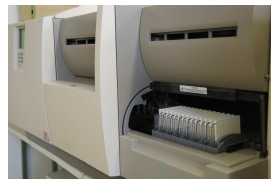


EUCAST ET STRATEGIE ANTIBIOTIQUE

Impact en pneumologie

Pierrette Melin

**Microbiologie médicale, CHU de Liège
Comité de l'antibiogramme belge**



- **Introduction**
 - **Contexte et problème**
- EUCAST et breakpoints
- Implémentation des critères EUCAST
- EUCAST vs CLSI
- Inquiétudes et simulations
- Craintes & espoirs
- Résumé

Missions principales du laboratoire de microbiologie

CONTRIBUTION AU DIAGNOSTIC

Identifier les agents étiologiques d'infection

CONTRIBUTION AU CHOIX DE L'ANTIBIOTHERAPIE

Réaliser des tests de sensibilité aux antibiotiques des microorganismes cliniquement significatifs

Essentiel d'avoir confiance dans procédure
ATBgr

Produire des résultats précis et fiables

Tests de sensibilité aux antibiotiques : Phénotypiques vs. génotypiques

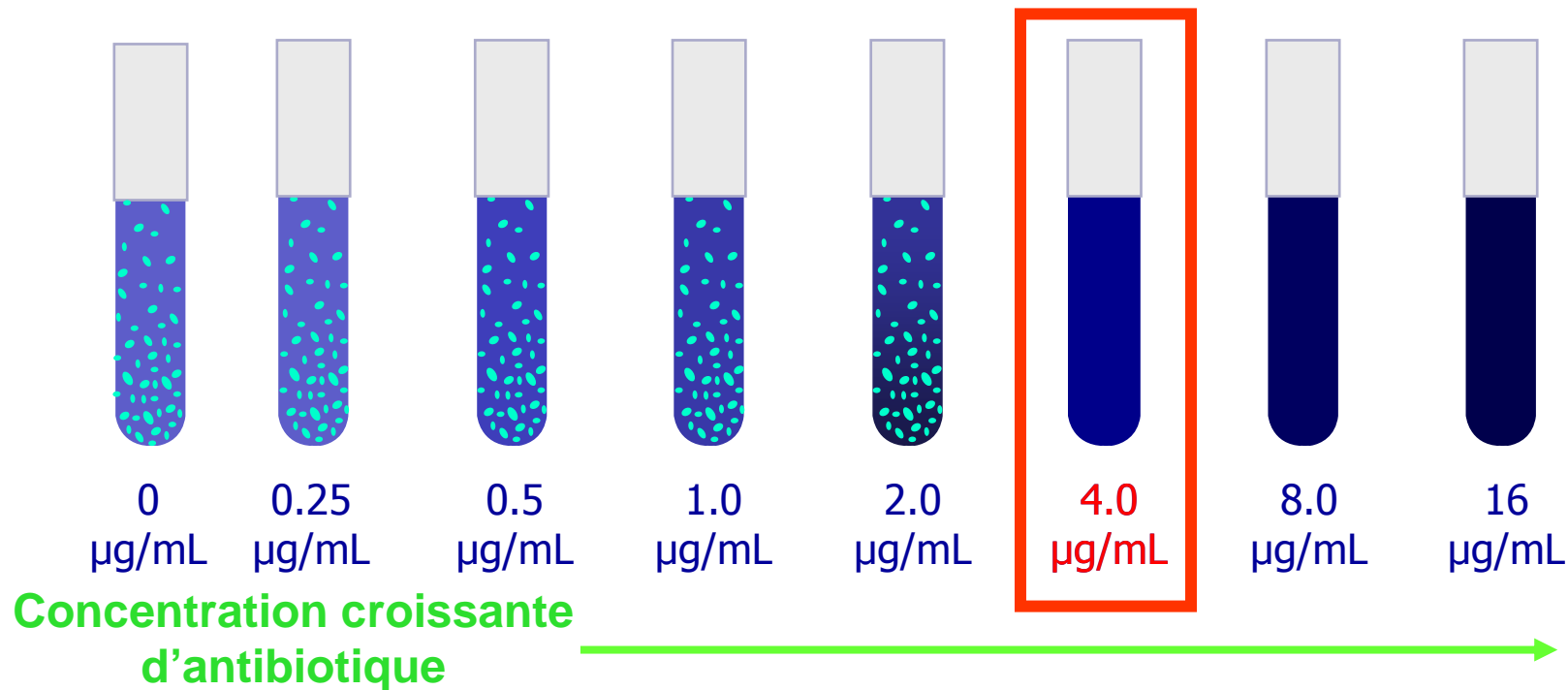
- **Test phénotypique (CMI, diffusion disques)**
 - **Détermination si organisme Sensible ou Résistant**
 - Prérequis: un **breakpoint** doit avoir été défini (CMI, diamètre)

- **Test génotypique ou mécanistique**
 - **Caractérisation de la résistance d'un organisme, pas de la sensibilité**
 - Prérequis: un **gène** (mecA, erm, etc) ou son **produit** (bétalactamase, PBP2) doit être connu

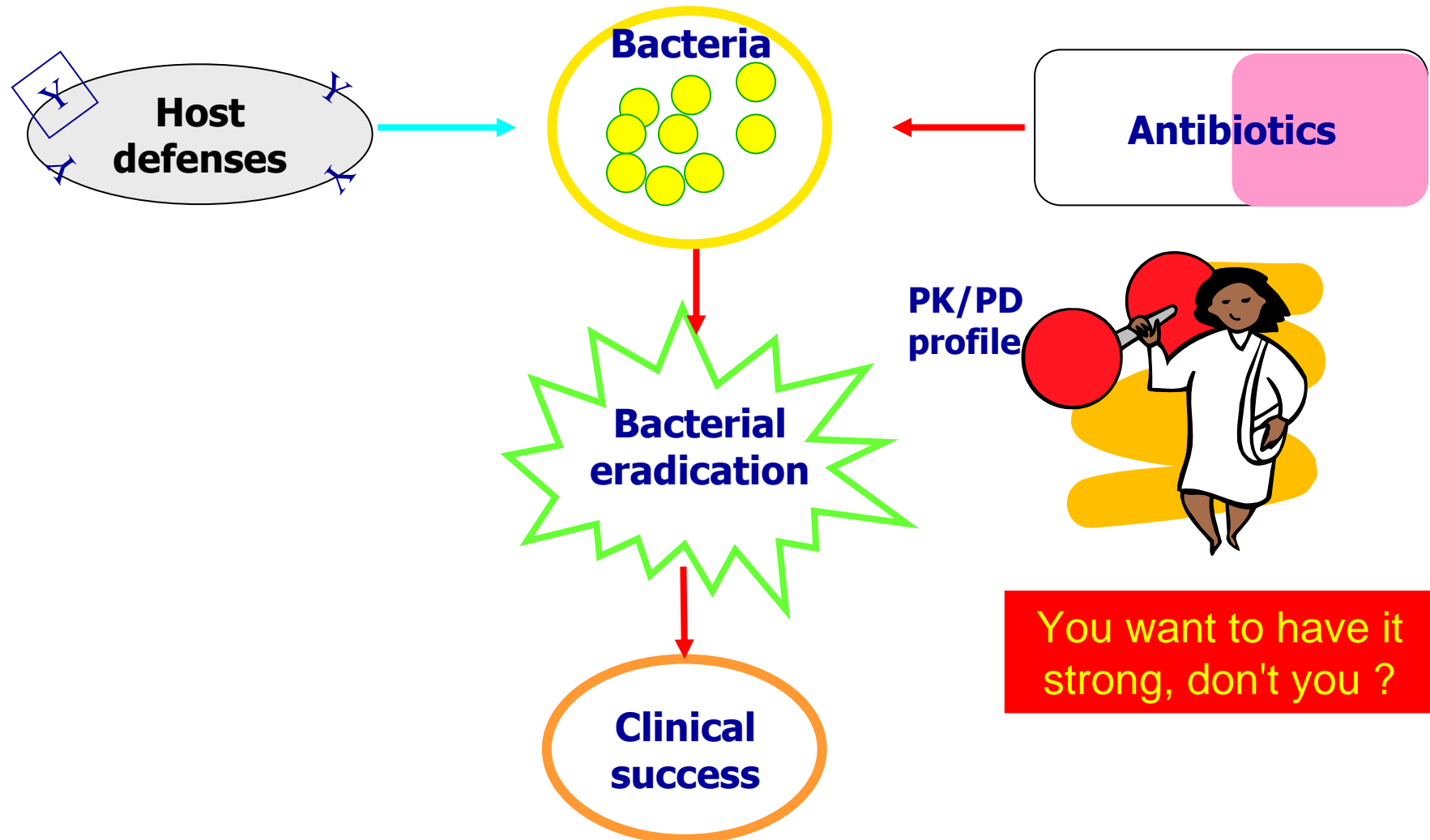
Commençons par le début ... la CMI !

18-24 h after inoculation ...

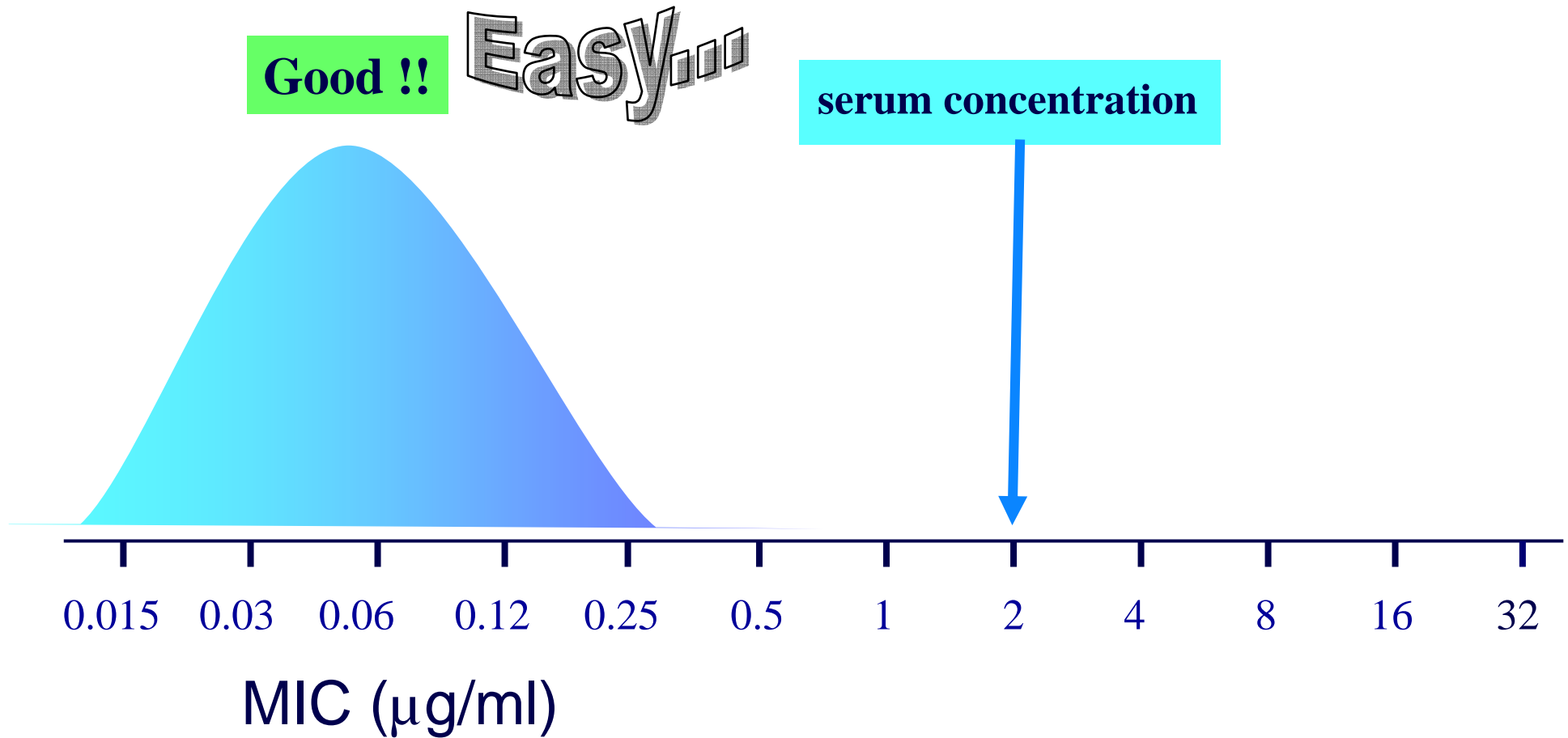
Concentration la plus basse d'un
antibiotique qui donne une inhibition
visible de la croissance d'un
microorganisme



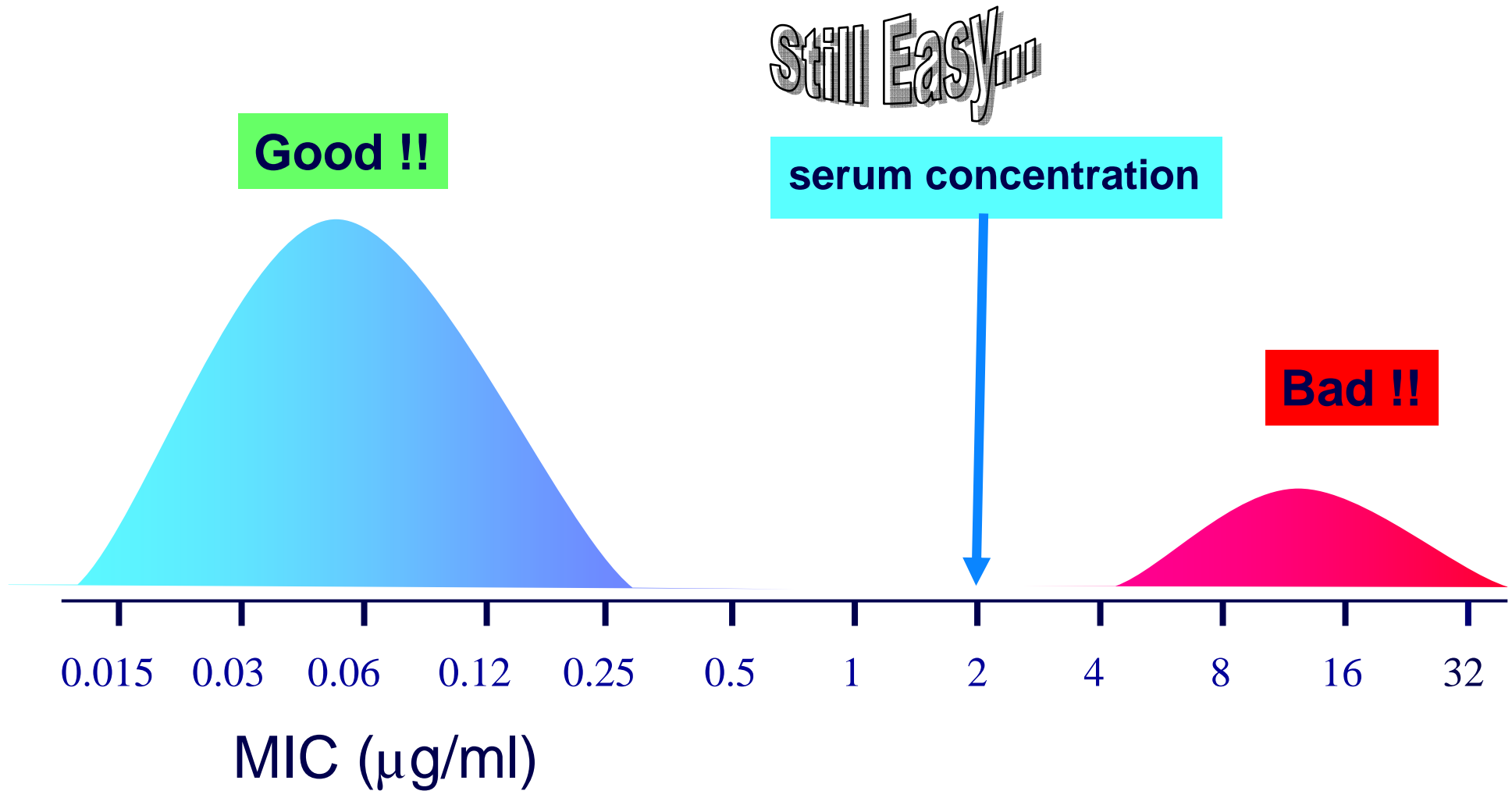
Que faites vous avec une CMI ?



But, what is strong ?

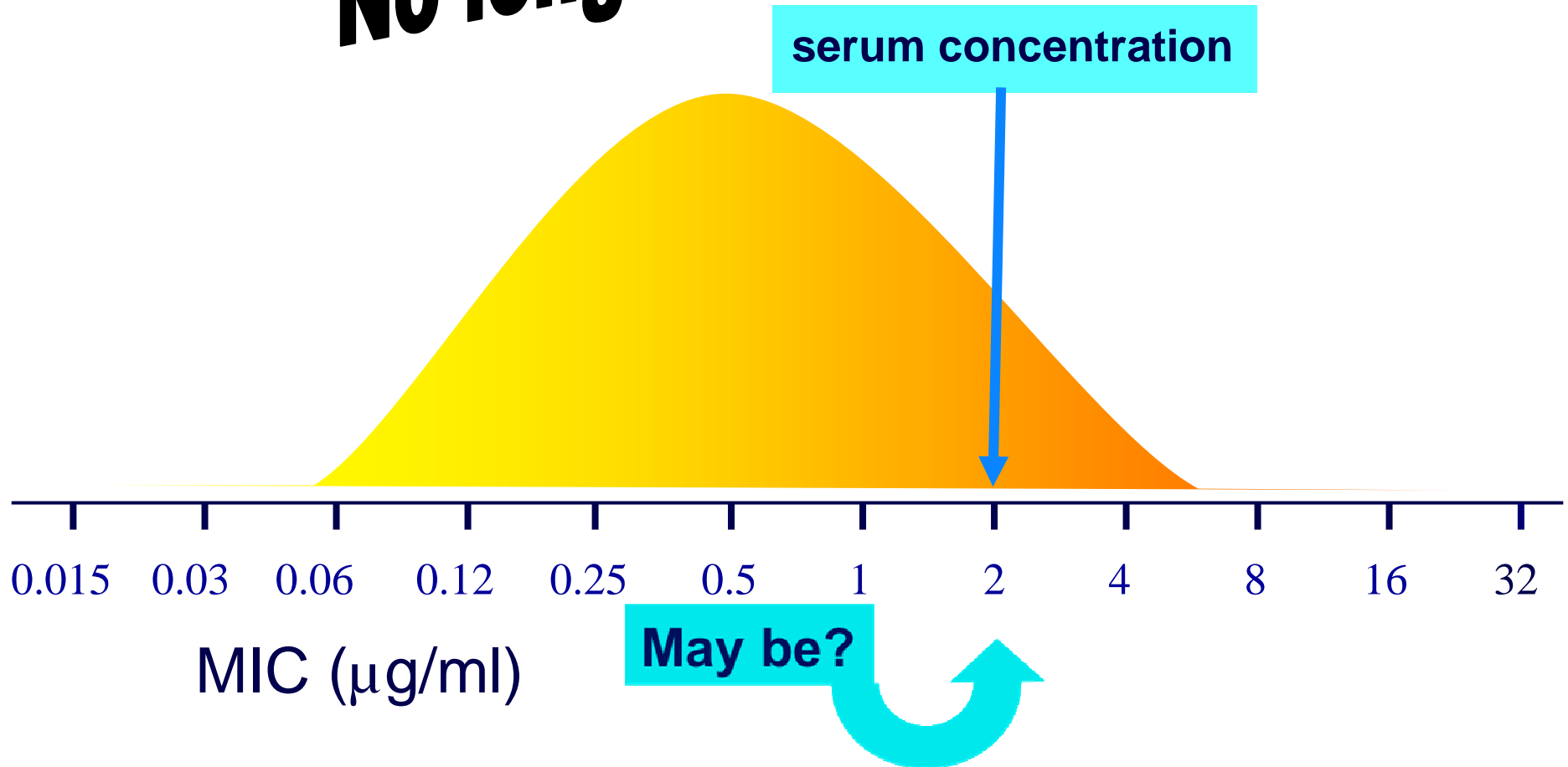


But, what is strong ?



But, what is strong ?

No longer so easy...



What are breakpoints or “concentrations critiques” ?

- a magic number derived from in vitro susceptibility testing,
- and used by the clinical microbiologists
- to tell the clinician whether the antibiotic
 - will work, could work, or will fail with his/her patient.
- while what is measured is *per definition* a continuous variable (i.e. a diameter of any size [from 6 mm to the limit of the dish...), microbiologists and authorities like to cut the results it in 3 discrete categories

- Larger than X mg/L or less than d mm → **RESISTANT**
- Less than Y mg/L or larger than D mm → **SUSCEPTIBLE**
- Between X and Y mg/L or d and D mm → **INTERMEDIATE**

Résultats des antibiogrammes sur compte-rendu de résultats:

1. Exprimés uniquement en catégories S, I, R
2. Exprimés en CMI + catégories S, I, R

Si CMI communiquée + catégories S, I, R

Vos choix d'antibiotiques et posologie sont-ils guidés par CMI?

- Souvent
- Parfois
- Jamais

Europe vs USA - Interprétation de l'antibiogramme: un exemple

Céfotaxime vs. <i>E.coli</i>		S _≤ / R (mg/L)
BSAC	UK	2 / <u>≥</u> 4
CA-SFM	France	4 / >32
CRG	The Netherlands	4 / >16
DIN	Germany	2 / <u>≥</u> 16
NWGA	Norway	1 / <u>≥</u> 32
SRGA	Sweden	0.5 / <u>≥</u> 2
CLSI 2009	U.S.	8 / <u>≥</u> 64

Europe vs USA - Interprétation de l'antibiogramme: un exemple

Céfotaxime vs. <i>E.coli</i>		S _≤ / R (mg/L)	si CMI = 4
BSAC	UK	2 / ≥4	R
CA-SFM	France	4 / >32	S
CRG	The Netherlands	4 / >16	S
DIN	Germany	2 / ≥16	I
NWGA	Norway	1 / ≥32	I
SRGA	Sweden	0.5 / ≥2	R
CLSI	U.S.	8 / ≥64	S

Et pourtant utilisé quotidiennement par microbiologistes pour éclairer cliniciens sur bactéries S à combattre

Valeur clinique du résultat “in vitro”

- **Meta-analyse d'études retro- et prospectives sur le résultat d'infections dues aux souches productrices de BLSE**
 - Kang, 2004; Wong-Beringer, 2002; Kim, 2002; Bhavani, 2004
- **Relation CMI – Résultat clinique (Traitement: C3/C4 en monothérapie) pour des CMI “S”**

	CMI \leq 1	CMI \leq 2	CMI \leq 4	CMI \leq 8
Succès	81%	67%	27%	11%

Conclusion: Nécessité d'interprétation du résultat sur base identification mécanisme R.

Harmonisation, mais aussi évolution des breakpoints = une nécessité

- Evolution des indications et pratiques thérapeutiques
- Nouveaux mécanismes de résistance
- Modification des dosages
- Nouvelles connaissances pharmacocinétiques-pharmacodynamiques
- Données de l'impact, des résultats cliniques
- Distribution des CMI des populations "sauvage-type"

**Critères d'interprétation EUCAST:
la réponse européenne**

- Introduction
- **EUCAST et breakpoints**
- Implémentation des critères EUCAST
- EUCAST vs CLSI
- Inquiétudes et simulations
- Craintes & espoirs
- Résumé



EUCAST

**European Committee on Antimicrobial Susceptibility
Testing
formed in 1997 and restructured in 2002**

**Initiative de
European Society for Clinical Microbiology and Infectious
Diseases (ESCMID)
National Breakpoint Committees in Europe (UK, F, D, NL, S)**

**and financed by
ESCMID
National Breakpoint Committees in Europe
DG-SANCO of the European Union
(3 year grant from May 2004)**

www.eucast.org

Objectifs de l'EUCAST

- Harmoniser les breakpoints européens

Breakpoints cliniques

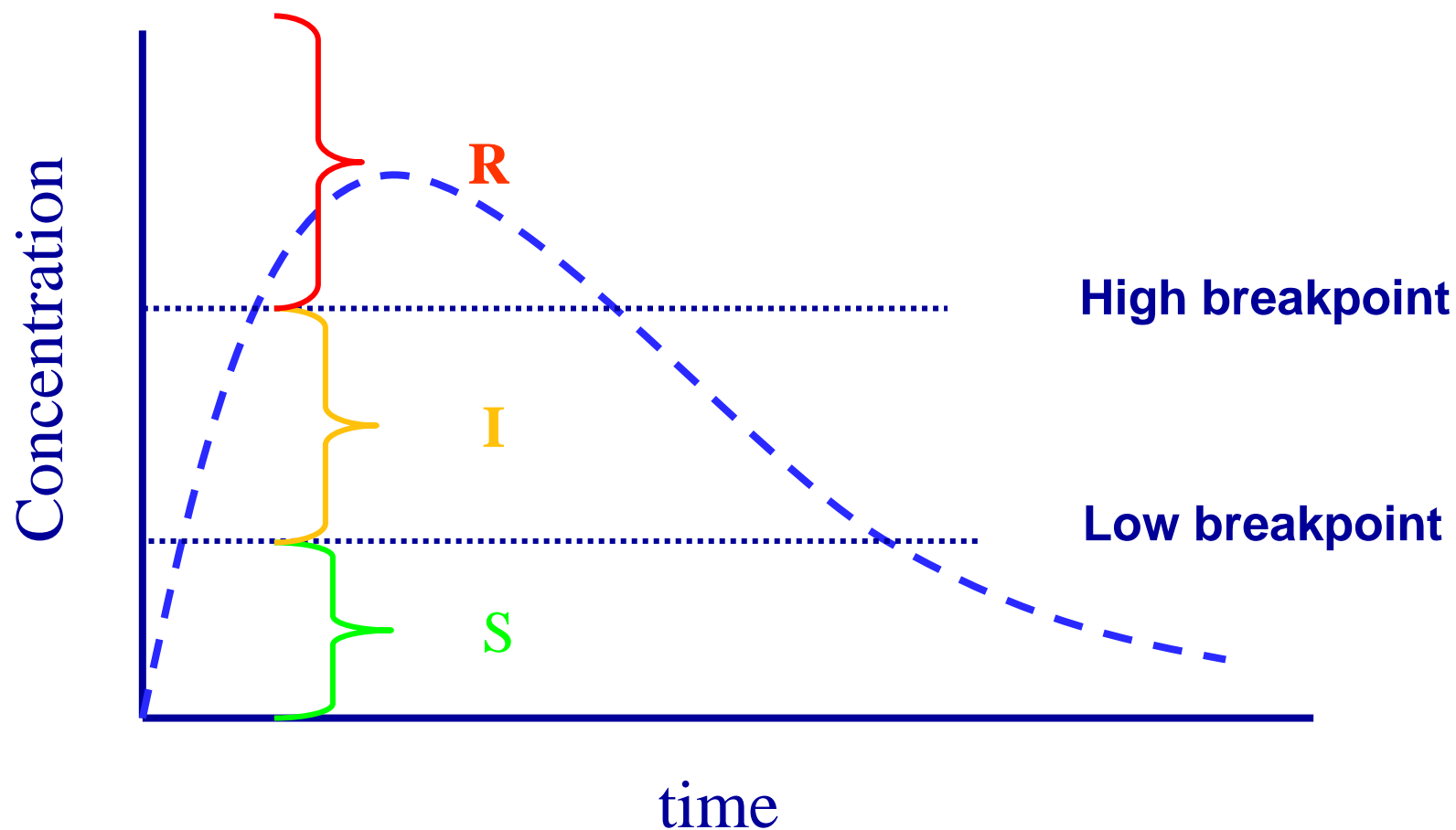
*Pour anciens **et** nouveaux ATB*

**Valeurs des cut-offs (seuils)
épidémiologiques (ECOFFs)**

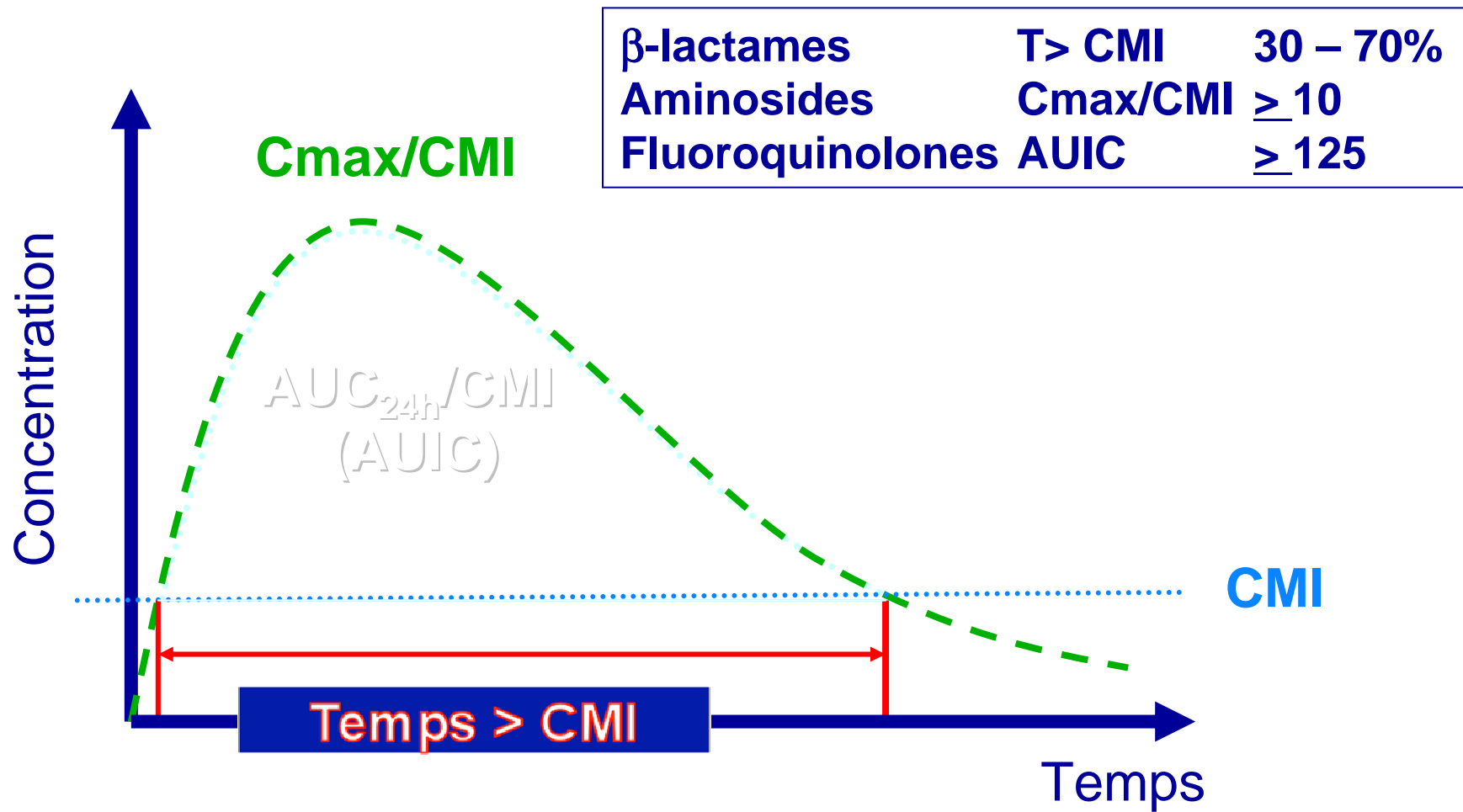
Pour la surveillance de la R aux ATB

- Proposer des méthodes standardisées pour la détermination de la sensibilité aux antibiotiques
- Assurer des liens avec des autorités (EMEA, ECDC, EFSA, ...) et des réseaux européens (EARSS, ESAC, ...).
- Etc.

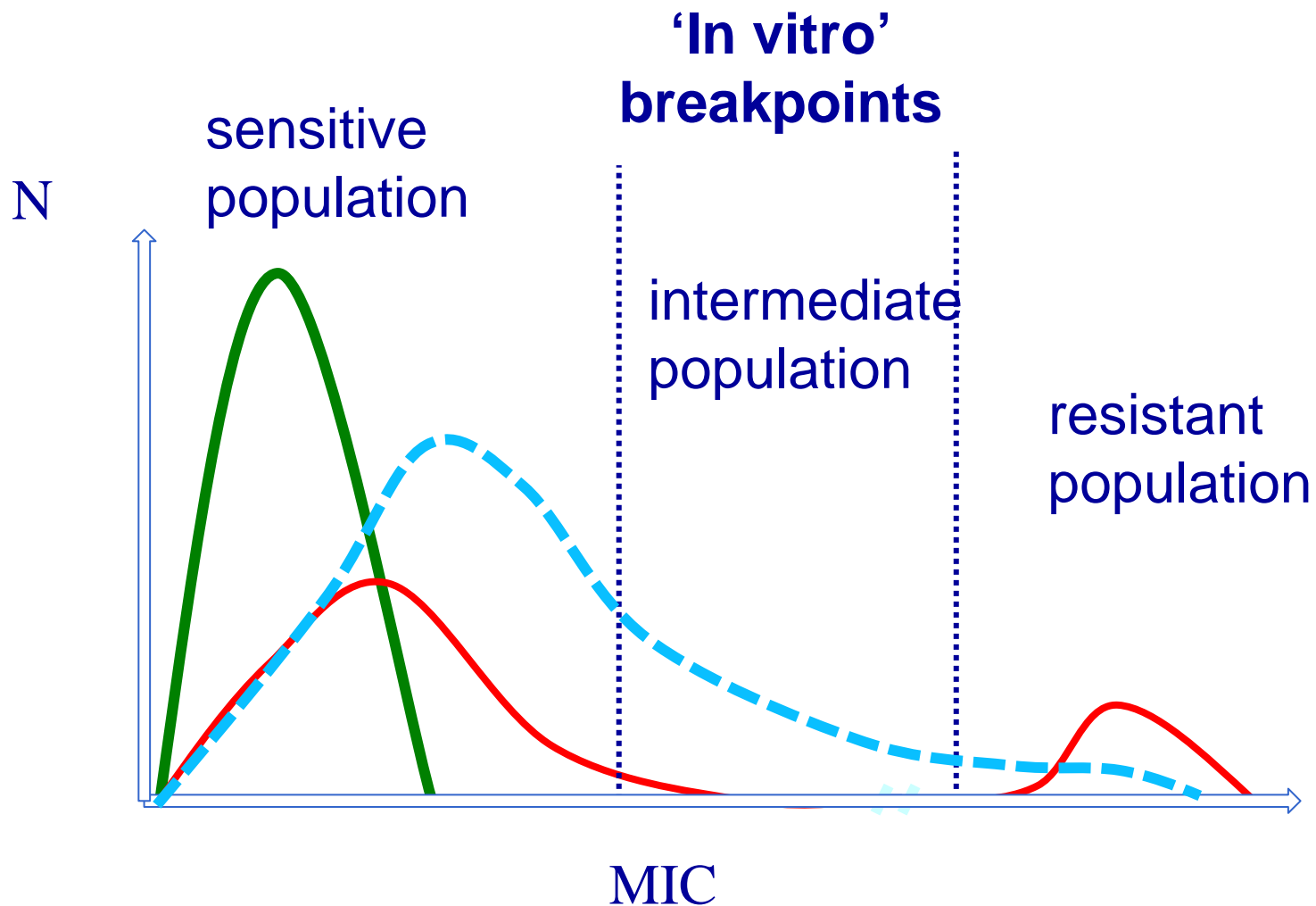
from MIC to 'breakpoints' pharmacokinetic criteria



from MIC to 'breakpoints' Pk/Pd criteria



from MIC to 'breakpoints' epidemiological criteria



EUCAST - Détermination des breakpoints cliniques d'un ATB

- **Dose et dosages**
- **Organismes cibles**
- **Distribution des CMI des organismes cibles et ECOFFs**
- **Mécanismes de R dans organismes cibles**
- **Infections ciblées (indications approuvées)**
- **Pharmacocinétique (C_{max}, T_{1/2}, liaison aux protéines, V_d etc)**
- **Propriétés pharmacodynamiques (P_{ic}/CMI, AUC/CMI) pour organismes cibles**
- **Simulations Monte Carlo et Pk/Pd**
- **Toxicité**
- **Résultats et données cliniques (succès ou échec/CMI)**

➤ **Etablissement de valeurs critiques associées à de meilleures valeurs prédictives**

EUCAST - Breakpoints cliniques pour tests phénotypiques

**Pour catégoriser un microorganisme S, I ou R à
un antibiotique particulier**

- **Sensible (S)**

Antibiotique avec une haute probabilité de succès thérapeutique aux doses standards recommandées.

- **Intermediaire (I)**

Antibiotique avec probabilité de succès imprévisible

- **Résistant (R)**

Antibiotique avec une haute probabilité d'échec clinique même à dosage maximum.

Evolution des breakpoints cliniques dans le temps/posologie.

- Introduction
- EUCAST et breakpoints
- **Implémentation des critères EUCAST et facteurs limitant**
- EUCAST vs CLSI
- Inquiétudes et simulations
- Craintes et espoirs
- Résumé

Réussite d'harmonisation des breakpoints antimicrobiens en Europe et en Belgique?

Pour réussir:

- **Comités nationaux de l'antibiogramme (NAC)**
 - BSAC, CA-SFM, CRG, DIN, NWGA, SRGA, Poland, Italy
 - **Aucun en Belgique**
 - Rôle transitoire de la SBIMC-BVIKM (2007-2009)
 - Désignation d'un NAC (>01.2010)
- **Fabriquants de tests, dispositifs matériel d'ATBg**
- **Microbiologistes**
- **Harmonisation des méthodes de diffusion**
 - **Milieus, inoculum, charges disques**

Switch to EUCAST breakpoints : painful ?



Technologist



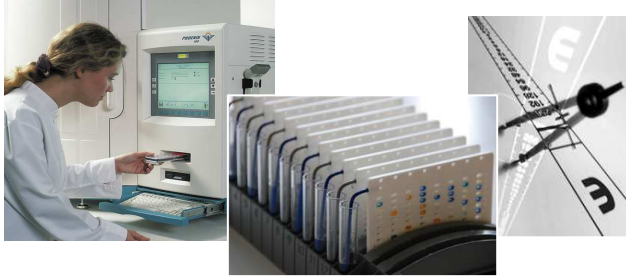
Lab computer Team



Infectious disease physician



Pharmacist

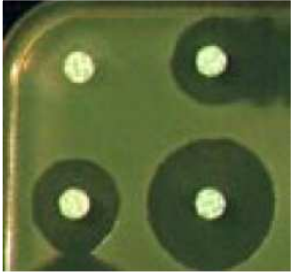


Conversion à l'EUCAST: Facteurs limitant

Pour la détermination des CMI par automates

- **Adaptation des automates** (*fin 2009 – mi-2010*)
 - **Composition des panels et concentrations d'agent antimicrobien par puits**
 - Validation, fabrication, stock et distribution
 - **Mise à jour des logiciels** (critères d'interprétation)
 - Chaque système doit être prêt pour date cible
 - **Mise à jour des logiciels Expert** (règles d'expertise)
 - Chaque système doit être prêt pour date cible

Conversion à l'EUCAST: Facteurs limitant



Pour la diffusion en disques (+/- 50%)

- **Disponibilité de critères d'interprétation**
 - **Critères EUCAST ... !!**

Attendu depuis septembre '09

.....



Édités mi-décembre 2009

- **Breakpoints définis par EUCAST en collaboration avec autres laboratoires de différents pays.**

EUCAST Disk Diffusion Test

European disk test derived from the Kirby-Bauer method (1966), based on two media:

- **Mueller Hinton agar** for non-fastidious organisms including enterococci
- **MH + 5% Horse blood + 20 mg/L β -NAD* (MH-F)** for *S.pneumoniae*, *Haemophilus spp* and other fastidious organisms (+ anaerobes)

Commercially prepared plates (*Oxoid, BD, bioMérieux, Biorad*)
+ A few changes in disk strength

CE Label first trimester 2010

* β -NAD = β -Nicotinamide adenine

- Introduction
- EUCAST et breakpoints
- Implémentation des critères EUCAST
- **EUCAST vs CLSI**
- Inquiétudes et simulations
- Craintes et espoirs
- Résumé

EUCAST *versus* CLSI

Critères d'interprétation CMI (mg/L)
(\leq S et $>$ R)

	Enterobactéries		<i>P.aeruginosa</i>	
	EUCAST	CLSI 2009 (2010)	EUCAST	CLSI 2009
Amoxi/clav	/ - 8	8 - 16		
Pip/tazo	8 - 16	16 - 64	16 - 16	64 - 64
Cefuroxime	8 - 8	8 - 16		
Cefotaxime	1 - 2	8 - 32 (1-2)		
Ceftazidime	1 - 2	8 - 16 (4-8)	8 - 8	8 - 16
Méropénème	2 - 8	4 - 8	2 - 8	4 - 8
Amikacin	8 - 16	16 - 32	8 - 16	16 - 32
Ciprofloxacine	0.5 - 1	1 - 2	0.5 - 1	1 - 2
Levofloxacine	1 - 2	2 - 4	1 - 2	2 - 4

EUCAST *versus* CLSI

- **Breakpoints plutôt déplacés vers le bas**
 - Diminution potentielle du % de S et augmentation du % de R
 - Différence entre classes d'antibiotiques
- **Modifications BGN > CGP**
- **Meilleure prédictivité du succès ou échec thérapeutique en évitant le recours aux tests complémentaires**
 - Test de détection phénotype production ESBL non nécessaire
 - OK pour interprétation mais toujours à faire pour hygiène hospitalière ?
- **Antibiotiques « orphelins »**
 - Pas de critères proposés

- Introduction
- EUCAST et breakpoints
- Implémentation des critères EUCAST
- EUCAST vs CLSI
- **Inquiétudes**
 - **Modification prescription**
 - **Modification épidémiologie des R**
- Craintes & espoirs
- Résumé

Passage à l'EUCAST : inquiétudes

- **Modification des profils de R actuels**
 - **Impact majeur sur les bacilles Gram négatif**
 - Application des critères EUCAST à nos distributions
- **Modification consommation différentes classes d'antibiotiques**
- **Evolution des R à surveiller**
- **Traitements empiriques à revoir (Ambu.& Hospi)**

EUCAST for *Enterobacteriaceae* in MYSTIC-Europe (n= 33.183)

Antibiotic	CLSI breakpoints			Sus rates %	EUCAST breakpoints			Sus rates %
	S ≤	I	R ≥		S ≤	I	R ≥	
Meropenem	4	8	16	99.5	2	4-8	16	99.2
Ceftazidime	8	16	32	83.1	1		16	74.0
Cefepime	8	16	32	92.0	1		16	82.1
Pip/Taz*	16	32-64	128	83.2	8		16	77.8
Cipro*	1	2	4	83.0	0.5		2	78.8

Ieven, 2008

EUCAST for *P. aeruginosa* in MYSTIC-Belgium (n= 2.904)

Antibiotic	CLSI breakpoints			Sus/res rates %	EUCAST breakpoints			Sus/res rates %
	S ≤	I	R ≥		S ≤	I	R ≥	
Meropenem	4	8	16	81.6/14.7	2	4-8	16	75.2/14.7
Ceftazidime	8	16	32	72.3/21.8	8		16	72.3/27.7
Cefepime	8	16	32	61.2/25.8	8		16	61.2/38.8
Pip/Taz	64	-	128	80.4/19.5	16		32	69.3/30.7
Cipro	1	2	4	64.1/27.7	0.5		2	56.7/35.8

Ieven, 2008

Simulations souches hémocultures et urinocultures (Trimestre 1-2009 CHU)

%age de S/R Amoxicilline/ac.clavulanique

	CLSI expertisé	EUCAST
<i>E.Coli</i>		
Hémocultures (68)	63,2 / 25	52,9 / 36,8
Urines (hospitalisés) (350)	65,2 / 19,7	52,3 / 32,5
Urines (non hospitalisés) (352)	74,4 / 24,5	56,2 / 24,5
<i>K.Pneumoniae</i>		
Urines (hospitalisés) (66)	68,1 / 27,2	66,6 / 25,7
Urines (non hospitalisés) (31)	93,5 / 0,0	80,6 / 6,4

Simulations souches hémocultures et urinocultures (Trimestre 1-2009 CHU)

%age de S/R Cefotaxime

	CLSI expertisé	EUCAST
<i>E.Coli</i>		
Hémocultures (68)	88,2 / 11,8	89,7 / 10,3
Urines (hospitalisés) (350)	91,1 / 8,8	91,4 / 7,9
Urines (non hospitalisés) (352)	96,0 / 4,0	96,3 / 3,7
<i>K.Pneumoniae</i>		
Urines (hospitalisés) (66)	77,3 / 22,7	78,8 / 18,2
Urines (non hospitalisés) (31)	100,0 / 0,0	100,0 / 0,0

Simulations souches hémocultures et urinocultures (Trimestre 1-2009 CHU)

%age de S/R Pipéracilline/Tazobactam

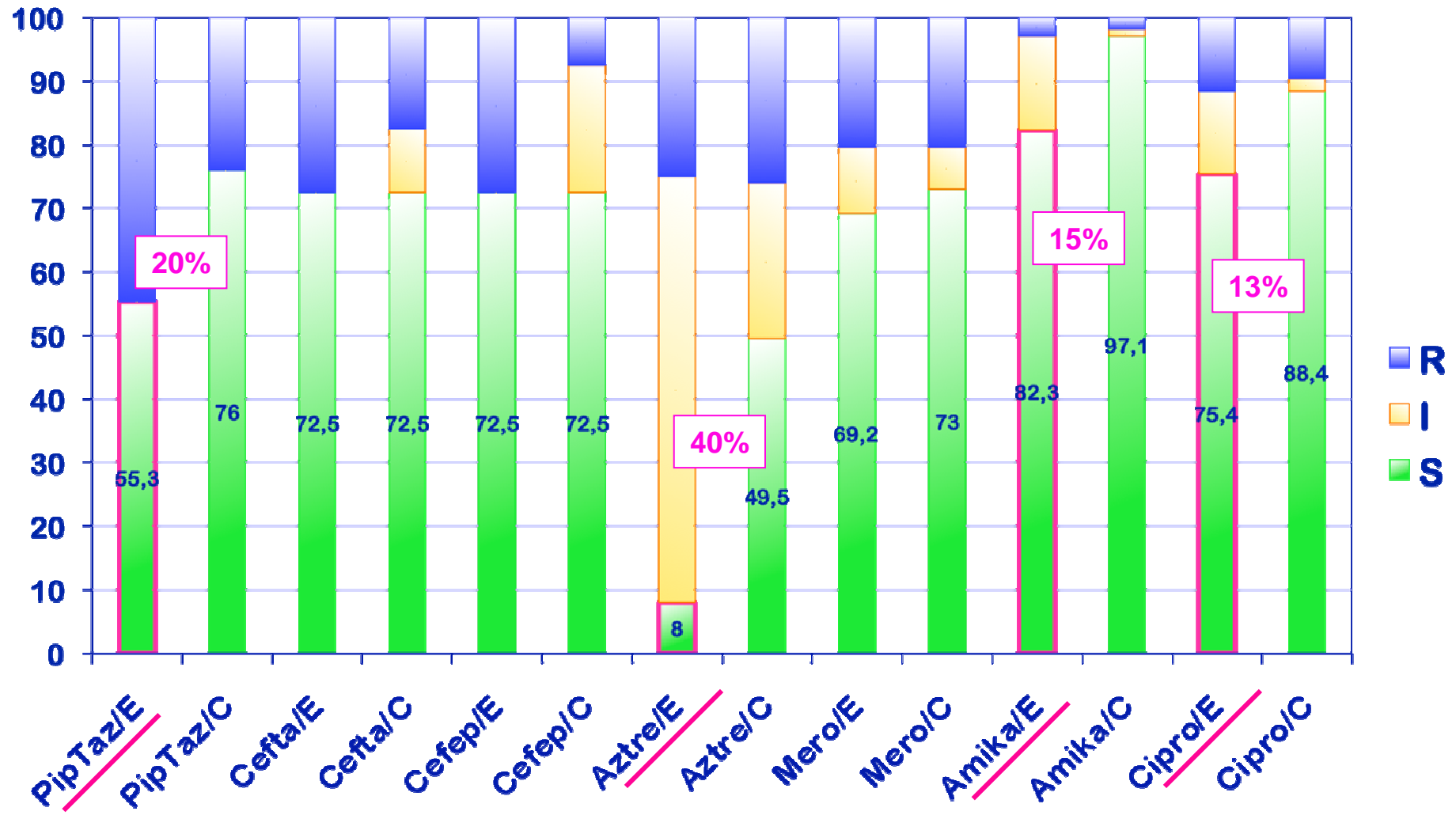
	CLSI expertisé	EUCAST
<i>E.Coli</i>		
Hémocultures (68)	98,5 / 1,5	97,0 / 1,5
Urines (hospitalisés) (350)	95,7 / 1,1	95,7 / 4,2
Urines (non hospitalisés) (352)	98,3 / 0,3	98,3 / 1,7
<i>K.Pneumoniae</i>		
Urines (hospitalisés) (66)	95,5 / 0,0	95,5 / 4,5
Urines (non hospitalisés) (31)	100,0 / 0,0	100,0 / 0,0
<i>P.Aeruginosa</i>		
Urines (hospitalisés) (49)	93,8 / 6,1	81,6 / 18,3
Urines (non hospitalisés) (11)	100,0 / 0,0	100,0 / 0,0

Prélèvements respiratoires: distribution des pathogènes majeurs (CHU semestre 1, 2010)

	Prél. de patients ambulatoires (Nb : 700)	Prél. de patients hospitalisés (Nb: 1800)
	18.3 %	13.6 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11.6 %	5.7 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	4 %	5.1 %
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2.7 %	2.8 %
	52.9 %	60.3 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19.3 %	25.8 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	19 %	20.2 %
<i>Escherichia coli</i>	8.7 %	7.9 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5.9 %	6.4%
BK et MOTT	1.9 % (31 % BK)	1.6 % (50 % BK)
	73.1 %	75.5 %

Prélèvements respiratoires (CHU semestre 1, 2010)

Pseudomonas aeruginosa (nb: 590) : EUCAST vs CLSI



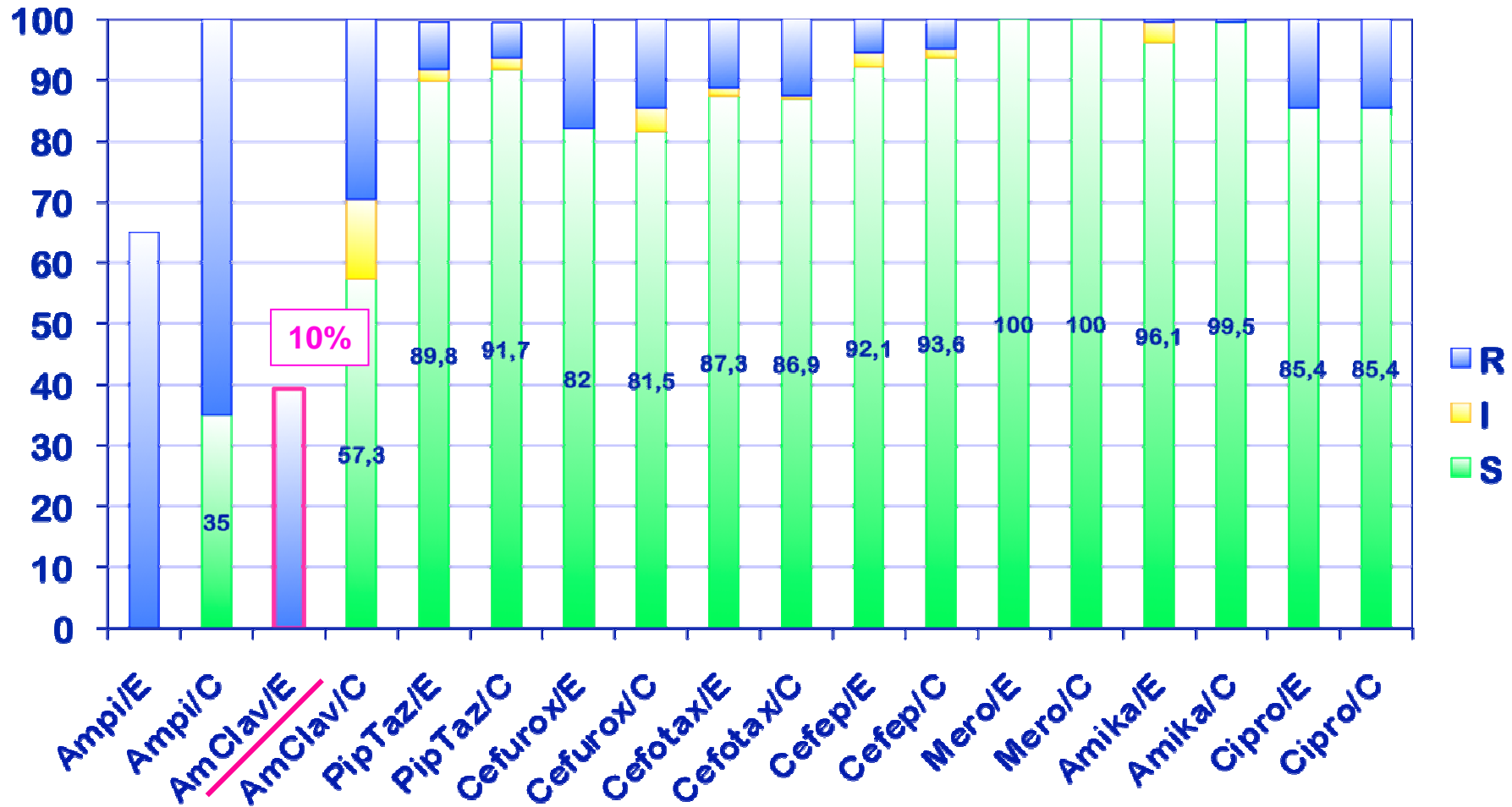
Prélèvements respiratoires (CHU semestre 1, 2010)

S.aureus: EUCAST vs CLSI (501 souches)

Antibiotic	CLSI Sus/ R rates %	EUCAST Sus/R rates %
Penicilline	12.1/87.9	12.1/87.9
Oxacilline	66.4/33.6	66.4/33.6
Erythromycine	57.8/39.6	59.8/40.2
Clindamycine	60.6/39.2	60.6/39.4
Gentamicine	100/0	100/0
Levofloxacine	64.9/35.1	64.9/35.1
Moxifloxacine	64.9/33.9	64.9/33.9
Minocycline	98.2/1	97.4/2.4
Vancomycine	100/0	100/0

Prélèvements respiratoires (CHU semestre 1, 2010)

Escherichia coli (nb: 206) : EUCAST vs CLSI (interprété)



Prélèvements respiratoires (CHU semestre 1, 2010)

K.pneumoniae (nb: 159): EUCAST vs CLSI (**interprété**)

Antibiotic	CLSI Sus/ R rates %	EUCAST Sus/R rates %
Amoxi/clav	64.1/35.2	71.1/ 28.9
Pip/Taz*	85.5/10.1	78.6/14.5
Cefuroxime	62.9/34.6	65.4/34.6
Cefotaxime	66.7/33.3	69.2/27.6
Ceftazidime	66.7/33.3	70.4/23.3
Cefepime	83.5/10.1	79.2/8.8
Meropenem	100/0	100/0
Amikacin	94.3/4.4	77.3/5.7
Cipro	75.5/22.6	69.8/24.5

- Introduction
- EUCAST et breakpoints
- Implémentation des critères EUCAST
- EUCAST vs CLSI
- Inquiétudes
- **Crainces & espoirs**
- Résumé

EUCAST : Craintes et espoirs

- **Augmentation du %age des BMR ?**
 - A court terme ? A long terme ?
 - ↘ Choix d'antibiotiques efficaces
- **Risque d'augmentation de la R aux carbapénèmes/autres classes d'atb ?**
 - ↗ R C3, Pip/tazo
 - ↗ consommation de carbapénèmes/ autres classes ??

- **Diminution globale de la R ?**
 - // meilleurs choix d'antibiotiques // meilleure prédictivité efficacité
 - Moins d'échecs et de sélection de R
- **Diminution de la consommation d'antibiotiques**
 - // meilleure efficacité antibiotiques choisis
 - Moins d'échecs : durée globale traitement diminuée ?

- Introduction
- EUCAST et breakpoints
- Implémentation des critères EUCAST
- EUCAST vs CLSI
- Inquiétudes
- Craintes & espoirs
- **Résumé**

Arguments pour la conversion

- **Décision en faveur de l'EUCAST dans autres pays européens: la Belgique n'est pas une île!**
- **Valeurs EUCAST meilleures des points de vue clinique et microbiologique**
- **EMA ne reconnaît que valeurs EUCAST pour enregistrement de nouveaux antibiotiques**
- **Procédures établissement valeurs critiques EUCAST tout à fait transparentes**
 - **Informations et base de données librement accessibles et gratuites.**

Critères d'interprétation EUCAST

- **Basés sur caractéristiques PK/PD**
- **Liés à la posologie**
- **Meilleure corrélation attendue avec résultat clinique**
- **Critères plus sévères que CLSI →**
 - **A court terme: niveau plus élevé de résistance**
 - Impact potentiel sur les antibiotiques prescrits
 - Impact potentiel sur l'épidémiologie de la résistance
 - **A long terme**
 - ??? Diminution de la R ???
 - ??? Diminution de la consommation d'atb ???

Impact attendu des critères d'interprétation EUCAST en pneumologie

(< données pré-l.respiratoires CHU de Liège, sem1 2010)

- ***S.pneumoniae, H.influenzae, M.catarrhalis***
 - Pas d'impact significatif sur β -lactames
- ***S.aureus***
 - Pas d'impact significatif

- ***P.aeruginosa***
 - ⚡ Sensibilité pip/tazo (20%), aztreonam (40%), amikacin (15%) et ciprofloxacine (13%)
 - ↗ Résistance pip/tazo (20%)
- ***E.coli***
 - ↗ Résistance amoxi/clav (10%)
- ***K.pneumoniae***
 - ⚡ Sensibilité pip/tazo (6%), amikacin (15%) et ciprofloxacine (5%)
 - ↗ Résistance pip/tazo (4%)

Echéances conditionnelles pour adhésion aux critères de l'EUCAST

- **Toute l'information doit être disponible**
 - Critères pour CMI: **OK**
 - Critères pour diffusion disques: **OK**
 - Méthodologie: **OK**
- **Firmes diagnostiques doivent être prêtes: +/- 2010**
- **Etablir différentes sources informations pour les labos: OK et à venir**
 - NAC : Site Web, présentations, check-list, protocoles validation
- **Information aux cliniciens OK et à poursuivre**
 - Conséquences transition vers EUCAST

Implémentation des critères EUCAST en Belgique

***UNE PÉRIODE DE TRANSITION DU
1^{ER} JANVIER AU 1^{ER} JUILLET 2010:
REPORTÉE À
AU CHU PRÉVU DÉBUT 2011***