

EUCAST

Révolution ou changement ?

Impact en clinique

L. Dubreuil
Faculté de Pharmacie Lille
Service des Maladies infectieuses Tourcoing

1

Déclaration conflits d'intérêt

- Nom prénom Dubreuil Luc
- Fonction...PU-PH
- Conflits d'intérêt
 - Contrats de recherche sur antibiotiques:
 - Fleurir USA
 - Sylveos

Congrès SFM 2014

CASFM – EUCAST – Session DPC – 01/04/2014



Cubist Pharmaceuticals
The Shape of Cures to Come™

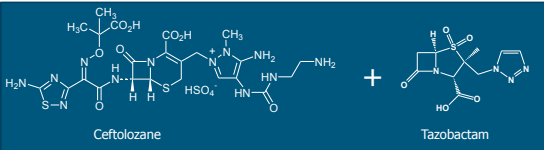
Ceftolozane/tazobactam = Zerbaxa
1.5 g q8h ou 3 g q8h

3

CEFTOLOZANE/TAZOBACTAM
Structure

CUBIST

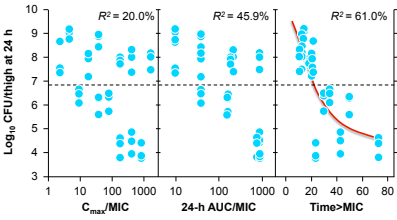
- Ceftolozane/tazobactam is a novel 3'-aminopyrazolium cephalosporin and β -lactamase inhibitor combination being developed as a 2:1 ratio for treatment of serious Gram-negative bacterial infections



Previous names: CXA-101, CXA-201, FR264205

The Efficacy of Ceftolozane Correlates Best With %Time > MIC (%T>MIC) = Zerbaxa®

- Neutropenic mouse thigh infection model used to establish ceftolozane parameters¹
- %T>MIC is the PK/PD measure most correlated with the in vivo efficacy of ceftolozane

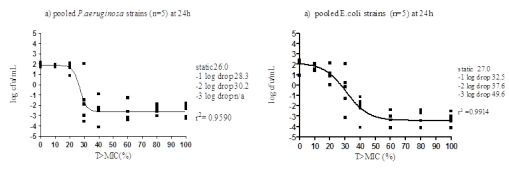


¹ R² represents the percentage of variance in colony forming unit (CFU)_{thigh} that can be attributed to each PK/PD index. AUC, area under the curve; MIC, minimum inhibitory concentration. **Organism used: *Klebsiella pneumoniae***

Craig and Andes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:1677-82

In vitro PD model: Ceftolozane

Relationship between $fT > MIC$ and log reduction in 24 hr viable counts



a) pooled *P.aeruginosa* strains (n=5) at 24h

b) pooled *E.coli* strains (n=5) at 24h

Data on file Cubist CXA 040.MC

Summary Pharmacodynamic Ceftolozane Targets

- Stasis %T > MIC target of < 30% derived from neutropenic mouse thigh models for ceftolozane was lower than other cephalosporins
- %T>MIC does not change based on MIC

Mean	Stasis %T>MIC	1-log kill %T>MIC	2-log kill %T>MIC
<i>S. pneumoniae</i> ¹	18.1	23.8	26.7
<i>P. aeruginosa</i> ¹	31.2	39.4	42.0
Enterobacteriaceae (wild-type) ²	26.3	31.6	NA
Enterobacteriaceae (ESBL producers) ²	31.1	34.8	NA

¹ %T>MIC, percentage of time that the drug concentration exceeds minimum inhibitory concentration; ESBL, extended spectrum β-lactamase.
² Lepak et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(10):6311-6314; Craig and Andes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:1577-82

Ceftolozane/Tazobactam Monte Carlo Simulations

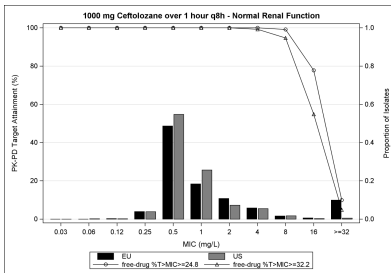
CUBIST

- Population PK parameters from the analysis were input into Pharsight Clinical Trial Simulator
- 1000 subjects were simulated
- Dosing regimen = 1000 mg ceftolozane Q8h as a 1-hr infusion
- Intensive plasma sampling simulated on Day 7
- Target attainment rates were determined for MICs ranging from 0.5-64 mg/L

Probability of target attainment by MIC

MIC (mg/L)	30% T>MIC (%)
0.5	100
1	99.8
2	99
4	97.5
8	90.1
16	67.8
32	30
64	3.4

Probability of Target Attainment Against *P. aeruginosa* 1.0-g CEFTOLOZANE dose = Zerbaxa®



- PTA is ≥ 94.7% for the 1 log₁₀ kill target against *Pseudomonas* with an MIC value up to 8 mg/L in plasma for the 1 g ceftolozane dose



Melhem et al. ECCMID. 2014. Poster P1743.

Simulated Target Attainment Data Zavicefta

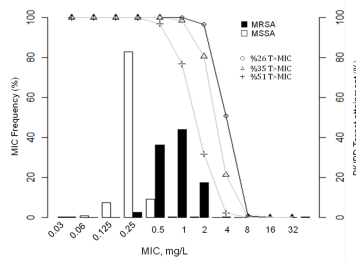
CAZ MIC (µg/ml)	500mg CAZ/125mg NXL104 30-min infusion (Phase 2 cUTI dose) 50% T>MIC & T>*C _T	2000mg CAZ/500mg NXL104 30-min infusion (Phase 2 cIAI dose) 50% T>MIC & T>*C _T	2000mg CAZ/500mg NXL104 2-h infusion (Proposed Phase 3 dose) 50% T>MIC & T>*C_T
0.125	55.6	86.3	96.1
0.25	55.6	86.3	96.1
0.5	55.6	86.3	96.1
1	55.4	86.3	96.1
2	51.9	86.3	96.1
4	31.8	86	96
8	5	78.8	92.1
16	0	41.9	57.1
32	0	5.9	8.6

*C_T=1

- Thus a dose of 2000mg CAZ/500mg NXL104 given as a 2h infusion is intended for Phase 3

Target attainment simulations

Target attainment for patients with cSSTI with PK/PD target defined by the median value of the pre-clinical in murine thigh infection model
S. aureus 26% T>MIC (bacterial stasis) supports a PK/PD target of 2 mg/L



11

PK/PD target based on pre-clinical studies

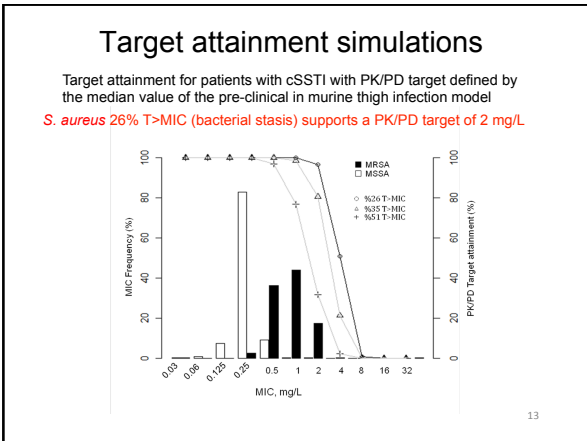
Median (min-max range) of the PK/PD target based on *in vivo* efficacy of Ceftaroline in the murine thigh and lung* infection models

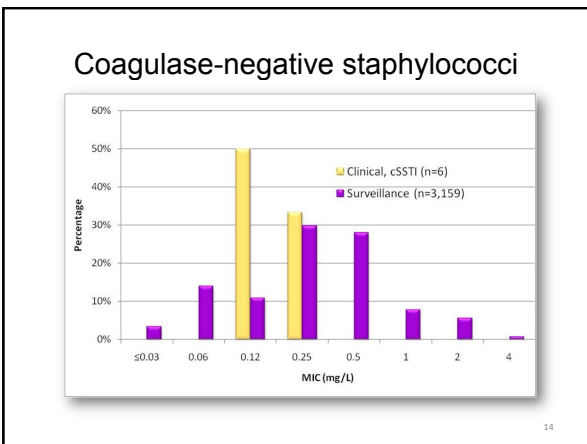
Organism (N)	%T>MIC		
	Stasis	1 log kill	2 log kill
<i>Staphylococcus aureus</i> (N=4)	26 (15-36)	35 (18-44)	51 (23-56)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (N=5)	35 (29-52)	44 (33-59)	51 (36-64)
<i>Enterobacteriaceae</i> * (N=5)	32 (15-37)	44 (24-57)	53 (50-58)*

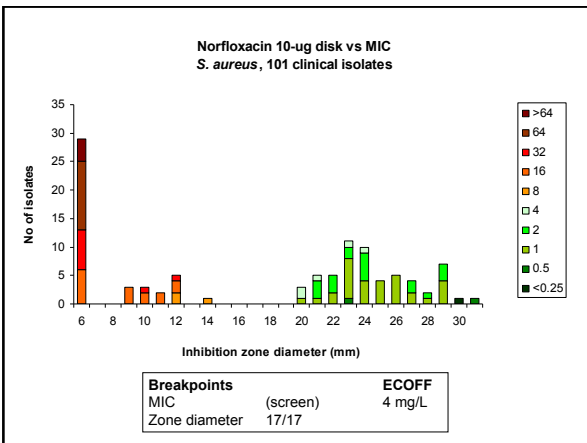
* N=3

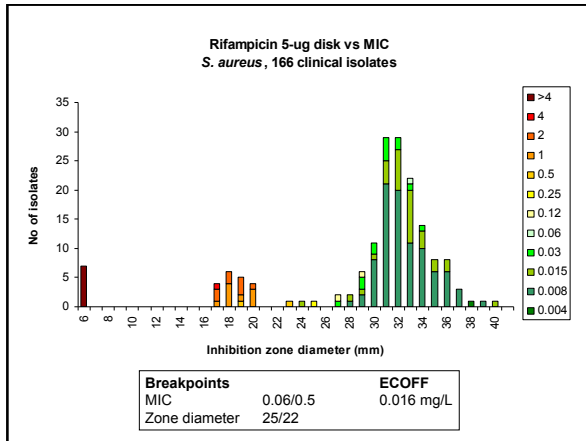
Study P0903-M-003 (2004); Andes and Craig, (2006) AAC 50: 1376-1383

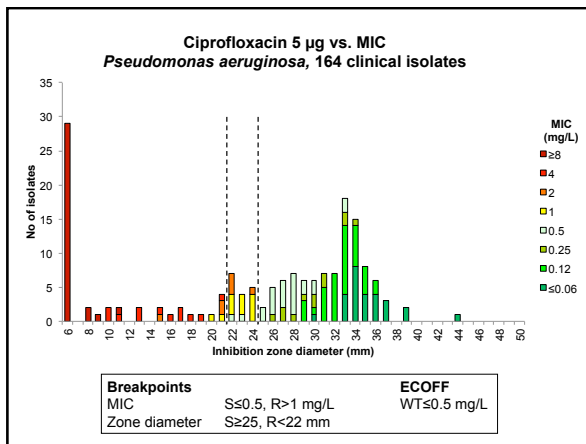
12

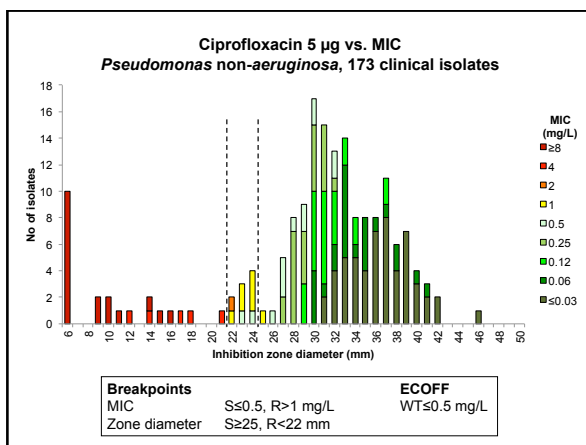














EUCAST EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

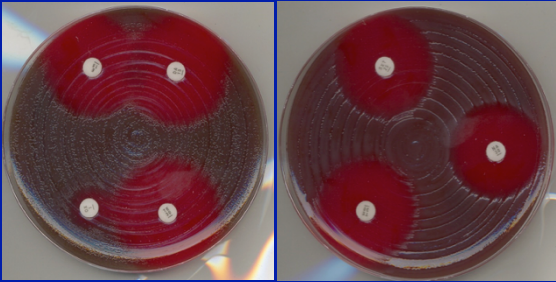
Détermination de la Sensibilité aux Antibiotiques Méthode de diffusion de l'EUCAST en gélose

Milieux en fonction des bactéries

Organismes	Milieu
Enterobactéries <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp.	Gélose de Mueller-Hinton
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Streptococcus des groupes A, B, C et G Streptocoques du groupe viridans <i>Haemophilus</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Campylobacter jejuni</i> et <i>C. coli</i>	Gélose de Mueller-Hinton + 5% de sang de cheval défibriné + 20 mg/L β-NAD (MH-F)
Autres bactéries à croissance lente	Selon

20

S. pneumoniae ATCC 49619 *H. influenzae* NCTC 8468



MH + 5% defibrinated horse blood and 20 mg/L β-NAD
Grows streptococci and *H. influenzae*

Inoculum

- La méthode nécessite d'obtenir un inoculum dont la turbidité est identique à l'étalon 0,5 de la gamme de McFarland*.

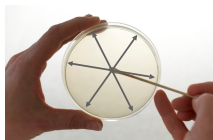
* Pour *E. coli*, cela correspond approximativement à $1-2 \times 10^8$ UFC/mL



22

Inoculation des boîtes de Petri

- L'inoculum doit être employé de façon optimale dans un délai de 15 minutes sans jamais dépasser une heure.
- Plonger l'écouvillon en coton dans la suspension bactérienne et jeter l'excès en tournant l'écouvillon à l'intérieur du tube.
- Etaler sur toute la surface en ensemençant dans trois directions soit à l'aide d'un système rotatif.



EUCAST 2013 Version 3.0

23

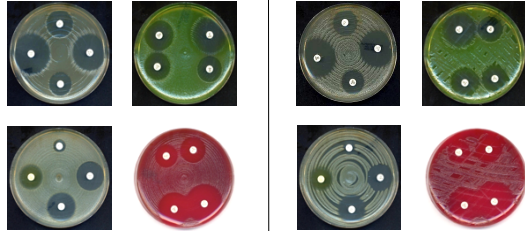
Dépôt des disques

- Le dépôt des disques doit être réalisé dans les 15 minutes qui suivent l'inoculation
- Les disques doivent être en contact ferme avec la surface de la gélose.
- La disposition des disques devra être telle que les zones d'inhibition des souches sensibles ne se superposent pas et pour éviter toute interférence entre les antibiotiques; il est important que la mesure des diamètres d'inhibition soit fiable.



24

La culture devra être confluyente et uniformément répartie sur la surface de la gélose.



Ce que l'on devrait atteindre..

..et ce que l'on ne doit pas obtenir !

25

Souches du contrôle de qualité EUCAST pour la routine

Organisme	Référence dans les collections	Caractéristiques de la souche
<i>E. coli</i>	ATCC 25922; NCTC 12241; CIP 7624 DSM 1103; CCUG 17620; CECT 434	Sensible, sauvage
<i>P. aeruginosa</i>	ATCC 27853; NCTC 12903; CIP 76110 DSM 1117; CCUG 17619; CECT 108	Sensible, sauvage
<i>S. aureus</i>	ATCC 29213; NCTC 12973; CIP 103429 DSM 2569; CCUG 15915; CECT 794	Faible production de β -lactamase
<i>E. faecalis</i>	ATCC 29212; NCTC 12697; CIP 103214 DSM 2570; CCUG 9997; CECT 795	Sensible, sauvage
<i>S. pneumoniae</i>	ATCC 49619; NCTC 12977; CIP 104340 DSM 11967; CCUG 33638	Intermédiaire à la Pénicilline G
<i>H. influenzae</i>	NCTC 8468; CIP5494; CCUG 23946	Sensible, sauvage
<i>Campylobacter jejuni</i>	ATCC 33560; NCTC 11351; CIP 702 DSM 4688; CCUG 11284	Sensible, sauvage

26

Souches EUCAST pour la détection de mécanismes de résistance

Organisme	Référence dans les collections	Caractéristiques de la souche
<i>E. coli</i>	ATCC 35218; NCTC 11954; CIP 102181; DSM 5564; CCUG 30600; CECT 943	β -lactamase TEM-1
<i>K. pneumoniae</i>	ATCC 700603; NCTC 13368; CCUG 45421; CECT 7787	BLSE (SHV-18)
<i>S. aureus</i>	NCTC 12493	Hétérorésistante à l'oxacilline, (<i>mecA</i>)
<i>E. faecalis</i>	ATCC 51922; NCTC 13379; CIP 104676; DSM 12956 CCUG 34289	Résistance à haut niveau aux aminosides et résistante à la vancomycine (<i>vanB</i>)
<i>H. influenzae</i>	ATCC 49247; NCTC 12699; CIP 104604; DSM 9999; CCUG 26214	Résistance à l'ampicilline (BLNAR) sans production de β -lactamase

27

Entérobactéries

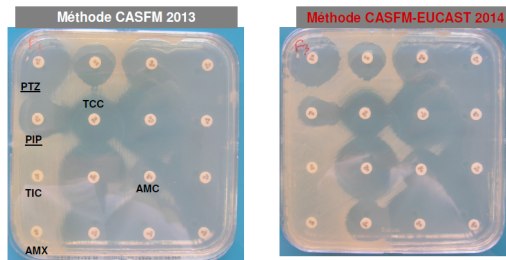
Liste standard

- Amoxicilline
- Amoxicilline/acide clavulanique
- **Pipéracilline 30 µg / tazobactam 6 µg**
- Céfadroxil ou céfalexine
- **Céfotaxime 5 µg** ou ceftriaxone
- **Céfixime 5 µg**
- Imipénème ou méropénème
- Ertapénème
- Amikacine
- **Gentamicine 10 µg**
- Acide nalidixique
- Ofloxacine ou norfloxacine **10 µg**
- Ciprofloxacine
- Cotrimoxazole
- **Nitrofuranes 100 µg**
- **Fosfomycine 200 µg**

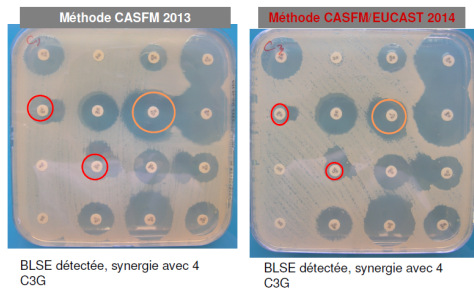
Liste complémentaire

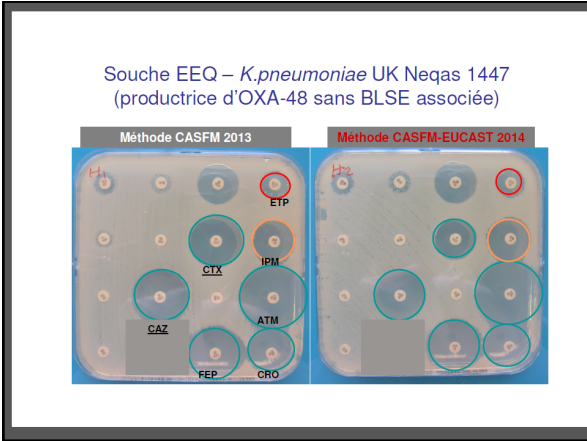
- Tic-ac. clavulanique
- **Pipéracilline 30 µg**
- Mécilinam
- Céfuoxime
- **Ceftazidime 10 µg**
- Céfépime
- Aztréonam
- Nétimicine
- Tobramycine
- Lévofloxacine
- Moxifloxacine
- Chloramphénicol
- Tigécycline
- Triméthoprime
- Colistine
- Azithromycine

E. coli ATCC 35218(pénicillinase)



K. pneumoniae ATCC 700603





Intermédiaire

Pas de I si une seule posologie

Cetazidime et céfépime 8 mg/L pyocyanique

Moxifloxacin

32

Non modifié Catégorisation clinique des C3G

- Certains isolats bactériens qui produisent des Bêta-lactamases sont catégorisés "Sensibles" aux C3G ou C4G et doivent être rapportés comme tels ;
 - la présence d'une BLSE n'interfère pas sur la catégorisation de l'isolat clinique.
 - cependant, la détection des BLSE reste indispensable pour des objectifs autres que thérapeutiques (épidémiologie, mesure d'hygiène et d'isolement, par exemple).

Nouveauté Catégorisation clinique de l'amoxicilline-acide clavulanique

- Il existe des concentrations critiques et donc des diamètres critiques différents pour les cystites par rapport aux autres contextes cliniques

Amoxicilline-ac clav. et entérobactéries	CMI		Diamètres	
	S< ou =	R>	S > ou =	R<
Cystites	32	32	16	16
Autres	8	8	17	17

Intérêt ++ pour les cliniciens
Pas évident au quotidien au laboratoire en l'absence de renseignements cliniques pertinents !...rendre systématiquement les 2 catégorisations ?

Carbapénèmes

Concentrations critiques (mg/L)	Charge du dosage (µg)		Diamètres critiques (mm)		Notes
	S <	R >	S <	R <	
					<p>1. Les concentrations critiques des carbapénèmes et les diamètres de sensibilité des isolats producteurs de carbapénémase de référence doivent être rapportés en fonction des recommandations de l'Association de Pharmaciens et de Microbiologistes (APM) et de l'Association de Microbiologistes et de Pharmaciens (AMP).</p> <p>2. Les concentrations critiques des carbapénèmes et les diamètres de sensibilité des isolats producteurs de carbapénémase de référence doivent être rapportés en fonction des recommandations de l'Association de Pharmaciens et de Microbiologistes (APM) et de l'Association de Microbiologistes et de Pharmaciens (AMP).</p>

Non modifié
Le principe de la détermination de la CMI de l'ertapénème pour toute souche non sensible à l'ertapénème est maintenu :
le diamètre à retenir est maintenant <25 mm

Les isolats cliniques producteurs de carbapénémase et catégorisés « S » à un carbapénème doivent être rapportés comme tels.

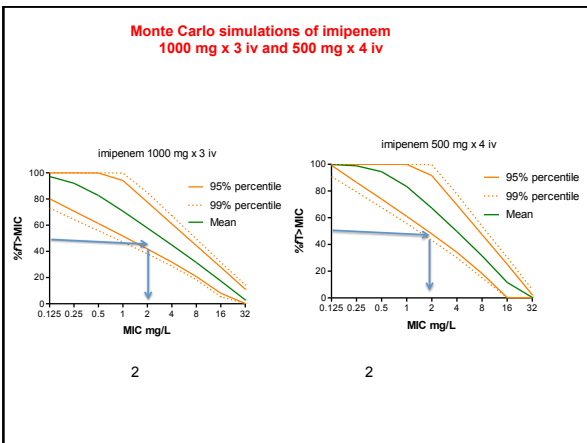
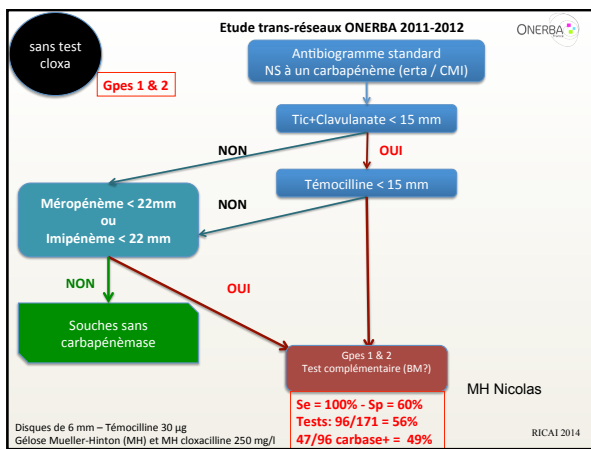
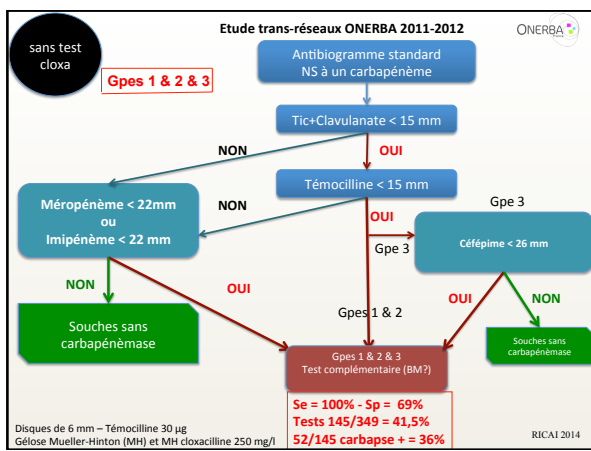
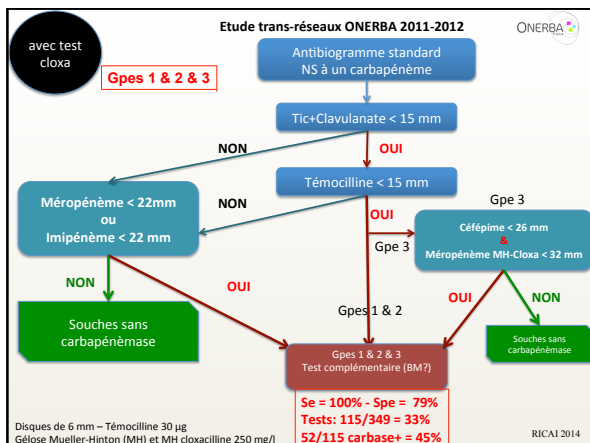


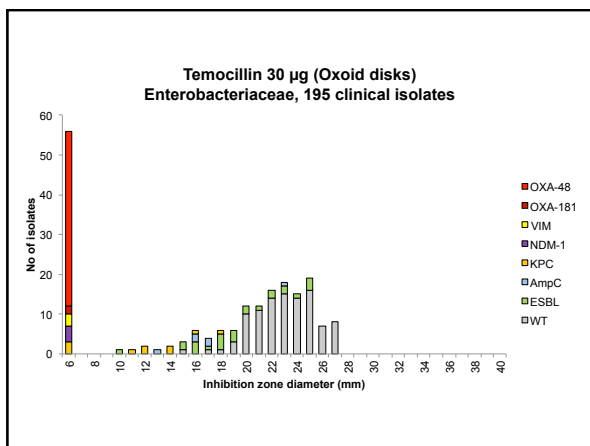
Table 1: Breakpoints (mg/L) for different dosing regimens of carbapenems, taking into account the ECOFFs of various species.

Drug	Dose freq x mg	Breakpoint at 40-50% fT>MIC mg/L	Breakpoint <i>P. aeruginosa</i>	Breakpoint <i>Acinetobacter</i>	Breakpoint Enterobacteriaceae
Doripenem	3 x 500	1	1	1	1
	3 x 1000	2	2	2	2
Ertapenem	1 x 1000	0.5	-	-	0.5
	3 x 500	1	-	1	1/4
Imipenem	3 x 500	1	-	1	1/4
	4 x 500	2	-	1	2/4
	3 x 1000	2	-	1	2/4
	4 x 1000	4	4	4	4
Meropenem	3 x 500	1	-	-	1
	3 x 1000	2	2	2	1
	3 x 2000	4	4	4	4









Activity of NXL104 (a new β -lactamase inhibitor) in Combination with β -lactams

L. J. DUBREUIL¹, S. MAHIEUX¹, C. NEUT¹, C. MOSSECC², J. PACE², A. BRYSKIER³
Abstract E188 ICCAC San Francisco, September 2009

Haemophilus influenzae

	CASFM 2013	CASFM/EUCAST 2014
Inoculum	0.5 MF dilué au 1/10	0.5 MF
Technique	Ecouvillonnage Ou inondation	Ecouvillonnage
Gélose	HTM ou Chocolat+polyvitex	MH-F = MH au sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β -NAD
Air	ambiant	5% CO₂
Température	35-37 °C	34-36 °C
Durée	18-24 h	16-20 h

CQI : *H. influenzae* NCTC 8468 (CIP 5494) : sensible aux bêta-lactamines
 Souche complémentaire : *H. influenzae* ATCC 49247 (CIP104604), PLP modifiées

Haemophilus influenzae

Les diamètres critiques s'appliquent également à *H. parainfluenzae*

Liste standard

Liste complémentaire

- Peni G **1 UI**
- Ampicilline 2
- Amoxicilline-acide clavulanique **2/1**
- Tétracycline
- Cotrimoxazole
- Acide nalidixique

- Céfixime **5 µg**
- Ciprofloxacine
- Chloramphénicol
- Rifampicine **5 µg**
- Méropénème

~~céfazoline~~

Haemophilus et détection de la sensibilité diminuée aux Bêta-lactamines CASFM/EUCAST 2014

Nouveauté

- **Diamètre d'inhibition autour de la Pénic G 1UI > ou = 12 mm**
 - Ne pas faire de test chromogénique
 - Rendre Sensible toutes les Bêta-lactamines pour lesquelles de concentrations critiques ou des diamètres sont indiquées (sauf céfuroxime per os = I)
- **Diamètre d'inhibition autour de la Pénic G 1UI <12 mm**
 - Cas 1 : test chromogénique positif = souche Blase+
 - Ampicilline, Amoxicilline, Pipéracilline : Résistants
 - Déterminer la sensibilité pour les BL destinées à l'usage clinique
 - Cas 2 : test chromogénique négatif = souche Blase -
 - = souche avec PLP modifiées
 - Étudier la sensibilité des BL destinées à l'usage clinique

NB : si non sensible à une C3G, faire contrôle de cohérence, rendre R, envoyer à un centre référent

Exemple

Standard

Complémentaire

Céfinase négative

Péni G < 12 mm et Céfinase négative = Souche avec PLP modifiées
Ampi 10 mm < 16 mm donc R

Souche BLNAR (ATCC 49247)

Standard

Péni G 1UI 6 mm
Cible Eucast R
Bornes Eucast 6-9 mm

Ampicilline 2 µg 10 mm
Cible Eucast R
Bornes Eucast 6-12 mm

Exemple

Standard

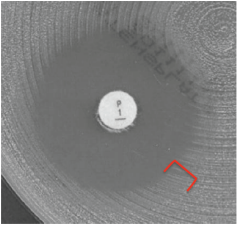
Complémentaire

Screening NAL30 > 23 mm: les FQ peuvent être rendues S

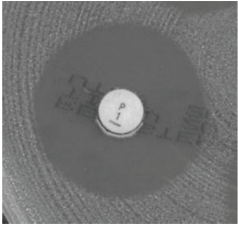
Les souches catégorisées comme R à NAL peuvent également être résistantes aux fluoroquinolones et doivent donc faire l'objet d'une détermination de la sensibilité vis-à-vis de la fluoroquinolone considérée (concentrations, critiques, diamètres). Si confirmé : envoi CNR

Staphylocoque doré

Détection résistance à la pénicilline G



Diamètre ≥ 26 mm
avec une bordure floue.
Souche sensible.



Diamètre ≥ 26 mm avec
une bordure nette.
Souche résistante.

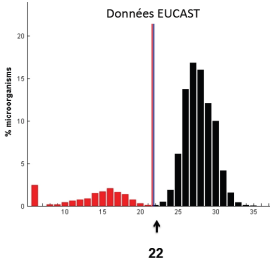
Détection de la résistance à la métilcilline

Méthodes	Saphylocoques	Anti-biotiques	Charge disque	Diamètres critiques		Remarques
				S	R	
CA-SFM 2013	<i>S. aureus</i> et SCN	Céfoxitine	30 µg	≥ 27	< 25	Détection mec ou PBP2 additionnelle en cas de diamètres intermédiaires ou discordants
		Moxalactam	30 µg	≥ 24	< 23	
EUCAST 2014	<i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i> <i>S. saprophyticus</i> Autres espèces	Céfoxitine	30 µg	≥ 22	< 22	Pas de zone intermédiaire !
		Céfoxitine	30 µg	≥ 25	< 25	
CA-SFM EUCAST 2014	<i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i> <i>S. saprophyticus</i> Autres espèces	Céfoxitine	30 µg	≥ 25	< 22	Détection mec ou PBP2 additionnelle en cas de diamètres intermédiaires
		Céfoxitine	30 µg	≥ 26	< 24	

Disparition actuelle du moxalactam par manque de données

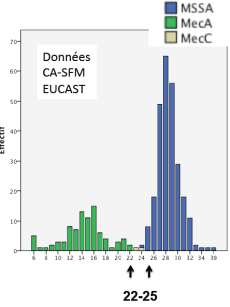
Détection des SARM avec la céfoxitine

Données EUCAST

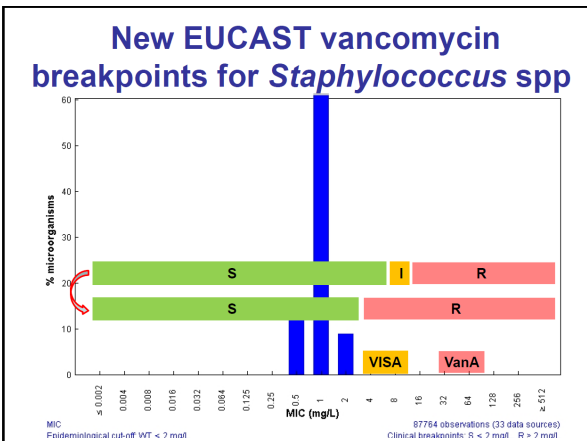


22

Données CA-SFM EUCAST



22-25

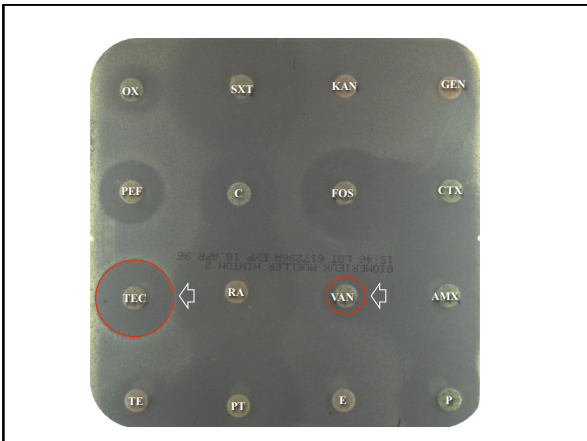


Détection de la résistance aux glycopeptides

Méthodes	Espèces	Anti-biotiques	Charge disque	Concentrations critiques		Diamètres critiques		Remarques
				S	R	S	R	
CA-SEM EUCAST 2014	S. aureus	Teicoplanine		≤ 2	> 2	-	-	Tests de détection : - Automates milieu liquide - Test teico 4 (McF 2) - Macro-bandelette (McF 2)
		Vancomycine		≤ 2	> 2	-	-	
	SCN	Teicoplanine		≤ 4	> 4	-	-	Si test détection positif : - SCN rendre la valeur CMI - S. aureus rendre Se diminuée sans valeur de CMI
		Vancomycine		≤ 2	> 2	-	-	

S. aureus :

- résistance haut niveau aux glycopeptides (CMI > 16 mg/l) exceptionnelle
- sensibilité diminuée est rare (1%), sous-population résistante (caractère hétérogène), rend difficile sa détection *in vitro*.



Entérocoques

Détection de la résistance aux β lactamines

Méthodes	Anti-biotiques	Charge disque	Concentrations critiques		Diamètres critiques		Remarques
			S	R	S	R	
CA-SFM 2013	Ampicilline	10 μ g	≤ 4	> 8	≥ 19	< 16	Pour <i>E. faecalis</i> , interprétation variable pour <i>Enterococcus</i> , uréidopenicilline et carbapénèmes
EUCAST 2014 = CA-SFM EUCAST 2014	Ampicilline	2 μ g	≤ 4	> 8	≥ 10	< 8	En cas de résistance à l'ampicilline, rendre résistant aux uréidopenicillines et aux carbapénèmes.
	Amoxicilline		≤ 4	> 8			
	Impénème	10 μ g	≤ 4	> 8	≥ 21	< 18	

Entérocoques

Détection de la résistance aux aminosides

Méthodes	Anti-biotiques	Charge disque	Concentrations critiques		Diamètres critiques		Remarques
			S	R	S	R	
CA-SFM 2013	Streptomycine	500 μ g	≤ 250	> 500	≥ 14	< 12	Résistance naturelle bas niveau
	Kanamycine	1000 μ g	≤ 250	> 500	≥ 14	< 10	Résistance haut niveau abolie la synergie avec une pénicilline ou un glycopeptide
	Gentamicine	500 μ g	≤ 128	> 128	≥ 17	< 17	
EUCAST 2014 = CA-SFM EUCAST 2014	Streptomycine Détection Haut niveau	300 μ g	≤ 528	> 528	≥ 8	< 8	Résistance naturelle bas niveau
	Gentamicine Détection Haut niveau	30 μ g	≤ 128	> 128	≥ 8	< 8	Résistance haut niveau abolie la synergie avec une pénicilline ou un glycopeptide

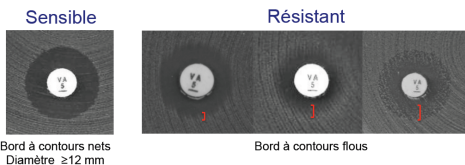
Disparition actuelle de la kanamycine par manque de données

Entérocoques

Détection de la résistance aux glycopeptides

Méthodes	Anti-biotiques	Charge disque	Concentrations critiques		Diamètres critiques		Remarques
			S	R	S	R	
CA-SFM 2013	Telcoplanine	30 μ g	≤ 4	> 8	≥ 17	-	Détermination de la C.M.I. : - gelose : ≤ 17 , ≥ 3 , colonie dans zone inhibition - automatique : rendu I ou R
	Vancomycine	30 μ g	≤ 4	> 8	≥ 17	-	
EUCAST 2014 = CA-SFM EUCAST 2014	Telcoplanine	30 μ g	≤ 2	> 2	≥ 16	< 16	Aspect de la bordure : - sensible = nette et ≥ 12 - résistant = floue
	Vancomycine	5 μ g	≤ 4	> 4	≥ 12	< 12	

Détection de la résistance aux glycopeptides



Attention inverse de la pénic G pour les staphylocoques !

pneumocoques

Détection de la résistance aux β lactamines

Méthodes	Anti-biotiques	Charge disque	Concentrations critiques		Diamètres critiques		Remarques
			S	R	S	R	
CA-SFM 2013	Oxacilline dipéritage	10 μ g			≥ 26	< 26	Infection sévère et échec thérapeutique, détermination de la CMI
	Pénic G		$\leq 0,06$	> 2	-	-	
	Ampicilline Amoxicilline		$\leq 0,5$	> 2	-	-	
	Céfotaxime Ceftriaxone		$\leq 0,5$	> 2	-	-	
EUCAST 2014 = CA-SFM EUCAST 2014	Oxacilline dipéritage	1 μ g			≥ 20	-	CA-SFM EUCAST 2014 : - ≥ 20 rendre sensible - < 20 rendre faire CMI Pénic G si méningite sinon rendre Pénic G R et déterminer les CMI ampicilline, céfotaxime ou ceftriaxone
	Pénic G hors méningite		$\leq 0,06$	> 2			
	Pénic G méningite		$\leq 0,06$	$> 0,06$			
	Ampicilline		$\leq 0,5$	> 2			
	Céfotaxime Ceftriaxone		$\leq 0,5$	> 2			

pneumocoques

Détection de la résistance aux fluoroquinolones

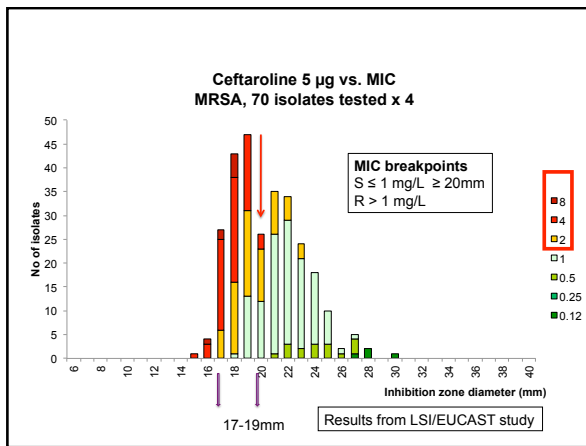
Méthodes	Anti-biotiques	Charge disque	Concentrations critiques		Diamètres critiques		Remarques
			S	R	S	R	
CA-SFM 2013	Norfloxacine dipéritage	5 μ g		> 16	≥ 7		Si CMI > 16 ou diamètre < 7 risque de sélection de résistance
	Lévofloxacine	5 μ g	≤ 2	> 2	≥ 17	< 17	
	Moxifloxacine	5 μ g	$\leq 0,5$	$> 0,5$	≥ 24	< 24	
	Ciprofloxacine	5 μ g	$\leq 0,12$	> 2	≥ 30	< 19	
EUCAST 2014 = CA-SFM EUCAST 2014	Norfloxacine dipéritage	10 μ g		-	≥ 12		Souches norfloxacine S rendues lévofloxacine S moxifloxacine S et ciprofloxacine I et à l'ofloxacine I. Souches norfloxacine R détermination de la sensibilité de chaque souche si nécessaire (idem pour les strepto A, B, C et G)
	Lévofloxacine	5 μ g	≤ 2	> 2	≥ 17	< 17	
	Moxifloxacine	5 μ g	$\leq 0,5$	$> 0,5$	≥ 22	< 22	
	Ciprofloxacine	5 μ g	$\leq 0,12$	> 2	≥ 50	< 16	
	Ofloxacine	5 μ g	$\leq 0,12$	> 4	≥ 50	< 13	

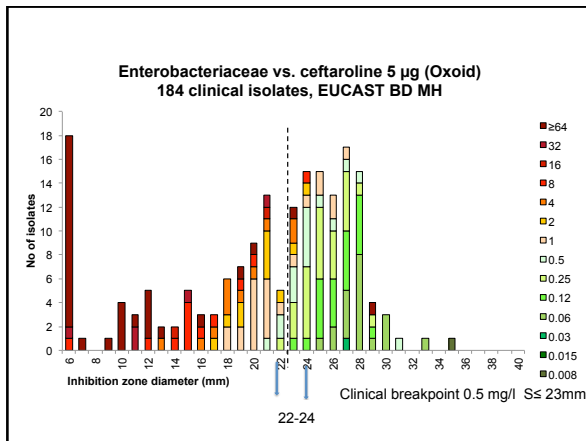
Ceftaroline

- **5/B.** Methicillin-susceptible isolates can be reported susceptible to ceftaroline without further testing.
- For methicillin-resistant isolates with ceftaroline zone diameters 17-19 mm, an MIC can be performed to confirm the susceptibility.

29/10/15

64





Conclusions

- A tentative zone diameter breakpoint will be set at $S \geq 23$ mm, $R < 23$ mm and will be included in the EUCAST Clinical Breakpoint Table v 3.0.
- MICs for isolates with zone diameters 22-24 mm should be repeated to validate the tentative breakpoints.

CA-SFM / EUCAST



Influence of Cations

- Concentrations of Ca^{++} and Mg^{++} known to abolish polymyxin B **are about twice** that stipulated in the ISO standard
 - Chen & Feingold 1972; ISO 16782
- No information on the effect of iron, zinc or manganese, which vary between manufacturers/lots of Cation-adjusted Mueller-Hinton broth
 - Girardello et al., 2012

Polymyxins in Agar

- Experiences with disk diffusion
 - » Polymyxins known for decades to diffuse poorly in agar (due to charge and/or size?)
 - » Poor correlation between zone diameters and BMD MICs
 - e.g. Gales et al., 2001

Polymyxins in Agar

- Experiences with disk diffusion
 - » Some more positive recent experience but still problems with false susceptibility
 - Maalej et al., 2011

Polymyxins in Agar

- Experiences with the use of Etest®
 - » Results not equivalent to broth microdilution
 - Van der Heijden et al., 2007
- » Lat et al., 2011
 - 2% very major and 23% major errors compared to BMD

Binding to Plastics

- Polymyxins are polycationic in solution and will **adhere to surfaces** with net positive surface charge

Overall Summary

- **Problems with broth microdilution**
 - » Adherence to plastics
 - Resolution: stick with current MIC assay method OR add polysorbate 80??
 - » Consequences for work already published and potential to cause great confusion (and there's enough already)
- **Problems with Etest and similar on agar**
 - » Poor correlation with BMD
 - Resolution: ??
- **Problems with disk diffusion**
 - » Unacceptable rates of false susceptibility
 - Resolution: ??



Revision of the Telavancin MIC Method and Clinical Breakpoints

Vibativ



Methods Revisions: Recommendations Theravance **CLINIGEN**

- Optimized the solvent and diluent for BMD test panel production
- Revision of stock solution & diluent preparation:
 - Current method: Stock prepared in DMSO at 4 mg/mL & diluted in water
 - Revised method: Stock prepared in DMSO at 1.6 mg/mL & diluted in DMSO at 100x desired final concentration
- Assessed the effect of the surfactant polysorbate 80 (P-80; Tween) on MIC values
- Revision of MIC Test Method
 - Current method: Dilute directly into Mueller Hinton Broth (MHB)
 - Revised method: Dilute 1:100 into MHB + 0.002% P-80
- Initial studies indicated a 2-4 dilution downward shift in MICs with revised methodology

© 2013 Theravance, Inc. All rights reserved. Confidential – Property of Theravance, Inc. Right Drug Right Patient Right Time

Comparison of HABP/VABP Ph3 clinical isolate MICs with current and revised BMD methodology Theravance **CLINIGEN**

Staphylococcus aureus (All)

MIC (µg/mL)	Revised method (Frequency)	Current method (Frequency)
0.015	0	0
0.03	180	0
0.06	420	0
0.12	80	20
0.25	0	350
0.5	0	280
1	0	40
2	0	0


JMI Study 11-THE-01: Activity of TLV against baseline Gram-positive isolates from Ph 3 clinical studies

© 2013 Theravance, Inc. All rights reserved. Confidential – Property of Theravance, Inc. Right Drug Right Patient Right Time

Conclusions Theravance **CLINIGEN**

- Proposed Methods Revisions:**
 - Revised method: Stock prepared in DMSO at 1.6 mg/mL & diluted in DMSO at 100x desired final concentration
 - Revised method: Dilute 1:100 into MHB + 0.002% P-80
- Proposed Breakpoint Recommendations:**
 - S. aureus* S ≥ 0.12 µg/mL; NS > 0.12 µg/mL

© 2013 Theravance, Inc. All rights reserved. Confidential – Property of Theravance, Inc. Right Drug Right Patient Right Time


SENTRY 2011 Surveillance Results with Revised BMD methodology 

- 2011 Surveillance study shows MIC range of ≤ 0.015 to $0.25 \mu\text{g/mL}$ ($\text{MIC}_{50/90}$ $0.03/0.06 \mu\text{g/mL}$) for *S. aureus*
 - Only 1 isolate at $0.25 \mu\text{g/mL}$

Organism / groups Resistant subsets (number tested)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		Number (cumulative %) of isolates inhibited at each tetraevancin MIC ($\mu\text{g/mL}$)						
	50%	90%	≤ 0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	
<i>Staphylococcus aureus</i> (8743)	0.03	0.06	170 (3.0)	2917 (53.8)	2633 (99.6)	22 (100.0)	1 (100.0)		
Oxacillin-susceptible (3386)	0.03	0.06	119 (3.5)	1780 (56.1)	1473 (99.6)	13 (100.0)	1 (100.0)		
Oxacillin-resistant (2357)	0.03	0.06	51 (2.2)	1137 (50.4)	1160 (99.6)	9 (100.0)	—		
CoNS* (739)	0.06	0.06	136 (18.4)	205 (46.1)	384 (98.1)	12 (99.7)	2 (100.0)		
Oxacillin-susceptible (191)	0.03	0.06	47 (24.6)	59 (55.5)	82 (98.4)	2 (99.5)	1 (100.0)		
Oxacillin-resistant (548)	0.06	0.06	89 (16.2)	146 (42.9)	302 (98.0)	10 (99.8)	1 (100.0)		

JMI study 10-AST-01: TLV International Surveillance Report, 2011


©2013 Theravance, Inc. All rights reserved. Confidential - Property of Theravance, Inc. Right Drug Right Patient Right Time

ORBACTIV 

Proposed therapeutic indication, posology, and specific pathogens

- Treatment of complicated skin and soft tissue infections (cSSTI) in adults
- 1200 mg administered as a **single dose** by intravenous (IV) infusion over 3 hours
- Efficacy demonstrated in clinical studies against the following pathogens that were susceptible to **oritavancin** in vitro:
 - Staphylococcus aureus*
 - Streptococcus pyogenes*
 - Streptococcus agalactiae*
 - Streptococcus dysgalactiae*
 - Streptococcus anginosus* group

THE MEDICINES COMPANY

Oritavancin MIC distributions 

Potent in vitro activity against cSSTI pathogens in recent surveillance studies in Europe and US

Pathogen or Group	N	Source	No. (cumulative %) of Isolates at Oritavancin MIC (mg/L)						
			≤ 0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5
<i>S. aureus</i>	8269	US	236 (2.9)	2034 (27.5)	3279 (67.1)	1970 (90.9)	617 (98.4)	133 (100)	
	5067	Europe	116 (2.3)	1147 (24.9)	2157 (67.5)	1231 (91.8)	351 (98.7)	65 (100)	
<i>S. anginosus</i> group*	77	US	66 (85.7)	8 (96.1)	2 (98.7)	1 (100)			
	71	Europe	62 (87.3)	4 (93)	2 (95.8)	2 (98.6)	1 (100)		
<i>S. pyogenes</i>	526	US	72 (13.7)	116 (35.7)	138 (62.0)	107 (82.3)	61 (93.9)	27 (99.0)	5 (100)
	434	Europe	34 (7.8)	82 (26.7)	110 (52.1)	97 (74.4)	74 (91.5)	36 (99.8)	1 (100)
<i>S. agalactiae</i>	530	US	15 (2.8)	119 (25.3)	151 (53.8)	127 (77.7)	82 (93.2)	28 (98.5)	8 (100)
<i>S. dysgalactiae</i>	390	Europe	17 (4.4)	51 (17.4)	84 (39.0)	111 (67.4)	72 (85.9)	49 (98.5)	6 (100)
<i>S. dysgalactiae</i>	6	US	1 (16.7)	0 (16.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (100)		
	28	Europe	1 (3.6)	2 (10.7)	3 (21.4)	10 (57.1)	8 (85.7)	4 (100)	

* Includes *S. anginosus* group from Europe
 † Includes *S. anginosus* group from US
 ‡ Includes *S. anginosus* group from Europe
 § Includes *S. anginosus* group from US

©2013 Theravance, Inc. All rights reserved. Confidential - Property of Theravance, Inc. Right Drug Right Patient Right Time

Scattergram of oritavancin and vancomycin MICs against *S. aureus* (n=13,336)*

Oritavancin MIC (µg/ml)	>1																				
	1																				
	0.5																				
	0.25				18	172	8														
	0.12			103	827	38															
	0.06			414	2713	74															
	0.03	1	1	1260	4122	52															
	0.015		6	1317	1841	17															
	≤0.008		8	220	122	2															
		≤0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16											
											Vancomycin MIC (µg/ml)										

* Strains isolated in 2010-2012 from US and Europe; broken horizontal lines show possible oritavancin breakpoints having acceptable (≥95%) predictive values; solid vertical line is vancomycin breakpoint
