

# Vers les points critiques (plus) rationnels pour les antibiotiques:

Actions de l' *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*  
(EUCAST)

... et quelques vues personnelles

**Paul M. Tulkens**

Représentant de l'ISC auprès de l'EUCAST

Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire  
Université catholique de Louvain, Bruxelles



Sur base de présentations de Gunnar Kahlmeter, président de l'EUCAST, et quelques diapos de Johan Mouton



Tours, France – 14 février 2012

# Vers les points critiques (plus) rationnels pour les antibiotiques:

## Actions de l' *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*. ... et quelques vues personnelles

**Paul M. Tulkens**

Représentant de l'ISC auprès de l'EUCAST  
Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire  
Université catholique de Louvain, Bruxelles



Sur base de présentations de Gunnar Kahlmeter, président de l'EUCAST, et quelques diapos de Johan Mouton

**Les 3 présentations seront dès jeudi  
sur [www.facm.ucl.ac.be](http://www.facm.ucl.ac.be)**

# Vous avez dit "point 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 continue<sup>1</sup>, mais ces données sont traduites pour le clinicien en

– sensible ... (S)

– intermédiaire... (I)

– résistant ... (R)



qui est ce que **clinicien... ou la plupart des épidémiologistes** recevront !

<sup>1</sup> diamètres; parfois convertis en CMI; les automates mesurent des vitesses de croissance...

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

Franchement, je me le suis souvent demandé ...



Bon

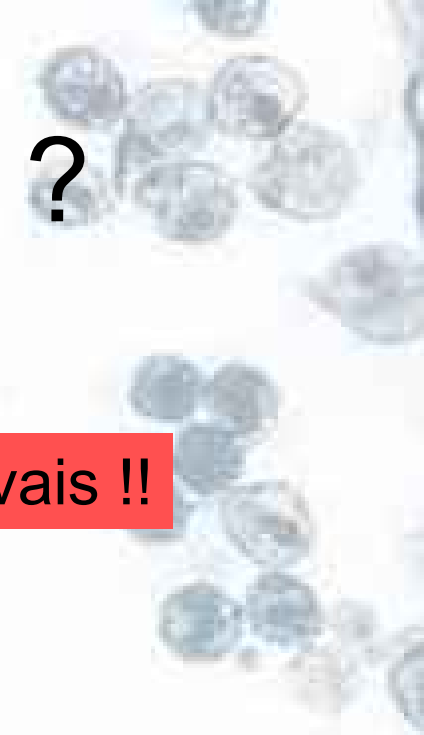
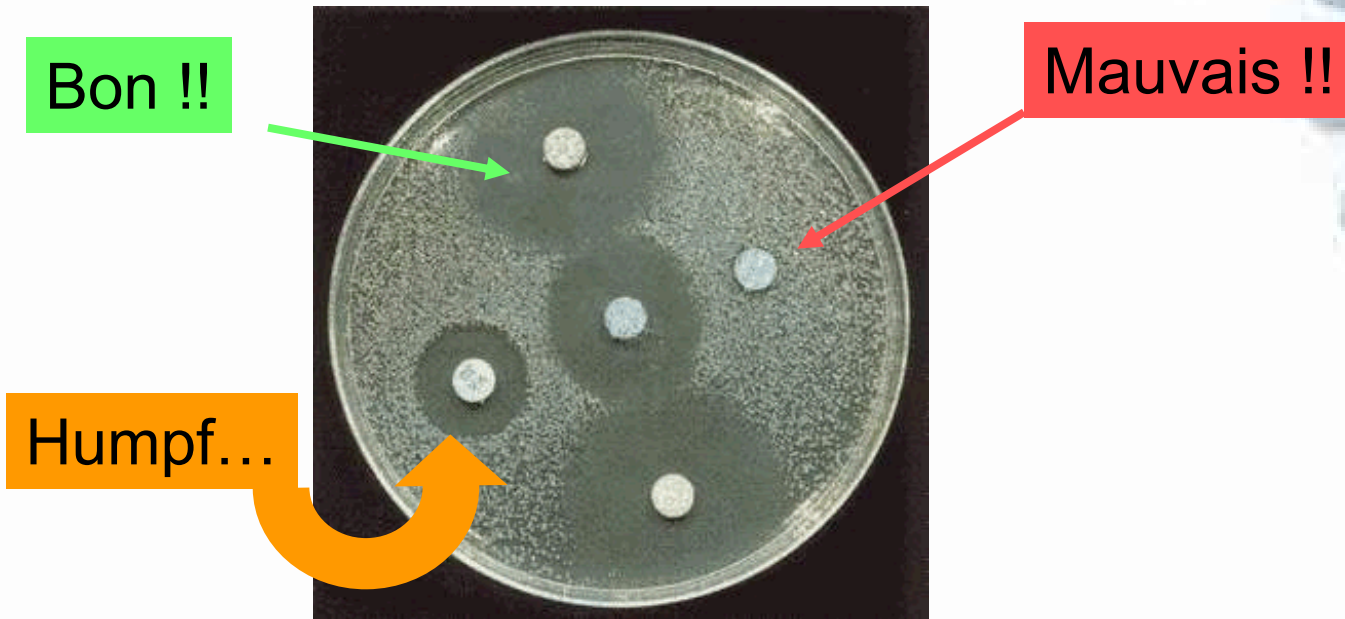
Slecht

# Pourquoi donc des points critiques?

Peut-être parce que...

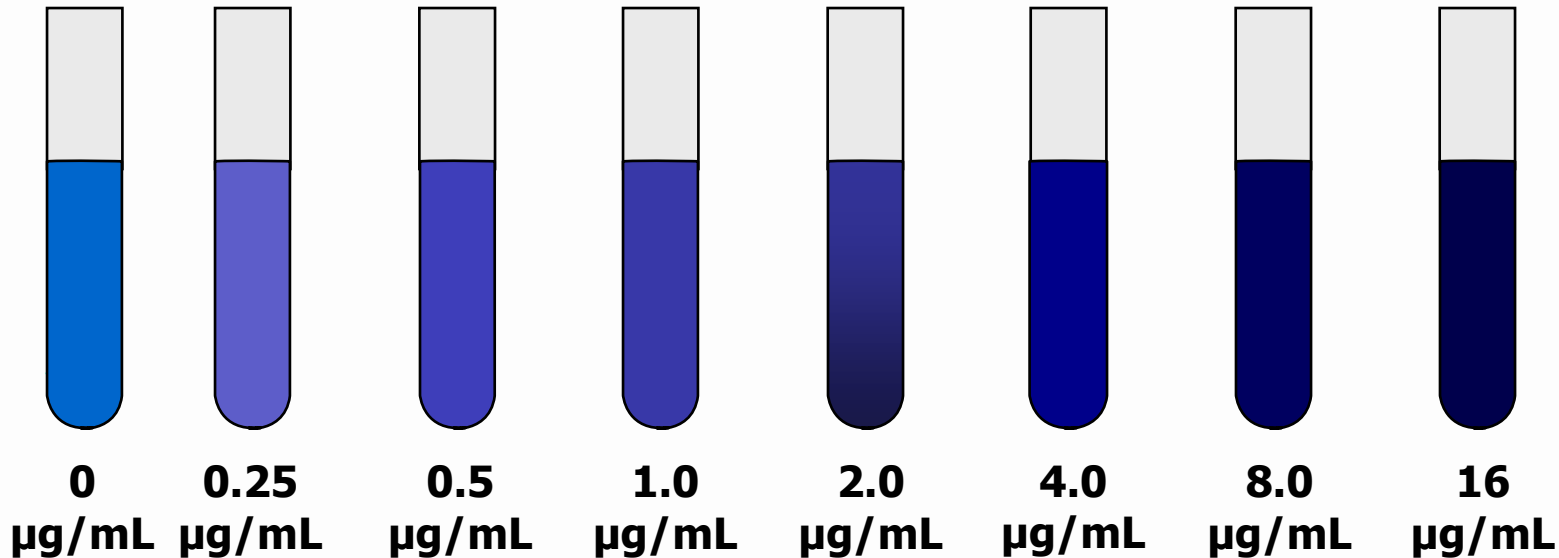
1. les "docteurs" aiment dire que la bactérie est **bonne** ou **mauvaise** ...
2. les Autorités aiment pouvoir dire "**Faites ceci**" et "**Ne faites pas cela**" ...
3. l'Industrie aime pouvoir dire "**Je peux**" et "**Je ne peux pas**"
4. les avocats aiment pouvoir vous déclarer **coupable** ou **innocent**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

# Des réponses simples ?



# Commençons par le début: la CMI \* !

Quantité donnée de  
bactéries vivantes



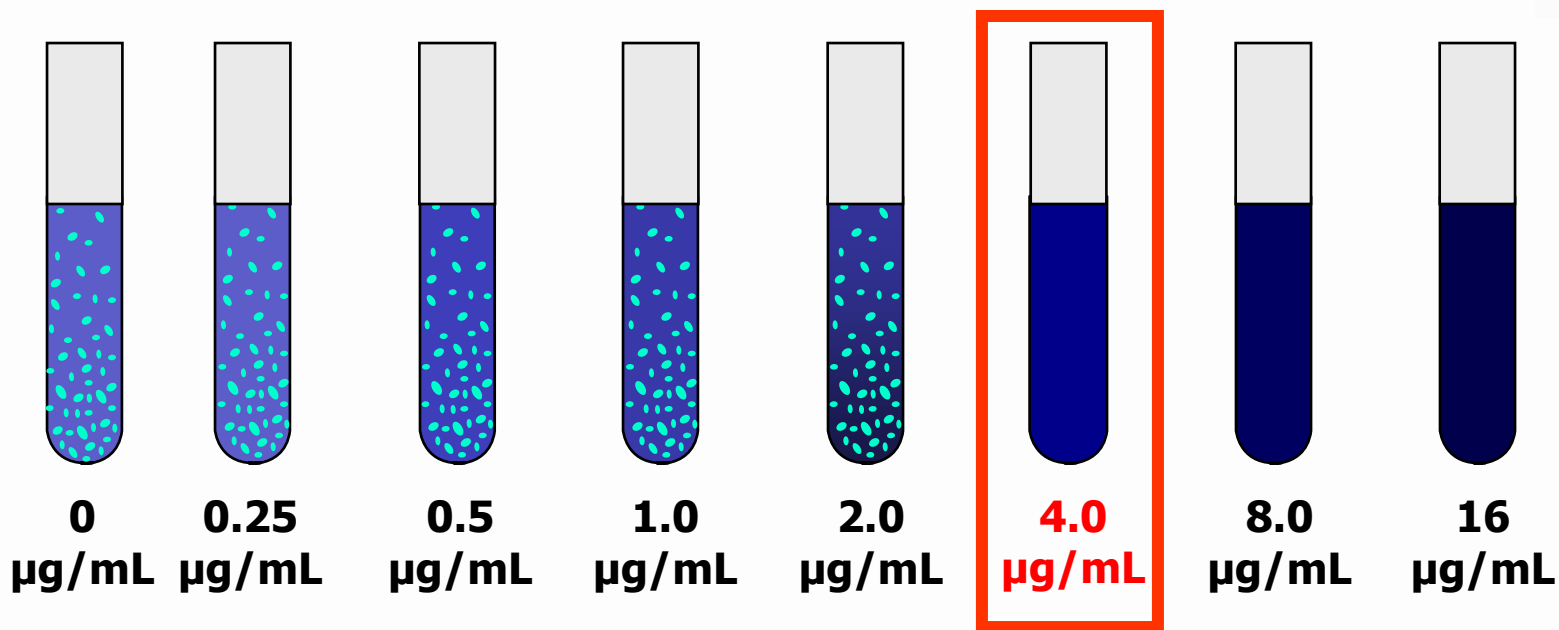
Concentrations  
croissantes  
d'antibiotique



# Et voilà la CMI \* !

24 h après ....

la concentration la plus faible à laquelle il n'y a pas de croissance bactérienne



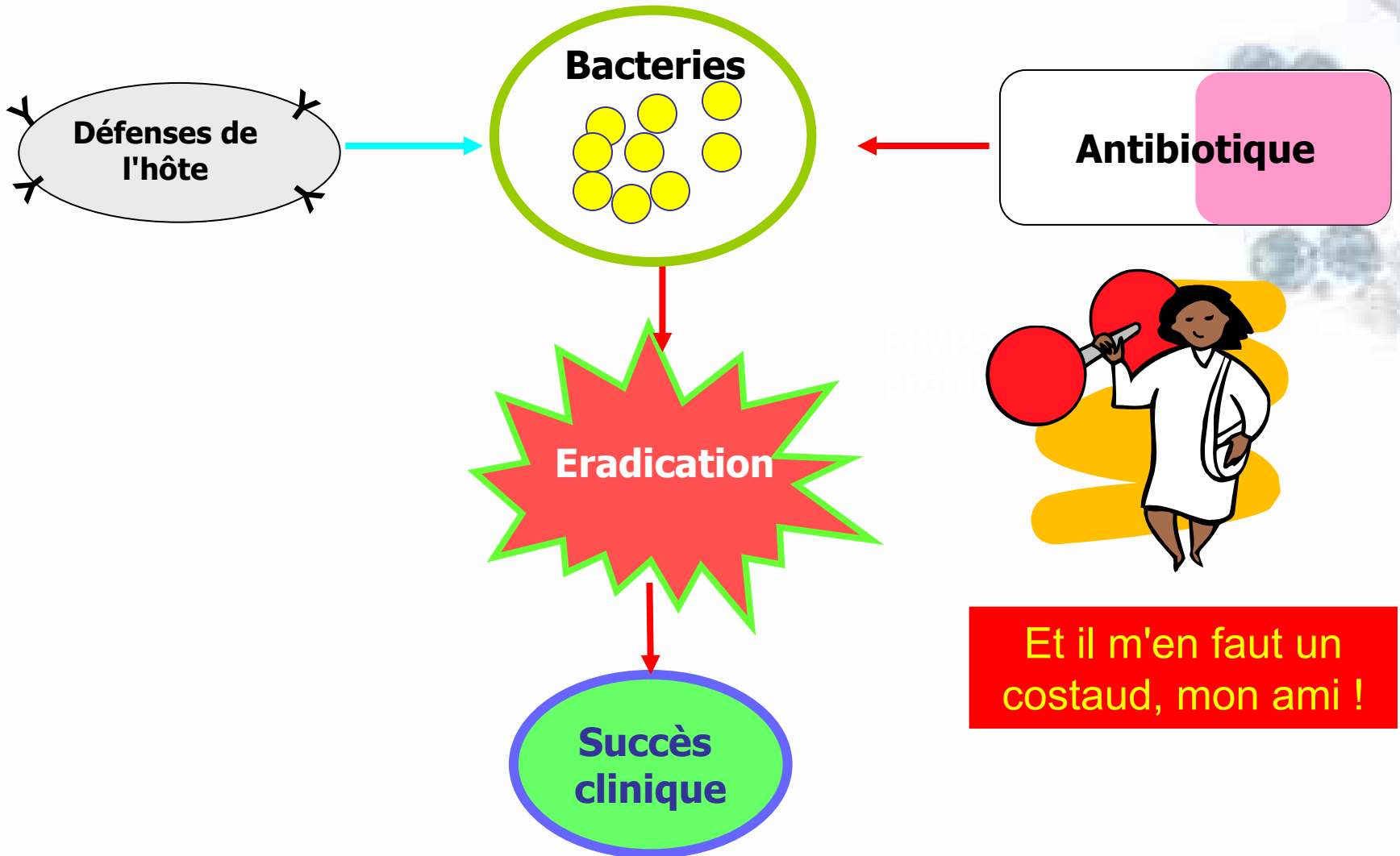
Concentrations croissantes d'antibiotique

\* CMI: concentration minimale inhibitrice  
MIC (Minimum Inhibitory Concentration)





# Mais que faites vous maintenant ?



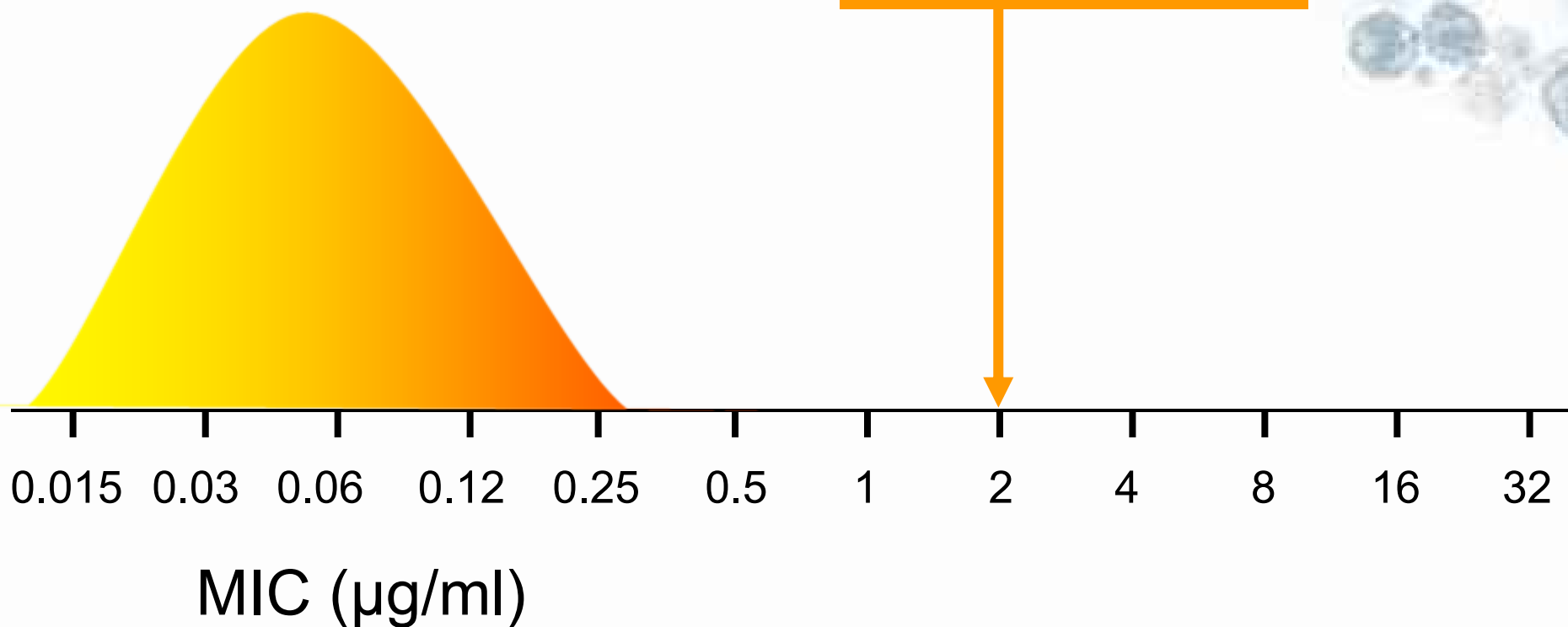
# Mais que veut dire "costaud" ?



Bon !!

Facile...

concentration sérique



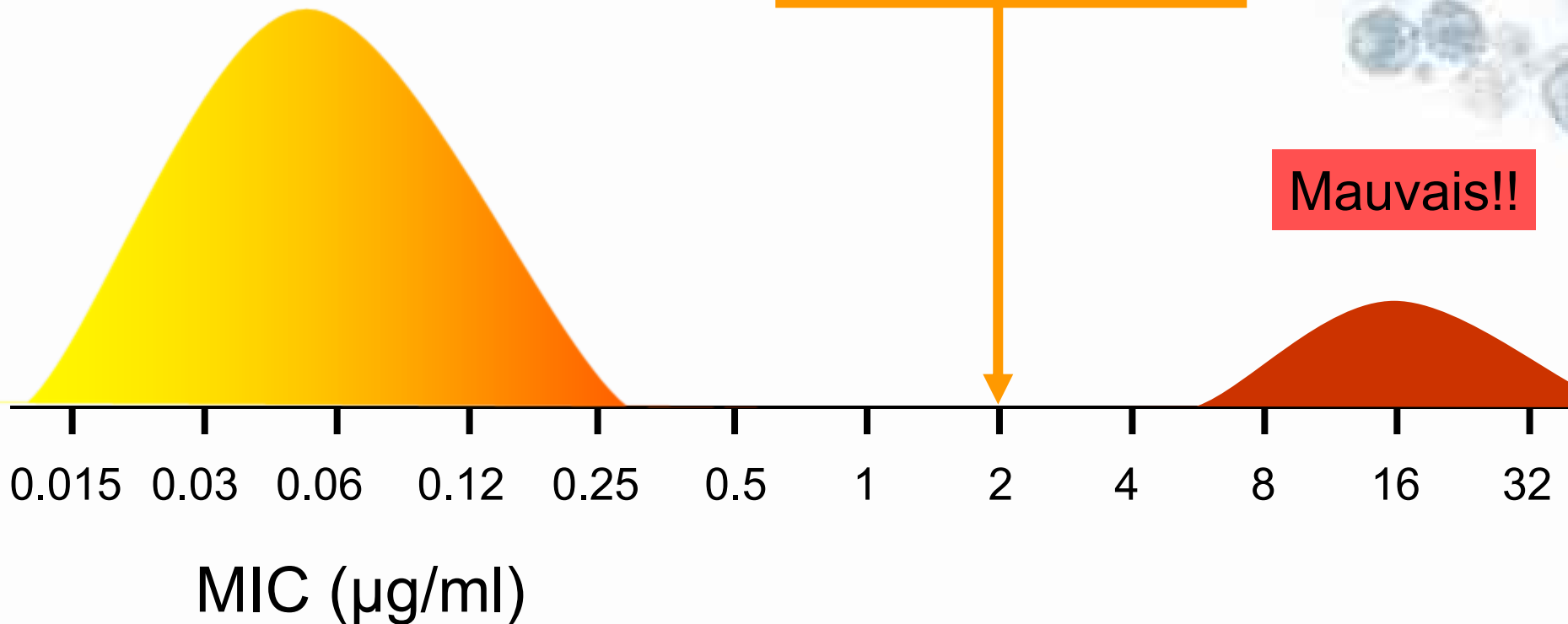
Celui-ci est-il aussi "costaud" ?

Encore facile ...

Bon !!

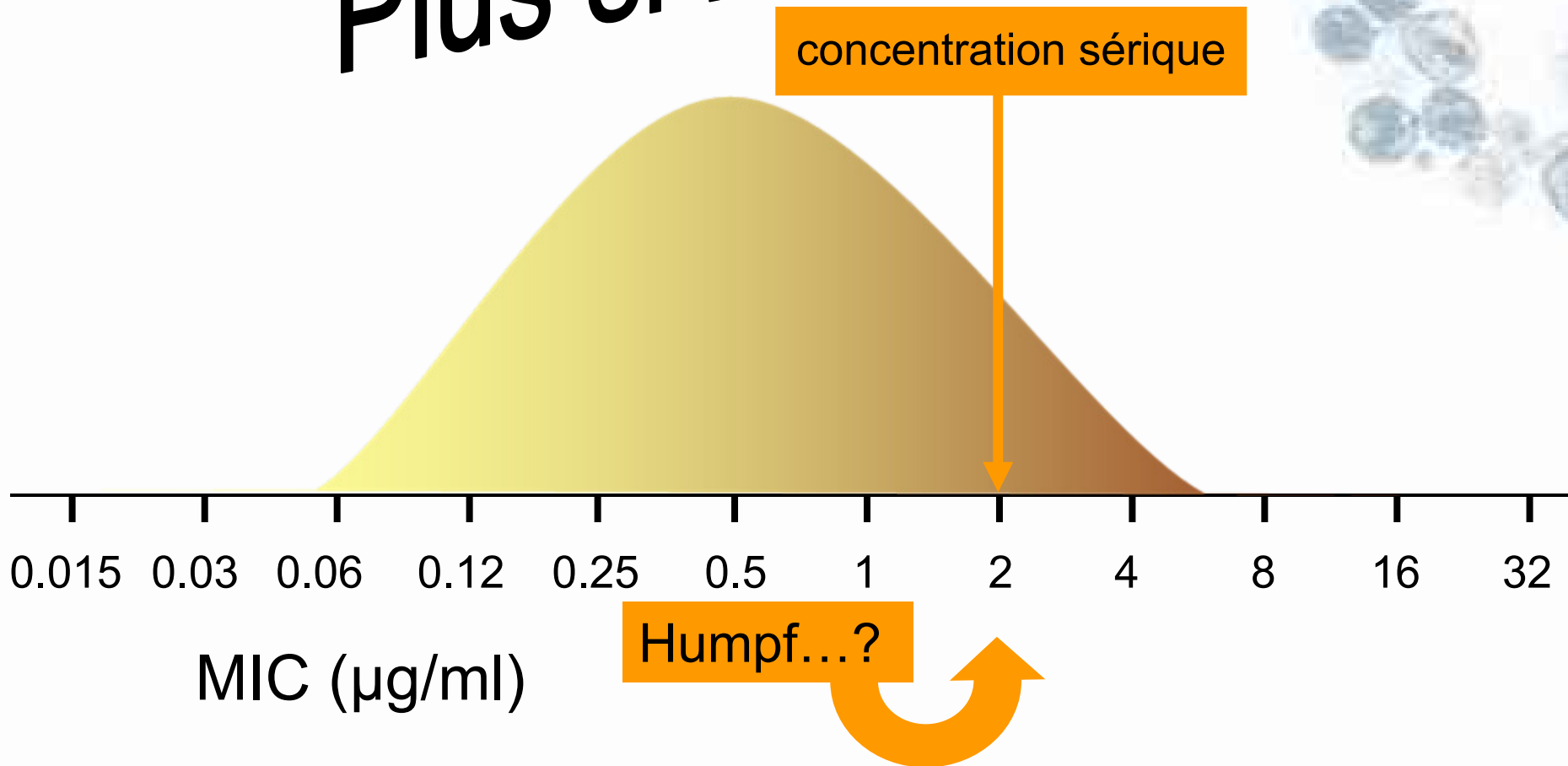
concentration sérique

Mauvais!!

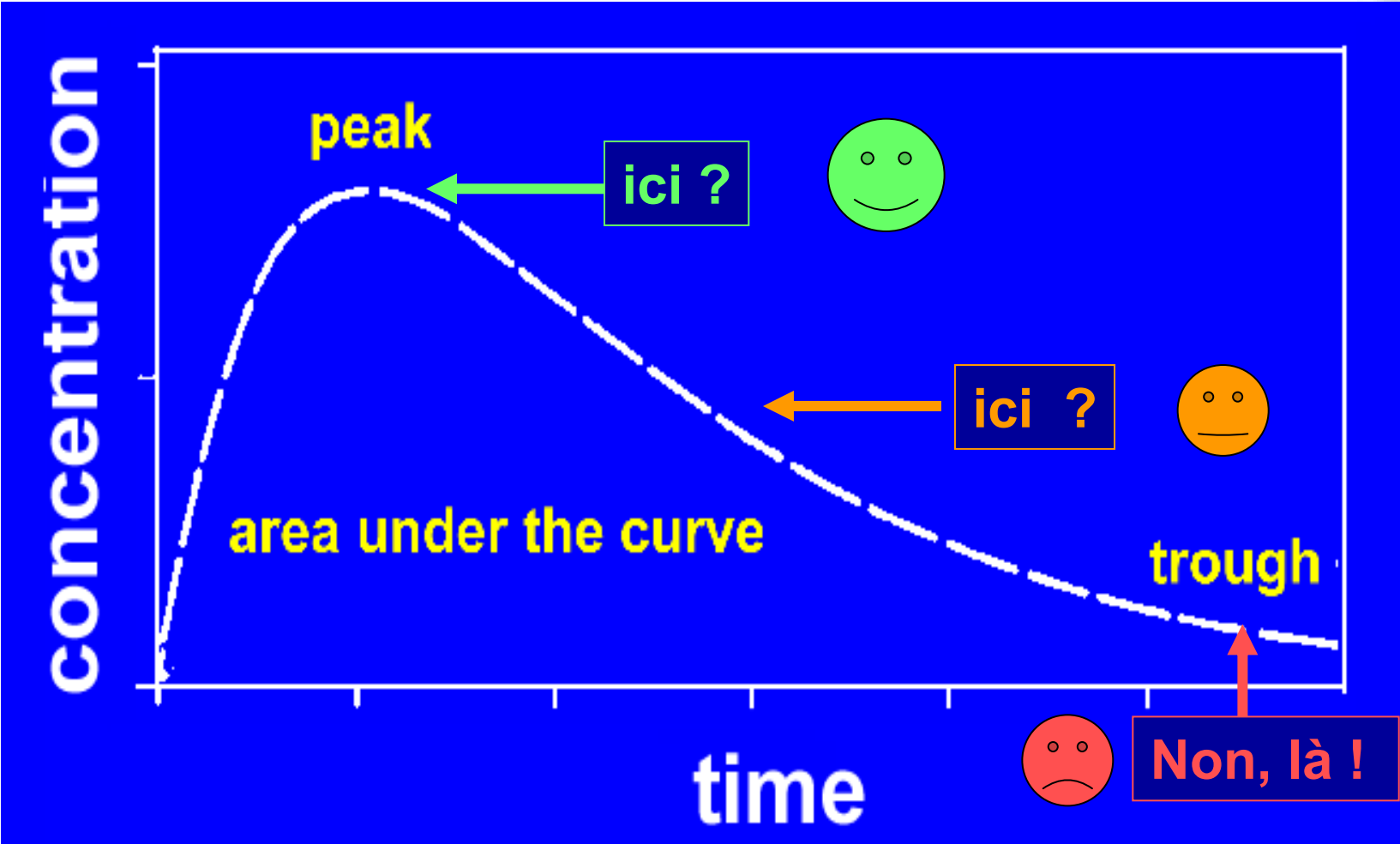


Et celui-là ?

Plus si facile ...

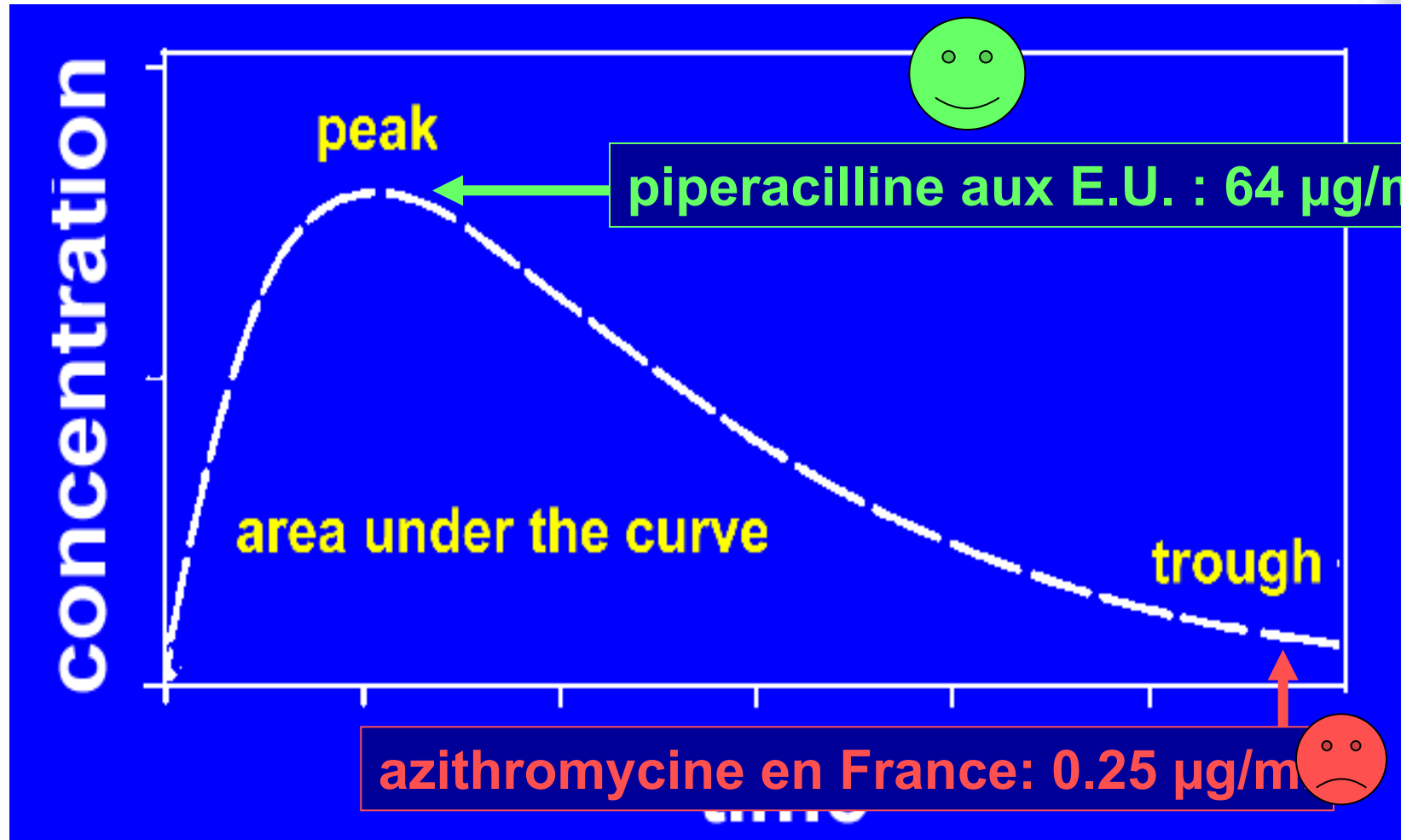


# Où devrait se trouver le point critique ?



# Pic ou vallée ?

un exemple de difference 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 points critiques ... et, dès lors, des points critiques différents pour **le même antibiotique**... \*





# Si vous ne croyez pas, voyez ...

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

**Néanmoins, ces points critiques étaient utilisés journallement par les microbiologistes pour renseigner les cliniciens à propos de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques qu'ils souhaitaient prescrire à leurs patients ...**

# Que devaient faire les autres pays ?

Les pays sans "comité national de l'antibiotique" ne savaient pas réellement quelle recommandation suivre ...



# Que devaient faire les autres pays ?

Avez-vous besoin de cet antibiotique ?



2 / >4



2 / >16



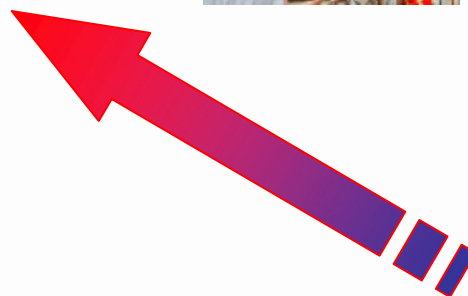
4 / >32



# Donc, que faites vous si vous êtes petit ? et [si possible] astucieux ...



La solution  
" filet américain " \*



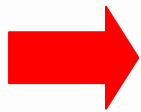
\* dénomination belge du steak tartare



# Une sage (et simple) décision ...



Maintenant, le clinicien peut traiter tous les patients



NCCLS

U.S.A.

8 /  $\geq 64$

**Astucieux, n'est-ce pas ...**



# Un exemple de "points critiques NCCLS" surréalistes

Drug	Typical daily dosage <sup>a</sup>	Typical PK values		Proposed PK/PD upper limit		Breakpoints (mg/L) <sup>d</sup>
		C <sub>max</sub> in mg/L total/free (dose)	AUC <sub>24 h</sub> (mg × h/L) total/free	Efficacy <sup>b</sup>	Prevention of resistance <sup>c</sup>	NCCLS (S/I/R)
Norfloxacin	800 mg	1.4/1.1 (400 mg PO)	14/11	0.1–0.4	0.1	≤4/8/>16 <sup>j</sup>
Ciprofloxacin	1000 mg	2.5/1.75 (500 mg PO)	24/18	0.2–0.8	0.2	≤1/2/>4 <sup>k</sup>
Ofloxacin	400 mg	4/3 (400 mg PO)	40/30	0.3–0.9	0.4	≤2/4/8 <sup>l</sup>
Levofloxacin	500 mg	4/2.8 (500 mg PO)	40/28	0.3–0.9	0.3	≤2/4/8 <sup>l</sup>
Moxifloxacin	400 mg	3.1/1.8 (400 mg PO)	35/21	0.2–0.7	0.2	≤1/2/4 <sup>m</sup>

NCCLS, National Committee for Clinical Laboratory Standards (Clinical and Laboratory Standards Institute) (<http://www.ncc>

Van Bambeke F, Michot JM, Van Eldere J, Tulkens PM.  
Quinolones in 2005: an update. Clin Microbiol Infect. 2005 Apr;11(4):256-80. PMID: 15760423

# **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)**



# Buts de l'EUCAST

- **En Europe**
  - **détermination au niveau européen** de critères nécessaires pour mener les étude de surveillance de la résistance (épidémiologie)
  - détermination **de points critiques cliniques** pour les antibiotiques disponibles et pour les nouvelles molécules de façon **harmonisée**
  - **standardisation des méthodes**
  - **coopération** avec les groupes et sociétés scientifiques s'occupant de l'évaluation de la sensibilité des bactéries au niveau épidémiologique
  - **conseiller l'Union Européenne** en tout ce qui concerne l'interprétation des données provenant des études citées ci-dessus
- **Dans le monde**
  - collaborer avec les autres institutions et groupes (par ex. le CLSI [nouveau nom du NCCLS]) afin de tenter d'arriver à des consensus internationaux sur les méthodes, et si possible, sur les points critiques.





# EUCAST 1ère étape: definition d'un "cut off" épidémiologique

## (Souches sauvages)

- Un micro-organisme est considéré comme "wild type" en l'absence de mécanisme de résistance (mutation ou acquisition) vis-à-vis de l'antibiotique considéré
- La distribution des CMI des souches sauvages est établie sur base des données provenant de tous les laboratoires qui acceptent de les confier à l'EUCAST (tous les laboratoires peuvent collaborer; cette collaboration n'enlève aucun droit de publication ou autre au laboratoire)
- Ceci permet de déterminer la distribution de fréquence des souches sauvages et de définir ainsi la valeur du **"cut-off" épidémiologique**
- Un isolat clinique sera catalogué "sauvage" ou "non-sauvage" en fonction de sa place dans (ou hors) de la distribution des souches sauvages

Les "cut-off" épidémiologiques sont des **constantes** pour l'espèce considérée ...

Eucast2 - Mozilla Firefox

File Edit View History Bookmarks Tools Help

http://217.70.33.99/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Micdf=mic&Number1

EUCAST Eucast2

Menu Login

### Antimicrobial wild type distributions of microorganisms

Search

Method:  MIC  Disc diffusion

Antimicrobial: Antimicrobial... Species: Escherichia coli

Elements per page: 50

Species: Escherichia coli (Method: MIC)

<http://www.eucast.org>

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

[Menu](#) [Login](#)

## Antimicrobial wild type distributions of microorganisms

Search  
 Method:  MIC  Disc diffusion  
 Antimicrobial:  Species:  Elements per page:

Species: Escherichia coli (Method: MIC) Show All Graphs

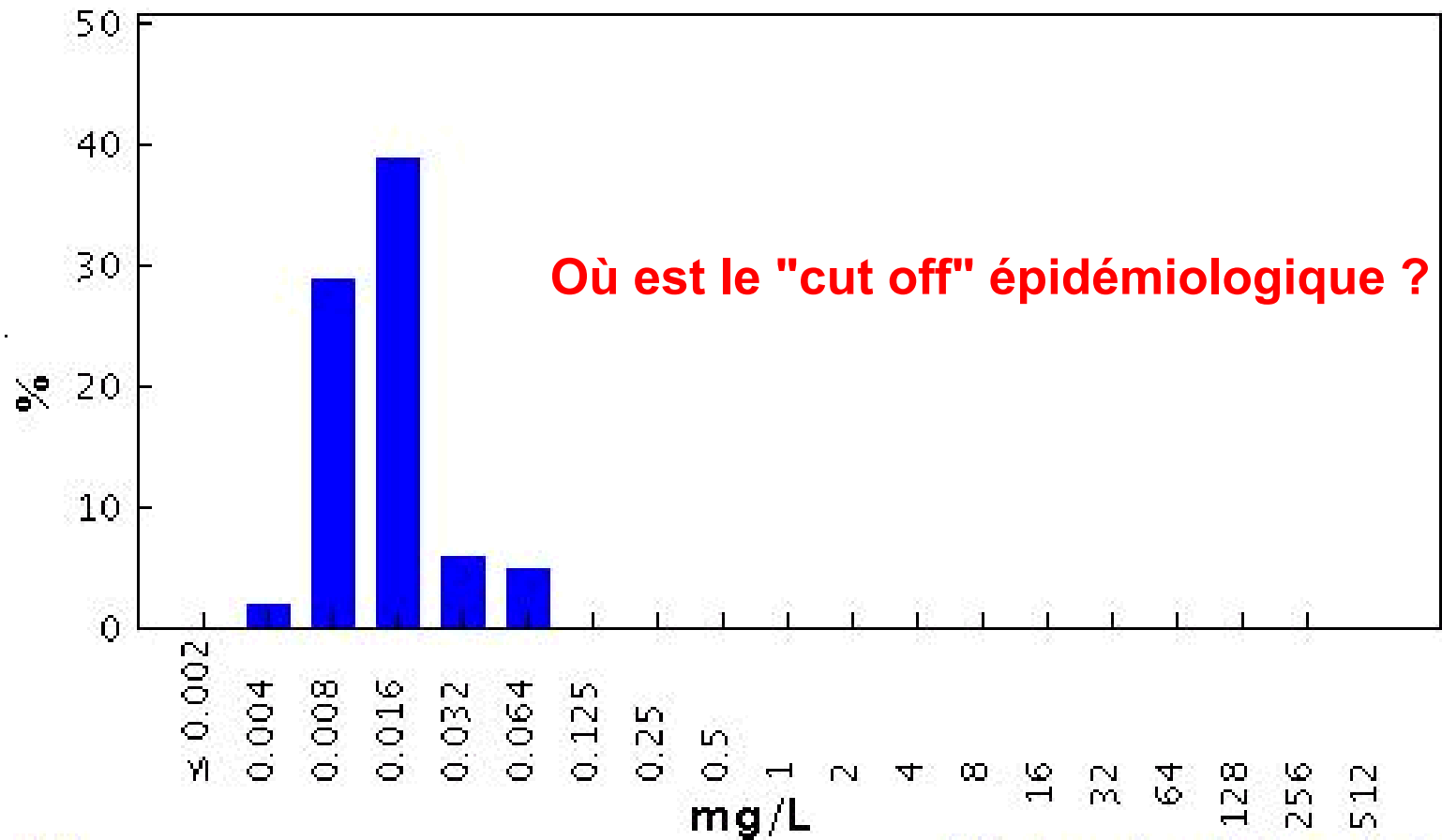
	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
<a href="#">Amikacin</a>	0	0	0	1	0	0	0	16	129	1338	4008	1825	426	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Aztreonam</a>	0	0	0	0	0	60	17	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Cefepime</a>	0	0	10	68	282	823	129	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Cefotaxime</a>	0	5	20	133	732	1857	1111	146	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Cefoxitin</a>	0	0	0	0	0	0	2	74	1420	4546	22698	24499	8360	2488	0	0	0	0	0
<a href="#">Cefpodoxime</a>	0	0	0	0	0	0	12	28	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Ceftazidime</a>	0	0	5	26	172	1051	2672	2354	475	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Ceftibuten</a>	0	0	0	0	0	367	756	1107	225	49	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Ceftibuten</a>	0	0	0	0	0	268	224	84	19	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Ceftiofur</a>	0	0	0	0	0	0	5	568	1920	236	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Ceftriaxone</a>	0	0	5	23	51	49	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Cefuroxime</a>	0	0	1	1	1	5	88	206	1926	6448	26389	58851	18523	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Chloramphenicol</a>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	239	3962	3857	307	0	0	0	0	0
<a href="#">Ciprofloxacin</a>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Colistin</a>	0	0	0	0	0	242	35	493	1794	430	82	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32				
<a href="#">Enrofloxacin</a>	0	0	0	0	798	1689	105	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Ertapenem</a>	0	124	882	417	184	46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Florfenicol</a>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	335	4503	4260	319	0	0	0	0	0
<a href="#">Flumequine</a>	0	0	0	0	0	0	1	37	1651	446	31	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Fosfomycin</a>	0	0	0	0	0	0	0	0	348	611	576	346	200	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Gentamicin</a>	0	0	4	3	18	40	386	5857	16128	9077	1774	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Imipenem</a>	0	0	3	15	64	6202	41814	10539	12263	575	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<a href="#">Kanamycin</a>	0	0	0	0	0	0	0	126	332	365	562	465	166	0	0	0	0	0	0

Les blocs bleus correspondent aux valeurs des souches sauvages

- Pour chaque antibiotique, vous obtenez la distribution des CMI sous forme d'histogramme

## Ciprofloxacin / Escherichia coli

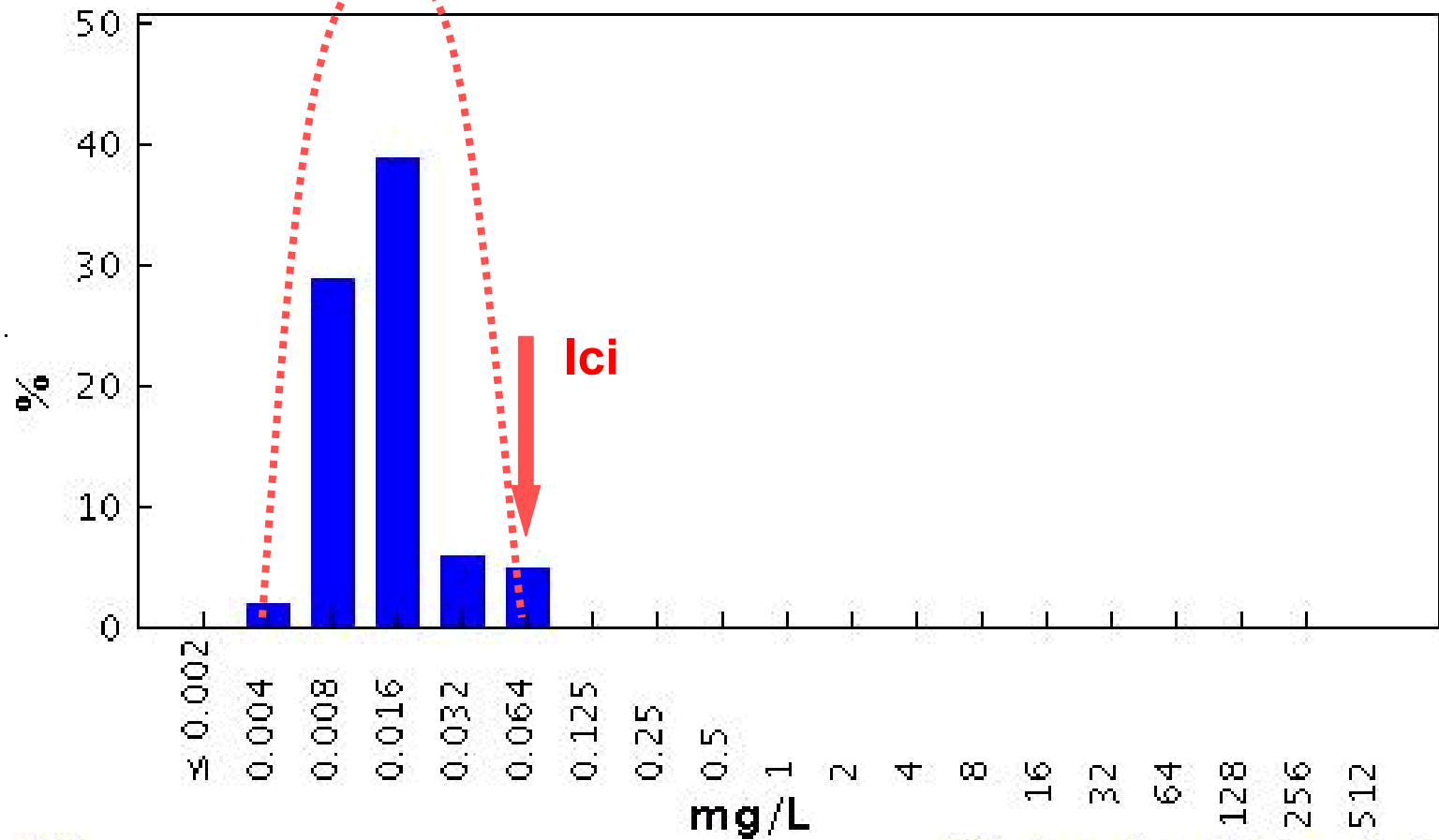
Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database  
EUCAST



## Ciprofloxacin / Escherichia coli

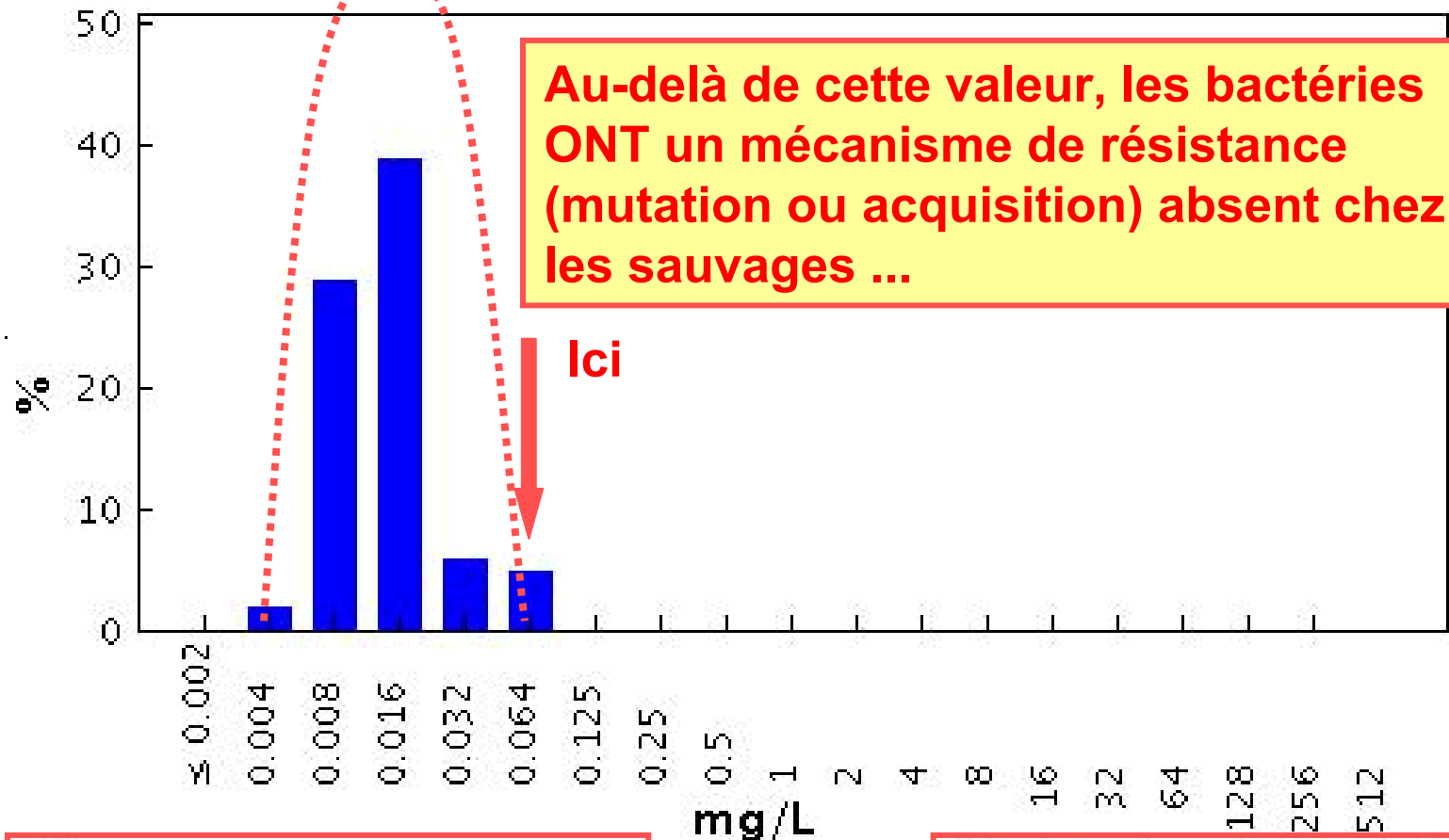
Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

EUCAST



# Ciprofloxacin / Escherichia coli

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database  
EUCAST



Au-delà de cette valeur, les bactéries ONT un mécanisme de résistance (mutation ou acquisition) absent chez les sauvages ...

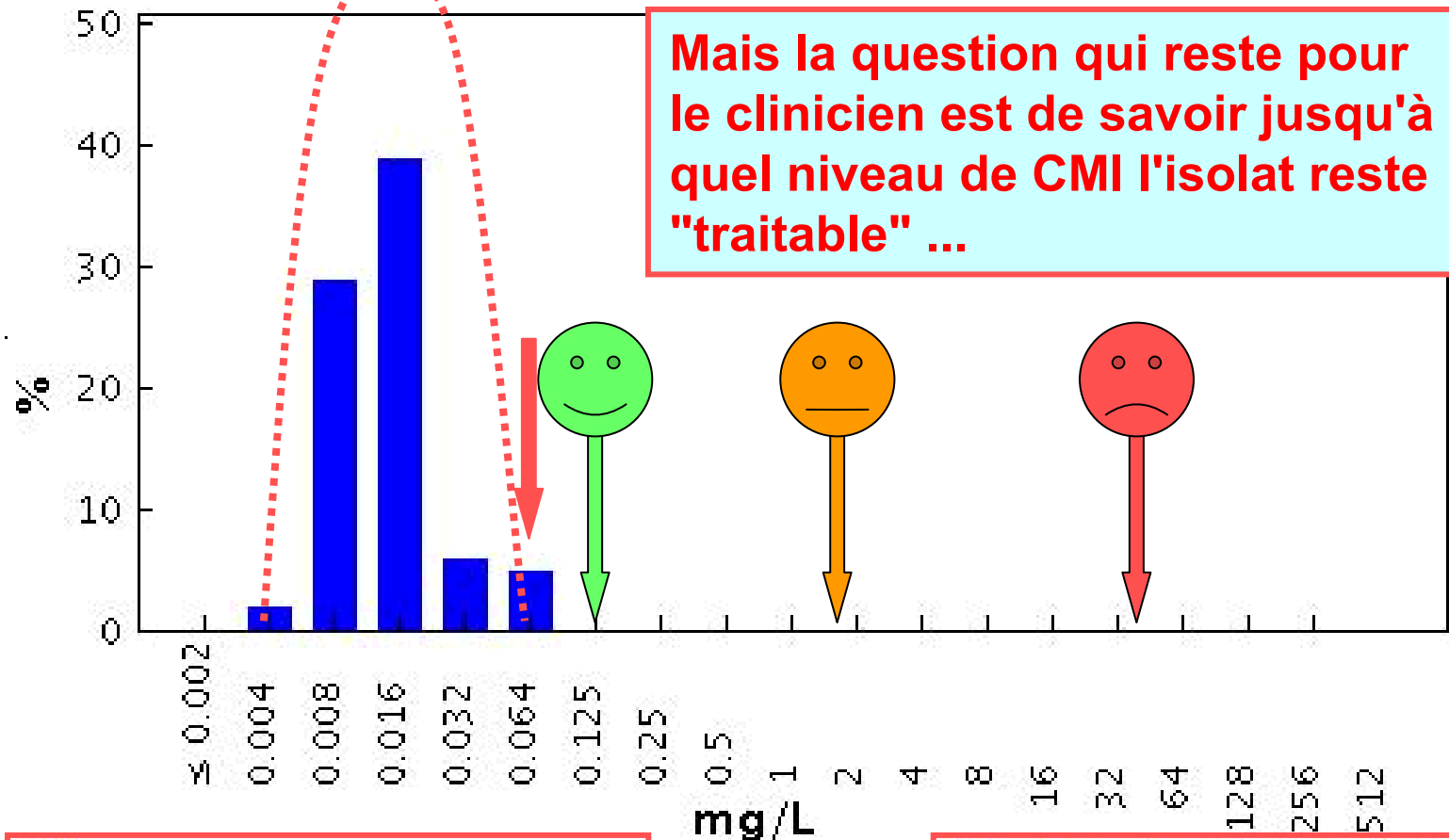
Ici

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

6423 observations (9 data sources)

# Ciprofloxacin / Escherichia coli

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database  
EUCAST



Mais la question qui reste pour le clinicien est de savoir jusqu'à quel niveau de CMI l'isolat reste "traitable" ...

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

6423 observations (9 data sources)

# Définition par l'EUCAST des points critiques cliniques

## Cliniquement sensible (S)

- CMI entraînant un niveau d'activité antibactérienne procurant une grande probabilité de succès thérapeutique

## Cliniquement intermédiaire (I)

- CMI entraînant un niveau d'activité antibactérienne ne donnant qu'une probabilité faible ou indéterminable de succès thérapeutique

## Cliniquement résistant (R)

- CMI entraînant un niveau d'activité antibactérienne telle que le succès thérapeutique est improbable

**Les points critiques cliniques peuvent être adaptés en fonction des circonstances (par exemple, un changement de dose)**



# Comment l'EUCAST définit-il les points critiques cliniques d'un antibiotique donné ?

- 1. Les données concernant le dosage, la formulation, les indications cliniques, et les organismes-cibles sont évalués et la pertinence des divers points critiques disponibles analysés de façon approfondie**
- 2. Un nombre élevé de distributions de CMI sont rassemblées de façon à déterminer le cut-off épidémiologique des souches sauvages ( $WT \leq X \text{ mg/L}$ )**

### 3. Les points critiques nationaux sont comparés

### 4. Les données **pharmacocinétiques** sont rassemblées et évaluées

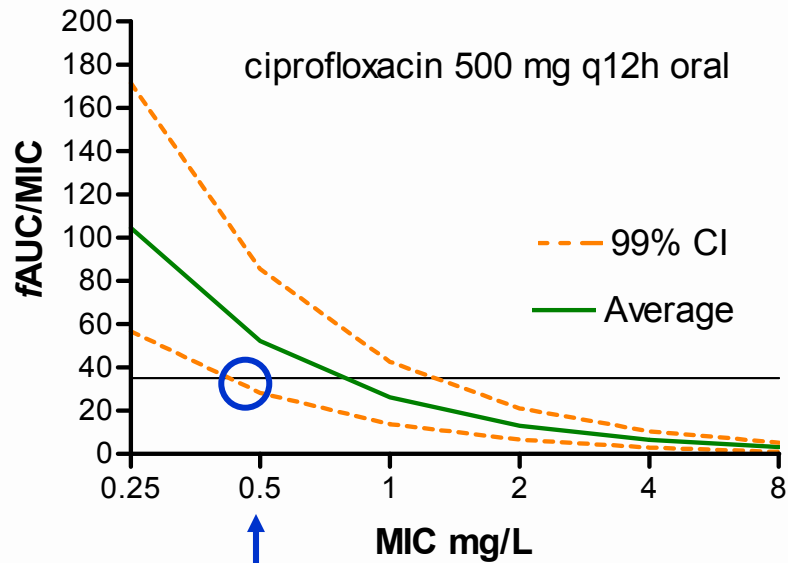
- à partir de valeurs de patients réels;
- et en utilisant des modèles de pharmacocinétique de population si nécessaire (ex.: trop peu de valeurs individuelles)

### 5. Les données **pharmacodynamiques** sont évaluées

**les paramètres PK/PD** (temps > CMI,  $AUC_{24u}/CMI$ ,  $C_{max}/CMI$ ) permettant de lier le dosage à l'efficacité sont évalués sur base:

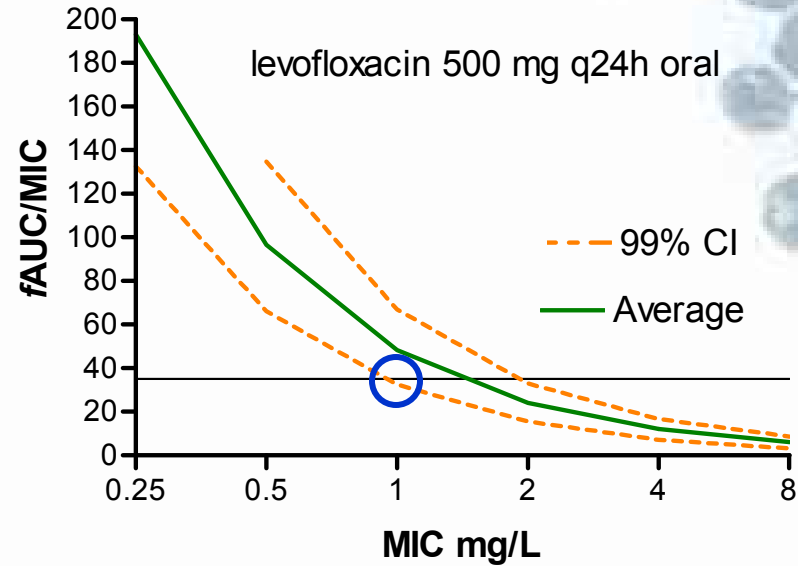
- d'études *in vitro*
- d'études animales *in vivo*
- des études cliniques pertinentes
- Le lien entre profil pharmacocinétique et le risque d'émergence de résistance est examiné

# Des simulations de Monte Carlo sont réalisées pour fixer un seuil " PK/PD" d'activité correspondant aux schémas d'administration les plus courants



S = 0.5 mg/L

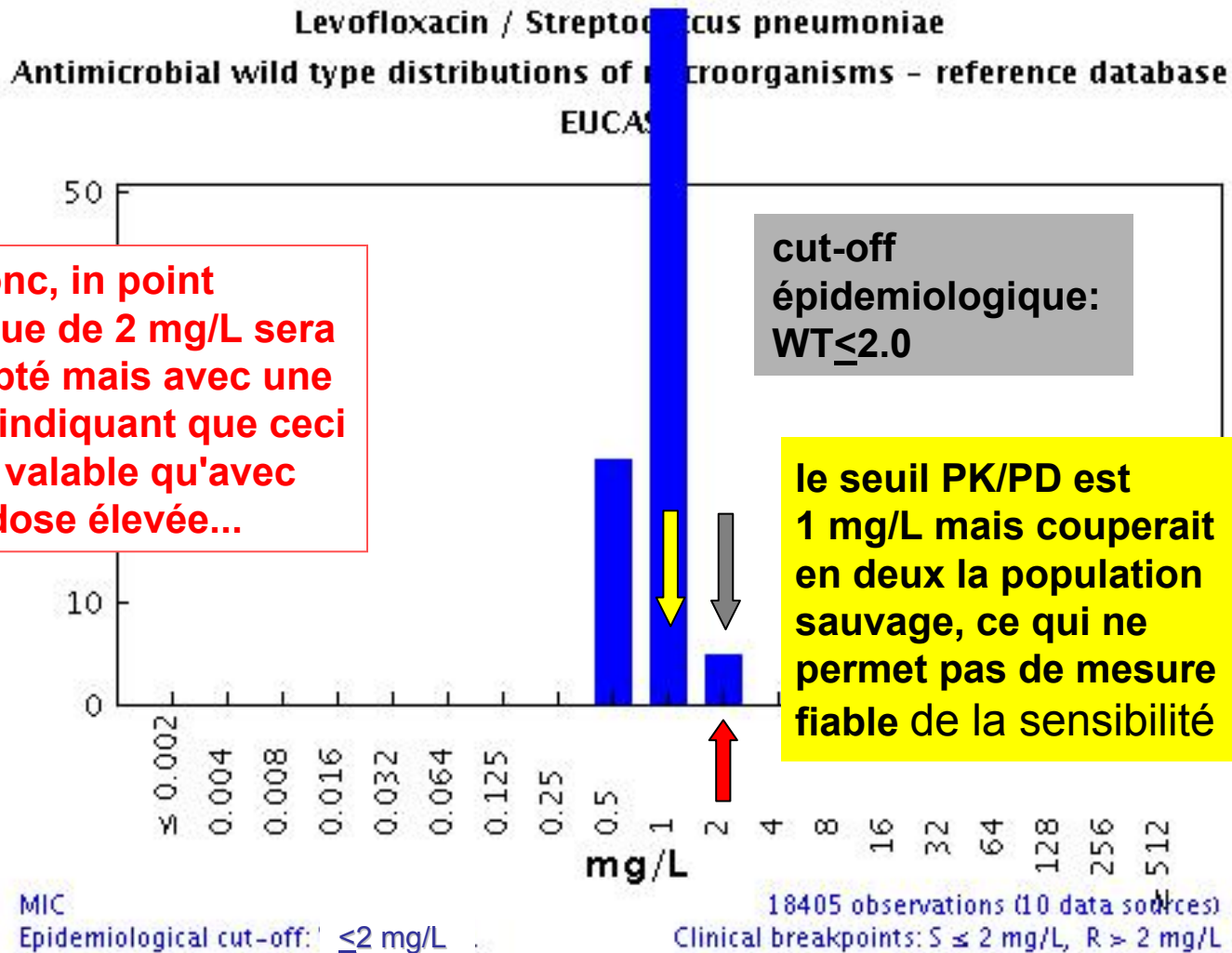
PK/PD



S = 1 mg/L

## 6. Les seuils PK/PD sont revus si nécessaire pour éviter de couper en deux la population sauvage...

Exemple: levofloxacin



**7. Les points critiques provisoires sont soumis aux commissions nationales (GB, F, NL, N, N, S) pour commentaires**

## **8. Consultation**

- **EUCAST General Committee**
- **commission d'experts si nécessaire (*Neisseria*, anaerobies, ...)**
- **Industrie pharmaceutique**
- **Fabricants de machines de diagnostic**
- **via le site WEB de l'EUCAST**

**9 . Publication d'un "Rational Document" sur le site WEB de l'EUCAST**



Organization

Clinical breakpoints

Expert rules

MIC - distributions and QC

Zone diameter distributions

EUCAST disk diffusion test

Frequently Asked Questions (FAQ)

Meetings

EUCAST Presentations

Documents

Information for industry

Links

Website changes



search term  Search

Clinical breakpoints

## Clinical breakpoints

Clinical breakpoints are for everyday use in the clinical laboratory to advise on patient therapy.

In EUCAST tables, the I-category is not listed. It is implied as the values between the S-breakpoint and the R-breakpoint.

For a breakpoint listed as  $S \leq 1$  mg/L and  $R > 8$  mg/L the intermediate category is 2 - 8 (technically  $> 1 - 8$ ) mg/L.

For a breakpoint listed as  $S \geq 22$  mm and  $R < 18$  mm the intermediate category is 18-21 mm.

[clinical breakpoints - bacteria \(v 1.1\)](#) - pdf-file for printing (April 27, 2010)

[clinical breakpoints - bacteria \(v 1.1\)](#) - Excelfile for screen (April 27, 2010)

[clinical breakpoints - fungi \(MIC breakpoints\)](#)

[definitions of clinical breakpoints and epidemiological cut off values](#)

[procedure for harmonizing and defining breakpoints](#)

[Recommend page](#)

Les points critiques de l'EUCAST sont en accès libre

<http://www.eucast.org>

# Et voici les résultats ... (Avril 2011)

## Enterobacteriaceae

Fluoroquinolones	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Ciprofloxacin <sup>1</sup>	0.5	1	5	22	19
Levofloxacin	1	2	5	22	19
Moxifloxacin	0.5	1	5	20	17
Nalidixic acid (screen)	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>	30	16 <sup>A</sup>	16 <sup>A</sup>
Norfloxacin	0.5	1	10	22	19
Ofloxacin	0.5	1	5	22	19

Ces valeurs sont nettement plus basses que celles du CLSI (ancien NCCLS) qui sont ≤1 – 2 – ≥4 (ciprofloxacine) et ≤2 – 4 – ≥8 (ofloxacine)

mais se comparent bien avec les points critiques PK/PD ...

# Points critiques PK/PD fluoroquinolones

Drug	Typical daily dosage <sup>a</sup>	Typical PK values		Proposed PK/PD upper limit of sensitivity (µg/ml) for	
		C <sub>max</sub> in mg/L total/free (dose)	AUC <sub>24 h</sub> (mg × h/L) total/free	Efficacy <sup>1</sup>	
Norfloxacin	800 mg	1.4/1.1 (400 mg PO)	14/11	0.1–0.4	0.5-1
Ciprofloxacin	1000 mg	2.5/1.75 (500 mg PO)	24/18	0.2–0.8	0.5-1
Ofloxacin	400 mg	4/3 (400 mg PO)	40/30	0.3–0.9	0.5-1
Levofloxacin	500 mg	4/2.8 (500 mg PO)	40/28	0.3–0.9	1-2
Moxifloxacin	400 mg	3.1/1.8 (400 mg PO)	35/21	0.2–0.7	0.5-1

Van Bambeke F, Michot JM, Van Eldere J, Tulkens PM. Quinolones in 2005: an update. Clin Microbiol Infect. 2005 Apr;11(4):256-80. PMID: 15760423

**EUCAST  
breakpoints**



## Enterobacteriaceae

Carbapenems <sup>1</sup>	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Doripenem	1	4	10	24	18
Ertapenem	0.5	1	10	25	22
Imipenem <sup>2</sup>	2	8	10	21	15
Meropenem	2	8	10	22	16

- The carbapenem breakpoints for Enterobacteriaceae will detect all clinically important resistance mechanisms (including the majority of carbapenemases).
- Some strains that produce carbapenemase are categorized as susceptible with these breakpoints and should be reported as tested, i.e. the presence or absence of a carbapenemase does not in itself influence the categorization of susceptibility.
- In many areas, carbapenemase detection and characterization is recommended or mandatory for infection control purposes.

Cephalosporins <sup>1</sup>	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Cefepime	1	4	30	24	21
Ceftazidime	1	4	10	21	18
Ceftriaxone	1	2	30	23	20

[EUCAST\\_breakpoints\\_v1.1.pdf](#)

Pourquoi si bas ?

1. The cephalosporin breakpoints for Enterobacteriaceae will detect all clinically important resistance mechanisms (including ESBL, plasmid mediated AmpC). Some strains that produce beta-lactamases are susceptible or intermediate to 3rd or 4th generation cephalosporins with these breakpoints and should be reported as found, i.e. the presence or absence of an ESBL does not in itself influence the categorization of susceptibility. In many areas, ESBL detection and characterization is recommended or mandatory for infection control purposes.

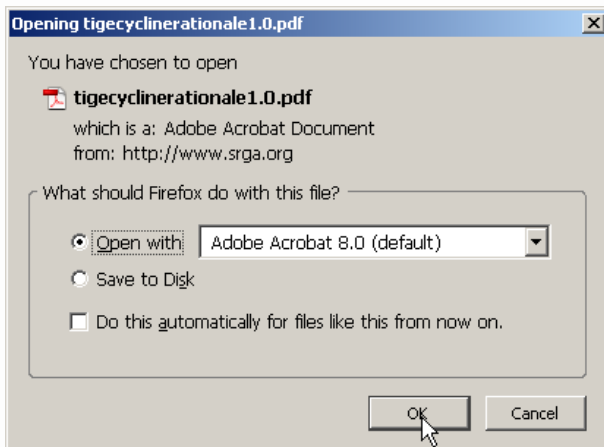
Pour exclure les ESBL ..

# Pouvons nous avoir accès au "rationnel" ?

## Enterobacteriaceae

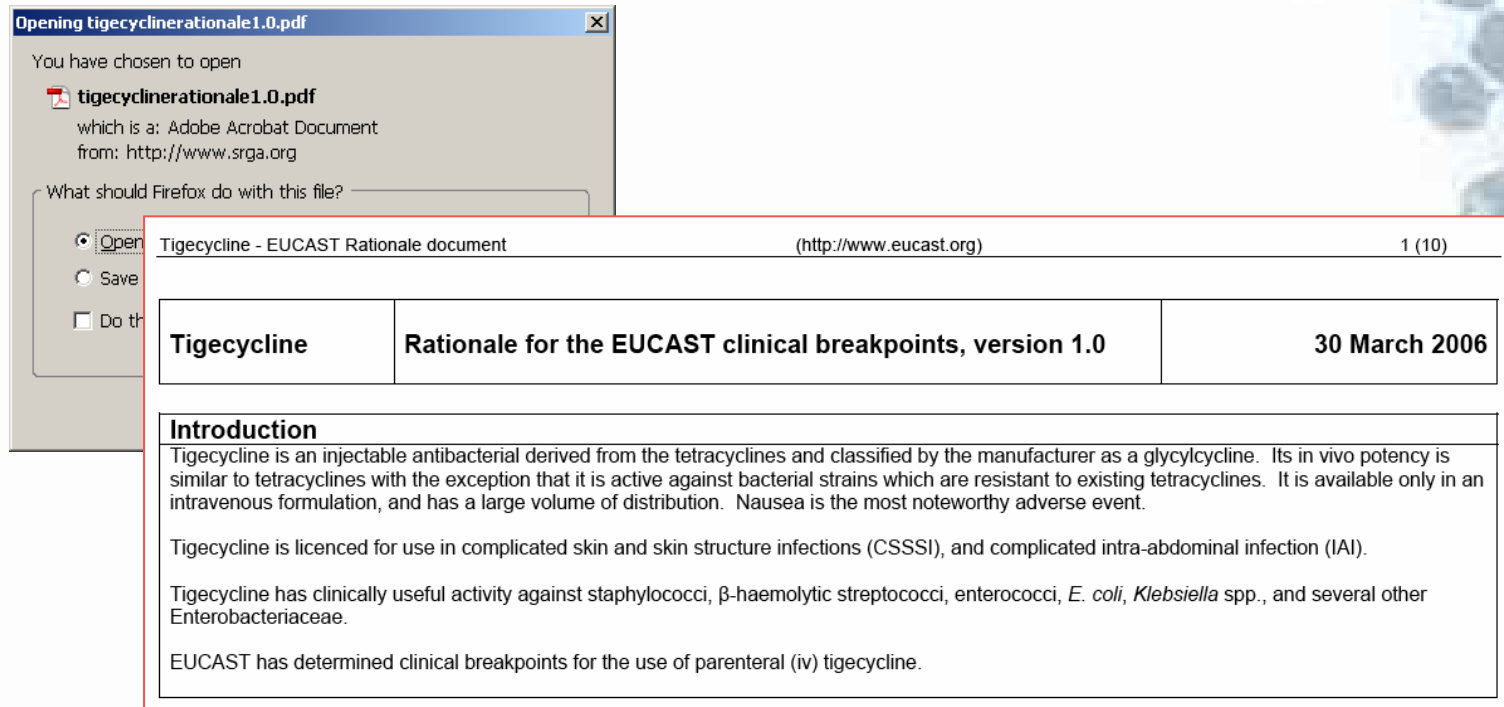
Tetracyclines	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Doxycycline	-	-		-	-
Minocycline	-	-		-	-
Tetracycline	-	-		-	-
Tigecycline <sup>1</sup>	1	2	15	18 <sup>A</sup>	15 <sup>A</sup>

<http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/RD/tigecyclinerationale1.0.pdf>



Il suffit de cliquer

# Et vous obtenez le "Rational Document" ...



The screenshot shows a Firefox browser window with a PDF document titled "Tigecycline - EUCAST Rationale document" from the URL <http://www.eucast.org>. The document content is displayed in a table format with three columns: "Tigecycline", "Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.0", and "30 March 2006". Below the table, there is an "Introduction" section with the following text:

**Introduction**

Tigecycline is an injectable antibacterial derived from the tetracyclines and classified by the manufacturer as a glycylycylcline. Its in vivo potency is similar to tetracyclines with the exception that it is active against bacterial strains which are resistant to existing tetracyclines. It is available only in an intravenous formulation, and has a large volume of distribution. Nausea is the most noteworthy adverse event.

Tigecycline is licenced for use in complicated skin and skin structure infections (CSSSI), and complicated intra-abdominal infection (IAI).

Tigecycline has clinically useful activity against staphylococci,  $\beta$ -haemolytic streptococci, enterococci, *E. coli*, *Klebsiella* spp., and several other Enterobacteriaceae.

EUCAST has determined clinical breakpoints for the use of parenteral (iv) tigecycline.

# Et voilà la simulation de réponse PK/PD en fonction de la CMI pour le dosage clinique proposé

## 6. Monte Carlo simulations and Pk/Pd breakpoints

Figure 3 shows the probability of target attainment for *E. coli*. The target is taken from the clinical study on and complicated intra-abdominal infection. The use of this target in the Monte Carlo simulations suggests a PK/Pd breakpoint of  $\leq 0.25$ - $0.5$ mg/L. Similarly, for Gram-positives simulations suggest a Pk/Pd breakpoint of  $\leq 0.25$  mg/L using the target of 12.5 obtained from the clinical cSSSI study (data not shown).

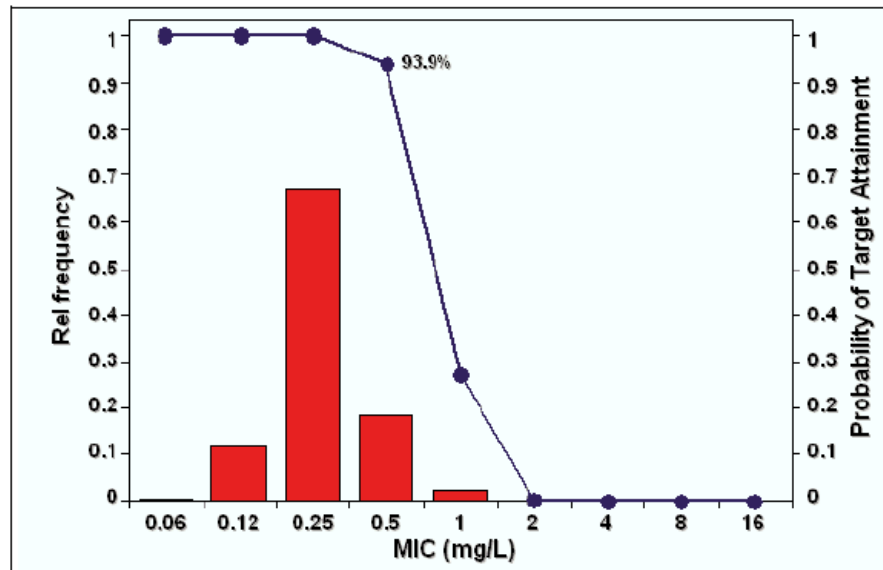


Figure 3. Probabilities of target attainment for tigecycline. Probability of Target Attainment Against *E. coli* at the CART-Identified Serum AUC/MIC Ratio of 6.96. Data on file, Wyeth Inc.

intravenous formulation, and has a large volume of distribution. Nausea is the most noteworthy adverse event.

Tigecycline is licenced for use in complicated skin and skin structure infections (CSSSI), and complicated intra-abdominal infection (IAI).

Tigecycline has clinically useful activity against staphylococci,  $\beta$ -haemolytic streptococci, enterococci, *E. coli*, *Klebsiella* spp., and several other Enterobacteriaceae.

EUCAST has determined clinical breakpoints for the use of parenteral (iv) tigecycline.

# La méthodologie est-elle disponible ?

- Vous pouvez utiliser la méthodologie que vous souhaitez si
  - elle vous permet d'obtenir directement une CMI (la microdilution est la méthode ISO), ou
  - vous avez les tables de corrélation mesure → CMI
- Les méthodes "SFM" peuvent être utilisées directement (ou d'autres méthodes validées [BSAC, CLSI, ...])
- Pour ceux qui le souhaitent, l'EUCAST a développé une méthode disque d'application quasi-universelle...

# Méthode "disques" EUCAST



Organization

EUCAST News

Clinical breakpoints

Expert rules

MIC - distributions and QC

Zone diameter distributions

**EUCAST disk diffusion test**

General information

Implementation guide

Guidance documents

Breakpoint tables

Disk diffusion methodology

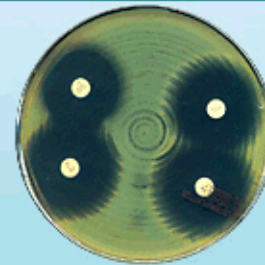
QC Tables

Calibration and validation

Projects and data submission

Older versions of tables

Frequently Asked Questions (FAQ)



## EUCAST disk diffusion test for routine antimicrobial susceptibility testing

During 2009 - 2010 EUCAST is developing a disk diffusion test for routine antimicrobial susceptibility testing. ESCMID has decided to take responsibility for the development and upkeep of the EUCAST disk diffusion test over the next several years.

The method is derived from the Kirby-Bauer method, variants of which are currently widely used in Europe, but is calibrated to EUCAST MIC breakpoints.

The method is based on two media, Mueller-Hinton agar without supplements (MH) for non-fastidious organisms, including enterococci, and MH with 5 % horse blood and 20 mg  $\beta$ -NAD/L (MH-F) for *Streptococcus* spp. including *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* spp. and other fastidious organisms.

The plates are incubated at  $35^{\circ} \pm 1^{\circ} \text{C}$  for  $18 \pm 2 \text{ h}$  within 15 minutes from application of the disks. MH plates are incubated in air and MH-F plates in 5% CO<sub>2</sub>.

Breakpoint tables with tentative zone diameter breakpoints were published December 24, 2009.

[http://www.eucast.org/eucast\\_disk\\_diffusion\\_test/](http://www.eucast.org/eucast_disk_diffusion_test/)

# Pouvons-nous avoir accès aux "diamètres de zone d'inhibition" ?

ESCMID: Zone diameter distributions | Eucast2

ESCMID: Zone diameter distributions

Menu Login

## Antimicrobial wild type distributions of microorganisms

Search

Method:  MIC  Disk diffusion

Antimicrobial: Ciprofloxacin Species: Species... Disk content: Disk content...

Elements per page: 50

Antimicrobial: Ciprofloxacin (Method: Disk diffusion)

Distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

Show All Graphs

	Disk content	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	S≥	R<	ECOF	
<a href="#">Acinetobacter baumannii</a>	5	16	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	2	7	6	8	6	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21	21			
<a href="#">Acinetobacter spp</a>	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	1	1	3	9	17	18	26	9	17	6	7	4	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21	21
<a href="#">Aeromonas spp</a>	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	19	
<a href="#">Citrobacter freundii</a>	5	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	3	1	5	5	5	11	12	7	4	2	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	19	
<a href="#">Citrobacter koseri</a>	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	3	4	8	9	9	5	5	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	19		
<a href="#">Enterobacter aerogenes</a>	5	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	5	12	2	5	2	3	3	1	2	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	19	
<a href="#">Enterobacter cloacae</a>	5	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	2	5	12	19	13	16	22	21	20	10	9	11	3	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	19	
<a href="#">Escherichia coli</a>	5	222	3	4	1	1	9	6	7	2	2	2	1	4	6	2	0	0	0	0	0	0	0	35	70	131	172	347	332	332	293	248	182	127	106	72	37	26	6	6	1	2	1	0	0	0	0	0	22	19
<a href="#">Escherichia coli ATCC 25922</a>	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	5	14	22	21	14	9	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	19
<a href="#">Haemophilus influenzae</a>	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	3	3	10	17	29	37	53	46	57	40	36	27	15	8	2	1	1	0	0	0	0	23	23	
<a href="#">Klebsiella oxytoca</a>	5	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1	3	4	6	16	23	37	39	17	19	8	7	5	3	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	19	
<a href="#">Klebsiella pneumoniae</a>	5	6	2	3	5	0	1	2	5	4	0	1	1	1	2	2	4	9	9	16	25	48	65	74	62	48	30	20	9	6	5	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	19
<a href="#">Moraxella catarrhalis</a>	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	8	7	21	25	27	38	54	50	52	23	15	11	11	2	2	1	1	0	0	0	1	0	0	23	23		
<a href="#">Moraxella morqanii</a>	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3	0	0	0	1	2	1	0	9	1	3	4	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	19	
<a href="#">Pasteurella multocida</a>	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0	9	6	15	17	25	23	21	27	8	17	8	5	5	6	6	6	6	0	2	23	23				
	Disk content	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	S≥	R<	ECOF	

vous trouverez ici les diamètres pour tous les antibiotiques ... étudiés par l'EUCAST



## Comment sont implémentés les points critiques de l'EUCAST en pratique ?

- Les points critiques de l'EUCAST peuvent être utilisés dès aujourd'hui par qui veut ...
- Les commissions nationales (GB, F, NL, D, N, S) les ont mises en application depuis 2010 ...
- La plupart des systèmes automatiques peuvent être adaptés (voir dia suivante)

A yellow thought bubble with a red outline, containing the text 'Donc, y compris le CA-SFM ...'.

**Donc, y compris le CA-SFM ...**

# Et qu'en est-il des fabricants de systèmes de détection/analyse (plaques et automates)

EUCAST breakpoints and commercially available material and systems for AST - important information to laboratories (updated 2010-03-16).

 [CLICK here](#).

The preparedness of manufacturers of AST materials (media, plates, disks) and AST systems -  [click here for the latest information](#) (26 January, 2012).



## Preparedness of Manufacturers offering materials and automated systems for EUCAST susceptibility testing

- Based on questionnaires to manufacturers of materials and systems for antimicrobial susceptibility testing.
- The tables will be updated when manufacturers report changes in their preparedness (contact [erika.matuschek@ltkronoberg.se](mailto:erika.matuschek@ltkronoberg.se)).

**Last updated 2012-01-26**

Disques et plaques:

- la plupart sont prêts

Automates:

- Phoenix: oui !
- Microscan : +/-
- bdMérieux: --

**Comment seront implémentés les points critiques de  
l'EUCAST en pratique ?**

**Et les nouvelles molécules ?**



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
<b>PUBLIC</b>		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 points 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**
- **4 autres molécules à l'examen...**

# L'avenir des points critiques de l'EUCAST

- Dès aujourd'hui, l'EUCAST fixe directement ou indirectement les **points critiques officiels** pour l'Europe (U.E. et pays associés)
- Mais ces points critiques pourraient devenir des valeurs de référence mondiales...

**(see why in a moment...)**

# Collaboration between EUCAST and the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI; formerly NCCLS)

Done...

- Cephalosporin breakpoints for Enterobacteriaceae
- Carbapenems and Monobactams (!?)

**CEN and ISO (EUCAST and CLSI) – international reference method for determination of MICs for non-fastidious bacteria.**







But will NCCLS (now CLSI...) still be authorized to define breakpoints ?





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



- Over the last 2 years, 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...

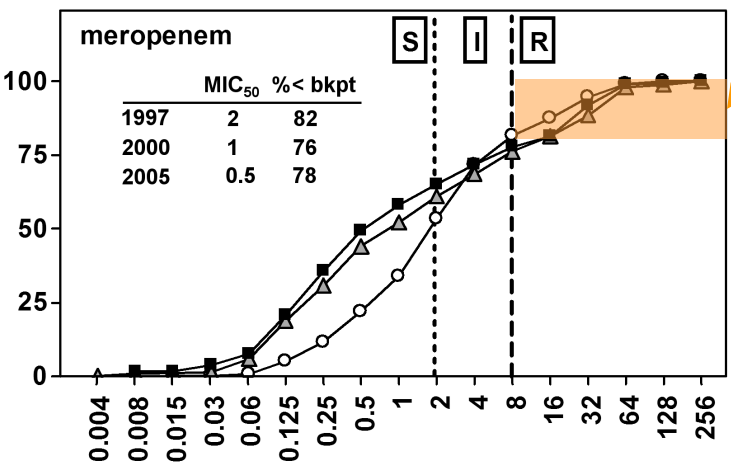
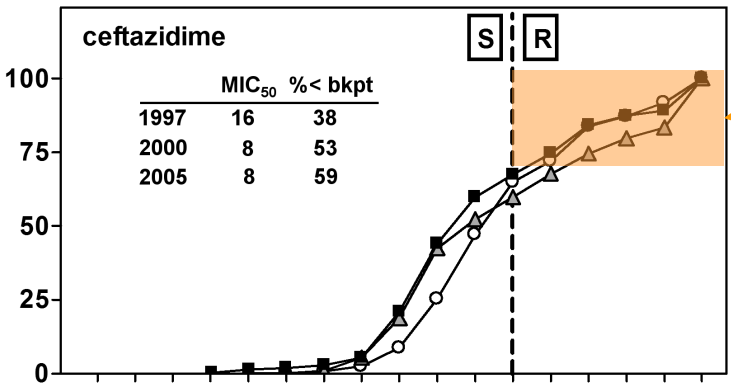
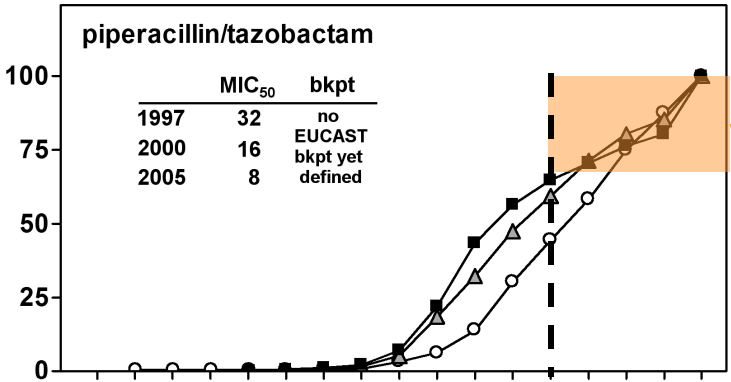
communicated at the General meeting of EUCAST during the 17th ECCMID & 25th ICC (Munich, Germany) by the CLSI representative

# Les points critiques résoudre-t-ils tous les problèmes ?

- Les points critiques 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 traitements, et ... revoir les points critiques...
- Le traitement des patients "difficiles" devra toujours se faire sur une base individuelle, et en fonction des CMI.
- L'usage d'antibiotiques à action "douteuse" devra être remis en question...
- Les points critiques et la situation locale permettront de faire des choix plus rationnels entre molécules...



○ 1997    △ 2000    ■ 2005



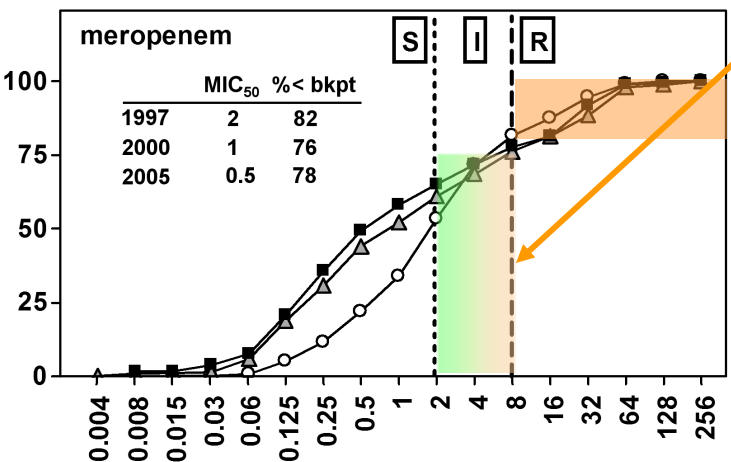
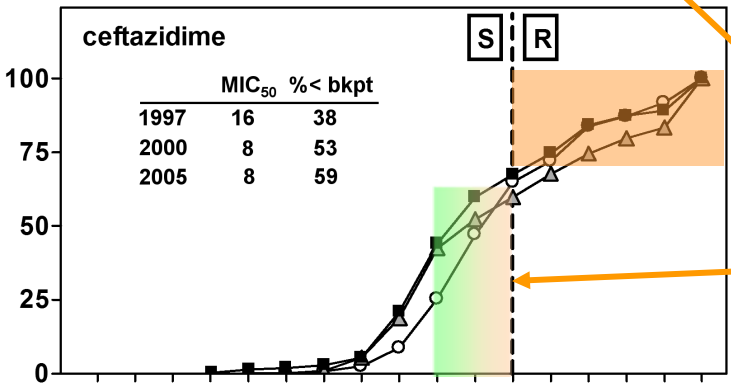
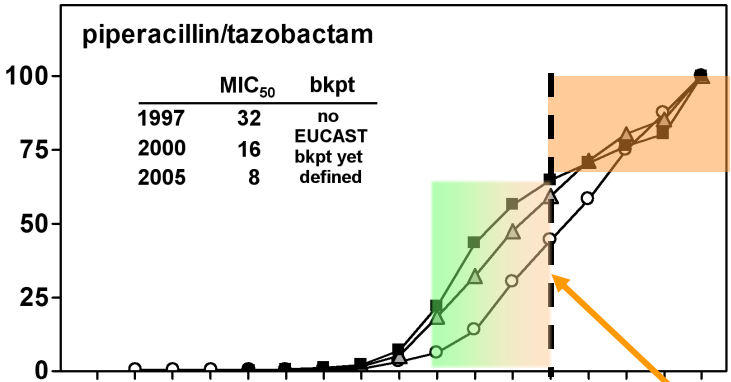
MIC (mg/L)

Exemple pour le *Pseudomonas...*

**risque élevé**  
(population > de la valeur "R")

Mesaros et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. Clin Microbiol Infect. 2007 Jun;13(6):560-78.

○ 1997 ▲ 2000 ■ 2005



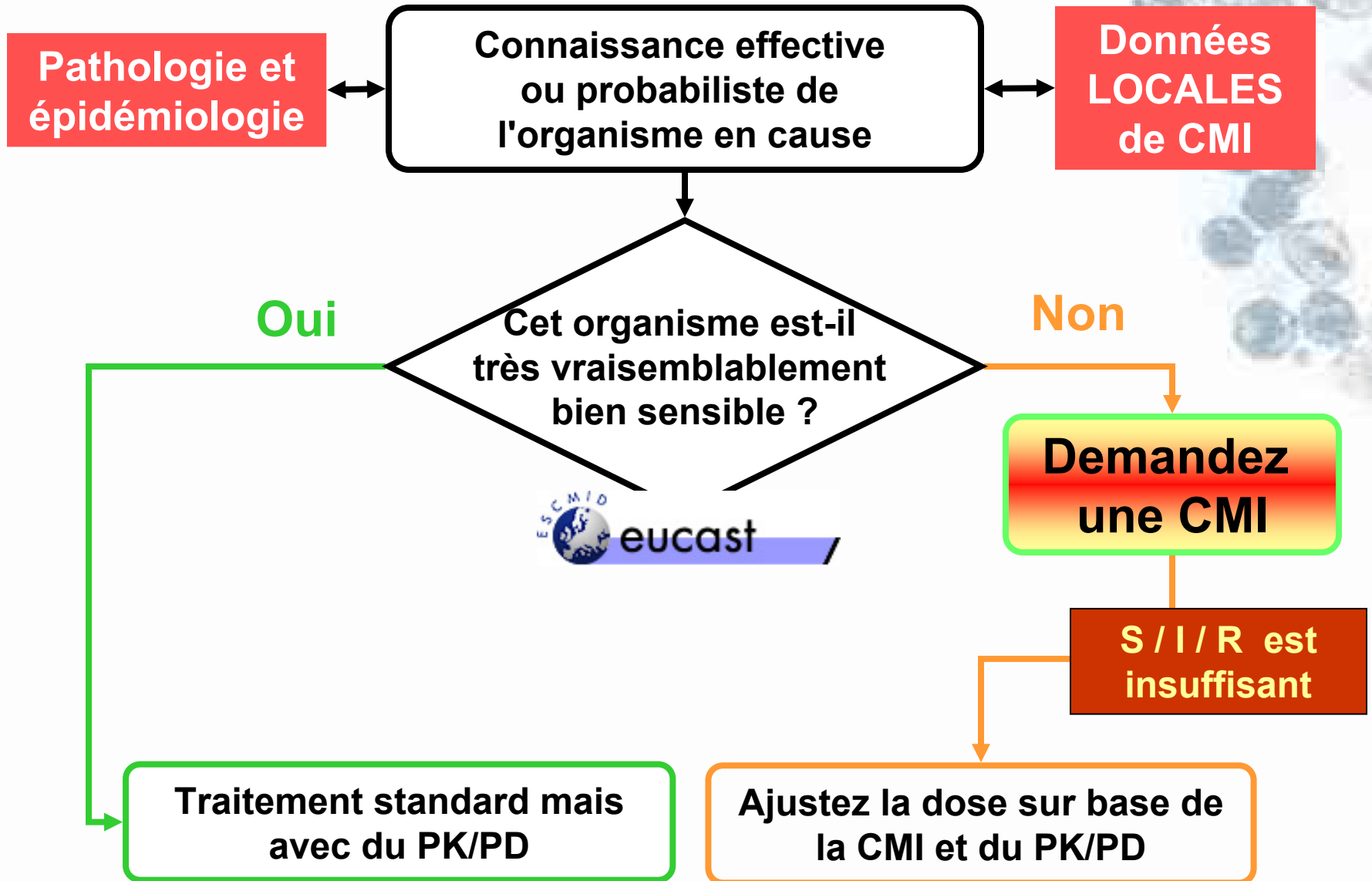
MIC (mg/L)

# Application pour le *Pseudomonas*...

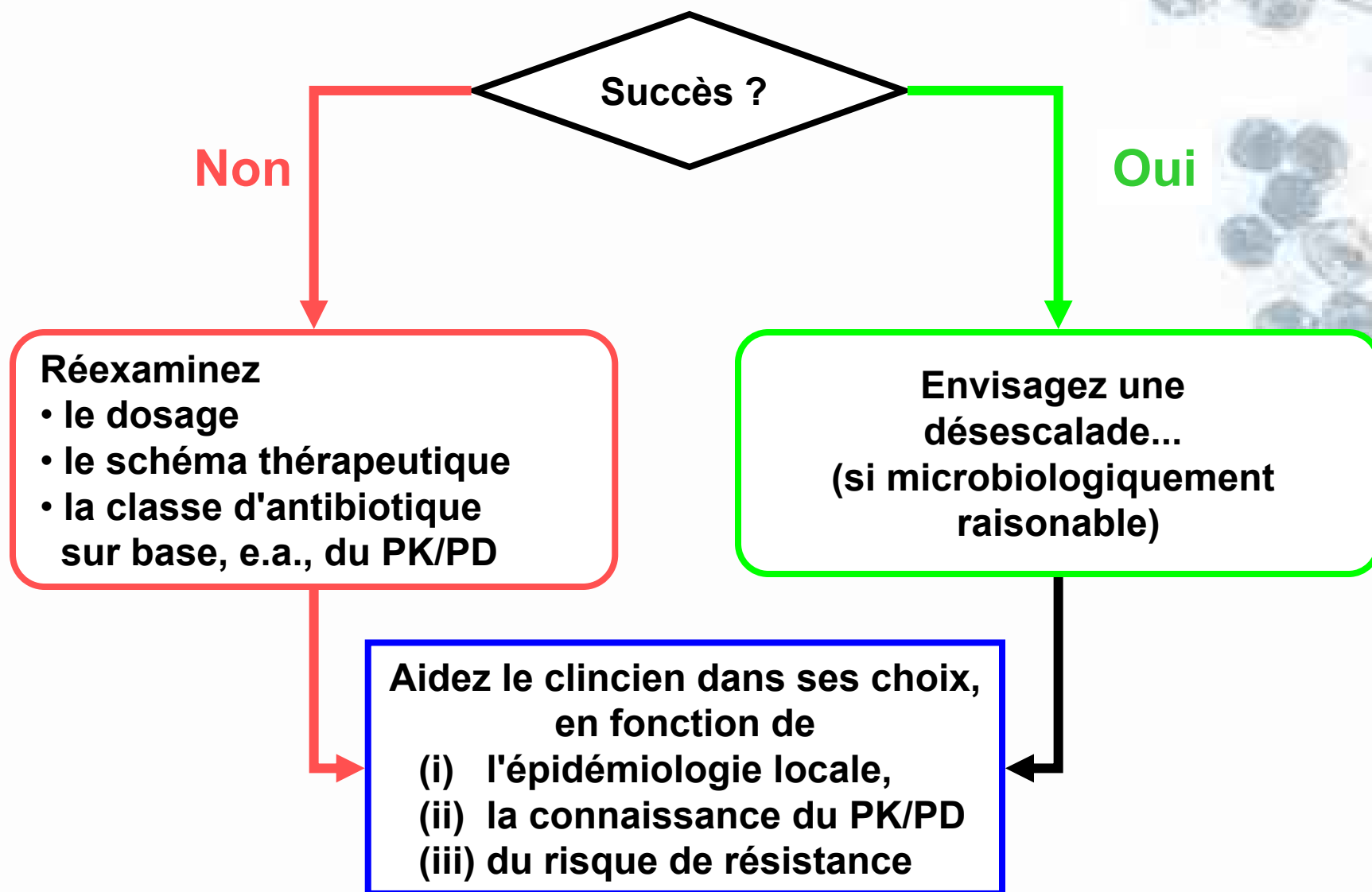
**mais ces populations sont également à risque**

Mesaros et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. Clin Microbiol Infect. 2007 Jun;13(6):560-78.

# Des clés pour le succès...



# Des clés pour le succès (suite). ..



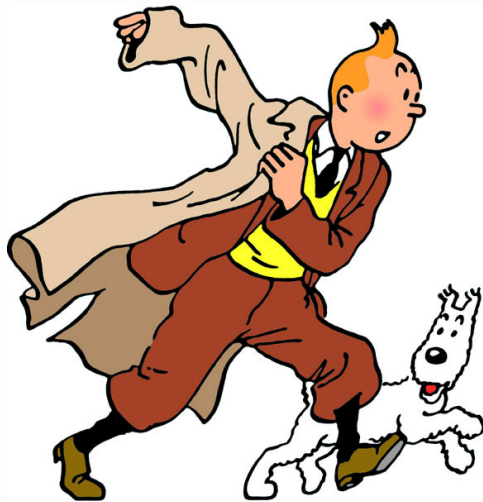
# Conflits d'intérêt et remerciements...

- Conflits d'intérêt
  - subventions de recherche de Bayer, Pfizer, Wyeth, GSK, ...
  - Honoraires de conférences de AstraZeneca, Aventis, Bayer, ...
  - Jetons de présence de l'INAMI et du SPF "Santé Publique"
- Remerciements
  - Gunnar Kalhlmeter (dias et discussions)
  - ISC (et JC Pechère) pour m'avoir sollicité comme représentant de l'ISC auprès de l'EUCAST
  - Johan Mouton (pour une introduction à la pharmacocinétique de population et diverses dias)

# Et pour conclure...



Ne nions pas les difficultés...



**Mais nous pouvons dès maintenant**



**construire de vrais  
succès en Europe**





**Et faire des découvertes ... de la Belgique à Tours ...**