

Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen (CRG)

Datum: December 2022

Categorie: EUCAST waarschuwing eind 2019 (nog steeds geldig december 2022)

Onderwerp: gradiënttest penicilline en *Streptococcus pneumoniae*

Probleem

De beschikbare gradiënt-testen van BioMérieux (Etest™) en Liofilchem (MTS™) onderschatten systematisch de benzylpenicilline MIC-waarden in *S. pneumoniae*.

Achtergrond

In onderstaande figuren zijn de resultaten van de Etest en MTS uitgezet tegen broth microdilution (BMD).

Dit is vooral in het gebied dichtbij het R-breekpunt nadelig. Het is van belang dat laboratoria zich dit realiseren en de EUCAST adviseert MIC-waarden van 0.5- 2 mg/L te controleren met broth microdilution (BMD). Wanneer de oxacilline screening positief is, en er een meningitis behandeling gewenst is, wordt sowieso een bepaling middels BMD geadviseerd.

Streptococcus pneumoniae

Expert Rules and Intrinsic Resistance Tables

An MIC breakpoint of $S \leq 0.001$ mg/L is an arbitrary, "off scale" breakpoint (corrected mechanisms to the agent) as "Susceptible, increased exposure" (I). For these c

MIC determination (broth microdilution according to ISO standard 20776-1)
Medium: Mueller-Hinton broth + 5% lysed horse blood and 20 mg/L β -NAD (MH-F br
Inoculum: 5×10^5 CFU/mL
Incubation: Sealed panels, air, $35 \pm 1^\circ\text{C}$, 18 ± 2 h
Reading: Unless otherwise stated, read MICs at the lowest concentration of the agent inhibits visible growth. See "EUCAST Reading Guide for broth microdilution" for furth
Quality control: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. For agents not covered t EUCAST QC Tables.

Penicillins ¹	MIC breakpoints (mg/L)		
	S \leq	R >	ATU
Benzylpenicillin (indications other than meningitis) ²	0.06	2	
Benzylpenicillin (meningitis)	0.06	0.06	

Oxacilline screening:

**Oxacillin 1 μg zone diameter <20 mm
(or benzylpenicillin MIC >0.06 mg/L)**

Mechanism: beta-lactam resistance detected

Report: resistant (R) to benzylpenicillin (meningitis) and phenoxymethylpenicillin (all indications).

For benzylpenicillin (indications other than meningitis), perform and interpret MIC according to breakpoints.

For other beta-lactam agents, see below.

De standaard dosering voor pneumonie met penicilline is 4dd 1 milj EH. Bij hogere MICs is er een aantal 'increased dosing schema's' (zie onder). Juist in dit gedeelte bevindt zich het gebied waar een structurele onderschatting is van de gemeten waarden met gradiënt-testen.

Pneumonia caused by *S. pneumoniae*: breakpoints are related to dosage:

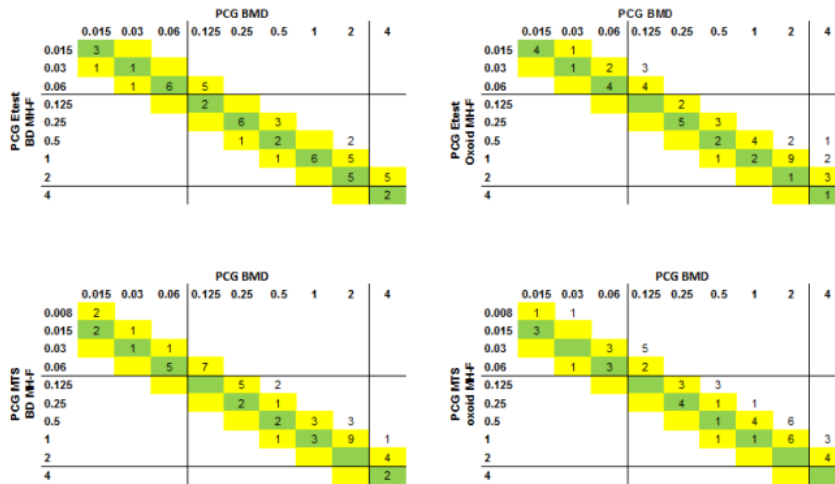
For a dose of 1.2 g (2 MU) x 4 iv, isolates with MIC ≤ 0.5 mg/L are susceptible.

For a dose of 2.4 (4 MU) g x 4 iv or 1.2 g (2 MU) x 6 iv, isolates with MIC ≤ 1 mg/L are susceptible.

For a dose of 2.4 g (4 MU) x 6 iv, isolates with MIC ≤ 2 mg/L are susceptible.

Gegevens uit de EUCAST waarschuwing:

**Correlation of PCG MICs for gradient tests vs. BMD
EDL study**



Etest: BioMérieux en MTS: Liofilchem

**PCG MICs for gradient tests vs. BMD MICs
EDL study**

Etest, BBL MH-F

>2 dilutions lower	0
2 dilutions lower	2
1 dilution lower	18
Identical	33
1 dilution higher	4
2 dilutions higher	0
>2 dilutions higher	0

Etest, Oxoid MH-F

>2 dilutions lower	1
2 dilutions lower	7
1 dilution lower	28
Identical	20
1 dilution higher	1
2 dilutions higher	
>2 dilutions higher	

MTS, BBL MH-F

>2 dilutions lower	
2 dilutions lower	6
1 dilution lower	33
Identical	17
1 dilution higher	1
2 dilutions higher	
>2 dilutions higher	

MTS, Oxoid MH-F

>2 dilutions lower	
2 dilutions lower	19
1 dilution lower	24
Identical	12
1 dilution higher	2
2 dilutions higher	
>2 dilutions higher	

Commentaar CRG:

Het MIC gedeelte van 0.5-2 mg/L waarbij structurele onderschatting van de gradiënt-testen is gedetecteerd is boven het meningitis-breekpunt.

Wanneer men een meetresultaat tussen de 0.5-2 mg/L heeft wordt geadviseerd om een broth microdilution uit te voeren. De CRG heeft in het land rondgebeld en geen Nederlands laboratorium gevonden dat dit kan uitvoeren. Indien er een Nederlands laboratorium is dat broth microdilution uitvoert voor benzylpenicilline hoort de CRG dit graag.

Bij ernstige infectie en een met een gradiënt-test gemeten MIC tussen 0.5 en 2 mg/L dient rekening gehouden te worden met deze structurele onderschatting van de MIC en dient een switch naar een ander antibioticum overwogen te worden.

Via EUCAST is een panel aan te schaffen van 10 *S.pneumoniae* stammen met MIC referentiewaarden, met verschillende resistentiepatronen voor beta-lactams:
https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/strains_with_defined_susceptibility/spneumoniae

Bron: EUCAST website, official warning 21 november 2021; nog geldig november 2022.