Voor de nog gebruikte CLSI breekpunten in UZL werd in het labo een aangepast breekpunt geïntroduceerd zodat geen I categorie meer gerapporteerd wordt en verwarring bij clinici vermeden wordt. De implementatie vergt een gezamenlijke inspanning van klinisch labo (correcte rapportering, opleiding clinici), clinicus (awareness) en apotheek (opvolging antibioticaverbruik).

Daarnaast werd in deze CAT het gebruik van het Vitek2 systeem met en zonder fenotypische expert vergeleken in theorie en praktijk. Hoewel de verschillen tussen de EUCAST-Phenotypic en EUCAST-EUCAST configuratie in theorie legio zijn, valt dit in de praktijk mee. Intrinsieke resistenties blijven behouden en veel therapeutische correcties blijken obsoleet te zijn of worden opgevangen door onze zelf geschreven bioArt regels in Vitek. Mits het opstellen van enkele extra bioArt regels is een veilige omschakeling naar EUCAST-EUCAST in UZ Leuven mogelijk. Hoewel de EUCAST-EUCAST configuratie meer aandacht vergt van de gebruiker, blijkt deze vaak beter aan te sluiten bij hoe de antibiogrammen uiteindelijk in de praktijk doorgestuurd worden.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Antimicrobiële gevoeligheidsbepalingen zijn een vitaal onderdeel van het bacteriologie laboratorium. Agar diffusiemethoden d.m.v. antibioticaschijfjes of strips (Etest) zijn arbeidsintensief en kostelijk - in het geval van Etest. Hetzelfde geldt voor broth-micodilutie, wat de gouden standaard is voor het bepalen van minimaal inhibitorische concentraties (MIC-waarden). Daarom maken veel laboratoria gebruik van geautomatiseerde gevoeligheidsbepaling, m.b.v. bijvoorbeeld het Phoenix systeem van BD of het Vitek2 systeem van bioMérieux. Voor de interpretatie van MIC waarden maakt het labo gebruik van klinische breekpunten, vastgelegd door internationale organisaties waarvan CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) en EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) de twee voornaamste zijn. Klinische EUCAST breekpunten worden bepaald a.d.h.v [1]:

- Dosage van het antibioticum (per os vs. intraveneus, standaard vs. hoge dosis)
- ECOFF (epidemiologische cut-off): de hoogste MIC-waarde die bij "WILD-type" isolaten wordt waargenomen, i.e. isolaten zonder fenotypisch detecteerbare verworven resistentiemechanisme.
- PK/PD (farmacokinetiek en -dynamiek) breekpunten: breekpunten die voor de gebruikte dosage de MIC weergeven waarbij het farmacodynamisch target – voor de meeste beta-lactam antibiotica tussen 35-65% fT>MIC (percentage van het doseringsinterval dat de concentratie van het antibioticum boven de MIC is) - gehaald wordt. Waar mogelijk wordt gebruik gemaakt van Monte Carlo simulaties om te helpen bij het vastleggen van deze breekpunten. [2]
- Klinische data die patiënt outcome correleert met MIC waardes.

Historisch gezien waren er in Europa voor 2010 minstens zes verschillende sets van klinische breekpunten in gebruik, waarbij interpretatie van de gevoeligheid van micro-organismen sterk kon verschillen afhankelijk van de gebruikte richtlijn. Dit leidde tot grote verwarring tussen klinici en microbiologen binnen Europa, waardoor in 2010 EUCAST in samenwerking met de betrokken nationale gevoeligheidsbepalingscomités een grootschalig harmonisatieproject uitvoerde. Sommige nationale comités, die de I categorie als weinig nuttig beschouwden, o.b.v. de definitie van een onzekere klinische respons en deze hierdoor in de rapportage bij de R categorie voegden, zagen door de harmonisatie bepaalde intermediaire categorieën geherintroduceerd. De toenmalige I categorie kende meerdere betekenissen en werd algemeen beschouwd als weinig bruikbaar gezien de beperkte klinische evidentie. [3] In 2017 stelde EUCAST een nieuwe definitie van de I categorie voor omdat de oude definitie (2002-2018) te ambigue was om het labo in staat te stellen klinici op een duidelijke, ondubbelzinnige manier te informeren over de behandelingsopties. De oude definitie luidde: *"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."* Deze definitie omvat zowel een factor meetonzekerheid als blootstellingsgraad. In de nieuwe definitie daarentegen wordt zeer sterk de nadruk gelegd wordt op de relatie tussen de mate van blootstelling aan het antibioticum en het breekpunt: *"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.” [4]

Zowel vanuit klinisch als laboratorium standpunt is deze nieuwe definitie een heuse paradigma wijziging. EUCAST kijkt hierbij naar de nationale antibiotica comités om deze nieuwe denkwijze te introduceren in de praktijk en verwacht van de laboratoria om op een correcte manier om te gaan met “technische variatie en meetfouten”. Een bezorgdheid die op de nieuwe I definitie geuit kan worden is het verdwijnen van de “buffer zone” die majeure discrepanties in interpretatie (S/R) t.g.v. oncontroleerbare technische fouten opving. EUCAST argumenteert dat d.m.v. hun gestandaardiseerde werkwijze in het vastleggen van breekpunten en zonediameters en verwerven van informatie overheen de jaren, die technische en interpretatie moeilijkheden perfect voorspeld kunnen worden. Voor selecte gevallen waar gevoeligheidsbepaling moeilijker is werd aldus het begrip Area of technical uncertainty (ATU) geïntroduceerd om labo’s in te lichten.[5] De huidige ATU’s (van toepassing in UZ Leuven) zijn opgelijst in onderstaande tabel.

Tabel 1: Area of Technical Uncertainty van toepassing in UZ Leuven

Micro-organisme	antibioticum	MIC breekpunt (mg/L)			Zone diameters (mm)		
		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	-	-	-

AMC, amoxicilline-clavulaanzuur; CZA, ceftazidime-avibactam; PTZ, piperacilline-tazobactam

Het eerste doel van deze CAT is om in kaart te brengen wat de impact van de nieuwe definitie van I is op het huidige antibioticabeleid enerzijds en welke aanpassingen er moeten gebeuren (ziekenhuisbreed/in het laboratorium) voor een correcte implementatie anderzijds.

In UZ Leuven maken we voor antimicrobiële gevoeligheidsbepalingen reeds lange tijd gebruik van Vitek2. Van MIC-waarden die door Vitek2 gegenereerd worden kunnen we niet zeggen dat dit “ware” MICs zijn, maar eerder “afgeleide MICs”, omdat afgeweken wordt van de internationale standaarden voor het bepalen van MIC-waarden (ISO20776-1 en CLSI M07-A10). Zo zullen antibioticaconcentraties in de Vitek AST-kaarten nooit een volledige dilutiereeks omvatten en zal de aflezing van groei niet gebeuren na één dag incubatie, maar wel op een continue wijze via turbidimetrie. De MIC-waarde wordt afgeleid door vergelijking van de groei van het staal met multi-parametrische (tijd van de “lag”-fase, maximale helling van groeicurve en tijd tot maximale groei”) standaardcurves gebaseerd op meer dan 1800 gramnegatieve en 1200 grampositieve stammen met referentie MICs. [6] Zo is het mogelijk om snel en accuraat MICs binnen de klinisch relevante range te bekomen voor de courante antibiotica.

Naast het bepalen van MIC-waarden en de daaraan gekoppelde interpretatie beschikt het Vitek2 systeem over een zogenaamd “Advanced Expert System” (AES). Het AES werd door bioMérieux ontwikkeld om de microbioloog te assisteren tijdens het valideren van antibiogrammen.

De database van het AES bevat 3732 resistentie fenotypes en meer dan 59000 MIC distributies en gebruikt in de meest recente software versie (versie 9) de EUCAST 2017 en CLSI 2017 interpretatie richtlijnen. Verschillende “MIC interpretation guidelines en forcing rules” (i.e. CLSI, Global CLSI-based, EUCAST en Global European-based) kunnen gecombineerd worden met “AES therapeutic interpretation guidelines” (i.e. CLSI, Natural resistance, EUCAST en Phenotypic) naar wens van de gebruiker. Momenteel gebruiken we in UZ Leuven de “EUCAST-Phenotypic” instelling. Op basis van species en de bekomen MIC waarden zal het AES steeds proberen om per klasse van antibioticum een “best matching phenotype” toe te kennen. Via de knop “view AES changes” kan de gebruiker per antibioticum dan bekijken wat de verwachte MIC-ranges zijn voor het herkende fenotype en hoe de bekomen MIC waarde wordt beoordeeld (“very typical”, “typical” of “not very typical”). Wanneer bepaalde (resistentie) fenotypes gedetecteerd worden zal het AES in bepaalde gevallen een therapeutische correctie doorvoeren op de betrokken antibiotica. Deze correcties zijn gebaseerd op wetenschappelijke literatuur en de aanbevelingen van consensus comités.

Hoewel het fenotypisch expert systeem bedoeld is als diagnostisch hulpmiddel merken we in de praktijk dat dit niet zonder fout is. Bovendien is het onderliggend algoritme complex en is het soms moeilijk te beredeneren waarom bepaalde fenotypes herkend worden, met name t.h.v. de beta-lactam antibiotica waar de herkenning gebaseerd is op meerdere antibiotica. Bijkomend kunnen meetfouten op Vitek aanleiding geven tot het herkennen van en (foutief) corrigeren op bepaalde fenotypes. Daarnaast betoogt EUCAST voor een “report as measured” strategie bij het doorgeven van antibiogrammen.

Het tweede doel van deze CAT is om na te gaan wat het verschil is in gebruik van het Vitek2 AES met en zonder fenotypische expert.

QUESTION(S)

- 1) 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?

- 2) Wat is het verschil tussen gebruik van Vitek2 expertsysteem met en zonder fenotypische expert?

SEARCH TERMS

Volgende zoektermen werden gebruikt:

“EUCAST[Title/Abstract]) AND (intermediate[Title/Abstract]”, “EUCAST AND revised breakpoints”, “susceptible increased exposure”, “intermediate susceptibility”[Title], “piperacillin-tazobactam AND AmpC” , “cefepime AND AmpC”, “temocillin AND pharmacokinetic”.

Bijkomend werden de referenties van belangrijke artikels doorzocht en omgekeerd werd ook gekeken naar de refererende artikels van belangrijke artikels.

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

- [1] European-Committee-on-Antimicrobial-Susceptibility-Testing, Standard Operating Procedure Harmonization of breakpoints for existing antimicrobial agents EUCAST SOP 2.3, [Http://Www.Eucast.Org](http://www.Eucast.Org). (2019) 1–14.
- [2] J.W. Mouton, D.F.J. Brown, P. Apfalter, R. Cantón, C.G. Giske, M. Ivanova, A.P. MacGowan, A. Rodloff, C.J. Soussy, M. Steinbakk, G. Kahlmeter, The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: The EUCAST approach, *Clin. Microbiol. Infect.* 18 (2012). <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03752.x>.
- [3] D. Brown, A. MacGowan, Harmonization of antimicrobial susceptibility testing breakpoints in Europe: Implications for reporting intermediate susceptibility, *J. Antimicrob. Chemother.* 65 (2009) 183–185. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp432>.
- [4] G. Kahlmeter, EUCAST proposes to change the definition and usefulness of the susceptibility category ‘Intermediate,’ *Clin. Microbiol. Infect.* 23 (2017) 894–895. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.015>.
- [5] G. Kahlmeter, C.G. Giske, T.J. Kirn, S.E. Sharp, Point-counterpoint: Differences between the European Committee on Antimicrobial susceptibility testing and Clinical and Laboratory standards institute recommendations for reporting antimicrobial susceptibility results, *J. Clin. Microbiol.* 57 (2019). <https://doi.org/10.1128/JCM.01129-19>.
- [6] S. Michalik, How does vitek 2 generate MIC values?, (2017). <https://www.biomerieux-microbio.com/education/how-does-vitek-2-generate-mic-values/>.
- [7] R. De Jongh, R. Hens, V. Basma, J.W. Mouton, P.M. Tulkens, S. Carryn, Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial

- pneumonia: Stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection, *J. Antimicrob. Chemother.* 61 (2008) 382–388. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm467>.
- [8] P.F. Laterre, X. Wittebole, S. Van De Velde, A.E. Muller, J.W. Mouton, S. Carryn, P.M. Tulkens, T. Dugernier, Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: Continuous infusion versus three times daily administration, *J. Antimicrob. Chemother.* 70 (2015) 891–898. <https://doi.org/10.1093/jac/dku465>.
- [9] K. Alexandre, B. Fantin, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Temocillin, *Clin. Pharmacokinet.* 57 (2018) 287–296. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0584-7>.
- [10] I. Balakrishnan, F.M. Awad-El-Kariem, A. Aali, P. Kumari, R. Mulla, B. Tan, D. Brudney, D. Ladenheim, A. Ghazy, I. Khan, N. Virgincar, S. Iyer, S. Carryn, S. Van de Velde, Temocillin use in England: Clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae, *J. Antimicrob. Chemother.* 66 (2011) 2628–2631. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr317>.
- [11] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), M100Ed30 | Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th Edition, 2020.
- [12] K. Bush, G.A. Jacoby, Updated functional classification of β -lactamases, *Antimicrob. Agents Chemother.* 54 (2010) 969–976. <https://doi.org/10.1128/AAC.01009-09>.
- [13] G.A. Jacoby, AmpC B-Lactamases, *Clin. Microbiol. Rev.* 22 (2009) 161–182. <https://doi.org/10.1128/CMR.00036-08>.
- [14] S. Meini, C. Tascini, M. Cei, E. Sozio, G.M. Rossolini, AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales: what a clinician should know, *Infection.* 47 (2019) 363–375. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01291-9>.
- [15] W.E. Eugene Sanders, C.C. Sanders, Enterobacter spp.: Pathogens poised to flourish at the turn of the century, *Clin. Microbiol. Rev.* 10 (1997) 220–241. <https://doi.org/10.1128/cmr.10.2.220>.
- [16] J.W. Chow, M.J. Fine, D.M. Shlaes, J.P. Quinn, D.C. Hooper, M.P. Johnson, R. Ramphal, M.M. Wagener, D.K. Miyashiro, V.L. Yu, Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy., *Ann. Intern. Med.* 115 (1991) 585–590. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-8-585>.
- [17] S.H. Choi, E.L. Jung, J.P. Su, S.H. Choi, S.O. Lee, J.Y. Jeong, M.N. Kim, H.W. Jun, S.K. Yang, Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by Enterobacteriaceae producing AmpC β -lactamase: Implications for antibiotic use, *Antimicrob. Agents Chemother.* 52 (2008) 995–1000. <https://doi.org/10.1128/AAC.01083-07>.
- [18] R. Kohlmann, T. Bähr, S.G. Gatermann, Species-specific mutation rates for ampC derepression in Enterobacterales with chromosomally encoded inducible AmpC β -lactamase, *J. Antimicrob. Chemother.* 73 (2018) 1530–1536. <https://doi.org/10.1093/jac/dky084>.
- [19] T. Giani, A. Antonelli, M. Caltagirone, C. Mauri, J. Nicchi, F. Arena, E. Nucleo, S. Bracco, A. Pantosti, F. Luzzaro, L. Pagani, G.M. Rossolini, Evolving beta-lactamase epidemiology in Enterobacteriaceae from Italian nationwide surveillance, October 2013: KPC-carbapenemase spreading among outpatients., *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Les Mal. Transm. = Eur. Commun. Dis. Bull.* 22 (2017).

<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.31.30583>.

- [20] P.N.A. Harris, J.Y. Wei, A.W. Shen, A.A. Abdile, S. Paynter, R.R. Huxley, N. Pandeya, Y. Doi, K. Huh, C.S. O'Neal, T.R. Talbot, D.L. Paterson, Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bloodstream infections caused by *Enterobacter*, *Citrobacter* or *Serratia* species: A systematic review with meta-analysis, *J. Antimicrob. Chemother.* 71 (2016) 296–306. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv346>.
- [21] L. Cheng, B.C. Nelson, M. Mehta, N. Seval, S. Park, M.J. Giddins, Q. Shi, S. Whittier, A. Gomez-Simmonds, A.C. Uhlemann, Piperacillin-Tazobactam versus other antibacterial agents for treatment of bloodstream infections due to AmpC β -Lactamase-producing enterobacteriaceae, *Antimicrob. Agents Chemother.* 61 (2017) 5–7. <https://doi.org/10.1128/AAC.00276-17>.
- [22] L. McKamey, V. Venugopalan, K. Cherabuddi, S. Borgert, S. Voils, K. Shah, K.P. Klinker, Assessing antimicrobial stewardship initiatives: Clinical evaluation of cefepime or piperacillin/tazobactam in patients with bloodstream infections secondary to AmpC-producing organisms, *Int. J. Antimicrob. Agents.* 52 (2018) 719–723. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.08.007>.
- [23] G. Drozdinsky, A. Neuberger, S. Rakedzon, O. Nelgas, Y. Cohen, N. Rudich, L. Mushinsky, H. Ben-Zvi, M. Paul, D. Yahav, Treatment of Bacteremia Caused by *Enterobacter* spp.: Should the Potential for AmpC Induction Dictate Therapy? A Retrospective Study, *Microb. Drug Resist.* 27 (2021) 410–414. <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0234>.
- [24] S.H. Tan, T.M. Ng, K.L. Chew, J. Yong, J.E. Wu, M.Y. Yap, S.T. Heng, W.H.W. Ng, S. Wan, S.J.H. Cheok, P.A. Tambyah, D.C. Lye, Outcomes of treating AmpC-producing Enterobacterales bacteraemia with carbapenems vs. non-carbapenems, *Int. J. Antimicrob. Agents.* 55 (2020) 105860. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.105860>.
- [25] K. Yamairi, K. Yamada, W. Imoto, G. Kuwabara, W. Shibata, H. Namikawa, K. Oshima, K. Nakaie, M. Niki, Y. Kaneko, H. Kakeya, Risk factor analysis for piperacillin-tazobactam-resistant *Enterobacter* spp. bacteremia at a tertiary hospital, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 100 (2021) 115342. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115342>.
- [26] P.N.A. Harris, A.M. Peri, A.M. Pelecanos, C.M. Hughes, D.L. Paterson, J.K. Ferguson, Risk factors for relapse or persistence of bacteraemia caused by *Enterobacter* spp.: A case-control study, *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 6 (2017) 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0177-0>.
- [27] A.G. Stewart, D.L. Paterson, B. Young, D.C. Lye, J.S. Davis, K. Schneider, M. Yilmaz, R. Dinleyici, N. Runnegar, A. Henderson, S. Archuleta, S. Kalimuddin, B.M. Forde, M.D. Chatfield, M.J. Bauer, J. Lipman, T. Harris-Brown, P.N.A. Harris, P.Y. Chia, G. Cross, J. Somani, G. Yan, Meropenem Versus Piperacillin-Tazobactam for Definitive Treatment of Bloodstream Infections Caused by AmpC β -Lactamase–Producing *Enterobacter* spp, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp, or *Serratia marcescens*: A Pilot Multicenter, *Open Forum Infect. Dis.* 8 (2021) 1–12. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab387>.
- [28] M. Moraz, C. Bertelli, G. Prod'hom, A. Croxatto, G. Greub, S. Abou-Khalil, O. Borens, S. Meylan, Piperacillin/tazobactam selects an ampC derepressed *E. cloacae* complex mutant in a diabetic osteoarticular infection, *Clin. Microbiol. Infect.* 27 (2021) 475–477.

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.035>.

- [29] K. Akata, T. Muratani, K. Yatera, K. Naito, S. Noguchi, K. Yamasaki, T. Kawanami, T. Kido, H. Mukae, Induction of plasmid-mediated AmpC β -lactamase DHA-1 by piperacillin/tazobactam and other β -lactams in Enterobacteriaceae, PLoS One. 14 (2019) 1–9.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218589>.
 - [30] J.C. Fung-Tomc, E. Gradelski, E. Huczko, T.J. Dougherty, R.E. Kessler, D.P. Bonner, Differences in the resistant variants of *Enterobacter cloacae* selected by extended-spectrum cephalosporins, Antimicrob. Agents Chemother. 40 (1996) 1289–1293. <https://doi.org/10.1128/aac.40.5.1289>.
 - [31] J. Gottlieb, C. Wolfson, Comparison of the MICs of cefepime for extended-spectrum β -lactamase-producing and non-extended-spectrum β -lactamase-producing strains of *Enterobacter cloacae* [6], J. Antimicrob. Chemother. 46 (2000) 330–332. <https://doi.org/10.1093/jac/46.2.330>.
 - [32] R. Kohlmann, T. Bähr, S.G. Gatermann, Effect of ampC derepression on cefepime MIC in Enterobacterales with chromosomally encoded inducible AmpC β -lactamase, Clin. Microbiol. Infect. 25 (2019) 1158.e1-1158.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.05.007>.
-

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?

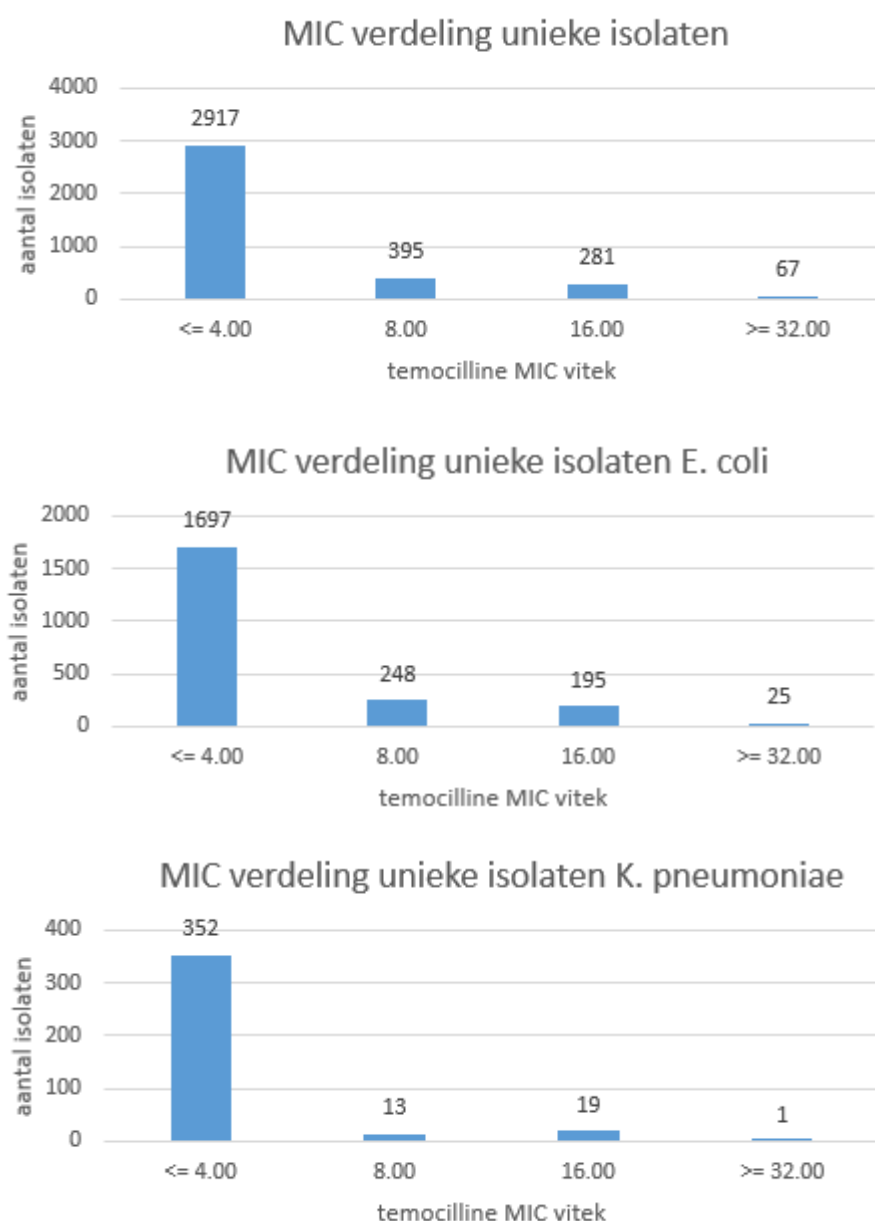
Om de impact op het antibioticabeleid te kunnen inschatten werd de huidige praktijk eerst gedetailleerd in kaart gebracht. Op basis van een in opbouw zijnde nieuwe nierfunctie-doseringstabel die we van de apotheek ontvingen werd een overzicht gemaakt waarin we de standaard en hoge dosering van alle antibiotica die in UZ Leuven gebruikt worden, vergeleken met de standaard en hoge dosering, die bij EUCAST gebruikt wordt. Daarnaast werden de verschillen t.o.v. de huidige doseringen bekeken en werden verwarrende dosisformuleringen (bvb. 50-100 mg q6-8h) vereenvoudigd. De belangrijkste dosisaanpassingen zijn weergegeven in tabel 2. Onze vergelijkende tabel “dosering UZL vs. EUCAST” werd gebruikt als basis om de pijnpunten bij overschakeling naar de nieuwe EUCAST I definitie te bediscussiëren met de infectiologen. Indien men qua doseringsschema 100% concordant is met EUCAST is de overschakeling naar de nieuwe I categorie in se vrij eenvoudig. Echter, in UZ Leuven en in België over het algemeen wordt hier regelmatig van afgeweken. Zo wordt er voor bepaalde antibiotica een standaard dosis gebruikt die overeenkomt met de hogere dosering van EUCAST (rood gemarkeerd in tabel 3). Dergelijke scenario's kunnen tot verwarring leiden, indien men de clinicus aanleert dat voor het behandelen van isolaten die “I” gerapporteerd worden een hogere dosering vereist is. Er werd beslist om naar analogie met EUCAST, de doseringen die in de antibioticagids zullen komen op te splitsen in “standaard” en “hoge dosis”. Voor antibiotica waar UZ Leuven standaard al een hogere dosis gebruikt werd geopteerd om enkel “hoge dosis” te vermelden. Indien speciale indicaties een extra hoge dosis vereisen (bvb. meningitis: cefotaxime 2g q4h) werd hiervoor een aparte rij voorzien waarin de indicatie en juiste dosis vermeld staan, dit om verwarring te vermijden tussen het toedienen van een hoge dosering o.b.v. infectiefocus, dan wel o.b.v. antibiogram (I categorie).

Voor piperacilline-tazobactam treedt een belangrijke wijziging op bij *P. aeruginosa*. Bij omschakeling naar EUCAST 2020 zal deze kiem standaard I gerapporteerd worden en dus steeds met hoge dosis behandeld worden, i.t.t. de Enterobacterales waarbij enkel een S/R categorie bestaat en ons huidige dosering van 4 x 4g ongewijzigd blijft. De hoge dosering voor piperacilline-tazobactam bedraagt 4 x 4g met verlengde infusieduur van 3 uur, m.a.w. weinig afwijkend t.o.v. de 4 x 4g met 30 minuten infusieduur en dus vatbaar voor vergissingen in de kliniek. Daarnaast is het hoge dosis schema ook minder praktisch voor toediening (4 maal per dag infuus bereiden en aanhangen) waardoor in multidisciplinair overleg geopteerd werd voor een continu infuus van 16g q24h. Uit analyses van de apotheek bij gebruik in OPAT is gebleken dat piperacilline-tazobactam voldoende stabiel is voor toediening over 24 uur. Vanuit logistiek oogpunt noteren we hierbij een verhoogde nood aan infusiepompen/spuitdrijvers. Deze nood wordt op het moment van schrijven in kaart gebracht (aantal *P. aeruginosa* infecties van het voorbije jaar waarvoor effectief piperacilline-tazobactam gegeven is).

Voor temocilline treedt er een belangrijke wijziging op bij de Enterobacterales aangezien bij EUCAST 2020 het S breekpunt verdwijnt en alle kiemen dus standaard “I” gerapporteerd worden. Volgens EUCAST dient dan behandeld te worden met de hoge dosis van 3 x 2g i.p.v. de standaard dosis van 2 x 2g die enkel voorbehouden

is voor behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties (cfr. EUCAST rationale document temocillin). Op het moment van schrijven is er over de temocilline dosering die we zullen gaan gebruiken nog geen consensus. Terechte bedenkingen kunnen gemaakt worden bij het nieuwe EUCAST breekpunt. Ten eerste is het breekpunt gebaseerd op studies in ICU-setting, waarbij patiënten typisch gewijzigde PK/PD parameters hebben, en waarbij aangetoond werd dat een dosis van 3 x 2g per dag nodig was om een voldoende hoge %fT>MIC te hebben [7,8]. Echter in niet-kritiek zieke patiënten of bij urineweginfecties (waar temocilline geconcentreerd wordt) zou een schema van 2 x 2 g mogelijks ook volstaan [9,10]. Daarnaast is het gebruik van temocilline in UZL beperkt tot (gecompliceerde) urineweginfecties en urosepsis en gebruiken we de standaarddosis in deze context al jaren, zonder duidelijke problemen van therapie falen. Ten derde zou het gebruik van de EUCAST dosering (3 x 2g) leiden tot een toename van 50% in het aantal temocilline dosissen, wat een grote extra kost met zich meebrengt. Temocilline is namelijk één van de duurste antibiotica in het ziekenhuis. Een korte analyse van de temocilline resistentie in ons centrum voor de periode 01-08-2020 t.e.m. 01-08-2021 toont voor *E. coli* en *K. pneumoniae*, alsook voor alle Enterobacterales samen, dat voor minstens 80% van de isolaten een MIC van ≤ 4 mg/L op Vitek bekomen werd (Figuur 1 – 3) en dat de MIC verdeling gunstiger uitvalt t.o.v. de MIC distributie van EUCAST.

Figuur 1-3: MIC verdeling van unieke isolaten over periode van 1 jaar voor alle Enterobacterales, E. coli en K. pneumoniae.



Aangezien we temocilline gebruik in UZ Leuven beperken tot urineweginfecties lijkt het aannemelijk de 2 x 2g dosering te blijven gebruiken en de 3 x 2 g voor te behouden voor ICU-setting. Gezien de klinische data waarop EUCAST zich nu baseert erg schaars is, zou het niet ondenkbaar zijn dat dit breekpunt in de komende jaren mogelijks nog aangepast zal worden, indien meer data aangeleverd worden. Een eventuele tussenoplossing zou zijn om stammen met een MIC temocilline van 16 mg/L (breekpunt) ook te behandelen met het 3 x 2g regime maar dit dient nog verder besproken te worden. Een beslissing zal genomen worden vooraleer we de implementatie doen van de nieuwe definitie van I.

Ondanks het feit dat het invoeren van de EUCAST 2020 richtlijnen een gigantische verandering lijkt voor zowel labo als kliniek blijkt uit onze vergelijking dat van 26 van de 46 antibiotica die in de doseringstabel zijn opgenomen concordant zijn met de EUCAST dosering en dat nog eens 12/46 een standaard dosis UZL = hoge

dosis EUCAST hebben. Daarnaast hebben 5/46 antibiotica een hogere dosering t.o.v. EUCAST waardoor geen problemen te verwachten zijn bij de I categorie. Voor amikacine en colistine is de standaarddosering iets lager t.o.v. EUCAST maar hier is geen klinische impact te verwachten.

Voor clindamycine en rifampicine wordt de standaarddosering van EUCAST gevolgd maar ontbreekt een hoge dosis in UZL. In multidisciplinair overleg werd besloten deze dosering niet in te voeren, omdat 1) een I categorie bij deze antibiotica uiterst zelden voorkomt en 2) de klinische risk/benefit in twijfel getrokken wordt. Ook voor ceftaroline is er geen UZL hoge dosering. Het betreft echter een reserve antibioticum en wordt momenteel ook niet getest.

Voor trimethoprim-sulfamethoxazole is de hoge dosering van UZL hoger dan die van EUCAST maar deze wordt specifiek gebruikt voor *P. jirovecii* pneumonie en *S. maltophilia* bacteriëmie. I.k.v. bot- en protheseinfecties wordt een afwijkende dosering gebruikt van 3 x 960 mg/d die qua totale dagdosering wel overeenkomt met de EUCAST hoge dosering (2 x 1440 mg/d). Voor dit antibioticum wordt een I categorie zeer zelden gerapporteerd en lijkt de klinische impact verwaarloosbaar.

Samenvattend lijkt het aantal klinisch relevante afwijkingen in dosering t.o.v. EUCAST in UZL bijzonder laag en betreft de EUCAST overschakeling primair een belangrijke mentaliteitswijziging dan wel een "doseringsrevolutie".

Tabel 2: Belangrijkste dosisaanpassingen in nieuwe nierfunctietabel

stofnaam	UZL huidige standaard dosering (AB gids editie 2019)	UZL nieuwe standaard dosering bij normale nierfunctie (AB gids v5)	EUCAST standaard dosering (SD)	UZL hoge dosering bij normale nierfunctie (AB gids v5)	EUCAST hoge dosering (HD)
gentamicine	5 mg/kg q24h	7 mg/kg q24h	6-7 mg/kg x 1 iv	-	-
tobramycine	5 mg/kg q24h	7 mg/kg q24h	6-7 mg/kg x 1 iv	-	-
temocilline	2 g, q12h	2 g, q12h (septisch 2g q8h)	2 x 2g	-	3 x 2g
piperacilline-tazobactam	4 g, q6h	4 g, q6h	(4 g piperacillin + 0.5 g tazobactam) x 4 iv or x 3 by extended 4-hour infusion	16g q24h in continu infuus	(4 g piperacillin + 0.5 g tazobactam) x 4 iv by extended 3-hour infusion
penicilline G	2M IE q4h of q6h	1M IE q4h	1 MU x 4 iv	2M IE q4h/2M IE q2h (extra hoge)	2 MU x 4-6 iv
flucloxacilline PO	500 mg, q6h	1 g, q6h	1 g x 3 oral	-	1 g x 4 oral

Tabel 3: Antibiotica in UZ Leuven met afwijkende dosering t.o.v. EUCAST

antibioticum	UZL SD	EUCAST SD	SD UZL vs. SD EUCAST	UZL HD	EUCAST HD	HD UZL vs. HD EUCAST
amoxicilline-clavulaanzuur PO \$	875 mg amoxiclav + 500 mg amoxi q8h	(0.5 g amoxicillin + 0.125 g clavulanic acid) x 3 oral	SD UZL > HD EUCAST	-	(0.875 g amoxicillin + 0.125 g clavulanic acid) x 3 oral	zie standaarddosering
cefuroxime-axetil PO	500 mg, q8h	0.25 g x 2 oral	SD UZL > HD EUCAST	-	0.5 g x 2 oral	zie standaarddosering
amoxicilline PO	1 g q8h (500 mg oplaad)	0.5 g x 3 oral	SD UZL = HD EUCAST	1g q8h (1g oplaad)	0.75-1 g x 3 oral	OK
amoxicilline-clavulaanzuur PO	875 mg amoxiclav q8h	(0.5 g amoxicillin + 0.125 g clavulanic acid) x 3 oral	SD UZL = HD EUCAST	-	(0.875 g amoxicillin + 0.125 g clavulanic acid) x 3 oral	zie standaarddosering
cefepime	2 g,q8h	1 g x 3 iv or 2 g x 2 iv	SD UZL = HD EUCAST	-	2 g x 3 iv	zie standaarddosering
cefotaxime	2 g,q8h	1 g x 3 iv	SD UZL = HD EUCAST	2 g q4h (meningitis)	2 g x 3 iv	HD UZL > HD EUCAST
ceftazidime	2 g, q8h	1 g x 3 iv	SD UZL = HD EUCAST	-	2 g x 3 iv or 1 g x 6 iv	zie standaarddosering

cefuroxime IV	1500 mg, q8h	0.75 g x 3 iv	SD UZL = HD EUCAST	-	1.5 g x 3 iv	zie standaarddosering
clarithromycine	500 mg, q12h	0.25 g x 2 oral	SD UZL = HD EUCAST	-	0.5 g x 2 oral	zie standaarddosering
erythromycine PO = IV	1 g q6h	0.5 g x 2-4 oral/iv	SD UZL = HD EUCAST	-	1 g x 4 oral	zie standaarddosering
flucloxacilline PO	1 g q6h	1 g x 3 oral	SD UZL = HD EUCAST	-	1 g x 4 oral	zie standaarddosering
fosfomycine IV	8 g q8h	4 g x 3 iv	SD UZL = HD EUCAST	-	8 g x 3 iv	zie standaarddosering
imipenem	1 g q6h	0.5 g x 4 iv over 30 minutes	SD UZL = HD EUCAST	-	1 g x 4 iv over 30 minutes	zie standaarddosering
metronidazole	500 mg, q8h	0.4 g x 3 oral or 0.4 g x 3 iv	SD UZL = HD EUCAST	-	0.5 g x 3 oral or 0.5 g x 3 iv	zie standaarddosering
daptomycine	6-10 mg/kg q24h	4 -6 mg/kg x 1 iv	SD UZL > SD EUCAST	-	-	-
penicilline G	1 mIE q4h	1 MU x 4 iv	SD UZL > SD EUCAST	2 mIE q4h/2 mIE q2h (extra hoge)	2 MU x 4-6 iv	OK
vancomycine	1,25g, q12h (25mg/kg oplaad)	0.5 g x 4 iv or 1 g x 2 iv or 2 g x 1 by continuous infusion	SD UZL > SD EUCAST	-	-	-
amikacine	15 mg/kg, q24h (septisch 25 mg/kg)	25-30 mg/kg x 1 iv	SD UZL < SD EUCAST	-	-	-
colistine	2M IE, q6h (9M IE oplaad)	4.5 MU x 2 iv with a loading dose of 9 MU	SD UZL < SD EUCAST	-	-	-
trimethoprim-sulfamethoxazole	160/800mg, q12h	160(/800)mg x 2 iv or po	OK	320(/1600)mg, q6h	240(/1200)mg x 2 iv or po	HD UZL > HD EUCAST
clindamycine	600 mg, q8h	0.3 g x 2 oral or 0.6 g x 3 iv	OK	-	0.3 g x 4 oral or 0.9 g x 3 iv	Geen UZL HD
rifampicine	600 mg q24h	0.6 g x 1 oral or 0.6 g x 1 iv	OK	-	0.6 g x 2 oral or 0.6 g x 2 iv	Geen UZL HD

\$ gecompliceerde urineweginfectie, intra-abdominale infectie, bot-en prothese infectie (inclusief diabetische voet) (bron UZL nieuwsbrief mei 2019)

MIE, miljoen internationale eenheden; MU, million units; SD, standaard dosering; HD, hoge dosering

Rood: antibiotica in UZL waarvoor als standaard dosis al de hoge dosis van EUCAST gebruikt wordt.

Blauw: antibiotica in UZL waarvoor geen hoge dosis gebruikt wordt, ondanks beschikbaarheid van een hoge dosis volgens EUCAST

Na het vastleggen van de beslissingen omtrent dosering werd er gekeken naar een gepaste rapportcommentaar voor de I-categorie. Omdat we kunnen verwijzen naar een waterdichte doseringstabel, werd gekozen voor een generische, eenvoudige commentaar. We weten uit ervaring dat te uitgebreide rapportcommentaren uiteindelijk hun doel missen. Volgende commentaar werd voorgesteld vanuit het labo microbiologie en zal besproken worden met antibioticum beleidsteam: "I = gevoelig, verhoogde blootstelling. Correcte behandeling vereist een hoge dosering, tenzij dit antibioticum fysiologisch geconcentreerd wordt t.h.v. de infectiefocus. Zie doseringstabel voor correcte dosis."

Een bijkomende moeilijkheid bij de overschakeling naar de nieuwe definitie van de I-categorie is het gebruik van CLSI breekpunten binnen het labo. Hoewel de klinische breekpunten van EUCAST ruimschoots volstaan voor gevoeligheidsbepaling van de courante micro-organismen, is er voor bepaalde minder frequent geïsoleerde kiemen geen breekpunt beschikbaar. Hiervoor gebruikt het laboratorium dan vaak CLSI breekpunten. Het probleem stelt zich bij rapportering van de I categorie, omdat deze in de CLSI richtlijnen niet dezelfde betekenis draagt als de nieuwe I categorie van EUCAST. CLSI definieert de I categorie als volgt: *"a category defined by a breakpoint that includes isolates with MICs or zone diameters within the range that approach usually attainable blood and tissue levels and/or for which response rates may be lower than for susceptible isolates; the intermediate category implies clinical efficacy in anatomical sites where the drugs are physiologically concentrated. An I with a '^' indicates agents that have the potential to concentrate at an anatomical site. The I category also includes a buffer zone for inherent variability in test methods, which should prevent small, uncontrolled, technical factors from causing major discrepancies in interpretations, especially for drugs with narrow pharmacotoxicity margins."* [11]

In deze definitie heeft de I categorie meerdere betekenissen en wordt expliciet vermeld dat de respons rate lager kan zijn t.o.v. gevoelige isolaten i.t.t. de EUCAST definitie waar sterk benadrukt wordt dat de I categorie net wel als gevoelig moet bekeken worden. In CLSI wordt eveneens gesproken over klinische efficaciteit indien het antibioticum zich concentreert t.h.v. de infectie site. Naast de "I" en "I^" categorie spreekt men bij CLSI ook nog van susceptible, dose dependent (SDD) categorie. De SDD categorie benadert in se de I categorie van EUCAST, daar ze impliceert dat isolaten met een MIC in de SDD range waarschijnlijk succesvol behandeld kunnen worden door middel van een verhoogde blootstelling aan het antibioticum (i.e. hogere dosis, meer frequente toedieningen of beide). In 2019 werd er een interessant artikel gepubliceerd waarin EUCAST en CLSI hun visie op het rapporteren van antibiogrammen toelichten. [5] Beide organisaties zijn het er over eens dat de oude definities van de I categorie verwarrend zijn voor klinici en hierdoor, aansturen op het veiligheidshalve vermijden van het antibioticum. De visie hoe de I-categorie van deze negatieve connotatie af moet geraken verschilt wel tussen de organisaties. EUCAST is van mening dat de term SDD onprecies is, aangezien elk breekpunt dosisafhankelijk is. EUCAST heeft van bij de start van de eerste breekpunttabel in 2008 meteen de nadruk gelegd op de relatie tussen het breekpunt en de mate van blootstelling aan het antibioticum en maakt dit duidelijk door het publiceren van de doseringstabellen waarop de breekpunten gebaseerd zijn. Een dergelijke filosofie ontbreekt bij CLSI hetgeen zich weerspiegelt in een wel zeer schaarse doseringstabel (cfr. CLSI M100 ed30, Appendix E). In deze tabel staan

de doseringen vermeld waarop de SDD categorie gebaseerd is. Het valt op dat enkel voor cefepime bij Enterobacterales, ceftaroline voor *Staphylococcus aureus* en daptomycine voor *Enterococcus faecium* een hoge dosis beschreven staat en dat de andere “normale I” breekpunten m.a.w. niet onderbouwd lijken o.b.v. PK/PD gegevens.

Wanneer we de clinici aanleren dat mits hoge dosis een I categorie succesvol behandeld kan worden zou het verwarrend en vanuit labo standpunt niet correct zijn om een I categorie te rapporteren voor bacterie-antibioticum combinaties waarvoor we nog CLSI breekpunten gebruiken.

Om dit probleem in kaart te brengen en op te lossen werd een ophijsting gemaakt van de nog gebruikte CLSI breekpunten en zonediameters. Deze werden vergeleken met de klinische EUCAST breekpunten indien beschikbaar, en met het PK/PD breekpunt van EUCAST (zie tabel 4). Het PK/PD breekpunt is species onafhankelijk en EUCAST suggereert om dit te gebruiken om klinische respons in te schatten indien er geen klinische breekpunten beschikbaar zijn. Omdat het PK/PD breekpunt bepaald is op basis van een standaard en hoge dosering en dus perfect toepasbaar is in de nieuwe definitie van de I categorie (i.t.t. de CLSI breekpunten) zou de implementatie van PK/PD breekpunten op zich een goede zaak zijn.

Echter, uit onze vergelijkende analyse en interne bespreking bleken er enkele belangrijke struikelblokken te zijn voor dergelijke implementatie (zie opmerkingen bij tabel 4). De grootste problemen zijn 1) het ontbreken van PK/PD zonediameter breekpunten en 2) afwezigheid van PK/PD breekpunten voor bepaalde antibiotica (bvb. aminoglycosiden).

De genomen beslissingen per bacterie-antibioticum combinatie zijn weergegeven in tabel 4. De rationale voor het opstellen van een “aangepast CLSI breekpunt” waarbij we de I categorie laten verdwijnen door deze bij de R te voegen, komt voort uit de bevinding dat in de huidige praktijk bij de betreffende kiemen een I categorie ook in de praktijk vaak als resistent wordt beschouwd en dit antibioticum vermeden wordt. M.a.w. deze aanpassing heeft geen impact op het antibioticabeleid en vermijdt tegelijk verwarring bij de clinici. Als labo dien je bij dergelijke wijziging in kader van surveillancegegevens uiteraard rekening te houden met een mogelijke wijziging in resistentiecijfers. Aangezien we in UZ Leuven het percentage gevoelige stammen opvolgen in de tijd en niet het percentage resistente of intermediaire stammen, is voor ons de te verwachten impact minimaal.

Tabel 4: Vergelijking CLSI breekpunten vs. EUCAST PK/PD breekpunten.

micro-organisme	antibioticum	testmodaliteit	CLSI				PK/PD EUCAST		MIC waarbij interpretatie naar R indien PK/PD	Opmerking	Besluit
			zone diameter	MIC	≥S	≤R	≤S	>R			
Enterobacterales	cefuroxime	vitek/dd	>=23	<=14	8	16	4	8	nvt	a	klinisch EUCAST breekpunt voor alle Enterobacterales
	temocilline *	vitek/dd	-	-	-	-	IE	IE	nvt	b	klinisch EUCAST breekpunt, doseerschema nog te bespreken met infectiologen
Enterobacterales (niet E.coli)	nitrofurantoïne	vitek/dd	>=17	<=14	32	64	IE	IE	nvt	c	klinisch EUCAST breekpunt voor alle Enterobacterales, ook al geldt het enkel voor E. coli
Stenotrophomonas maltophilia	ceftazidime	dd	>=18	<=14	8	16	4	8	16 (I)	d	Adapted CLSI breekpunt
	levofloxacin	dd	>=17	<=13	2	4	0,5	1	2-4 (S/I)	d	Adapted CLSI breekpunt
Acinetobacter species	ceftazidime	vitek/dd	>=18	<=14	8	16	4	8	16 (I)	e	Adapted CLSI breekpunt
	cefotaxime	vitek/dd	>=23	<=14	8	32	1	2	4-32 (S/I)	e	Adapted CLSI breekpunt
	pip-tazo	vitek/dd	>=21	<=17	16	64	8	16	32-64 (I)	e	Adapted CLSI breekpunt
non-Enterobacterales, non-pseudomonas	ceftazidime	vitek/dd	>=18	<=14	8	16	4	8	16 (I)	f	Adapted CLSI breekpunt
	cefepime	vitek	-	-	8	16	4	8	16 (I)	f	Adapted CLSI breekpunt
	pip-tazo	vitek/dd	>=21	<=14	16	64	8	16	32-64 (I)	f	Adapted CLSI breekpunt
	meropenem	vitek/dd	>=19	<=15	4	8	2	8	/	f	Adapted CLSI breekpunt
	levofloxacin	vitek/dd	>=17	<=13	2	4	0,5	1	2-4 (S/I)	f	Adapted CLSI breekpunt
	gentamicine	vitek/dd	>=15	<=12	4	8	0,5	0,5	nvt	g	Adapted CLSI breekpunt
	tobramycine	vitek/dd	>=15	<=12	4	8	0,5	0,5	nvt	g	Adapted CLSI breekpunt
	amikacine	vitek/dd	>=17	<=14	16	32	1	1	nvt	g	Adapted CLSI breekpunt
	co-trimoxazole	vitek/dd	-	-	2/38	2/38	IE	IE	nvt	h	CLSI breekpunt
	colistine	vitek	-	-	2	4	IE	IE	nvt	f	Adapted CLSI breekpunt
Burkholderia cepacia	ceftazidime	vitek/dd	>=21	<=17	8	16	4	8	16 (I)	f	Adapted CLSI breekpunt
	meropenem	vitek/dd	>=20	<=15	4	8	2	8	/	f	Adapted CLSI breekpunt
	co-trimoxazole	vitek/dd	>=16	<=10	2/38	2/38	IE	IE	nvt	h	CLSI breekpunt
Faeces gramnegatieven	doxycycline	dd	>=14	<=10	4	8	IE	IE	nvt	f	Adapted CLSI breekpunt
Faeces campylobacter	gentamicine **	dd	-	-	-	-	0,5	0,5	nvt		Enkel breekpunt voor C.fetus (CA-SFM) behouden

dd, disk diffusie; IE, insufficient evidence, *huidig breekpunt Fuchs et al.; ** huidig breekpunt CA-SFM

Opmerkingen bij Tabel 4

a. Huidig EUCAST breekpunt enkel voor *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Raoultella* spp. en *Proteus mirabilis*. We zien dat deze groep doorheen de jaren wordt uitgebreid in de EUCAST richtlijnen (cfr. eerst enkel *E. coli*). Momenteel gebruiken we in Vitek voor de andere Enterobacterales nog het CLSI breekpunt waarbij 16 mg/L = I. Deze I heeft voor CLSI niet dezelfde betekenis (hangt niet samen met hogere dosering cefuroxime, cfr. CLSI M100 ed30, Appendix E) als de nieuwe I categorie bij EUCAST. Logischer wijs schakelen we over naar het cefuroxime EUCAST klinische breekpunt voor alle Enterobacterales. Door de overschakeling zullen de isolaten die vroeger nog als I, nu als R geïnterpreteerd worden. In de praktijk betreft dit vooral de groep van de Amp-C producers, waarbij cefuroxime sowieso niet gerapporteerd wordt.

b. Bij gebruik van de EUCAST breekpunten voor temocilline voor MIC waarden veranderd er niets t.o.v. het huidig gebruikte breekpunt van Fuchs et al., uitgezonderd dat temocilline nu standaard I gerapporteerd zal worden. Over de exacte dosering die hieraan gekoppeld zal worden moet nog gediscussieerd worden; als we EUCAST hierin volgen betekent dit dat we standaard 3*2g zullen geven (i.e. toename van 50% in kost temocilline). Bij gebruik van disk diffusie zullen we in te toekomst mogelijks sneller R rapporteren waar dit vroeger nog I werd geïnterpreteerd. Uit nazicht blijkt dat dit in de praktijk maximum 0,7 % (cfr. query temo interpretatie I) van alle manuele antibiogramen zal betreffen. Voor deze isolaten zal temocilline dus geen therapeutische optie meer zijn, waar dit vroeger nog I werd gerapporteerd. De vraag stelt zich of in deze gevallen temocilline dan ook effectief gebruikt werd? Te verwachten impact in de praktijk is dus verwaarloosbaar.

c. Reden enkel breekpunt *E.coli*: andere Enterobacterales worden aanzien als 'poor target' (weinig tot geen MIC distributies ter beschikking voor niet-ESCO). De zonediameter van 11mm die gebruikt wordt is eigenlijk alleen voor ESCO volgens EUCAST. De klinische impact bij omschakeling is beperkt aangezien nitrofurantoïne bijna uitsluitend in eerste lijn als empirische therapie gebruikt wordt. Bij omschakeling naar EUCAST zal nitrofurantoïne niet meer als I kunnen gerapporteerd worden.

d. Voor gevoeligheidsbepaling van *Stenotrophomonas maltophilia* gebruiken we momenteel disk diffusie, dus PK/PD breekpunten (enkel MIC) zijn niet te gebruiken. Indien we toch PK/PD breekpunten willen implementeren zouden we stammen moeten testen op Vitek. De haalbaarheid hiervan werd nagegaan in de praktijk en dit bleek omslachtig en vatbaar voor fouten. Indien een gevoeligheidsbepaling op Vitek niet lukt ("terminated"), wordt dit normaliter herhaald met disk diffusie, dus dit zal problemen geven indien we disk diffusie verlaten. Eventueel kan er dan met Etest (levofloxacin en ceftazidime; voor SXT schijfje met EUCAST zone diameters) gecontroleerd worden, maar dit brengt een hoge kostprijs met zich mee. In ieder geval interpreteren we nu waarschijnlijk meer isolaten als gevoelig t.o.v. EUCAST. Een exacte inschatting kan moeilijk gemaakt worden omdat zone diameters niet geregistreerd worden in het LIS van UZ Leuven. In de praktijk is de impact van een omschakeling eerder beperkt, gezien voor de eerste keuzetherapie, nl. co-trimoxazole, al EUCAST breekpunten gebruikt worden.

e. Indien we omschakelen naar PK/PD breekpunt zal ceftazidime in ongeveer **8,1%** van de met Vitek geteste *Acinetobacter* R worden geïnterpreteerd i.p.v. I, piperacilline-tazobactam in **13,4%** van de gevallen. Voor cefotaxime is er echter een groot verschil tussen CLSI en PK/PD breekpunt. Een omschakeling naar PK/PD zou hier leiden tot een interpretatiewijziging van I naar R in **49,7%** en van S naar R in **8,1%** van de gevallen respectievelijk. Het veel sneller R antwoorden van deze antibiotica zal mogelijks een toename in gebruik van meropenem in de hand werken.

Momenteel wordt ongeveer **40%** van alle *Acinetobacter* met disk diffusie getest, hetgeen een probleem geeft bij de omschakeling naar PK/PD. Het gebruik van Etest voor bekomen van MIC waarden in deze situatie zou leiden tot een toegenomen werklast en kostprijs. Anderzijds, indien we kiezen om CLSI breekpunten te behouden stelt zich de vraag hoe we omgaan met de rapportage indien het isolaat I gemeten wordt. Immers deze I heeft niet dezelfde betekenis (hangt niet samen met hogere dosering cfr. CLSI M100 ed30, Appendix E) als een I volgens de nieuwe EUCAST-definitie.

f. Voor deze groep van micro-organismen, (o.a. *Burkholderia*, *Elizabethkingia*, *Chryseobacterium*, *Myroides*, *Sphingomonas*, *Achromobacter*,...) stelt zich hetzelfde probleem als voor *Acinetobacter*. Bovendien worden deze kiemen grotendeels getest d.m.v. disk diffusie (in ca. **60%** van de gevallen), hetgeen een omschakeling naar PK/PD breekpunten moeilijk maakt. Bij gebruik van PK/PD breekpunten zal er meer resistentie gerapporteerd worden, in hoofdzaak R i.p.v. I en mogelijks R i.p.v. S voor levofloxacin (cfr. groot verschil tussen CLSI en PK/PD breekpunt). Een bijkomend probleem bij omschakeling naar PK/PD is dat er voor de aminoglycosiden geen breekpunt beschikbaar is (cfr. rationale document EUCAST: enkel breekpunt i.k.v. monotherapie UWI). Het is moeilijk in te schatten of een omschakeling toegenomen meropenem gebruik in de hand zal werken. In de huidige situatie is het plausibel dat i.g.v. intermediaire gevoeligheid aan eerstelijns antibiotica (bvb. ceftazidime, pip-tazo) ook al naar meropenem gewijcht wordt. Indien CLSI breekpunten behouden blijven stelt ook hier zich de vraag hoe we met de I categorie zullen omgaan in het licht van de implementatie van de nieuwe EUCAST-I categorie.

g. Geen PK/PD omschakeling mogelijk. Het breekpunt voor de aminoglycosiden geldt enkel in kader van monotherapie voor ongecompliceerde UWI (cfr. EUCAST rationale document).

h. Geen PK/PD omschakeling mogelijk aangezien geen PK/PD breekpunt beschikbaar.

De praktische implementatie van de nieuwe EUCAST I categorie vergt een wijziging in denkpatroon bij verschillende betrokken partijen.

- 1) Labo microbiologie:** Een correct antibioticagebruik start met een correcte rapportering. Opleiding van MLT's, aanpassing van SOP's en supervisie van de gerapporteerde antibiogrammen zullen in de beginfase van de overschakeling broodnodig zijn om fouten in rapportering te vermijden. Het grootste deel van de antibiogrammen wordt bepaald met Vitek2, waarvan een beperkt deel wordt nagekeken en gevalideerd door een ASO. Momenteel staan de meest recente breekpunten (EUCAST v11.0) in Vitek geprogrammeerd, met uitzondering van de antibiotica waarbij de "S" categorie verdwijnt t.o.v. EUCAST v9.0, zoals bijvoorbeeld cefuroxime en temocilline voor Enterobacterales of ceftazidime, cefepime en piperacilline-tazobactam voor *Pseudomonas aeruginosa*. Uiteraard zullen deze breekpunten bij overschakeling aangepast worden in het Vitek systeem. Hierbij is het ook belangrijk na te kijken of bepaalde zelf opgestelde Vitek regels (**bioArt rules**) aanpassing vergen, aangezien deze mogelijks geschreven zijn o.b.v. een S categorie die verdwijnt of een I categorie die een andere betekenis krijgt zie tabel 5):

Tabel 5: bioArt regels UZL die aanpassing vergen bij overschakeling naar nieuwe EUCAST I categorie

Regel	Trigger	actie	belang bij overschakeling EUCAST 2020
28	PSAE: CAZ S, MEM R	hertest CAZ en MEM met dd	regel aanpassen aangezien CAZ nu standaard I wordt
50	PSAE: CAZ S, MEM I	hertest CAZ en MEM met dd	regel aanpassen aangezien CAZ nu standaard I wordt
70	ESCO: cefuroxime I, AMP S	hertest CXM met Etest	regel schrappen, CXM standaard I (MIC <=8 mg/L), regel 71 behouden
133	Enterobacteriaceae, NOT MOMO, SEMA, HAAL, PVSP: LVX I/R, PTZ I/R, MEM I/R	colistine uitvinken → contacteer clinicus: sensitiviteit colistine?	Aanpassen naar LVX R, (PTZ R) en MEM R aangezien I nog gevoelig is mits hoge dosis
134	PSAE: LVX I/R, PTZ I/R, MEM I/R	colistine uitvinken → contacteer clinicus: sensitiviteit colistine?	Aanpassen naar LVX R, PTZ R en MEM R aangezien I nog gevoelig is mits hoge dosis
142	PSAE: FEP S, MEM I/R	hertest FEP en MEM met dd/Etest	regel aanpassen aangezien FEP nu standaard I wordt
147	PSAE: MEM I/R, PTZ I/R, CAZ I/R	colistine uitvinken → contacteer clinicus: sensitiviteit colistine?	regel aanpassen: CAZ en PTZ standaard I, dus pas trigger bij CAZ en PTZ R, anders zou bij elke MEM I regel afgaan. → quid trigger voor MEM ook

AMP, ampicilline; CAZ, ceftazidime; CXM, cefuroxime; FEP, cefepime; LVX, levofloxacin; MEM, meropenem; PTZ, piperacilline-tazobactam; HAAL, Hafnia alvei; MOMO, Morganella morganii; PSAE, Pseudomonas aeruginosa; PVSP, Providencia species; SEMA, Serratia marcescens; dd, disk diffusie

Voor gevoeligheidsbepaling met disk diffusie dienen de SOP's met zone diameters en bijhorende interpretatie aangepast te worden. Hiervoor kan gekozen worden om de EUCAST notatie te volgen en "≥50mm - < x mm" te gebruiken om een antibioticum-micro-organisme combinatie zonder S categorie aan te duiden of éénvoudiger de notatie "I ≥ x mm".

Daarnaast zullen ook de antibioticum rapporteringsregels van het laboratorium grondig moeten herbekeken worden. Momenteel worden breder spectrum antibiotica pas gerapporteerd in geval van een I/R categorie van het smaller spectrum antibioticum. Bijvoorbeeld: omnisensitieve E.coli → 3^e generatie cefalosporines niet gerapporteerd aangezien cefuroxime nog S. Bij overschakeling naar EUCAST 2020 wordt cefuroxime standaard I, waarbij 3^e GC dan ook niet op het rapport horen te komen.

- 2) **Behandelende artsen en ASO's.** Eens de overschakeling definitief plaatsvindt (vermoedelijk gepland 1 januari 2022) zal er een opleidingssessie georganiseerd moeten worden vanuit het antibioticum beleidsteam. Als opleidingscentrum stroomt er jaarlijks een grote groep nieuwe assistenten in. Een correcte opleiding van bij de start van de stage is belangrijk om foutief antibioticagebruik in de toekomst te vermijden. Daarom zal er een korte teaching gemaakt worden door het antibioticum beleidsteam waarin de betekenis en implicaties van de I categorie worden toegelicht. Uiteraard dient deze nieuwe betekenis van de I categorie ook zo snel mogelijk in het geneeskunde curriculum opgenomen te worden.
- 3) **Apotheek.** Doordat soms standaard I categorieën gerapporteerd zullen worden bestaat het risico dat ten onrechte naar een breder spectrum antibioticum gegrepen wordt. Bvb. ceftazidime I = nog altijd eerste keuze voor *Pseudomonas aeruginosa*. D.m.v. dagelijkse query's van het antibioticagebruik zal de apotheek mee opvolgen dat het gebruik van breedspectrum antibiotica zoals 3^e generatie cefalosporines en meropenem niet toeneemt. In het geval van bijvoorbeeld temocilline in de context van (gecompliceerde) urineweginfecties met multiresistente kiemen dient gevolgd te worden dat het temocilline gebruik niet afneemt ten kostte van meropenem, aangezien temocilline steeds I gerapporteerd zal worden.

Wat is het verschil tussen gebruik van Vitek2 expertsysteem met en zonder fenotypische expert?

Om een antwoord te geven op deze vraag werd het AES met instelling "EUCAST-Phenotypic" (huidig) vergeleken met het AES ingesteld als "EUCAST-EUCAST" (toekomst?). De vergelijking gebeurde tweeledig. Ten eerste werden voor beide instellingen alle fenotypes waarop een therapeutische correctie gebeurd uit de Vitek database geëxtraheerd en theoretisch naast elkaar vergeleken, waaruit een oplijsting werd gemaakt van de bacterie-antibioticum correcties die niet meer gebeuren in de EUCAST-EUCAST configuratie. Deze lijst werd gedetailleerd bekeken, de impact van elke wijzing besproken en een consensus besluit werd geformuleerd. Voor meer informatie verwijzen we naar de supplementaire Excel-file: "Vergelijking therapeutische correcties". Ten tweede werden deze verschillen ook praktisch bekeken door nazicht van alle Vitek antibiogramen gedurende 1 week, oplijsting van de stalen waarop therapeutisch gecorrigeerd wordt en hertesting van deze stalen met de EUCAST-EUCAST configuratie. Deze analyse werd gedaan ter verdere staving van de te verwachten impact, met name om een idee te krijgen van de frequentie van de uitgevoerde correcties.

Uit de theoretische vergelijking lijkt op het eerste zicht dat voor de gramnegatieve staven en de stafylokokken respectievelijk ongeveer 50% en 25% van de therapeutische correcties zou verdwijnen. Een eerste belangrijke bevinding is dat de correcties o.b.v. de welgekende intrinsieke resistenties volledig behouden blijven, hetgeen verzekert dat hiertegen fouten zouden gemaakt worden bij het valideren van antibiogramen. Enkele uitzonderingen op de regel werden hierbij opgemerkt. Het betreft hier voornamelijk colistine en nitrofurantoïne bij niet-*S. marcescens* Serratia species en ander zeldzame kiemen zoals *Cedecea* species en *Edwardsiella tarda*. Aangezien voor deze kiemen in EUCAST geen intrinsieke resistentie beschreven is, lijkt rapporteren zoals gemeten hier dan ook niet fout. Het behoud van intrinsieke resistentie werd ook duidelijk teruggezien in de praktische vergelijking (zie onderstaand voorbeeld).

Isolaatnummer	species	Fenotypes	ampi			AMC			PTZ			CXM			tige			nitro		
			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										<=1	S→R	S→R						
90090687329	MOMO	WILD																64	I→R	I→R
90090696793	PRRE	WILD										<=1	S→R	S→R						
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																64	I→R	I→R
90090716734	CIFR	WILD				<=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																64	I→R	I→R
90090733774	ENCL	WILD	4	S→R	S→R															
90090733795	SEMA	WILD	8	S→R	S→R	8	S→R	S→R				16	I→R	I→R						
90090733804	SEMA	WILD	8	S→R	S→R	8	S→R	S→R				16	I→R	I→R						
90090752379	KLOX	WILD	<=2	S→R	S→R															
90090755455	MOMO	WILD																64	I→R	I→R
90090755456	ENAE	WILD	<=2	S→R	S→R	8	S→R	S→R												
90090785594	CIFR	WILD	4	S→R	S→R	4	S→R	S→R												
90090792273	PRMI	WILD																64	I→R	I→R
90090793903	PRMI	WILD																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															

De tweede belangrijke bevinding die uit de vergelijking bleek is dat, ondanks het feit dat erg veel fenotypische correcties schijnen weg te vallen, de impact in de praktijk minder groot lijkt dan verwacht. Het merendeel van de correcties die zouden wegvallen bij EUCAST-EUCAST werd na analyse als "OK" beoordeeld. De hoofdredenen om tot deze besluitvorming te komen waren:

- a) Het verdwijnen van de correctie is juist, omdat de fenotype expert ten onrechte corrigeert, waarbij we momenteel de correcties zelf manueel terugzetten naar het origineel, bvb. Carbapenemase +- ESBL fenotype
- b) Het verdwijnen van de correctie wordt opgevangen door onze zelf geschreven regels:
 - bvb wegvallen correctie op cefuroxime bij ESBL fenotype (ESCO, KLPN, PRMI)
 - bvb. wegvallen correctie op cefuroxime bij acquired penicillinase fenotype (MOMO)
 - bvb wegvallen correctie op clindamycine bij MLSB constitutive fenotype (stafylokokken)
- c) De rationale van bepaalde correcties is niet duidelijk te beredeneren
- d) De correctie is obsoleet aangezien het fenotype waarop de correctie gebeurd pas herkend wordt bij een MIC-waarde die al resistent is.
 - bvb: P.aeruginosa, RESISTANT, levofloxacin: herkend vanaf MIC $\geq$ 2mg/L (= R)
 - bvb: Stafylokokken, RESISANT (efflux), erythromycine: herkend vanaf MIC $\geq$ 4mg/L (= R)
- e) De correctie wordt in de praktijk nooit gezien. De meest waarschijnlijke reden hiervoor is dat bij herkenning van bepaalde fenotypes de antibiotica waarop in theorie gecorrigeerd wordt naar "R", al R gemeten zijn in de praktijk
 - bvb: E. coli, High Level AmpC, correctie op ampicilline, amoxi-clav en cefuroxime
 - bvb: K. oxytoca, impermeability carba (+ESBL or HL ampC), correctie of cefuroxime

Uit de theoretische vergelijking weerhielden we enkele situaties die verdere toelichting vereisen:

1. Correctie piperacilline-tazobactam bij High Level AmpC (HL ampC)

Bij de gramnegatieven waarbij het fenotype "High level AmpC" (afzonderlijk of in combinatie met een ander fenotype) herkend wordt corrigeert het AES piperacilline-tazobactam van S naar R. Dit gebeurt typisch bij een MIC van 8 mg/L, i.e. het breekpunt voor Enterobacterales, maar sporadisch ook bij een MIC van $\leq$ 4 mg/L. Momenteel aanvaarden we deze correctie zonder een bijkomende controletest te doen. De vraag die zich stelt is in hoeverre deze correctie gerechtigd is en of het juist is om hier te rapporteren zoals gemeten, cfr. zoals in de "EUCAST-EUCAST" instelling. Klinisch is dit van belang aangezien piperacilline-tazobactam een zeer frequent gebruikt antibioticum is en vaak de laatste stap vóór het gebruik van carbapenems. De praktijk ervaring in ons ziekenhuis leert dat cefepime een weinig frequente keuze is wanneer PTZ en 3GC resistent gerapporteerd worden. Het gebruik van carbapenemsparende alternatieven zoals PTZ en cefepime is in de huidige context van toenemende carbapenem resistentie nochtans wenselijk. Om tot een besluit te komen hoe we met deze therapeutische correctie zullen omgaan werd de basis van AmpC in kaart gebracht.

AmpC is een beta-lactamase behorend tot Ambler groep C en Bush groep 1 [12], dat zich bevindt in de periplasmatische ruimte. Het hydrolyseert penicillines en heeft typisch een nog sterkere hydrolytische activiteit tegen cefalosporines. De affiniteit voor cefepime daarentegen is laag en AmpC wordt niet geïnhibeed door beta-lactamase inhibitoren zoals clavulaanzuur en tazobactam, i.t.t. tot de extended-spectrum beta-lactamasen [13]. AmpC genen kunnen zowel chromosomaal als plasmidair voorkomen. Het chromosomaal AmpC is induceerbaar in een selecte groep van bacteriën gekend als de ESC(PM)-groep (Enterobacter, Serratia marcescens, Citrobacter, Providencia stuartii en Morganella morganii). In normale omstandigheden komt AmpC slechts in zeer lage concentratie tot expressie waarbij de MICs voor 2^e en 3^e generatie cefalosporines in deze micro-organisme laag zijn. De regulatie van AmpC wordt weergegeven in onderstaand schema:

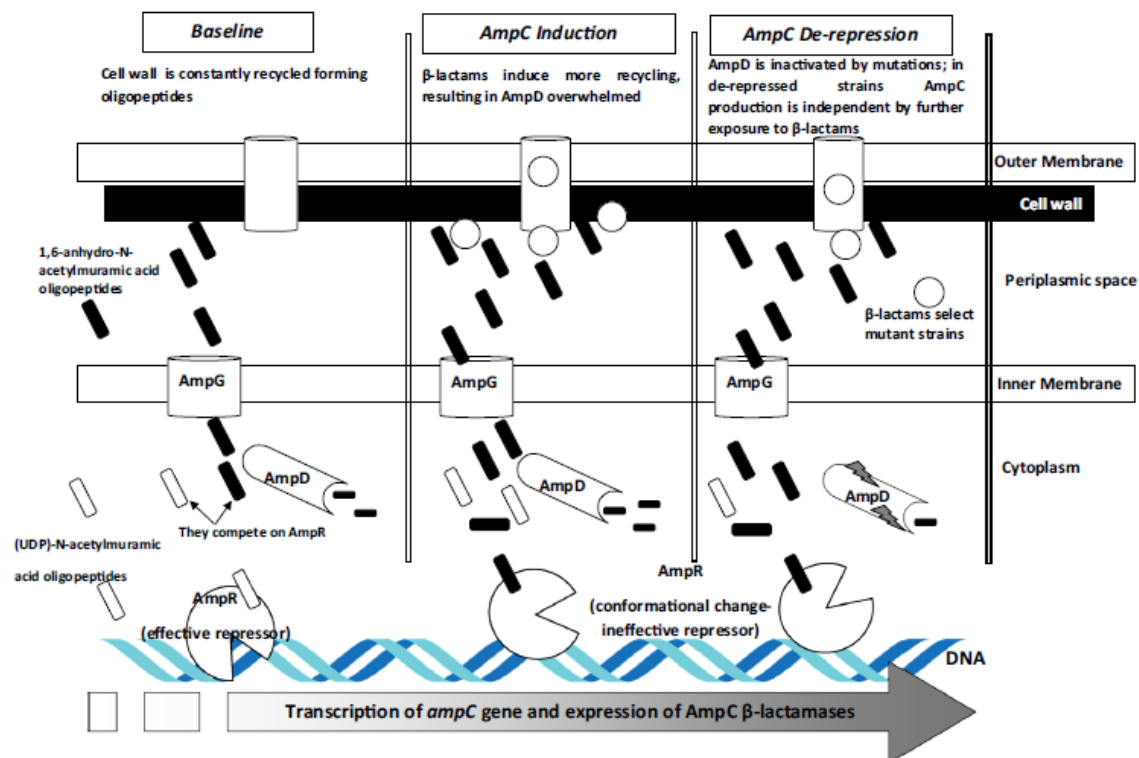


Fig. 1 AmpC regulation: induction and stable de-repression

In normale omstandigheden fungeert AmpR als een repressor van de AmpC expressie. Wanneer beta-lactam antibiotica het normale proces van celwand recycling versnellen, verhoogt de concentratie van 1,6-anhydro-N-acetylmuraminezuur-oligopeptiden, die door binding aan AmpR een conformatieverandering induceren waardoor de repressie opgeheven wordt. Het proces van inductie is per definitie reversibel en staat onder controle van AmpD door afbraak van de muropetiden die de inductie veroorzaken. Wanneer echter mutaties optreden in AmpD (of zeldzamer in AmpR) treedt een constitutieve “high level” expressie op van *ampC*, ook bekend als stabiele de-repressie. [14] Derepressed mutanten, typisch 10^{-6} à 10^{-7} van de totale bacteriële populatie, kunnen makkelijk uitgeselecteerd worden bij behandeling met zwakke inductoren/labele substraten zoals 3^e generatie cefalosporines, indien natuurlijke host-defense mechanismen er niet in slagen deze mutanten op te ruimen. [15] Hoewel dit fenomeen voornamelijk gedocumenteerd is bij *Enterobacter* species [16,17], *Citrobacter freundii* en *Hafnia alvei*, en veel minder voor *Serratia* species, *Morganella morganii* en *Providencia* species [18] wordt voor de volledige ESCPM groep routine gebruik van deze antibiotica afgeraden, ook al wordt het isolaat in vitro gevoelig

gemeten voor cefalosporines. Een praktisch overzicht hieromtrent is terug te vinden in onderstaande tabel, overgenomen van S. Meini et al. [14]

Table 1 Main species of *Enterobacterales* carrying chromosomal AmpCs: a practical classification based on clinical relevance of expression and induction/de-repression phenomena

Species	Comments
Species with cAmpC inducible that can originate de-repressed mutants constitutively expressing high-level of β -lactamases	
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	The acronym ESC indicates the following species: <i>Enterobacter</i> (<i>Enterobacter cloacae</i> complex, <i>Enterobacter aerogenes</i>), <i>Serratia marcescens</i> , <i>Citrobacter freundii</i> . <i>Enterobacter</i> spp. represent the prototype of this group: the evidence and data are the most significant, and evidence primarily relates to 3GCs treatment. It is noteworthy to remember that <i>Citrobacter koseri</i> lacks a chromosomal <i>ampC</i> gene [5]
<i>Klebsiella aerogenes</i> (previously known as <i>Enterobacter aerogenes</i>)	
<i>Serratia marcescens</i>	
<i>Citrobacter freundii</i>	
<i>Providencia stuartii</i>	
<i>Morganella morganii</i>	
<i>Hafnia alvei</i>	
	EUCAST rules, for <i>Enterobacter</i> spp. (evidence grade A) and <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Serratia</i> spp., and <i>Morganella morganii</i> (evidence grade B), state that if these species are susceptible in vitro to cefotaxime, ceftriaxone or ceftazidime, then the use in monotherapy of these 3GCs should be discouraged, owing to the risk of selecting resistance, or the susceptibility testing results for these agents should be suppressed. Selection of AmpC de-repressed cephalosporin-resistant mutants may occur during therapy. The use of a 3GC in combination with an aminoglycoside may also lead to failure by selection of resistant mutants. Combination with quinolones has, however, been found to be protective. The selection risk is absent or much diminished for cefepime and ceftazidime [17]
	If a 3GC is chosen as monotherapy, it is recommended to repeat susceptibility testing of subsequent isolates
	PTZ may select for de-repressed mutants, but this effect is weak: the routine suppression of susceptibility testing results may not be justified and there is scarce evidence to support that laboratories should not report susceptibility to this antibiotic [18]. PTZ is an effective option for <i>Morganella morganii</i> , as tazobactam inhibits its AmpC [5]
	For <i>Providencia stuartii</i> and <i>Morganella morganii</i> , the concepts better verified on the ESC group are mainly extrapolated, and most laboratories infer reporting practices from experience with the more commonly encountered ESC species. So often these species are collectively indicated as ESCPM group
Species with cAmpCs not inducible and expressed at negligible levels	
<i>Escherichia coli</i>	The regulation of cAmpC expression in <i>Escherichia coli</i> differs considerably from that in other <i>Enterobacterales</i> : this species lacks <i>ampR</i> , so AmpC is non-inducible and de-repression does not occur. cAmpC production in <i>Escherichia coli</i> normally occurs at levels too low for clinical significance, so this species commonly is susceptible to 2-3GCs (unless it is ESBL- or pAmpC-producing); nevertheless, this species can rarely increase cAmpC production by gene duplication or mutations in the <i>ampC</i> promoter or attenuator regions [14]

Het chromosomaal AmpC in *E.coli* staat niet onder invloed van AmpR en is bijgevolg niet induceerbaar, waardoor het in klinisch onbelangrijke hoeveelheden tot expressie komt. Resistentie kan echter wel voorkomen door mutaties in de promotor regio of, meer frequent t.g.v. verwerving van een plasmide-gemedieerd AmpC. Er zijn meer dan 20 pAmpC genen bij tal van micro-organismen waarvan *E.coli*, *K.pneumoniae* en *P.mirabilis* de meest uitgebreide verwervers zijn; 1,2% van deze kiemen blijkt een pAmpC te dragen. [19] pAmpC komt constitutief tot expressie en heeft bijgevolg een vergelijkbaar fenotype als “derepressed” isolaten. [14]

Voor de behandeling van AmpC-producers is er in de huidige literatuur onvoldoende bewijs dat piperacilline-tazobactam of cefepime inferieur zouden zijn t.o.v. meropenem. Een meta-analyses uit 2016 toonde geen significant verschil in 30-dagen mortaliteit bij ESCPM-bacteriëmie behandeld met PTZ of cefepime (als definitieve therapie) t.o.v. meropenem. [20] Gelijkaardige bevindingen werden bekomen in recente studies bij patiënten met

ESCCM bacteriëmie. [21–24] Deze studies hebben echter allemaal hun zwakke punten zoals hun retrospectief karakter en dus inherent risico op bias, kleine studiegroepen, afwezigheid van een controle groep [22] en afwezigheid van fenotypische bevestiging van AmpC productie bvb. door boronaat of cloxacilline-gebaseerde inhibitietesten. In een recente studie met *Enterobacter* species bacteriëmie werd high level AmpC productie wel bepaald d.m.v. boronaat inhibitie en hierbij werd aangetoond dat alle isolaten resistent aan piperacilline-tazobactam AmpC derepressie vertoonden. Daarnaast bleek het gebruik van 3^e generatie cefalosporines in de voorbije 3 maanden de enige onafhankelijke voorspeller van piperacilline-tazobactam resistentie. [25] Anderzijds, in een grote case-control studie bij patiënten met *Enterobacter* bacteriëmie bleek in afwezigheid van baseline resistentie voor 3^e generatie cefalosporines het gebruik van piperacilline-tazobactam niet geassocieerd te zijn met therapiefalen of AmpC gemedieerde resistentie-ontwikkeling. [26]

Deze bevindingen werden bevestigd in de zeer recente pilootstudie van de MERINO-II trial: de eerste RCT waarin gebruik van piperacilline-tazobactam vergeleken wordt met meropenem bij behandeling van bacteriëmie door AmpC-producerende kiemen (*Enterobacter* sp., *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Providencia* sp. en *Serratia marcescens*. [27] Op een samengesteld eindpunt van klinisch falen, microbiologisch falen en microbiologische relapse werd geen significant verschil waargenomen tussen beide antibiotica. Ondanks dat deze resultaten aansluiten bij eerdere bevindingen suggereren de auteurs dat voorzichtigheid geboden blijft bij het gebruik van piperacilline-tazobactam, gezien de limitatie van observationele studies, kleine patiëntgroepen en potentiële confounders van de huidige studie en case report data over selectie van AmpC derepressed mutanten o.i.v. piperacilline-tazobactam. [28,29] Een grotere gerandomiseerde klinische studie is noodzakelijk om een beter antwoord te geven op de vraag of piperacilline-tazobactam en meropenem gelijkwaardig zijn voor de behandeling van bacteriëmie met AmpC producerende kiemen. In de MERINO-II werden enkel 3^e generatie cefalosporine-gevoelige isolaten geïncubeerd, m.a.w. kiemen waarbij geen AmpC derepressie aanwezig is, hetgeen ons dus weinig houvast biedt in het inschatten van het belang van de correctie op het fenotype “High Level AmpC”.

De beslissing om de fenotypische expert te volgen, dan wel om de therapeutische correctie op PTZ van S→R te verlaten komt finaal neer op de inschatting maken van hoe juist het AES is bij het herkennen van het AmpC fenotype. Gezien de brede MIC ranges voor de 3^e en 4^e generatie cefalosporines en voor piperacilline-tazobactam die hierbij kunnen voorkomen is dit quasi onmogelijk om te beredeneren. De redenering volgen dat indien piperacilline-tazobactam nog gevoelig gemeten wordt, het hoogstwaarschijnlijk niet gaat om een high-level ampC isolaat wordt bemoeilijkt door de meetonzekerheid op piperacilline-tazobactam (en de inherente “1-dilutie” technische fout van antimicrobiële gevoeligheidsbepalingen in het algemeen). Uit onze praktijk analyse blijkt dat indien de correctie gebeurt, de MIC van piperacilline-tazobactam quasi steeds 8 mg/L is (zie onderstaande tabel).

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	
ESCO	ESBL-HL ampC/RESISTANT TOB NET AMI (AAC(6'))																						
		>=32	R		>=32	R		8	S→R	S		>=64	R		>=64	R		32	R		16	R	

ampi, ampicilline; AMC, amoxicilline-clavulaanzuur; PTZ, piperacilline-tazobactam; CXM, cefuroxime; CTX, cefotaxime; CAZ, ceftazidime; cefe, cefepime

Aangezien AmpC niet geïnhibeerd wordt door piperacilline-tazobactam, werd beslist om bij de “High Level” fenotypes de correctie te behouden (door een regel in Vitek te schrijven waarbij S → R gemaakt moet worden). Indien de MIC van PTZ ≤ 4 mg/L is, kan de vraag gesteld worden of de correctie wel gerechtvaardigd is. Het enige species waarbij dit in de praktijk gezien werd is *M. morganii*. Dit kan mogelijks verklaard worden doordat het cAmpC van *M. morganii* wél geïnhibeerd wordt door tazobactam, i.t.t. de andere AmpC-producers. [13]

Ook voor het gebruik van cefepime bij AmpC-producers blijft de literatuur ambigue en controversieel. Hoewel klinische studies globaal goede outcomes met cefepime rapporteren [20,22] en oudere studies aantoonen dat cefepime in AmpC derepressed isolaten zijn werkzaamheid behield [30,31], weten we nu dat MIC's voor cefepime bij derepressie meerdere diluties kunnen toenemen en S/I of S/R transitieën kunnen veroorzaken [32]. Het feit dat er dan nog eens grote species-specifieke verschillen zijn [18], en een behoorlijke overlap in MIC waarden tussen “Wild-type” en “derepressed” isolaten maakt het moeilijk om hierover een - voor het gebruik in de praktijk - werkbare en eenvoudige beslissing te nemen. Dit wordt geïllustreerd in onderstaande figuur uit een studie van Kohlmann et al, waarbij de MIC van cefepime bij AmpC producers bepaald werd voor wild-type/derepressed mutant paren. Uit deze in vitro studie blijkt dat het risico op S→R transitieën het hoogst is voor *E. cloacae complex* en *H. alvei* en veel lager voor de andere AmpC producers. De auteurs ontraden het gebruik voor cefepime dan ook bij deze twee micro-organismen. [32]

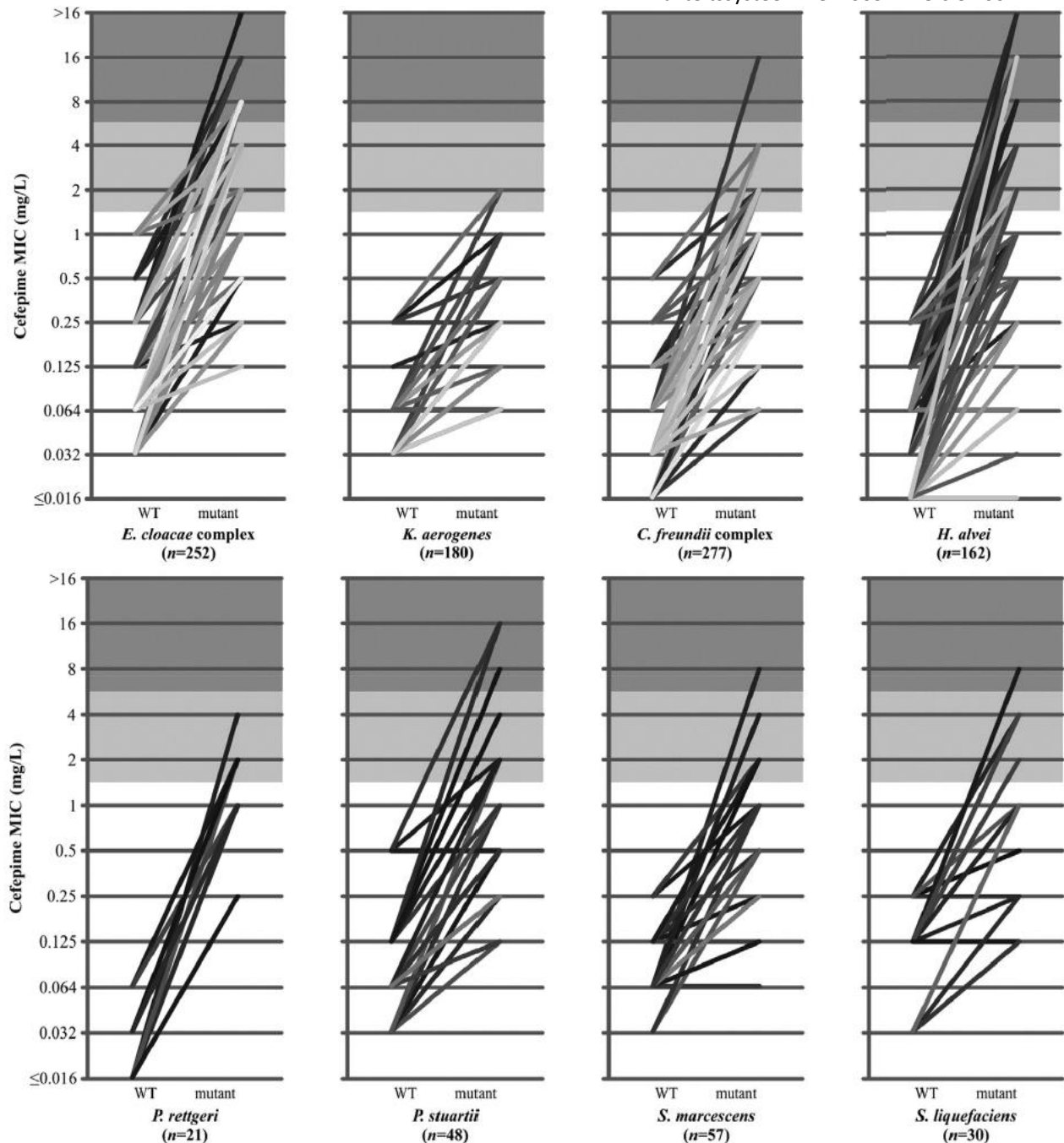


Fig. 1. Effect of *ampC* derepression on cefepime MIC. Cefepime MICs were determined for each wild-type (WT) strain and the corresponding mutants using broth microdilution. Changes in MIC are visualized, with each line representing one WT/mutant pair, grouped according to species. In addition, the number of WT/mutant pairs (*n*) is given per species. The susceptible, intermediate, and resistant ranges according to EUCAST breakpoints are indicated by white, light grey and medium grey background colour. Results are not visualized for *Morganella morganii* because we could test only three WT/mutant pairs.

Momenteel wordt hier in UZ Leuven geen rekening mee gehouden. Indien op Vitek de 3^e GC resistent gemeten worden bij AmpC producers en de fenotypes “ESBL” en “HL AmpC” herkend worden, gebeurt er momenteel geen therapeutische correctie op cefepime. In de vorige software versie van Vitek werd cefepime bij het ESBL fenotype van S of I gecorrigeerd naar R. Echter omdat we in de praktijk zagen dat dit bij deze kiemen zelden een ESBL fenotype was (o.b.v. de dubbel disk synergie test met clavulaanzuur), en dus eerder een HL AmpC fenotype, werd besloten om voortaan cefepime te rapporteren zoals gemeten en niet te corrigeren naar R. Hierdoor zien we momenteel een beperkte daling in het aantal cefepime resistente isolaten t.o.v. zes maanden geleden. Puur pragmatisch kunnen we argumenteren dat wanneer cefepime bij AmpC producers met een HL AmpC fenotype op Vitek nog S of I gemeten wordt, dit in feite nog met cefepime als gerichte therapie mag behandeld worden. Veiligheidshalve zouden we dan het therapeutisch gebruik in dergelijke gevallen kunnen voorbehouden voor

infecties zonder hoge bacteriële load, en waarbij goede broncontrole bekomen werd. Dit zal nog verder besproken worden met het antibioticum beleidsteam.

2. Correctie co-trimoxazole bij stafylokokken

Momenteel worden stafylokokken met een co-trimoxazole MIC van 4 mg/L (=I) op Vitek gecorrigeerd naar R op basis van het fenotype "Resistant". Zodoende wordt op dit moment nooit een I categorie gerapporteerd. In de EUCAST-EUCAST instelling gebeurt deze correctie niet. Een query over een periode van 1 jaar toont dat dit in ongeveer 5,5% van de stafylokokken zou gebeuren. Dit is voornamelijk van belang in de context van protheseinfecties, waarbij co-trimoxazole een frequent gebruikt antibioticum. Hierbij wordt zelfs voor isolaten die S gemeten zijn al een hogere dosis co-trimoxazole gegeven, waardoor het rapporteren van een I voor verwarring zou kunnen zorgen. We stellen hier dan ook voor om deze correctie te behouden (d.m.v. bijschrijven van een regel). Dit zal besproken worden met het antibioticum beleidsteam.

3. Correctie clindamycine bij fenotype "Resistant to lincosamides"

Het betreft een weinig frequente correctie voor *S. aureus*, *S. epidermidis* en *S. haemolyticus*, waarbij clindamycine momenteel van I naar R gecorrigeerd wordt. Deze correctie valt weg in de EUCAST-EUCAST instelling. Een query over een periode van 1 jaar toont dat dit in maximum 1.28% van alle stafylokokken zou gebeuren. Aangezien voor clindamycine beslist werd om in UZL niet de hoge dosis van EUCAST (3 x 900mg) te implementeren, stellen we hier dan ook voor om deze correctie te behouden (m.a.w. geen I te rapporteren). Dit zal verder besproken worden met het antibioticum beleidsteam

4. Correctie cefepime bij OXA-1 like beta-lactamase

Het betreft een zeldzame correctie op cefepime van S of I naar R bij *E. coli*. Dit fenotype wordt herkend bij een verhoogde MIC van cefepime en lage MICs van de 3GC. De correctie kan plaatsvinden vanaf een MIC cefepime van 1 mg/L (=S). De ervaring leert dat hertesting van 3GC en 4GC met disk diffusie dit fenotype quasi steeds bevestigt, i.e. zone diameter ceftazidime en cefotaxime gevoelig en cefepime intermediair of resistent. In de EUCAST-EUCAST instelling valt deze correctie weg waarbij een "very major error" zou gemaakt worden t.o.v. EUCAST-Phenotypic (S i.p.v. R). Daarom zal een regel bijgeschreven worden om 3GC en 4GC te hertesten met disk diffusie indien dit fenotype herkend wordt. Indien het fenotype bevestigd wordt, zullen 3GC ook als resistent geantwoord worden (ondanks gevoelig gemeten) wegens het gebrek aan klinische studies voor de efficaciteit van 3GC en 4GC bij dit fenotype.

5. Correctie cefepime bij *P. aeruginosa*, ESBL fenotype.

Dit fenotype wordt door het AES herkend bij een MIC ceftazidime van ≥ 32 mg/L en een MIC cefepime vanaf 8 mg/L. In EUCAST-EUCAST lijkt het wegvallen van de therapeutische correctie voor ceftazidime dus geen probleem (aangezien al R) maar voor cefepime wel. Hiervoor wordt een regel bijgeschreven om ceftazidime en cefepime te hertesten met disk diffusie indien discordantie tussen beide antibiotica (ceftazidime R en cefepime I).

Conclusie

Samenvattend kunnen we uit onze theoretische en praktische vergelijking van EUCAST-Phenotypic vs. EUCAST-EUCAST besluiten:

- 1) Voor stafylokokken zou de switch naar EUCAST-EUCAST mits invoeren van twee bioArt regels voor co-trimoxazole en clindamycine zoals hierboven beschreven, probleemloos zijn.
- 2) Voor gramnegatieve staven is de switch naar EUCAST-EUCAST mits invoeren van enkele bioArt regels zoals hierboven beschreven, mogelijk. Detailanalyse van onze praktijk dataset (Tabel 6) leert dat:
 - a. 8 van de 10 isolaten met discrepanties o.b.v. het carbapenemase +/- ESBL fenotype werden in de praktijk uiteindelijk doorgegeven zoals in de EUCAST-EUCAST configuratie het geval zou zijn. De andere 2 isolaten betroffen effectief carbapenemase producerende kiemen (beide OXA-48).
 - b. 3 van de 3 isolaten met discrepanties o.b.v. het ESBL fenotype werden in de praktijk niet bevestigd als ESBL en dus doorgegeven zoals in de EUCAST-EUCAST configuratie het geval zou zijn.
 - c. Het opstellen van bioArt regels voor piperacilline-tazobactam bij het HL AmpC fenotype en voor cefepime bij ESBL fenotype (bij *P. aeruginosa*) nodig is om discrepanties t.o.v. de huidige praktijk te vermijden.
- 3) Ondanks het feit dat praktijkdata van één week te weinig is om alle mogelijke correcties/fenotypes in kaart te brengen, geeft het ons wel een goede indicatie van de meest frequent te verwachten correcties. Bij overschakeling naar EUCAST-EUCAST zal verhoogde waakzaamheid voor eventueel vreemde Vitek-antibiogrammen bij het valideren nodig zijn en zal bekeken worden of er nood is aan extra bioArt regels.
- 4) De overschakeling naar EUCAST-EUCAST in de praktijk minder overweldigend is dan wat de theoretische verschillen doen vermoeden en dat de EUCAST-EUCAST instelling - m.u.v. van enkele scenario's die opgevangen zullen met extra bioArt regels – beter aansluit bij hoe de antibiogrammen uiteindelijk in de praktijk doorgestuurd worden.

COMMENTS

Deze CAT geeft een praktijkvoorbeeld van hoe de voorbereiding van de nieuwe EUCASTI categorie werd aangepakt in UZL en kan niet veralgemeend worden.

Deze CAT beschrijft het verschil tussen het Vitek AES met en zonder fenotypische expert. Een potentiële overstap naar EUCAST-EUCAST werd bekeken, specifiek voor de situatie in UZL en is niet extrapoleerbaar.

To do/ACTIONS

Implementatie nieuwe I categorie EUCAST

- 1) Opleiding MLT's – aanpassing SOP's (off-scale breekpunten, adapted CLSI)
- 2) Aanpassing Vitek + BioArt regels (indien geschreven op S of I categorie)
- 3) LIS rapporteringsregels herbekijken – rapportcommentaar
- 4) Surveillancegegevens: van %S naar % S/I
- 5) Awareness + mentaliteitswijziging klinici: Plenaire sessies – online teaching – geneeskunde curriculum
- 6) Apotheek: Opvolging correct antibioticagebruik

Implementatie EUCAST-EUCAST expert systeem:

- 7) Bespreken therapie bij AmpC-producers met antibioticum beleidsgroep
- 8) Extra BioArt-regels
- 9) Verhoogde waakzaamheid in de eerste weken na implementatie

ANNEX

Supplementaire Excel: "Vergelijking therapeutische correcties theorie en praktijk 28092021"