

## Stellungnahme des Nationalen Referenzzentrums für Invasive Pilzinfektionen zu den EUCAST Breakpoints für Echinocandine

In den „EUCAST Antifungal Agents Breakpoint tables for interpretation of MICs“ (Version 7.0)<sup>1</sup> veröffentlicht die EUCAST erneut Breakpoints für die Empfindlichkeitstestung von Echinocandin-Antimykotika bei *Candida spp.*<sup>1</sup> Obwohl diese Breakpoints schon zuvor bekannt waren<sup>2</sup>, hat die neue Version zu Anfragen an das NRZMyk geführt. In einem Fall war eine Beendigung der Echinocandintherapie und eine Umstellung auf Fluconazol erfolgt, da der MHK Wert des *C. albicans* Isolates (bestimmt mit E-Test) bei 0,06 µg/ml lag.

### Das NRZMyk stellt hierzu fest:

1. Die Breakpoints der EUCAST beruhen wesentlich auf epidemiologischen cut-off Werten (ECOFFs), die in Referenzlabors mittels der EUCAST Referenzmethodik bestimmt wurden<sup>2</sup>. Zudem werden pharmakokinetische Daten und klinische Erfahrungen berücksichtigt. Eine Korrelation der MHK-Bestimmung nach dieser Methodik mit dem klinischen Therapieerfolg wurde nicht gezeigt, ein PK/PD Target auf Basis der EUCAST Daten existiert ebenfalls bislang nicht<sup>2</sup>. Zudem sind ECOFFs stark von der verwendeten Methodik abhängig und MHK-Verteilungen können in einzelnen diagnostischen Labors erheblich von den Verteilungen, die den EUCAST-Breakpoints zugrunde liegen, abweichen<sup>4</sup>. Der ECOFF Wert trennt eine natürliche, empfindliche Population (Wildtyp) von einer nicht-Wildtyp-Population. Durch die Einteilung nach ECOFFs können Verschiebungen der Empfindlichkeit innerhalb einer Population erkannt und somit Hinweise auf eine mögliche Resistenzentwicklung gewonnen werden. ECOFFs stellen jedoch keine klinischen Breakpoints dar; daher kann von diesen Grenzwerten nicht auf eine Therapiemöglichkeit geschlossen werden.

<sup>1</sup> European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MICs, version 7.0, valid from 2014-08-12. <http://www.eucast.org>

<sup>2</sup> European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Anidulafungin: Rationale for the clinical breakpoints, version 2.0, 2013. <http://www.eucast.org>

**Prof. Dr. med. Oliver Kurzai**  
Leiter

Nationales Referenzzentrum für  
Invasive Pilzinfektionen

03641 5321551 (T)

03641 5322347 (F)

oliver.kurzai@hki-jena.de

www.nrz-myk.de

Jena, den 19.09.2014

Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung  
und Infektionsbiologie e. V.  
Hans-Knöll-Institut

### Vorstand

Prof. Dr. Axel Brakhage  
Elke Jäcksch

### Kuratoriumsvorsitzender

Dr. Wolfram Eberbach

### Sitz des Vereins: Jena

Amtsgericht Jena VR 298

info@hki-jena.de

www.hki-jena.de

### Bankverbindung

Sparkasse Jena  
BLZ 830 530 30  
Konto-Nr. 671  
IBAN DE72 8305 3030 0000 0006 71  
Swift/BIC HELADEF1JEN

Commerzbank Jena  
BLZ 820 400 00  
Konto-Nr. 2 585 370  
IBAN DE98 8204 0000 0258 5370 00  
Swift/BIC COBADEFF821

USt-Id Nr. DE153925472

### Besucheradresse

Beutenbergstraße 11a  
07745 Jena

### Post- und Lieferanschrift

Adolf-Reichwein-Straße 23  
07745 Jena

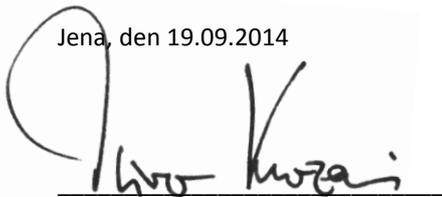


2. Das NRZMyk rät daher zur Zeit davon ab, allein aufgrund einer *in vitro* Resistenztestung gegen Echinocandine und einer Interpretation mittels EUCAST Breakpoints von einer leitliniengerechten Therapie systemischer *Candida*-Infektionen abzuweichen. Zurückhaltung bei der klinischen Interpretation empfehlen wir insbesondere für Labors, die andere Testverfahren als den EUCAST Standard verwenden oder technisch bedingt generell höhere MHK-Werte beobachten, als die den EUCAST Breakpoints zugrundeliegenden MHK-Wert Verteilungen<sup>2,4</sup>. Solche Verschiebungen der Verteilung von MHK-Werten werden regelmäßig und auch in anerkannten Referenzlabors beobachtet<sup>4</sup>. Die Anwendung der EUCAST-Grenzwerte ist jedoch nicht sinnvoll, wenn die laborinterne MHK-Verteilung von den Referenzverteilungen abweicht<sup>2,4</sup>. Eine Echinocandinresistenz ist bei den Spezies, die allgemein als empfindlich gelten<sup>3</sup>, zur Zeit sehr selten. Charakterisierte Isolate mit Mutationen im FKS1/2 Gen zeigen meist Anidulafungin MHKs von 0,125 µg/ml und höher<sup>4</sup>.

3. Aufgrund der unklaren Datenlage sollte bei *Candida spp.* Isolaten mit erhöhter MHK grundsätzlich eine genotypische Charakterisierung der zugrunde liegenden Mutationen angestrebt werden. Diese molekulare Charakterisierung wird ebenso wie eine Referenztestung gegen Anidulafungin am NRZMyk als wissenschaftliche Dienstleistung kostenfrei angeboten. Wir bitten alle Labors um die Einsendung solcher Stämme an das NRZMyk unter Nutzung des Einsendeformulars ([www.nrzmyk.de](http://www.nrzmyk.de)).

Für weitere Rückfragen steht das NRZMyk gerne zur Verfügung.

Jena, den 19.09.2014



Prof. Dr. med. Oliver Kurzai

Leiter des Nationalen Referenzzentrums für Invasive Pilzinfektionen

---

<sup>3</sup> z.B. *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*

<sup>4</sup> Arendrup et al., Antimicrob. Agents Chemother. 2010, 54:426-439.