

L'harmonisation des concentrations critiques en Europe est-elle possible et suffisante ?

Paul M. Tulkens

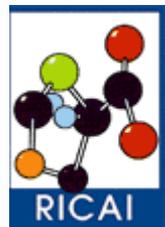
Représentant de l'

International Society of Chemotherapy (ISC)

auprès de l'EUCAST



Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire
Louvain Drug Research Institute
Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique



RICAI 2009

29^e Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse

Paris, France - 3-4 décembre 2009

Vous avez dit "concentration critique" ?

- Un chiffre 'magique' obtenu par le microbiologiste sur base d'un examen *in vitro* et qui a pour but de prédire si l'antibiotique sera ou non efficace *in vivo*.
- Les résultats microbiologiques sont obtenus sous forme de variable continue¹, mais ces données sont traduites pour le clinicien en

– sensible ... (S)

– intermédiaire... (I)

– résistant ... (R)



et c'est ce que **clinicien** recevra !

¹ diamètres; parfois convertis en CMI; les automates mesurent des vitesses de croissance...

Mais à quoi peuvent (bien) servir des concentrations critiques?

Franchement, je me le suis souvent demandé ...

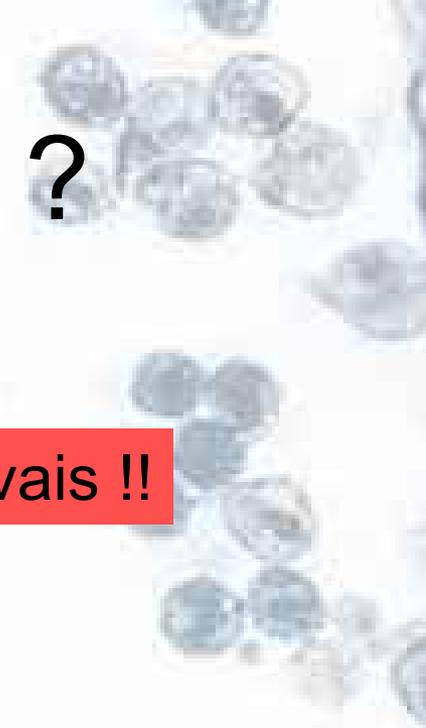
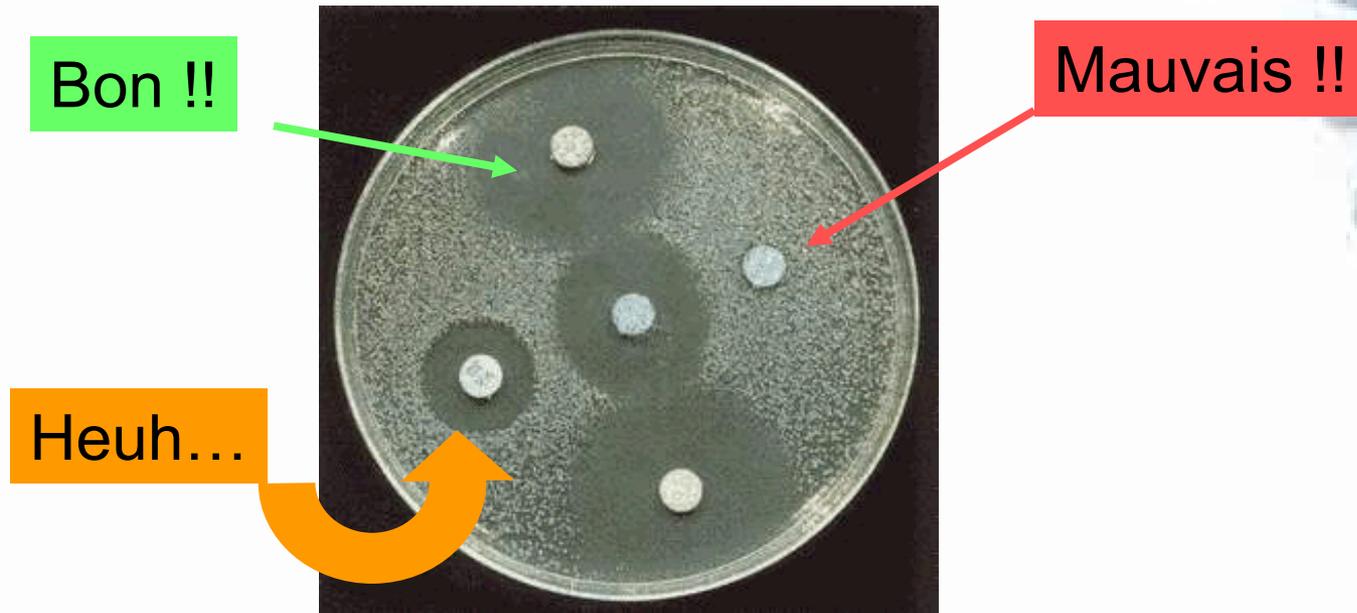


Pourquoi donc des concentrations critiques?

Peut-être parce que...

1. les médecins aiment savoir si la bactérie est **bonne** ou **mauvaise** ...
2. les Autorités aiment pouvoir dire "**Faites ceci**" et "**Ne faites pas cela**" ...
3. l'Industrie aime pouvoir dire "**Je peux**" et "**Je ne peux pas**"
4. les avocats aiment pouvoir vous déclarer **coupable** of **innocent** ...
5. les microbiologistes voudraient donner à tous des **réponses simples** ...

Des réponses simples ?



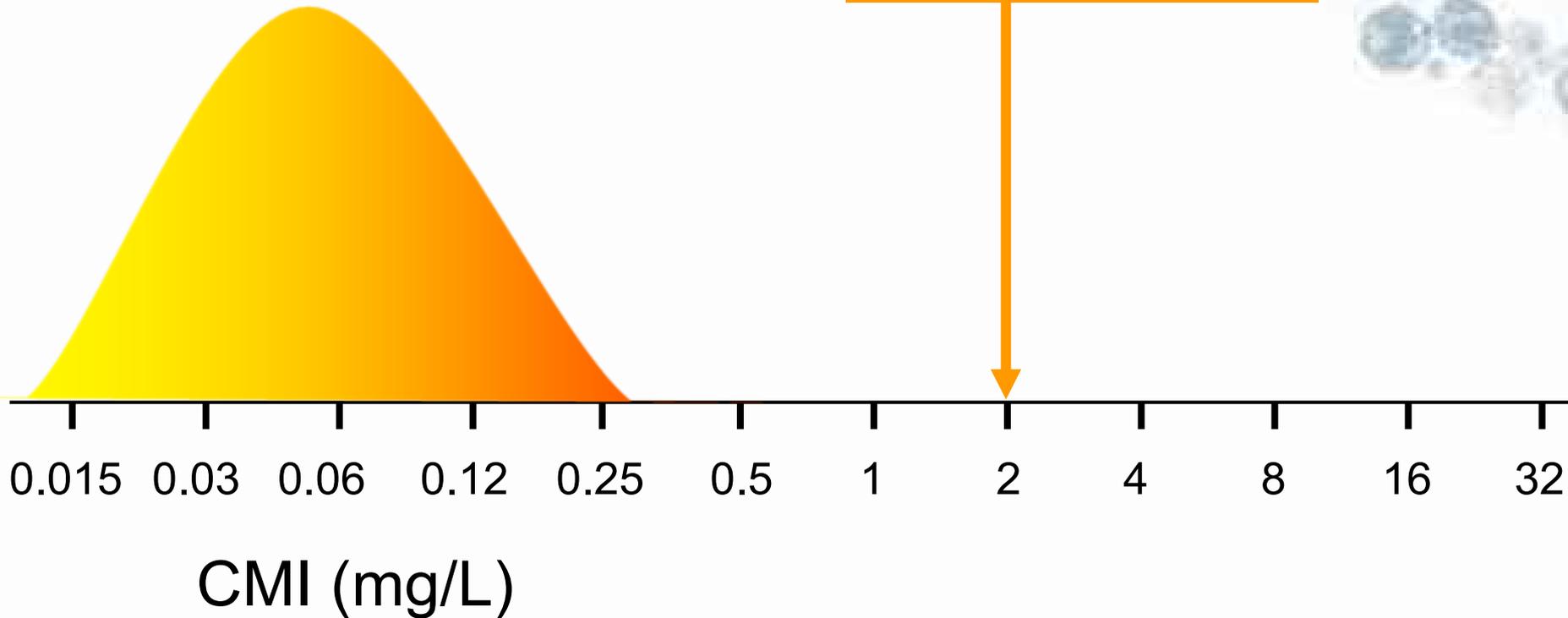
Mais que veut dire "bon" ?



C'est facile !

Bon !!

concentration sérique



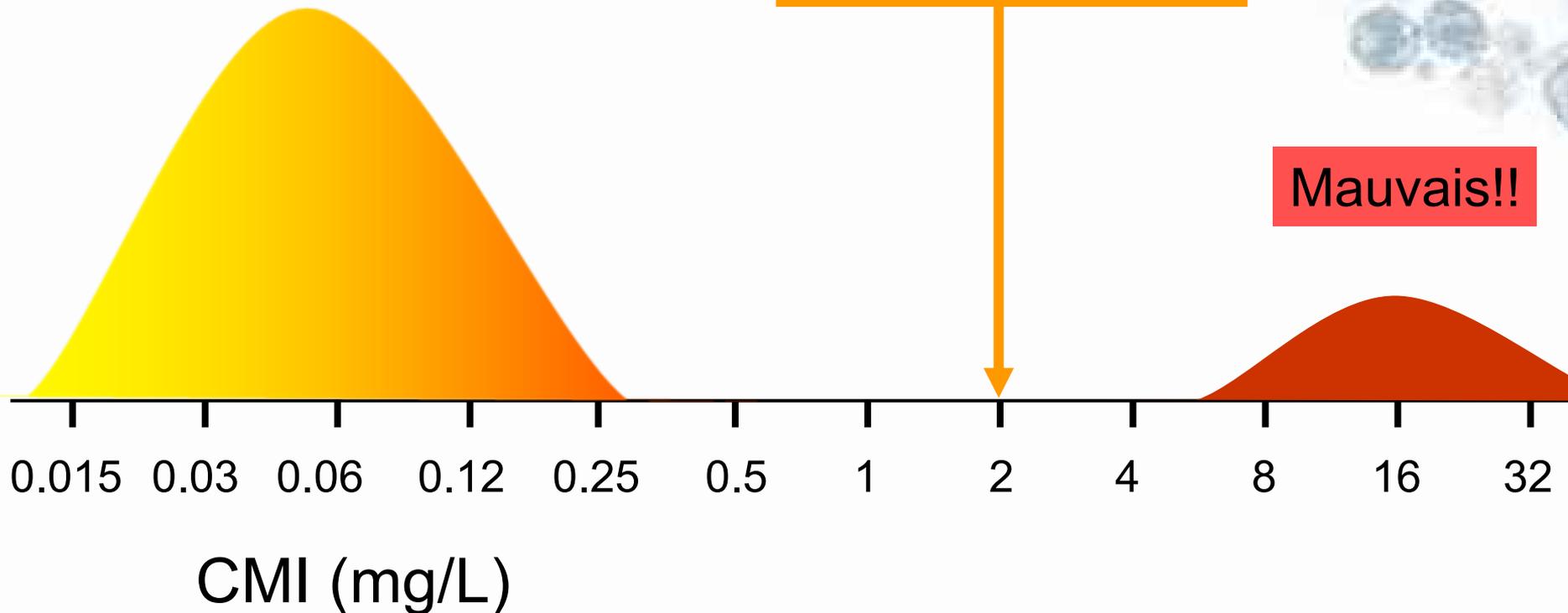
Le bon et le mauvais

C'est encore facile!

Bon !!

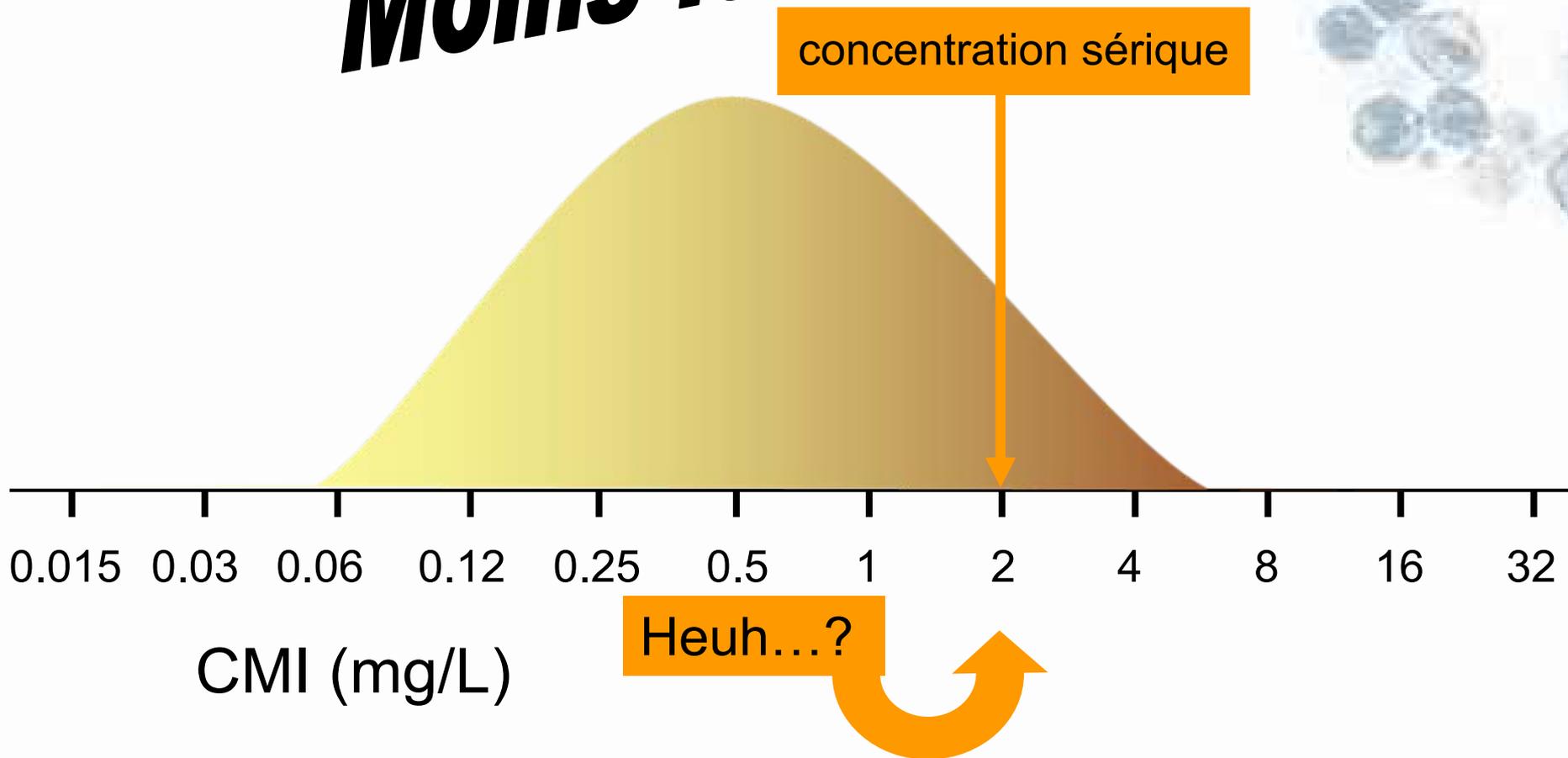
concentration sérique

Mauvais!!

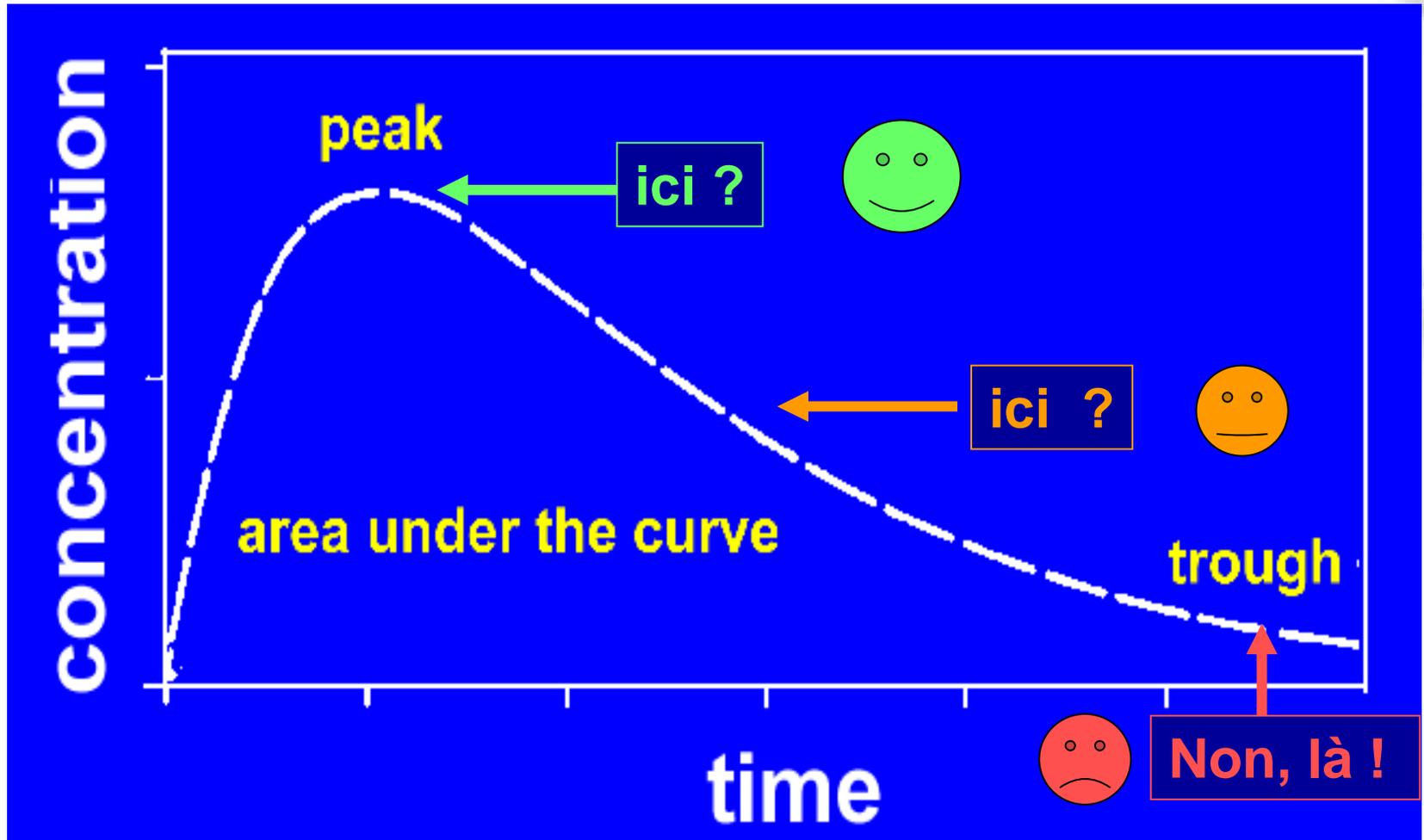


Et maintenant ?

Moins facile !!!

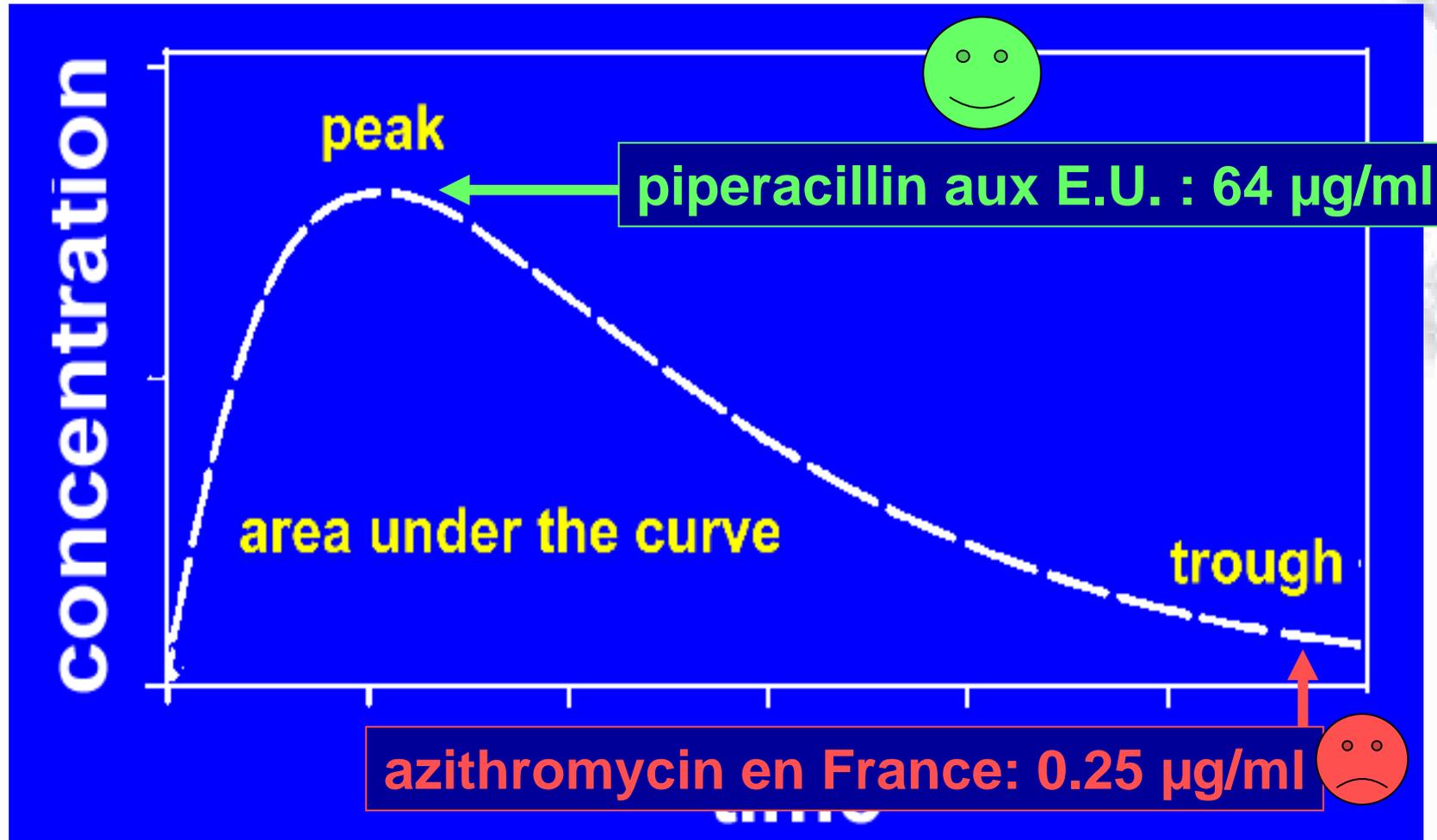


Où devrait se trouver la concentration critique par rapport au taux sérique ?



Pic ou vallée ?

un exemple de différence entre Français et Américains ...



Mais aussi entre Européens ...



From Mouton, 8th ISAP symposium, Nijmegen, 2001

Quelle était donc la situation ?

- L'Europe avait différentes commissions pour établir les concentrations critiques ... et, dès lors, des valeurs différentes pour le même antibiotique... *



Un exemple simple en Europe

cefotaxime vs. <i>E.coli</i>		S_≤ / R
<i>BSAC</i>	<i>Royaume-Uni</i>	2 / ≥4
<i>CA-SFM</i>	<i>France</i>	4 / >32
<i>CRG</i>	<i>Pays-Bas</i>	4 / >16
<i>DIN</i>	<i>Allemagne</i>	2 / ≥16
<i>NWGA</i>	<i>Norvège</i>	1 / ≥32
<i>SRGA</i>	<i>Suède</i>	0.5 / ≥2

Néanmoins, ces concentrations critiques étaient utilisées quotidiennement par les **microbiologistes** pour éclairer les **cliniciens** à propos de la sensibilité des bactéries qu' **ils** devaient combattre.

Quelle était donc la situation ?

- L'Europe avait différentes commissions pour établir les concentrations critiques ... et, dès lors, des valeurs différentes pour le même antibiotique... *



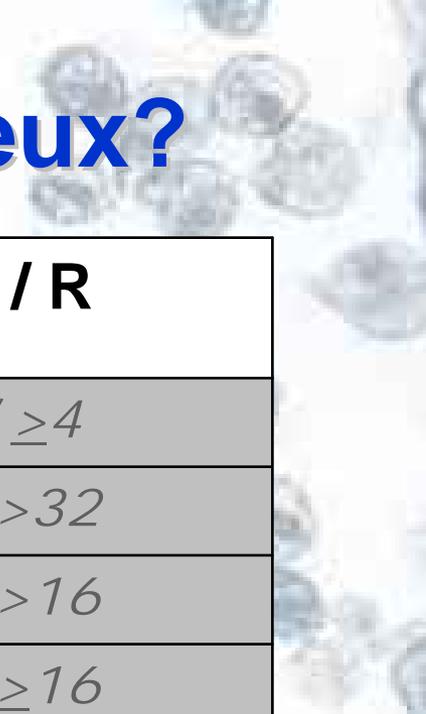
En l'absence de commission nationale, la plupart des autres des pays européens utilisaient les points critiques du NCCLS ...

(National (US) Committee for Clinical Laboratory Standards)



L'Amérique était-elle mieux?

cefotaxime vs. <i>E.coli</i>		S_≤ / R
<i>BSAC</i>	<i>Royaume-Uni</i>	2 / ≥4
<i>CA-SFM</i>	<i>France</i>	4 / >32
<i>CRG</i>	<i>Pays-Bas</i>	4 / >16
<i>DIN</i>	<i>Allemagne</i>	2 / ≥16
<i>NWGA</i>	<i>Norvège</i>	1 / ≥32
<i>SRGA</i>	<i>Suède</i>	0.5 / ≥2
<i>NCCLS</i>	<i>Etats-Unis</i>	8 / ≥64





Yes, you can !



the US doctor can treat **all** patients !

 *NCCLS*

Etats-Unis

8 / ≥ 64

Est-ce que **VOUS** voulez-faire ?

Vous avez dit "EUCAST" ?

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

- **créé en 1997**
- **avec le soutien de**
 - **European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)**
 - **Les commissions nationales de détermination des points critiques en Europe (GB, F, D, NL, N, S)**
- **financé par**
 - **ESCMID**
 - **Les commissions nationales**
 - **DG-SANCO de l'Union Européenne (E-CDC vanaf 2008)**



L'EUCAST en 4 étapes

1. Définition des valeurs limites de CMI des souches "sauvages" (*epidemiological cutt-off*)
2. Evaluation des **concentrations critiques cliniques** sur base
 - de la pharmacocinétique et du calcul de la CMI que pourrait avoir une bactérie sensible à l'antibiotique (*target attainment rate*)
 - des données cliniques permettant de lier le résultat (succès vs. échec) à une CMI-pivot
 - affinement de la valeur finale
 - principe de précaution: → abaissement de la c.c.
 - éviter de scinder la population "sauvage" en 2 (+/- 1 dilution): → augmentation de la c.c.
3. Consultation large
 - des comités nationaux
 - de l'ensemble de la communauté scientifique
4. Publication (libre et gratuite) de toutes les c.c. y compris des raisons du choix d'une valeur donnée (*rational document*)

Tout est disponible sur le site web www.eucast.org

File Edit View History Bookmarks Tools Help
http://217.70.33.99/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init
ScholarOne Manuscripts Eucast2
Menu Connecter
Distribution des CMI vs. Phenotypes sauvages
Recherche
Méthode: CMI Methode de diffusion
Antimicrobien: Antimicrobien... Espèce: Espèce... Capacité du disque: Capacité du disque... Éléments par page: 50
MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance
Retourner

<http://www.eucast.org>

- **Choisissez un antibiotique ou un micro-organisme... et quelques secondes plus tard, apparait une Table avec la distribution des CMI ...**



Les blocs bleus correspondent aux valeurs des souches sauvages

Distribution des CMI vs. Phenotypes sauvages

Recherche

Méthode: CMI Methode de diffusion

Antimicrobien:

Espèce:

Capacité d

Antimicrobien: Levofloxacin (**Méthode:** CMI)

Streptococcus parasanguis	0	0	0	0	0	0	0	0	2	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0	2.0	ND
Streptococcus pneumoniae	0	0	0	0	0	10	80	335	15737	60965	2413	113	164	336	64	22	4	2	231	2.0	2.0	2.0		
Streptococcus pyogenes	0	0	0	0	0	1	19	1594	19475	2538	1460	5	10	9	0	0	0	0	238	1.0	2.0	2.0		
Streptococcus salivarius	0	0	0	0	0	0	0	0	19	46	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0	2.0	ND



Les blocs bleus correspondent aux valeurs des souches sauvages

Distribution des CMI vs. Phenotypes sauvages

Recherche

Méthode: CMI Methode de diffusion

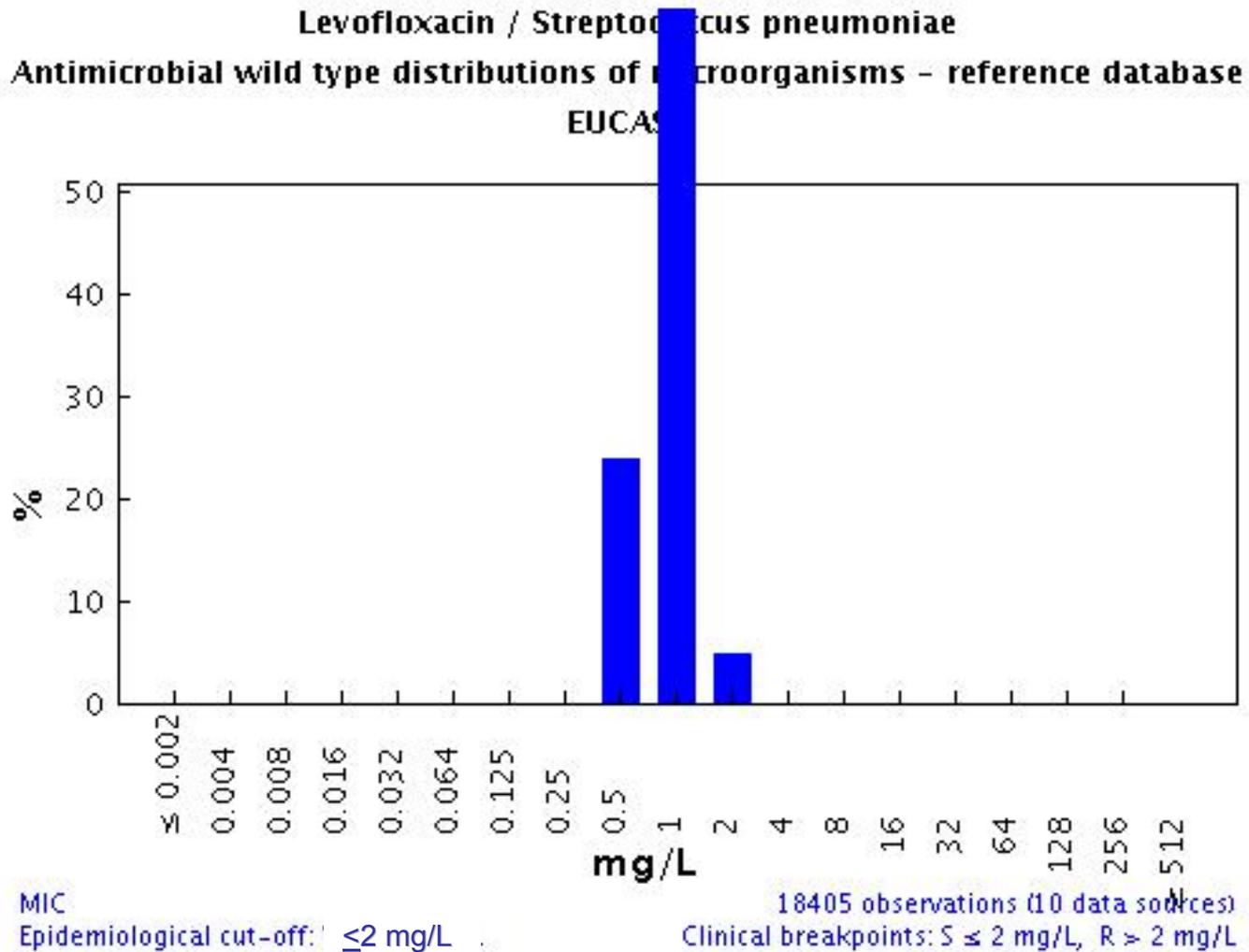
Antimicrobien: Espèce: Capacité d

Antimicrobien: Levofloxacin (Méthode: CMI)

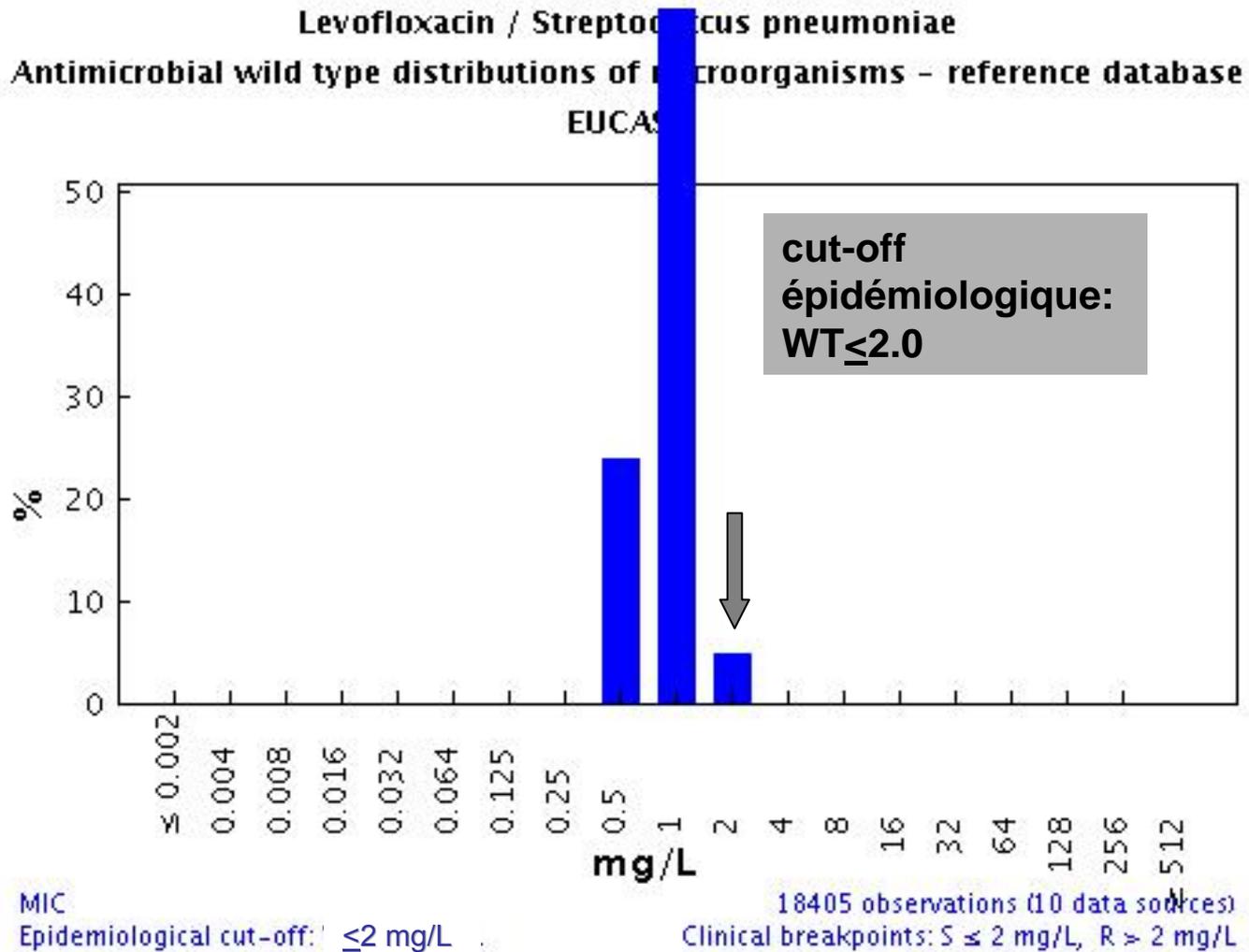
Streptococcus parasanquis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0	2.0	ND
Streptococcus pneumoniae	0	0	0	0	0	10	80	335	15737	60965	2413	113	164	336	64	22	4	2	231	2.0	2.0	2.0	2.0	
Streptococcus pyogenes	0	0	0	0	0	1	19	1594	19475	2538	1460	5	10	9	0	0	0	0	238	1.0	2.0	2.0	2.0	
Streptococcus salivarius	0	0	0	0	0	0	0	0	19	46	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0	2.0	ND

- en cliquant sur le nom, vous obtenez l'histogramme de distribution des CMI des souches sauvages

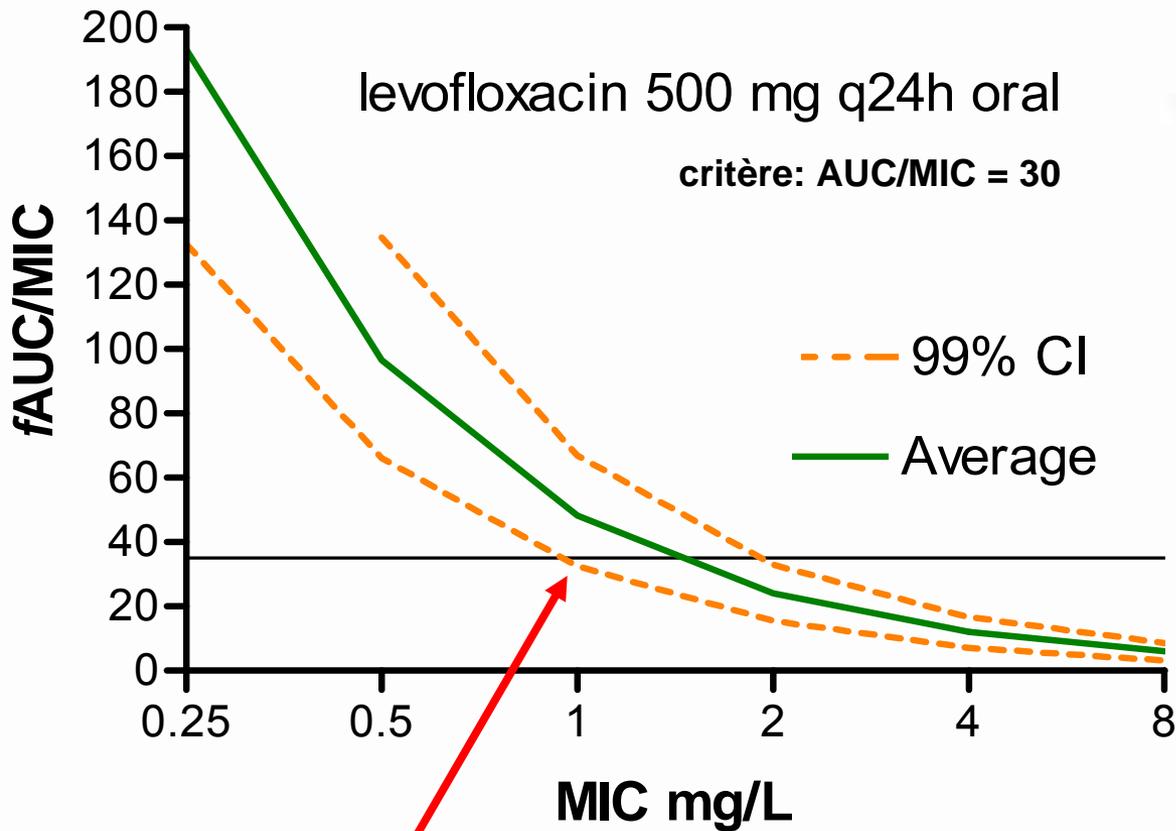
Exemple des étapes 1 et 2 pour la lévofloxacine et *S. pneumoniae*



Exemple des étapes 1 et 2 pour la lévofloxacine et *S. pneumoniae*

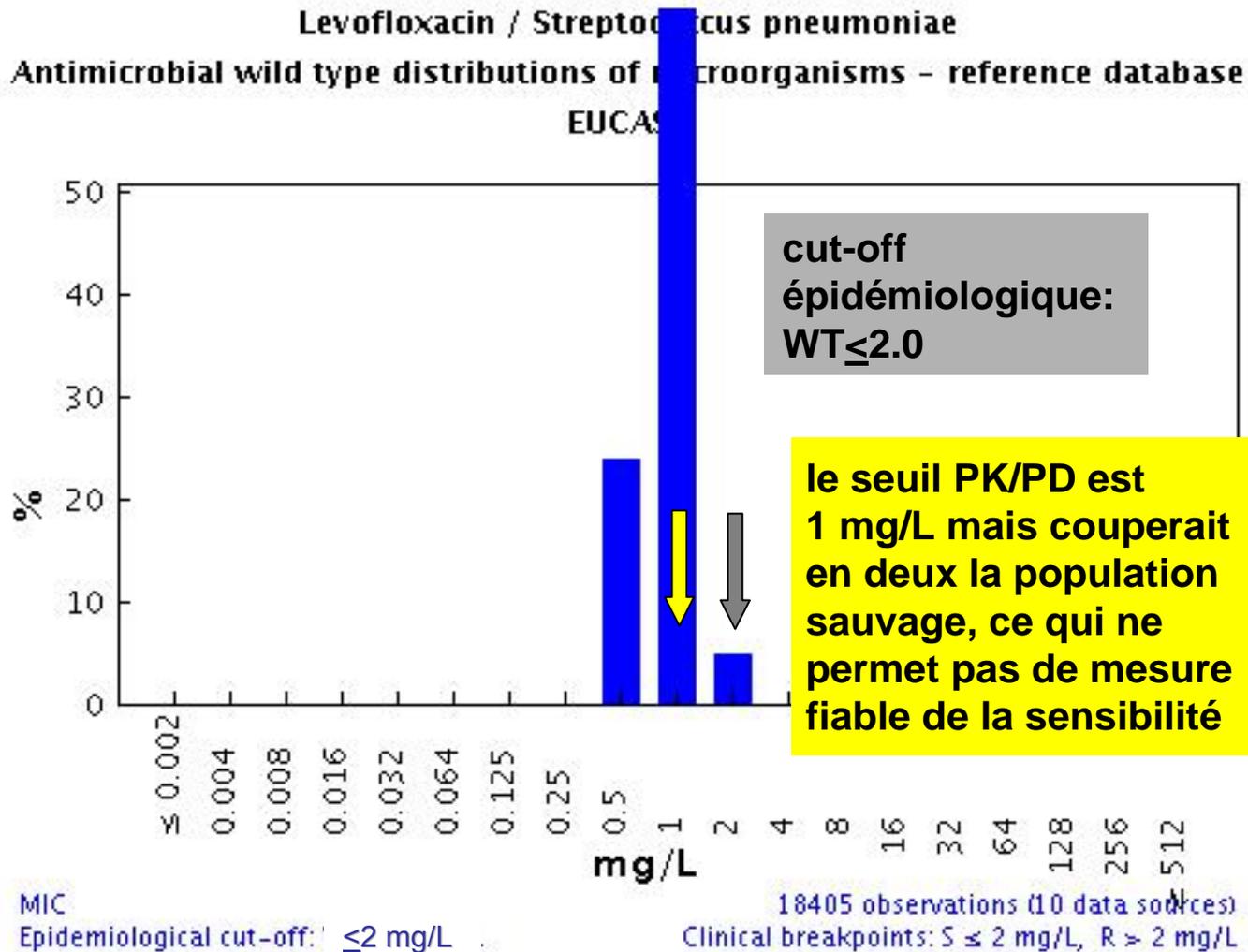


Simulations "Monte Carlo" pour détermination du seuil " PK/PD" d'activité correspondant aux schéma d'administration de base



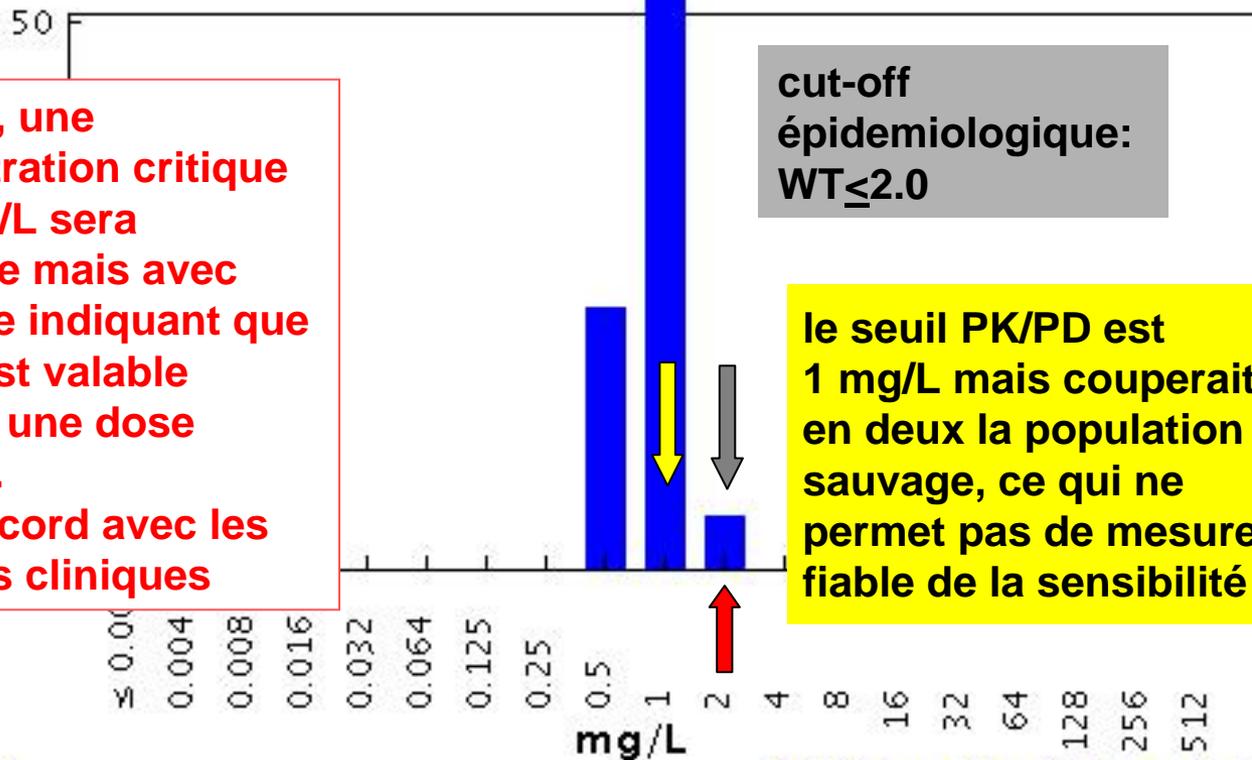
concentration critique PK/PD

Exemple des étapes 1 et 2 pour la lévofloxacine et *S. pneumoniae*



Exemple des étapes 1 et 2 pour la lévofloxacine et *S. pneumoniae*

Levofloxacin / *Streptococcus pneumoniae*
 Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database
 EUCAS



... donc, une concentration critique de 2 mg/L sera acceptée mais avec une note indiquant que ceci n'est valable qu'avec une dose élevée... et en accord avec les données cliniques

cut-off épidémiologique: $WT \leq 2.0$

le seuil PK/PD est 1 mg/L mais couperait en deux la population sauvage, ce qui ne permet pas de mesure fiable de la sensibilité

MIC Epidemiological cut-off: ≤ 2 mg/L
 18405 observations (10 data sources)
 Clinical breakpoints: S ≤ 2 mg/L, R > 2 mg/L



Et voici les résultats ...



Fluoroquinolones - EUCAST clinical MIC breakpoints

2009-04-07 (v 2.6)

Fluoroquinolone ^B		Species-related breakpoints (S</R>)											
		Entero- bacteriaceae ^C	Pseudo- monas/	Acineto- bacter	Staphylo- coccus	Entero- coccus	Strepto- coccus A,B,C,G	S.pneu- moniae ^F	Other strepto- cocci	H.influenzae M.catarrhalis	N.gonorr- hoeae	N.menin- gitidis ^H	Gram- positive anaerobes
Ciprofloxacin	RD	0.5/1	0.5/1	1/1 ^D	1/1 ^E	--	--	0.125/2	--	0.5/0.5 ^G	0.03/0.06	0.03/0.06	--
Levofloxacin	RD	1/2	1/2	1/2	1/2	--	1/2	2/2	IE	1/1 ^G	IE	IE	--
Moxifloxacin	RD	0.5/1	--	--	0.5/1	--	0.5/1	0.5/0.5	IE	0.5/0.5 ^G	IE	IE	IE
Norfloxacin	RD	0.5/1	--	--	--	--	--	--	--	--	IE	--	--
Ofloxacin	RD	0.5/1	--	--	1/1 ^E	--	--	0.125/4	--	0.5/0.5 ^G	0.12/0.25	IE	--

F. Streptococcus pneumoniae - wild type *S.pneumoniae* are not considered susceptible to ciprofloxacin or ofloxacin and are therefore categorized as intermediate. For ofloxacin the I/R breakpoint was increased from 1.0 to 4.0 mg/L and for levofloxacin the S/I-breakpoint from 1.0 to 2.0 to avoid dividing the wild type MIC distribution. The breakpoints for levofloxacin relate to high dose therapy.

Un (faux) problème évident ...

- les "nouvelles concentrations critiques sont nettement plus basses que la plupart des anciennes (en particulier celles du NCCLS/CLSI)
- ... mais elles reflètent probablement une meilleure réalité clinique (ex.: les fluoroquinolones...)
 - remise en question d'anciennes habitudes...
 - cartes de résistance plus réalistes ...(EARSS)
 - éducation des cliniciens...

oui, je devrai probablement abandonner ma belle petite plaque rouge...



azithromycin: 0.25/05 (c.crit. EUCAST)



Comment seront implémentées les concentrations critiques de l'EUCAST ?

- Les points critiques de l'EUCAST peuvent être utilisés dès aujourd'hui par qui veut ...
 - pour tous les antibiotiques d'utilisation courante (*)
 - sur base des valeurs de CMI pour la plupart des bactéries (**)
- Adapté dès maintenant par F, S or UK et, dès 2010, par DK, BE, NO, SE, FI, IR, NL, AU, ES,...
- inclus dans les systèmes automatiques Phoenix (2009), Vitek2 (2010) et MicroScan (2010?)
- disponibles pour les méthodes en disque
 - descriptifs et méthodes: à partir d'août 2009
 - diamètres publiés à partir de décembre 2009

ex: la
pristinamycine

* examen des molécules "locales" en cours (demandez... et l'EUCAST essaiera...)
** soumettez des distributions de CMI pour les organismes manquants...

EUCAST disk diffusion test

Non-fastidious organisms

- Mueller-Hinton (MH)
- Inoculum 0.5 McFarland
- Incubation 18 +/-2 h
- Disk strengths as CLSI with few exceptions (cefotaxime 5µg, ceftazidime 10µg).
- QC strains and reference ranges as ISO and CLSI + three more strains

Streptococci, H.influenzae, etc

- MH + 5% defibrinated horse blood and 20 mg β-NAD for streptococci, pneumococci and *H. influenzae*
- Inoculum 0.5 McFarland
- Incubation 18 +/-2 h
- Disk strengths as CLSI with few exceptions (cefotaxime 5µg, ceftazidime 10µg).
- QC strains and reference ranges as ISO and CLSI + three more strains

EUCAST disk diffusion test

Not available on the WEB of EUCAST since 2010

- CMI and correlation tables CMI/diameters
- Manuals and information on automatic systems
- Quality control tables
- Disaporamas "Comment faire ?"
- > more than 20 000 CMI distributions
- very large number of diameter distributions

exceptions
ceftazidim

exceptions (cefotaxime 5µg,

QC strains
as ISO and
strains

ranges as
more strains

1	2	3	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint	
			S ≤	R >		S ≥	R <
1	<i>Pseudomonas</i> spp.	Penicillins					
11	Piperacillin ¹		16	16	30	18	18
12	Piperacillin-tazobactam ^{1,2}		16	16	30+6	18	18
13							

Comment seront implémentées les concentrations critiques de l'EUCAST en pratique ?

Et les nouvelles molécules ?



EMA – EUCAST SOP European Medicines Agency *Standard Operating Procedure*

Title: Harmonisation of European Breakpoints set by EMEA/CHMP and EUCAST		Document no.: SOP/H/3043
Applies to: Product Team Leaders in the Human Pre-Authorisation Unit, (Co)Rapporteurs, External Experts, EUCAST		Effective Date: 14 February 2005
PUBLIC		Review Date: 14 February 2007
		Supersedes: N/A
Prepared by	Approved by	Authorised for issue by
Name: Bo Aronsson	Name: Agnès Saint Raymond	Name: Patrick Le Courtois
Signature: On file	Signature: On file	Signature: On file
Date: 10 Feb 05	Date: 10 Feb 05	Date: 10 Feb 05

1. Purpose

To describe the interaction between EMEA/CHMP and EUCAST in the process of harmonisation of European breakpoints.

- **Les concentrations critiques de TOUTES les nouvelles molécules seront fixés par l'EUCAST...**
- **Ces valeurs seront reprises dans la notice européenne et seront d'application partout ...**
- **Molécules déjà passées par cette procédure: tigécycline, daptomycine, [ceftobiprole] ...**
- **4 autres molécules à l'examen... et ré-examen des anciennes molécules...**

L'avenir des points critiques de l'EUCAST

- Dès aujourd'hui, l'EUCAST fixe directement ou indirectement les **concentrations critiques officielles** pour l'Europe en concertation et après consultation des comités nationaux (F, GB, D, NL, N, S) et de la communauté scientifique

- France : CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie)
- Allemagne : DIN (Deutsches Institut für Normung)
- Pays-Bas : CRG (Commissie Richtlijnen Gevoeligheidsbepalingen)
- Norvège : NWGA (Norwegian Working Group on Antibiotics)
- Suède : SRGA (Swedish Reference Group for Antibiotics)
- Royaume-Uni : BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy)

L'EUCAST est votre interlocuteur et souhaite vous entendre...

- Et ces points critiques pourraient devenir des valeurs de référence mondiales...
(see why in a moment...)

Shall the US NCCLS (now CLSI...) still
be authorized to define breakpoints
in the **USA** ?



L'avenir incertain des points critiques du CLSI ...



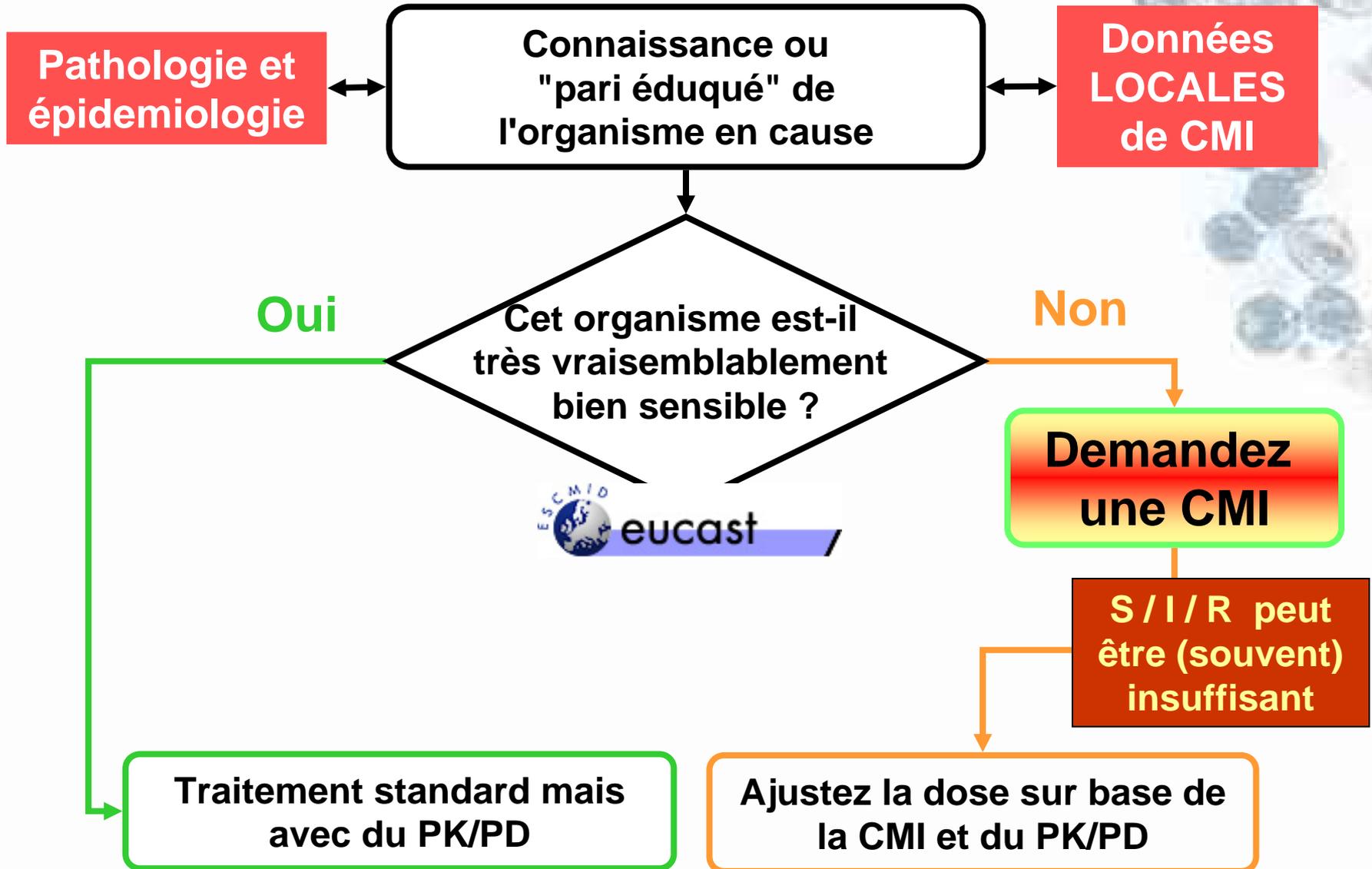
- Since 2005, FDA has reasserted its legal rights to define official breakpoints (and removed it from NCCLS, hence its change of name)
- CLSI may set breakpoints **after** FDA has defined them, but will NOT publish them if they are different from those of the FDA... (CLSI may petition the FDA for breakpoint revision after 2 years...)
- CLSI will try to become the specialized committee of the FDA for setting breakpoints ... But FDA may not accept this...
- In the meantime, only FDA breakpoints will be legal ... and will be essentially geared to the protection of the American Public
- Other countries will have no direct impact on the FDA-decision process ... and may, therefore, look for another, more "non-national" body for advice and orientation ... This may be CLSI ... or EUCAST...

communicated at the General meeting of EUCAST during the 17th ECCMID & 25th ICC (Munich, Germany) by the CLSI representative and largely confirmed at the last 2009 ICAAC during the CLSI – EUCAST Educational Symposium ...

Les concentrations critiques harmonisées résoudront-ils tous les problèmes ?

- Les valeurs proposées ne sont que des "points de guidance" pour un traitement "général"
(→ quelles sont les chances de succès pour un patient moyen ...)
- La connaissance des distributions de CMI (locales, régionales, nationales) demeurent essentielles pour juger de la sensibilité des germes, ... ajuster les traitement, et ... revoir les concentrations critiques et les rendre plus pertinentes ...
- Le traitement des patients "difficiles" devra toujours se faire sur une base individuelle, en fonction des CMI et de l'ensemble du tableau microbiologique et clinique.
- MAIS l'usage d'antibiotiques à action "douteuse" devra être remis en question...
- **ET les concentrations critiques confrontées à la situation locale permettront de faire des choix plus rationnels entre molécules...**

Des clés pour le succès...



Des clés pour le succès...

Problèmes évidents...

- méthodes de mesure (disques, syst. automat., E-test, ...)
- sous-populations (visibles en disque ou par E-test)
- non-prise en compte des "règles expertes" (BLSE et C3G ...)
- résistances de bas niveau (efflux)
- difficultés d'accessibilité de la cible...
- prévention de la résistance...
- révisions en cours ... mais à anticiper (glycopeptides, par ex.) *

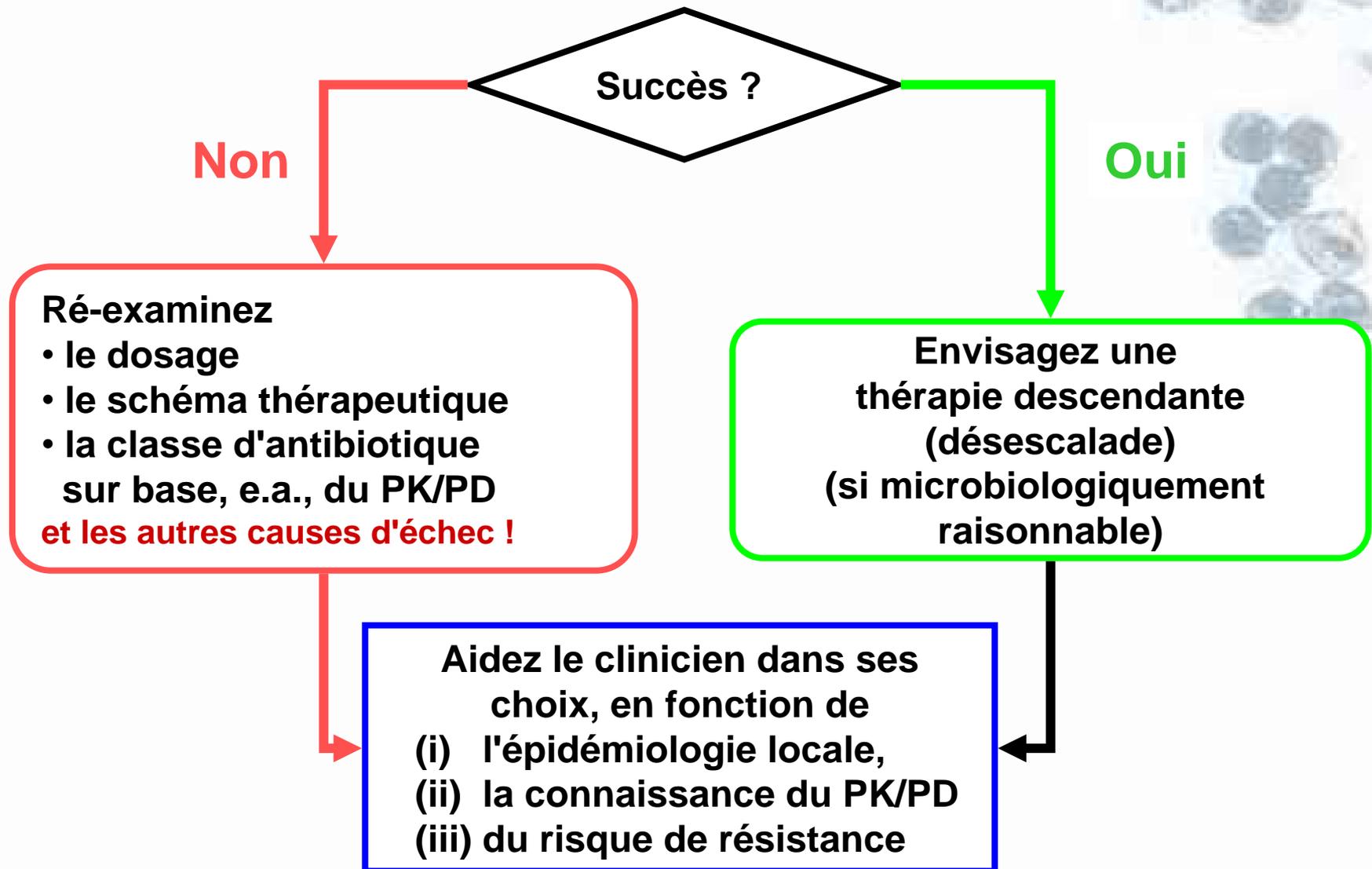
**Demandez
une CMI**

**S / I / R est
insuffisant
si ...**

*** quel interlocuteur souhaitez-vous pour une révision ?**



Des clés pour le succès (suite). ..



Et pour conclure...



Ne nions pas les difficultés...



Mais nous pouvons dès maintenant



**construire de vrais
succès en Europe**

Conflits d'intérêt et remerciements...

- Conflits d'intérêt
 - subventions de recherche de Bayer, Pfizer, Wyeth, GSK, ...
 - Honoraires de conférences de AstraZeneca, Aventis, Bayer, ...
 - Jetons de présence de l'Institut National (belge) d'Assurance Maladie-Invalidité et du Service Public Fédéral (belge) Santé Publique"
- Remerciements
 - Gunnar Kahlmeter (diapos et discussions)
 - l'ISC (et JC Pechère) pour m'avoir demandé d'être leur représentant auprès de l'EUCAST
 - Johan Mouton (pour une introduction à la pharmacocinétique de population et diverses diapos, y compris celle d' "*Astérix et les Romains*"...)



"Les microbes sont très intelligents car ils sont capables d'innover, d'apprendre les uns des autres, d'échanger une information forte (l'ADN) et de s'adapter tellement plus rapidement que les humains ne sont eux-mêmes capables d'inventer les armes pour les vaincre..."

