



Les "nouvelles" molécules anti-MRSA (linézolid, tigécycline, daptomycine, ...): livrent-elles ce qu'elles promettent ?

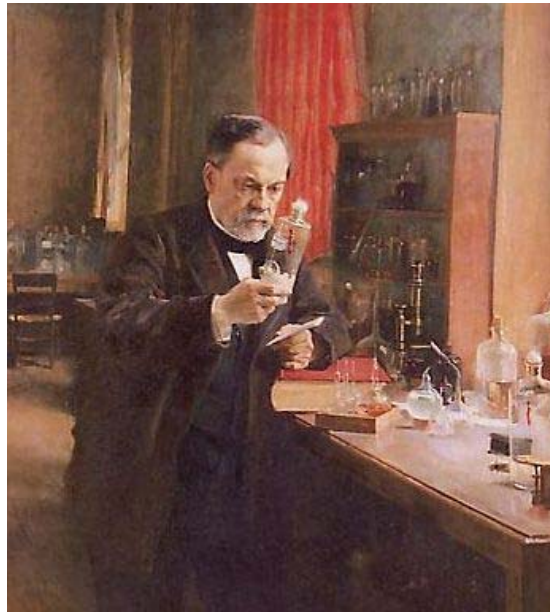
Prof. F. Van Bambeke

Pharmacologie cellulaire et moléculaire, UCL

Prof. B. Vandercam

Médecine interne générale,
Cliniques universitaires St-Luc

Pharmacologie des molécules anti-Gram(+) récemment enregistrées



Pharmacologie des molécules anti-Gram(+) récemment enregistrées

- linezolid
- daptomycine
- tigécycline



Linezolid: un peu d'histoire

1987

Découverte des oxazolidinones comme nouvelle classe d'antibiotiques

**Oxazolidinones, a new class of synthetic antibacterial agents :
in vitro and *in vivo* activities of DuP105 and DuP721.**

Slee *et al*; Antimicrob. Agents Chemother. **1987**, 31: 1791-7.



Linezolid: un peu d'histoire

1987

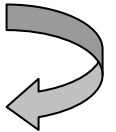
1995

Brevet du linezolid

Preparation of substituted oxazine - and thiazine oxazolidinone antibiotics.

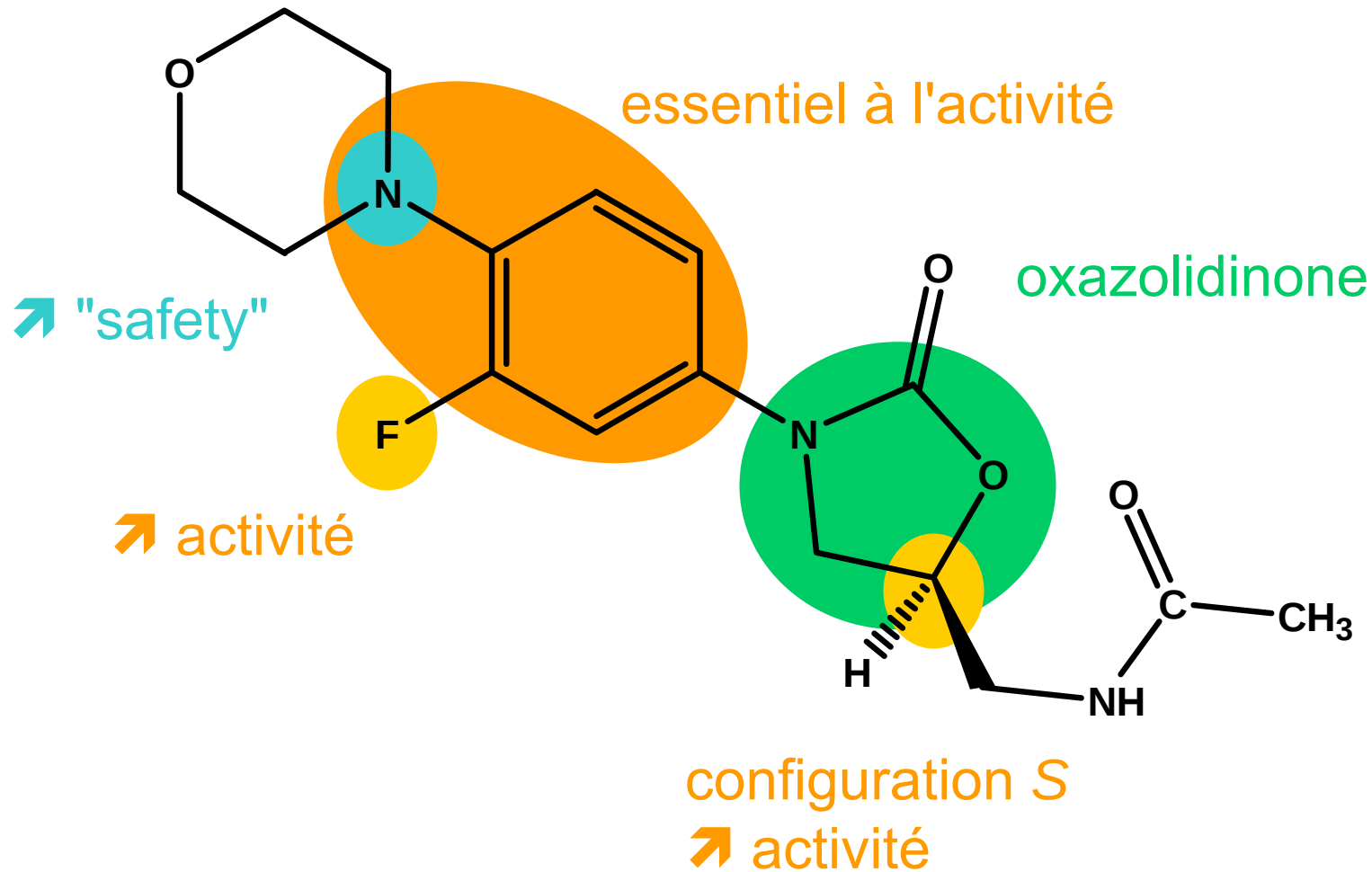
Barbachyn *et al*, **1995**, PCT Int. Appl. 37 pp.

CODEN : PIXXD2 WO 9507271 A1 19950316.



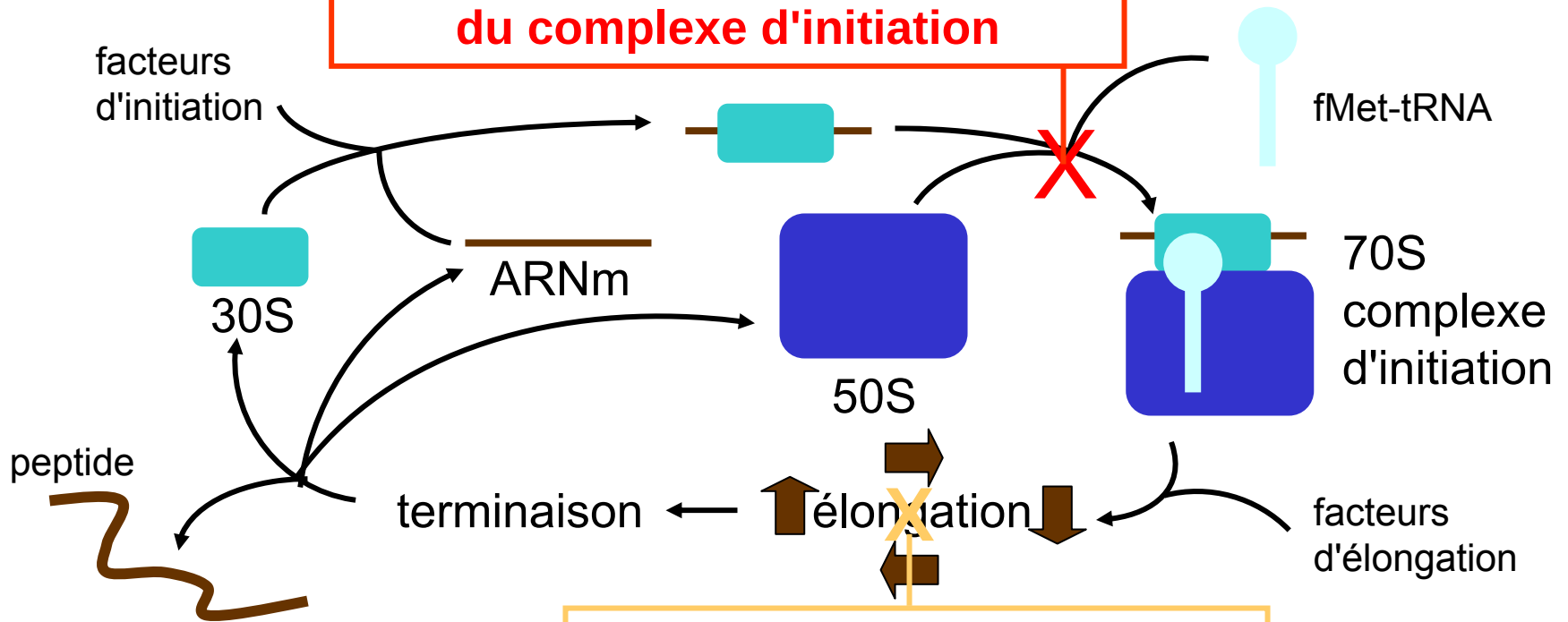
Pharmacia & Upjohn

Linezolid: structure chimique



Mode d'action du linezolid

les oxazolidinones se lient à 50S
et empêchent la formation
du complexe d'initiation



cible différente

➔ pas

- d'antagonisme
- de cross-résistance

macrolides
lincosamides
tetracyclines
chloramphenicol
aminoglycosides



Linezolid: un peu d'histoire

1987

1995

1999

Démonstration d'une activité sur les MRSA:

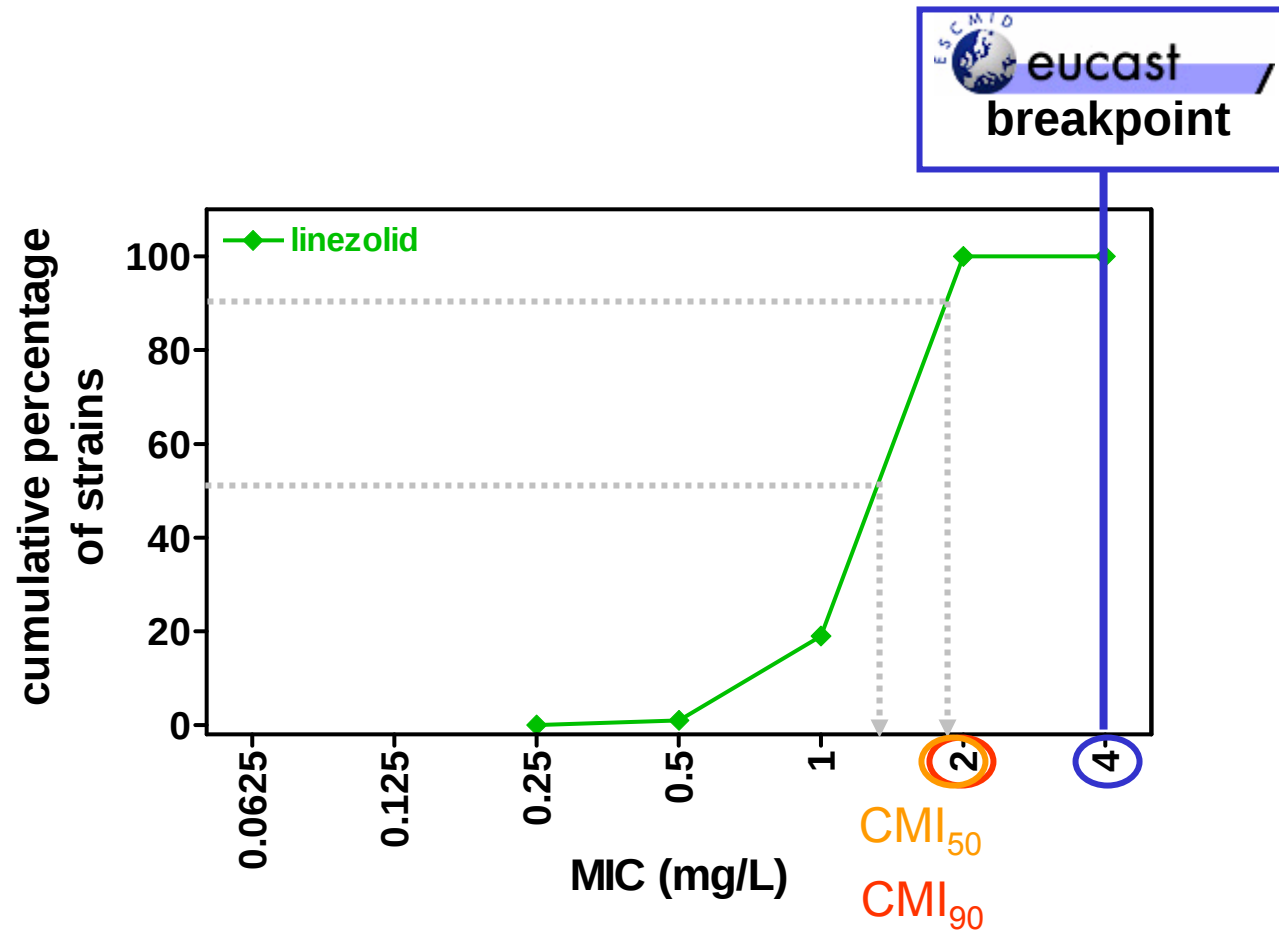
***In vitro* activity of linezolid against vancomycin-resistant enterococci, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*.**

Patel *et al*, **1999** Diagn Microbiol Infect Dis., 34: 119-22.

- ✓ Gram (+)
- ✗ Gram (-) résistance intrinsèque par efflux

Activité *in vitro* du linezolid sur les MRSA

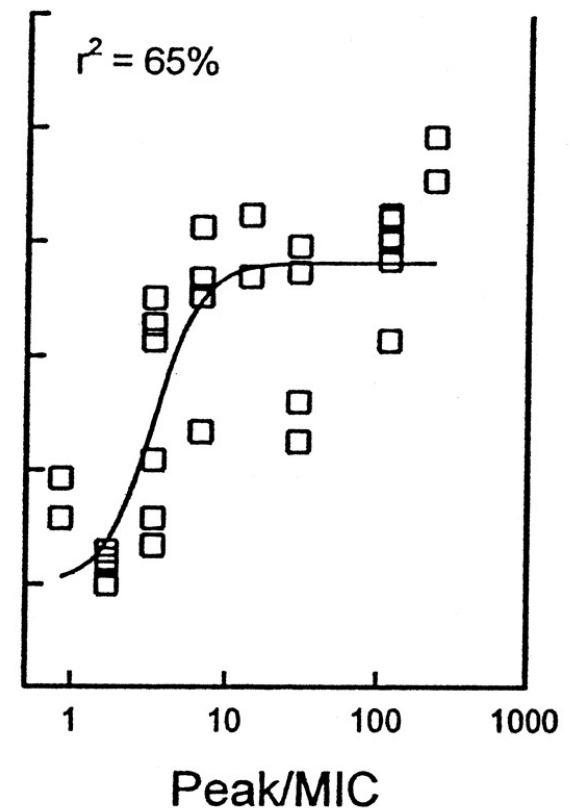
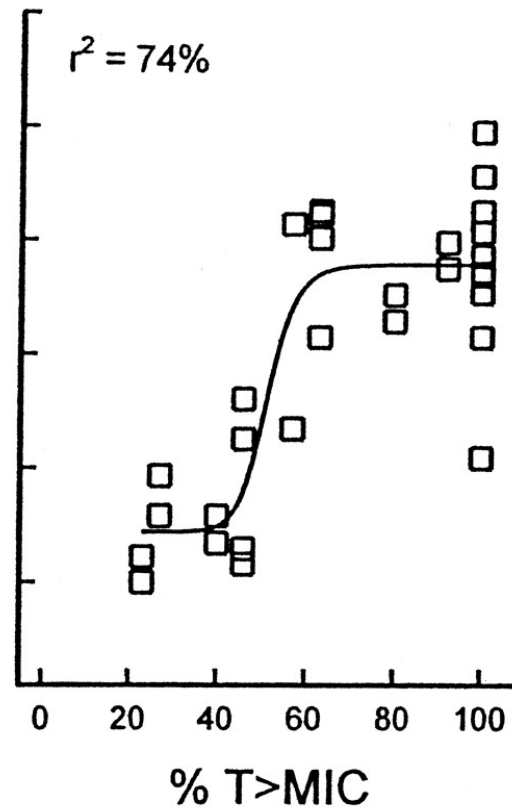
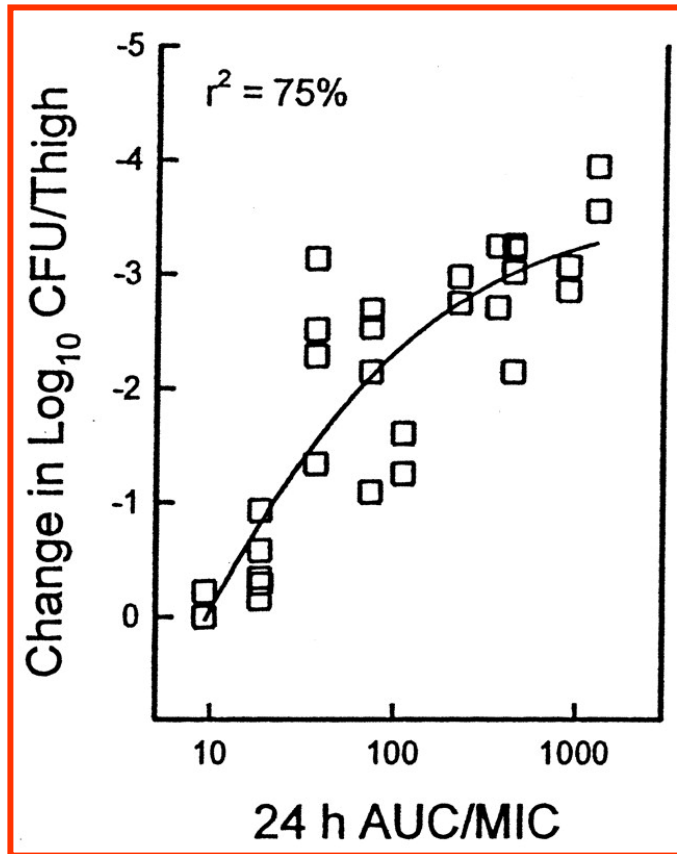
Distribution de CMI pour 511 MRSA isolés en 2003 dans 112 hôpitaux en Belgique



Denis et al., AAC (2006) 50:2680-5

PK/PD du linezolid - modèles animaux

Modèle d'infection de la cuisse de la souris par un MSSA



➡ de l'inoculum (2-3 log)
pour un AUC/MIC de 100

PK/PD du linezolid - application à l'homme

MIC₉₀
belge

Breakpoint
EUCAST

dose et voie d'administr.	compartiment	AUC	AUC/MIC (2 mg/L)	AUC/MIC (4 mg/L)
600 mg iv BID	serum	180	90	45
600 mg po BID (at steady state)	serum	200-270	100-135	50-68
	tissu adipeux sous-cutané	200	100	50
	muscle	235	118	59
	ELF	200...600	100...200	50...100

pas de modification en cas d'IR ou d'IH



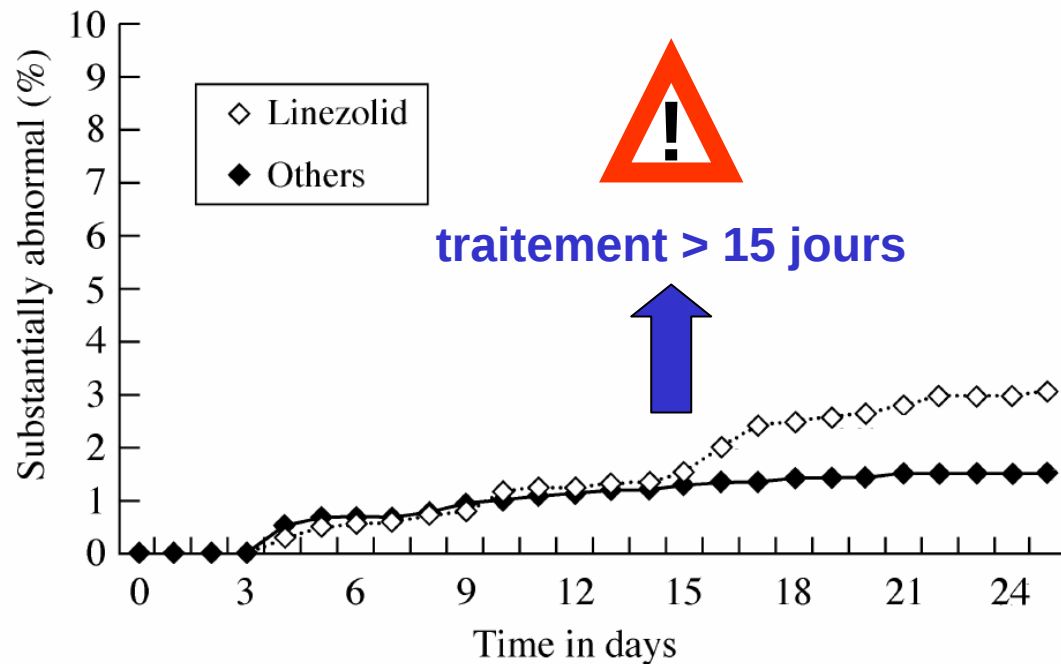
AUC / MIC > 100

Conte *et al.*, AAC (2002) 46:1475-80
 Brier *et al.*, AAC (2003) 47:2775-80
 Dehghanyar *et al.*, AAC (2005) 50:2367-71
 Boselli *et al.*, Crit. Care Med. (2005) 33:1529-33

Effets secondaires sévères du linezolid

Thrombocytopénie:

2046 patients "linezolid" versus 2001 patients "comparateur" en phase III



Phase III comparator-controlled trials: cumulative percentage of patients with at least one substantially low platelet count (<75% of lower limit of normal and/or baseline).

Effets secondaires sévères du linezolid

Cas de neuropathie rapportés dans la littérature

Infection (n)	Months of therapy	Side-effect	Linezolid discontinued	Resolution (follow-up, months)
MRSA (1)	6	SLPPN	Yes	No (2)
*(3)	Mean 3.2	PN NOS	2 of 3	*(*)
MRSA (1)	6	SLPPN/ON	Yes	ON yes, PN no (5)
MRSA (2)	10	ON	Yes	1 yes (9), 1 partial (6)
Nocardia (1)	4	PN NOS	Yes	Yes (*)
NTM/nocardia (5)	Mean 6.4	SLPPN	2 of 5	1 of 5 (*)
MDR TB (1)	*	*	No	*(17)
<i>Nocardia farcinica</i> (1)	4	ON	Yes	Yes (8)
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	6	SLPPN	Yes	No
NTM (1)	*	PPN NOS	Yes	No (?)
NTM (1)	7	PN NOS	*	*
Nocardia (1)	6	PPN NOS	*	*
MRSA (1)	12	PN, ataxia	No	No (*)
MRSA (1)	3	PN NOS	*	*

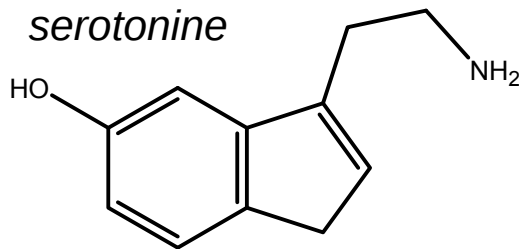
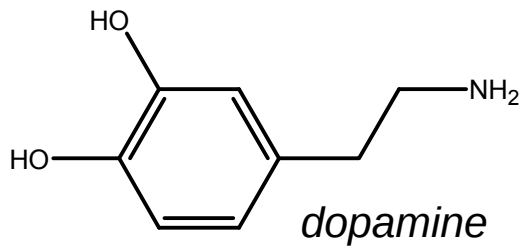
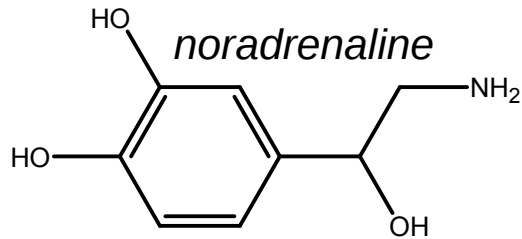
*Data not provided. MRSA=meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*, NTM=non-tuberculous mycobacteria, SLPPN=stocking-like painful peripheral neuropathy, PN NOS=peripheral neuropathy not otherwise specified, ON=optic neuropathy, PPN NOS=painful peripheral neuropathy location not specified.



traitement > 28 jours

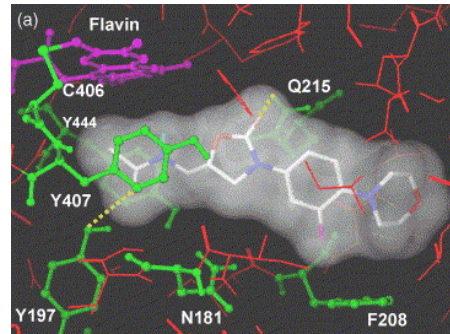
Bressler *et al.*, Lancet Infect. Dis (2004) 4:528-31

Interactions du linezolid



SYNDROME SEROTONINERGIQUE

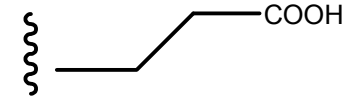
hypertension
tachycardie
(hémorragie cérébrale)
(céphalées)



~~Mono Amino Oxydase
A & B~~

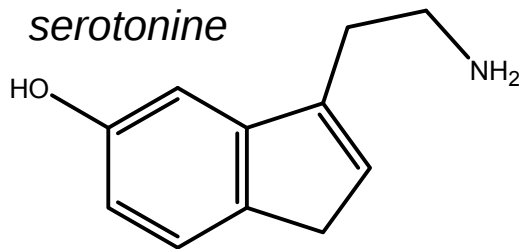
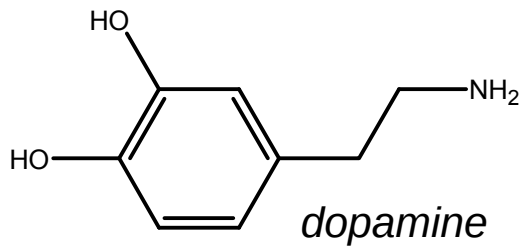
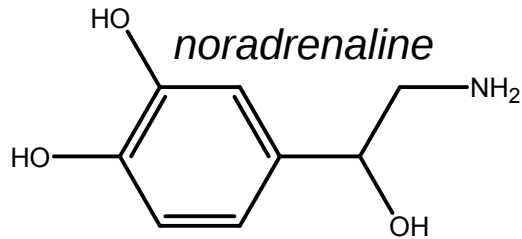


linezolid



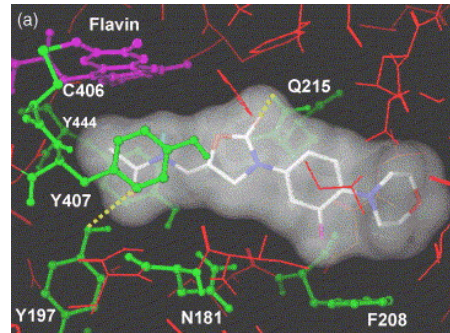
Jones et al., Biochem. Pharmacol. (2005) 70:407-16

Interactions du linezolid



SYNDROME SEROTONINERGIQUE

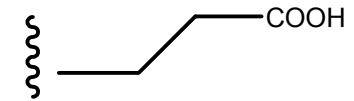
hypertension
tachycardie
(hémorragie cérébrale)
(céphalées)



~~Mono Amino Oxydase
A & B~~



linezolid



Association avec les médicaments qui

- ↗ synthèse
- ↗ libération
- ↘ métabolisme
- ↘ recapture

des neurotransmetteurs

• sont agonistes des récepteurs

Taylor et al., CID (2006) 43:180-7

Interactions linezolid - médicaments



Anti-migraineux
triptans
dihydroergotamine

Anti-dépresseurs
tricycliques
IMAO
ISRS

Anti-parkinsoniens
L-Dopa
bromocryptine
selegiline

Anxiolytiques
buspironne

Sympathomimétiques
bronchodilatateurs
pseudoéphédrine

Vasopresseurs
(nor)adrénaline

Analgésiques
dextropropoxyphène
fentanyl
tramadol

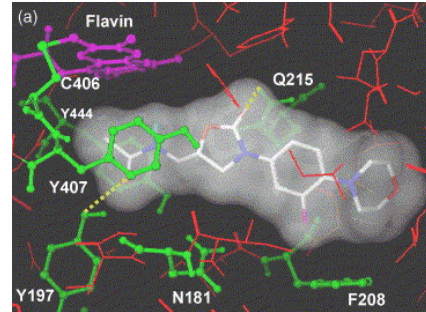
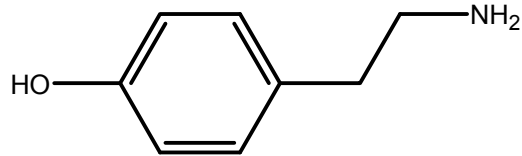
Anti-émétiques
setrons
metoclopramide

Anti-psychotiques
clozapine
olanzapine
risperidone
lithium

Anti-tussifs
dextrométhorphan
codéine

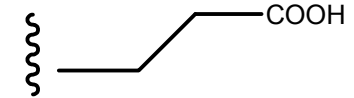
Interactions du linezolid

tyramine



Mono Amino Oxydase

A & B



linezolid

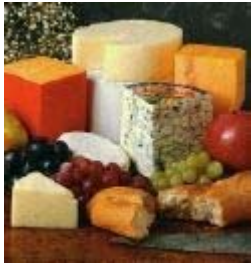
hypertension
tachycardie
(hémorragie cérébrale)
(céphalées)



Association avec les aliments
riches en tyramine

Interactions linezolid – aliments : gare aux excès !

(> 100 mg de tyramine / repas)



50 mg / 100 g
Fromages
vieux



28 mg / 100 g
Viandes fumées
ou séchées



42 mg / 33 cl
Bière pression



5 mg / c. café
Sauce soja



6 mg / 20 cl
Vin rouge



chocolat



bananes



raisin



choucroute

Taylor et al., CID (2006) 43:180-7



Linezolid: un peu d'histoire

1987

1995

2000-2001

Enregistrement

FDA : 2000

Belgique : 2000

Commercialisation

en Belgique : 2001

(remboursement chap IV)

- infections de la peau et des tissus mous,
- pneumonie nosocomiale / communautaire



Linezolid: un peu d'histoire

1987

1995

2000-2001

2007

Révision des indications : mars 2007

NOUVELLES MODALITES DE PRESCRIPTION DU ZYVOXID®

Un essai de phase III portant en ouvert sur plus de 700 patients souffrant d'une septicémie sur cathéter central à gram positif a constaté un nombre significativement plus élevé de décès dans le sous-groupe traité par le linézolide (78 décès sur 363) que chez les patients traités par la vancomycine, le dicloxacilline ou l'oxacilline (58/363), avec un risque relatif de 1,91 (IC95% : 1,14 à 3,20) dès la première semaine de traitement. Cet excès de mortalité semble associé à l'existence d'une coinfection à bactéries gram négatives.

En conséquence, "le linézolide doit être utilisé dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous uniquement lorsque l'infection a été microbiologiquement documentée à bactérie gram positif sensible. En cas d'infection de la peau et des tissus mous à gram positif, associée à une infection à gram négatif, le linézolide ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique. Un traitement couvrant les germes à gram négatif doit être initié de façon concomitante" .



Linezolid: un peu d'histoire

1987

1995

2000-2001

2007

Révision des indications : **2007**

(remboursement chap IV – révision des indications en 2007)

- **infections de la peau et des tissus mous, ne peut s'utiliser QUE**
 - si démonstration que l'infection est due à un Gram(+) sensible
 - en absence d'autres alternatives et en combinaison avec un anti Gram(-) si infection mixte suspectée
- **pneumonie nosocomiale / communautaire ne peut s'utiliser QUE**
 - si infection suspectée à un Gram(+) sensible
 - en combinaison avec un anti Gram(-) si infection mixte suspectée



Linezolid: un peu d'histoire

1987

1995

2000-2001

2007

Enregistrement

FDA : 2000

Belgique : 2000

Commercialisation

en Belgique : 2001

(remboursement chap IV– révision des indications en 2007)

- infections compliquées de la peau et des tissus mous à Gram (+)
- pneumonie communautaire et nosocomiale à Gram (+)

Efficacité également démontrée dans :

- infections post-opératoires
- méningites
- endocardites
- bactériémies causée par des VRE

Pharmacologie des molécules anti-Gram(+) récemment enregistrées

- linezolid
- daptomycine
- tigécycline



Daptomycine: un peu d'histoire

1986

Découverte de la daptomycine comme nouvel antibiotique lipopeptidique

In vitro and in vivo activity of LY 146032, a new cyclic lipopeptide antibiotic.

Eliopoulos *et al*, **1986** Antimicrob. Agents Chemother. 30, 532-5

- ✓ Gram (+)
- ✗ Gram (-) faute d'accessibilité à la cible



Daptomycine: un peu d'histoire

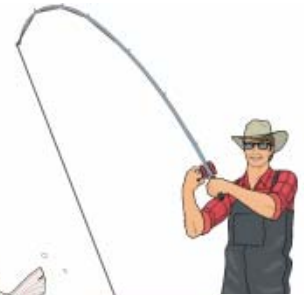
1986

Brevet de la daptomycine

A-21978C cyclic peptide derivatives.

Huber *et al*, **1986**, Eur. Pat. Appl. 40 pp.

CODEN: EPXXDW EP 178152 A2 1986

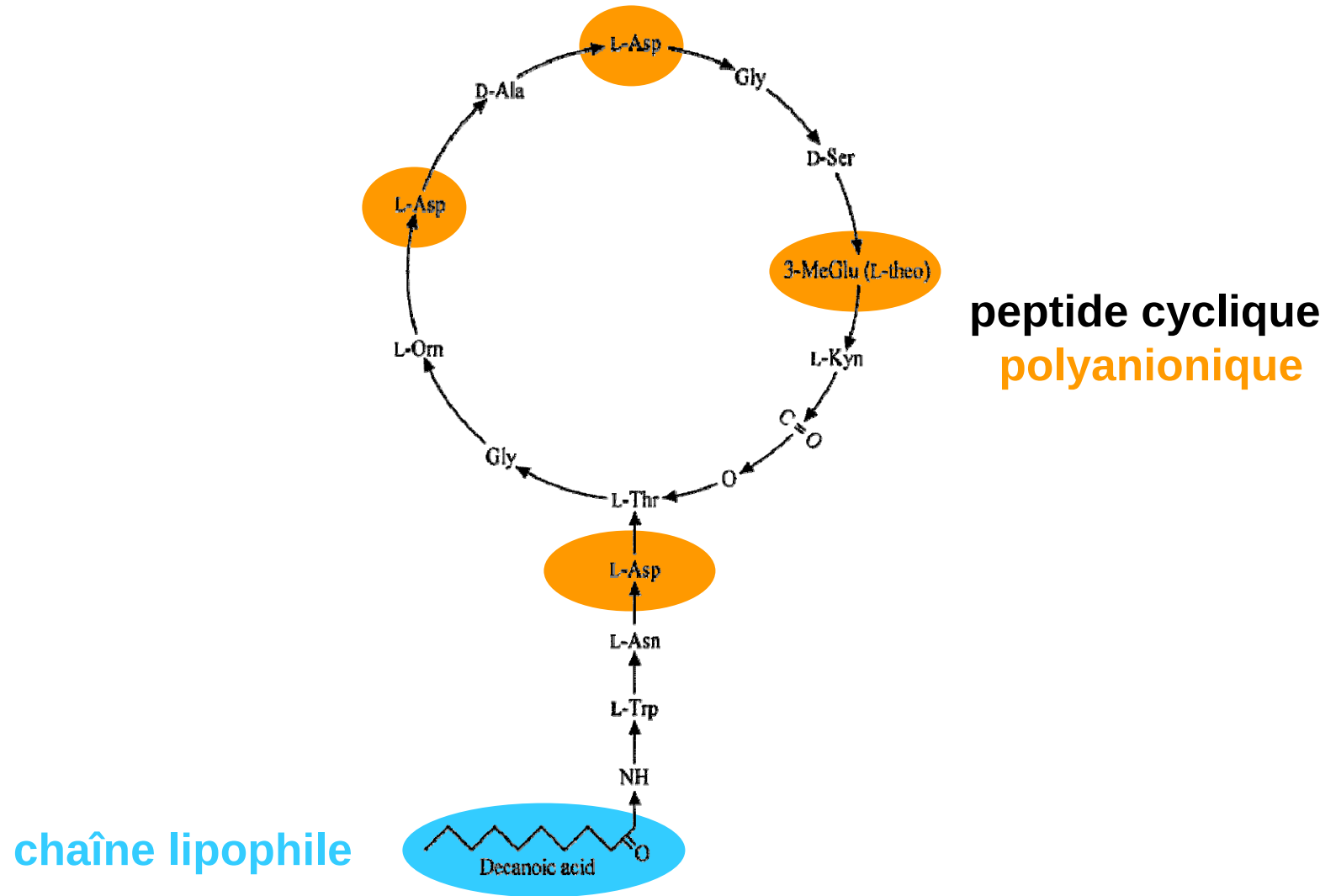


CUBIST
PHARMACEUTICALS

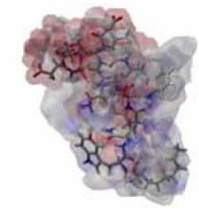
Lilly

Answers That Matter.

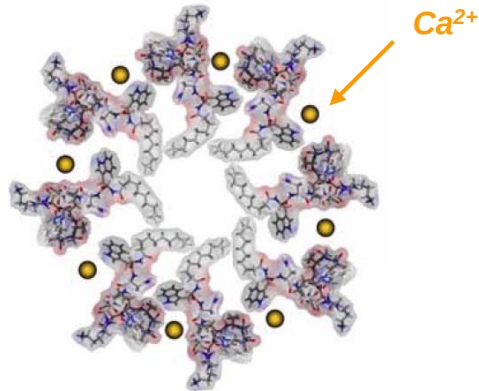
Daptomycin: structure chimique



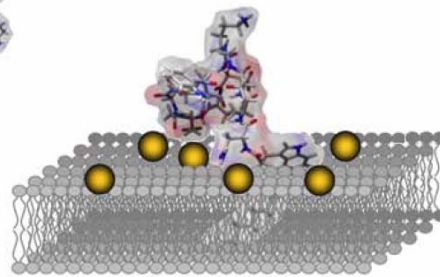
Mode d'action de la daptomycine



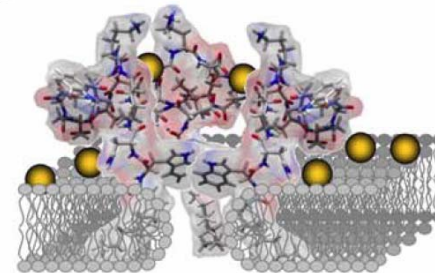
apo-form



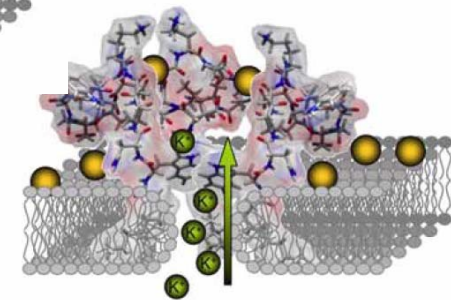
oligomerization
and change in
conformation



- dissociation and
membrane insertion
- change in conformation
(2nd structural transition)



oligomerization (?) &
membrane curvature



leakage and cell
death



Daptomycine: un peu d'histoire

1987

1993

Arrêt du développement

mauvaise efficacité
toxicité

*“Lilly was not satisfied with the overall clinical results observed with the **twice-daily** dosing regimen utilized in these studies”*



Daptomycine: un peu d'histoire

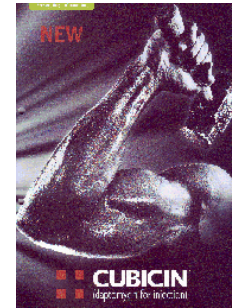
1987

1993

1997

Reprise du produit par cubist

Ou : *"la pharmacodynamie en action"*



Once-daily dosing in dogs optimizes daptomycin safety.

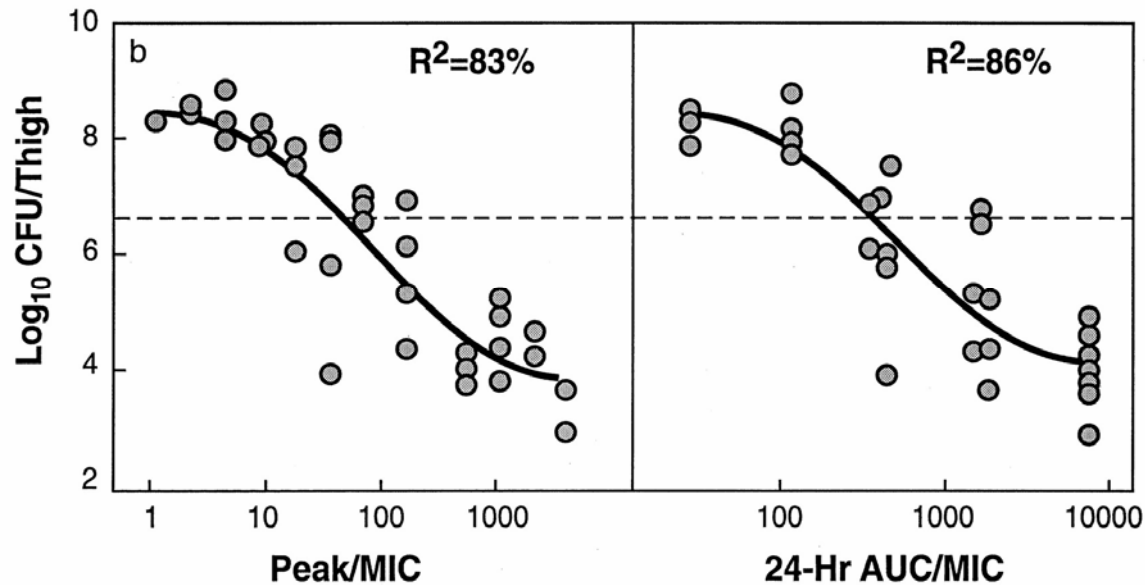
Oleson *et al*, **2000**, AAC. 44:2948-53.

**Daptomycin dose-effect relationship
against resistant gram-positive organisms.**

Cha *et al*, **2003**, AAC 47:1598-603

PK/PD de la daptomycine - modèles animaux

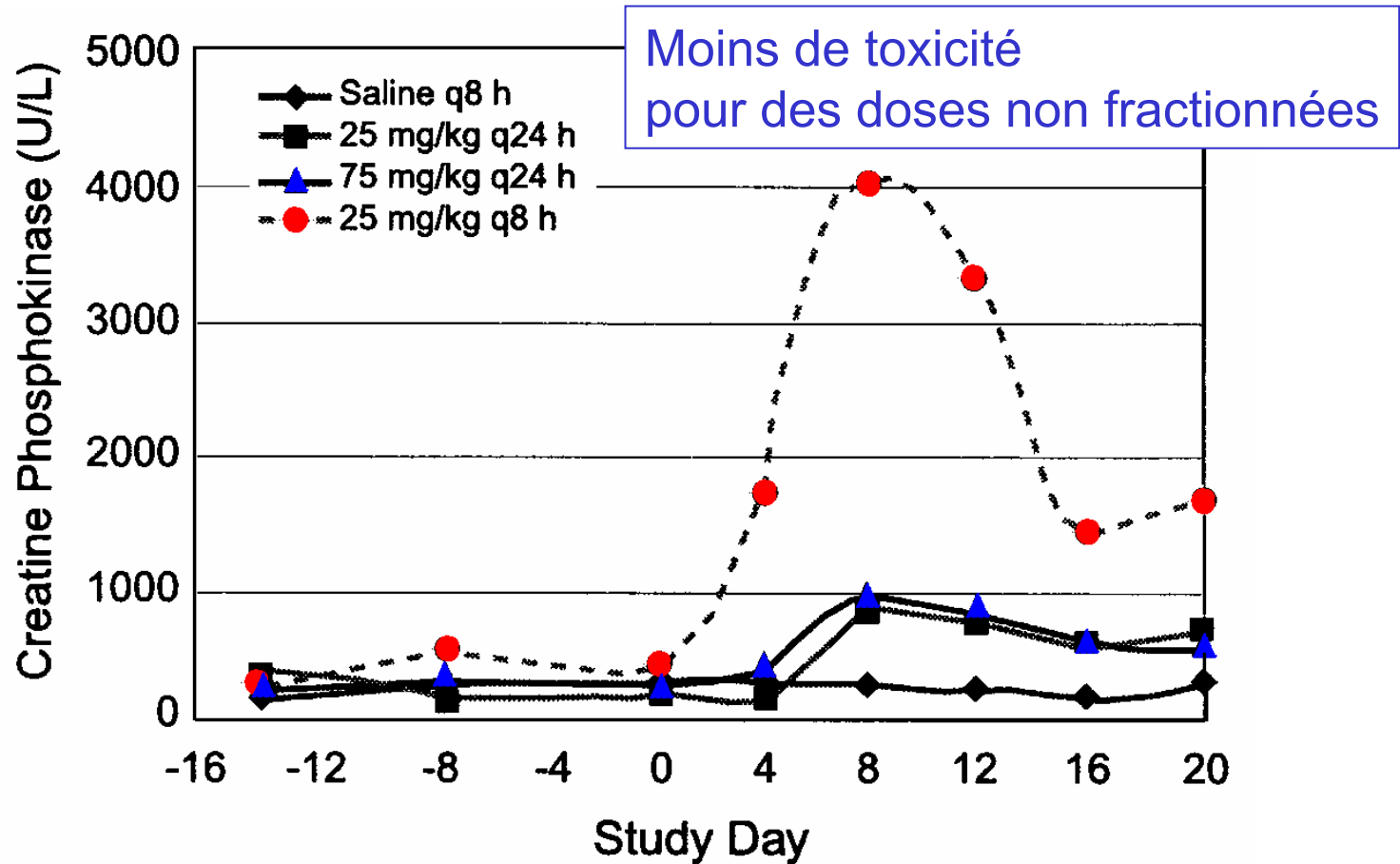
Modèle d'infection de la cuisse de la souris par *S. aureus*



Efficacité max pour Pic/MIC > 60-100
AUC/MIC > 400-550 (calculé en conc. totale)

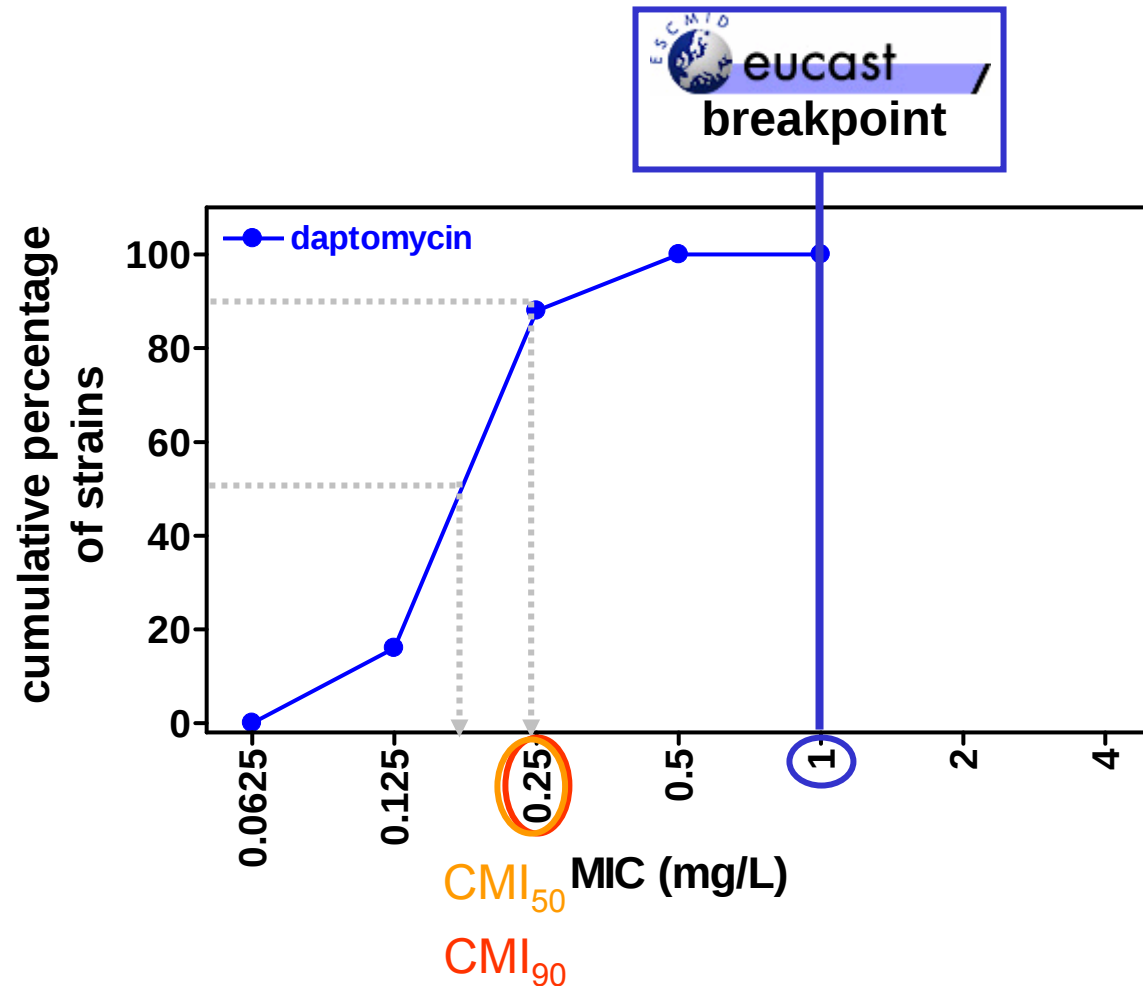
PK/PD de la daptomycine - modèles animaux

Toxicité musculaire chez le chien



Activité *in vitro* de la daptomycine sur les MRSA

Distribution de CMI pour 511 MRSA isolés en 2003 dans 112 hôpitaux en Belgique



Denis *et al.*, AAC (2006) 50:2680-5

PK/PD de la daptomycine - application à l'homme

dose et voie d'administr.	compartiment	AUC	<i>MIC₉₀</i> <i>belge</i>	<i>Breakpoint</i> <i>EUCAST</i>
			AUC/MIC (0.25 mg/L)	AUC/MIC (1 mg/L)
4 mg/kg iv	serum	417	1668	417
	exsudat inflam.	318	1272	318
6 mg/kg iv	serum	747	2988	747

Ajustement de la dose
si clairance créatinine < 30 ml/min



AUC / MIC > 400

Wise et al., AAC (2002) 46:31-3
Dvorchik et al., AAC (2003) 47:1318-23



Daptomycine: un peu d'histoire

1987

1993

1997

2003-6

Enregistrement

FDA : 2003

Europe : 2006

Indications revendiquées en Belgique

- infections compliquées de la peau et des tissus mous à Gram (+)

Efficacité également démontrée dans :

- bactériémies
- endocardites
- infections urinaires compliquées

Inefficacité :

- pneumonie

Pharmacologie des molécules anti-Gram(+) récemment enregistrées

- linezolid
- daptomycine
- tigécycline



Tigécycline: un peu d'histoire

1993

**Découverte des glycylicyclines
comme nouvelle classe d'antibiotiques**

**In vitro and in vivo antibacterial activities of the glycylicyclines,
a new class of semisynthetic tetracyclines.**

Testa *et al.* Antimicrob Agents Chemother. **1993** 37:2270-7



Tigécycline: un peu d'histoire

1993

1999

Brevet de la tigécycline

Synthesis and antibacterial activity of tetracycline -type compounds.

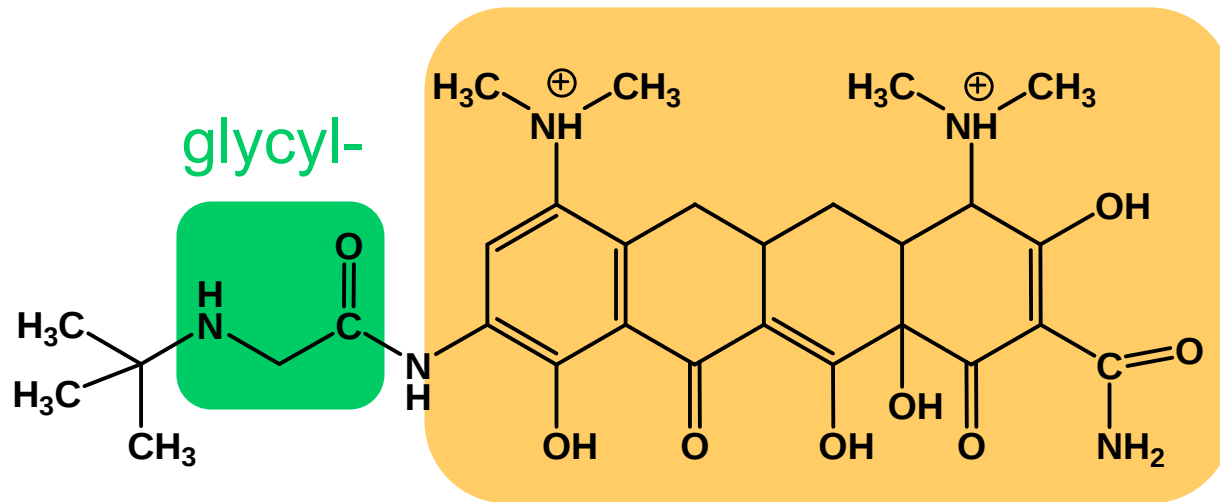
Levy *et al.* (1999) PCT Int. Appl. 56 pp.

CODEN: PIXXD2 WO 9937306 A1 19990729

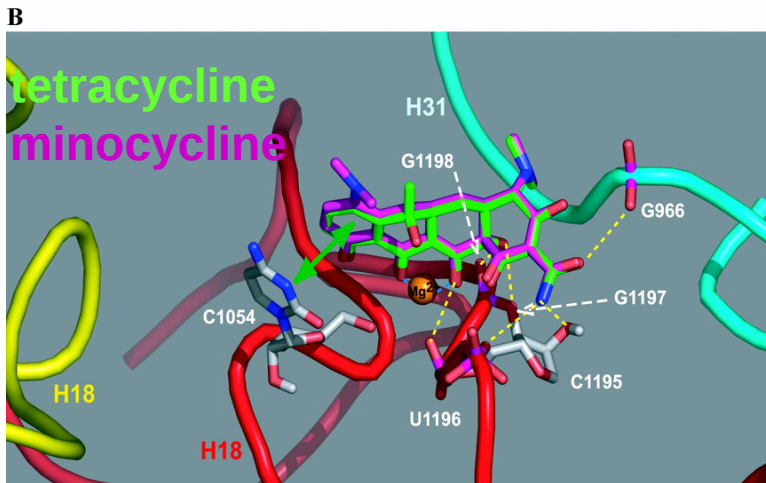
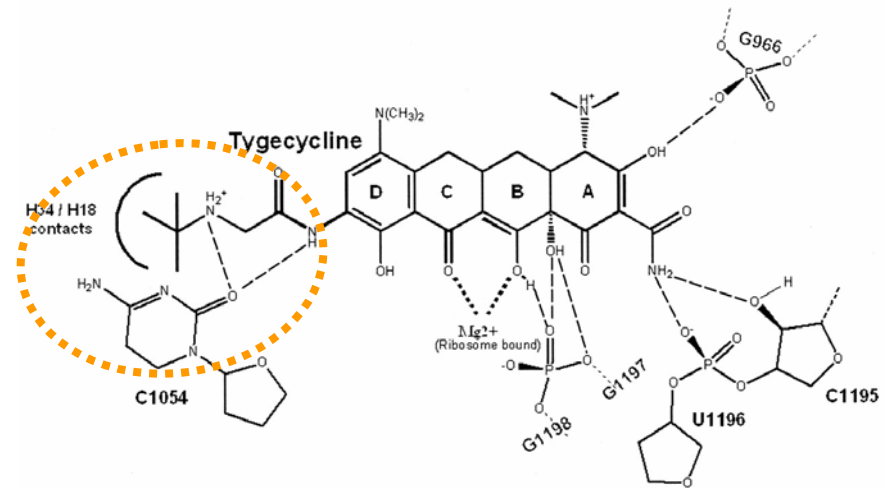
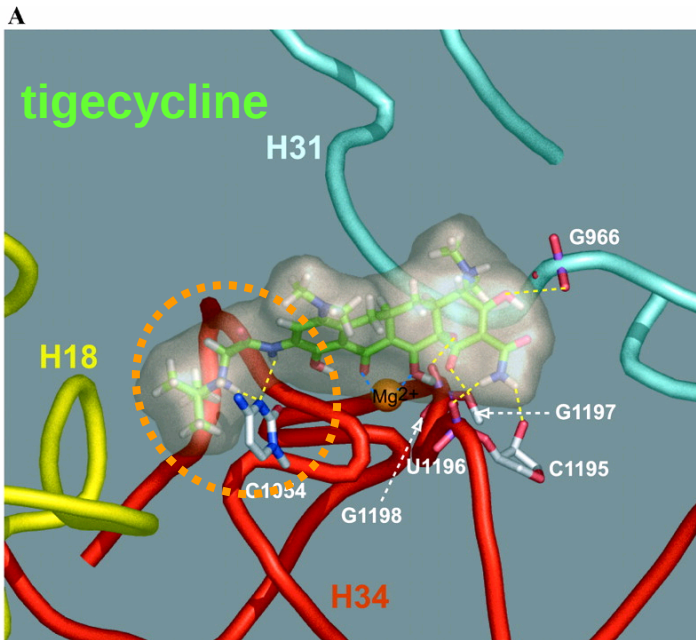


Tigécycline: structure chimique

minocycline



Mode d'action de la tigécycline



- Même site de liaison que les tétracyclines (16S RNA du ribosome) mais site d'interaction supplémentaire
- Non affecté par la résistance due à
 - protection ribosomale
 - pompes à efflux spécifiques aux tétracyclines (Tet), mais reste sensible aux pompes à efflux large spectre (MexXY de *P. aeruginosa*)



Tigécycline: un peu d'histoire

1993

1999

Démonstration du spectre d'activité:

***In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a novel glycylicycline, the 9-t-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936).**

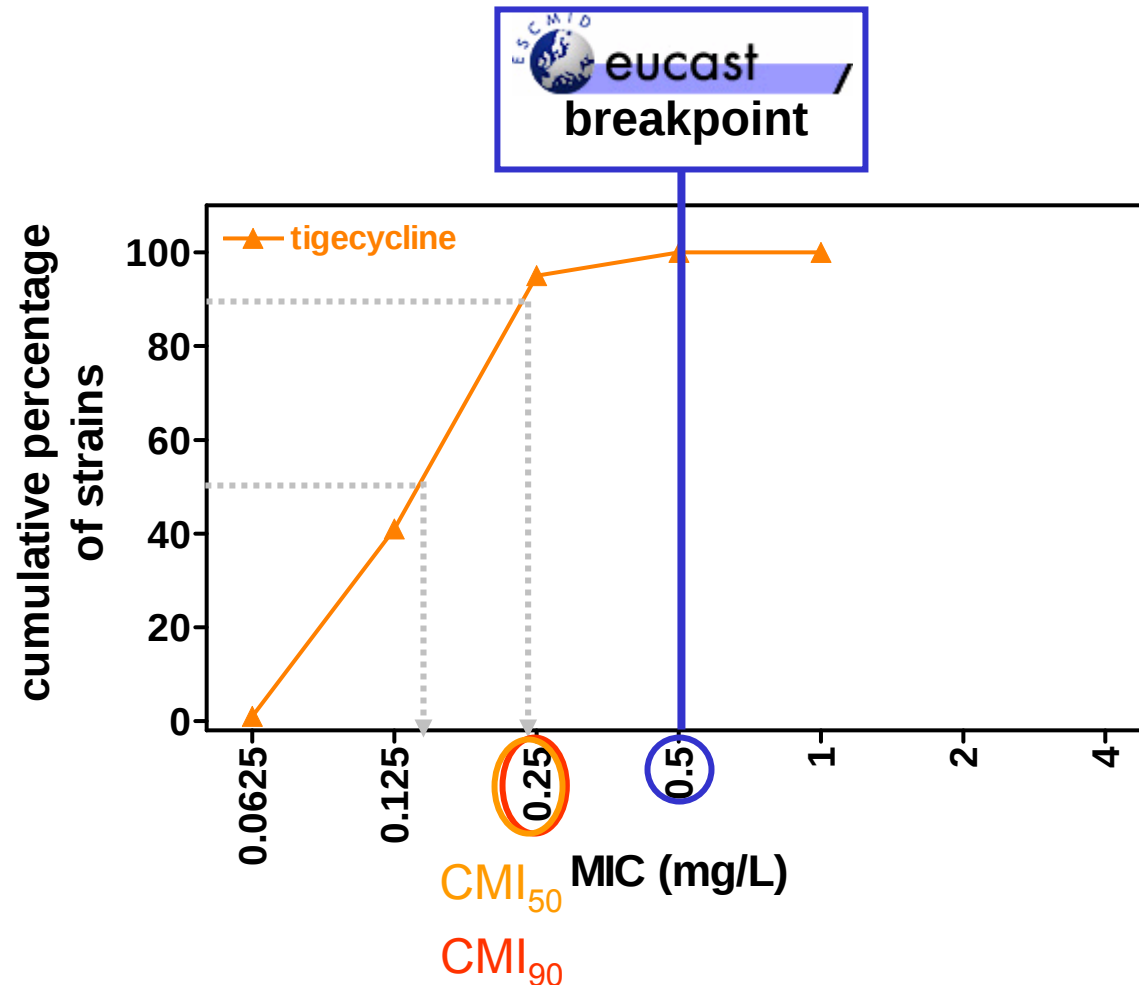
Petersen et al. (1999) Antimicrob Agents Chemother. 43:738-44.



- ✓ Gram (+)
- ✓ Gram (-) sauf *Pseudomonas*, *Proteus*, *Providencia* (résistance intrinsèque par efflux)
- ✓ Anaérobies

Activité *in vitro* de la tigécycline sur les MRSA

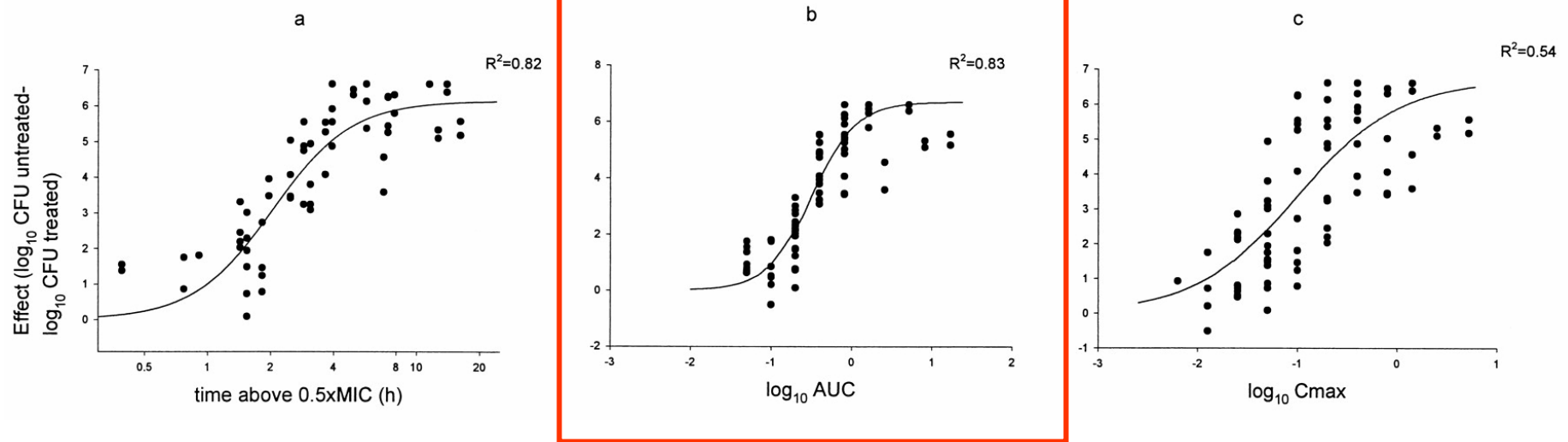
Distribution de CMI pour 511 MRSA isolés en 2003 dans 112 hôpitaux en Belgique



Denis *et al.*, AAC (2006) 50:2680-5

PK/PD de la tigécycline - modèles animaux

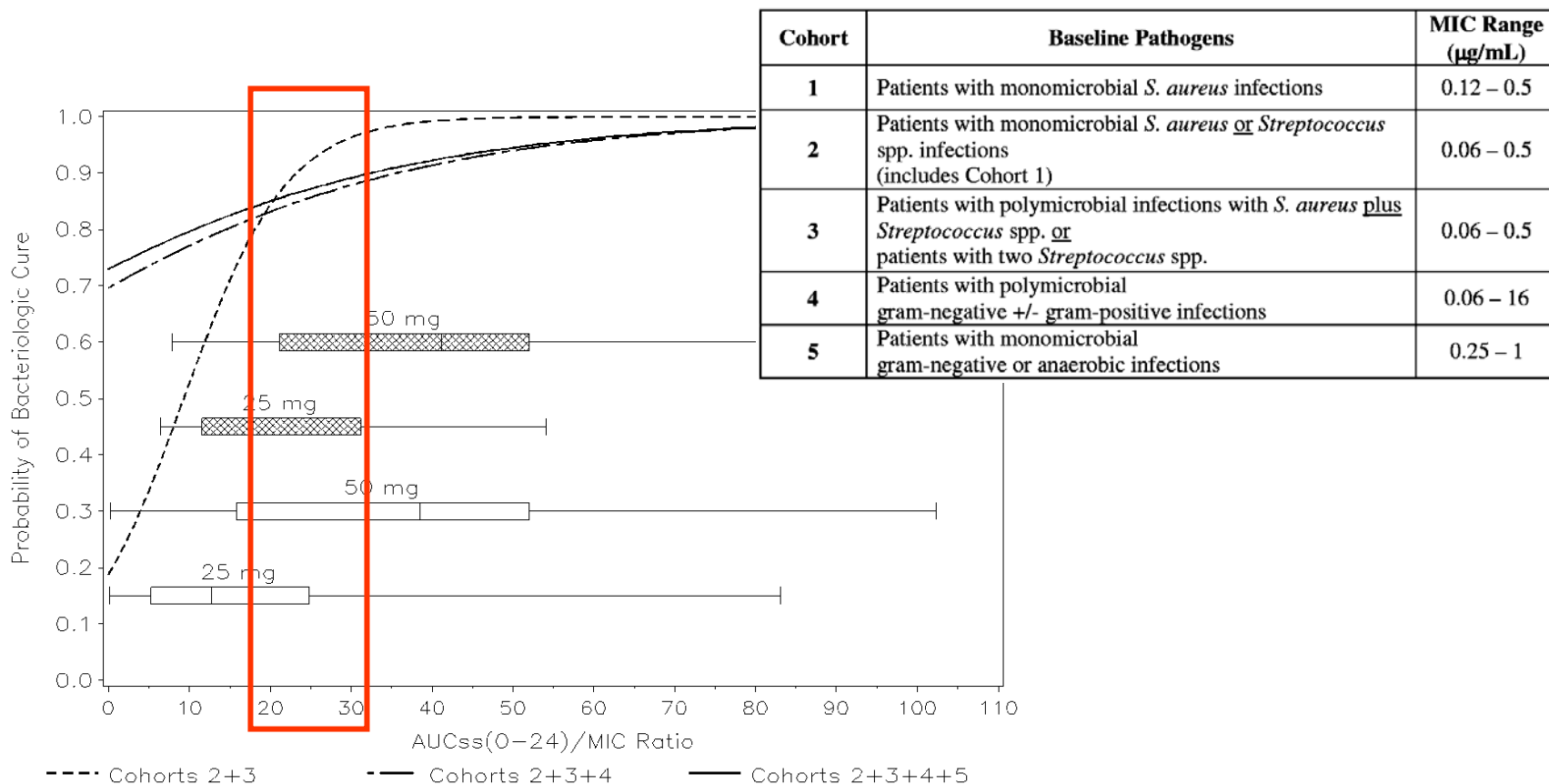
Modèle d'infection de la cuisse de la souris par un *S. pneumoniae*



Effet max
pour un AUC/MIC de 1-5 (fraction libre)
~ 10-50 (conc. totale)

PK/PD de la tigécycline- application à l'homme

Patients souffrant d'infections compliquées de la peau ou des tissus mous



Effet max
pour AUC/MIC 30

Meagher et al. AAC (2007) 51:1939-45

PK/PD de la tigécycline - application à l'homme

dose et voie d'administr.	compartiment	AUC	<i>MIC₉₀</i> <i>belge</i>	<i>Breakpoint</i> <i>EUCAST</i>
			AUC/MIC (0.25 mg/L)	AUC/MIC (0.5 mg/L)
100 mg iv	serum	5.2	20.8	10.4
	poumon	9.2	36.8	18.4
	os	2.1	8.4	4.2
	liquide synovial	1.7	6.8	3.4

pas de modification en cas d'IR
réduction de la dose en cas d'IH sévère



AUC / MIC > 30





Tigécycline: un peu d'histoire

1993

1999

2005-6

Enregistrement

FDA : 2005

Europe : 2006

Indications revendiquées en Belgique

- infections compliquées de la peau et des tissus mous
- infections intra-abdominales

Usage clinique des molécules anti-Gram(+) récemment enregistrées



Usage clinique des molécules anti-Gram(+) récemment enregistrées

- endocardite
- bactériémie
- cSSTI

MSSA endocarditis

- Glycopeptide inferior to nafcillin
 - Time to culture negativity : 9,5 days - 5,2 days
 - Recurrence of S.A. bacteremia : vancomycin independant risk factor

Pharmacotherapy 1997, 17:990-97
Medicine 2003, 82:333-9

Vancomycin standard treatment but

VISA
h VISA
VRSA
VRE
MDR CoNS

MRSA endocarditis

- Vancomycin standard treatment but
 - Suboptimal outcomes
 - Slow clinical response
- MRSA endocarditis : Duration of bacteremia 9 days
- Trough levels 15-20 mg/l : No clinical data showing improved outcomes

JID 1999, 179:1157-61

AAC 1990, 34:1227-31

JID 2004, 190:1140-9

CID 2004, 38:521-8

Pharmacotherapy 1997, 17:990-97

Ann Intern Med 1991, 115:674-80

S.A. endocarditis and Linezolid

- Native or PVE $\pm$ VISA or h VISA
- Successes and failures reported
- Resistance associated to low serum level*

Int JAA 2004, 24:83-4	Scand JID 2004, 36:483-5	CID 2004, 38:521-28
EJCMID 2005, 25:760-2	Scand JID 2005, 37:946-9	CID 2004, 38:1188-91
AAC 2006, 50:1599-602	CID 2002, 35:1018-20	CID 2003, 36:675-6*

MRSA bacteremia : predictors of mortality

- Prospective, observational
- N = 100 - Linezolid : 17 - Glycopeptide : 69
- Risk factors (multivariate)
 - Acute severity (OR 7,5)
 - Altered mental status (OR 4,8)
 - Complication (OR 3,4)
 - Inap empirical trt (OR 7,6)

EJCMID 2007, 26:239-45

MRSA bacteremia : predictors of mortality*

	Linezolid	Glycopept	
Overall mortality	12 %	33 %	P = 0,001
Microb Persistence	12 %	47 %	P = 0,001

E J Clin Mic Inf Dis 2007, 26:239-45

* Patients with appropriate treatment

S. aureus bacteremia

- Linezolid vs vancomycin
- Pool analysis of RT
- N = 144
- Evaluable N = 99 including 53 MRSA
- Secondary bacteremia 70 %

JAC 2005, 56:923-9

***S. aureus* bacteremia**

	Linezolid	Vanco	
Cure rate (N = 99)	55 %	52 %	
MRSA (N = 53)	56 %	46 %	
Microbiolog success	69 %	73 %	
SAE	47 %	37 %	0,22
Mortality	26 %	26 %	
Linezolid not inferior to vancomycin JAC 2005, 56:923-9			

S.A. endocarditis and Tigecycline

- Effective in a rat model
- No data in humans

AAC 2000, 44:3022-27

S.A. bacteremia, endocarditis and Daptomycin

- Daptomycin vs vanco 1 g/12 h + genta (4 d) 6 mg/kg
oxa 2 g/4 h + genta (4 d)
- N = 246

NEJM 2006, 355:653-65

Outcome : 42 days after EOT

	Daptomycin	Std therapy
Overall success	44,2 %	41,7 %
Oxa		45,2 %
Vanco		37,7 %
MSSA	44,6 %	48,6 %
MRSA	44,4 %	31,8 %

Daptomycin non inferior

NEJM 2006, 355:653-65

Microbiological failure

Dapto

19/120

Standard

11/115

9 vanco

2 oxa

↑ Dapto MIC to 2-4 µg/ml : 6/19

↑ Vanco MIC to 2 µg/ml : 4/9

NEJM 2006, 355:653-65

Safety

- Daptomycin : ↑ CPK 6,7 % vs 0,9 % (P 0,04)

Return to normal range during or after trt

- Daptomycin : Peripheral nervous system
9,2 % vs 1,7 % (P 0,02)

Resolution during treatment

- Standard (genta 4 days) : Renal impairment 18,1 % (std)
vs 6,7 % (P 0,009)

Fully reversible 52,7 % oxa

36,4 % vanco

NEJM 2006, 355:653-65

S.A. bacteremia, endocarditis and Daptomycin

- Daptomycin alternative to vancomycin (not inferior)
- Monitoring CPK and skeletal muscle dysfunction
- Gentamicin optional in native valve S.A. endocarditis
- Adjunctive therapy : surgery

NEJM 2006, 355:653-65
Pharmacother 2006, 26:347-52

cSSSIs and Daptomycin

- 2 RCT (N = 1092)
- Dapto 4 mg/kg vs oxa 4-12 g/d
vanco 1g/12h
- Wound infection (42 %) : surgical, trauma, bites
- Major abcess (26 %)
- Infected ulcers (24 %) : diabetes, ins vascul, decubitus
- ...

CID 2004, 38:1673-81

cSSSIs and Daptomycin

	Daptomycin	Standard
Clinical success rate	83,4 %	84,2 %
4-7 days of therapy	63 %	33 %
Daptomycin as safe and effective as standard therapy		

CID 2004, 38:1673-81

cSSSIs and Tigecycline

- 2 RCT, Dblind, N = 1116
- TGC vs Vanco + aztreonam

CID 2005, 41:S341-53

cSSSIs and Tigecycline

- Clinical success 86,5 % ↔ 88,6 %
- MRSA eradication 78 % ↔ 76 %
(25/32) (25/33)
- Secondary bacteremia 82 % ↔ 87 %
(19/23) (21/24)

**Tigecycline as safe and effective
as Vanco + AZT**

CID 2005, 41:S341-53

cSSSIs and Tigecycline

- In the absence of 3 P
- Alternative to complicated association
 - Pip/tazo $\pm$ vanco
 - Carbapenem $\pm$ vanco
 - Clinda ?+ Fquinolone
 - Vanco + Fquinolone + metronidazole

MRSA surgical site infections

Linezolid vs Vanco Subgroup analysis (N = 135)			
Clinical success	93 %	87 %	
Microbiol success	87 %	48 %	P = 0,002

Am J Surg 2004, 188:760-66

cSSSIs

Linezolid vs Vancomycin $\pm$ AZT
RCT open label (N = 1180)

	Linezolid	Vanco	
Clinical cure	92 %	88,5 %	(0,057)
Major skin abscess	98 %	91 %	(0,026)
MRSA infect (N=140-145)	88,6 %	67 %	(0,001)

Equivalence in treating cSSSIs - Superiority in MRSA

AAC 2005, 49:2260-66

BJI and Linezolid

- Case report (N = 7), series (N = 94 + 66)
- Senneville (N = 66)
 - Median duration : 13 weeks
 - Cure rate 12 weeks : 85 %
12 months : 79 %
 - Reversible anemia 32 %, Time to onset 4-12 w
 - Peripheral neuropathy 9 %, Time to onset 8-24 w
> 24 months 6 %
 - Discontinuation AE 35 %

Int JAA 2007, 29:233-9
Clin ther 2006, 28:1155-66

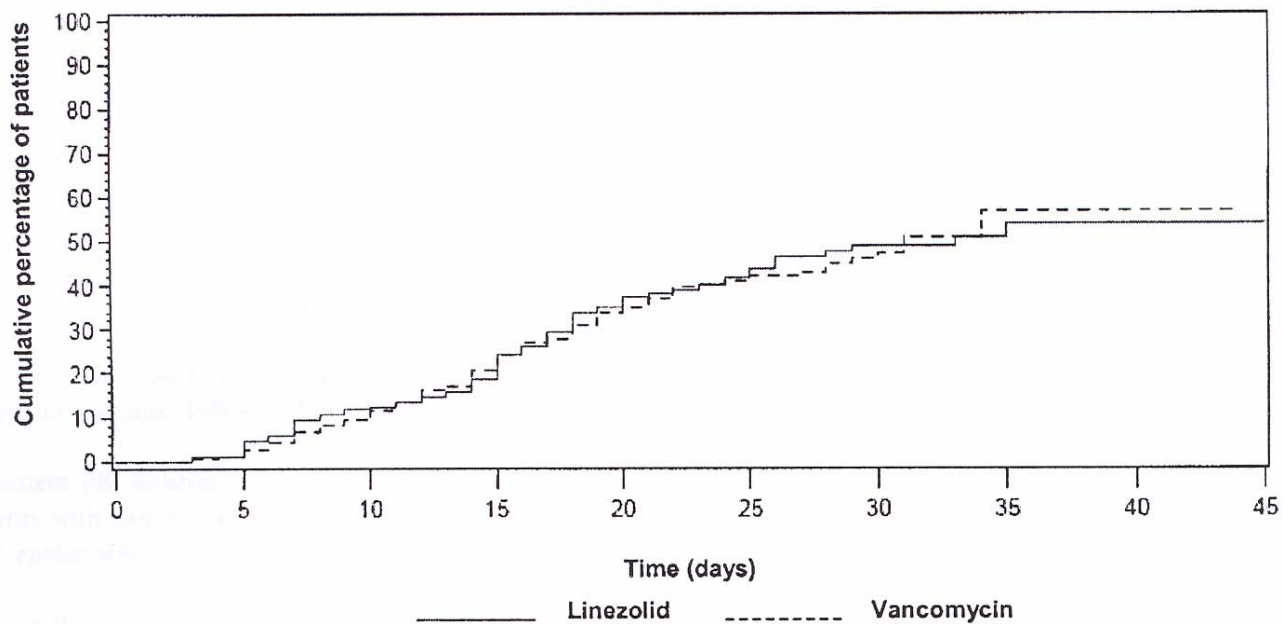
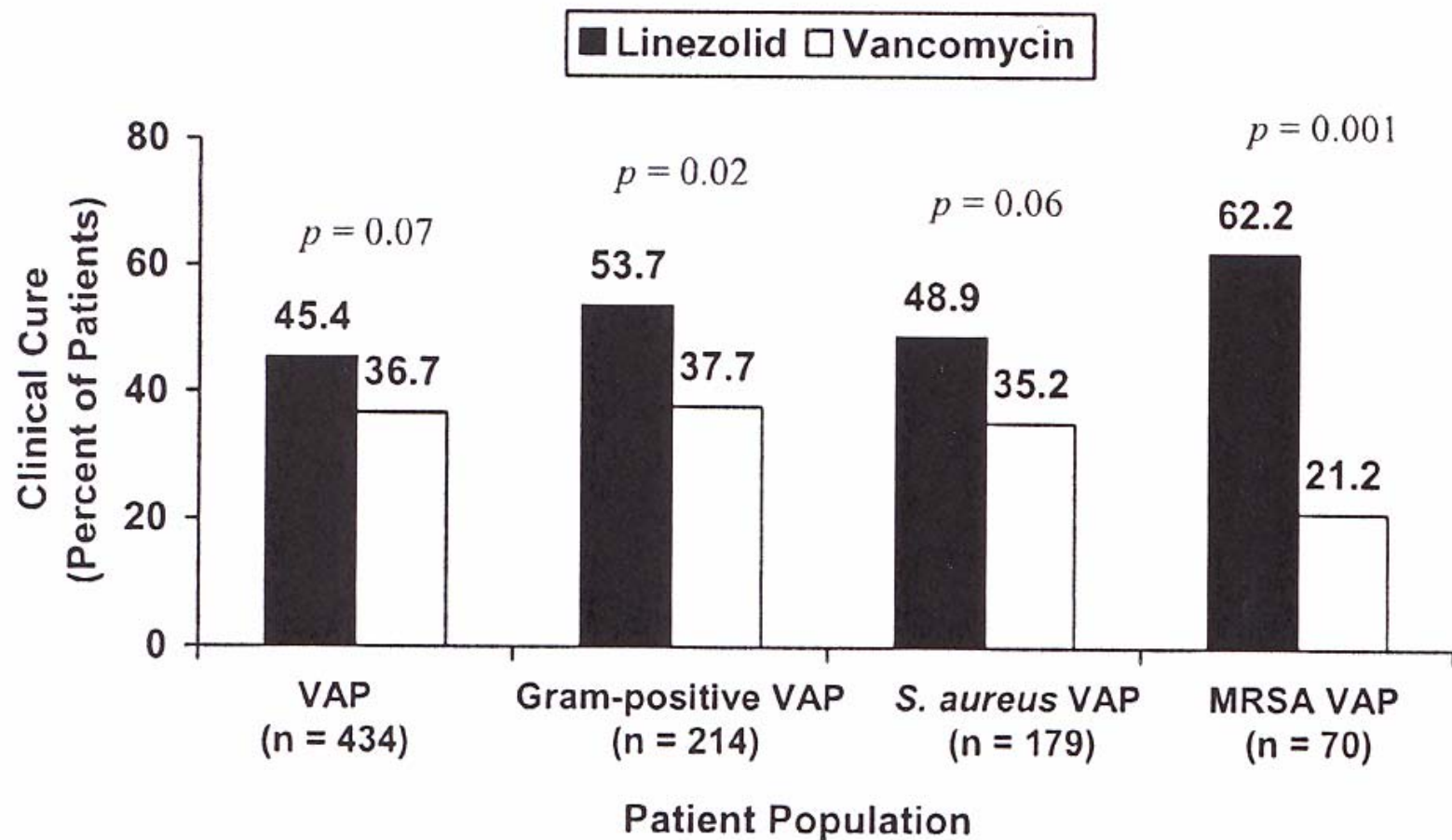


Figure 3. Kaplan-Meier analysis of time to recovery of the platelet count to $>100 \times 10^3$ platelets/mm³ in the intent-to-treat population

CAP and Daptomycin vs ceftriaxone

- 74,3 % vs 85,3 %
- Not non inferior
- Antibacterial activity inhibited by surfactant
- Not recommended in CAP

Cubist Pharmaceuticals (data on file)
JID 2005, 191:2149-52



VAP, ventilator-associated pneumonia; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*.

^aData from patients with indeterminate or missing clinical outcomes were excluded.

Nosocomial-VAP pneumonia

Linezolid vs vancomycin $\pm$ aztreonam

2 Randomised Double Blind, Prospective studies (N = 1030)

MRSA NP (N = 123)	59 %	36 %	P = 0,01
MRSA VAP (N = 70)	62 %	21 %	P = 0,001

Linezolid : significantly better outcome for MRSA NP or VAP

Int Care Med 2004, 30:388-94
Clin Ther 2003, 25:981-92

CID 2001, 32:402-12
Chest 2003, 124:1789-97

Comments

- Retrospective analysis

But

- Prospective randomised study and data base locked before analysis
- Post hoc analysis of non randomised subgroups with imbalance for cardiac disease and diabetes
- Diagnosis criteria

Post hoc subgroup analyses raise hypothesis of Linezolid superiority that requires confirmation in RCT

PS : Equivalence

CID 2002, 34:1481-90 (N = 460) – Ped IDJ 2003, 22:S164-71 (N = 152)

Does vancomycin achieve adequate lung levels ?

- Lung tissue (40 % plasma)
- Epithelial lining fluid (20 % plasma)
- Continuous infusion : No prospective studies with improved outcome or survival

Eur J Clin Microb Infect Dis 1997, 16:385-88
AAC 1993, 37:281-86

Et les molécules à venir ?



Ceftobiprole

β -lactamases

BAL9141

PBP2a

prodrug

BAL5788

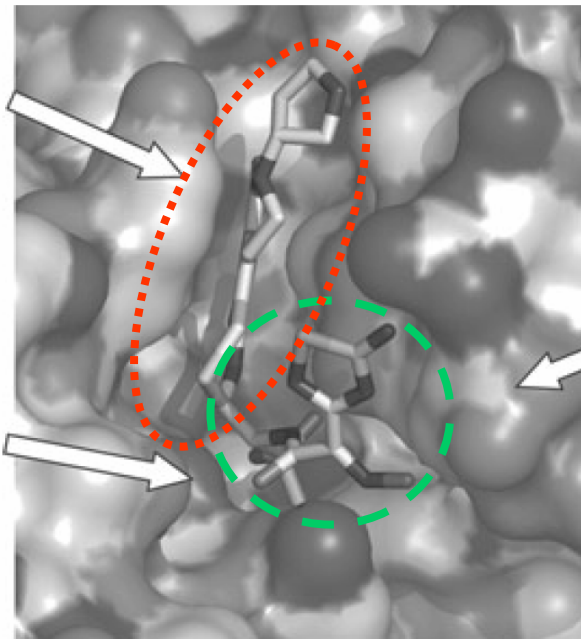
basilea J&JPRD
PHARMACEUTICA

- Capable de se lier à PBP2a de MRSA
- "Fast track designation" de la FDA
~ infections compliquées de la peau et des tissus mous
~ pneumonie nosocomiale

Strong interactions of C3 side chain in active site groove

Stable attachment to the protein at the active centre serine

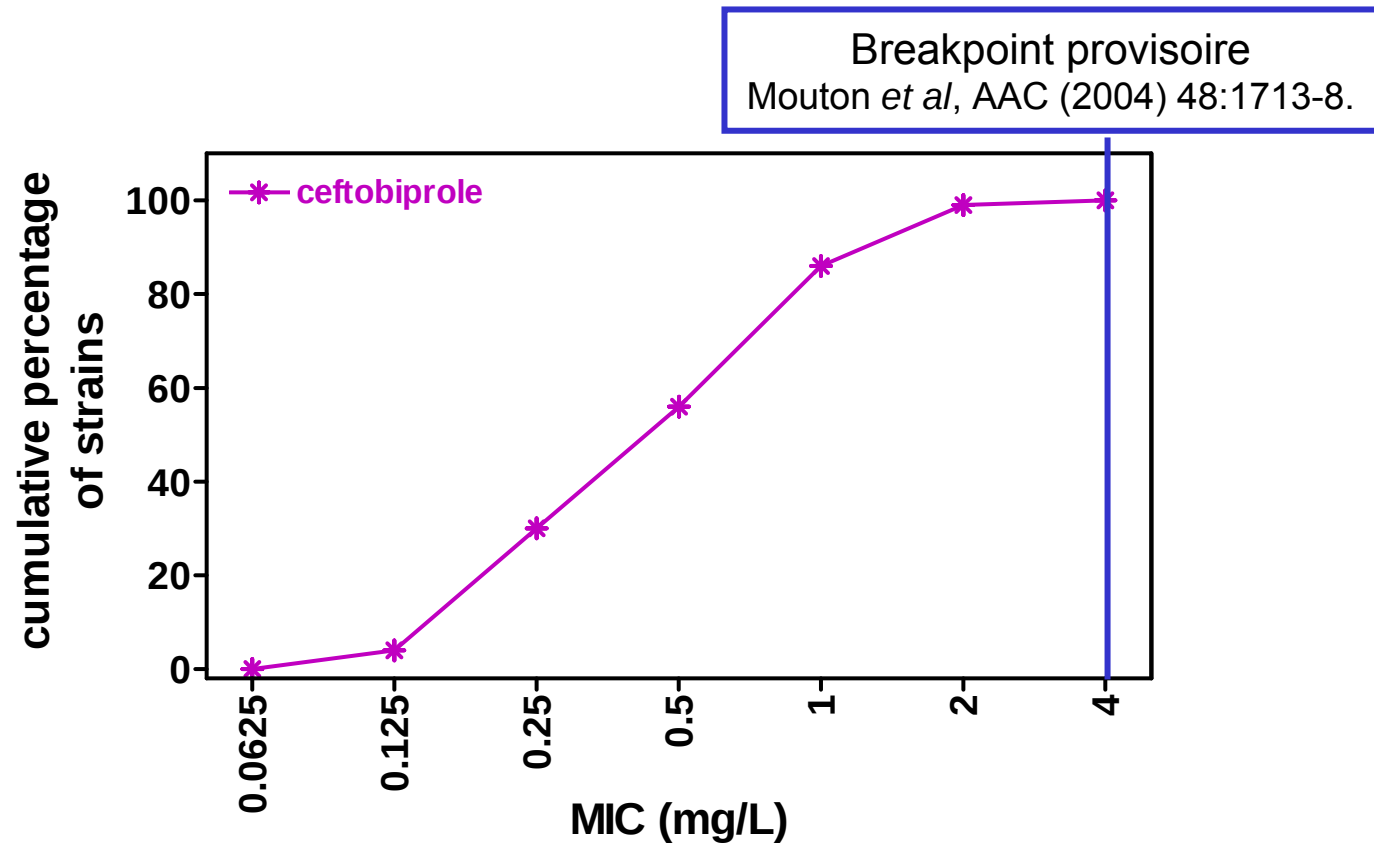
Deep penetration of C7 acyl-amino side chain into the widened side-chain pocket and hydrogen bonding with protein



Crystal structure of ceftobiprole bound to the active site of *Staphylococcus aureus* penicillin-binding protein 2'. Courtesy of M. Page, Basilea Pharmaceutica Ltd, Basel, Switzerland.

Activité *in vitro* du ceftobiprole sur les MRSA

Distribution de CMI pour 511 MRSA isolés en 2003 dans 112 hôpitaux en Belgique



Denis *et al.*, AAC (2006) 50:2680-5

Ceftobiprole : expérience clinique

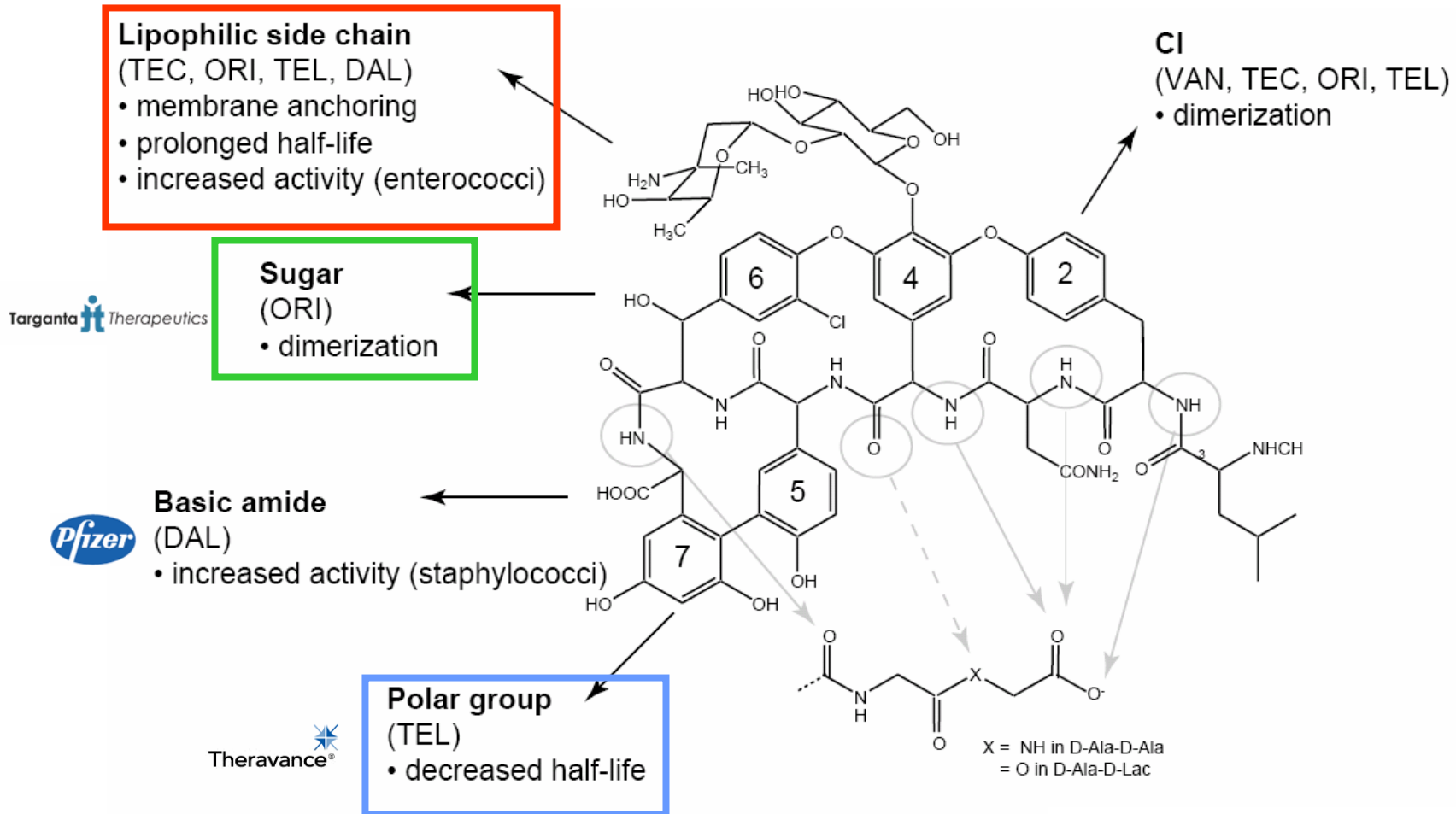
patients souffrant d'infections compliquées de la peau et des tissus mous

Table 6. Clinical cure rates (number [%]) in patients meeting criteria for a severe infection (CE population)

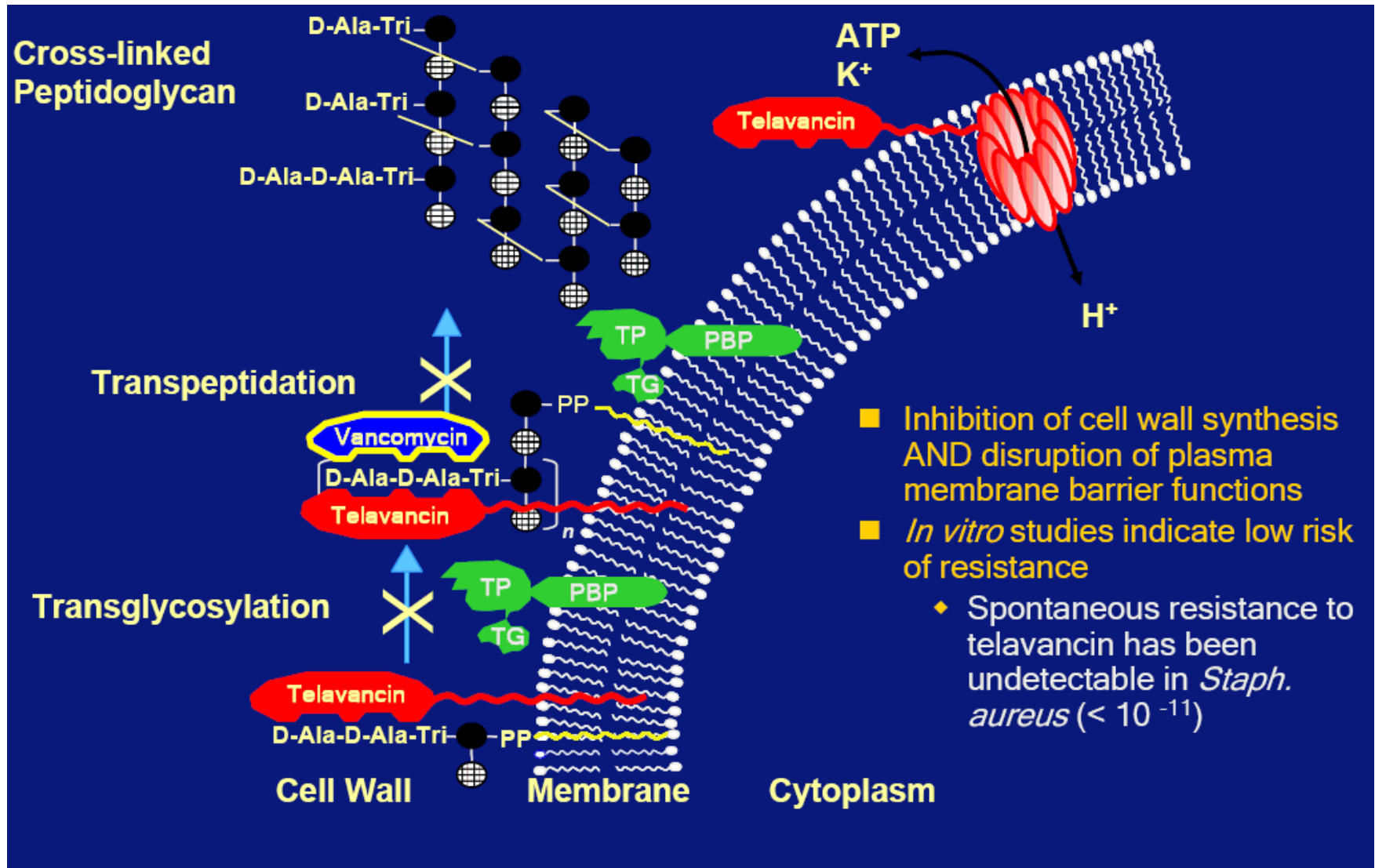
	Sepsis Syndrome		CRP >50 mg/ml		Deep Infection	
	Ceftobiprole	Vancomycin	Ceftobiprole	Vancomycin	Ceftobiprole	Vancomycin
All <i>S. aureus</i>	33/35 (94.3%)	29/31 (93.6%)	66/71 (93.0%)	69/75 (92.0%)	63/66 (95.5%)	50/55 (90.9%)
MRSA	8/9 (88.9%)	6/6 (100%)	20/23 (87.0%)	21/24 (87.5%)	19/21 (90.5%)	18/21 (90.5%)

CRP, C-reactive protein.

nouveaux glycopeptides : nouvelle structure ...

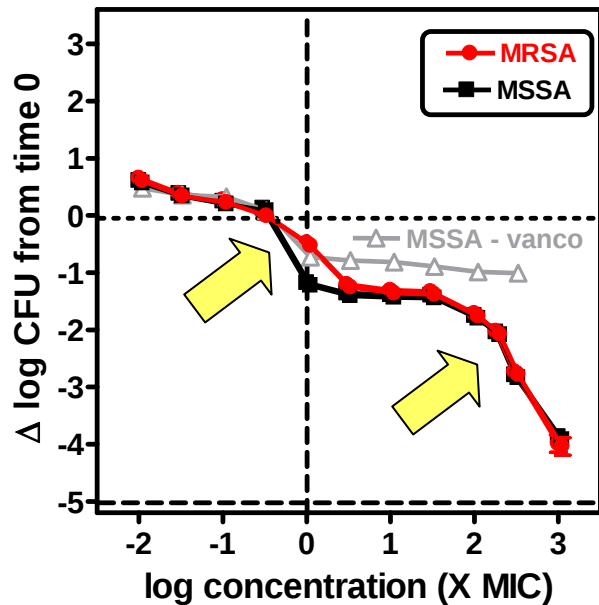


... nouveau mode d'action ...



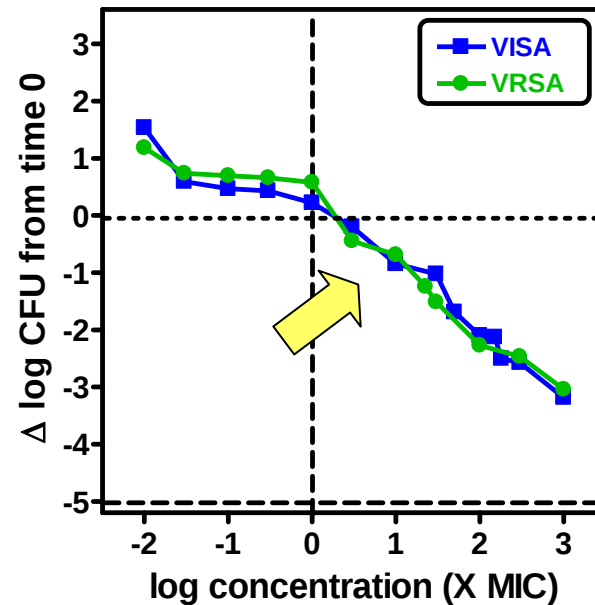
... nouveau profile pharmacodynamique

Activité de la télavancine après 3 h
vis-à-vis de *S. aureus* présentant divers phénotypes de résistance



Effet bimodal :

- inhibition de la synthèse du PG
- perméabilisation de membrane



Unimodal effect :

- ~~inhibition de la synthèse du PG~~
- perméabilisation de membrane

Nouveaux glycopeptides: expérience clinique

oritavancine (5-10 mg/kg 1x jour ~ 10 jours)

- infections de la peau et des tissus mous (Phase III)
- bactériémies (Phase II)

télavancine (10 mg/kg 1x jour ~ 10 jours)

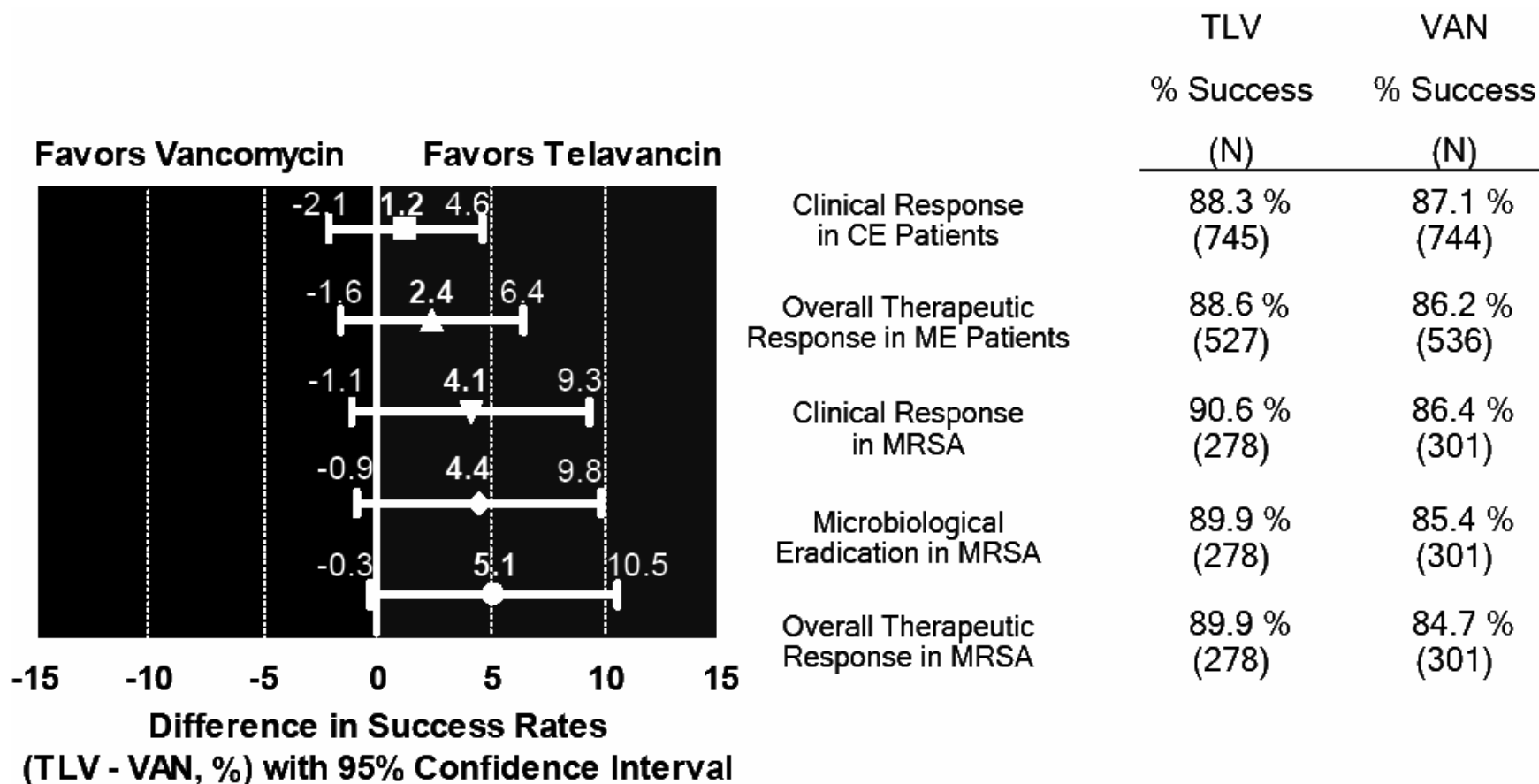
- infections de la peau et des tissus mous (Phase III)
 - ➔ « *fast track designation* » par la FDA pour le traitement de
 - pneumonie nosocomiale (MRSA ou *S. pneumoniae* multirésistant)
 - infections compliquées de la peau.tissus mous dues à MRSA

dalbavancine (1 g puis 500 mg 1 semaine plus tard)

- infections de la peau et des tissus mous (Phases II et III)
- bactériémies sur infection de catheter (Phase II)
 - ➔ « *priority review status* » par la FDA pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous causées par MRSA

Nouveaux glycopeptides: expérience clinique

Phase 3 – télavancine versus vancomycine infections de la peau et des tissus mous



Conclusion: place de ces molécules dans notre arsenal thérapeutique ?



Which drug for which bug ?

- MSSA : oxacillin « the drug of choice »
- VRSA, VISA, VRE, MDR GP ... :

Linezolid

Daptomycin

Tigecycline

MRSA : and Vancomycin ?

- Suboptimal ~~golden~~ standard
 - Emergence of resistance
 - PK
- Continuous infusion : lack of evidence of improved outcome

Linezolid: pour ou contre ?

- spectre étroit
- excellente biodisponibilité et pénétration tissulaire
- switch iv-po facile

- activité anti-Gram(+) **stricte**
- bactériostatique
- résistance ...
- admin. 2X/jour
- effets secondaires (myélosuppression/neuropathie)
→ monitoring
- interactions médic.,
mais contrôlables (IMAO)
- prix: 131.64 €/jour *,
mais sortie + rapide de l'hôpital

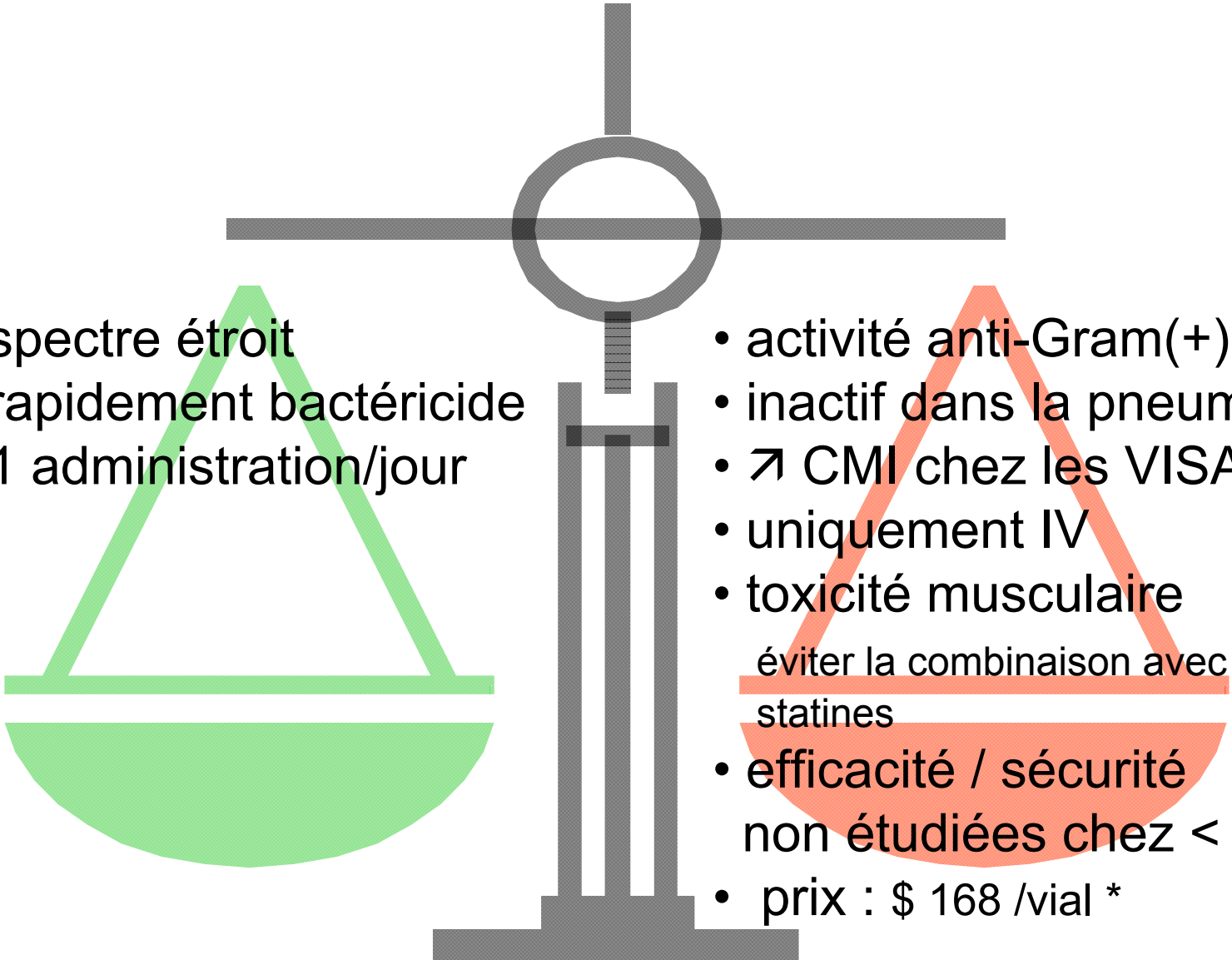
* vanco : 60-80 €/jour

Linezolid et MRSA: pour quelles indications ?

- cSSSIs
- pneumonie nosocomiale
- Bactériémie



Daptomycine: pour ou contre ?

- 
- spectre étroit
 - rapidement bactéricide
 - 1 administration/jour

- activité anti-Gram(+) **stricte**
- inactif dans la pneumonie
- ↗ CMI chez les VISA
- uniquement IV
- toxicité musculaire
 - éviter la combinaison avec les statines
- efficacité / sécurité non étudiées chez < 18 ans
- prix : \$ 168 /vial *

* vanco : \$ 73/jour

Daptomycine et MRSA: pour quelles indications ?

- cSSSIs
- Bactériémie et endocardite (droite)
- Pneumonie : Non !



Tigécycline : pour ou contre ?

- spectre XL
 - ~ infections polymicrobiennes
- pas affecté par certains mécanismes de résistance aux tétracyclines
 - (Tet efflux, protection ribosomale)
- réduction de la pression de sélection ~ autres classes
- large distribution tissulaire
- sécurité d'emploi
 - ~ effets secondaires
 - ~ interactions médicamenteuses

- spectre XL ?
- bactériostatique
- 1 → 2 administrations/jour
- CI – grossesse, allaitement, enfants
- pas de voie orale
- prix: \$ 90.5/jour *

* vanco : \$ 73/jour **MAIS** peut nécessiter une combinaison avec un anti-Gram(-)

Tigecycline et MRSA : pour quelles indications ?

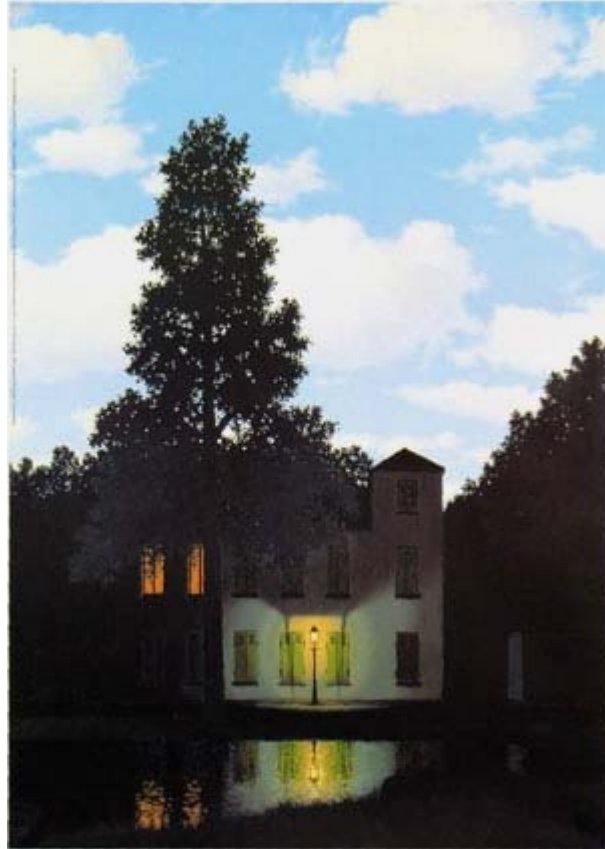
- cSSSIs (Polymicrobiennes **MAIS** PPP, BMA)

Pied diabétique

- (Infections intra-abdominales)



Les "nouvelles" molécules anti-MRSA tiendront leurs promesses ...



**si nous les utilisons
avec discernement**