

TEMOCILLINE

Een prijs voor ecologie

Bilulu symposium 2012

G. Coppens



Temocilline: een ecologisch alternatief?

- Betalactam met Gram negatief spectrum
 - inclusief ESBL en AmpC type betalactamasen
- Alternatief bij Gramnegatieve infecties (uitgezonderd NF) voor
 - 3^{de} generatie cefalosporines
 - Aztreonam
 - Piperacillinetazobactam
 - Carbapenems
- Eng spectrum: geen selectie van
 - Gram+ (MRSA)
 - Anaeroben (CD)
 - Derepressed mutants
 - Multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*



Waarom geen echte doorbraak (inter)nationaal?

- Geen CLSI/EUCAST breekpunten?
- Gestandaardiseerde gevoeligheidsbepaling met welke methode?
- Welke QC stam gebruiken?
- Er ontbreken klinische studies?

Bilulu zoekt naar antwoorden...



Epidemiologisch breekpunt?

$$S \leq 16 \text{ mg/L ?}$$

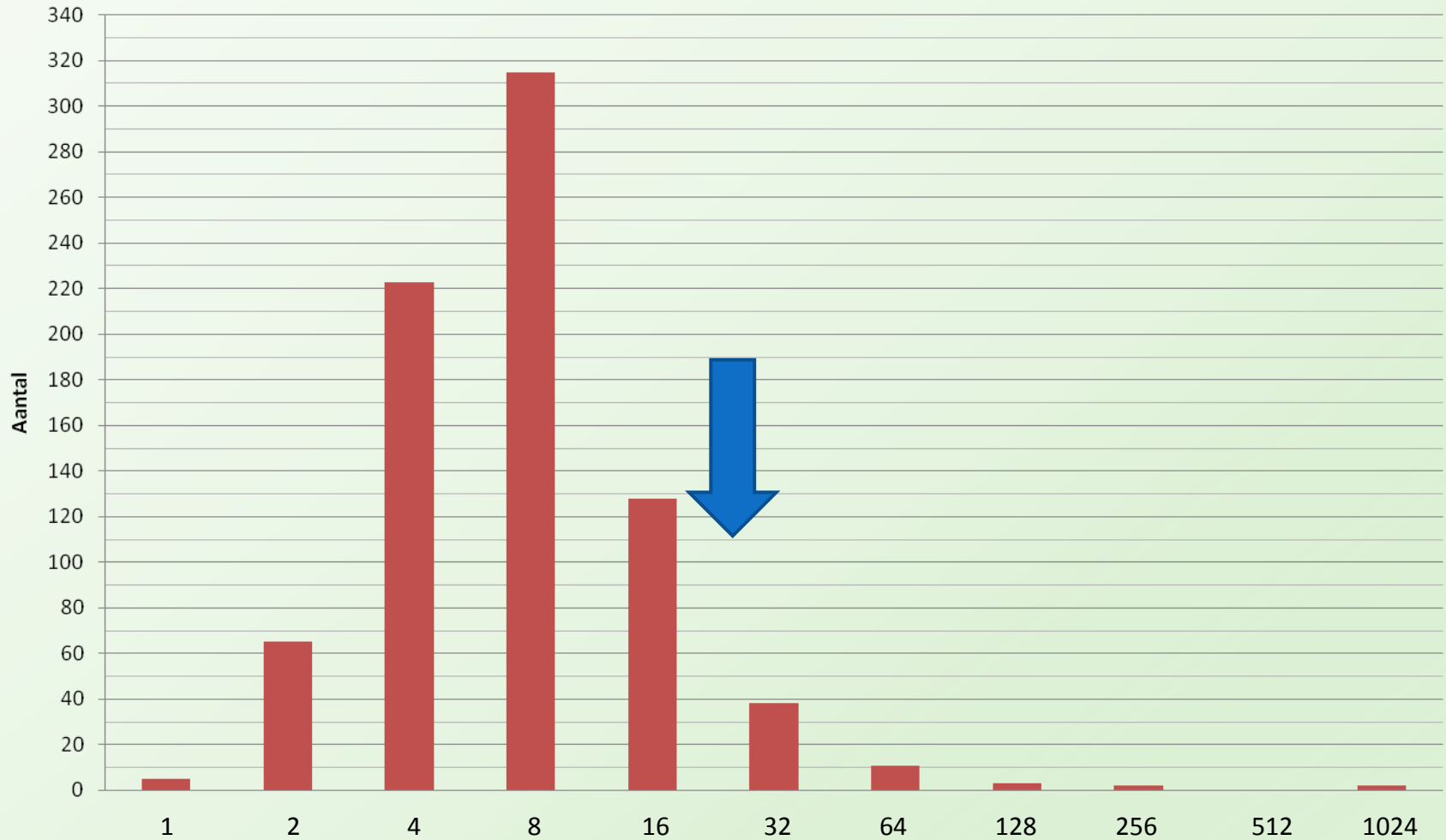
Onderscheid Wt en stammen met resistentiemechanisme voor temocilline

Niet gepubliceerd

Inschatting MIC distributies



MIC distributie histogram



ZOL 2005 – 2010
n=792 enterobacteriaceae uit hemoculturen: MIC₅₀ = 8 mg/l; MIC₉₀ = 16 mg/l



Pk/Pd Breekpunt Temocilline?

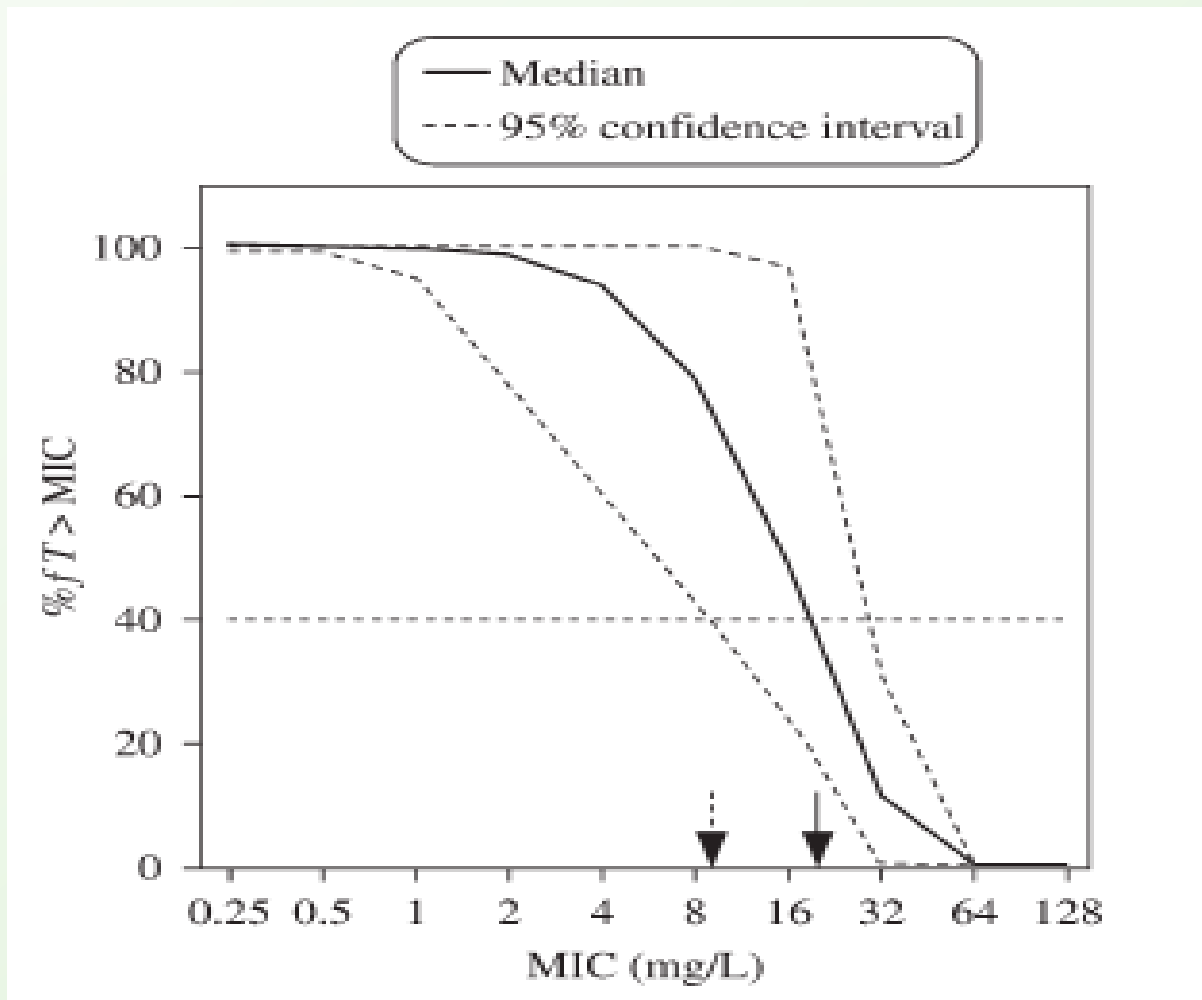
$$S \leq 16 \text{ mg/L}$$

Meest gehanteerd tot op heden: Fuchs et al. 1985

Tentatief breekpunt voor dilutietesten op basis van Pk gegevens:

- dosis (2 x 1 g i.m tot 2 x 2 i.v.)
- piek serumconcentraties tot 170 microgr/ml
- $t_{1/2}$: 4 1/2u tot 5 u





Pk/Pd studie

Monte Carlo Simulation (6 patiënten ICU ZOL): cut-off waarde $fT > MIC$ van 40%

dosis 2g temo q12

De Jongh et al., *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008; **61**: 382-388



	f T>MIC (%) of free temocillin	
MIC (mg/L)	2g q8h	6g/24
0,5	100	100
1	100	100
2	100	100
4	100	100
8	100	100
16	83	100
32	20	57

Pk/Pd studie
Kritisch zieke patiënten (n =16), geen Monte Carlo simulatie
dosis 6g temo /24 u

Laterre PF, *ECCMID, Barcelona, 2008. Abstract O150*



Pk/Pd Breekpunt Temocilline?

Dosisafhankelijk:

$$S \leq 8 \text{ mg/L}$$

- Pk/Pd breekpunt De Jongh et al 2008, op basis van:
 - interindividuele variabiliteit
 - 4 g temocilline per dag (CI of 2gq12h)

$$S \leq 16 \text{ mg/L}$$

- Pk/Pd breekpunt Laterre et al 2008, op basis van
 - 6 g temocilline per dag (CI of 2gq12h)



Klinisch breekpunt: studies ?

**Studies
waarbij MIC temocilline
gecorreleerd wordt met clinical outcome
ontbreken.**



Klinische data

Temocillin: a Valuable Antibiotic in Bloodstream Infections Caused by Enterobacteriaceae (*Poster BVIKM 2009, Rega and Coppens*)

- 447 non-duplicated strains of *Enterobacteriaceae* collected from positive blood cultures

E.coli (n=265), *Klebsiella spp* (n=74), *Proteae* (n=34), *Enterobacter aerogenes* (n=26), *Enterobacter* other than aerogenes (n=18), *Serratia spp* (n=18), *Salmonella spp* (n=5), *Citrobacter spp* (n=4), others (n=3).

- Susceptibility to temocillin by Etest®
- With breakpoint published by Fuchs ($\leq 16 \mu\text{g/mL}$ is susceptible):
 - susceptible: : 92,2%
 - intermediate (MIC 24 mg/L) : 4%
 - resistant : 3,8%
- For 154 of 422 (36,5%) patients treatment with temocillin was initiated
- **Not a single case of breakthrough bacteraemia retrospectively**



Breekpunt Temocilline

BILULU voorstel voor *Enterobacteriaceae*

Gevoelig \leq 8 mg/L

- 82 % van de gedocumenteerde collectie.
- Dosis : 2g q12h or 4g CI met oplaaddosis van 2 g I.V.

Intermediair = 16 mg/L

- Dosis: 2g q8h or 6g CI. (e.g. *Enterobacter spp.* and *Serratia spp.*)

Resistent \geq 32 mg/L

- Voor *Enterobacteriaceae* bij ongecompliceerde UTI met MIC = 32 mg/L :
Temocilline blijft optie (BSAC): hoge concentraties in urine



Gestandaardiseerde gevoeligheidsbepaling?

- 1) Temocillin susceptibility testing with 6 different methods on *E. aerogenes* strains (n = 151) isolated in 5 different centres between 1/1/2005 and 31/3/2005**
Poster D-709, ICAAC 2006 Bilulustudy group en Annouschka Laenen, UHasselt
- 2) Susceptibility to Temocillin and Comparison of Etest with Microdilution in clinical isolates of *Enterobacteriaceae* (n = 267)**
*Poster D-2226 ICAAC/IDSA 2008, Castryck, Coenen, Van Gysel, Oris, Coppens
CAT Wim Maurissen 2011*
- 3) Vergelijking Rosco disk (n = 639) en Paper disk Oxoid (n = 690) met Etest op *Enterobacteriaceae* uit hemoculturen**
ZOL 2005 – 2010
- 4) Vergelijking Rosco disk (n = 912) en Paper disk Oxoid (n = 1075) met Etest op *ebc* uit klinische stalen uitgez. HC, hogere MIC**
ZOL 2005 – 2010



BILULU voorstel

Gevoeligheidsbepaling

TEMOCILLINE

- (1) **Diskdiffusie paperdisk oxoid + MH oxoid in routine**
 - Benadert best de microdilutiemethode
 - Iets te strenge methode: ME!

- (2) **Etest** op invasieve of minder gevoelige stammen met (1)
 - Goede correlatie met microdilutie maar cave enkele VME met Serratia en Enterobacter
 - Bij MIC = 16 mg/l: 6g/ 24 u Temocilline

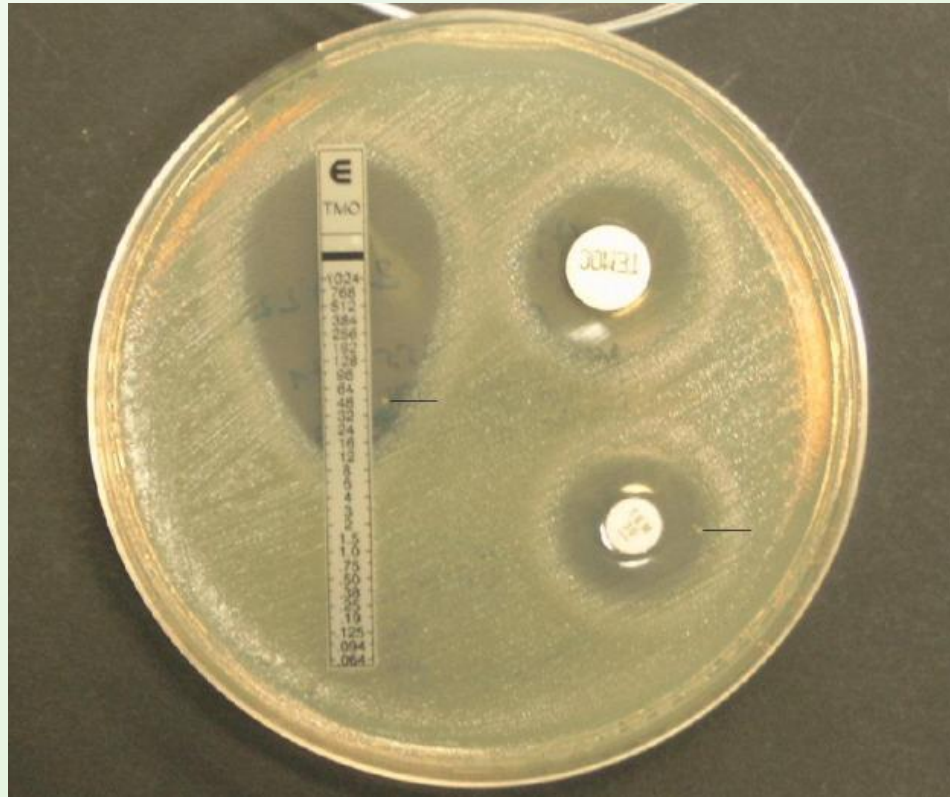
- (3) Gevoeligheidsbepaling temocilline met Neosensitabs: NIET DOEN!
 - Te veel VME! Je mist temocilline resistentie!

- (4) PHOENIX : te streng

- (5) VITEK: zowel ME als VME, benadert wel Etest in onze studie



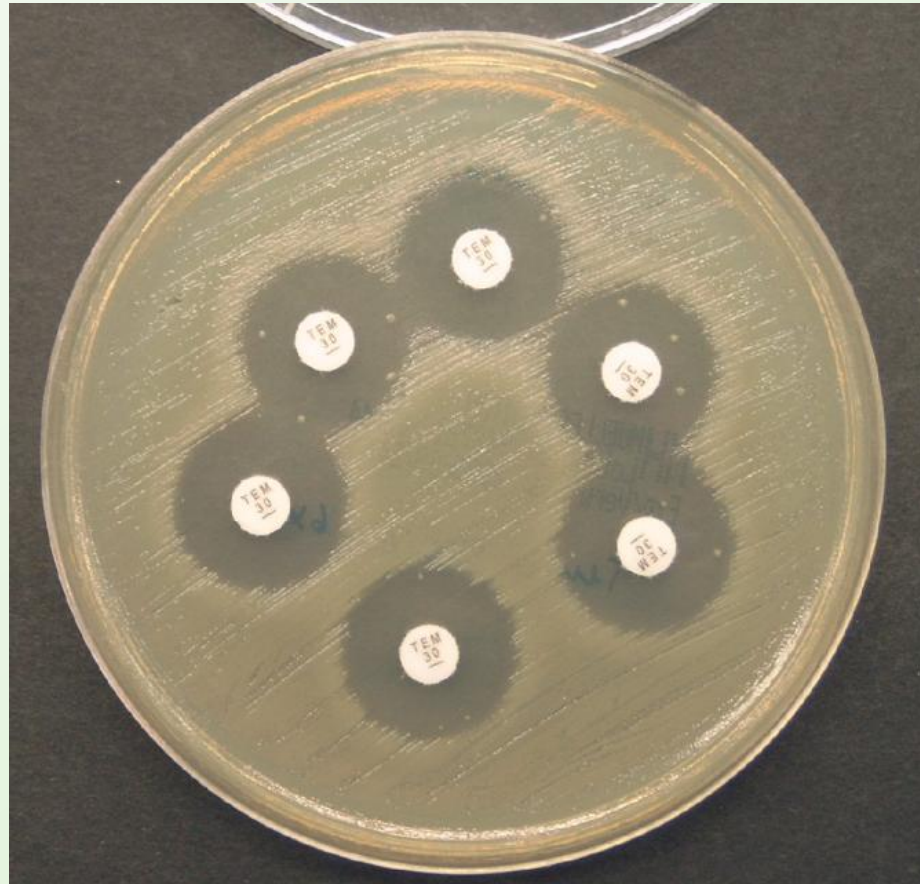
Welke QC stam gebruiken voor temocilline?



ATCC E.coli 25922



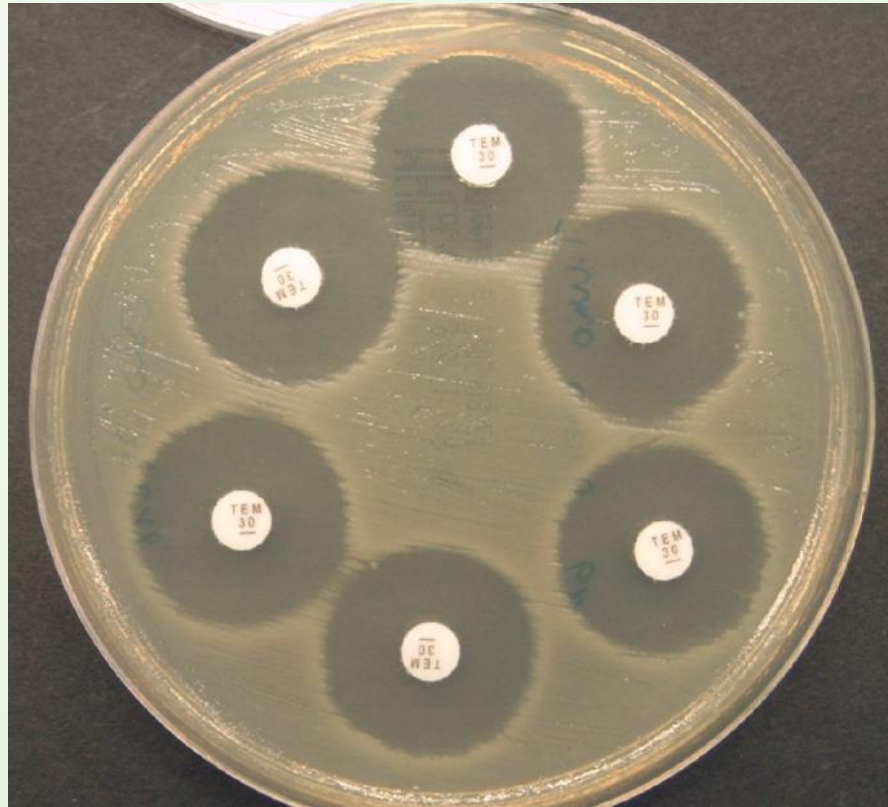
Welke QC stam gebruiken voor temocilline?



ATCC E.coli 25922 en oxoid schijfjes



Welke QC stam gebruiken voor temocilline?



ATCC E. coli 35218 (BL+) en oxoid schijfjes



Welke QC stam gebruiken voor temocilline?

Tier 2 studie CLSI M23-A3 (2008)

ATCC *E. coli* 25922

	Bestaande QC limieten	BILULU QC limieten
Paper disk oxoid	20 – 24 mm	12 -25 mm
Etest	4 – 16 mg/l	4 – 32 mg/l

Besluit:

- De huidige acceptatielimieten voor deze stam zijn onjuist.
- Deze stam is niet geschikt als QC stam voor temocilline Paper disk en Etest (overlappend SIR gebied).

*Establishing quality control ranges for Temocillin, Bilulu study group
Submitted to Acta Clinica Belgica 2012*



Welke QC stam gebruiken voor temocilline?

Tier 2 studie CLSI M23-A3 (2008)

ATCC *E. coli* 35218

	Bestaande QC limieten	BILULU QC limieten
Paper disk oxoid	24 – 26 mm	19 – 28 mm
Etest	2 – 8 mg/l	2 – 8 mg/l

Besluit:

- De huidige acceptatielimieten voor paper disk oxoid voor deze stam zijn **onjuist**.
- Deze stam is geschikt als QC stam voor temocilline Paper disk met Bilulu QC limieten en Etest

*Establishing quality control ranges for Temocillin, Bilulu study group
Submitted to Acta Clinica Belgica 2012*



Kostprijs voor "ecologie"

	Normale dagdosis (euro)	Hoge dagdosis (euro)
Piperacilline/tazobactam	40.20	53.60
Temocilline	66.44	99.44
Meropenem	68.28	136.56
Cefepime	69.88	-



TO DO

- **Interpretatieve criteria disk diffusie herzien met nieuw breekpunt 8 mg/l**
- **Klinische resultaten correleren met MIC (bijvoorbeeld hemoculturen)**
- **Doorgroeikolonies: onderzoek op resistentiemechanisme**
- **Zijn temocilline resistente bacteriën leefbaar en overdraagbaar?**

