EUCAST EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE

Step by Step von CLSI auf EUCAST in der Medizinischen Mykologie

Birgit Willinger
Klinische Abteilung für Mikrobiologie
Klinisches Institut für Labormedizin
Medizinische Universität Wien

EUCAST Reloaded 3.0.
21.3.2013

Hefen
Breakpoints nach EUCAST

- Spezies-spezifische Breakpoints
- Breakpoints für
  - Amphotericin B
  - Azole
    - Fluconazol
    - Voriconazol
    - Posaconazol
  - Echinocandine
    - Anidulafungin
    - Micafungin

EUCAST EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Hefen
Breakpoints nach EUCAST

Antifungal agent	MIC breakpoint (mg/L)													
	C. albicans		*C. glabrata*		*C. krusei*		*C. parapsilosis*		*C. tropicalis*		*C. guilliermondii*		Non-species related breakpoints[1]	
	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >
Amphotericin B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	IE	IE	IE	IE
Anidulafungin	0.03	0.03	0.06	0.06	0.06	0.06	0.002	4	0.06	0.06	IE[2]	IE[2]	IE	IE
Caspofungin	Note[3]	Note[3]	Note[3]	Note[3]	Note[3]	Note[3]	-	-	Note[3]	Note[3]	IE[2]	IE[2]	IE	IE
Fluconazole	2	4	0.002	32	-	-	2	4	2	4	IE[2]	IE[2]	2	4
Itraconazole	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP
Micafungin	0.016	0.016	0.03	0.03	IE[4]	IE[4]	0.002	2	IE[4]	IE[4]	IE[4]	IE[4]	IE	IE
Posaconazole	0.06	0.06	IE[2]	IE[2]	IE[2]	IE[2]	0.06	0.06	0.06	0.06	IE[2]	IE[2]	IE	IE
Voriconazole	0.12[5]	0.12[5]	IE	IE	IE	IE	0.12[5]	0.12[5]	0.12[5]	0.12[5]	IE[2]	IE[2]	IE	IE

www.eucast.org - Stand 11.3.2013

AZOLE

Antifungal agent	MIC breakpoint (mg/L)													
	C. albicans		*C. glabrata*		*C. krusei*		*C. parapsilosis*		*C. tropicalis*		*C. guilliermondii*		Non-species related breakpoints[1]	
	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >
Fluconazole	2	4	0.002	32	-	-	2	4	2	4	IE[2]	IE[2]	2	4
Itraconazole	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP
Posaconazole	0.06	0.06	IE[2]	IE[2]	IE[2]	IE[2]	0.06	0.06	0.06	0.06	IE[2]	IE[2]	IE	IE
Voriconazole	0.12[5]	0.12[5]	IE	IE	IE	IE	0.12[5]	0.12[5]	0.12[5]	0.12[5]	IE[2]	IE[2]	IE	IE

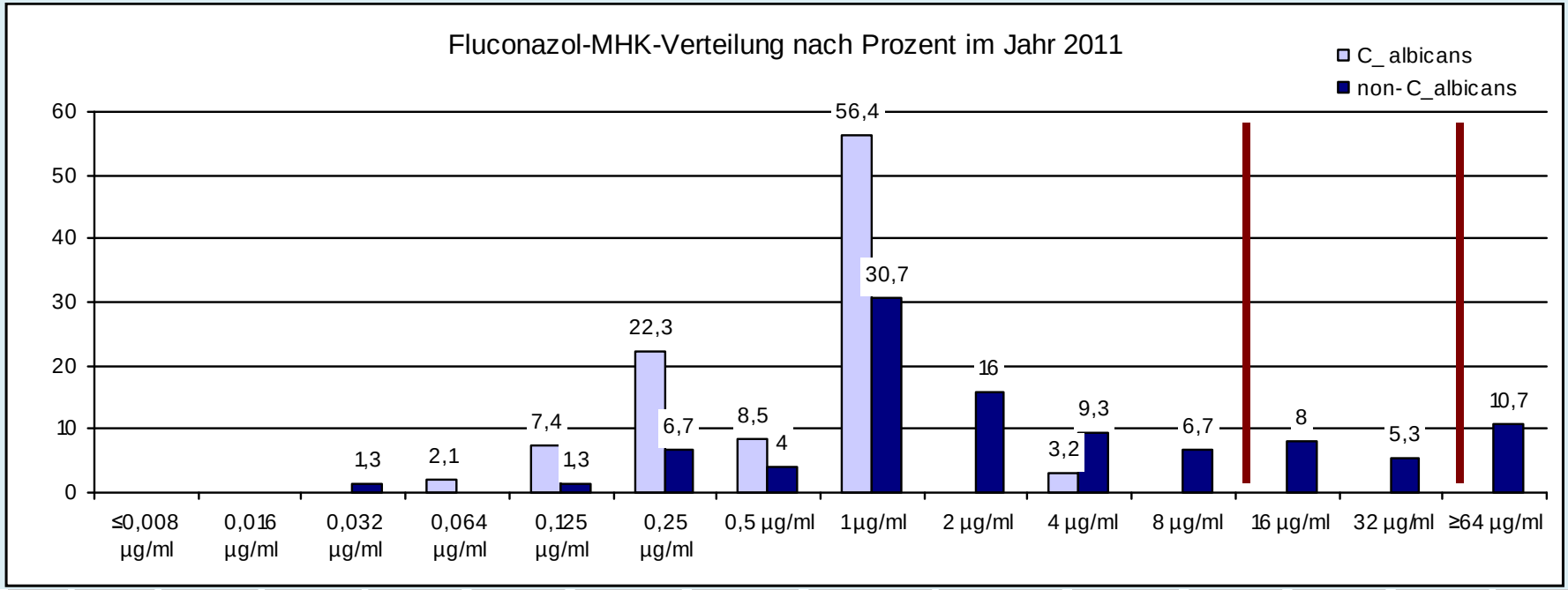
Fluconazol:
C. krusei – intrinsisch resistent

C. glabrata:
NEU: Kategorie intermediär

Voriconazol:
C. albicans – intermediäre/resistente Stämme selten!
Falls MHK > 0,12:
- Wiederholen der Testung (ID und MHK)
- Stamm ad Referenzzentrum
- Bei Kategorisierung Berücksichtigung des klinischen Ansprechens

www.eucast.org

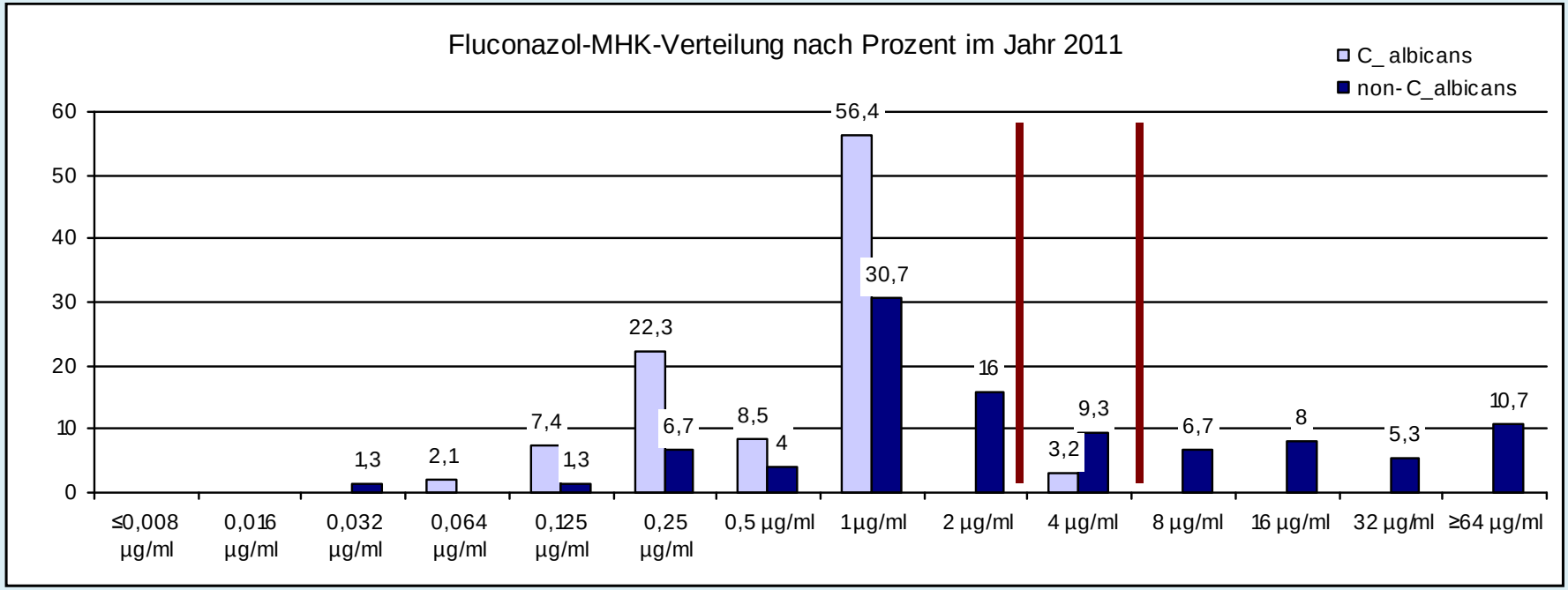
Fluconazol (CLSI)



Jahr	≤0,008	0,016	0,032	0,064	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	≥64
2007	-	1,7% (1)	-	1,7% (1)	1,7% (1)	6,7% (4)	8,3% (5)	20% (12)	18,3% (11)	15% (9)	3,3% (2)	6,7% (4)	5% (3)	11,7% (7
2008	-	-	1,5% (1)	-	3% (2)	7,5% (5)	10,4% (7)	26,9% (18)	10,4% (7)	13,4% (9)	7,5% (5)	1,5% (1)	6% (4)	11,9% (8
2009	-	-	-	-	2,9% (2)	10% (7)	5,7% (4)	25,7% (18)	8,6% (6)	8,6% (6)	8,6% (6)	10% (7)	7,1% (5)	12,9% (9
2010	-	-	1,6% (1)	-	6,2% (4)	12,5% (8)	14,1% (9)	20,3% (13)	15,6% (10)	12,5% (8)	7,8% (5)	3,1% (2)	3,1% (2)	3,1% (2
2011	-	-	1,3% (1)	-	1,3% (1)	6,7% (5)	4% (3)	30,7% (23)	16% (12)	9,3% (7)	6,7% (5)	8% (6)	5,3% (4)	10,7% (8

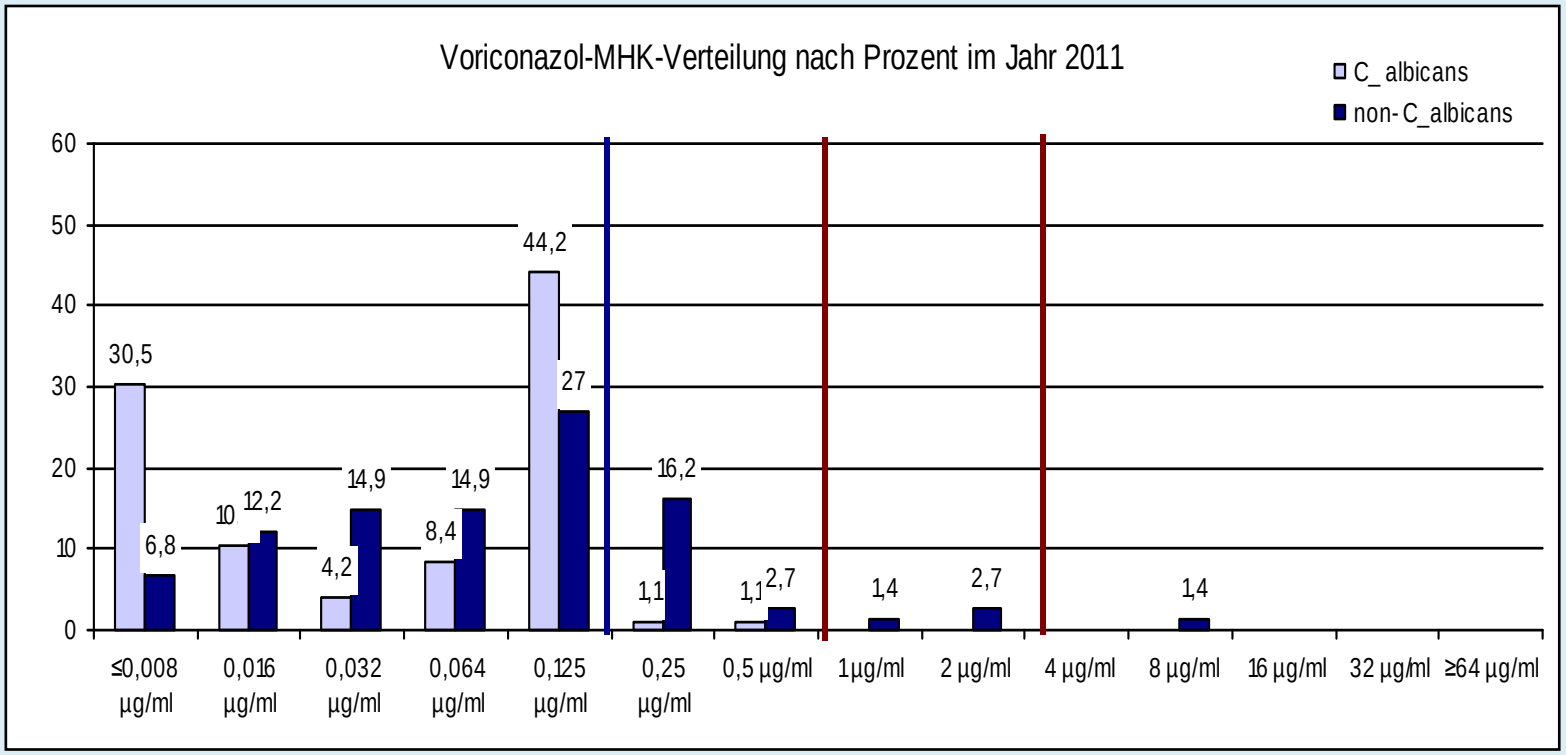
AURES 2012

Fluconazol (EUCAST)



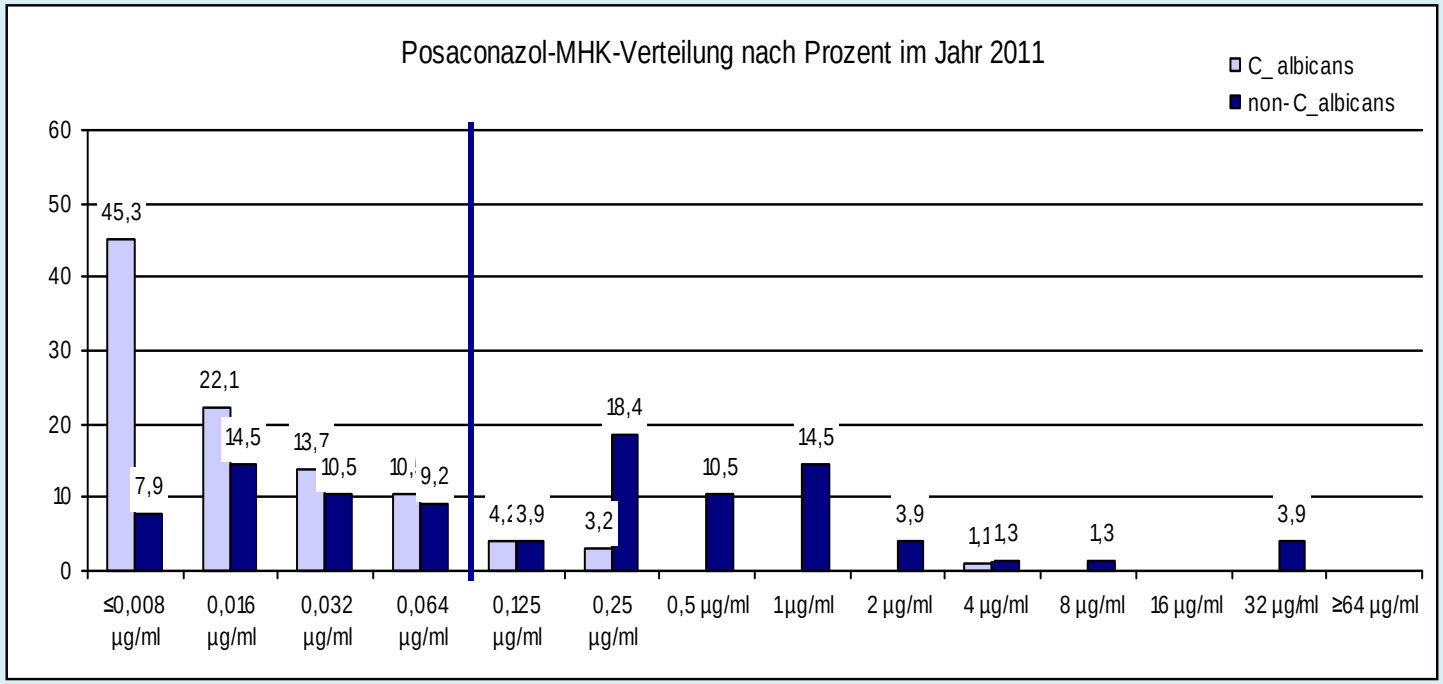
AURES 2012

Voriconazol



AURES 2012

Posaconazol



AURES 2012

Echinocandine

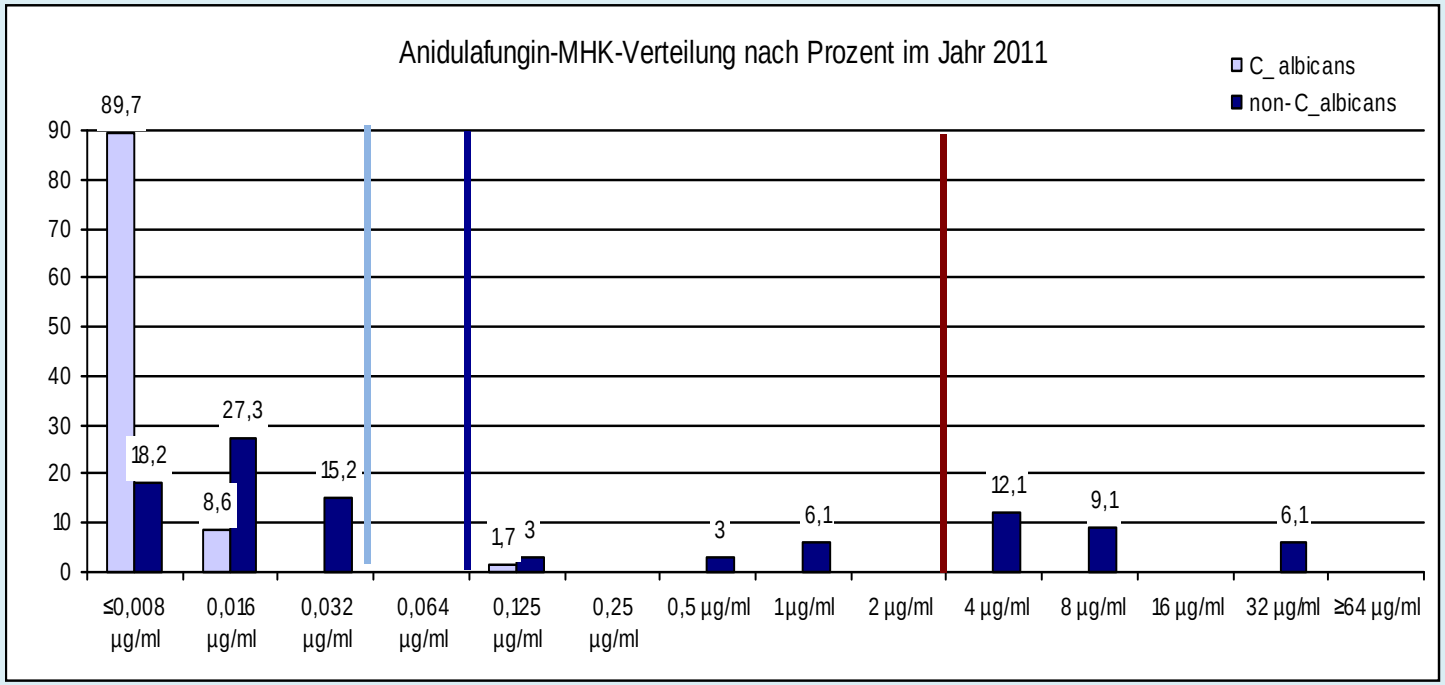
Antifungal agent	MIC breakpoint (mg/L)													
	C. albicans		*C. glabrata*		*C. krusei*		*C. parapsilosis*		*C. tropicalis*		*C. guilliermondii*		Non-species related breakpoints[1]	
	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >
Anidulafungin	0.03	0.03	0.06	0.06	0.06	0.06	0.002	4	0.06	0.06	IE[2]	IE[2]	IE	IE
Caspofungin	Note[3]	Note[3]	Note[3]	Note[3]	Note[3]	Note[3]	-	-	Note[3]	Note[3]	IE[2]	IE[2]	IE	IE

Anidulafungin:
C. parapsilosis - NEU:
Kategorie intermediär

Caspofungin – wegen zu großer Variationen zwischen den Testlabors keine BP

www.eucast.org

Anidulafungin



EUCAST:

C. albicans

C. glabrata, tropicalis, krusei

C. parapsilosis: intermediär oder resistent

AURES 2012

Micafungin – seit kurzem .....

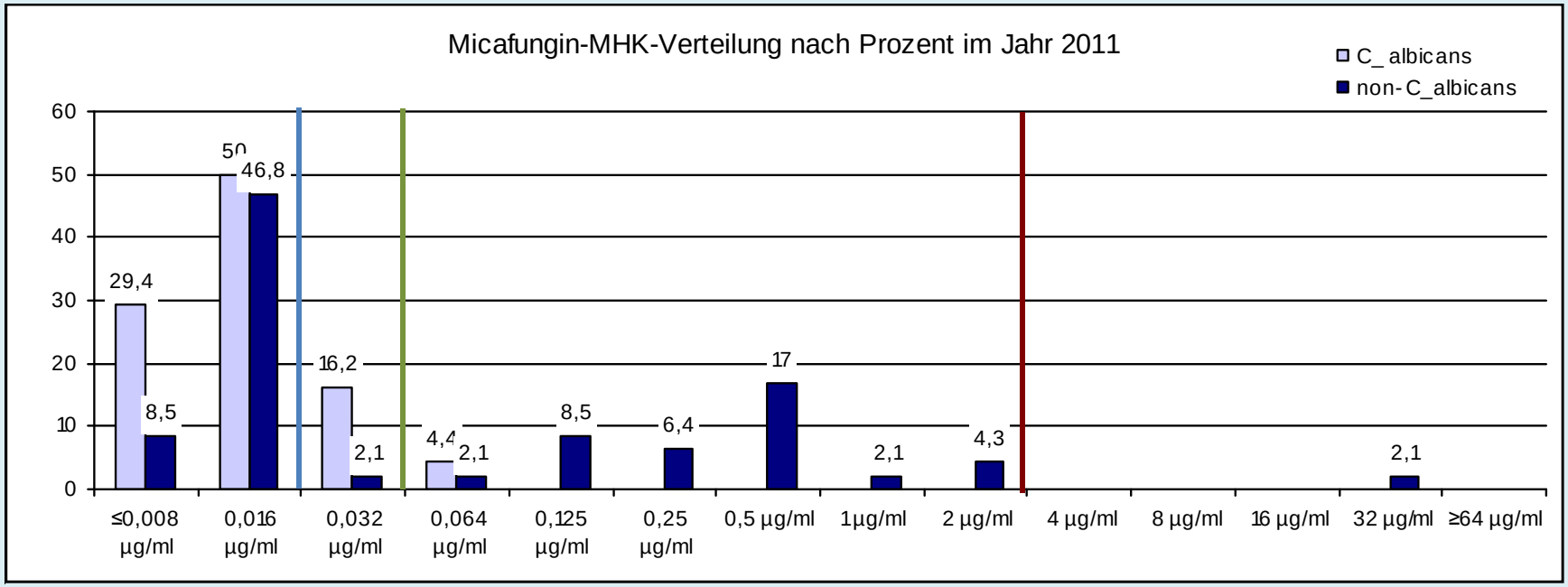
Antifungal agent	MIC breakpoint (mg/L)													
	C. albicans		*C. glabrata*		*C. krusei*		*C. parapsilosis*		*C. tropicalis*		*C. guilliermondii*		Non-species related breakpoints[1]	
	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >
Micafungin	0.016	0.016	0.03	0.03	IE[4]	IE[4]	0.002	2	IE[4]	IE[4]	IE[4]	IE[4]	IE	IE

C. tropicalis: MHK 1-2 x höher als bei *C. albicans* und *C. glabrata* ➔ klinisches Ansprechen bei *C. tropicalis* geringfügig geringer (nicht signifikant) – klinische Bedeutung?

C. krusei : MHK 3 x höher als bei *C. albicans* und *C. glabrata*, ähnlich bei *C. guilliermondii* ➔ keine genaue Aussage möglich

www.eucast.org

Micafungin



Neue EUCAST-Breakpoints seit 02/2013:

C. albicans: S ≤ 0,016 R > 0,016

C. glabrata: S ≤ 0,032 R > 0,032

C. parapsilosis: S ≤ 0,002 R > 2

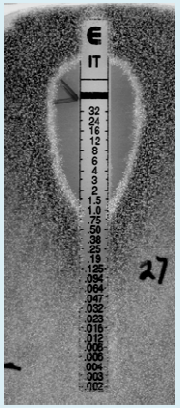
AURES 2012

Wie testen?

Methoden

- Mikrodilution
- E-Test (RPMI-Agar 1640 + 2% Glucose)
- Vitek

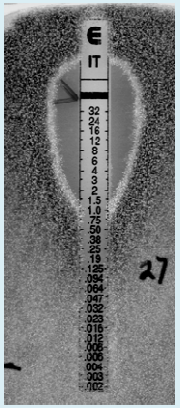
Korrelation EUCAST und kommerzielle Methoden



Antifungal agent[a]	Vitek and EUCAST
AMB	98.7
5FC	98.0
FLC	97.5
VRC	97.5
Total	97.9

Cuenca-Estrella et al. 2010. JCM 48: 1782 - 1786

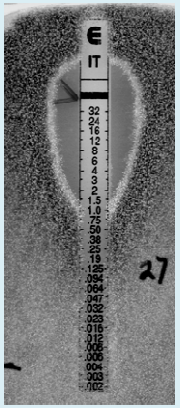
Korrelation EUCAST und kommerzielle Methoden



Antifungal agent[a]	Vitek and EUCAST	Etest and EUCAST
AMB	98.7	98.4
5FC	98.0	96.4
FLC	97.5	97.2
VRC	97.5	95.2
Total	97.9	96.8

Cuenca-Estrella et al. 2010. JCM 48: 1782 - 1786

Korrelation EUCAST und kommerzielle Methoden



Antifungal agent[a]	No. of errors or discrepancies between EUCAST and[b]:									
	Vitek					Etest				
	VME	ME	MiE	SD	NSD	VME	ME	MiE	SD	NSD
AMB				0	2				0	5
5FC				0	3				1	4
FLZ	8	0	23			7	0	24		
VOR	0	0	10			0	0	6		
Total	8	0	33	0	5	7	0	30	1	9

Cuenca-Estrella et al. 2010. JCM 48: 1782 - 1786

Vitek

- Vitek 2

AST-YS06 (412 610)		
Antifungal compound	Card conc.	MIC range reported
Amphotericin B	1, 4, 16, 32	≤0.25 - ≥16
Fluconazole	1, 4, 8, 16	≤1 - ≥64
Flucytosine	4, 8, 16, 64	≤1 - ≥64
Voriconazole	0.5, 1, 4, 8	≤0.12 - ≥8
NEW Caspofungin	1, 4, 8	≤0.25 - ≥4

Breakpoint	
EUCAST	CLSI
1	1
2	2
-	4
0.12	0.12
	0.25/0.125

- **Voriconazol: erste Konzentration = Breakpoint**
- **Kein Anidulafungin**
- **Kein Micafungin**

Astvad AAC 2012 epub

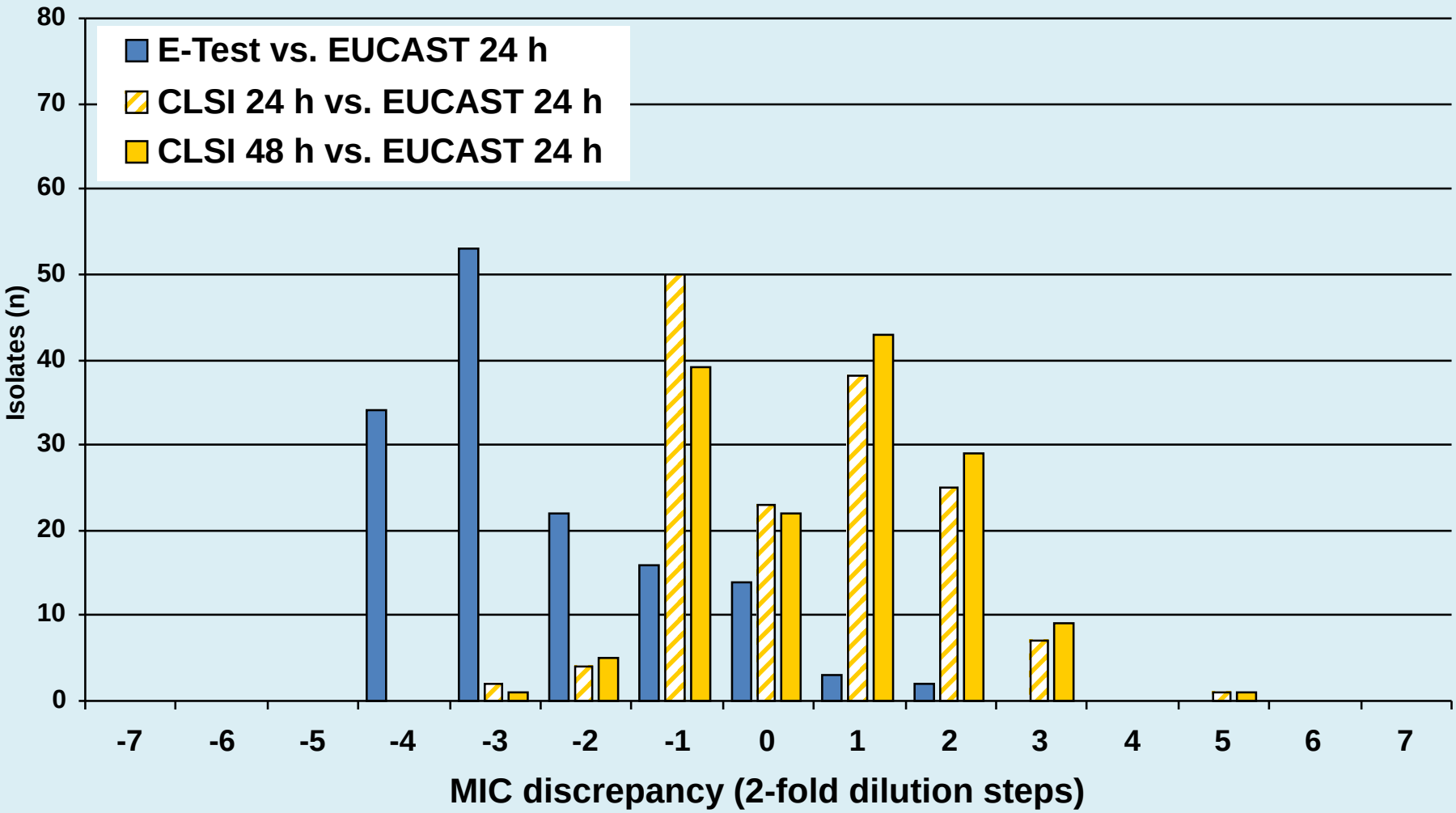
Detektion von Echinocandin-resistenten Stämmen

Method	Species	No. of isolates, total (no. *fks* mutant/no. wt)	No. of misclassified isolates/total (%)			
			CA	VME	ME	mE
Vitek 2	*C. albicans*	20 (10/10)	18/20 (90.0)	2/10 (20)	0/10	0/20
	C. glabrata[b]	20 (11/9)	19/20 (95)	1/11 (9.1)[b]	0/9	NA
	C. krusei	16 (3/13)	16/16 (100)	0/3	0/13	0/16
	C. tropicalis	21 (6/15)	18/21 (85.7)	3/6 (50)	0/15	0/21
	C. parapsilosis	19 (wt)	19/19 (100)	NA	0/19	0/19
	All (including *C. dubliniensis* [1/1])	98 (31/67)	92/98 (93.9)	6/31 (19.4)	0/67	0/78
CLSI	*C. albicans*	20 (10/10)	20/20 (100)	0/10	0/10	0/20
	C. glabrata	19 (10/9)	16/19 (84.2)	0/10	1/9 (11.1)	2/19 (10.5)
	C. krusei	16 (3/13)	12/16 (75.0)	0/3	1/13 (7.7)	3/16 (18.8)
	C. tropicalis	19 (4/15)	17/19 (89.5)	1/4 (25)	0/15	1/19 (5.3)
	C. parapsilosis	19 (wt)	17/19 (89.5)	NA	1/19 (5.3)	1/19 (5.3)
	All (including *C. dubliniensis* [1/1])	95 (28/67)	84/95 (88.4)	1/28 (3.5)	3/67 (4.5)	7/95 (7.4)
EUCAST	*C. albicans*	20 (10/10)	20/20 (100)	0/10	0/10	0/20
	C. glabrata	19 (10/9)	19/19 (100)	0/10	0/9	0/19
	C. krusei	16 (3/13)	15/16 (93.8)	1/3 (33.3)	0/13	0/16
	C. tropicalis	21 (6/15)	21/21 (100)	0/6	0/15	0/21
	C. parapsilosis[c]	19 (wt)	NA	NA	NA	NA
	All (including *C. dubliniensis* [1/1])	97 (30/67)	77/78 (98.7)	1/30 (3.3)	0/48	0/78

Astvad et al. 2013; AAC 57: 177–182

MHK-Verteilung: Anidulafungin

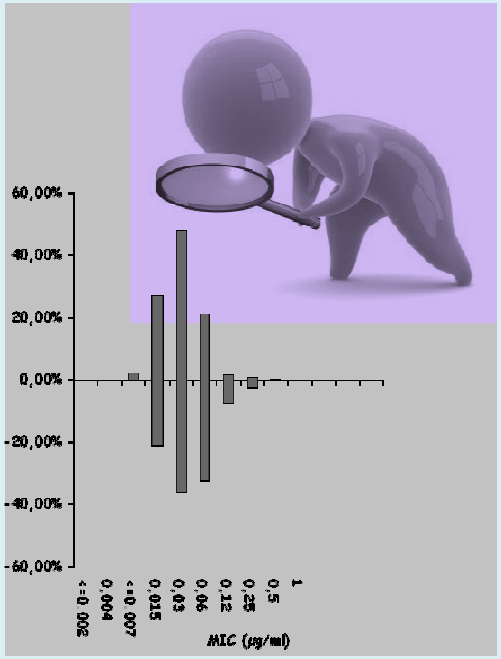
Alle *Candida* spp. (N = 150; CLSI vs. EUCAST)



B. Willinger 2012

Take home Messages für kommerzielle Tests

- Check “drug-bug combination”
- BPs sollten nur übernommen werden, wenn MHKs mit der Referenzmethode übereinstimmen
- Empfehlungen für Echinocandine
  - Anidulafungin E-Test mit EUCAST BPs
  - VITEK2 problematisch:
    - Nur Caspofungin
    - MHK-Bereich deckt nicht BP for *C. glabrata* ab (CLSI)



M. Arendrup 2012

Wann testen?

Empfehlungen zur Resistenztestung

Isoliert aus	Für Patientenmanagement	Für Epidemiologie
Blut und anderen sterilen Bereichen	Alle Isolate und insbesondere: • Stämme kultiviert unter einer bestehen antimykotischen Therapie • Klinisches Therapieversagen • Seltene und/oder neu auftretende Spezies • Spezies mit bekannter Resistenz oder geringerer Empfindlichkeit gegenüber klinisch verwendeten Antimykotika	• Alle Stämme sollten mittels einer Referenzmethode oder einer validierten, im Handel erhältlichen Methode getestet werden
Nicht-sterile Bereiche	• Bei Nichtansprechen oder Rezidiv • Surveillancekulturen von Patienten unter antimykotischer Therapie	• Epidemiologische Studien sollten in periodischen Abständen durchgeführt werden

C. Lass-Flörl 2013

Empfehlungen zur Resistenztestung

- Identifikation bis auf Speziesebene von allen Candida spp. aus sterilen Bereichen (z.B. Blut, Körperflüssigkeiten, Abszesse, Gewebe)

Pfaller et al. 2012. J Clin Microbiol 50

Intrinsische Resistenzen

Table 1 Intrinsic susceptibility pattern for selected human pathogenic *Candida* species

	Amb	Echino	Fluco	Itra	Vori	Posa
C. albicans	S	S	S	S	S	S
C. tropicalis	S	S	S	S	S	S
C. glabrata	S	S	I-R	I-R	I-R	I-R
C. krusei	S	S	R	I-R	S-I-R	S-I-R
C. guillermondii	S	I	I-R	I-R	S-I-R	S-I-R
C. parapsilosis	S	I	S	S	S	S
C. lusitaniae	S-I-R	S	S	S	S	S

Amb, amphotericin; C., candida; echino, echinocandins; fluco, fluconazole; itra, itraconazole; posa, posaconazole; vori, voriconazole. S: susceptible, I: intermediate (for fluconazole, itraconazole and voriconazole this group is named susceptible dose-dependent for susceptible dose dependent, indicating that higher doses or alternative treatment is recommended), R: resistant.

Wichtig: Kenntnis der lokalen Epidemiologie für frühzeitige zielgerichtete Therapie!

Empfehlungen zur Resistenztestung

- Identifikation bis auf Speziesebene von allen Candida spp. aus sterilen Bereichen (z.B. Blut, Körperflüssigkeiten, Abszesse, Gewebe)
- Routinemäßige Testung aus sterilen Bereichen
  - zumindest von Fluconazol und Echinocandinen
  - Weiters: AmB, 5-FC, Voriconazol
- Achtung auf Kreuzresistenzen bei *C. glabrata* und Azolen
- Oberflächliche Candidose: Testung nur bei Therapieversagen

Pfaller et al. 2012. J Clin Microbiol 50

Testung bei Candida spp. mit intrinsischer oder erworbener Resistenz

- Keine Testung bei bekannter intrinsischer Resistenz
  - *C. lusitaniae* – AmB
  - *C. krusei* – Fluconazol, Flucytosin
  - *C. guilliermondii* – Echinocandine

- Testung bei resistenten Vertretern
  - *C. glabrata*: AmB, Fluconazol, Echinocandin
  - *C. krusei*, *C. guilliermondii*: AmB

Pfaller et al. 2012. J Clin Microbiol 50

Was tun, wenn keine Breakpoints vorhanden

1. MHK angeben
2. Keine Interpretation
3. Kommentar

Bitte beachten: In Fällen, wo keine Interpretation angegeben ist, existieren zur Zeit keine Breakpoints. Nach heutigem Wissensstand ist eine sichere Beurteilung des Empfindlichkeitsverhaltens nicht möglich.

EUCAST EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Resistenztestung nach EUCAST

- ID bis auf Speziesebene
- Testung nur bei sterilen Materialien
- Testung bei oberflächlicher Candidose nur bei Therapieversagen
- Bei Umstellung auf EUCAST: Check der MHK-Verteilung bei den eigenen Isolaten

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!