

EUCAST ET ÉVOLUTIONS DE L'ANTIBIOGRAMME

Roland Leclercq
CHU Côte de Nacre, Caen, France

Détermination des concentrations critiques



- Important car relation avec succès thérapeutique (haute probabilité si S, basse si R)
- Pas une science exacte
- Processus complexe: Nombreux paramètres à prendre en compte

Quelle méthode de détermination? Pas de consensus

Détermination des concentrations critiques



- «Approches modernes»

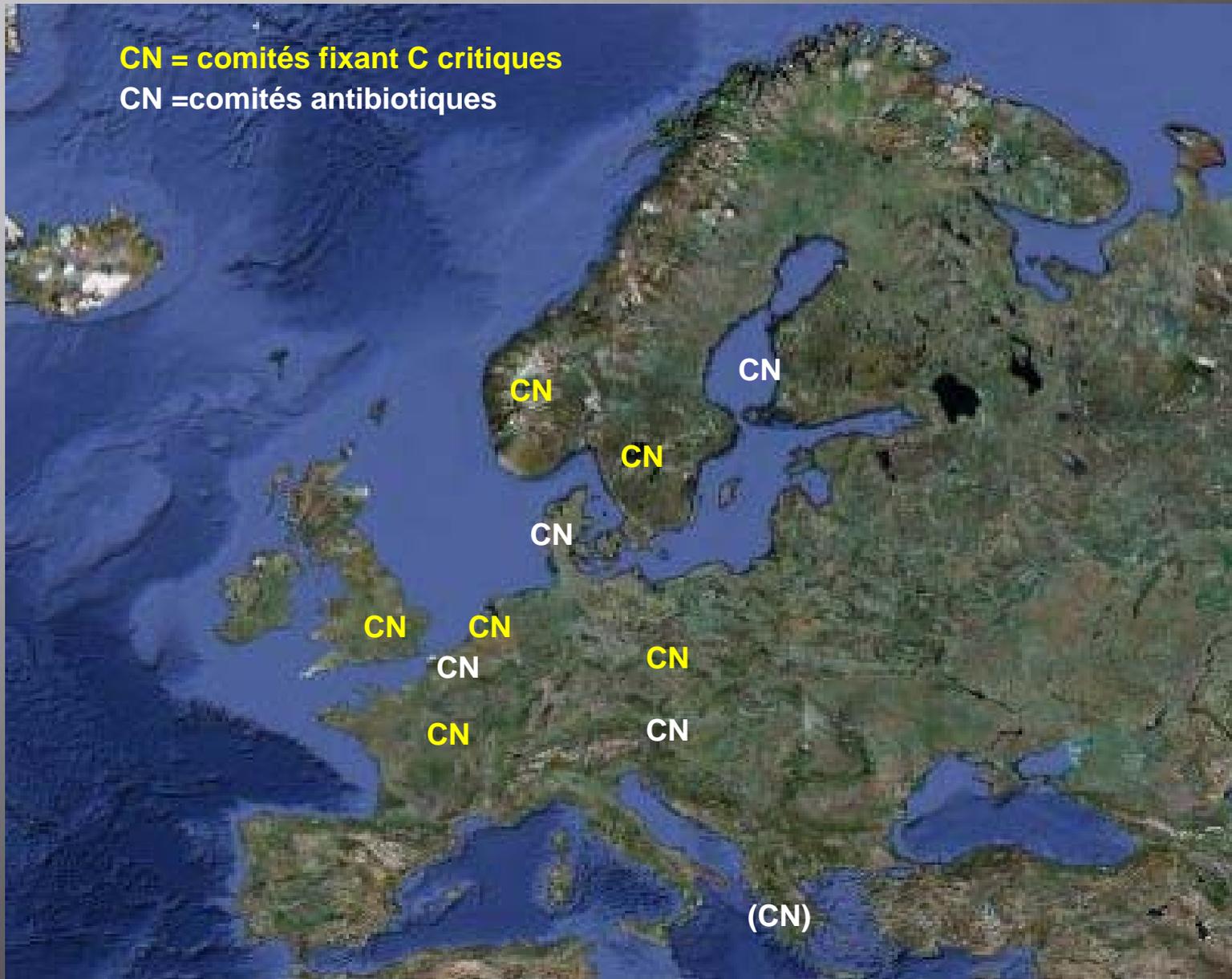
Distributions de CMI/espèces, Pk/Pd, évaluation clinique selon les indications, simulations de Monte Carlo



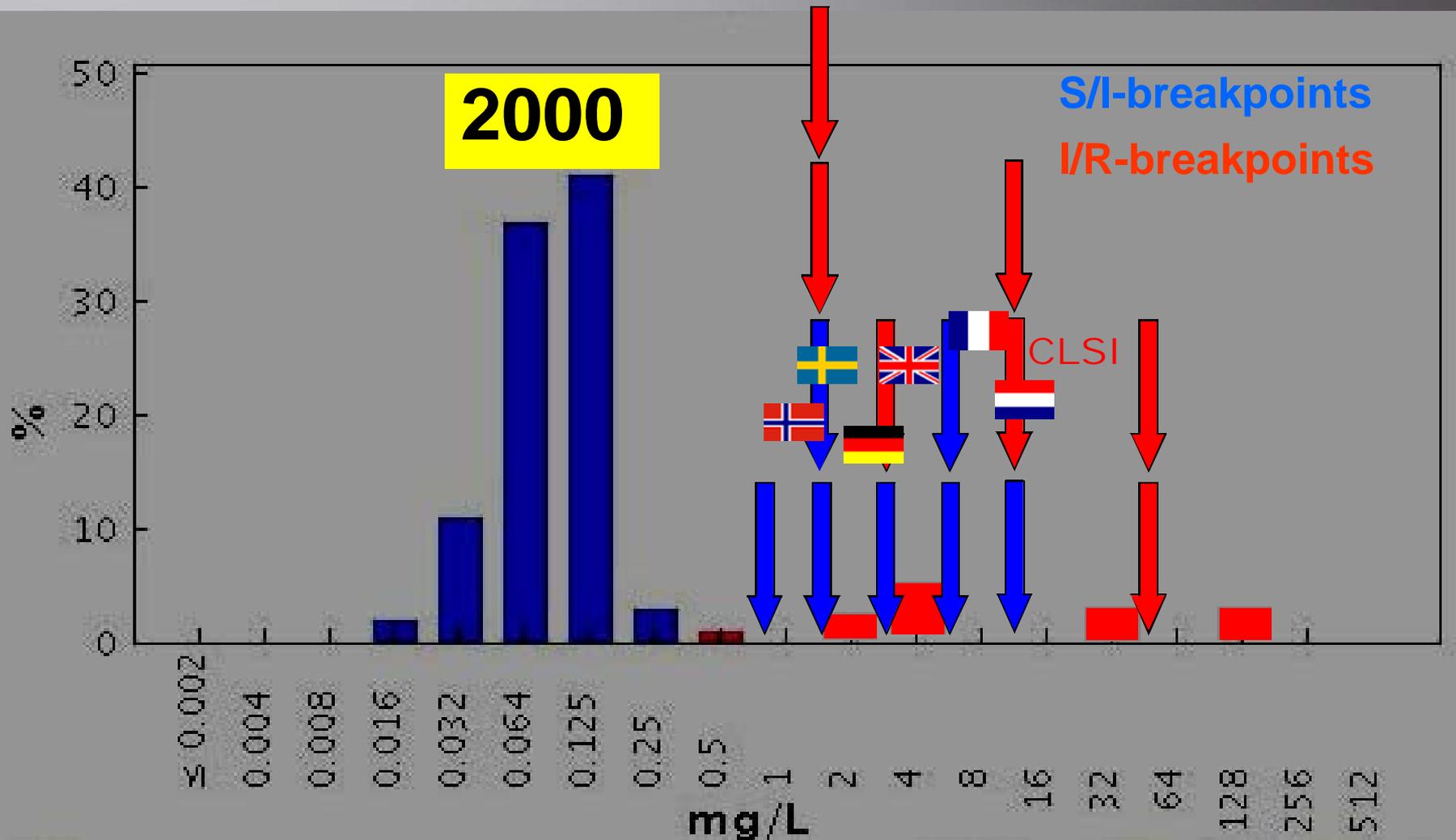
Comités nationaux en Europe

CN = comités fixant C critiques

CN = comités antibiotiques



Céfotaxime et *E. coli*: une certaine cacophonie en 2000



EUCAST data base

Harmoniser: pourquoi pas le CLSI?

- ▣ **Harmonisation de fait:** >50% des pays européens ont adopté le CLSI

- ▣ **Mais:**
 - Rationnel parfois obscur

 - Fortement influencé par la situation aux USA (doses d'antibiotique administrées, antibiotiques disponibles, résistances, influence de l'industrie locale) → Importantes différences dans les C critiques entre CLSI et comités européens

 - En pratique, seule la FDA a le droit de fixer les C critiques.

Pourquoi des concentrations critiques européennes?

- ▣ Pour les doses européennes d'antibiotiques (minimum et maximum)
- ▣ Basées sur les indications approuvées par l'EMEA, Pk/Pd, distributions CMI et approches nouvelles
- ▣ Acceptées par les autorités européennes (EMEA, ECDC) et seules C des RCP européens
- ▣ Indépendantes des intérêts commerciaux
- ▣ Revues régulièrement à l'initiative de a) EMEA, b) la profession, c) l'industrie
- ▣ Dans le domaine public, gratuit.



EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Constitué en 1997 et restructuré en 2002

Dans le cadre de

**European Society for Clinical Microbiology and Infectious
Diseases (ESCMID)**

National Breakpoint Committees in Europe

Financé par

ESCMID

National Breakpoint Committees in Europe

DG-SANCO of the European Union (3 year grant from May 2004)

European Centre for Disease Prevention & Control (ECDC)

(1 year interim funding from May 2007 and 3 year grant from Sept 2008)

EUCAST Steering Committee 2009

- Chairperson Gunnar Kahlmeter 2008 - 11
- Scientific secretary Derek Brown 2008 - 11
- Clinical data coordinator Rafael Canton 2008 - 11
-  • BSAC (The UK) Alasdair MacGowan 2008 - 11
-  • CA-SFM (France) Claude-James Soussy 2008 - 11
-  • CRG (The Netherlands) Johan W. Mouton 2008 - 11
-  • DIN (Germany) Arne Rodloff 2008 - 11
-  • NWGA (Norway) Arnfinn Sundsfjord 2008 - 11
-  • SRGA (Sweden) Christian Giske 2008 - 11
- General Committee rep Antti Hakanen (Finland) 2008 - 10
- General Committee rep Paul Tulkens (ISC) 2008 - 10

EUCAST General Committee

representants de chaque pays européen

Sous-comités EUCAST

- ▣ Anaérobies (Arne Rodloff)
 - Choix des antibiotiques et concentrations critiques pour anaérobies Gram négatifs et Gram positifs
 - Méthodes de détermination de la sensibilité aux antibiotiques

- ▣ Règles d'expertise (Roland Leclercq →2011)
 - tables résistances intrinsèques
 - phenotypes « impossibles »
 - lecture interprétative

Pourquoi le CA-SFM participe-t-il à l'EUCAST?

- ▣ Raisons politico-stratégiques
 - Nécessité d'harmonisation européenne
 - Concentrations critiques acceptées par l'EMA, et seules Cc des RCP

- ▣ Raisons scientifiques
 - Opportunité de révision des concentrations critiques (souvent anciennes) en utilisant une approche actuelle
 - ▣ Indications EMA, distributions de CMI multiples, Pk/Pd.

- ▣ Respect des principes de base CA-SFM
 - Pas d'industriel dans le comité
 - Recommandations dans le domaine public (gratuit)

- ▣ L'EUCAST ne se substitue pas au CA-SFM: un représentant fait partie du comité; toutes les propositions sont discutées (« navettes »)

L'EUCAST n'existe qu'à travers les comités nationaux et tous les pays européens sont encouragés à avoir un comité des antibiotiques

Que fait l'EUCAST?

Clinical breakpoints

Epidemiological cut-off values

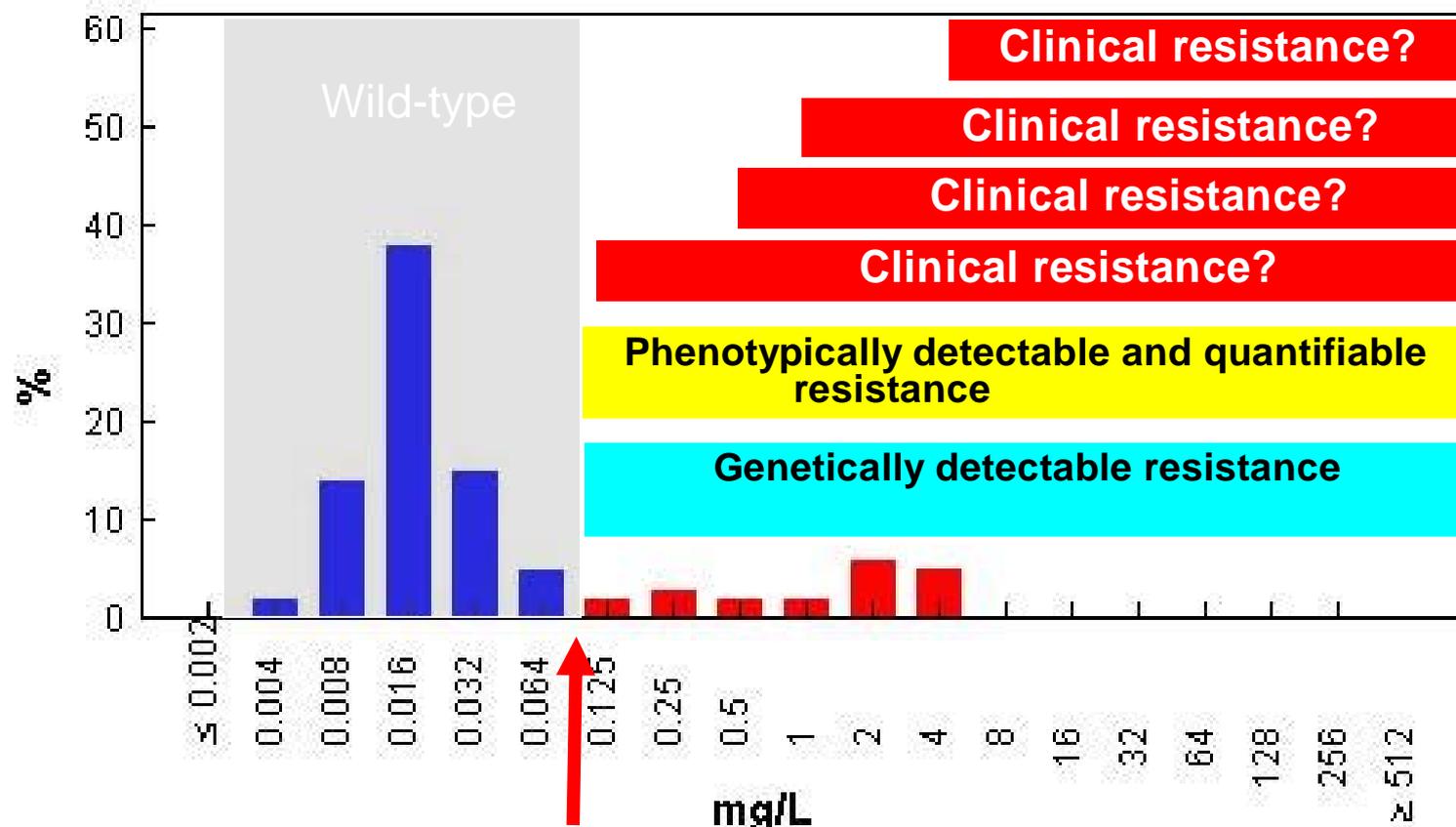
- Pour CMI
- Pour automates
- Pour diffusion en gélose (diamètres)

Epidemiological cut-offs

Benzylpenicillin / *Streptococcus pneumoniae*

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

EUCAST MIC Distribution



MIC

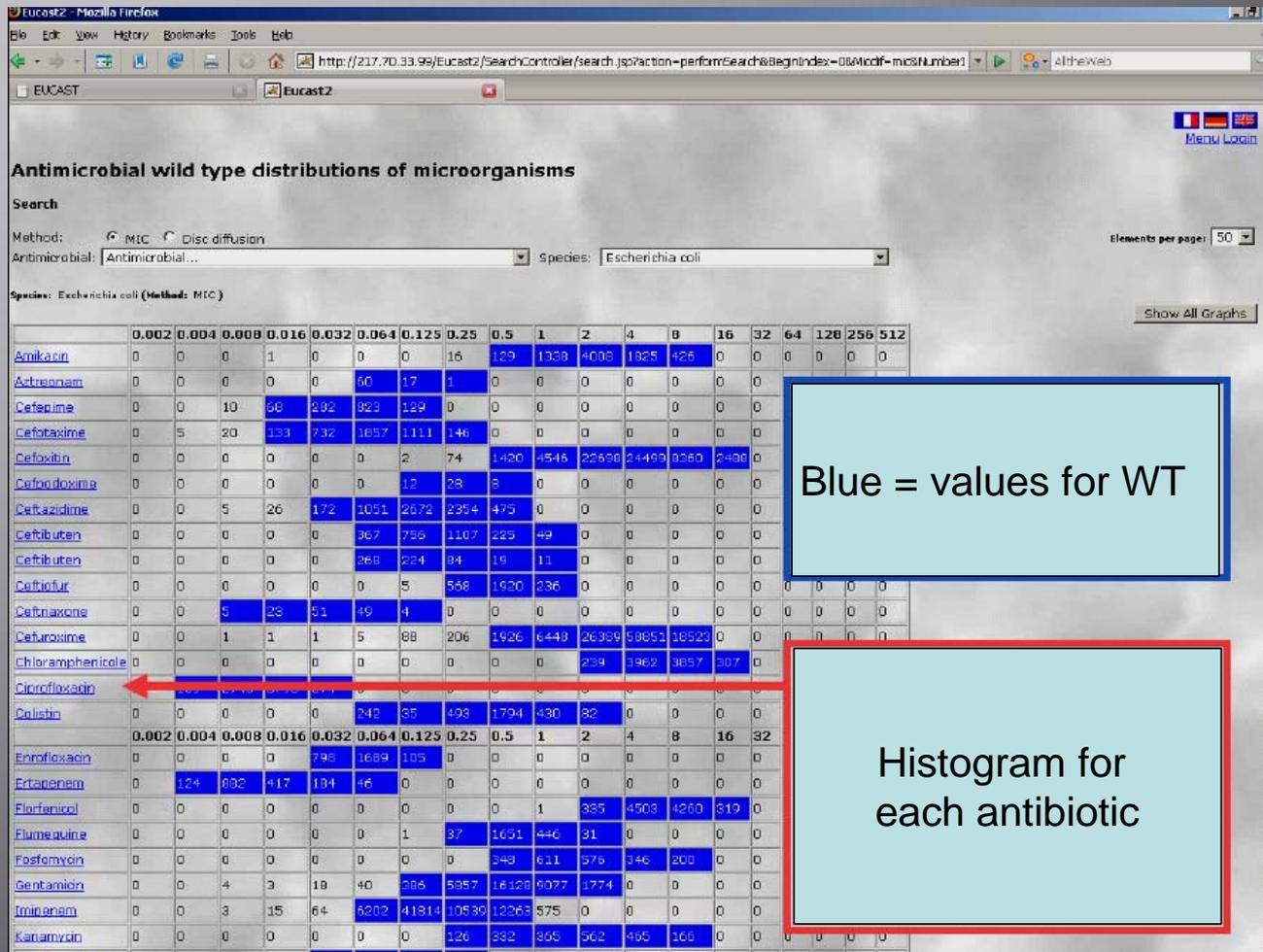
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.064 mg/L

C-O

37642 observations (32 data sources)

Clinical breakpoints: S ≤ 0.064 mg/L, R > 2 mg/L

Cut-offs



Blue = values for WT

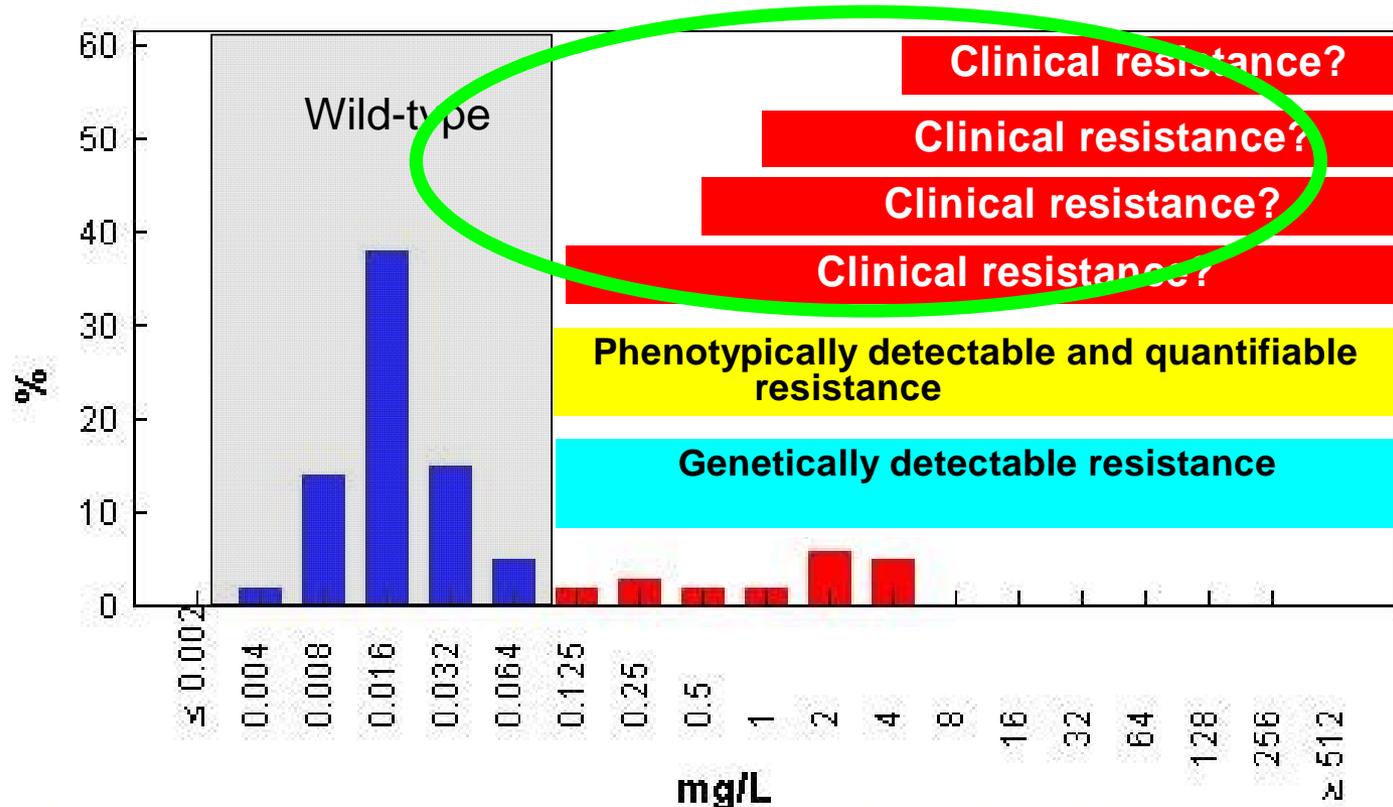
Histogram for each antibiotic

Breakpoints

Benzylpenicillin / *Streptococcus pneumoniae*

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

EUCAST MIC Distribution



MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.064 mg/L

37642 observations (32 data sources)
Clinical breakpoints: S ≤ 0.064 mg/L, R > 2 mg/L

Concentrations critiques et diamètres

Enterobacteriaceae

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 1.0 2009-12-22

Carbapenems	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Doripenem	1	4	10	24	18	
Ertapenem	0.5	1	10	25	22	
Imipenem¹	2	8	10	21	15	1. <i>Proteus</i> and <i>Morganella</i> species are considered poor targets for Imipenem.
Meropenem	2	8	10	22	16	

Rationnel expliqué

Enterobacteriaceae

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 1.0 2009-12-22

Carbapenems	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Doripenem	1	4	16	24	18	
Ertapenem	0.5	1	16	35	25	
Imipenem ¹	2	8	16	21	16	1. Proteus and Klebsiella species are considered poor targets for imipenem.
Meropenem	2	8	16	22	16	



6. Monte Carlo simulations and Pk/Pd breakpoints

Probabilities of Target Attainment (PTA) for 500 mg x 3 iv are shown in Figure 1.

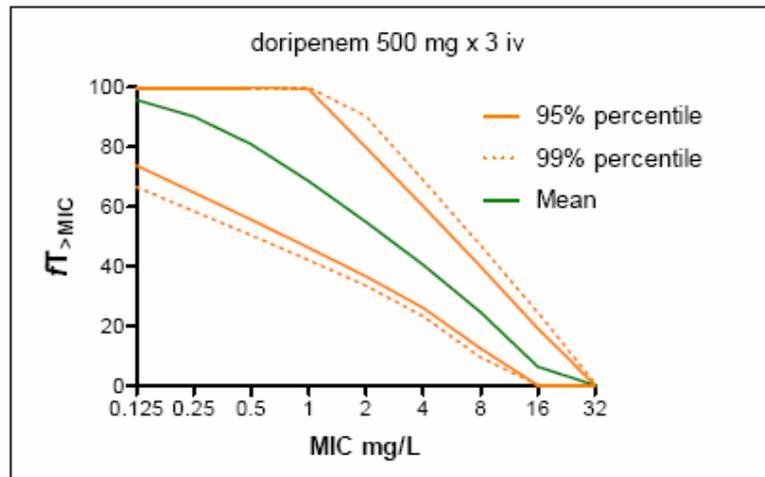


Figure 1. Probabilities of target attainment for doripenem 500 mg x 3 iv.

The following pharmacokinetic parameters were used to obtain the PTA:
 Volume of distribution (Vd): 18 L, CV 20%
 Elimination half-life (t): 1.05 h, CV 20%
 Fraction unbound (Fu): 92 %
 Infusion time: 1.0 h

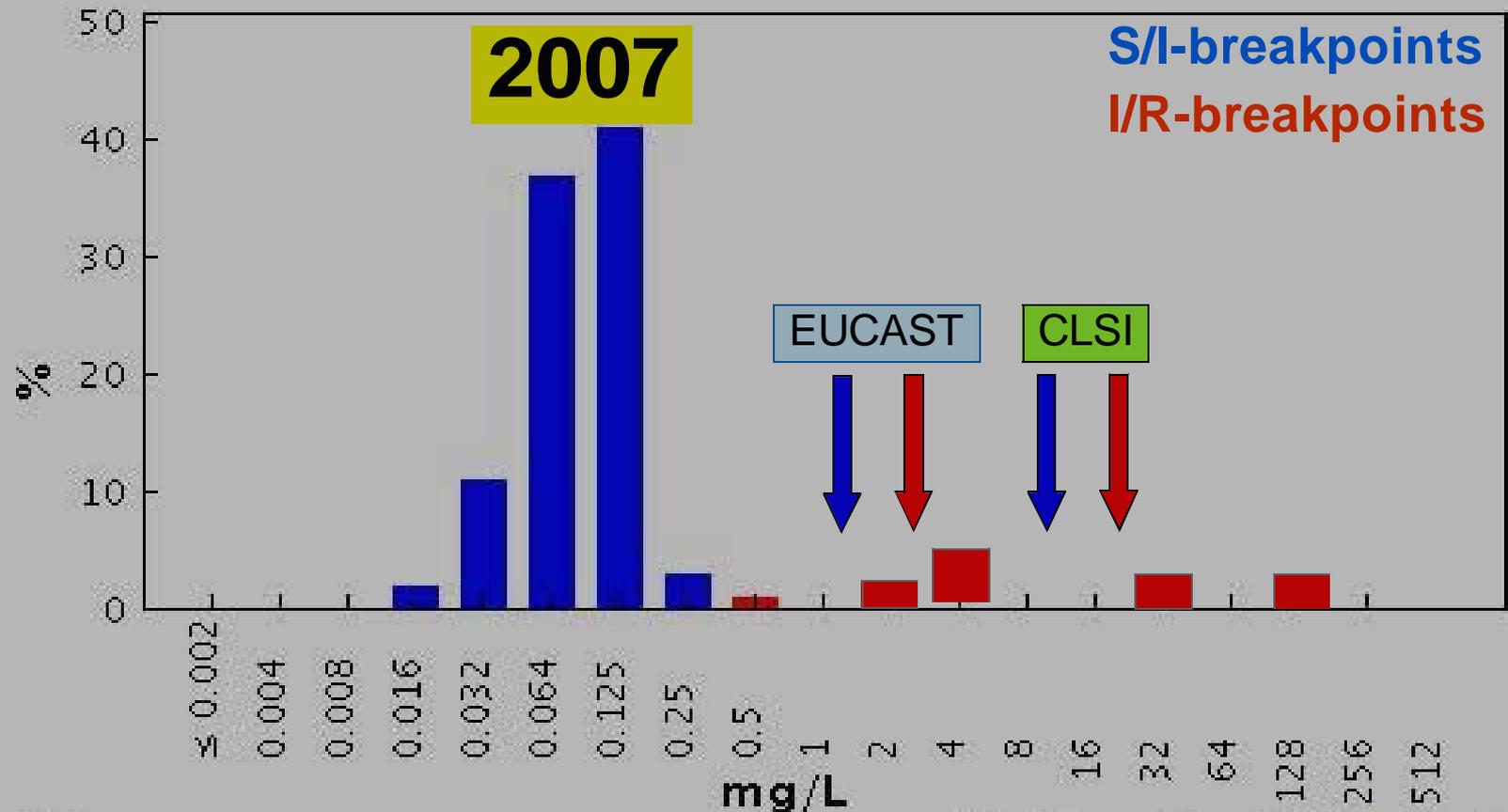
Intégration progressive des concentrations EUCAST dans le communiqué CA-SFM

- **2005:** quinolones (cipro, moxi, norflo, levo, oflo), aminosides (amikacine)
- **2008:** β -lactamines (méropénème, ertapénème, imipénème azthréonam, céfuroxime, céfotaxime, ceftazidime, céfépime, cefpirome)
- **2009:** β -lactamines (Pénicilline, ampicilline, amp/sulbactam, amoxicilline, ticarcilline, tic-ac clavulanique, pipéracilline, pip-tazobactam, mécillinam), chloramphénicol, tétracycline, minocycline, érythromycine, télithromycine, clindamycine, quinu-dalfopristine, trimethoprime, trim-sulfa, furanes, acide fusidique, métronidazole, rifampicine
- Linézolide, daptomycine, tigécycline

Cefotaxime / Escherichia coli

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

EUCAST



MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.25 mg/L

6290 observations (12 data sources)
Clinical breakpoints: S ≤ - mg/L, R > - mg/L

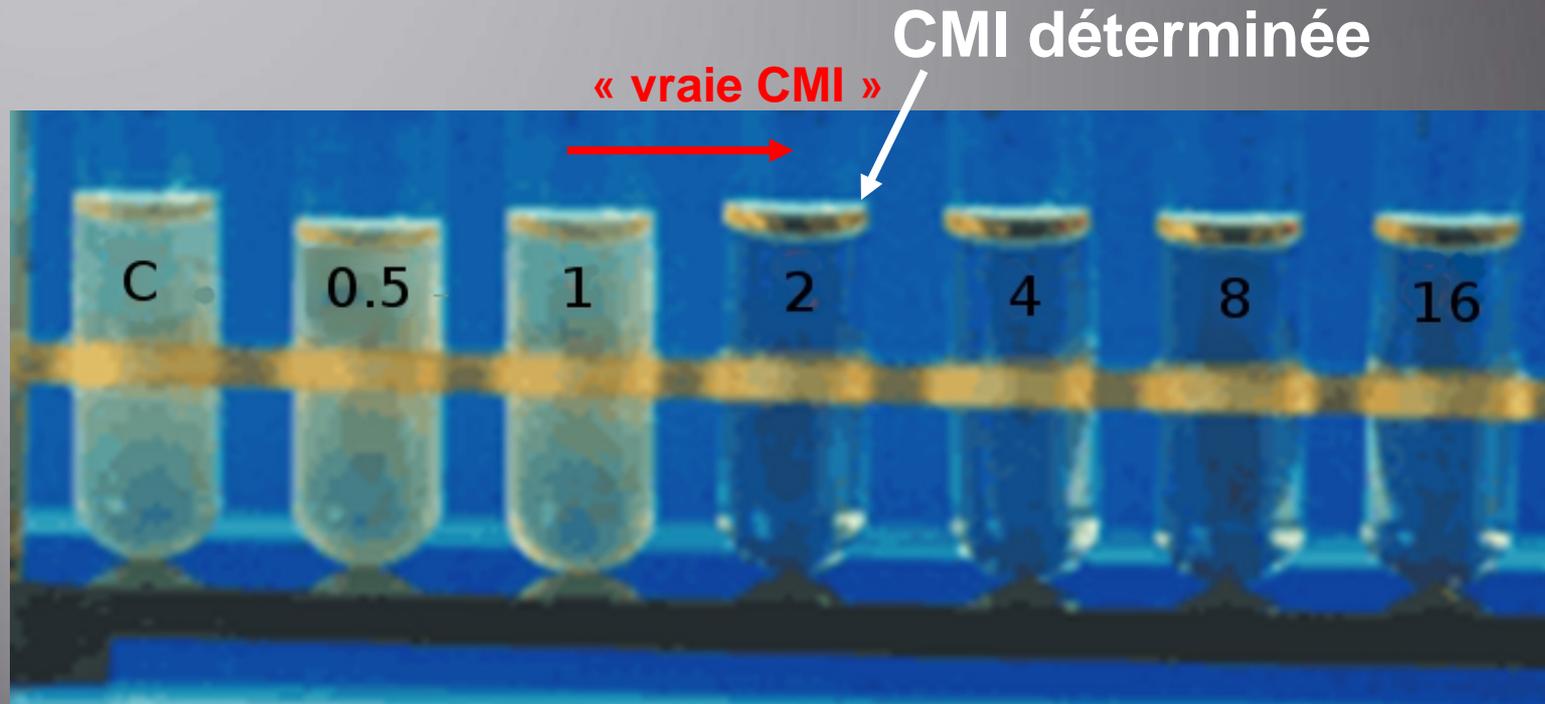
Autres changements

- ▣ Une seule méthode de référence (commune avec le CLSI)
 - CMI par microdilution en milieu liquide
 - à laquelle doivent se comparer toutes les techniques d'étude de sensibilité (E-test, diamètres disques, CMI automates)

- ▣ $\leq S; >R$ (CLSI: $\leq S; \geq R$)

- ▣ Abaissement des concentrations critiques

CLSI, $R \geq$ et EUCAST $R >$ Juste pour faire différent?



EUCAST $R > 1$ mg/L

→ Prend en compte toutes les souches avec une « vraie » CMI entre 1 et 2 mg/L sont R

CLSI : $R \geq 2$ mg/L

→ Toutes les souches avec une « vraie » CMI entre 1 et 2 mg/L ne sont pas considérées comme R.

Difficultés

- Antibiotiques manquants
 - Pristinamycine (concentrations critiques CA-SFM)
- Spécificités nationales:
 - Ampicilline/amoxicilline: 3 x 1g / j (IV ou oral) pour les pneumonies

Tout n'est pas simple: diverses doses selon les pays

ciprofloxacin

Dosage	BSAC UK	CA-SFM France	CRG Netherlands	DIN Germany	NWGA Norway	SRGA Sweden
Most common dose	500 x 2 oral 400 x 2 iv	500 x 2 oral 200 x 2 iv	250 x 2 oral 200 x iv	500 x 2 oral 200 x 2 iv	200-400 x 2 oral 400 x 2 iv	500 x 2 oral 400 x 2 iv
Maximum dose schedule	750 x 2 oral 400 x 3 iv	750 x 2 oral 400 x 3 iv	750 x 2 oral 400 x 3 iv	750 x 2 oral 400 x 2 iv	data pending	750 x 2 oral 400 x 3 iv
Available formulations	oral, iv	oral, iv				

Autres problèmes

- **Systemes automatisés:** retard à l'application des recommandations EUCAST dans les automates (disponibilité des galeries)
 - La plupart des industriels sont prêts fin 2010 ou le seront début 2011.
- **Méthode des disques:** nouveaux critères rapidement appliqués
- **Mise en œuvre progressive:** mélange de concentrations critiques CA-SFM et EUCAST

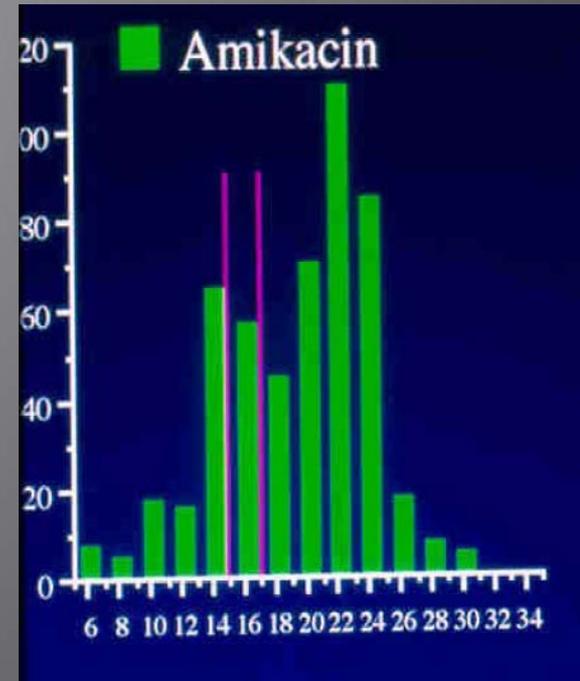
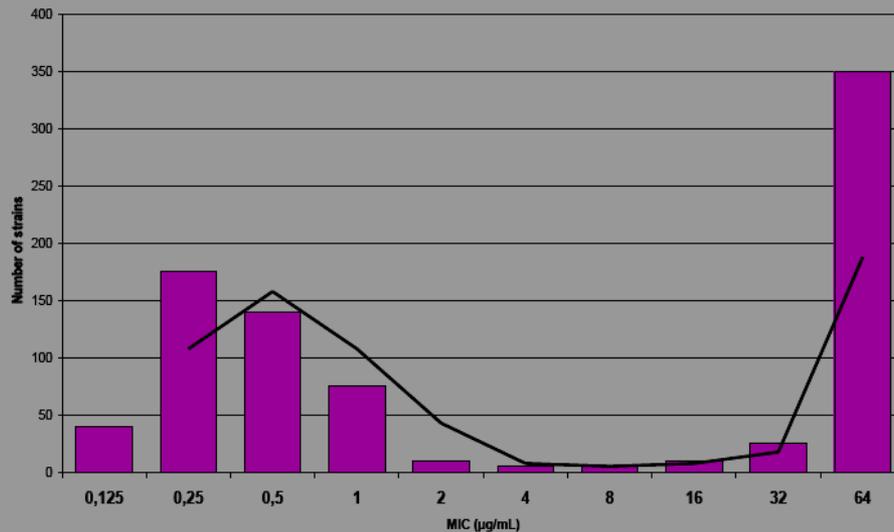
Où en sont les industriels?

Manu- facturer	AST system	EUCAST bp:s	Exceptions	EUCAST Expert rules	EUCAST terminology S</R>, -, IE
bioMérieux	Vitek 2	Yes, EUCAST update in June 2010, update Q1 2011.	No strept panel. Some bp not EUCAST. Bpts missing: AMP/SUL Nitrofurantoin Rifampicin Ofloxacin Cotrimoxazole HLAR (enterococci)		No: S</R> No: -, IE
bioMérieux	ATB Expression miniAPI	Yes, July 2010	131 of 159 tests strictly follow EUCAST 2008. Some antibiotics that are missing in EUCAST tables or displayed as “-“ or “IE” are included.	Yes, July 2010	Yes: S</R> (For most tests MIC values are not reported) No: -, IE
Giles Scientific	Biomic V3	Yes		Late 2010	No: S</R> ??: -, IE

ABAISSEMENT DES VALEURS DE CONCENTRATION CRITIQUE

L'impact des changements de Cc dépend de la distribution de population

Tetracycline (*S. aureus*)



S. aureus

Exemples de concentrations critiques (Entérobacteries)

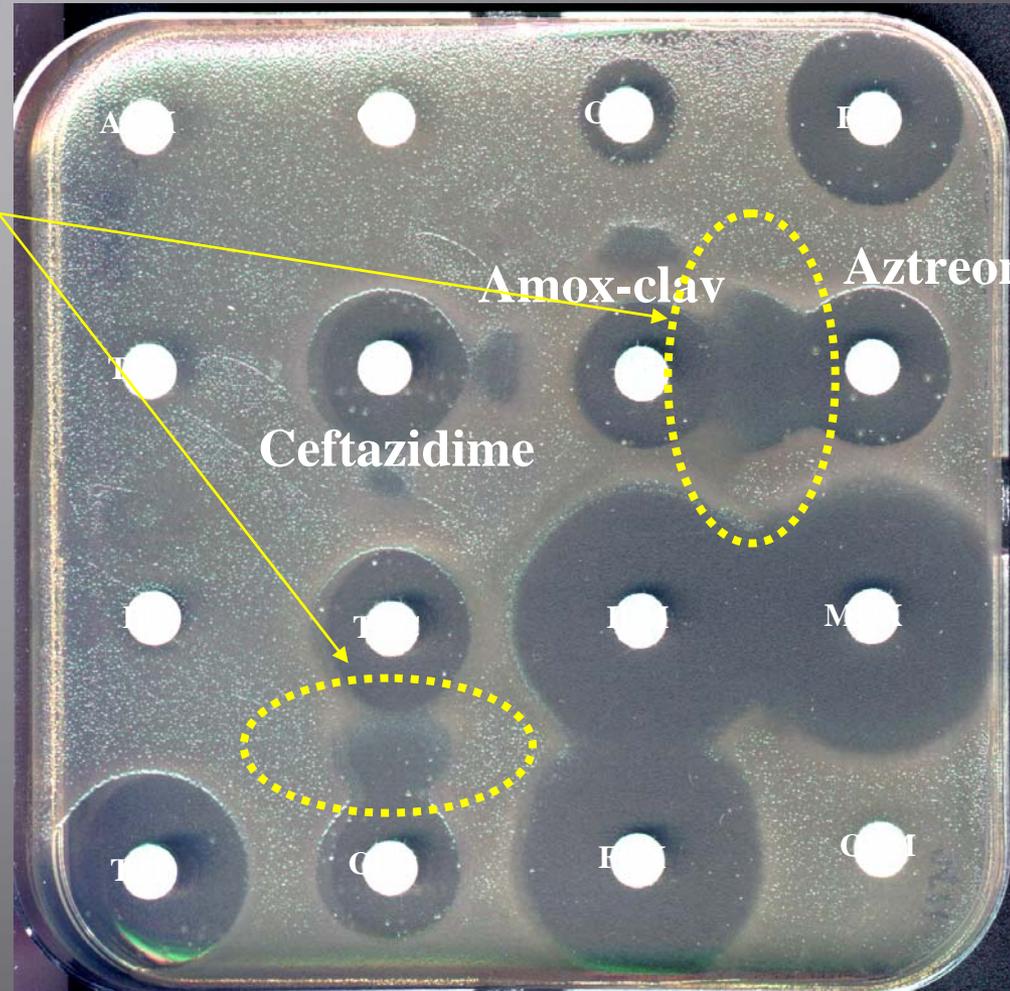
Antibiotique	Comité		
	CA-SFM (avant 2008)	CLSI (2010)	EUCAST (2010) CA-SFM (2010)
Ciprofloxacin	$\leq 1 - > 2$	$\leq 1 - \geq 4$	$\leq 0.5 - > 1$
Amikacine	$\leq 8 - > 16$	$\leq 16 - \geq 64$	$\leq 8 - > 16$
Céfotaxime	$\leq 4 - > 32$	$\leq 1 - \geq 4$ (2009: $\leq 8 - \geq 64$)	$\leq 1 - > 2$
Ceftazidime	$\leq 4 - > 32$	$\leq 4 - \geq 16$ (2009: $\leq 8 - \geq 32$)	$\leq 1 - > 4$
Imipénème	$\leq 4 - > 8$	$\leq 1 - \geq 4$ (2009; $\leq 4 - \geq 16$)	$\leq 2 - > 8$

Entérobactéries et BLSE?

- ▣ Les concentrations critiques ont beaucoup baissé (4/32 à 1/2 pour le céfotaxime)
- ▣ Cet abaissement est-il suffisant pour garantir une forte probabilité de succès thérapeutique en cas d'infection par entérobactérie BLSE?

E. coli CTX-M-15

Synergie entre
C3G/aztreonam
et acide clavulanique



CMI des β -lactamines pour diverses BLSE

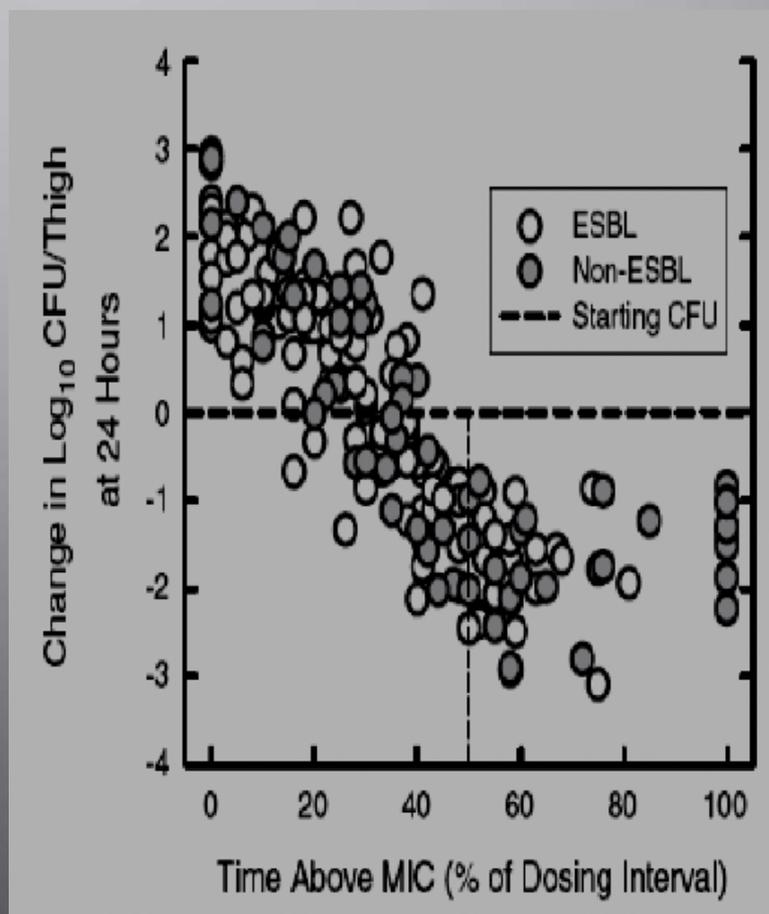
BLSE	CMI (mg/L)			
	Céfotaxime	Ceftazidime	Céfépime	Aztréonam
CTX-M-1	64	0.5	16	16
CTX-M-15	256	128	32	128
CTX-M-16	16	8	2 (2)	8
TEM-3	2 (2)	8	0.5	1
SHV-2	1	8	0.5	0.5

R, I, S

QUELLE APPROCHE A CONDUIT
À FIXER DES
CONCENTRATIONS CRITIQUES
BASSES?

Le mécanisme de résistance
change-t-il quelque chose
(ESBL+ ou -)?

Modèle d'infection de la cuisse chez la souris pour l'évaluation de l'activité des C3G selon la CMI



Le % T>CMI est prédictif de l'activité des céphalosp. 3ème-4ème génération contre les EB ESBL+ ou ESBL-

La CMI d'une β -lactamine pour une bactérie BLSE+ peut-être utilisée pour prédire l'issue clinique selon les modèles PK/PD

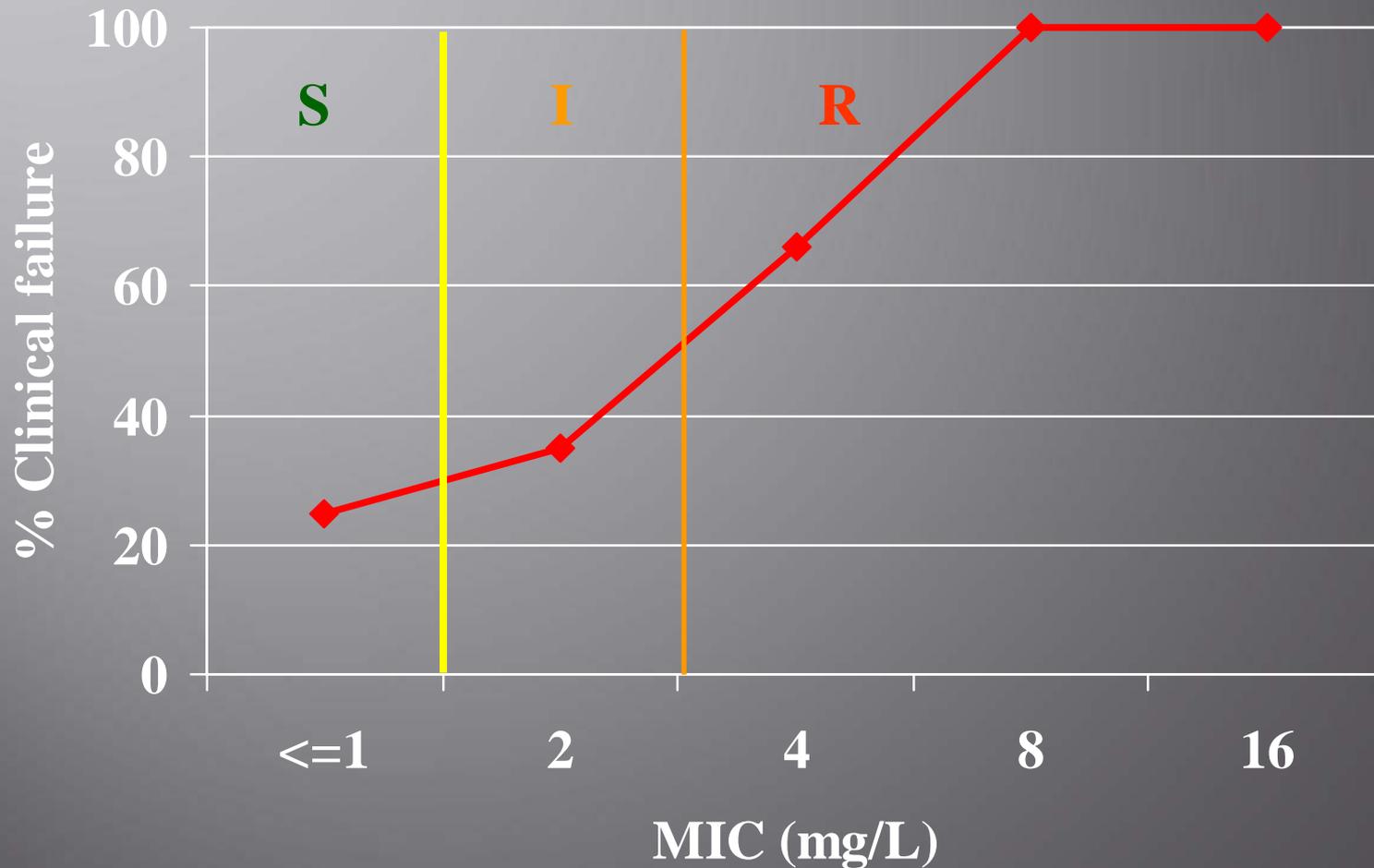
Simulations de Monte-Carlo et « Target Attainment Rates » (TAR) pour la ceftriaxone (2g/24h)

MIC (mg/L)		TAR at T>MIC rates of				
		20%	30%	40%	50%	60%
0.25		100	100	97	55	6
0.5		100	100	72	9	0
1.0	S	100	90	16	0	0
2.0	I	99	29	1.0	0	0
4.0	R	54	0	0	0	0

EUCAST Breakpoints

TAR avec T>CMI 30% (pour Ceftriaxone) pour un effet statique ou une décroissance d'un log est considéré comme prédictif du succès chez les patients

Echecs cliniques avec les céphalosporines de 3ème génération contre les bactéries productrices de BLSE



Règle d'interprétation BLSE

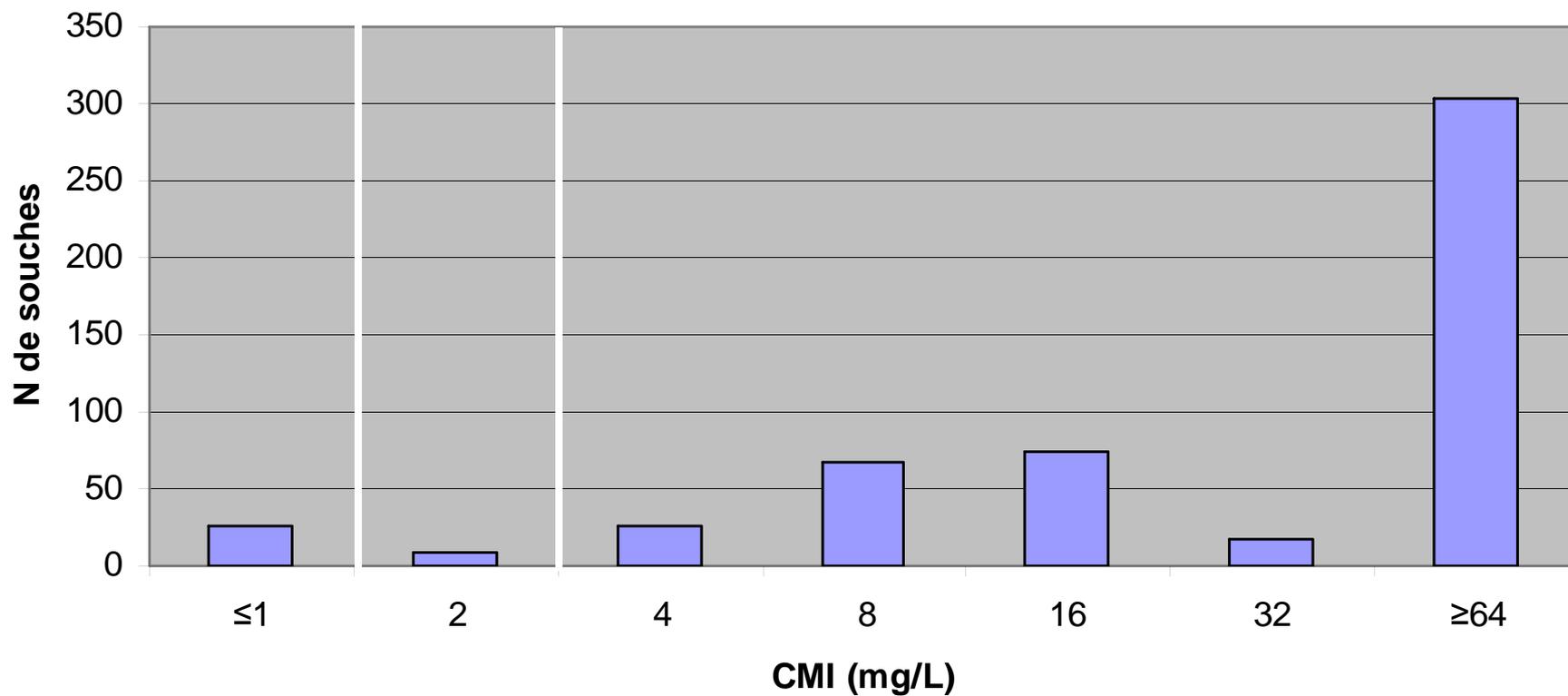
- ▣ Peu de preuves qui supportent cette règle après l'abaissement des Cc
- ▣ Les résultats *in vitro*, expérimentaux et cliniques sont en faveur de: « rapporter comme trouvé ». Mais peu de data cliniques (rétrospectif)

. Révision EUCAST de la règle (« report as found »)

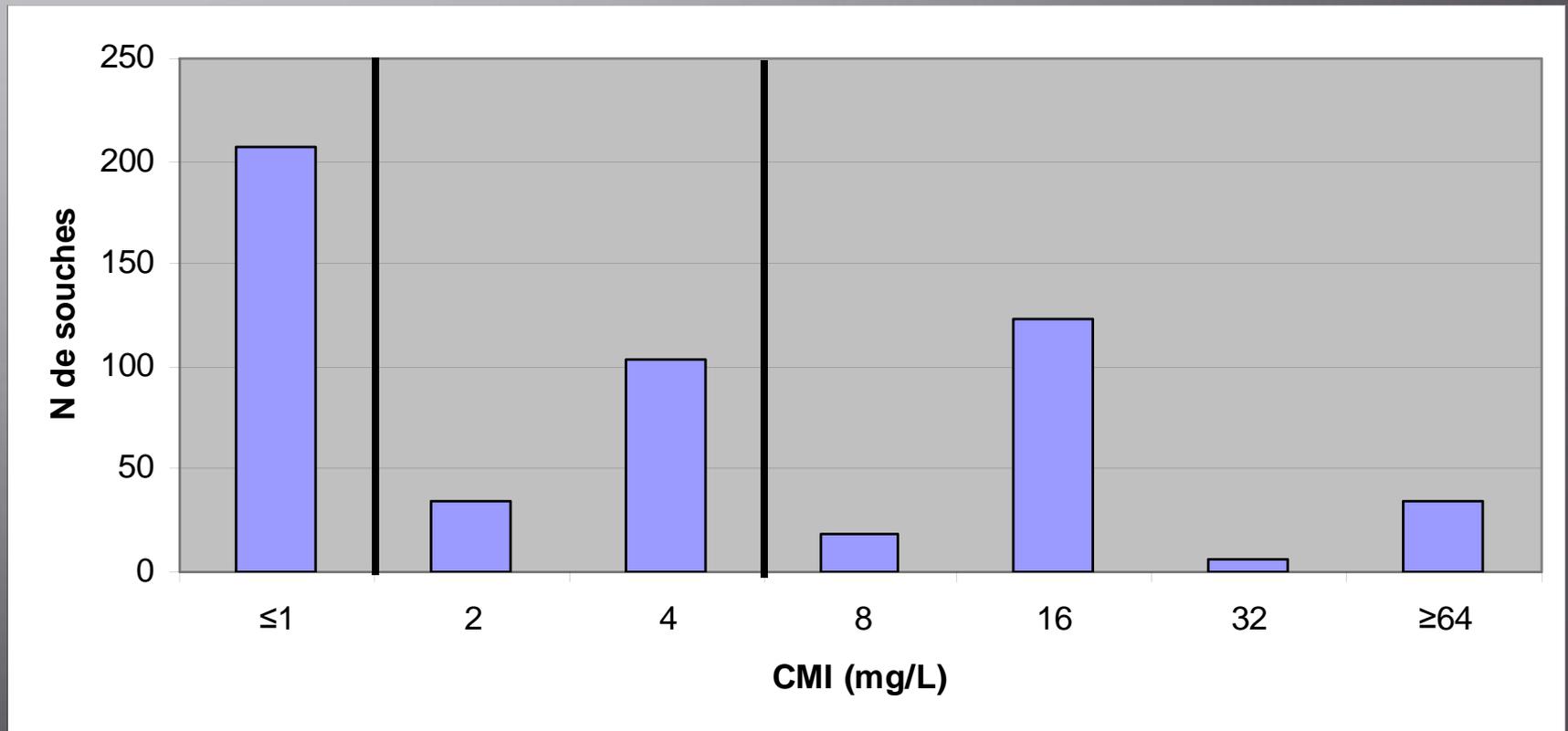
(Attention: la détection de BLSE est nécessaire pour le contrôle des épidémies)

QUEL IMPACT DU CHANGEMENT
POUR LES CÉPHALOSPORINES DE
3ÈME GÉNÉRATION?

CMI du céfotaxime pour les *E. coli* producteurs de BLSE (n=525, CHU de Caen)



CMI de la ceftazidime pour les *E. coli* producteurs de BLSE (n=525, CHU de Caen)



E. coli (n=19968, CHU de Caen): Prévalence de la résistance avant et après l'EUCAST

Antibiotique		%S	% I+R
Céfotaxime			
	Interprété BLSE	97,4	2,6
	≤1 (S) >2 (R) EUCAST/CLSI	97,5	2,5
Ceftazidime			
	Interprété BLSE	97,4	2,6
	≤1 (S) >4 (R) EUCAST	98,4	1,6

K. pneumoniae: Prévalence de la résistance avant et après EUCAST

Antibiotique		%S	% I+R
Céfotaxime			
	Interprété BLSE	94.3	5.7
	≤ 1 (S) > 2 (R) EUCAST/CLSI	95.1	4.9
Ceftazidime			
	Interpreted (interpretive reading)	94.3	5.7
	≤ 1 (S) > 4 (R) EUCAST	94.7	5.3

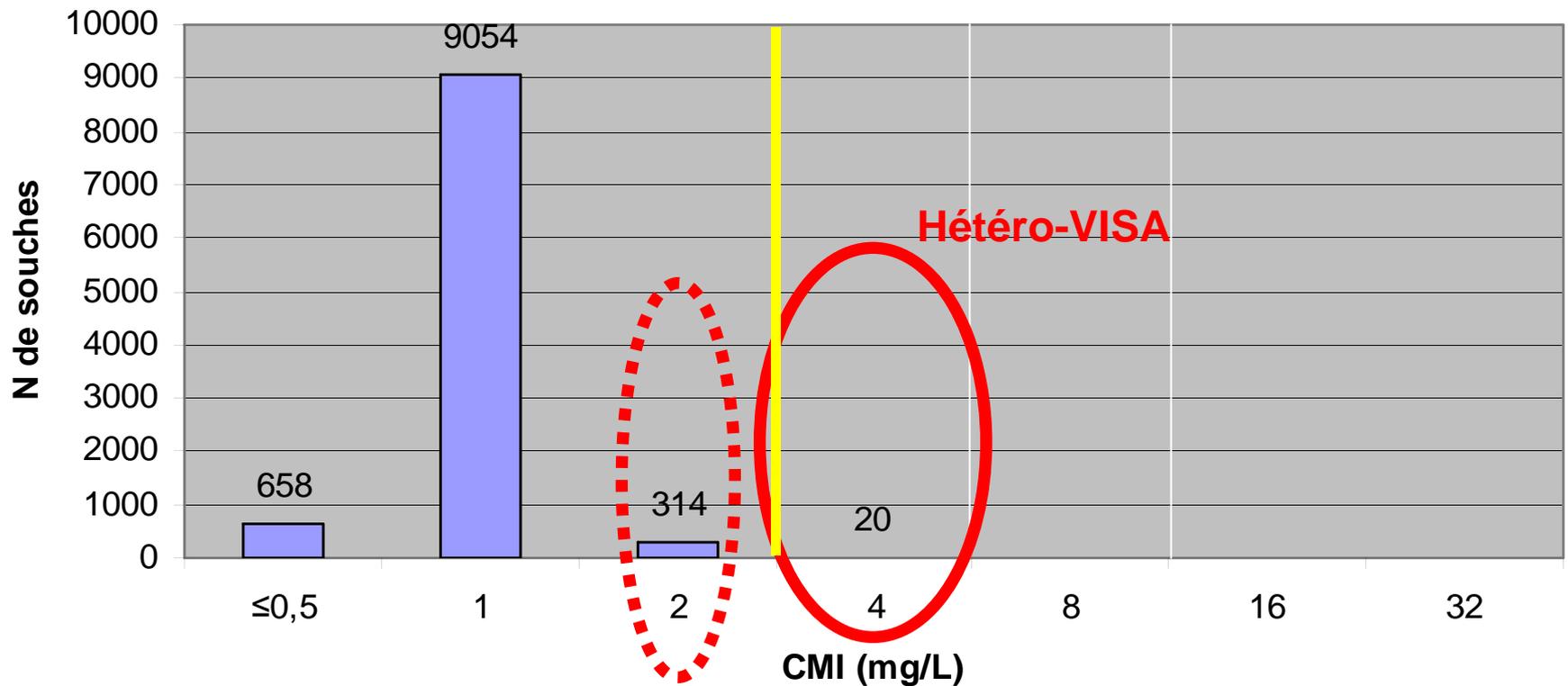
Pas de règle d'interprétation, mais...

- ▣ Connaître la CMI de LA céphalosporine utilisée par le clinicien (pas d'équivalence)
- ▣ Céfotaxime=ceftriaxone?
- ▣ Possibilité d'utiliser de fortes doses de céphalosporines
- ▣ Pas de règle pour carbapénémase: mais pas de possibilité d'augmenter fortement les posologies

Staphylococcus spp

Antibiotique	CA-SFM 2003 S≤/R> (mg/L)	EUCAST/ CA-SFM 2010
Ofloxacin	1 / 4	1 / 1
Erythromycine	1 / 4	1 / 2
Lincomycine	2 / 8	2 / 8
Genta/Tobramycine	4 / 8	1 / 1
Vancomycine	4 / 16	

CMI de la vancomycine pour *S. aureus* (n=10.046, CHU de Caen)



Nouvelle concentration critique vancomycine EUCAST R >2 mg/L

Résultats et conclusion

238 tests

- ▣ Sensibilité 97%, spécificité 100%, VPP 100%, VPN 89,5%
- ▣ Trois isolats avec un gène inductible *erm(A)* : tests ICR faussement négatifs (CMI VITEK2 0,5 mg/l).
- ▣ Sept isolats avec un gène *erm(A)*: initialement testés "S", (CMI de E = 1 mg/l), trouvés R inductibles par le test.
 - Alternative au test par diffusion
 - permet de détecter des résistances d'expression faible ou tardive
 - Test inclus sur les galeries

Avant



Après



www.eucast.org

Uderzo, Eds Dupuis