

Pseudomonas aeruginosa, *Acinetobacter baumannii* ve *Escherichia coli* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılık Test Sonuçlarının EUCAST ve CLSI'ya Göre Yorumlanması: Hacettepe Deneyimi[§]

Salih MAÇIN*, Yakut AKYÖN YILMAZ**, Özben ÖZDEN**, Deniz GÜR**

*Şırnak Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Şırnak

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZ

Amaç: Antibiyotik duyarlılık testleri (ADT) akılcı antibiyotik kullanımını için önemli bir katkı sağlamaktadır. Bu testlerin uygulanmasında, iki standart rehber tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde son yıllara kadar CLSI Standartları kullanılmakta iken, artık EUCAST standartlarına geçiş süreci başlamıştır. Yeni standartlara geçilmesiyle birlikte, güncel epidemiyolojik verilerin eskileriyle karşılaştırılmasında hangi antibiyotiklere dikkat edilmesi gerektiği ortaya konmalıdır. Bu çalışmanın amacı, CLSI ve EUCAST rehberlerindeki sınır değeri değişikliklerinin ADT raporlarındaki etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 1 Ocak 2012 ve 31 Aralık 2013 arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda izole edilen ve ADT'leri CLSI ile yorumlanmış olan toplam 1650 izolattaki direnç oranları EUCAST standartlarına göre yeniden değerlendirilmiştir.

Bulgular: CLSI ve EUCAST standartları ile alınan sonuçlar karşılaştırıldığında direnç yüzdeleri birbirine yakın bulunmuştur. Bununla birlikte, en büyük fark *Pseudomonas aeruginosa*'da levofloksasin için %9.7 olarak saptanmıştır. Ayrıca *P. aeruginosa* için siprofloksasinde %7 fark saptanmıştır. *Acinetobacter baumannii* izolatlarında amikasinde (%2.8) ve levofloksasinde (%1.7) az oranda fark bulunmuştur. *Escherichia coli* izolatları için de siprofloksasin (%1.2), amoksisilin/klavulanat (%2.5), sefepim (%1.6) ve seftazidimde (%4.2) az oranda farklılıklar bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada, ülkemizde EUCAST standartlarına geçiş sürecinde CLSI ile yorumlanmış olan sonuçlar EUCAST rehberlerinde önerilen direnç sınır değerlerine göre yine yorumlanmış ve farklar ortaya konmuştur. EUCAST standartları uygulanırken bu farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, antibiyotikler, CLSI, *Escherichia coli*, EUCAST, *Pseudomonas aeruginosa*

ABSTRACT

Interpretation of Antibiotic Susceptibility Test Results of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Escherichia coli* Isolates According to EUCAST and CLSI: Hacettepe Experience

Objective: Antibiotic susceptibility tests (AST) provide an important contribution to the rational use of antibiotics. Two standard guidelines are commonly used for the application of test results worldwide. In our country CLSI guidelines have been used up to recent years, but currently a transition to implementation of EUCAST standards has begun. With the adoption of the new standards, the current epidemiological data should be compared with the previous data so as to reveal the antibiotics which should be paid attention. The aim of this study was to analyse the effects of changes in clinical cut-off values in CLSI and EUCAST guidelines on AST reports.

Material and Methods: A total of 1650 antimicrobial test results which were reported according to CLSI standards in Hacettepe University Clinical Microbiological Laboratory from 1 January 2012 to 31 December 2013 were included in the study.

Results: Resistance rates were found to be nearly similar according to CLSI and EUCAST standards. Highest difference was found in *Pseudomonas aeruginosa* and levofloxacin (9.7%); also there were differences in ciprofloxacin (7%) for *P. aeruginosa*. In *Acinetobacter baumannii* there were minor differences in amikacin (2.8%) and levofloxacin (1.7%). In *Escherichia coli*, ciprofloxacin (1.2%), amoxicillin-clavulanate (2.5%), cefepime (1.6%) and ceftazidime (4.2%) differed slightly in EUCAST.

Conclusion: In our country, CLSI guidelines are being replaced by EUCAST guidelines. In this study, antimicrobial susceptibility results interpreted by CLSI guidelines were reinterpreted according to EUCAST cut-off values and changes in the susceptibility categories were assessed. These differences should be taken into account when EUCAST standards are employed.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, Antibiotics, CLSI, *Escherichia coli*, EUCAST, *Pseudomonas aeruginosa*

Alındığı tarih: 03.10.2016

Kabul tarihi: 23.03.2017

Yazışma adresi: Salih Maçın, Şırnak Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Şırnak

e-posta: salihmacin@hotmail.com

[§] Bu araştırma 3. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde 2015 (18-22 Kasım 2015, Antalya) poster bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Antibiyotik duyarlılık testleri (ADT) rutinde tedaviye yol göstermesinin ve akılcı antibiyotik kullanımı için katkı sağlamasının yanında epidemiyolojik veri sağlaması açısından da büyük bir önem taşımaktadır. Bu testlerin uygulanmasında, iki standart tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde son yıllara kadar “Clinical and Laboratory Standards Institute” (CLSI) Standartları kullanılmakta iken, artık “The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST) standartlarına geçiş kararı alınmıştır. Otomatize sistemlerde sonuçlar artık EUCAST sınır değerlerine göre yorumlanmaktadır^(1,2). Bununla birlikte, bazı CLSI sınır değerlerinin EUCAST sınır değerlerinden farklı olduğu göz önüne alındığında, güncel epidemiyolojik verilerin eskileriyle karşılaştırılmasında hangi antibiyotiklerde değişiklik bekleneceği bilinmeli, antibiyotiklere direnç artışı izlenirken bu konu göz önünde tutulmalıdır. Doğru antibiyotik kullanımının direnç artışını azaltacağı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır⁽³⁾. Ülkemizin EUCAST standartlarına geçtiği bu dönemde iki rehber arasındaki direnç oranlarındaki farklılıkların belirlenmesine gereksinim vardır. Bu amaçla bu çalışmada, CLSI ile yorumlanmış olan 1650 test sonucu EUCAST sınır değerlerine göre yine yorumlanmış ve aradaki fark belirlenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tarih aralığı: Bu çalışma 1 Ocak 2012 ve 31 Aralık 2013 arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı’nda izole edilen suşları kapsamaktadır.

İzolatlar: Araştırma, *Acinetobacter baumannii* (n=620), *Escherichia coli* (n=577) ve *Pseudomonas aeruginosa* (n=453)’yü kapsayan toplam 1650 izolatta yürütülmüştür.

Bakteri tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testleri: Bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri BD Phoenix System (Beckton Dickinson, ABD) tanımlama kitleri ile yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık test sonuçları ($\mu\text{g/ml}$) EUCAST sınır değerlerine göre yine yorumlanmıştır. “Orta dirençli” izolatlar her iki değerlendirilmede de “dirençli” grubuna alınmıştır. Her üç bakteri için de çalışmaya dâhil edilen antibiyotiklerin CLSI ve EUCAST sınır değerleri tablolar hâlinde sunulmuştur (Tablo 1-3).

Tablo 1. *Acinetobacter baumannii* izolatları için CLSI ve EUCAST direnç sınır değerleri.

	CLSI		EUCAST	
	S	R	S	R
Amikasin	≤16	≥64	≤8	>16
Gentamisin	≤4	≥16	≤4	>4
Siprofloksasin	≤1	≥4	≤1	>1
Levofloksasin	≤2	≥8	≤1	>2
İmipenem	≤4	≥16	≤2	>8
Meropenem	≤4	≥16	≤2	>8
Kolistin	≤2	≥4	≤2	>2

S: Duyarlı; R: Dirençli

Tablo 2. *Pseudomonas aeruginosa* izolatları için CLSI ve EUCAST direnç sınır değerleri.

	CLSI		EUCAST	
	S	R	S	R
Amikasin	≤16	≥64	≥64	>16
Gentamisin	≤4	≥16	≥16	>4
Siprofloksasin	≤1	≥4	≥4	>1
Levofloksasin	≤2	≥8	≥8	>2
Seftazidim	≤8	≥16	≥32	>8
Sefepim	≤8	≥16	≥32	>8
İmipenem	≤2	≥4	≥8	>8
Meropenem	≤2	≥4	≥8	>8
Kolistin	≤2	≥4	≥8	>4

S: Duyarlı; R: Dirençli

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analiz ki-kare yöntemine göre yapılmıştır.

BULGULAR

Tablo 4’te izolatların ADT sonuçlarının CLSI ve EUCAST ile karşılaştırması gösterilmektedir.

Tablo 3. Escherichia coli izolatları için CLSI ve EUCAST direnç sınır değerleri.

	CLSI		EUCAST	
	S	R	S	R
Amikasin	≤16	≥64	≤8	>16
Siprofloksasin	≤1	≥4	≤0.5	>1
Sulbaktam/Ampisilin	≤8/4	≥32/16	≤8	>8
Amoksisilin/Klavulanat	≤8/4	≥32/16	≤8	>8
Seftazidim	≤4	≥16	≤1	>4
Sefepim	≤8	≥32	≤1	>4
Sefotaksim	≤1	≥4	≤1	>2
TMP/SXT	≤2/38	≥4/76	≤2	>4
İmipenem	≤1	≥4	≤2	>8
Meropenem	≤1	≥4	≤2	>8

S: Duyarlı; R: Dirençli; TMP/SXT: Trimetoprim/Sülfametoksazol

Yapılan istatistiksel analiz sonucu gruplar arasında anlamlı fark gösterilememiştir (p>0.05).

Hem CLSI hem de EUCAST standartlarında bazı antibiyotiklerde direnç oranları birebir aynı bulunmuştur. *A. baumannii* izolatlarında; gentamisin, siprofloksasin, *P. aeruginosa* izolatlarında; gentamisin, seftazidim, sefepim, meropenem; *E. coli* izolatlarında ise; sulbaktam/ampisilin, sefotaksim ve TMP/SXT antibiyotikleri birebir aynı saptanmıştır.

CLSI ve EUCAST standartları karşılaştırıldığında, EUCAST'a göre *A. baumannii* amikasin (%2.8) ve levofloksasine (%1.7) daha dirençli bulunmuştur. *A. baumannii*'de kolistin sonucunda çok az bir fark vardır; (%0.2) EUCAST'a göre daha duyarlıdır.

Tablo 4. Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli izolatlarında antibiyotik direnç oranlarının CLSI ve EUCAST standartlarına göre karşılaştırılması.^a

	<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=620)		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=453)		<i>Escherichia coli</i> (n=577)	
	CLSI n (%)	EUCAST n (%)	CLSI n (%)	EUCAST n (%)	CLSI n (%)	EUCAST n (%)
Amikasin	437 (70.5)	455 (73.3)	25 (5.5)	45 (9.9)	15 (2.6)	10 (1.7)
Gentamisin	514 (82.8)	514 (82.8)	75 (16.6)	75 (16.6)	-	-
Siprofloksasin	550 (88.7)	550 (88.7)	96 (21.3)	127 (28.3)	205 (35.6)	212 (36.8)
Levofloksasin	545 (87.9)	556 (89.6)	126 (27.8)	171 (37.7)	-	-
Sulbaktam/Ampisilin	-	-	-	-	321 (55.6)	321 (55.6)
Amoksisilin/Klavulanat	-	-	-	-	206 (35.8)	221 (38.3)
Seftazidim	-	-	120 (26.5)	120 (26.5)	121 (20.9)	97 (16.8)
Sefepim	-	-	132 (29.2)	132 (29.2)	118 (20.5)	127 (22.1)
Sefotaksim	-	-	-	-	116 (20.1)	116 (20.1)
TMP/SXT	-	-	-	-	248 (42.9)	248 (42.9)
İmipenem	533 (85.9)	535 (86.3)	143 (31.6)	137 (30.3)	0	0
Meropenem	540 (87.1)	542 (87.4)	150 (33.1)	150 (33.1)	0	0
Kolistin	16 (2.6)	15 (2.4)	4 (0.9)	3 (0.7)	-	-

^a Çalışılan tüm parametrelerde p>0.05 olarak saptanmıştır.
TMP/SXT: Trimetoprim/Sülfametoksazol

P. aeruginosa için fark; siprofloksasin (%7), levofloksasin (%9.7) ve amikasinde (%4.5) saptanmıştır. CLSI standartlarıyla karşılaştırıldığında, EUCAST'e göre daha dirençli bulunmuştur. İmipenem (%1.3) ve kolistin (%0.2) EUCAST'a göre daha duyarlı olarak bulunmuştur.

E. coli için, amikasin (%0.9) ve seftazidim (%4.2) EUCAST'a göre yorumlandığında daha duyarlı olarak bulunmuştur. Siprofloksasin (%1.2), amoksisilin/klavulanat (%2.5), sefepim (%1.6) ise EUCAST'e göre yorumlandığında daha dirençli olarak bulunmuştur. *E. coli* izolatlarında imipenem ve meropenem direncinin saptanmaması nedeniyle gruplar arasında uyum olup olmadığı anlaşılabilmiştir. Her iki standardın kabul ettiği duyarlılık sınır değerlerinin farklı olması (CLSI için ≤2 µg/ml; EUCAST için ≤1 µg/ml) nedeniyle, dirençli izolatların bulunması durumunda uyumsuzluk görülebilirdi.

CLSI standartları esas alınarak EUCAST'in seçicilik, duyarlılık, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri analiz edilmiştir. *A. baumannii*'de tüm antibiyotiklere karşı seçicilik %100 bulunurken, duyarlılık en düşük levofloksasinde saptanmıştır. EUCAST sınır değerleri *A. baumannii* için iyi uyum göstermiştir.

P. aeruginosa için seçicilik en düşük levofloksasinde (%86.4) saptanmıştır. Amikasin, gentamisin, seftazidim, siprofloksasin, meropenem, sefepim ve levofloksasin için seçicilik %100 saptanmıştır.

E. coli için, sulbaktam/ampisilin, TMP/SXT, sefuroksim ve siprofloksasinde %100 olarak bulunurken seçicilik en düşük seftazidimde (%82.6) saptanmıştır.

TARTIŞMA

Antibiyotik direncindeki artış ülkemizde giderek artan bir sorun hâline gelmiştir. Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde antimikrobiyal duyarlılık testlerinin (ADT) zamanında ve doğru yorumlanması çok önemlidir. Sınır değerlere göre duyarlı ya da dirençli olarak sınıflandırma, tedaviye yön vermesi açısından oldukça önemlidir. Antibiyotik duyarlılık testleri ülkemizde bugüne değin CLSI standartlarına göre yorumlanmakta iken, 2015 yılından itibaren EUCAST standartlarına geçiş süreci başlamıştır. Ülkemizin EUCAST standartlarına geçtiği bu dönemde iki rehber arasındaki direnç oranlarındaki farklılıkların belirlenmesine gereksinim vardır.

P. aeruginosa suşları incelendiğinde gentamisin, seftazidim, meropenem ve sefepim antibiyotikleri için her iki rehber tamamen uyumlu bulunmuştur. EUCAST rehberi CLSI rehberine göre siprofloksasin (%7), levofloksasin (%9.7) ve amikasin (%4.5) antibiyotiklerinde daha dirençli sonuçlar ortaya çıkarmıştır. İmipenem (%1.3) ve kolistin (%0.2) antibiyotikleri ise EUCAST standartlarıyla yapılan değerlendirmede CLSI rehberine göre, daha az oranda duyarlı olarak bulunmuştur. Yine de saptanan bu farklar istatistiksel olarak analiz edildiğinde anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Hombach M ve ark.⁽⁴⁾ yaptığı çalışmada, amikasin direnç oranı her iki rehberde de birebir aynı olarak bulunmuştur. EUCAST rehberi ile yapılan değerlendirmede CLSI rehbe-

rine göre sefepim, meropenem ve imipenem direnç oranlarında sırasıyla %12.2'den %19.8'e, %20.6'dan %27.7'ye, %25.5'ten %30.4'e yükselmiştir. Gentamisin, siprofloksasin ve levofloksasin direnç oranlarında ise CLSI rehberi ile yapılan değerlendirmede daha yüksek direnç oranları saptanmıştır (sırasıyla %18.6-%25.2; %15.9-%21.3; %29.7-%30.8).

Wolfensberger ve ark.⁽⁵⁾ yaptıkları çalışmada da, meropenem için EUCAST rehberi esas alındığında CLSI rehberine göre direnç oranları istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.002$). Sefepim ve tobramisin için ise her iki rehber tamamen uyumlu saptanmıştır. Her üç çalışmada da, özellikle sefepim için EUCAST rehberiyle yapılan değerlendirmelerin daha yüksek direnç oranları saptadığı görülmektedir.

A. baumannii suşları incelendiğinde, gentamisin (%82.8), siprofloksasin (%88.7) antibiyotiklerinin direnç oranları her iki rehberde tamamen uyumlu bulunmuştur. İmipenemde %0.4 meropenemde ise %0.3 olmak üzere rehberler arasında fark bulunmaktadır. Çalışmanın yapıldığı 2013 yılında, CLSI direnç sınır değerlerini her iki antibiyotik için $S\leq 4 - R\geq 16$ 'dan 2016'da $S\leq 2 - R\geq 16$ 'ya olacak şekilde revize etmiştir. EUCAST ise direnç sınır değerlerinde değişiklik yapmamıştır ($S\leq 2 - R\geq 8$). EUCAST'a göre *A. baumannii* suşları amikasine (%2.8) ve levofloksasine (%1.7) daha dirençli bulunmuştur. Kolistin (%0.2) direnç oranları ise CLSI'ya göre daha dirençli bulunmuştur. Direnç oranlarında saptanan bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Hombach ve ark.⁽⁴⁾ ise yaptıkları çalışmada, tobramisin ve gentamisin için EUCAST rehberi esas alındığında CLSI rehberine göre direnç oranları istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %15.9-%25.4, %34.9-%44.4). Siprofloksasin (%45.2), imipenem (%33.3) ve amikasin (%34.9) antibiyotiklerinin direnç oranları karşılaştırıldığında ise her iki rehber uyumlu bulunmuştur.

E. coli suşlarındaki direnç oranları incelendiğinde çalışmamızda, trimetoprim/sulfametoksazol (%43) ve sulbaktam/ampisilin (%55.6) için her iki rehber tamamen uyumlu saptanmıştır. Van der bij ve ark.⁽⁶⁾ yaptıkları çalışmada, çalışmamızla uyumlu şekilde trimetoprim/ sulfametoksazol direnç oranlarını her iki rehber için tamamen uyumlu bulmuşlardır. Bununla birlikte, amoksisilin, amoksisilin/klavulanik asit, sefuroksim ve gentamisin direnç oranlarını da uyumlu bulmuşlardır. Seftazidim direnç oranları için, çalışmalarında, EUCAST rehberi daha dirençli sonuçlar verirken (%2-3), çalışmamızda CLSI rehberi esas alındığında direnç oranı (%21-16.8) daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda, sefepim için EUCAST rehberi ile yapılan değerlendirmede, CLSI rehberine göre daha yüksek direnç oranları saptanmıştır (%22.1-20.5). CLSI 2013 yılındaki sefepim direnç sınır değerlerini $S \leq 8$ - $R \geq 32$ 'den 2016'da $S \leq 2$ - $R \geq 16$ 'ya olacak şekilde revize etmiştir. EUCAST ise direnç sınır değerlerinde değişiklik yapmamıştır ($S \leq 2$ - $R \geq 8$). Wolfensberger ve ark.⁽⁵⁾ ile Hombach M ve ark.⁽⁴⁾ yaptıkları çalışmalarda, sefepim direnç oranlarını çalışmamızla uyumlu şekilde EUCAST rehberi esas alındığında daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla EUCAST %6.9-CLSI %4.2, EUCAST %8.2-CLSI %2.1).

Van der bij ve ark.⁽⁶⁾ yaptıkları çalışmada, seftazidim direnç oranları için, EUCAST rehberi ile istatistiksel olarak anlamlı daha dirençli sonuçlar bulmuşlardır ($p < 0.05$). Çalışmamızda ise, seftazidim direnç oranları (EUCAST %16.8, CLSI %21) istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, EUCAST rehberi esas alındığında, CLSI rehberine göre daha düşük saptanmıştır.

ADT raporları reçete politikası ve antibiyotik kullanımını etkilemektedir⁽⁷⁾. Birçok çalışmada kullanılan rehberin ADT raporları üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermiştir^(8,9). ADT raporlamalarındaki değişikliklerin bilimsel

gereçekler ve pratik uygulamalara elverişlilik açısından irdelenmesi ve çok merkezli çalışmalar eşliğinde yaşama geçirilmesi gerekmektedir⁽¹⁰⁾. Otomatize sistem üreticilerinin EUCAST'e geçiş sürecinde bazı antibiyotikler için direnç sınır değerlerinde değişikliklerde bulunduğu kullanıcılar tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. CLSI. Clinical and Laboratory Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-fifth Informational Supplement. Document M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013.
2. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1, 2013. <http://www.eucast.org> (Erişim Tarihi: Mart 2017)
3. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1223-30. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr137>
4. Hombach M, Bloemberg GV, Böttger EC. Effects of clinical breakpoint changes in CLSI guidelines 2010/2011 and EUCAST guidelines 2011 on antibiotic susceptibility test reporting of Gram-negative bacilli. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:622-32. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr524>
5. Wolfensberger A, Sax H, Weber R, Zbinden R, Kuster SP, Hombach M. Change of Antibiotic Susceptibility Testing Guidelines from CLSI to EUCAST: Influence on Cumulative Hospital Antibigrams. *PLoS One* 2013; 8:e79130. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079130>
6. van der Bij AK, van Dijk K, Muilwijk J, et al. Clinical breakpoint changes and their impact on surveillance of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* causing bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:466-72. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03996.x>
7. MacKenzie FM, Gould IM, Bruce J, et al. The role of microbiology and pharmacy departments in the stewardship of antibiotic prescribing in European hospitals. *J Hosp Infect* 2007; 65(Suppl 2):S73-81. [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(07\)60019-X](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(07)60019-X)
8. Hawser SP, Badal RE, Bouchillon SK, Hoban DJ, Hsueh PR. Comparison of CLSI 2009, CLSI 2010 and EUCAST cephalosporin clinical breakpoints in recent clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* from the SMART Global Surveillance Study. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36:293-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.05.012>
9. Rodríguez-Ba-o J, Picón E, Navarro MD, López-Cerero L, Pascual A. Impact of changes in CLSI and EUCAST breakpoints for susceptibility in bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:894-900. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03673.x>
10. Jenkins SG, Jerris RC. Critical assessment of issues applicable to development of antimicrobial susceptibility testing breakpoints. *J Clin Microbiol* 2011; 49(9 Suppl):S5-10. <https://doi.org/10.1128/JCM.00837-11>