

Wie gehen wir mit der Entfernung der Pk-  
Pd-Tabelle um?

Axel Hamprecht

Institut für medizinische Mikrobiologie u. Virologie

# Inhalt

Pk-PD Tabelle

Breakpoints EUCAST

Seltene Spezies und Fehlen von Breakpoints

Strategien zur Interpretation

# Breakpoints

Spezies mit Breakpoint-Tabelle

Antimicrobial agent	MIC breakpoint (mg/L)		
	S ≤	R >	ATU
Antimicrobial agent A	<u>1</u> <sup>†</sup>	<u>1</u> <sup>†</sup>	
Antimicrobial agent B	2 <sup>2</sup>	4	
Antimicrobial agent C	0.001	8	
Antimicrobial agent D, <i>S. aureus</i>	<u>IE</u>	<u>IE</u>	
Antimicrobial agent E	=	=	
Antimicrobial agent F	IP	IP	
Antimicrobial agent G (screen only)	NA	NA	
Antimicrobial agent H	<u>0.5</u>	<u>2</u>	
Antimicrobial agent I	<u>(8)</u> <sup>†</sup>	<u>(8)</u> <sup>†</sup>	

Ungenügende Evidenz, dass der Organismus ein gutes Target für die Therapie ist

Empfindlichkeitstestung nicht empfohlen, kann als R berichtet werden

In Vorbereitung

Breakpoint in Klammern, Unterscheidung Wildtyp und erworbene Resistenzmechanismus

Spezies ohne Breakpoint-Tabelle

# Wie werden klin. Breakpoints festgelegt?

Berücksichtigung vieler Daten, u.a.

- › Applikationsform
- › Dosierung (Standard/increased)
- › Indikation, Zielorganismus
- › MHK-Verteilungen/epidemiological cut-off values (ECOFF)
- › Pharmacokinetic (PK) data
- › Pharmacodynamic (PD) data
- › Modelling data/Monte Carlo
- › Klinische Daten in Relation zur MHK d. Organismus
- › Daten zur Resistenzmechanismus und ihrer klin. Bedeutung

# EUCAST 1.0 vs. 13.1

## EUCAST 1.0 2010

- › 12 Erregerfamilien/Gattungen/Speziesgruppen + Anaerobier GP + Anaerobier GN

## EUCAST 14.0 2024

- › 29 Erregerfamilien/Gattungen/Speziesgruppen + Anaerobier
- › u.a. Listerien, Stenotrophomonas, Bacillus, Vibrio, Aeromonas, Aerococcus, Corynebacterium spp., Pasteurella, Campylobacter u.a.

**Es wird nie Breakpoints für alle Spezies geben!**

# Wie umgehen mit Erregern ohne Breakpoints?

## Pk-Pd Daten (bis EUCAST 13)

- › Pharmakokinetische u. pharmakodynam. Daten
- › „Speziesunabhängig“
- › Passen u.U. nicht zur MHK-Verteilung des Erregers

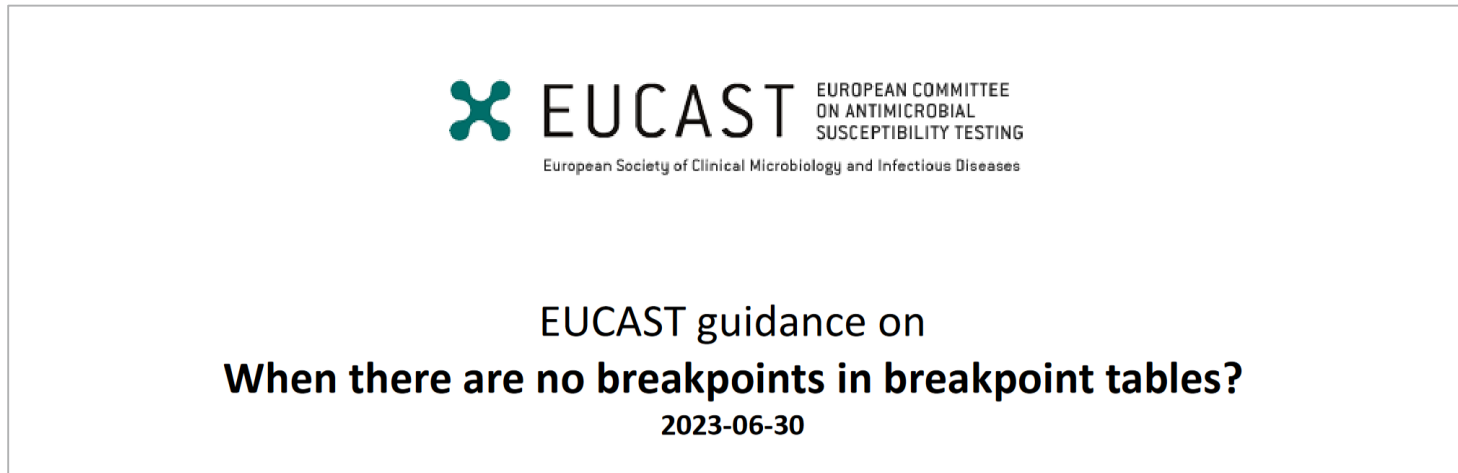
## EUCAST 14.0 2024

[...] The calculated “PK/PD breakpoints” are mostly based on data and simulations involving a limited number of species. We have come to recognize the limitations of these. A common misunderstanding is that PK/PD breakpoints are overarching in relation to species-specific breakpoints and that these can be used when species-specific breakpoints are lacking. **This is not the intention.**

Instead EUCAST has developed guidance on “When there are no breakpoints” (See EUCAST guidance documents) and removed the PK/PD breakpoints from the table. This is to underline that these should never be considered when breakpoints are lacking.

During 2024 a document on the usefulness and limitations of PK/PD breakpoints will be developed.

# Woran kann ich mich bei der Interpretation der MHK orientieren?



<https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments>

Seit 6/2023

- › Differenzierteres Vorgehen mit Berücksichtigung d. MHK-Verteilung soweit verfügbar ([mic.eucast.org](https://mic.eucast.org))



# Wegfall der Pk-Pd Tabelle

## Pk-Pd 13.1

- › „Globale Tabelle“
- › 39 Substanzen mit Pk-Pd Breakpoints

## Guidance Document „When there are no breakpoints“

- › Unterteilung aerobe/anaerobe Bakterien
- › z.T. gram-pos. vs. gram-negativ (z.B. Aminopenicilline)
- › 20 Substanzen mit Grenzwerten für aerobe Erreger
- › 14 Substanzen mit Grenzwerten für anaerobe Erreger

## „Grenzwerte“ für aerobe Bakterien

Table 1. Antimicrobial agents relevant for the treatment of aerobic bacteria with guidance to exclude resistance in bacteria lacking breakpoints in standard EUCAST breakpoint tables

Agents and notes for aerobic bacteria	MIC-values above which therapy with the agent should be discouraged	Notes
Benzylpenicillin	0.25	The value is valid unless beta-lactamase production is suspected.
Ampicillin, Amoxicillin, Ampicillin-sulbactam, Amoxicillin-clavulanic acid (IV only), Gram-negative organisms	2	If a beta-lactamase is detected, the value is only valid for amoxicillin-clavulanic acid and ampicillin-sulbactam.
Ampicillin, Amoxicillin, Ampicillin-	0.5	If a beta-lactamase is detected, the value is only

The proposed values are based on (i) a compromise between current EUCAST susceptible (S or I) breakpoints for species already in the tables, (ii) wild type distributions for microorganisms when available and (iii) the PK/PD breakpoint.

Ceftriaxone	0.25	Cefotaxime and ceftriaxone – resistance to either excludes the use of both.
Imipenem	2	Species specific breakpoints are often 2 mg/L.
Meropenem	2	Species specific breakpoints are 0.25 – 2 mg/L
Ciprofloxacin	0.25	Species specific breakpoints are 0.25 – 1 mg/L.
Moxifloxacin	0.25	Species specific breakpoints are 0.125 – 0.5 mg/L
Clindamycin, Gram-positive organisms	0.5	Species specific breakpoints are 0.25 – 0.5 mg/L.
Tetracycline (report doxycycline, minocycline)	2	Tetracycline (as a representative for tetracycline, doxycycline, and minocycline) species specific breakpoints are 0.5 – 2 mg/L.

Agents and notes for aerobic bacteria	MIC-values above which therapy with the agent should be discouraged	Notes
Benzylpenicillin	0,25	The value is valid unless beta-lactamase production is suspected.
Ampicillin, Amoxicillin, Ampicillin sulbactam, Amoxicillin-clavulanic acid (IV only), Gram-negative organisms	2	If a beta-lactamase is detected, the value is only valid for amoxicillin-clavulanic acid and ampicillin sulbactam.
Ampicillin, Amoxicillin, Ampicillin sulbactam, Amoxicillin-clavulanic acid (IV only), Gram-positive organisms	0,5	If a beta-lactamase is detected, the value is only valid for amoxicillin-clavulanic acid and ampicillin sulbactam.
Piperacillin-tazobactam, Gram negative organisms	2	The piperacillin-tazobactam breakpoint is conservative and on par with the aminopenicillin breakpoints
Cefotaxime	0,25	Cefotaxime and ceftriaxone – resistance to either excludes the use of both.
Meropenem	2	Species specific breakpoints are 0.25 – 2 mg/L
Ciprofloxacin	0,25	Species specific breakpoints are 0.25 – 1 mg/L.
Moxifloxacin	0,25	Species specific breakpoints are 0.125 – 0.5 mg/L
Dalbavancin, Gram-positive organisms	0,125	Species specific breakpoints are 0.125 mg/L.

## „Grenzwerte“ für anaerobe Bakterien

Agents and notes for anaerobic bacteria	MIC-values above which therapy with the agent should be discouraged	
Benzylpenicillin	0.5	Breakpoints for other anaerobic bacteria are 0.06 – 0.5 mg/L. The value is valid unless beta-lactamase production is suspected.
Amoxicillin	0.5	Breakpoints for other anaerobic bacteria are 0.25 – 0.5 mg/L. The value is valid unless beta-lactamase production is suspected.
Amoxicillin-clavulanic acid	0.5	Breakpoints for other anaerobic bacteria are 0.25 – 0.5 mg/L.
Ampicillin-sulbactam	0.5	Breakpoints for other anaerobic bacteria are 0.25 – 0.5 mg/L.
Piperacillin-tazobactam	2	Breakpoints for other anaerobic bacteria are 0.5 – 2 mg/L.
Meropenem	1	Breakpoints for other anaerobic bacteria are 0.03 – 1 mg/L.
Imipenem	1	Breakpoints in other anaerobic bacteria are 0.03 – 1 mg/L
Ertapenem	0.25	Breakpoints in other anaerobic bacteria are 0.06 – 0.5 mg/L
Clindamycin	0.5	Breakpoints for other anaerobic bacteria are 0.25 mg/L.
Metronidazole	4	Breakpoints for other anaerobic bacteria are 0.5 - 4 mg/L.
Vancomycin	2	Only relevant for a few gram-positive anaerobic bacteria. A breakpoint of 2 mg/L is common for targeted species.
Linezolid (Gram-positive)	2	Breakpoints for <i>Cutibacterium acnes</i> is 2 mg/L.
Rifampicin (Gram-positive)	0.125	Breakpoints for most species already in the EUCAST breakpoint tables are 0.06 – 0.125 mg/L.
Moxifloxacin (mixed infections)	1	Moxifloxacin has been used in the treatment of mixed anaerobic infections but not for targeted therapy. Breakpoints for other species with breakpoints are 0.125 – 0.5 mg/L. MIC-values for different anaerobic species are usually 0.5 – 2 mg/L.

## Wo fehlen Grenzwerte?

Substanzen mit Grenzwerten in EUCAST breakpoints 13.1, nicht in Guidance Document

- › Piperacillin
- › Ticarcillin-Clavulansäure, Temocillin
- › Cefazolin, Cefuroxim
- › Ceftazidim, Cefepim, Ceftarolin, Ceftobiprol
- › Ceftazidim-Avibactam, Ceftolozan-Tazobactam
- › Ertapenem, Meropenem-Vaborbactam, Imipenem-Relebactam, Aztreonam
- › Levofloxacin, Ofloxacin
- › (Aminoglykoside)
- › Lefamulin

# Neue Grenzwerte im Guidance Document

Clindamycin

Vancomycin

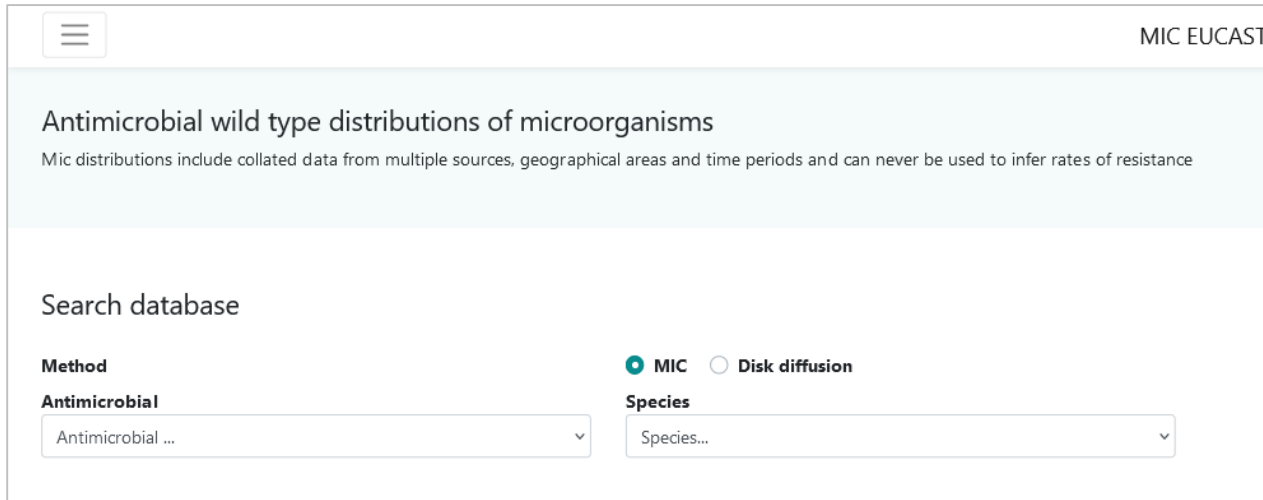
Trimethoprim-Sulfamethoxazol

Metronidazol

Rifampicin

# Wie kann man bei fehlenden Breakpoints vorgehen?

1. Resistenztestung erforderlich, Spezies relevant?
2. Keine Grenzwerte in der EUCAST–Tabelle (IE, IP, Fehlen)
3. Entscheidung nach Literatur, welche Antibiotika getestet werden (Medien, Methode)
4. MHK-Verteilung?



The screenshot shows the MIC EUCAST search interface. At the top right, it says "MIC EUCAST". Below that, there is a header section with the title "Antimicrobial wild type distributions of microorganisms" and a subtitle "Mic distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance". The main search area is titled "Search database". Under "Method", there are two radio buttons: "MIC" (selected) and "Disk diffusion". Below "Method", there are two dropdown menus: "Antimicrobial" (with the text "Antimicrobial ...") and "Species" (with the text "Species...").

[mic.eucast.org](https://mic.eucast.org)

# Bestimmung MHK-Verteilung

Method  MIC  Disk diffusion

Antimicrobial  Species

Elements per page 50

MIC distributions for Actinobacillus pleuropneumoniae, 2023-08-23

Species: Actinobacillus pleuropneumoniae (Method: MIC)

	0.002	0.004	0.008	0.016	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	Distributions	Observations	(T)ECOFF	Confidence interval
Amoxicillin	0	0	0	0	0	2	19	136	32	1	0	0	6	0	0	0	0	0	0	7	196	1	0.125 - 2
Amoxicillin-clavulanic acid (fixed)	0	0	0	0	0	0	17	42	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	60	(1)	0.125 - 1
Ampicillin	0	0	0	0	1	21	113	54	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	7	196	0.5	0.125 - 0.5
Benzylpenicillin	0	0	0	0	4	12	14	82	72	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	7	196	1	0.25 - 2
Cefalexin	0	0	0	0	0	0	0	2	21	74	36	3	0	0	0	0	0	0	0	4	136	(4)	1 - 8
Cefquinome	0	3	24	99	12	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	140	(0.06)	0.008 - 0.06
Ceftiofur	0	2	20	92	52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	166	0.06	0.016 - 0.06
Chlortetracycline	0	0	0	0	0	0	0	28	27	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	3	60	(1)	0.125 - 2
Doxycycline	0	0	0	0	0	0	0	15	199	103	10	4	5	0	0	0	0	0	0	9	336	2	0.5 - 2
Enrofloxacin	0	0	0	4	39	118	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	166	0.125	0.03 - 0.125
Erythromycin	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	14	111	9	0	0	0	0	0	0	4	136	(8)	2 - 8
Florfenicol	0	0	0	0	0	2	34	666	91	2	5	2	0	1	0	0	0	0	0	12	803	1	0.25 - 1
Gamithromycin	0	0	0	0	0	0	0	0	2	11	47	19	0	0	0	0	0	0	0	2	79	ID	
Gentamicin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	62	95	3	0	0	0	0	5	166	32	8 - 32
Kanamycin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	60	98	4	0	0	0	5	166	64	16 - 64

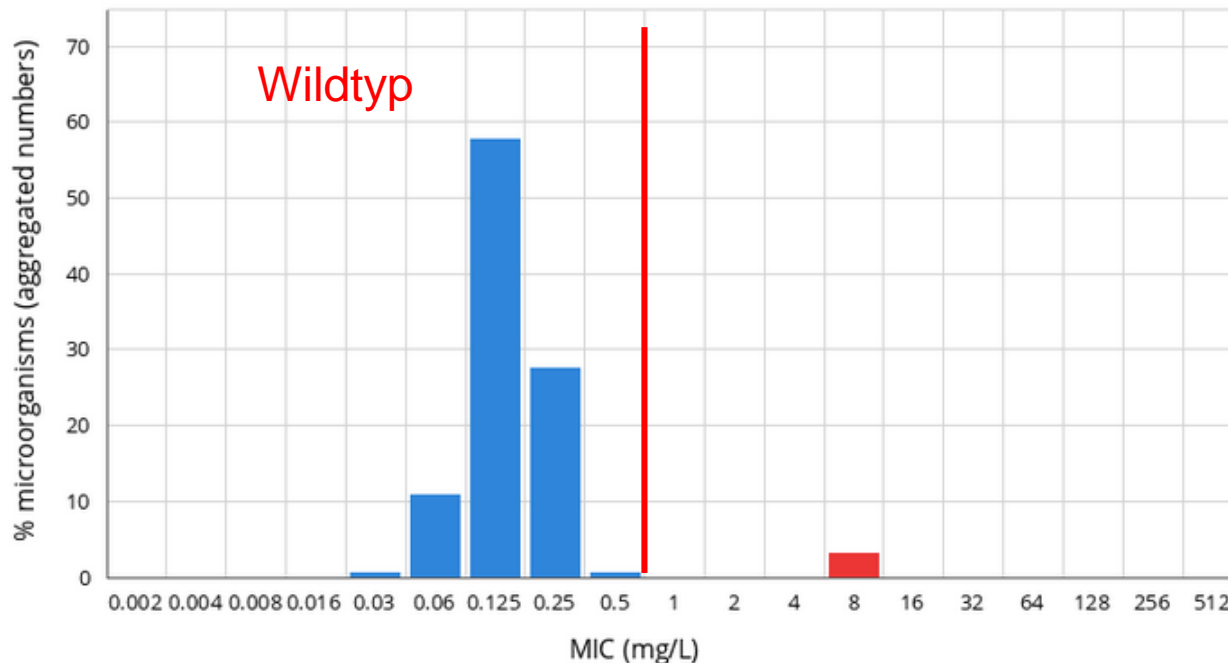
mic.eucast.org



# Bestimmung MHK-Verteilung

## Ampicillin / Actinobacillus pleuropneumoniae International MIC distribution - Reference database 2023-08-23 Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC  
Epidemiological cut-off (ECOFF): 0.5 mg/L  
Wildtype (WT) organisms:  $\leq 0.5$  mg/L

Confidence interval: 0.125 - 0.5  
196 observations (7 data sources)

### Interpretation

MHK > 0,5 mg/L:

Kommentar: von Therapie abraten

$\leq 0,5$  mg/L:

Kommentar: Kein Hinweis auf erworbene Resistenz

# Was tun, wenn es keine MHK-Verteilungen in der EUCAST-Tabelle gibt?

Orientierung an Literaturwerten:

Wachstum, MHKs, klin. Erfolg

# Mit welchen Verfahren soll die Testung durchgeführt werden?

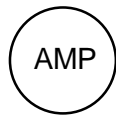
## MHK-Verfahren

- › Mikrodilution für meiste aeroben Bakterien (MH/MH-F)
- › Agardilution für Anaerobier + einige Antibiotika b. Aerobiern (Mecillinam u.a.)
- › Gradiententests:
  - nach Herstellerangaben
  - Muss validiert sein für Spezies/Antibiotikakombination (durch Hersteller oder Anwender)

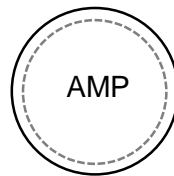
Agardiffusion nicht geeignet (Korrelation Hemmhof-MHK, Variabilität je nach eingesetzten Medien/Disks)



*Enterococcus*  
spp.



*Enterobacterales*



*S. pneumoniae*

## Interpretation bei fehlenden Breakpoints

S, und I sollten nicht verwendet werden, R in bestimmten Fällen

- MHK kann nicht bestimmt werden:

### **Kommentar 1**

*Eine MHK konnte nicht bestimmt werden, eine Bewertung der Empfindlichkeit (S/I/R) kann nicht erfolgen*

## Interpretation bei fehlenden Breakpoints

- MHK kann bestimmt werden

### Kommentar 2

a) Ergebnis spricht gegen Verwendung d. Substanz

*Für den nachgewiesenen Erreger existieren keine Grenzwerte zur Bewertung der Empfindlichkeit. Die ermittelte MHK (x mg/L) liegt im hohen Bereich und spricht gegen den therapeutischen Einsatz*

Alternativ kann R bei eindeutigen Fällen verwendet werden

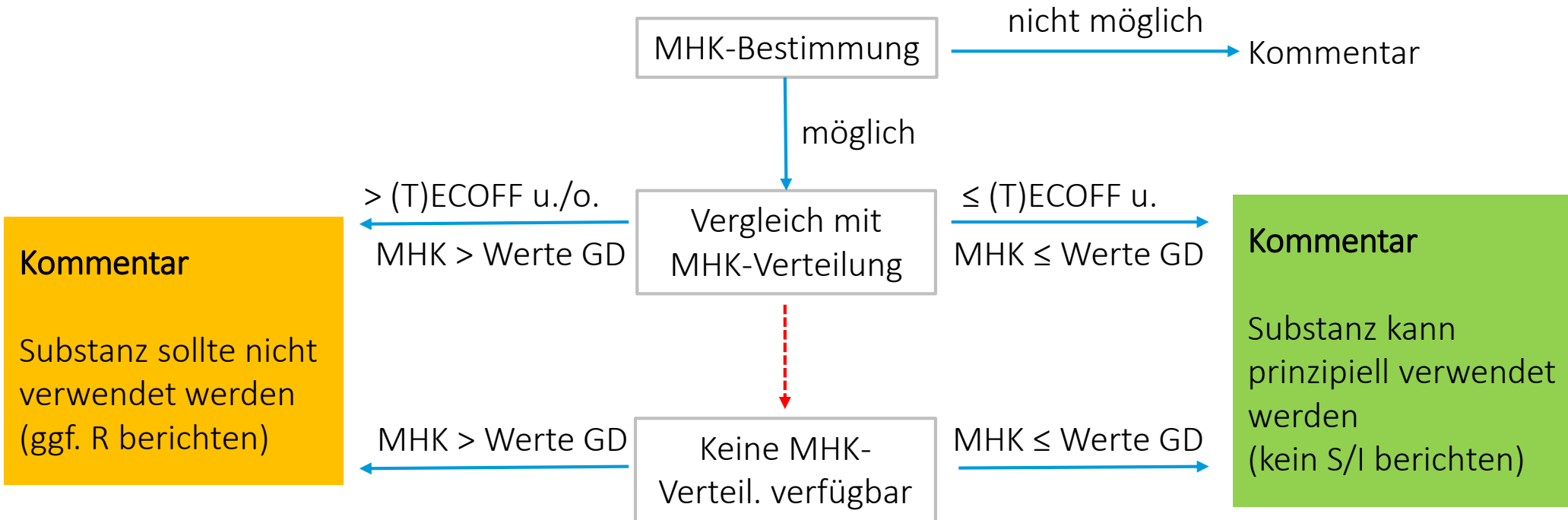
b) Ergebnis spricht nicht gegen Verwendung d. Substanz

*Für den nachgewiesenen Erreger existieren keine Grenzwerte zur Bewertung der Empfindlichkeit. Die ermittelte MHK (x mg/L) spricht dafür, dass sie für den therapeutischen Einsatz in Frage kommt.*

## Bei unklarer Relevanz

*Für den nachgewiesenen Erreger existieren keine Grenzwerte zur Bewertung der Empfindlichkeit. Eine Kategorisierung in S/I/R ist nicht möglich. Bitte kontaktieren Sie uns bis zum X.Y.Z., sofern Sie eine Resistenztestung wünschen*

# Testung bei fehlenden BPs und klin. Signifikanz



GD: Guidance document

„When there are no breakpoints in breakpoint tables”

<https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments>

## Zusammenfassung

Pk-Pd Tabelle aus alten Breakpoints Tables nicht mehr verwenden

Prüfen, ob eine Empfindlichkeitsbestimmung erforderlich ist

Wenn erforderlich, MHK mit geeigneter Methode bestimmen

Wenn möglich, anhand von MHK-Verteilung und Guidance document interpretieren

Differenzierteres Vorgehen unter Berücksichtigung von Eigenschaften der Spezies u. Zusatztests



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit