

EUCAST und Fosfomycin: consultation on breakpoints

Petra Apfalter

Ordensklinikum Linz Elisabethinen

analyse BioLab



- Für den individuellen Patienten

Kultur :

nachgewiesene Keime :

1. Klebsiella pneumoniae

Imipenem-EDTA Synergismus und Meropenem-DPA Synergismus nachgewiesen.

Nachweis einer Carbapenemase der Klasse Ambler B

(Metallo- β -Lactamase).

Carbapenemasebildung molekularbiologisch bestätigt (Nachweis von OXA-48 und VIM).

ESBL molekularbiologisch bestätigt (Nachweis von SHV 238S & 240K).

Antibiogramm	1
Ampicillin	-
Amoxicillin + Clavulansäure	-
Cefuroxim	-
Cefotaxim	-
Cefepim	-
Imipenem	+/- [8]
Meropenem	+/- [4]
Gentamicin	-
Amikacin	-
Ciprofloxacin	-
Tigecyclin	+/- [1,5]
Trimethoprim + Sulfonamid	-
Fosfomycin	+ [4]
Ertapenem	- [8]
Doripenem	+/- [2]

+ = sensibel, +/- = intermediär, - = resistent

[] minimale Hemmkonzentration in mg/l

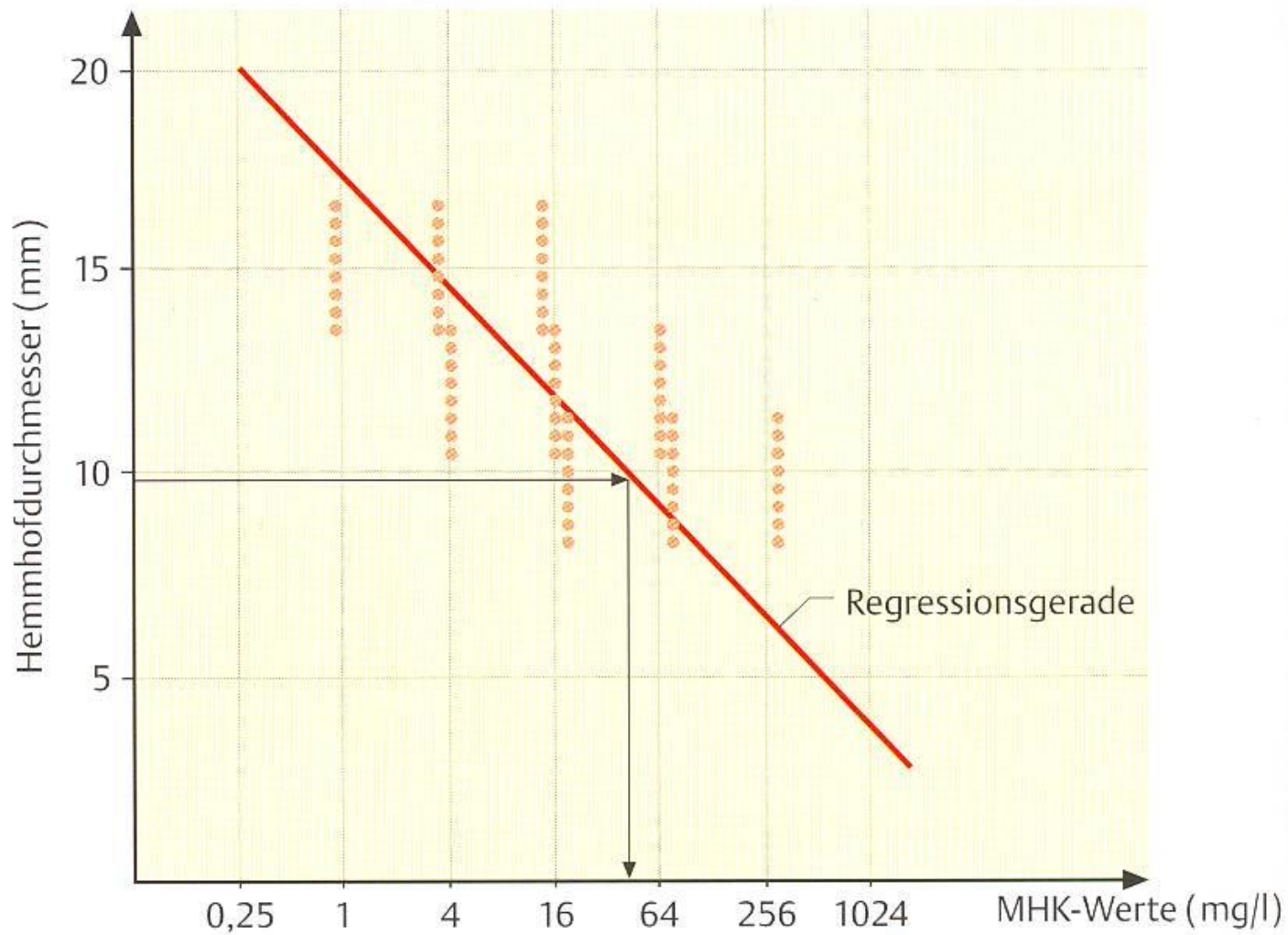


Ab welchem Ausmass von Resistenz muss mit Therapieversagen gerechnet werden?



- Definieren „Empfindlichkeit“ von Antibiotika in bezug auf Bakterien
- Je nach Methodik **mg/L**
 - Mikrodilution
 - Agardilution
 - Agardiffusion
- oder **mm Hemmhofdurchmesser**
 - Agardiffusion
- Alle Methoden brauchen „breakpoints“, um Messwerte in interpretative Kategorien einteilen zu können
 - Empfindlich
 - Empfindlich, höhere Dosis/Exposition
 - Resistent

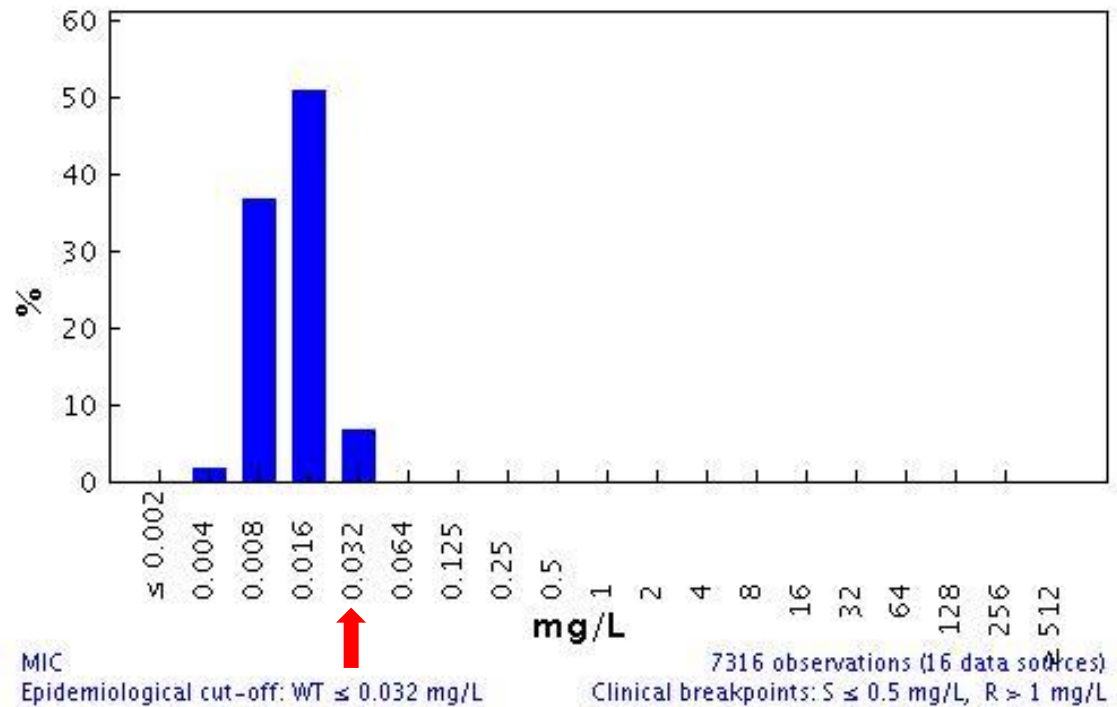
S
I
R



- Maßzahl für die Aktivität eines Antibiotikums gegen ein individuelles Bakterium
- Reproduzierbar (+/- eine 2-fach Verdünnung)
- Wert, zu dem andere Parameter wie PD des AB und klinischer outcome bei best. Dosierung/Schema verlässlich korreliert werden können

Prototyp einer Spezies OHNE erworbenen oder selektierten Resistenzmechanismus

Ciprofloxacin / Escherichia coli
Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database
EUCAST



- **Konzentrationen des AB werden in verschiedenen Kompartimenten bestimmt, kalkulierbar durch Kenntnis der pharmakodynamischen Parameter**
- **Dimension dieses Parameters in bezug auf Vorhersage einer klinischen Wirksamkeit wird bestimmt (bei einer gegebenen Dosierung, Galenik, ...)**
- **Für Berechnungen sind IMMER MHKs erforderlich**
- **mittels mathematischer & statistischer Berechnungen werden Tiermodelle auf Mensch übertragen**



- Beziehen sich auf MHKs der Erreger, die dann in 2 Gruppen geteilt werden:
 - Therapie greift
 - Therapieversager
- Optimal: große prospektive klinische Studien, die den outcome mit den MHKs der kausalen Erreger vergleichen

MHK mg/l	Therapieversager	
16	100 %	4/4
8	100 %	4/4
4	67 %	2/3
2	33 %	1/3
≤ 1	27 %	3/11

Paterson DL; doi.10.1016/j.ajic.2006.05.238

- **Mikrobiologischer = epidemiologischer cut-off**
+ **(Breakpoint)**
 - **PK/PD cut-off**
+ **(Breakpoint)**
 - **Klinischer cut-off**
(Breakpoint)
- **Breakpoint**
↓
 - **MHK (mg/L)**
 - **dazu korrelierter Hemmhofdurchmesser (mm)**

- **Oft Einschätzung durch Komitee, um zu versichern, dass**
 - Stämme, die wahrscheinlich auf Therapie ansprechen (best. Dosierungsschema, best. Indikation) als „empfindlich“ klassifiziert werden
 - Stämme, die wahrscheinlich NICHT auf Therapie ansprechen (best. Dosierungsschema, best. Indikation) als „resistent“ klassifiziert werden

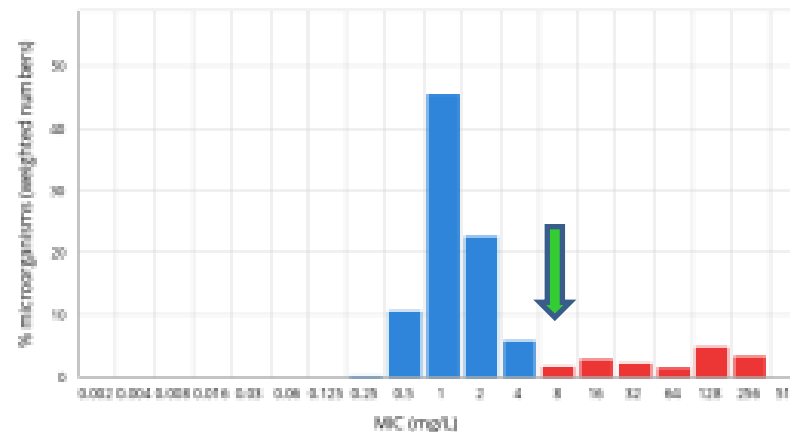
- **Organisches Phosphonat**
- **Rasch bakterizid**
- **Breites Spektrum**
 - Vor allem E. coli, andere Enterobacterales weniger
 - „some“ activity gegen S. aureus inkl. MRSA
 - Weniger gegen Pseudomonas und Enterokokken
- **Inhibiert die Zellwandsynthese durch irreversible Inhibierung der Enol-Pyruvyl Transferase: diese katalysiert den ersten Schritt in der Biosynthese von Peptidoglycan**
- **3 Arten der Resistenz**
 - Intrinsisches bakt. Enzyme **Fos** inaktiviert Fosfomycin
 - Intrinsische Veränderung des bakt. Enzym **MurA**, Fosfo kann nicht andocken
 - Erworben: **Fosfo Transporter** wird genetisch verändert exprimiert sodass Fosfo nicht aufgenommen werden kann

- i.v.
- systemische Infektionen mit *E. coli* und *S. aureus*
- Fosfomycin wurde fast immer mit β -Lactamen oder Aminoglykosiden kombiniert gegen CPE und andere MDRs eingesetzt
- Tagesdosis jedenfalls 16g

	Current MIC Breakpoint (mg/L)			Proposed MIC Breakpoint (mg/L)	
<i>Enterobacterales</i>	32	32	<i>E. coli</i>	8	8
			<i>K. pneumoniae</i>	Note ¹	Note ¹
			Enterobacterales other than <i>E. coli</i> and <i>K. pneumoniae</i>	IE ²	IE
			<i>Enterococcus</i>	-	-
			<i>P. aeruginosa</i>	-	-
			<i>A. baumannii</i>	-	-
<i>S. aureus</i>	32	32	<i>S. aureus</i>	(32)	(32)

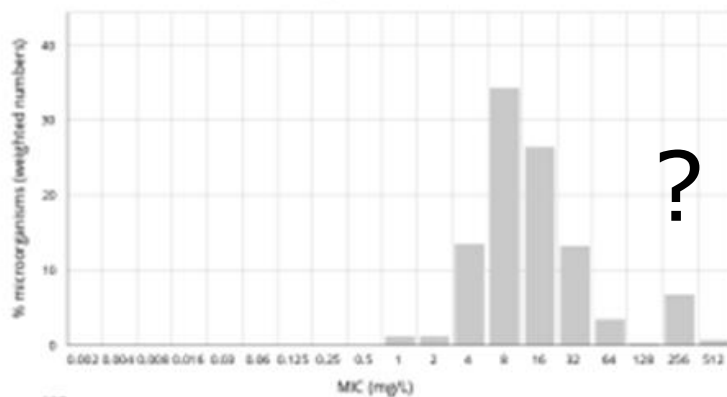
- 1
 - Für *K. pneumoniae* gibt es klinische Erfahrung in der Kombinationstherapie und limitierten Gebrauch bei Pyelonephritis als Monotherapie, ABER ungenügend Daten um einen ECOFF zu setzen
- 2
 - Für die anderen *Enterobacterales* gibt es weder klinische Daten noch genügend MHK Daten um einen klinischen BP zu setzen
- ()
 - weist darauf hin, dass Fosfo i.v. mit einer anderen aktiven Substanz kombiniert werden soll. Der Wert in Klammer kann verwendet werden um den Wildtyp von eine Isolat mit erworbener Resistenz zu unterscheiden.

Fosfomycin / **Escherichia coli**
 International MIC distribution - Reference database 2022-04-14
Based on aggregated distributions where each distribution has equal weight *
MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



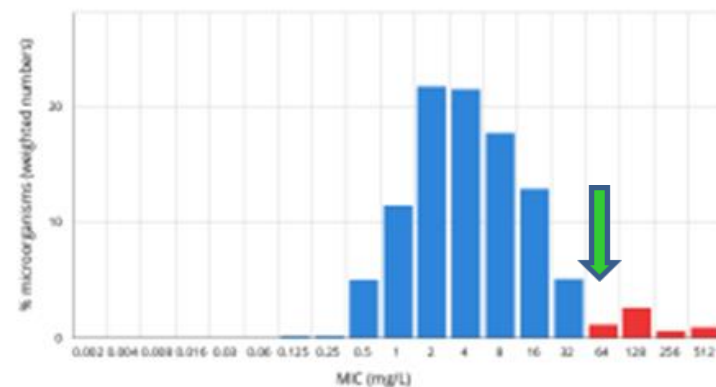
MIC: Epidemiological cut-off (ECOFF): 4 mg/L
 Wildtype (WT) organisms: < 4 mg/L
 Confidence Interval: 1187 observations (8 data sources)
* Individual distributions were converted to percentages of their individual total and then aggregated

Fosfomycin / **Klebsiella pneumoniae**
 International MIC distribution - Reference database 2022-04-14
Based on aggregated distributions where each distribution has equal weight *
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): -
 Wildtype (WT) organisms: -
 Confidence Interval: 267 observations (2 data sources)
* Individual distributions were converted to percentages of their individual total and then aggregated

Fosfomycin / **Staphylococcus aureus**
 International MIC distribution - Reference database 2022-04-14
Based on aggregated distributions where each distribution has equal weight *
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): 32 mg/L
 Wildtype (WT) organisms: < 32 mg/L
 Confidence Interval: 2213 observations (8 data sources)
* Individual distributions were converted to percentages of their individual total and then aggregated

www.

- Vor der Harmonisierung gab es nur von CA-SFM und DIN BP
- Sehr heterogene pharmakokinetische Daten
- Nur 4 Quellen zur Pharmakodynamik

- **Klinische Daten**
 - In Kombinationstherapie (!) cure rates 80-85%
 - ZEUS Studie: 6g Fosfo alle 8h vs Pip/Taz 4,5g alle 8h
kompl. HWI inkl. Pyelonephritis by MDRGN
cure rate Fosfo: 90,8% vs. Pip/Taz 91,6%
Erregerspektrum! V.a. *E. coli*

- Weitere klinische daten im Detail im rational document gelistet



8. Clinical breakpoints	
PK/PD breakpoints	A PK/PD breakpoint of 8 mg/l was determined for <i>Enterobacterales</i> based on 1-log kill in neutropenic thigh infection models and 32 mg/l for <i>Staphylococcus aureus</i> based on 1-log kill in vitro PK-PD models for fosfomycin 4g q6h.
Species-related breakpoints	Breakpoints were based on pharmacokinetic data, microbiological data, and clinical experience with patients with severe infections treated with combination therapy. S ≤ 8 mg/L / R > 8 mg/L for <i>Escherichia coli</i> S ≤ (32) mg/L / R > (32) mg/L for <i>Staphylococcus aureus</i>
Species without breakpoints	<i>Pseudomonas</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp. <i>Neisseria</i> spp. and anaerobes were considered poor targets for systemic fosfomycin therapy and for that reason did not receive breakpoints. For other <i>Enterobacterales</i> (except <i>E. coli</i>), <i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> and <i>Moraxella catarrhalis</i> , there was insufficient evidence to set breakpoints. Although the outcomes for <i>K. pneumoniae</i> in the ZEUS trial were favourable, the numbers were comparatively low and there was no correlation between outcomes and MICs.
Clinical qualifications	For severe infections fosfomycin is always used in combination, most often with a beta-lactam, aminoglycoside, fluoroquinolone, or glycopeptide. Increased efficacy of fosfomycin was observed for complicated urinary tract infections including acute pyelonephritis
Dosage	Breakpoints apply to a dosage regimen of 4 g x 4. Other regimens delivering a total daily dosage of at least 16 g may also be used



- **Acinetobacter**
- **Stenotrophomonas**
- **Burkholderia**
- **S. saprophyticus**
- **S. capitis**
- **Corynbakterien**

Österreichisches Referenzzentrum für AMR

www.referenzzentrum.at
office@referenzzentrum.at

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

 **ESCMID**
COLLABORATIVE CENTRE

