



KUIDAS INTERPRETEERIDA PÄRMSEENTE MIK-VÄÄRTUSI NENDEL JUHTUDEL KUI EUCAST STANDARDIS KLIINILINE BP PUUDUB?

Helle Järv

SYNLAB Eesti

Häda mõistuse pärast

- EUCAST standard esitab praegu kliinilise BP kuuele *Candida* liigile
+ *Cryptococcus neoformans*
- Millised on soovitusel ülejäänud *Candida* liikide korral MK interpretatsiooniks?
- Oleme praktikud - kuulame teisi praktikuid
- *Review*
A Pragmatic Approach to Susceptibility Classification of Yeasts
without EUCAST Clinical Breakpoints
Karen Marie Thyssen Astvad 1 , Sevtap Arikan-Akdagli 2,† and Maiken Cavling Arendrup 1,3,4,*,†



Journal of
Fungi

Received: 10 December 2021

Accepted: 15 January 2022

Published: 30 January 2022

Seente nimed muutuvad kogu aeg - mida see praktikas tähendab?

- „*One fungus, one name*“ – kontseptsioon ei muuda seene olemust s.t. tegeleme sünonüümikaga ja vajadusel esitame selle ka kliinistile (kahtlemata tekitab probleeme andmete kogumisel ajas)
- DNA järjestustel ja pinnavalkude spektritel baseeruv seente identifitseerimine toob välja seni „nähtamatud“ sõsarliigid, mille ravim tundlikkus ongi erinev
N: *Candida parapsilosis*, *Candida metapsilosis*, *Candida orthopsilosis*
N: *Cryptococcus neoformans* ja *C. gattii*

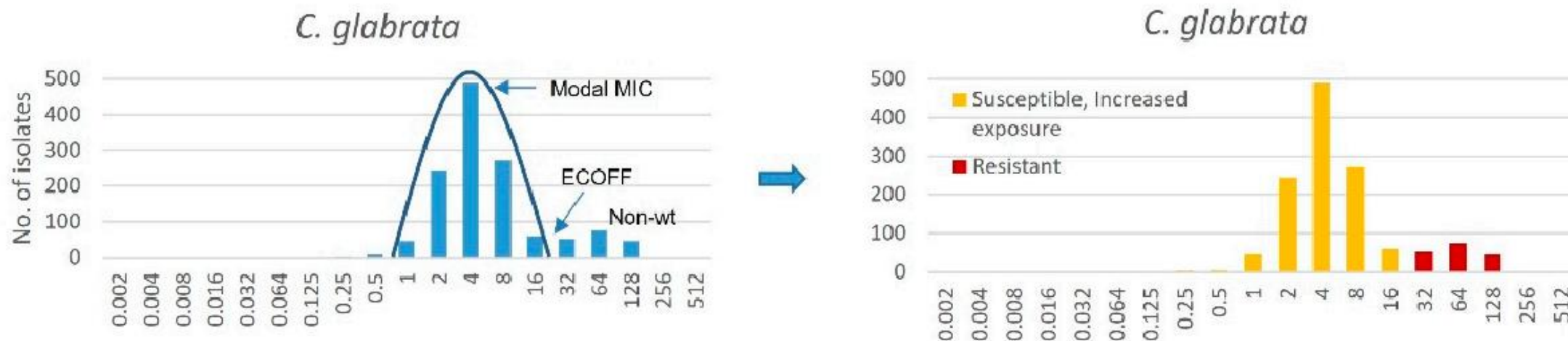
EUCAST ja CLSI käivad muutustega kaasas „jõudumööda“

- Andmete kogumine nõuab aega – isegi kui me juba teame ja määrame uusi liike, võtab ikkagi teatud aja kui koguneb usaldatavaid andmeid usaldusväärses hulgas (liigi määramine + ravimtundlikkuse andmed)

Kliinilise BP saab seada kui on olemas info MIK väärtuste jaotuse kohta (on kirjeldatud „wild-type“), info võimalike mutatsioonide kohta ja nende geneetilistest mehhanismidest, ravimi farmakokineetika (PK-PD väärtuste info) ja kriitiline hulk kliinilisi andmeid (loomkatsed ja/või kliiniline „outcome“)

Kui seda infot pole veel kogunenud, siis BP puudub

Pärmiliikide „wild-type“ ja „non-wild type“ populatsioonid on MIK väärtustelt väga erinevad ECOFF väärtuse kasutamine



Ei tohi unustada, et **ECOFF** väärtus iseenesest ei määratle tüve omadusi tundlik-resistentne skaalal, kuid hästi kirjeldatud „wild-type“, ütleb seda, et kõik, mis jääb väljapoole normaaljaotust, omab tõenäoliselt mingit (võib-olla veel mitte kirjeldatud) resistentsusmehhanismi ja ravivastus ei pruugi olla sarnane „wild-type“ tüvele

EUCAST ECOFF väärtusi on rohkem kui BP – kasutame vajadusel MIK interpreteerimisel

Table 2. Overview of the species and compounds for which EUCAST ECOFFs or tentative ECOFFs (tECOFFs indicated in brackets) have been established for yeast species [1]. A dash denotes that an ECOFF has not been established for that particular organism and drug.

Species	MIC mg/L									
	AMB	CAS ¹	MFG	AFG	FLC	VRC	ITC	POS	ISA	5FC
<i>C. albicans</i>	1	-	0.016	0.03	0.5	0.03	0.06	0.06	-	-
<i>C. dubliniensis</i>	0.25	-	-	-	[0.5]	0.03	0.06	0.06	-	-
<i>C. glabrata</i>	1	-	0.03	0.06	16	1	2	1	-	-
<i>C. guilliermondii</i>	[0.5]	-	-	-	[16]	-	2	0.25	-	-
<i>C. kefyr</i>	[1]	-	-	-	[1]	-	-	-	-	-
<i>C. krusei</i>	1	-	0.25	0.06	128	1	1	0.5	-	-
<i>C. lusitaniae</i>	[0.5]	-	-	-	-	-	0.125	-	-	-
<i>C. parapsilosis</i>	1	-	2	4	2	0.06	0.125	0.06	-	-
<i>C. tropicalis</i>	1	-	0.06	0.06	1	0.125	0.125	0.06	-	-
<i>Cryptococcus neoformans</i>	[1]	-	-	-	-	0.5	-	0.5	-	-
<i>Cryptococcus gattii</i>	[0.5]	-	-	-	-	-	-	1	-	-
<i>S. cerevisiae</i>	[0.5]	-	-	-	-	-	-	-	-	-

¹ EUCAST does not currently recommend susceptibility testing of caspofungin because of significant inter-laboratory variation in MIC ranges. AMB: Amphotericin B, CAS: Caspofungin, MFG: Micafungin, AFG: Anidulafungin, FLC: Fluconazole, VRC: Voriconazole, ITC: Itraconazole, POS: Posaconazole, ISA: Isavuconazole, 5FC: Flucytosine.

Veel eeldusi, et EUCAST AFST pakutud info ja muu kättesaadav info oleks õigesti kasutatud

- Pärmiliik peab olema korrektselt määratud – vajadusel kasutada teist meetodit või andmebaasi (küsi abi partnerlaboritest)
- Võrdle oma probleemse pärmseene MIK väärtusi olemasoleva MIK väärtuste andmebaasiga
- Artiklis on esitatud Taani tüvede andmetele tuginedes infektsioonide põhjustajatena haruldasemate pärmiliikide metsikut tüüpi populatsiooni („wild-type“) MIK väärtuste ülemine piir (4000 tüve MIK andmed)

Tabel 3. Taani andmetel põhinevad pragmaatilised BP – eeldatavalt tundlikud e metsikut tüüpi tüved ning MIK väärtused erinevate pärm-ravim kombinatsioonide korral

Table 3. Overview of pragmatic BPs for the rare yeast species. The colour denotes the intrinsic relative susceptibility (S (green)/I (orange)/R (red)/Unknown (grey)) of wild-type isolates (isolates with modal MICs (mg/L) in the indicated range). Isolates with MICs above the indicated species-specific values (and thus non-wild-type) should be regarded resistant.

Recommendation Regarding Treatment	Amphotericin B	Anidulafungin	Fluconazole	Voriconazole
Treat if wild-type	Confirmed MIC ≤ 1 : <i>Candida</i> species Rare yeasts (except those below)	Confirmed MIC ≤ 0.06 : →regard susceptible <i>C. dubliniensis</i> <i>C. inconspicua</i> <i>C. nivariensis</i> <i>C. norvegensis</i> <i>C. pelliculosa</i> <i>C. utilis</i> <i>L. elongisporus</i> <i>P. kluyveri</i> Repeat MIC ≤ 0.125 mg/L →regard susceptible (consider FKS sequencing if MIC > 0.06 mg/L) <i>C. intermedia</i> <i>C. lusitaniae</i> <i>C. palmioleophila</i> <i>C. kefyri</i>	Confirmed MIC ≤ 2 : →regard susceptible <i>C. intermedia</i> <i>C. kefyri</i> [1] <i>C. lusitaniae</i> <i>C. metapsilosis</i> <i>C. orthopsilosis</i> <i>C. utilis</i> <i>L. elongisporus</i>	Confirmed MIC ≤ 0.03 : →regard susceptible <i>C. intermedia</i> <i>C. kefyri</i> <i>C. lusitaniae</i> <i>C. metapsilosis</i> <i>C. orthopsilosis</i> <i>L. elongisporus</i>

Taani andmetel põhinevad pragmaatilised BP – eeldatavalt doosist sõltuvalt tundlikud tüved ning MIK väärtused erinevate pärm-ravim kombinatsioonide korral

Recommendation Regarding Treatment	Amphotericin B	Anidulafungin	Fluconazole	Voriconazole
Consider use if wild-type and: Not severe/ Elevated dose/ Oral consolidation/ No better options		<u>Confirmed MIC 0.125–0.5:</u> →consider use in some situations (for ex. less severe infections, when no better option is available) <i>C. lipolytica</i> <i>C. magnoliae</i> <i>C. metapsilosis</i> <i>C. orthopsilosis</i> <i>C. pararugosa</i> <i>S. cerevisiae</i> <i>A. adeninivorans</i>	<u>Confirmed MIC 2–16:</u> →consider use in some situations (increased dosage and less severe infections) <i>C. fermentati</i> <i>C. nivariensis</i> <i>C. pararugosa</i> <i>C. pelliculosa</i> <i>C. guilliermondii</i> [16] <i>C. bovina</i> <i>T. dermatis</i> (1st line Alt) <i>Cr. Neoformans</i> (2nd line) <i>S. cerevisiae</i> <i>T. asahii</i> (1st line Alt)	<u>Confirmed MIC 0.06–0.125:</u> →consider use in some situations (TDM confirmed sufficient exposure, less severe infections or when no better option is available) <i>C. fermentati</i> <i>C. guilliermondii</i> <i>C. lipolytica</i> <i>C. nivariensis</i> <i>C. palmioleophila</i> <i>C. pelliculosa</i> <i>C. utilis</i> <i>S. cerevisiae</i> <i>Cr. neoformans</i> [0.5] <i>T. dermatis</i> (1st line)

Taani andmetel põhinevad pragmaatilised BP – eeldatavalt resistentsed tüved ning MIK väärtused erinevate pärm-ravim kombinatsioonide korral

Recommendation Regarding Treatment	Amphotericin B	Anidulafungin	Fluconazole	Voriconazole
				<i>C. glabrata</i> (1st MIC)
Consider alternative therapy	<u>Confirmed MIC >1:</u> Any isolate →regard resistant <i>C. lusitaniae</i> [0.5] <i>Trichosporon</i> spp. (2nd line) <i>C. lusitaniae</i> [0.5] <i>Trichosporon</i> spp. (2nd line)	<u>Repeat MIC 0.5–1</u> No evidence that allows recommendation <i>C. fermentati</i> <i>C. guilliermondii</i> <u>Repeat MIC ≥ 1:</u> →regard resistant <i>Cryptococcus</i> <i>Trichosporon</i> , <i>Magnusiomyces</i> , <i>Geotrichum</i> and <i>Rhodotorula</i> (Against due to intrinsic resistance)	<u>Confirmed MIC > 16</u> →regard resistant <i>C. inconspicua</i> <i>C. lipolytica</i> <i>C. magnoliae</i> <i>C. norvegensis</i> <i>C. palmioleophila</i> <i>P. kluyveri</i> <i>G. candidum</i> <i>R. mucilaginosa</i> <i>M. capitatus</i> <i>M. clavatus</i> <i>A. adeninivorans</i>	<u>Confirmed MIC 0.25–1:</u> No evidence that allows recommendations <i>C. inconspicua</i> <i>C. norvegensis</i> <i>P. kluyveri</i> <i>M. capitatus</i> (1st line Alt) <i>G. candidum</i> (1st line Alt) <u>Confirmed MIC testing ≥ 2</u> →Regard as resistant <i>A. adeninivorans</i> <i>R. mucilaginosa</i> (Against)

EUCAST BP rakendamise eeldus on, et kasutatav kommertsiaalne meetod on valideeritud – meie laboris genereeritud MIK on referentsmeetodiga kooskõlas

Various commercial methods of MIC determination exist, including agar-based MIC gradient strip tests such as the E-test (bioMérieux), automated systems like VITEK 2 (bioMérieux), colorimetric microbroth panels such as Sensititre Yeast One (SYO, Thermo Fisher Scientific), and Micronaut-AM microbroth panels (Merlin–Bruker). MICs determined by these methods may or may not be identical to those generated by reference methods, which should be taken into account before applying breakpoints validated against the reference method [68]. Irrespective of the method used, laboratories should perform an in-house validation of the commercial method and confirm that the commercial method MICs compare to the MICs of the reference method from which the breakpoints are to be adopted. Below we propose a two-step approach for this purpose if EUCAST breakpoints

**Millal saame kasutada kogu EUCAST AFST poolt pakutavat infot?
Siis kui pärmide ravimtundlikkuse määramise meetod on valideeritud.
Kuidas peaks oma kommertsiaalsed meetodid valideerima?**

(a) First, test the EUCAST QC strains, 10 times each, and check if the most common MIC (the mode) is on the target and the MICs are within the range (<https://www.eucast.org/astoffungi/qcafsttables/>). Random variation is permissible (maximum is one MIC

(b) Second, if the QC strains results agree with the EUCAST QC target and ranges, perform a small study with 10 clinical isolates of the following four common *Candida* species (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, and *C. krusei*), which will cover different MICs across echinocandins and azoles. It should be confirmed that the mode of each distribution is within ± 1 dilution of the mode for each of the drug–bug combinations if compared with the current EUCAST rationale documents (https://www.eucast.org/astoffungi/rationale_documents_for_antifungals/). If they are, EUCAST ECOFFs, breakpoints, and the proposed pragmatic BPs in this review can be adopted. If not, the commercial method in use does not

Tänan tähelepanu eest!

