

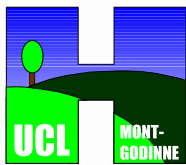
# PK/PD van antibiotica...

## Continu infuus ( $\beta$ -lactams, vancomycine) ...

### EUCAST breekpunten...

**Paul M. Tulkens<sup>1,3</sup>**

**Els Ampe<sup>1,2</sup>**



- 1 Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire & Centre de Pharmacie clinique, Université catholique de Louvain, Brussel
- 2 Cliniques universitaires UCL de Mont-Godinne, Yvoir
- 3 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (member of the Steering Committee)



Zottegem – 4 december 2008

# Zijn de antibiotica op hol geslagen?



ze werden ontdekt uit de natuur ...



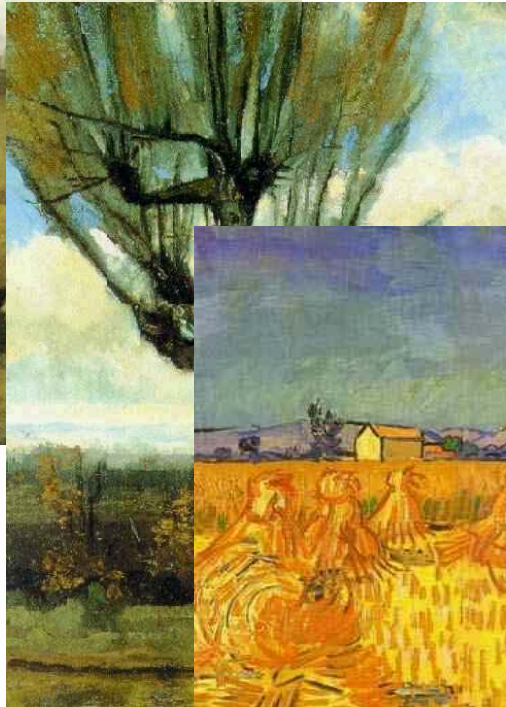
# Zijn de antibiotica op hol geslagen?



... kenden een weelderige  
bloei van derivaten allerhande  
dankzij de scheikunde ...



# Zijn de antibiotica op hol geslagen?



... en we dachten dat de oogst binnen was.





# Zijn de antibiotica op hol geslagen?



**Maar...**



# Antibiotica en optimaal gebruik ...

## Vragen ...

- Hebben we antibiotica op een **rationele** manier gebruikt ?
- Wat moeten we doen met de gevoeligheidsvermindering ?
- Kunnen we de kosten drukken?

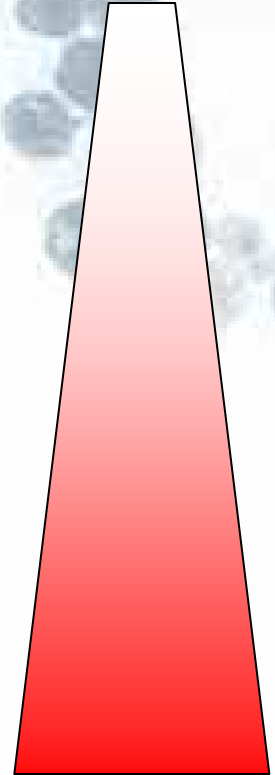
# Maar hoe krijgt u betere resultaten?

- door een verhoogde doeltreffendheid

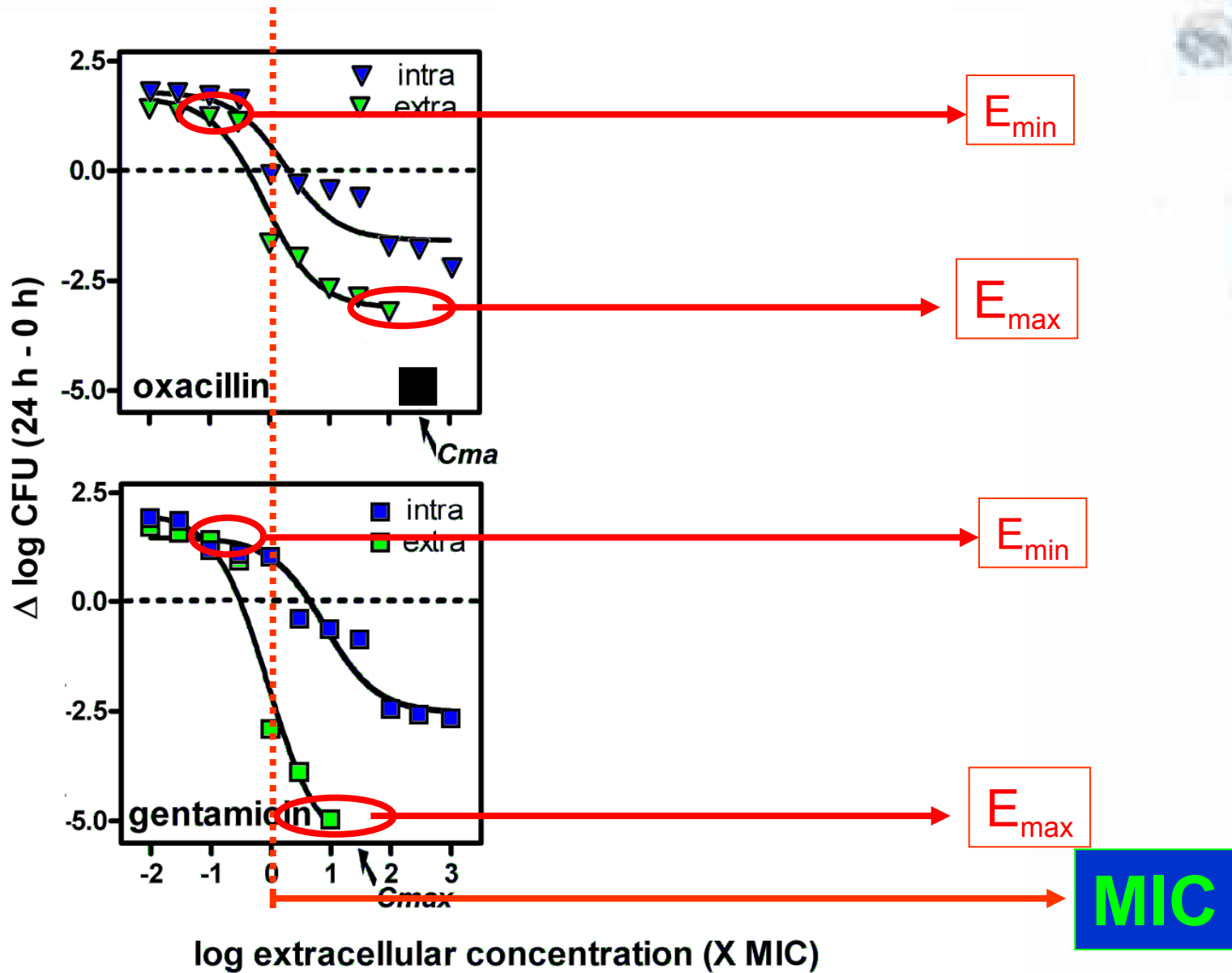
→ **pharmacodynamie (PK/PD)**

→ **optimale toediening**

→ **beter kennis van de limieten  
(breekpunten)**



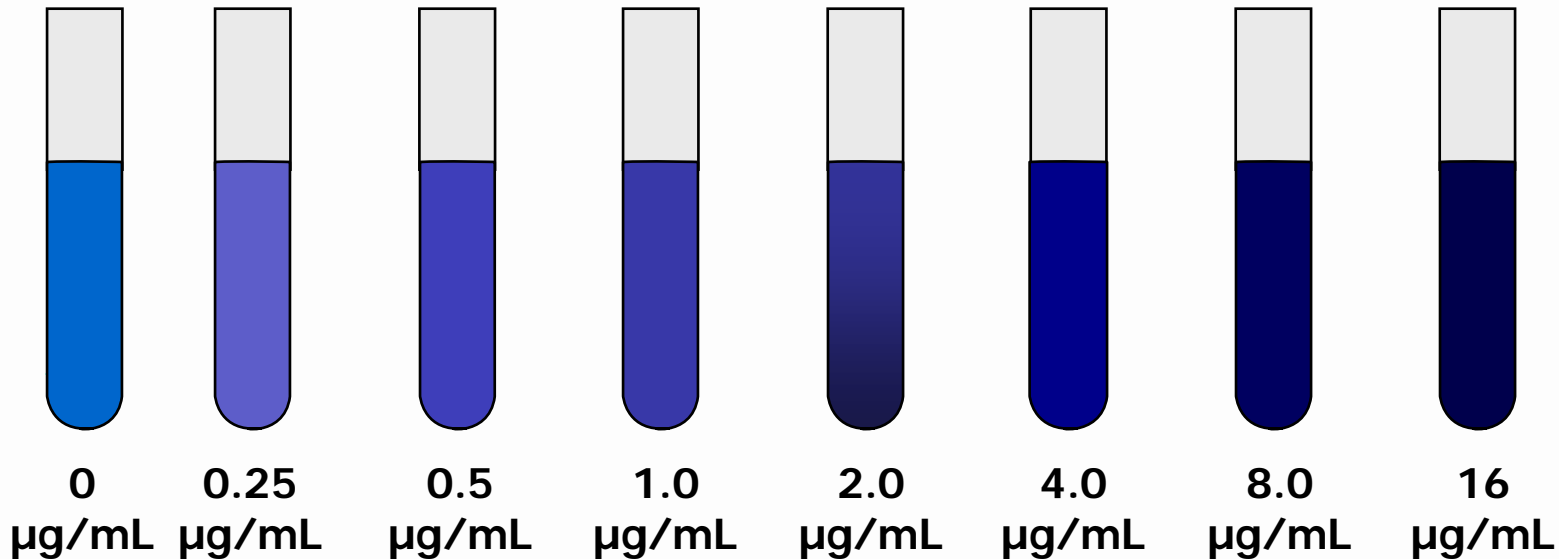
# Over doeltreffendheid gesproken...





# Laat ons met de basis beginnen: de MIC !

Gekende hoeveelheid  
bacteriën



Steeds hogere  
concentraties  
antibioticum

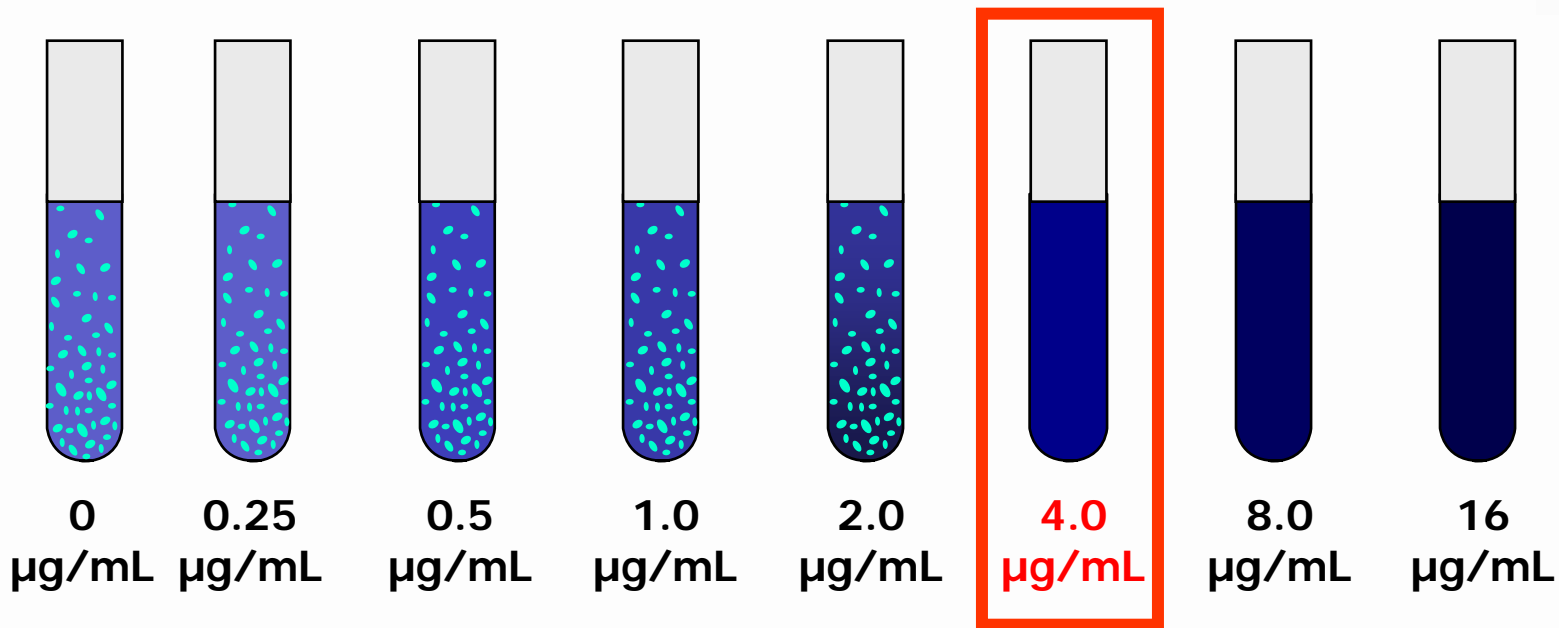


# Hier is de MIC \* !



24 u later ....

de laagste antibioticum-  
concentratie die de bacteriegroei  
verhindert

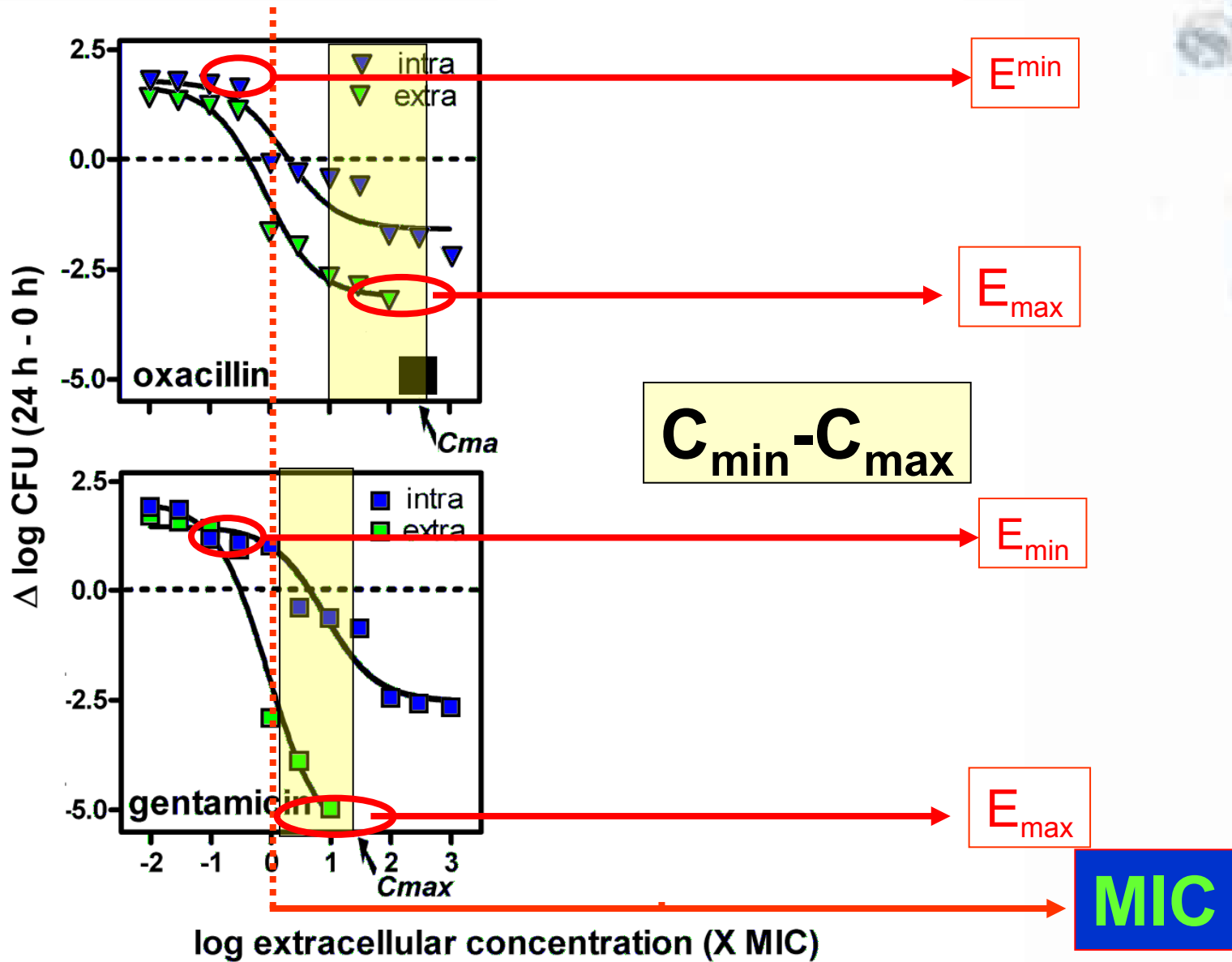


Steeds hogere  
concentraties  
antibioticum

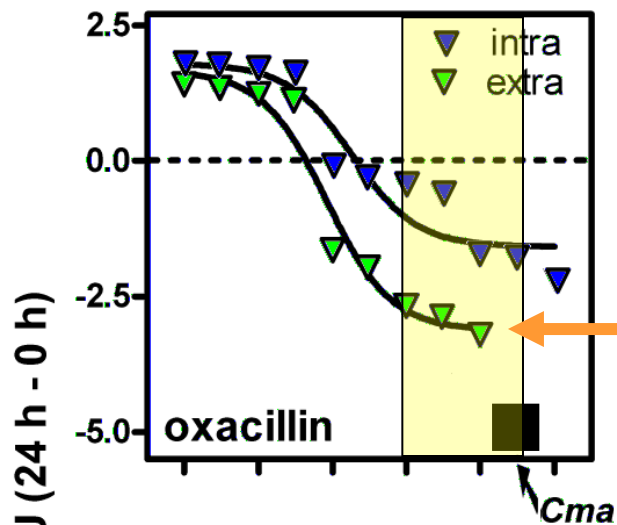


\* *Minimum Inhibitory Concentration*  
(Minimale remmende concentratie)

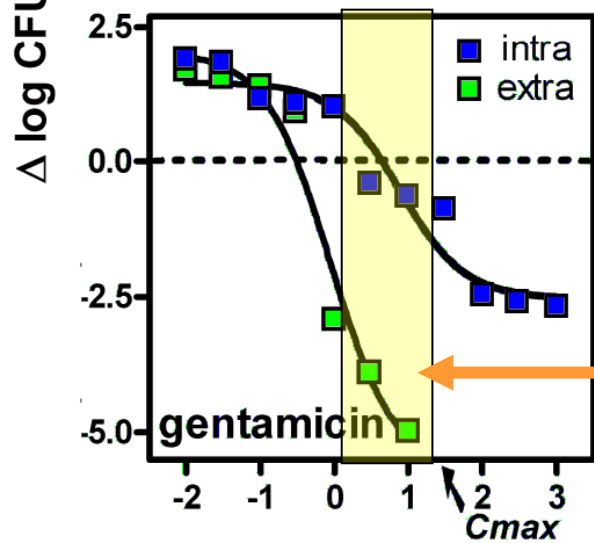
# En de farmacokinetiek ?



# En de farmacokinetiek ?



geringe concentratie-afhankelijkheid



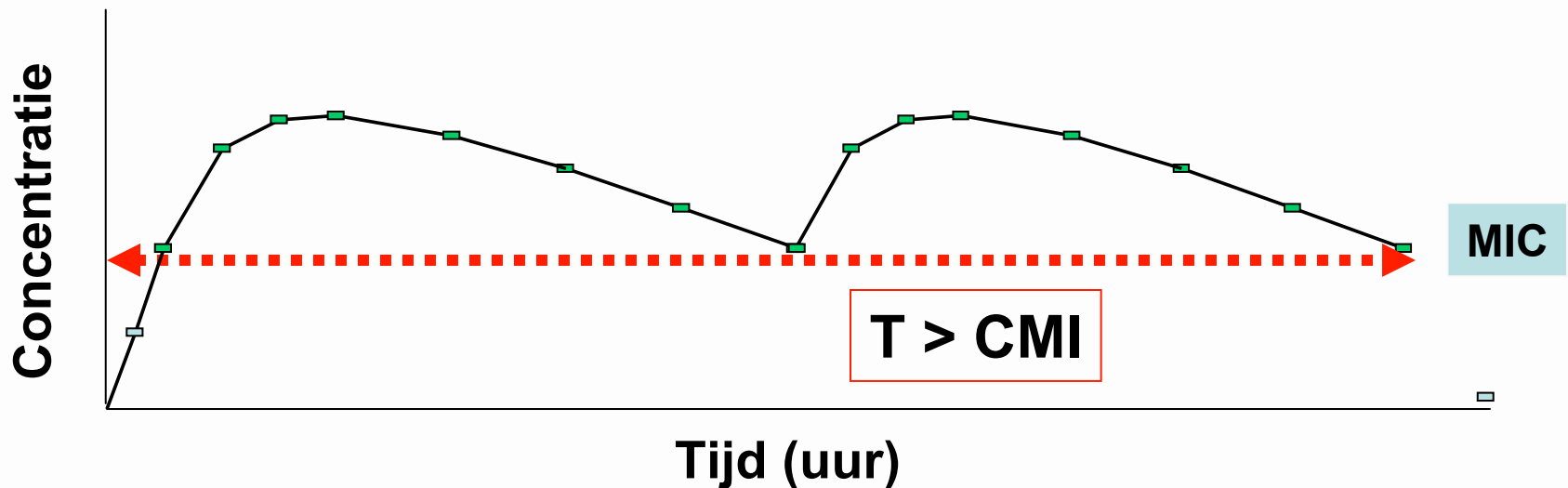
hoge concentratie-afhankelijkheid

$C_{min} - C_{max}$

log extracellular concentration (X MIC)

# Eerste conclusies (1 of 3)...

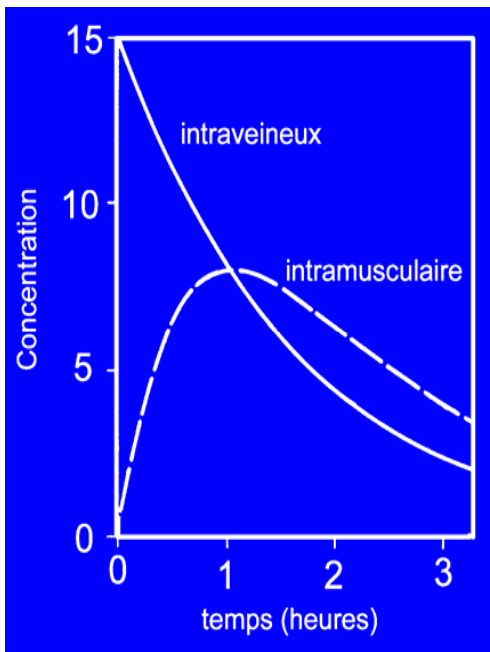
- Alle antibiotica zijn in principe concentratie-afhankelijk ...
- **MAAR:** voor  $\beta$ -lactams is de activiteit reeds optimaal vanaf een concentratie hoger dan 3-4 de MIC. Dit kan al met gewone dosissen bereikt worden ... en er is geen post-antibiotica effect
  - ➔ Daarom worden de  **$\beta$ -lactams** in de klinische praktijk nu voornamelijk beschouwd als **tijdsafhankelijk** ... (➔ **tijd boven de MIC**)





# Eerste conclusies ... (2 of 3)

- De situatie is verschillend voor **concentratie-afhankelijke** antibiotica binnen het gewone serumspiegel venster ... en er is een **belangrijk** post-antibiotica effect
  - Daarom worden **aminoglycosiden** **concentratie-afhankelijk...**  
(→ **piek concentratie**)



Naar Schorderet, 1998

1. Gepast toedieningsmethode (IV)

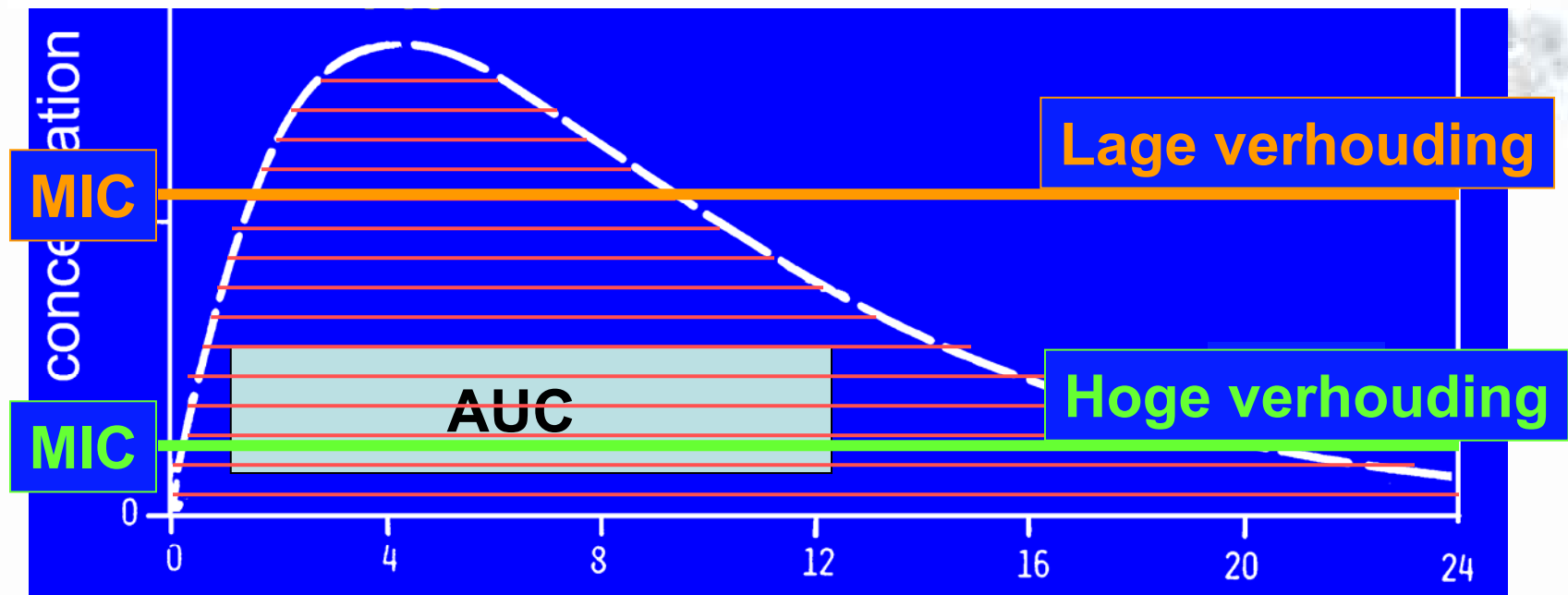
2. Berekening van de gewenste piek (8 X MIC)

3. Berekening van de gewenste dosis (8 x MIC x Vd)

- gentamicin, tobramycin : 4-6 mg/kg → **MIC tot 2 mg/L**
- amikacin: 15 mg/kg → **MIC tot 4 mg/L**

# Eerste conclusies ... (3 of 3)

- Voor meest andere antibiotica is de situatie gemengd (**tijd- en concentratie afhankelijk**), met matig tot belangrijk post-antibiotica effect
  - Daarom worden deze antibiotica meestal **AUC-afhankelijk**\*



\* AUC is dosis/klaring !! → **hogere dosis per toediening geeft hogere piek, hoger AUC en langer tijd > MIC**

# Continu infuus



Infusion will push music to its limits

- Waarom ?
- Met welke antibiotica ?
- Problemen en voorzorgsmaatregelen
- In het praktijk ...



# Continu infuus: waarom ?



antibiotica

dosis-  
respons

invloed  
van tijd

klinische  
consequenties

- $\beta$ -lactams
- glycopeptiden (\*)
- macroliden (\*)
- tetracyclinen (\*)



**gering kritiek**



- Blootstelling aan geneesmiddel is belangrijk
- Zeer hoge concentraties zijn onbelangrijk

\* globaal AUC afhankelijk maar met gering post-antibiotica effect

- aminoglycosiden
- fluoroquinolonen (\*\*)



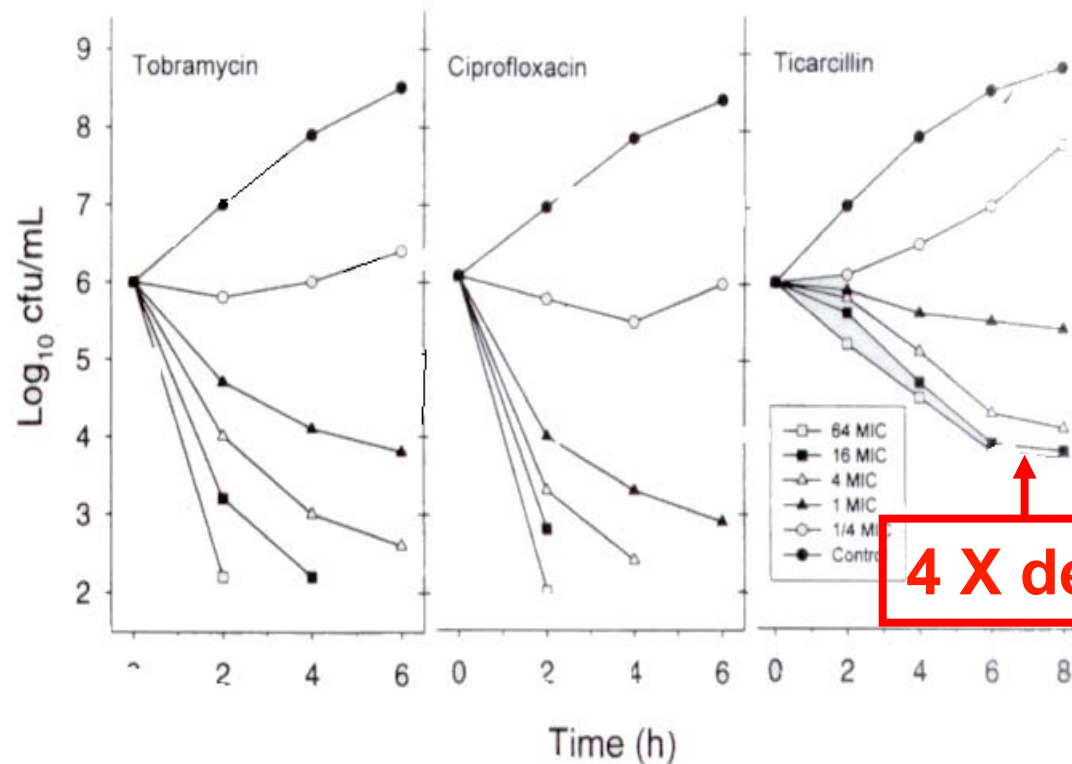
**belangrijk beperkt**



- Concentraties zijn wél belangrijk
- Tijdsduur is niet bepalend

\* piek is ook belangrijk voor preventie van resistentie

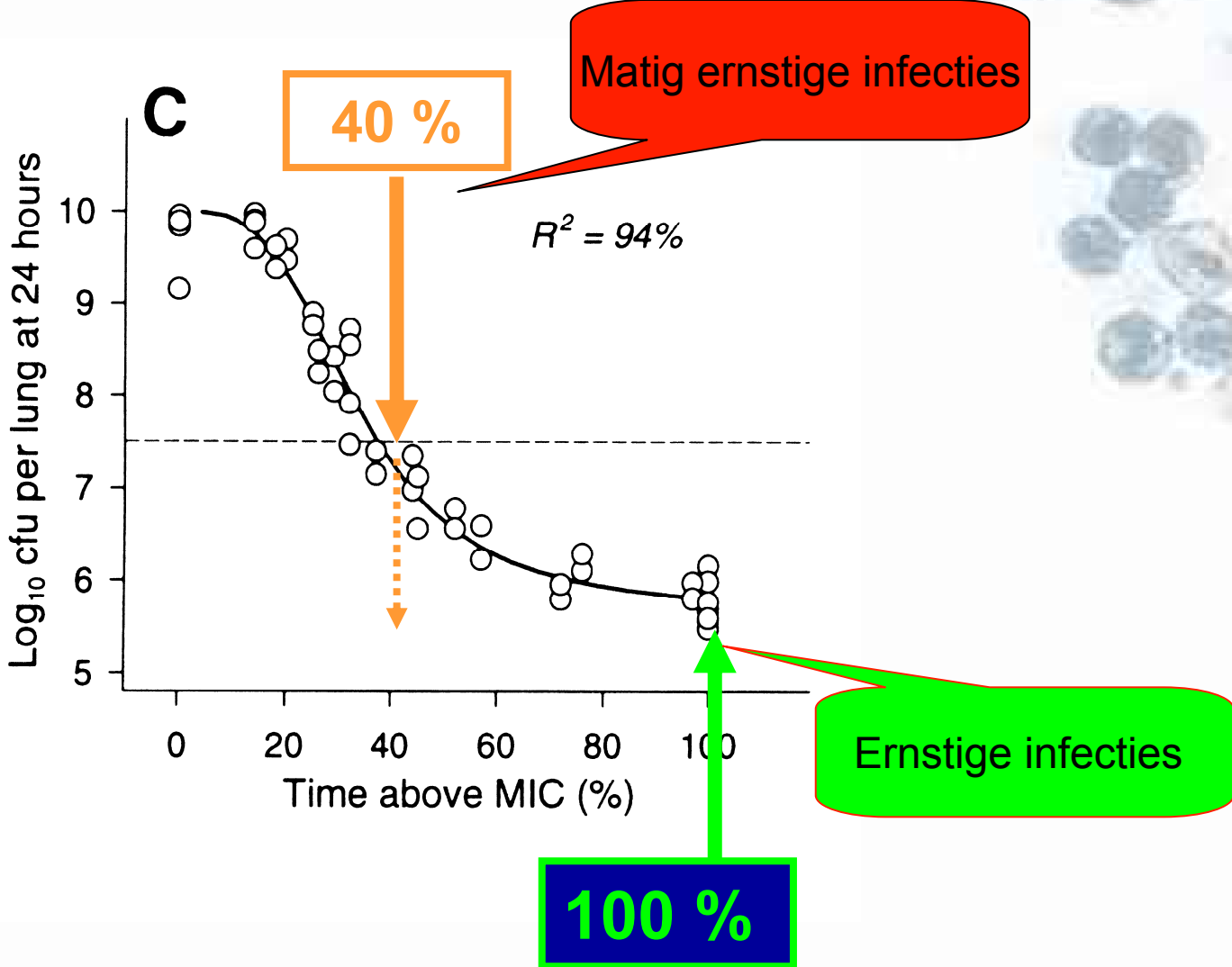
4 X de  
MIC is  
optimaal  
voor  
 $\beta$ -lactam  
antibiotica



**Figure 2.** Time-kill curves for *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (American Type Culture Collection) 27853 with exposure to tobramycin, ciprofloxacin, and ticarcillin at concentrations from one-fourth to 64 times the MIC. Reprinted with permission from *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* [3].



# Hoelang moet men boven de MIC blijven ?



# Continu infuus van $\beta$ -lactam antibiotica: persoonlijke ervaringen...



## Continuous Infusion (CI) of Ceftazidime (4 g/day) vs Conventional Schedule (CA; 3 X 2 g/day) for Treatment of Ventilator-associated Pneumonia in Intensive Care Units.

P.F. Laterre, N. Baririan, H. Spapen, T. Dugernier, M. Simon, D. Pierard, H. Servais, C. Seral and P.M. Tulkens  
Cliniques universitaires St-Luc & Université catholique de Louvain, Brussels; Akademische Ziekenhuis, Vrije Universiteit Brussel, Brussels; Clinique St-Pierre, Ottignies; Clinique St Joseph, Arlon; Belgium.

- ICAAC 2002 Poster no. A1 1402



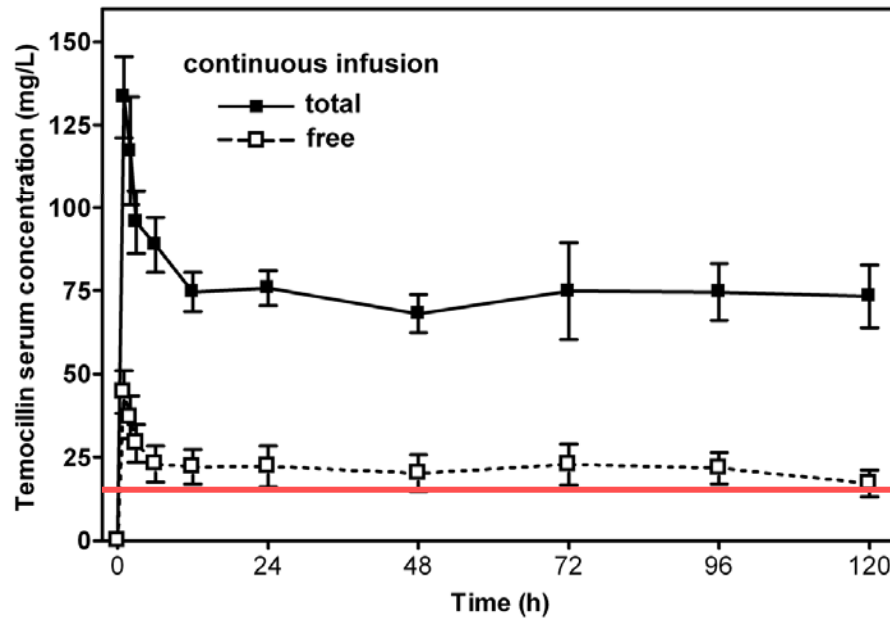
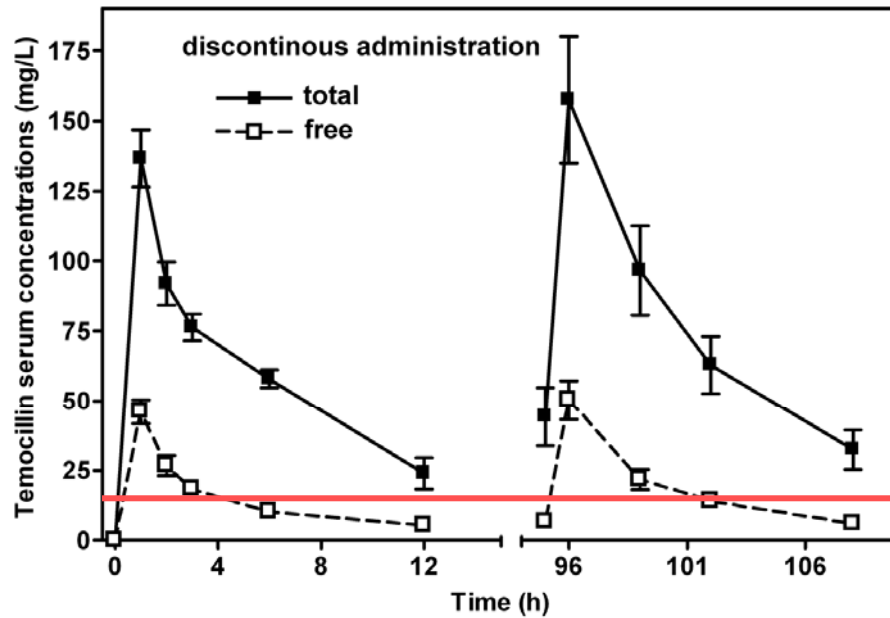
## Continuous versus Intermittent Infusion of Temocillin in Intensive Care Patients



V. Basma, R. de Jongh, F. Van Bambeke, M.P. Mingeot-Leclercq, P.M. Tulkens  
(Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire, Université catholique de Louvain, Bruxelles;  
Dienst voor intensieve zorgen, Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk; Belgium)

- RICAI, Paris, Frankrijk (december 2004)
- J. Antimicrob. Chemother. 2008 Feb;61(2):382-8

# Farmacokinetiek met temocilline 4 g/dag



J. Antimicrob. Chemother. 2008 Feb;61(2):382-8

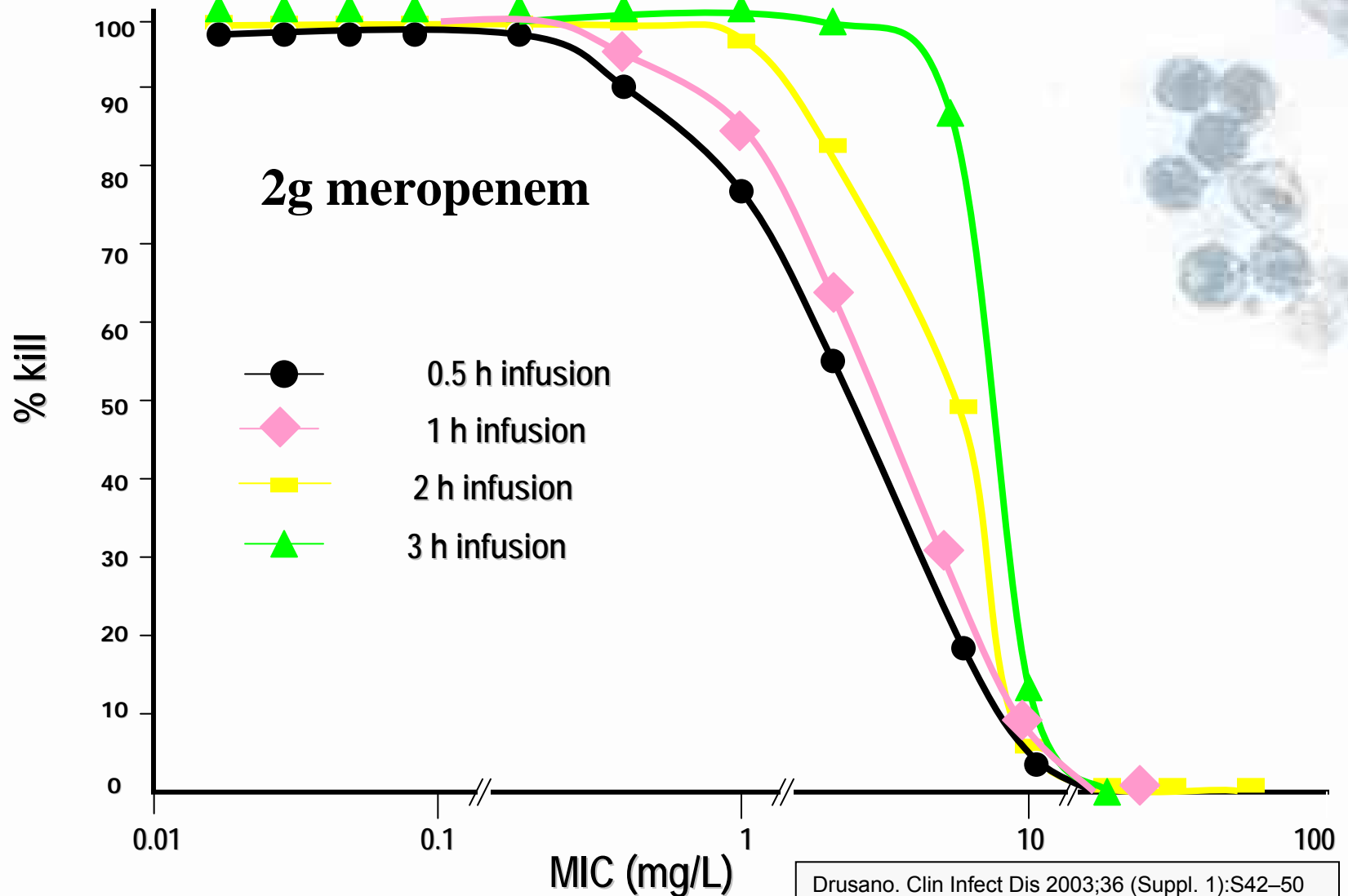


# Continu infuus van $\beta$ -lactams: een overzicht...

- The exact role of continuous infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics in the treatment of severe infections remains unclear...
- However, increasing evidence is emerging that suggests potential benefits
  - better attainment of pharmacodynamic targets for these drugs
  - More reliable pharmacokinetic parameters in seriously ill patients
  - when the MIC of the pathogen is  $\geq 4$  mg/L (empirical therapy where the susceptibility of the pathogen is unknown)
- Clinical data supporting continuous administration are less convincing, but
  - Some studies have shown improved clinical outcomes from continuous infusion
  - none have shown adverse outcomes.
  - clinical and bacteriological advantage are visible in seriously ill patients requiring at least 4 days of antibiotic therapy.
- Seriously ill patients with severe infections requiring significant antibiotic courses ( $\geq 4$  days) may be the subgroup that will achieve better outcomes with continuous infusion.

Roberts et al., Intern. J. Antimicrob. Agents 30 (2007):11-18

# Gebruik een "lang infuus" van meropenem voor *P. aeruginosa*





# En met vancomycine ?

## Continuous versus Intermittent Infusion of Vancomycin in Severe Staphylococcal Infections: Prospective Multicenter Randomized Study

MARC WYSOCKI,<sup>1\*</sup> FREDERIQUE DELATOUR,<sup>2</sup> FRANÇOIS FAURISSON,<sup>2</sup> ALAIN RAUSS, YVES PEAN,<sup>4</sup>  
BENOIT MISSET,<sup>5</sup> FRANK THOMAS,<sup>6</sup> JEAN-FRANÇOIS TIMSIT,<sup>7</sup> THOMAS SIMILOWSKI,<sup>8</sup>  
HERVE MENTEC,<sup>9</sup> LAURENCE MIER,<sup>10</sup> DIDIER DREYFUSS,<sup>10</sup>  
AND THE STUDY GROUP†

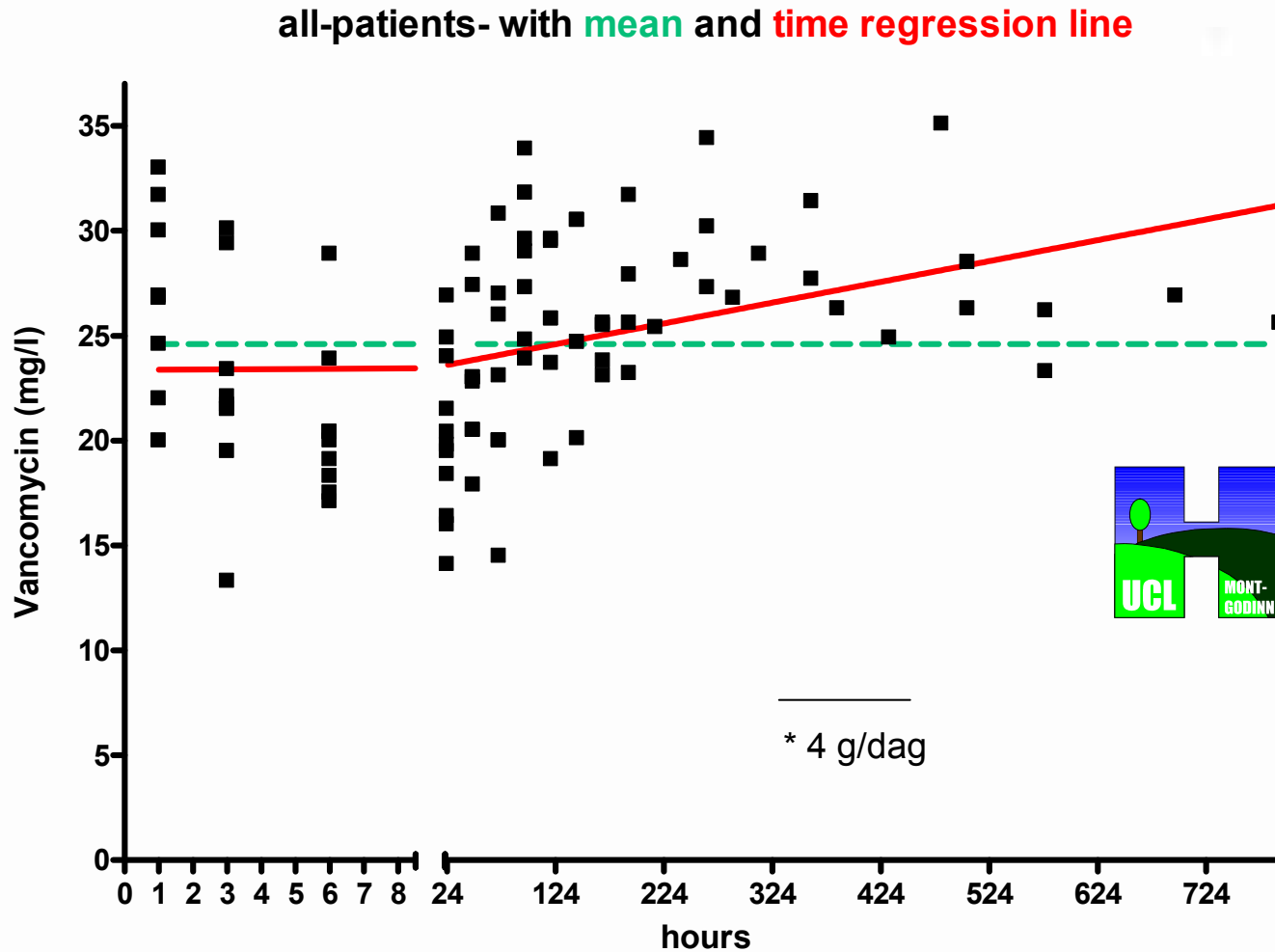
*Medico-Surgical Intensive Care Unit<sup>1</sup> and Microbiology,<sup>4</sup> Institut Mutualiste Montsouris, Medico-Surgical Intensive Care Unit, Hôpital Saint-Joseph,<sup>5</sup> Medico-Surgical Intensive Care Unit, Hôpital de Diaconesses,<sup>6</sup> INSERM U13<sup>2</sup> and Infectious Diseases Critical Care Unit,<sup>7</sup> Hôpital Bichat-Claude Bernard, and Respiratory Intensive Care Unit, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière,<sup>8</sup> Paris, Medico-Surgical Intensive Care Unit, Hôpital V. Dupouy, Argenteuil,<sup>9</sup> and Medical Intensive Care Unit, Hôpital Louis Mourier, Colombes,<sup>10</sup> France*

Received 28 June 2000/Returned for modification 2 January 2001/Accepted 5 June 2001

AAC 45:2460-2467, 2001

- 119 kritisch zieke patiënten met MRS infectie (bacteriëmie, 35%; pneumonie, 45%).
- Microbiologische en klinische outcomes,
- Veiligheid, farmacokineties, gemak bij dosisaanpassing, kost
  - klinische outcome en veiligheid equivalent
  - doelwitconcentraties (20-25 mg/L) sneller bereikt
  - minder staalnames vereist voor therapieopvolging
  - AUC<sub>24h</sub> minder variabel
  - kosten 23% lager

# Continu-infuus in het praktijk: resultaten van Els Ampe voor vancomycine \* (11 patiënten)



# En nu **de** breekpunten...



Vérité en-deçà des Pyrénées, erreur au-delà.



The frontispiece of Geert Hofstede's influential book, *Culture's consequences: Comparing values, behaviors, institutions, and organizations across nations* (Hofstede, 2001) includes the following quote: "Vérité en-deçà des pyrénées, erreur au-delà". Written about 350 years ago by the French mathematician and physicist Blaise Pascal and included in his *Pensées*, Hofstede's translation is "There are truths on this side of the Pyrenees that are falsehoods on the other."

# Waartoe dienen breekpunten?

Om eerlijk te zijn, heb ik het mij al dikwijls afgevraagd...



# Wat is een breekpunt ?

- Een 'magisch getal' dat *in vitro* bepaald wordt door de microbioloog en dat tot doel heeft te voorspellen of het antibioticum doeltreffend zal zijn *in vivo*.
- De in vitro verkregen waarden vormen een continue functie. Het verkregen cijfer wordt echter als volgt geïnterpreteerd...

– gevoelig ... (S)

– intermediair... (I)

– resistent ... (R)

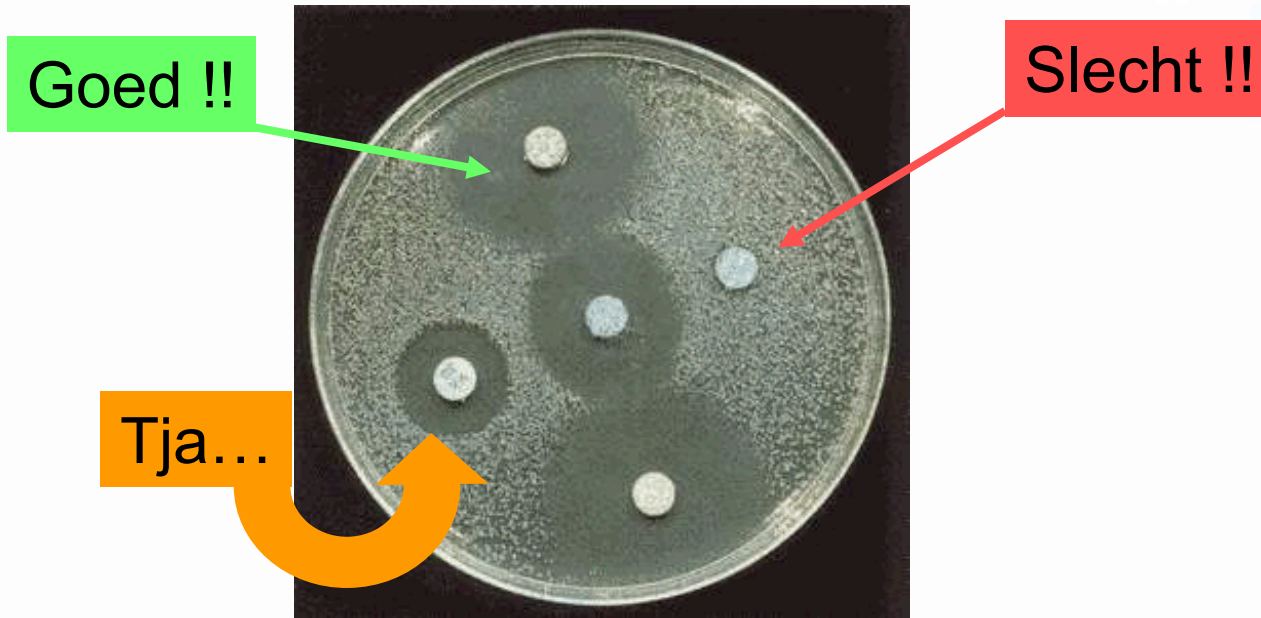


en dit is wat de **clanicus** zal krijgen

<sup>1</sup> kan omgezet worden in een MIC (zie verder); geautomatiseerde systemen gebruiken groeisnelheid...



# Eenvoudige antwoorden ...

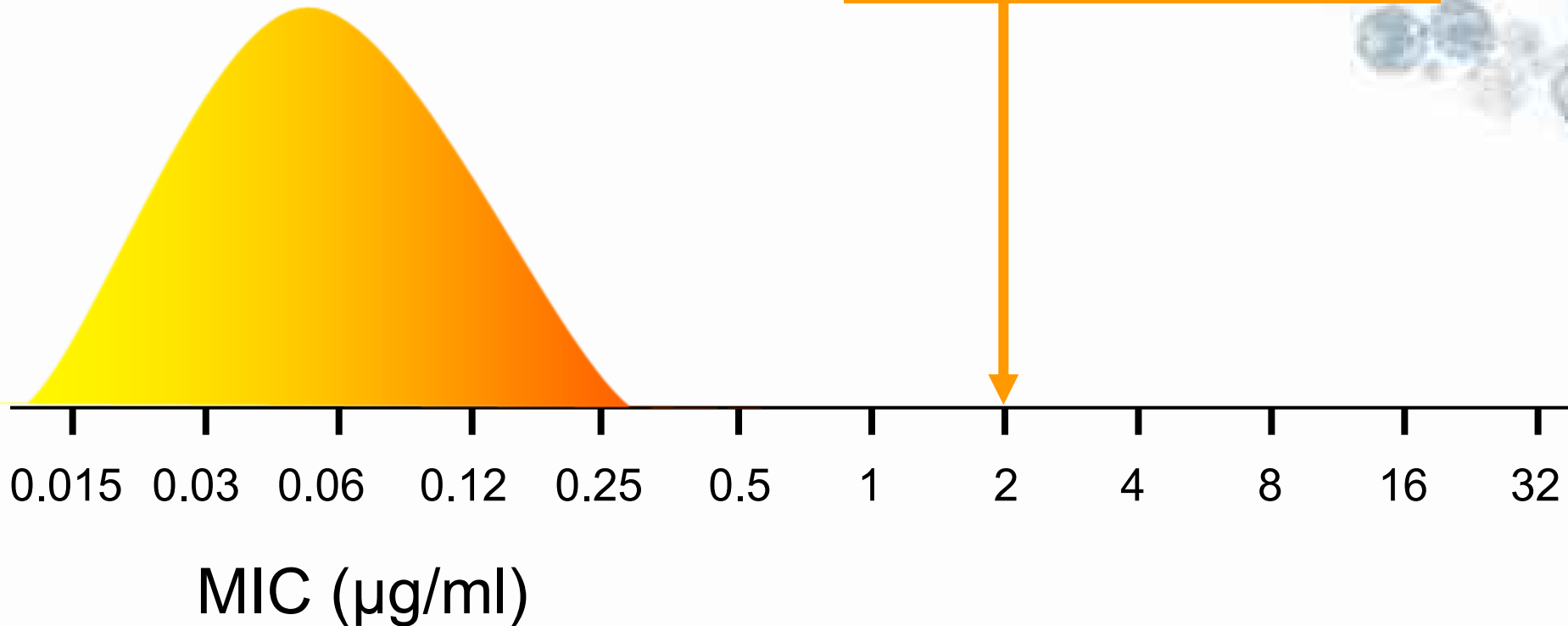


# Maar, wat is straf ?

Goed !!

Easy!!!

serumspiegel (concentratie)



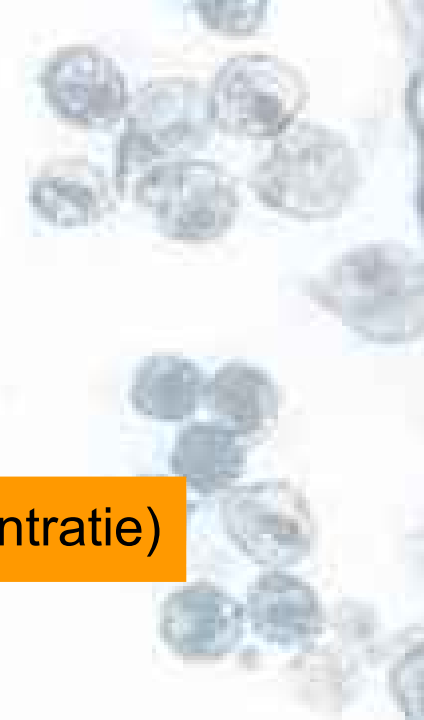
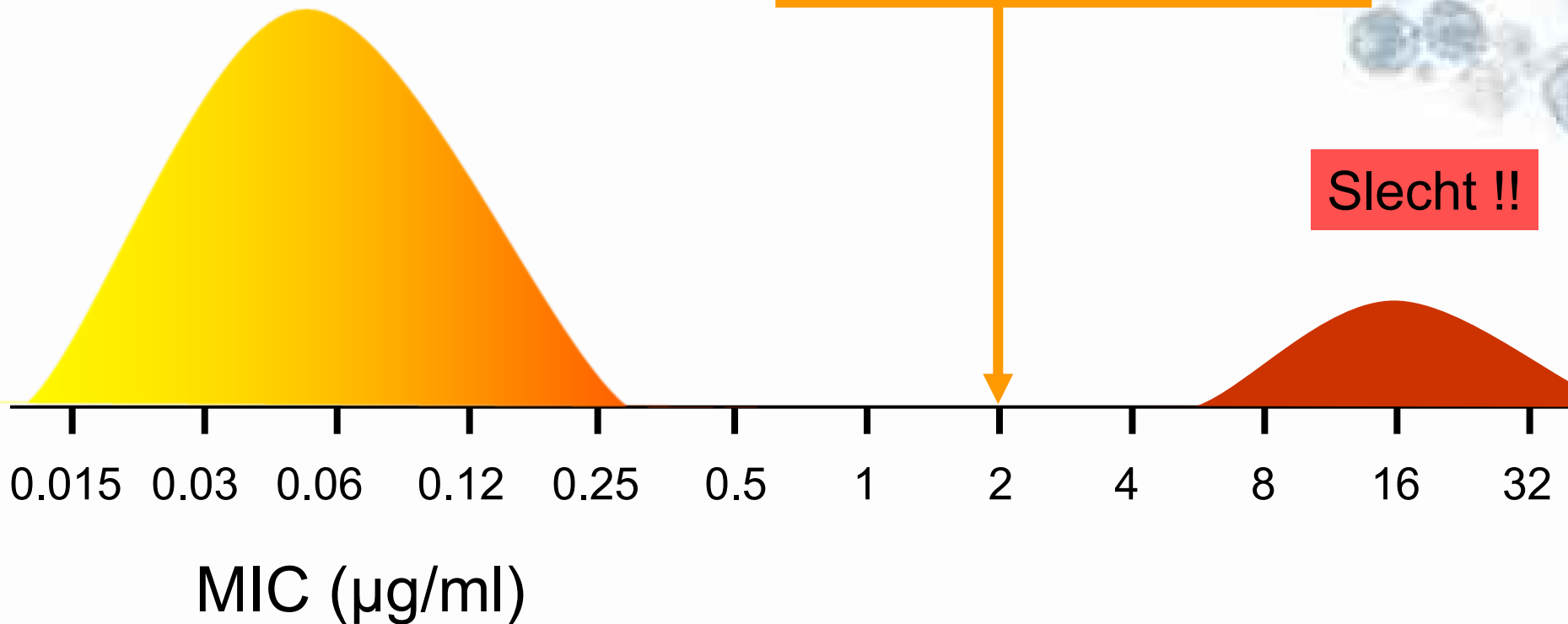
# Is dit nog straf ?

**Still Easy!!!**

**Goed !!**

serumspiegel (concentratie)

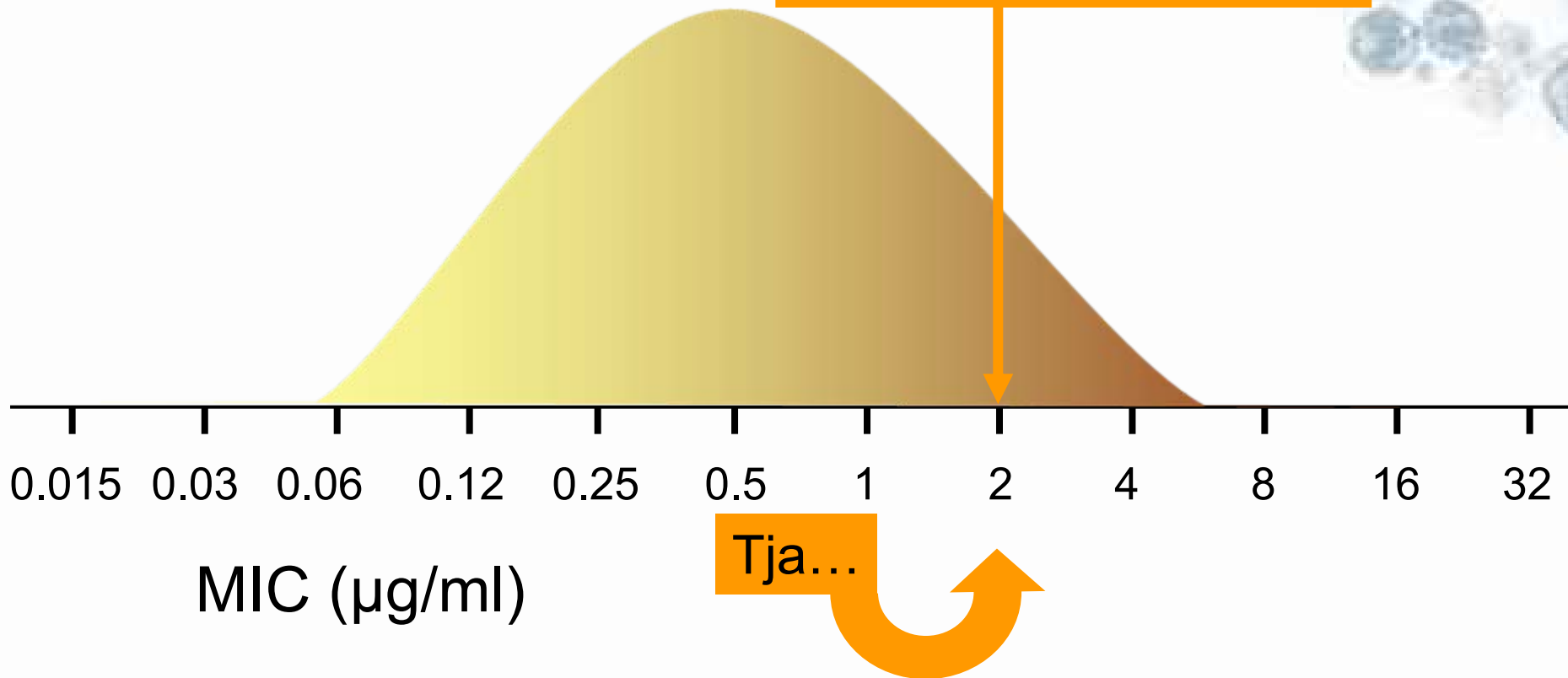
**Slecht !!**



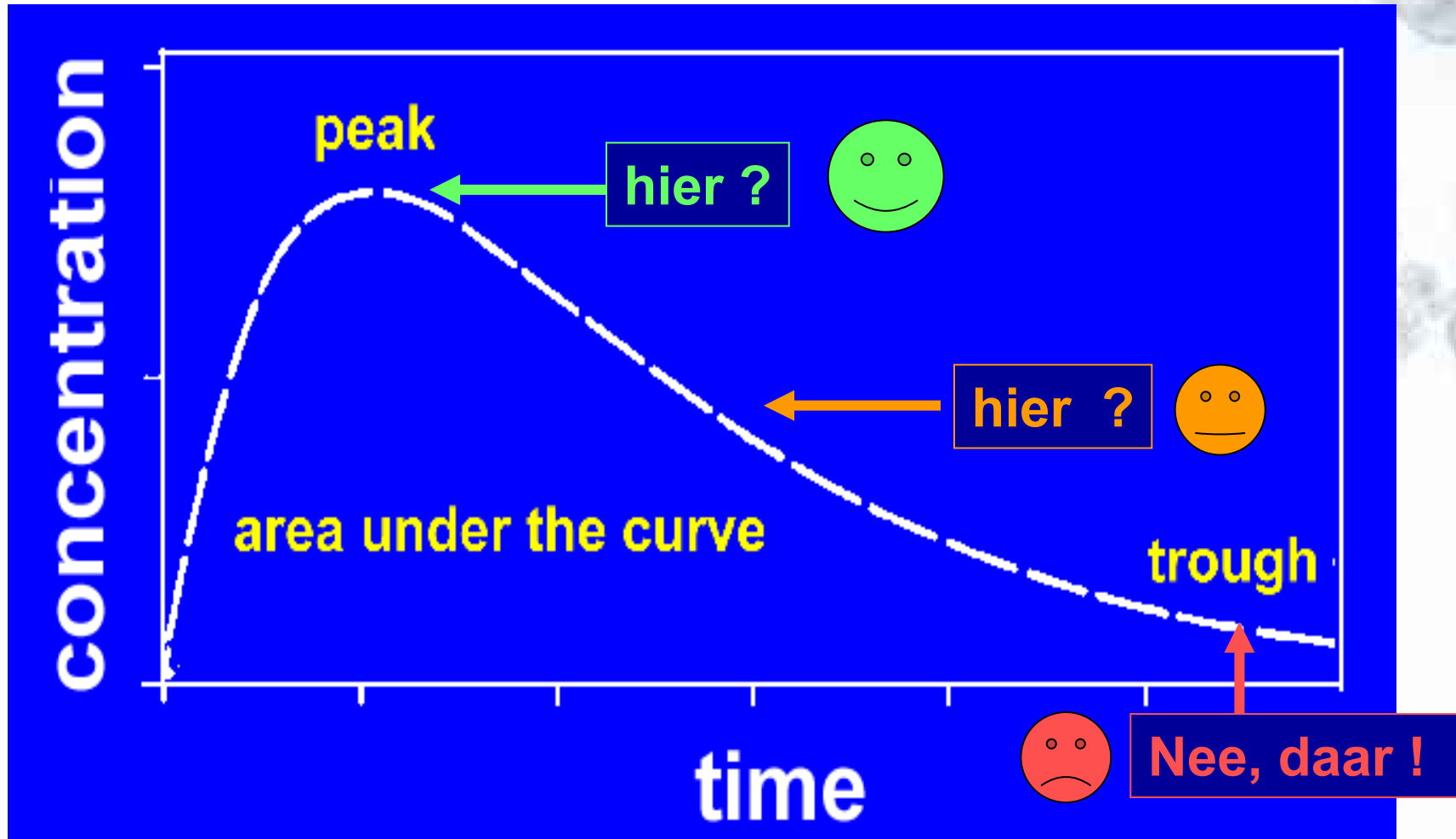
En is dit ook nog straf ?

**No longer so easy...**

serumspiegel (concentratie)

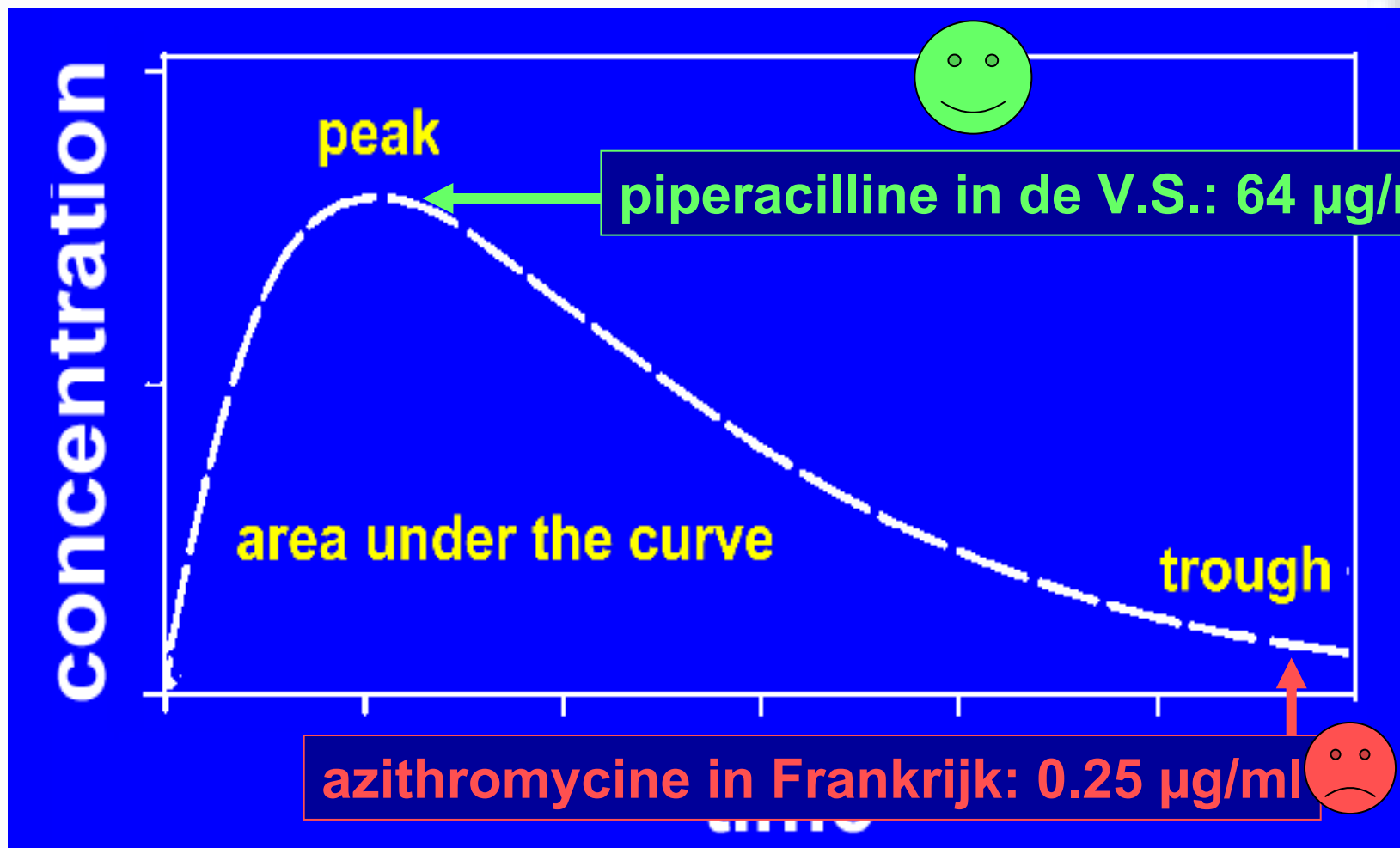


# Waar moet het breekpunt liggen ?



# Piek of Dal ?

Nog een voorbeeld van de verschillen tussen Amerikanen en Fransen !





# Maar ook tussen de Europeanen onderling ...



Naar Mouton, 8th ISAP symposium, Nijmegen, 2001



# Wat was HET probleem ?

- Europa had verschillende nationale breekpuntcommissies ... en daardoor verschillende breekpunten voor eenzelfde antibioticum... \*
- De Amerikaanse breekpunten werden door het NCCLS\*\* vastgesteld. Maar deze waren:
  - niet (altijd) rationeel en realistisch.
  - beïnvloed door de specifieke Amerikaanse situatie (dosering, resistentiepatronen, industrie, enz...)
  - en ... verschillend van de nationale breekpunten in Europa

---

\* Bij gebrek aan een nationale commissie, gebruikten Belgische microbiologen meestal de NCCLS breekpunten ...

\*\* *National (US) Committee for Clinical Laboratory Standards*

# Een eenvoudig voorbeeld

<b>cefotaxime vs. <i>E.coli</i></b>		<b>S<sub>≤</sub> / R</b>
BSAC	Verenigd Koninkrijk	2 / ≥4
CA-SFM	Frankrijk	4 / >32
CRG	Nederland	4 / >16
DIN	Duitsland	2 / ≥16
NWGA	Noorwegen	1 / ≥32
SRGA	Zweden	0.5 / ≥2
NCCLS	V.S.	8 / ≥64

Niettemin werden deze breekpunten dagelijks gebruikt door de microbiologen om clinici in te lichten over de gevoeligheid van de bacteriën die zij moesten bestrijden

# Wat is EUCAST ?

## *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

- in 1997 opgestart
- met steun van
  - *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*
  - Nationale Breekpuntcommissies in Europa (GB, F, D, NL, N, S)
- gefinancierd door
  - ESCMID
  - Nationale Breekpunten Commissies
  - DG-SANCO van de Europese Unie (E-CDC vanaf 2008)



# Doelstellingen van EUCAST

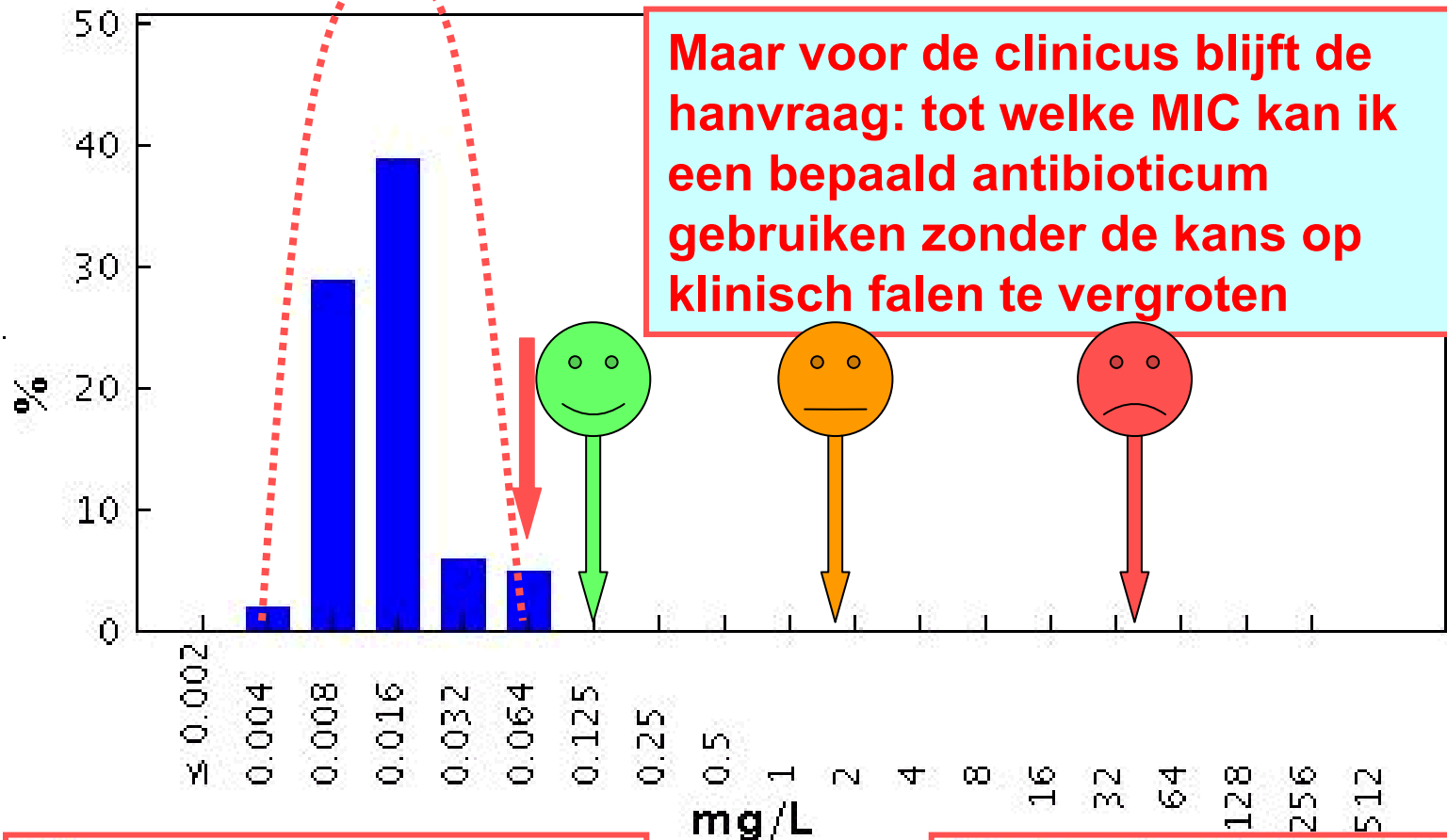
- **In Europa**
  - **gemeenschappelijke** breekpunten opstellen voor de opvolging/surveillance van antibioticaresistentie
  - de **klinische breekpunten** voor bestaande antibiotica en nieuwe moleculen **harmoniseren**
  - **standaardisatie** van de gebruikte **methoden** bevorderen
  - **samenwerken** met de groepen die zich buigen over gevoeligheidsbepalingen en epidemiologie van de resistentie
  - de **Europese Unie adviseren** i.v.m. de gebruikte methoden en de interpretatie van de genomen maatregelen
- **In de wereld**
  - met andere groepen (bv. CLSI [nieuwe naam van het NCCLS]) samenwerken teneinde een internationale consensus te bereiken over de methoden voor gevoeligheidsbepaling en, indien mogelijk, ook voor de breekpunten



# Ciprofloxacin / Escherichia coli

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

EUCAST



Maar voor de clinicus blijft de hanvraag: tot welke MIC kan ik een bepaald antibioticum gebruiken zonder de kans op klinisch falen te vergroten

MIC  
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.064 mg/L

6423 observations (9 data sources)

# EUCAST bepaling van klinische breekpunten

## Klinisch gevoelig (S)

- Niveau van antibacteriële doeltreffendheid met hoge kans op therapeutische succes

## Klinisch intermediair (I)

- Niveau van antibacteriële doeltreffendheid dat geen eenduidige conclusie over de kans op therapeutisch succes toelaat...noch mossel noch vis...☺

## Klinisch resistent (R)

- Niveau van antibacteriële doeltreffendheid met hoge kans op therapiefalen

**Klinische breekpunten kunnen aangepast worden aan wijzigende omstandigheden (verandering van dosering, bv.)**

## Hoe bepaalt EUCAST de klinische breekpunten voor bestaande antibiotica ? (in het kort)

- 1. Evaluatie van dosering, formulering, klinische indicaties en doelwit-organismen**
- 2. Bepaling van de epidemiologische cut-off van de "wild-type" stammen**
- 3. Inzameling en evaluatie van PK/PD parameters en PK gegevens**
  - doeltreffendheidsparameters ( $C_{max}/MIC$ ;  $AUC/MIC$ ,  $f t > MIC$ ):  
*in vitro* en *in vivo* modellen gevalideerd in klinische studies
  - farmacokinetiek: meestal van patiënten (met behulp van populatiefarmacokinetische modellen indien nodig)
- 4. Grondige evaluatie van klinische gegevens aan de hand van PK/PD**
- 5. Discussies met experts, industrie, nationale breekpuntcommissies en met iedereen die geïnteresseerd is via het forum van de EUCAST website**
- 6. Publicatie van de breekpunten op de EUCAST website**



**7. Provisoire breekpunten werden aan de Nationale Commissies (GB, F, NL, N, N, S) voorgelegd voor commentaren**

**8. Raadpleging van:**

- **EUCAST General Committee**
- **specifieke commissies van deskundigen indien nodig (*Neisseria*, anaeroben, ...)**
- **Farmaceutische Nijverheid**
- **Fabrikanten van toestellen**
- **via EUCAST website**

**9 . Publicatie van een "rationale document" op de website**

# Het resultaat...



## Fluoroquinolones - EUCAST clinical MIC breakpoints

2006-06-20 (v 2.2)

Fluoroquinolone <sup>2</sup>		Species-related breakpoints (S</R>)											Non-species related breakpoints <sup>1</sup> S</R>
		Entero-bacteriaceae <sup>3</sup>	Pseudo-monas/	Acineto-bacter	Staphylo-coccus	Entero-coccus	Strepto-coccus A,B,C,G	S.pneu-moniae <sup>5</sup>	H.influenzae M.catarrhalis	N.gonorrhoeae	N.meningitidis <sup>6</sup>	Gram-negative anaerobes	
<a href="#">Ciprofloxacin</a>	RD	0.5/1	0.5/1	1/1 <sup>4</sup>	1/1 <sup>5</sup>	--	--	0.125/2	0.5/0.5 <sup>7</sup>	0.03/0.06	0.03/0.06	--	0.5/1
<a href="#">Levofloxacin</a>	RD	1/2	1/2	1/2	1/2	--	1/2	2/2	1/1 <sup>7</sup>	IE	IE	--	1/2
<a href="#">Moxifloxacin</a>	RD	0.5/1	--	--	0.5/1	--	0.5/1	0.5/0.5	0.5/0.5 <sup>7</sup>	IE	IE	IE	0.5/1
<a href="#">Norfloxacin</a>	RD	0.5/1	--	--	--	--	--	--	--	IE	--	--	0.5/1
<a href="#">Ofloxacin</a>	RD	0.5/1	--	--	1/1 <sup>3</sup>	--	--	0.125/4	0.5/0.5 <sup>7</sup>	0.12/0.25	IE	--	0.5/1

1. Non-species related breakpoints have been determined mainly on the basis of PK/PD data and are independent of MIC distributions of specific species. They are given only for species that have not been given a species-specific breakpoint and not for those species for which a species-specific breakpoint has been determined.
2. For breakpoints for other fluoroquinolones (eg. **pefloxacin**).
3. *Salmonella* spp - there is clinical evidence for ciprofloxacin to indicate a poor response in systemic infections caused by *Salmonella* spp with low-level fluoroquinolone resistance (MIC>0.064 mg/L). The available data relate mainly to *S.typhi* but there are also case reports of poor response with other *Salmonella* species.
4. The S/I breakpoint has been increased from 0.5 to 1 mg/L to avoid dividing the wild type MIC distribution. Thus there is no intermediate category for *Acinetobacter* species
5. *Staphylococcus* spp - breakpoints for ciprofloxacin and ofloxacin relate to high dose therapy.
6. *Streptococcus pneumoniae* - wild type *S.pneumoniae* are not considered susceptible to ciprofloxacin or ofloxacin and are therefore categorized as intermediate. For ofloxacin the I/R breakpoint was increased from 1.0 to 4.0 mg/L and for levofloxacin the S/I-breakpoint from 1.0 to 2.0 to avoid dividing the wild type MIC distribution. The breakpoints for levofloxacin relate to high dose therapy.
7. Strains with MIC values above the S/I breakpoint are very rare or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility tests on any such isolate must be repeated and if the result is confirmed the isolate sent to a reference laboratory. Until there is evidence regarding clinical response for confirmed isolates with MIC above the current resistant breakpoint (in italics) they should be reported resistant. *Haemophilus/Moraxella* - fluoroquinolone low-level resistance (ciprofloxacin MIC:s of 0.125 - 0.5 mg/L) may occur in *H.influenzae*. There is no evidence that low-level resistance is of clinical importance in respiratory tract infections with *H.influenzae*.
8. *Neisseria meningitidis* - breakpoints apply to the use of ciprofloxacin in the prophylaxis of meningococcal disease.

**Deze zijn VEEL lager dan CLSI (oude) breekpunten**

-- = Susceptibility testing not recommended as the species is a poor target for therapy with the drug.  
 IE = There is insufficient evidence that the species in question is a good target for therapy with the drug.  
 RD = Rationale document listing data used for setting EUCAST breakpoints.

**EUCAST antimicrobial breakpoints - M**

File Edit View History Bookmarks I

← → ↻ × 🏠 📁 + 📄 +

Zottegem in beeld



EUCAST  
EUROPEAN COMMITTEE  
ON ANTIMICROBIAL  
SUSCEPTIBILITY TESTING

**Clinical breakpoints**

- [Penicillins](#)
- [Cephalosporins](#)
- [Carbapenems](#)
- [Monobactams](#)
- [Fluoroquinolones](#)
- [Aminoglycosides](#)
- [Glycopeptides](#)
- [Macrolides, ketolides & clindamycin, dalfopristine/-quinopristine,](#)
- [Tetracyclines](#)
- [Miscellaneous](#)

- [Fluconazole and voriconazole](#)
- Itraconazole (2008)
- Caspofungin (2008)

## Voor welke antibiotica zijn breekpunten beschikbaar ?

- **in blauw:** breekpunten zijn beschikbaar !
- **in zwart:** breekpunten nog niet beschikbaar maar voorzien zoals aangetoond



Carbapenem Click on antibiotic name to see wild type MIC distributions	Species-related breakpoints (S</R>)										
	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudo-monas</i>	<i>Acineto-bacter</i>	<i>Staphylococcus</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>H.influenzae M.catarrhalis</i>	<i>N.gonorrhoeae</i>	<i>N.n meningitidis</i>	
<a href="#">Ertapenem</a>	RD	0.5/1	--	--	<i>note</i> <sup>3</sup>	--	0.5/0.5 <sup>4,7</sup>	0.5/0.5 <sup>4,7</sup>	0.5/0.5 <sup>4,7</sup>	IE	
<a href="#">Imipenem</a>	RD	2/8 <sup>2</sup>	4/8 <sup>6</sup>	2/8	<i>note</i> <sup>3</sup>	4/8 <sup>6</sup>	2/2 <sup>4,7</sup>	2/2 <sup>4,7</sup>	2/2 <sup>4,7</sup>	IE	
<a href="#">Meropenem</a>	RD	2/8	2/8	2/8	<i>note</i> <sup>3</sup>	--	2/2 <sup>4,7</sup>	2/2 <sup>4,7</sup>	2/2 <sup>4,7</sup>	IE	0.25

### Meropenem brekpunten zijn voor

- 0.5 g 3 keer per dag (laagste dosis)
- tot ten minste 1 g 3 keer per dag (hoge dosis).

1. Non-species related breakpoints have been used for a number of specific species. They are for use only for those species where susceptibility testing is not recommended (marked with -- or IE in the table).
2. *Proteus* and *Morganella* species are considered poor targets for imipenem.
3. Susceptibility of staphylococci to carbapenems is inferred from the methicillin susceptibility.
4. Imipenem and ertapenem are not used for meningitis. Meropenem breakpoints for *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in meningitis are 0.25/1 mg/L.
5. Meropenem breakpoints in *Neisseria meningitidis* relates to meningitis only.
6. The imipenem S/I breakpoint for *Pseudomonas* and *Enterococcus* was increased from 2 to 4 mg/L to avoid dividing the wild type MIC distribution.
7. Strains with MIC values above the S/I breakpoint are rare or not yet reported. The identification and antimicrobial susceptibility tests on any such isolate must be repeated and if the result is confirmed the isolate sent to a reference laboratory. Until there is evidence regarding clinical response for confirmed isolates with MIC above the current resistant breakpoint (in italics) they should be reported resistant.
8. The ertapenem S/I breakpoint for Gramnegative anaerobes was moved from 0.5 to 1.0 to avoid dividing the wild type MIC distributions.

-- = Susceptibility testing not recommended as the species is a poor target for therapy with the drug.

IE = There is insufficient evidence that the species in question is a good target for therapy with the drug.

## Penicillins - EUCAST clinical MIC breakpoints 2008-06-27 (version 1.2)

Penicillins	Species-rela							
	<i>Enterobac- teriaceae</i> <sup>A</sup>	<i>Pseudo- monas</i> <sup>B</sup>	<i>Acineto- bacter</i> <sup>C</sup>	<i>Staphylo- coccus</i> <sup>D</sup>	<i>Entero- coccus</i> <sup>E</sup>	<i>Strepto- coccus</i> <sup>F</sup> A,B,C,G	<i>S.pneu- moniae</i> <sup>G</sup>	
<b>Benzylpenicillin</b>	RD	–	–	0.12/0.12	Note <sup>E</sup>	0.25/0.25	0.06/2	
<b>Ampicillin<sup>N</sup></b>	RD	Note <sup>A</sup> /8	–	Note <sup>D</sup>	4/8	Note <sup>F</sup>	0.5/2	
<b>Ampicillin/sulbactam<sup>O</sup></b>	RD	Note <sup>A</sup> /8	–	IE	Note <sup>D</sup>	4/8	Note <sup>F</sup>	
<b>Amoxicillin</b>	RD	Note <sup>A</sup> /8	–	Note <sup>D</sup>	4/8	Note <sup>F</sup>	Note <sup>G</sup>	
<b>Amoxicillin/clavulanate<sup>O</sup></b>	RD	Note <sup>A</sup> /8	–	Note <sup>D</sup>	4/8	Note <sup>F</sup>	Note <sup>G</sup>	
<b>Piperacillin</b>	RD	8/16	16/16	IE	Note <sup>D</sup>	Note <sup>E</sup>	Note <sup>F</sup>	
<b>Piperacillin/tazobactam<sup>O</sup></b>	RD	8/16	16/16	IE	Note <sup>D</sup>	Note <sup>E</sup>	Note <sup>F</sup>	
<b>Ticarcillin</b>	RD	8/16	16/16	IE	Note <sup>D</sup>	Note <sup>E</sup>	–	
<b>Ticarcillin/clavulanate<sup>O</sup></b>	RD	8/16	16/16	IE	Note <sup>D</sup>	Note <sup>E</sup>	–	
<b>Phenoxymethylpenicillin</b>	RD	–	–	–	Note <sup>D</sup>	–	Note <sup>F</sup>	

Oude breekpunten waren  
S ≤ 64 en R ≥ 128 !!!

<b>Mecillinam<sup>P</sup></b>
<b>Oxacillin</b>
<b>Cloxacillin</b>
<b>Dicloxacillin</b>
<b>Flucloxacillin</b>

**A. Enterobacteriaceae:** and aminopenicillin breakpoints: The resistant breakpoint of R>8 mg/L ensures that all isolates with resistance mechanisms are reported resistant. The wide range of dosages and intravenous vs. oral administration significantly affect therapeutic efficacy. The unspecified S breakpoint enables the user to categorise wild type *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* S or I to the aminopenicillins. This will depend on dosing, route of administration and on whether the infection is systemic or affects the urinary tract only.

**B. Pseudomonas aeruginosa:** Piperacillin and ticarcillin breakpoints for *Pseudomonas* spp. are based on high dose therapy (for piperacillin with or without tazobactam 4 g x 4 and for ticarcillin with or without clavulanate 3 g x 4). The susceptible breakpoints were increased to avoid dividing wild type MIC distributions.



## Hoe zullen de EUCAST breekpunten in de praktijk uitgevoerd worden (bestaande antibiotica) ?

- Breekpunten van EUCAST kunnen onmiddellijk door iedereen gebruikt worden...
- De nationale commissies hebben zich ertoe verbonden om breekpunten van EUCAST in hun respectieve landen (GB, F, NL, D, N, S) te implementeren...
- Het merendeel van de automatische systemen kan vanaf nu hergeprogrammeerd worden om breekpunten van EUCAST te gebruiken (**vraagt uw leverancier aan**)... en elk systeem zal in 2009 automatisch up-to-date gemaakt worden...

## En wat voor België / Et en Belgique ?



**Des discussions animées sont en cours ...**

**La Société belge d'infectiologie et de microbiologie clinique**  
( = *Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie*)  
**pilote l'opération...**

**Sensibiliseringscampagnes, het verzamelen van informatie en het indentificatie van problemen starten in november 2007... en lopen verder in 2008 en 2009 (b.v. disks problemen...)**

**De uiteindelijke bedoeling is de verandering in België te introduceren op 1 januari 2010**

**Les francophones en Nederlandstaligen gaan akkoord !!**

# EMA – EUCAST SOP



European Medicines Agency  
Standard Operating Procedure

Title: Harmonisation of European Breakpoints set by EMEA/CHMP and EUCAST		Document no.: SOP/H/3043
Applies to: Product Team Leaders in the Human Pre-Authorisation Unit, (Co)Rapporteurs, External Experts, EUCAST		Effective Date: 14 February 2005
<b>PUBLIC</b>		Review Date: 14 February 2007
		Supersedes: N/A
Prepared by	Approved by	Authorised for issue by
Name: Bo Aronsson	Name: Agnès Saint Raymond	Name: Patrick Le Courtois
Signature: On file	Signature: On file	Signature: On file
Date: 10 Feb 05	Date: 10 Feb 05	Date: 10 Feb 05

## 1. Purpose

To describe the interaction between EMEA/CHMP and EUCAST in the process of harmonisation of European breakpoints.



But what about NCCLS  
(now CLSI...)?





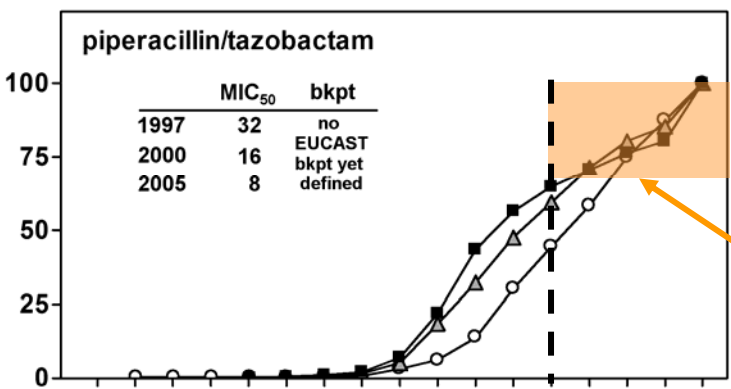
## De onzekere toekomst van CLSI breekpunten ...

- Over the last 2 years, FDA has reasserted its legal rights to define official breakpoints (and removed it from NCCLS, hence its change of name)
- CLSI may set breakpoints **after** FDA has defined them, but will NOT publish them if they are different from those of the FDA... (CLSI may petition the FDA for breakpoint revision after 2 years...)
- CLSI will try to become the specialized committee of the FDA for setting breakpoints ... But FDA may not accept this...
- In the meantime, only FDA breakpoints will be legal ... and will be essentially geared to the protection of the American Public
- Other countries will have no direct impact on the FDA-decision process ... and may, therefore, look for another, more "non-national" body for advice and orientation ... This may be CLSI ... or EUCAST...

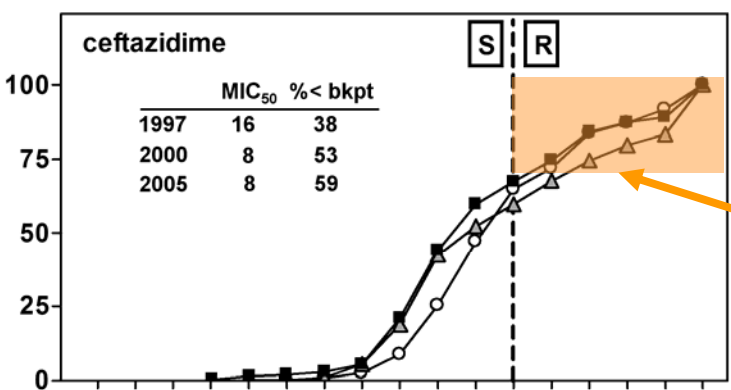
communicated at the General meeting of EUCAST during the 17th ECCMID & 25th ICC (Munich, Germany) by the CLSI representative

○ 1997    △ 2000    ■ 2005

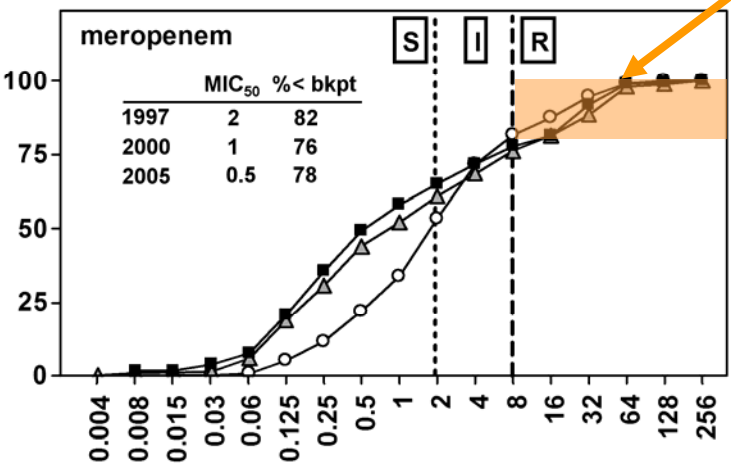
# Toepassingen voor *Pseudomonas*...



hoog risico gebied (boven "R" waarde)



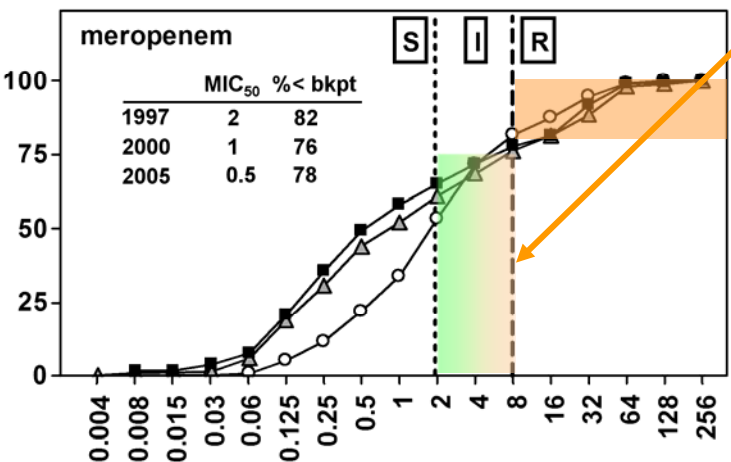
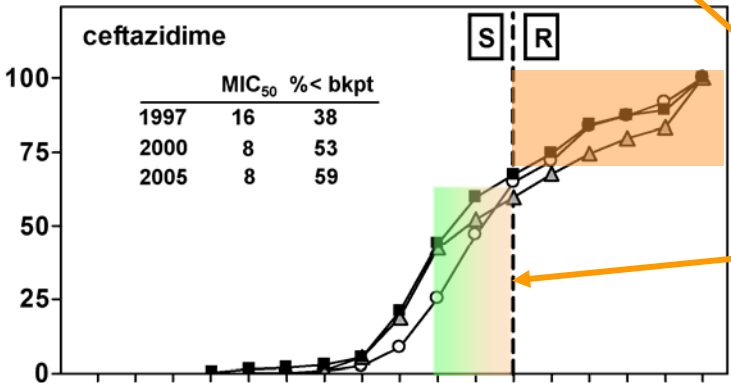
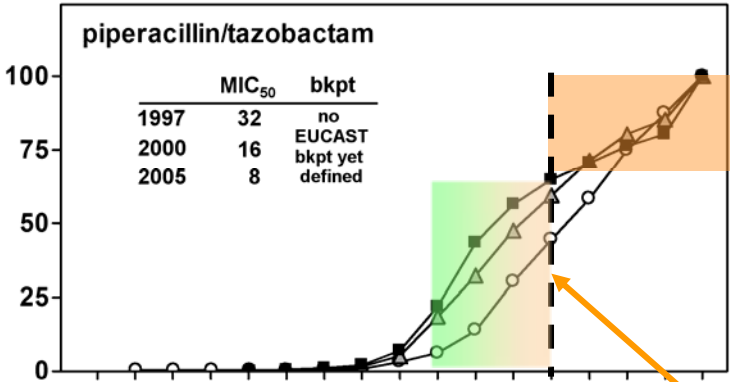
hoog risico gebied (boven "R" waarde)



MIC gegevens vanuit MYSTIC database (<http://www.mystic-data.org/>) maar tot Europese landen beperkt; breekpunten zijn vanuit EUCAST (<http://www.eucast.org>)

MIC (mg/L)

○ 1997   △ 2000   ■ 2005



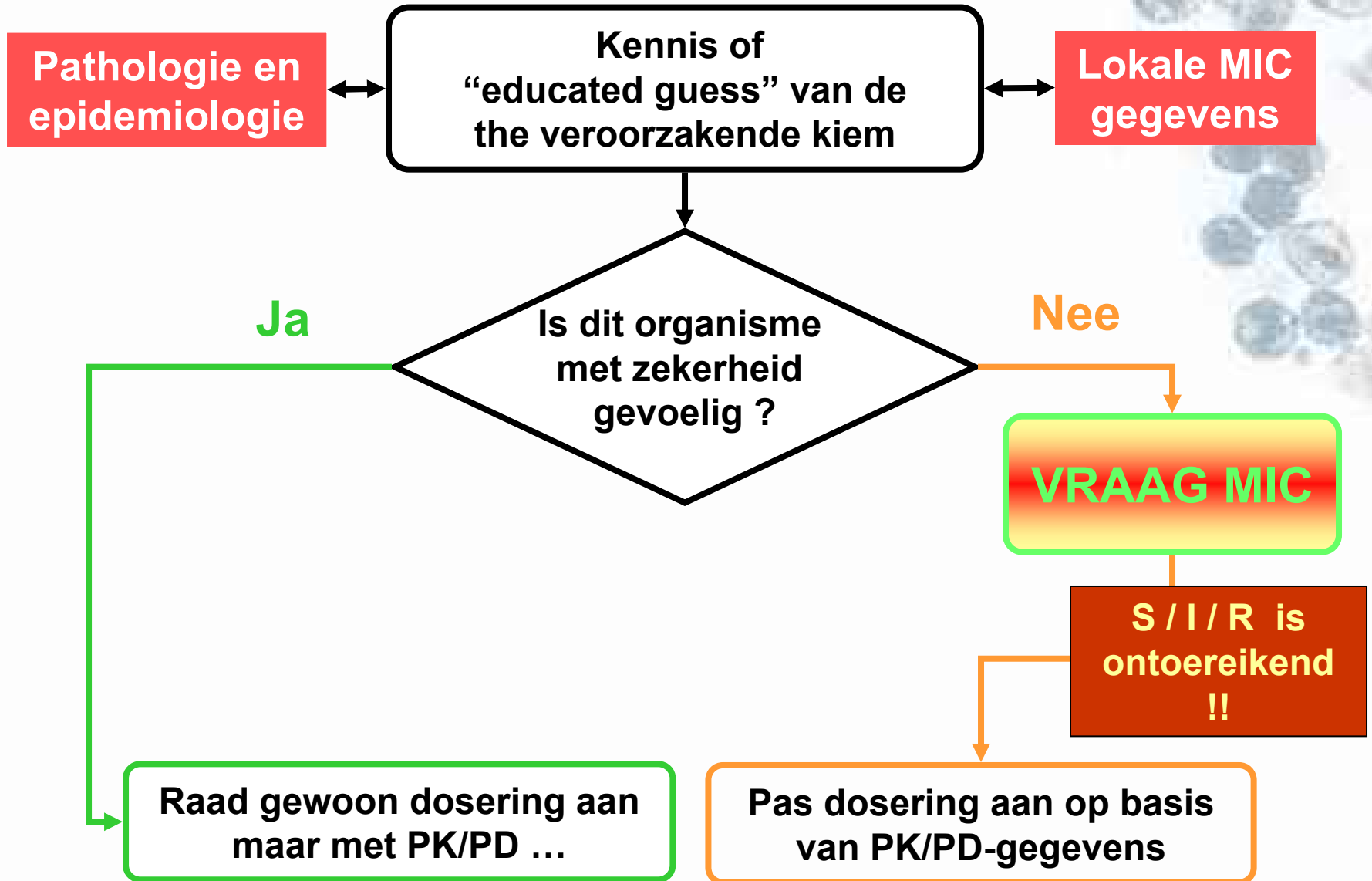
MIC (mg/L)

# Toepassingen voor *Pseudomonas*...

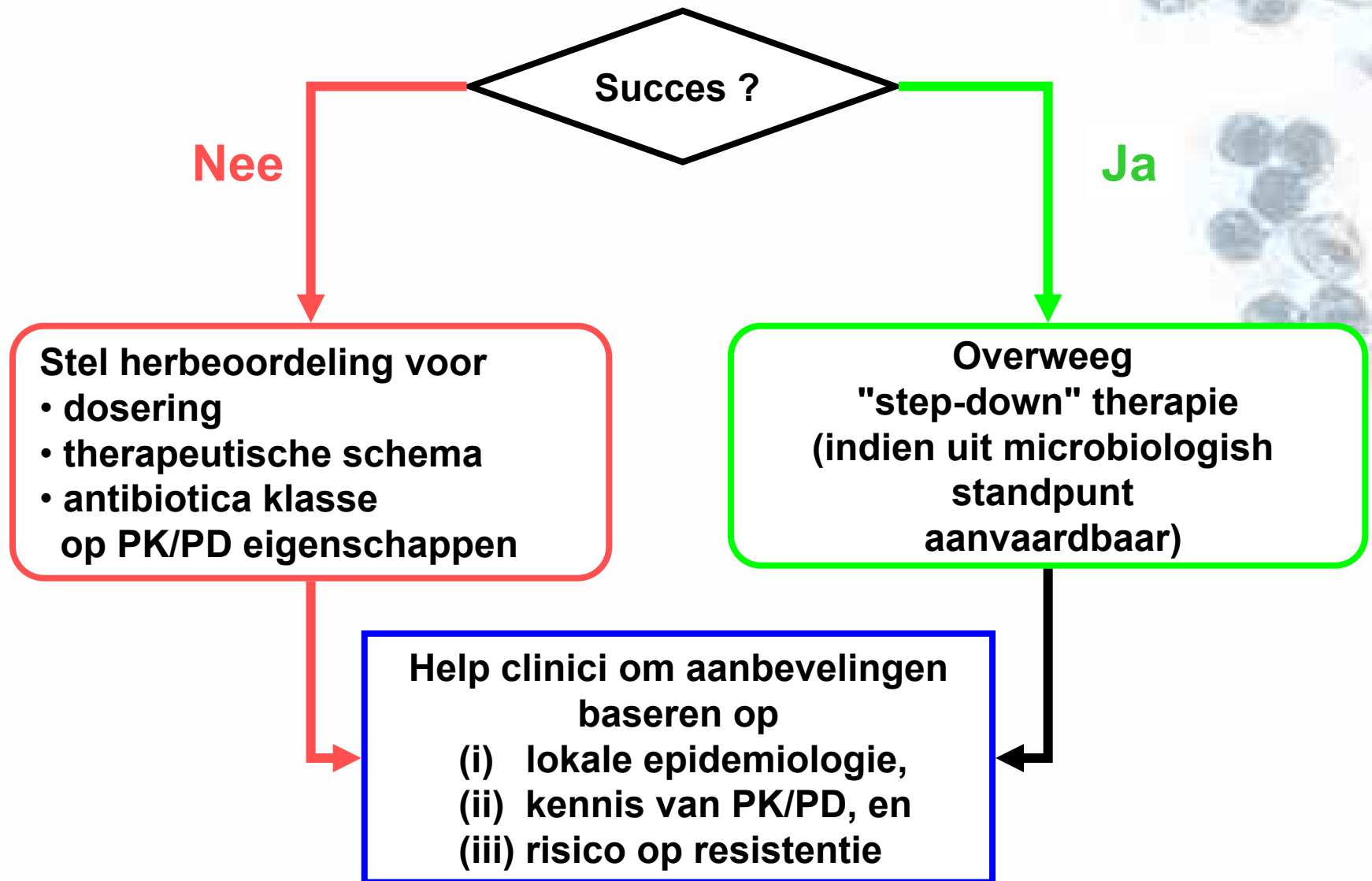
maar dit is ook een risicogebied...

MIC gegevens vanuit MYSTIC database (<http://www.mystic-data.org/>) maar tot Europese landen beperkt; breekpunten zijn vanuit EUCAST (<http://www.eucast.org>)

# Een sleutel tot succes ...

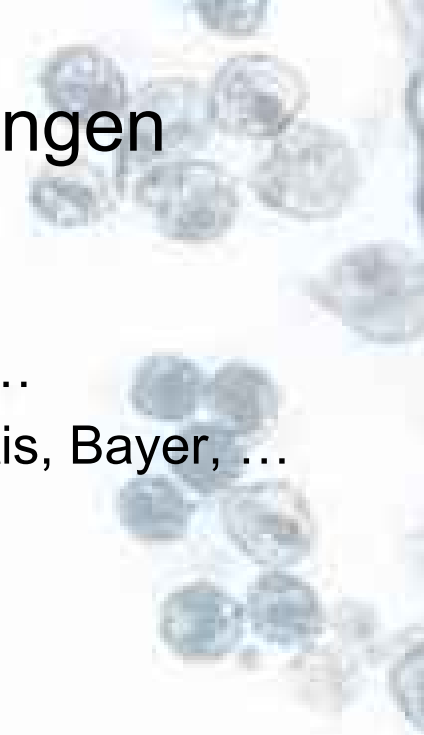


# Een sleutel to succes (vervolg....)



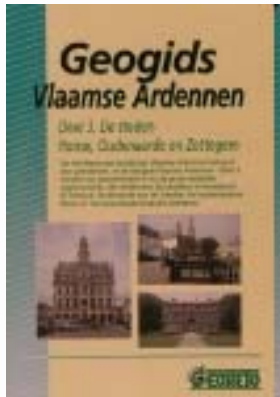
# Belangenconflicten ... en dankbetuigingen

- Belangenconflicten
  - onderzoekstoelagen van Bayer, Pfizer, Wyeth, GSK, ...
  - Vergoedingen voor voordrachten: AstraZeneca, Aventis, Bayer, ...
  - Penninggeld van RIZIV en FOD "Volksgezondheid"
- Dankbetuigingen
  - Gunnar Kalhlmeter (voor dias en discussies)
  - ISC (en JC Pechère) voor benoeming als afgevaardigde bij EUCAST
  - Johan Mouton (voor inleiding tot de populatiefarmacokinetiek, dias, discussies, en taal (Nederlands) herziening)
  - Els Ampe (voor discussies en taal (Vlaams) herziening)





# Maar wat is er het te doen in Zottegem ?



**Met de oude systeem,  
Wekt het niet zo wel !**



**Maar dit helpt !**

