



Infections osseuses : place des nouvelles molécules...

**Rémy Gauzit
Unité de réanimation Ste Marthe
Hôtel Dieu - Paris V
Afssaps - GTA**



Et tous les autres...

Les (peut-être) « petits nouveaux »

- **Ceftobiprole**
 - AMM en cours : peau et tissus mous
 - constitution dossier pneumonies (PAVM : non infériorité /cefta + linézolide non démontrée)
 - **infection osseuse : 1 étude expérimentale**
- **Dalbavancine**
 - retrait de demande AMM peau et tissus mous (Septembre 2008)
 - **aucune donnée sur infection osseuse**
- **Télavancine**
 - retrait de demande AMM (Octobre 2008)
 - constitution dossier pneumonies, péritonites
 - toxicité rénale > vancomycine
 - **aucune donnée sur infection osseuse**
- **Oritavancine**
 - AMM en cours : peau et tissus mous
 - **aucune donnée sur infection osseuse**
- **Ceftaroline**
- **Iclaprim**

Très peu de données

«...» and [«*osteomyelitis*» or «*ostéoarticular infections*» or «*bone infection*» or «*tissues concentrations*»...]

Si on élimine les cas cliniques :

- Daptomycine → 10 ref
(dvpt de résistance sous traitement : 3 ref)
- Tigécycline → 5 ref
(aucune donnée clinique)
- Linezolide → 17 ref
- Moxifloxacine → 6 ref

La plupart des données sont :

- expérimentales
- concentration dans l'os sain
- cliniques... rétrospectives

Linézolide

Rationnel à son utilisation

- Biodisponibilité 100 % par voie orale
→ alternative à la voie IV (vanco +++)
- Pk : bonne diffusion osseuse
*Lovering JAC 2002, Rana JAC 2002, Kutscha-Lissberg AAC 2003
Stein JAC 2007, Majcher-Peszynska Ann Pharmacother 2008*
- Activité sur SARM, SERM, GISA et VRE, **MAIS** :
 - plutôt bactériostatique...
 - risque ↘ sensibilité sous traitement si AUC/CMI et $\%T_{CMI} < 100$

Données cliniques

- 1 étude randomisée ouverte, pied diabétique
 - vs ampi-sulbactam/amox-ac.clav (240 vs 120 pts)
 - traitement court < 4 sem) *Lipsky CID 2004*
- 8 «case series» (dont 2 prospectives)
*Razonable Mayo Clin Proc 2004, Rayner Infection 2004
Bassetti JAC 2005, Aneziokoro J Chemother 2005
Bishop AAC 2006, Harwood Injury 2006
Senneville Clin Ther 2006, Rao Diagn Microbiol Infect Dis 2007*

Linézolide

- **Au total : 249 patients**
 - indications du linézolide : alternative vanco, résistance et intolérance à la vanco, 2ème ligne pour échec...
 - monothérapie le plus souvent
(exception « française » : association 75 %, dont rifam 49 %)
 - durée moyenne de traitement 6 à 9 semaines
(«exception française» : 14 semaines)
- **Succès clinique : 75 à 85 %**

Linézolide

- **Au total : 249 patients**
 - alternative vanco, résistance et intolérance à la vanco, 2ème ligne pour échec...
 - monothérapie le plus souvent (exception « française » : association 75 %, dont rifam 49 %)
 - durée moyenne de traitement 6 à 9 semaines («exception française» : 14 semaines)
- **Succès clinique : 75 à 85 %**

• Tolérance hématologique

thrombopénie 11 %

anémie 10 à 20 %

neutropénie 5 %

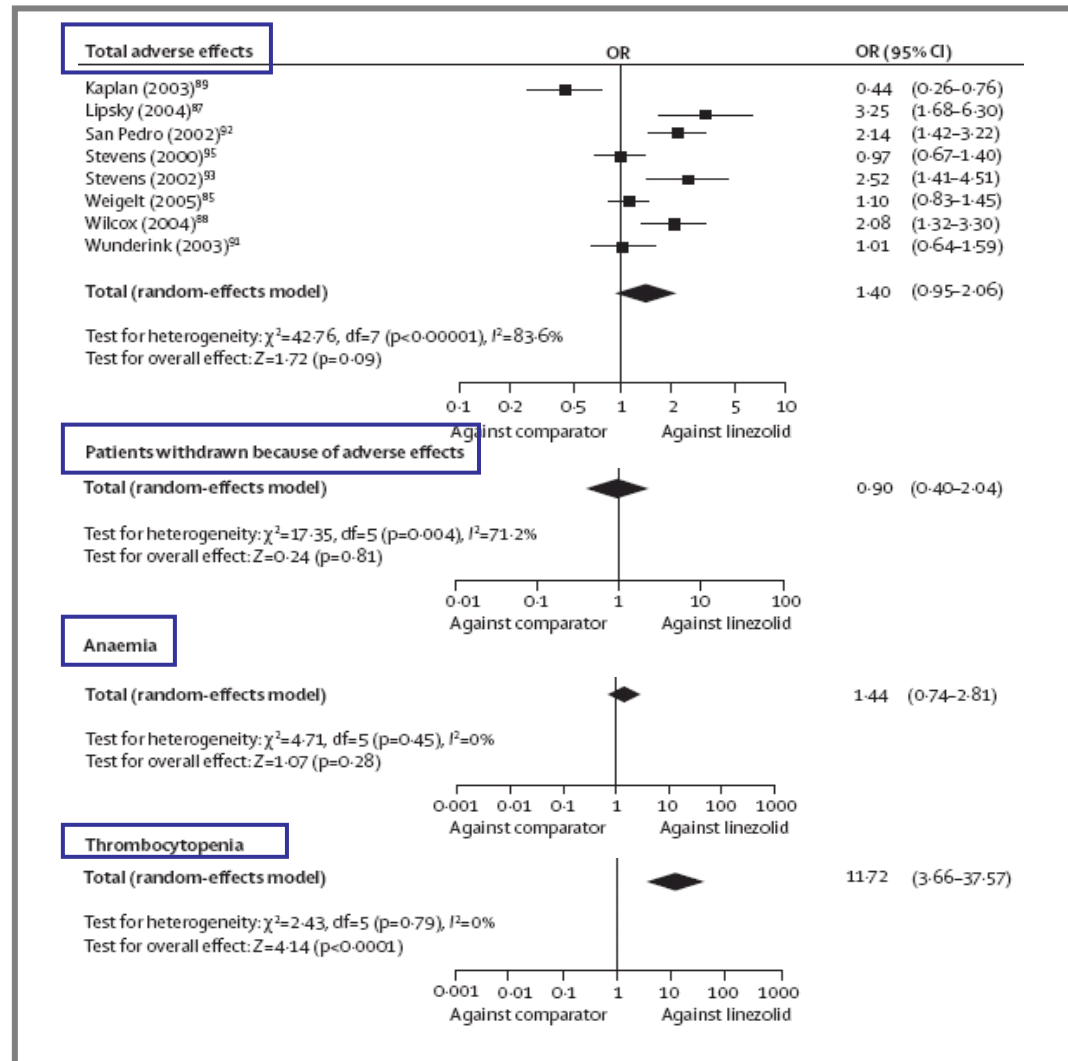


arrêt du linézolide dans

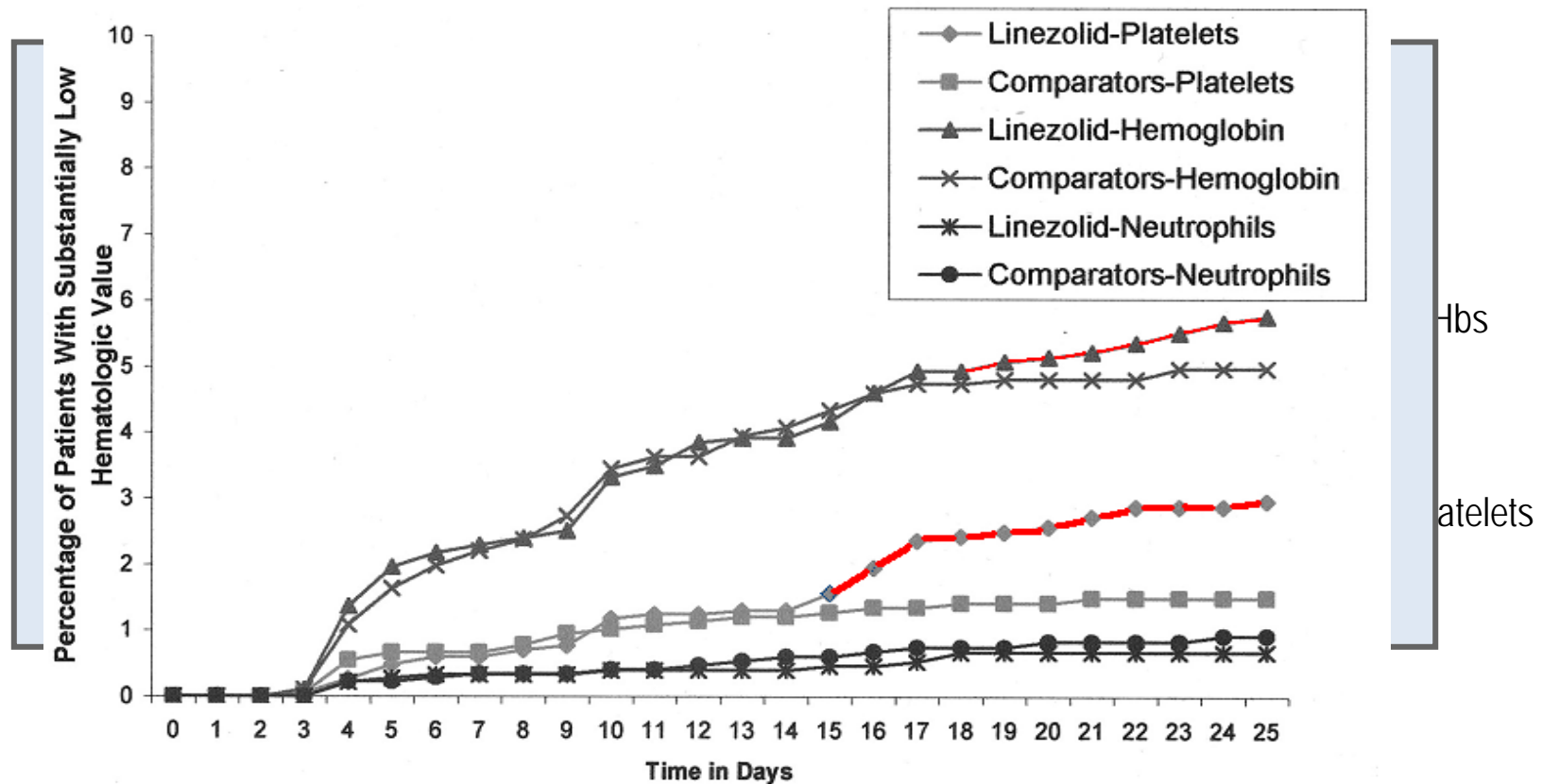
5 à 15 % des cas

(très différent vanco au long cours ?)

Linézolide- AEs



Hematologic Effects of Linezolid: Summary of Clinical Experience



Stanton AAC 2002 46: 2723-2726

Daptomycine

Bactériodie concentration dépendante, très rapide

- **Modèles expérimentaux « prometteurs »**
 - ostéomyélites à SARM (*Mader AAC 1989*)
 - ostéomyélites chroniques à SARM (*Rouse JAC 2003, Luu Eur J Clin Microbiol Dis 1989*)
 - infection sur matériel étranger (*Vaudaux JAC 2003*)
 - Ostéomyélites à SARM (*Lefebvre ICAAC 2008*)
- **Expérience clinique**
 - Falagas Int J Antimicrob Agents 2007*
 - Holtom Clin Orthop relat Res 2007*
 - Lamp Am J Med 2007*
 - Lalani JAC 2008*
 - Forrest Ann Pharmacother 2008*

Clinical Experience with Daptomycin for the Treatment of Patients with Osteomyelitis

Kenneth C. Lamp, PharmD, Lawrence V. Friedrich, PharmD, Luke Mendez-Vigo, PharmD, and Rene Russo, PharmD



Oct 2007

Registre de surveillance CORE 2004 (1 160 pts)

- 67 ostéomyélites cliniquement évaluables
- 90 % des pts ont reçu une ATB antérieure
Raison du changement : échec dans 53 % des cas
(échec clinique et/ou toxicité et/ou allergie)
- Posologie médiane : 5,6 mg/kg (3,2 - 7,5 mg/kg)
- Durée médiane de traitement : 35 j (3 - 546 j)
- ATB associés dans 48 % des cas
(essentiellement à visée anti BGN et/ou anaérobie)
- Médiane visite de suivi 75 j (1 - 547 j)

Clinical Experience with Daptomycin for the Treatment of Patients with Osteomyelitis

Kenneth C. Lamp, PharmD, Lawrence V. Friedrich, PharmD, Luke Mendez-Vigo, PharmD, and Rene Russo, PharmD



Oct 2007

Table 4 Clinical outcome

Posttreatment Cohort	n (%)		
	All (n = 67)	Bacteremic Group (n = 16)	Orthopedic Device Group (n = 17)*
Success (cure + improved)	55 (82)	14 (88)	14 (82)
Cure	42 (63)	13 (81)	11 (65)
Improved	13 (19)	1 (6)	3 (18)
Failure	7 (10)	2 (13)	0
Nonevaluable	5 (7)	0	3 (18)

*Includes 3 orthopedic devices that were retained.

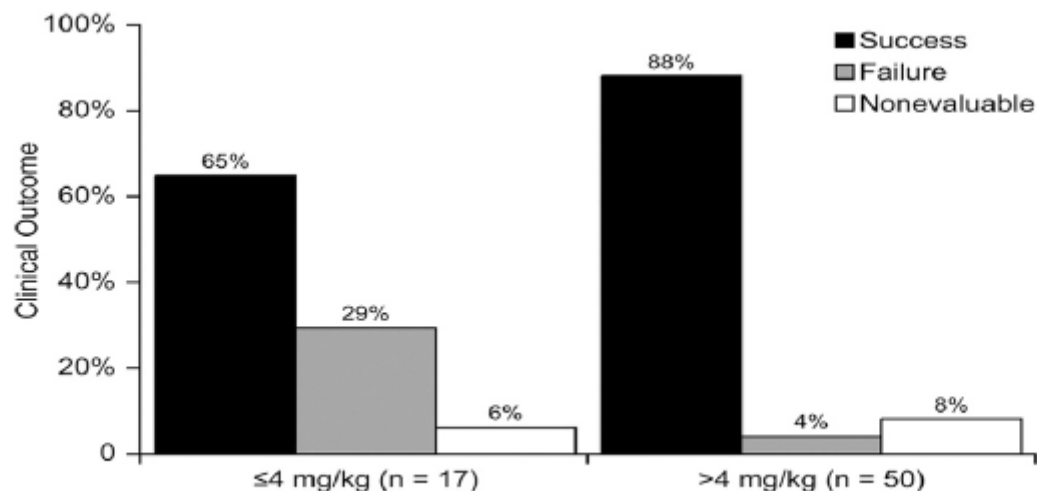


Figure 1 Clinical success by initial daptomycin dose in the posttreatment cohort. Dose is corrected for patient renal function and dosing frequency. $P = 0.013$ (χ^2 test).

Outcomes with daptomycin versus standard therapy for osteoarticular infections associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia

T. Lalani, Boucher HW, Cosgrove SE et col



Janvier 2008

- Etude ouverte, randomisée avec analyse *post hoc* Daptomycine vs vanco (ou peni anti-staph + genta)
- 32 infect ostéoarticulaires + bactériémie à *S. aureus*

Daptomycin treatment of osteomyelitis and clinical outcome

Martin AR, Stockamp N, Bochan M



Poster L-1503

- Analyse rétrospective, 22 patients
- ATB antérieur n = 6
- Daptomycine 6 mg/kg n = 16
< 6 mg/kg n = 5
8 mg/kg n = 1
- 5 ATB concomitantes (cftrx (2), céfépime, levoflo, rifampicine)

Médiane durée traitement
42 j (15 - 57)

Résultats comparables

Problèmes posés par la daptomycine

- Tolérance : ↗ des CPK (nécessité d'un suivi +++)
- Posologie chez ins. rénal ?
- Pas de disque disponible → E Test nécessaire

- Emergence de résistances :
 - apparition entérocoques-R sous traitement (VRE et entérocoque sauvage)
 - ↗ CMI en cours de traitement de certains *S. aureus*
(3 ref dans Ostémyélite à SARM : (Hayden J Clin Microbiol 2005, Vikram J Clin Microbiol 2005, Marty J Clin Microbiol 2006)
 - apparition de R croisées avec la vanco (GISA)



EMA : mise en place d'un suivi de réévaluation annuelle

High rate of decreasing daptomycin susceptibility during the treatment of persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia

Sharma M and col



2008; 27:433

Table 2 Minimal inhibitory concentration (MIC) of serial blood *S. aureus* isolates pre- and post-daptomycin (DAP) therapy

Case	(SCC <i>mec</i>)	DAP (day)	DAP dose mg/kg ^a	Pre-therapy MIC (µg/ml)	Post-therapy MIC (µg/ml) day						
					2-4	5-8	9-12	13-14	15-20	≥21	
1	II	10	4; 6	ND ^b		0.125					
2	II	27	4	0.5	0.5	2	4	4	4	4	
3	NA ^c (MSSA)	4	6	0.125		0.125					
4	II	18	5	0.25	0.25						
5	II	15	4; 6	ND		2		2	2	2	
6	II	UD ^d	6	0.25							0.25
7	II	27	5	0.25							2
8	NT ^e	28	5	ND	0.5			2			2
9	IVa	26	4; 6	0.25	0.5		2	2			
10	II	13	5	0.5	0.5	1	2	2	2		

10/ 74 with persistent MRSA bacteremia

Tigécycline

Bactériostatique, spectre large mais activité anti BGN variable (*P. aeruginosa* R)

- **Aucune donnée clinique**
- **2 modèles expérimentaux**
 - **Li-Yan Yin** ***JAC 2005***
 ostéomyélites à SARM chez le lapin
 tigécycline vs vanco
 (± rifampicine)
 - **Kandemir** ***J Chemother 2008***
 ostéomyélites à SARM chez le rat
 tigécycline vs teicoplanine

Comparative evaluation of tigecycline and vancomycin,
with and without rifampicin, in the treatment of methicillin-
resistant *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis
in a rabbit model



2005; 55: 995

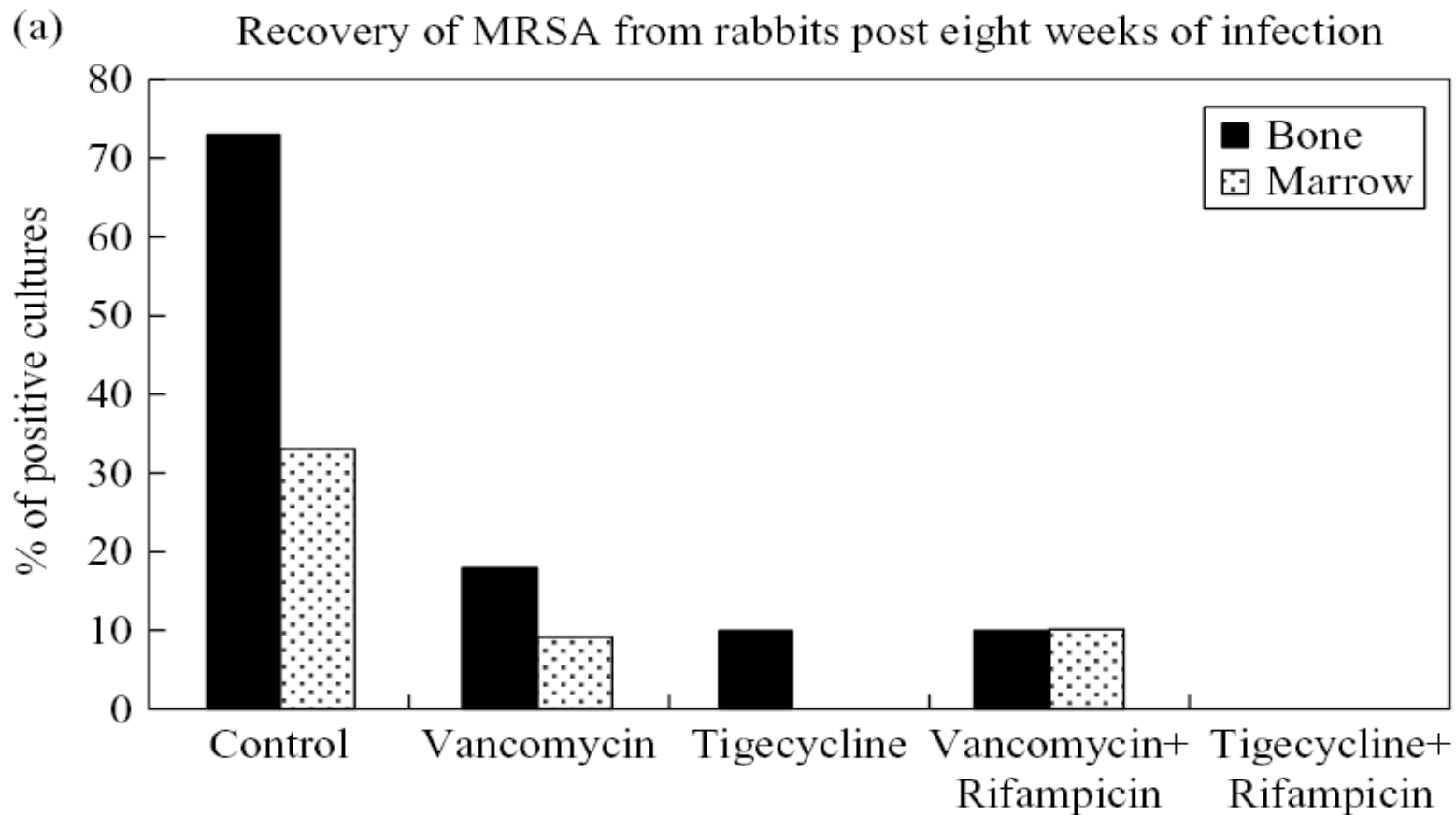
Li-Yan Yin¹, Luca Lazzarini², Fan Li³, C. Melinda Stevens³ and Jason H. Calhoun^{1*}

- **Ostéomyélite à SARM chez le lapin**
- **Traitement de 4 semaines (début 15 j après induction)
tigécycline ± rifampicine
VS
vancomycine ± rifampicine**
- **Concentration tigécycline après 4 s de traitement
+ 2 s sans traitement**
os sains 0,49 ± 0,01 mg/l | (p=0,05)
os infecté 0,78 ± 0,01 mg/l

Comparative evaluation of tigecycline and vancomycin, with and without rifampicin, in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis in a rabbit model



Li-Yan Yin¹, Luca Lazzarini², Fan Li³, C. Melinda Stevens³ and Jason H. Calhoun^{1*} 2005; 55: 995



Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose

Keith A. Rodvold^{1*}, Mark H. Gotfried¹⁻³, Michael Cwik⁴, Joan M. Korth-Bradley⁵, Gary Dukart⁵ and Evelyn J. Ellis-Grosse⁵



2006; 58: 1221

- 25 patients sans infection, orthopédie
- Prélèvements : 1h, 4h, 8h, 12h, 24h après début injection

Site and sampling time (h)	No. of subjects	Serum (mg/L)	Site (mg/L or mg/kg) ^b	Ratio (site:serum)
Bone				
4	6	0.198 ± 0.047	0.070 ± 0.043 ^d	0.35 ± 0.16
8	6	0.158 ± 0.035	0.078 ± 0.060 ^e	0.50 ± 0.35
12	6	0.098 ± 0.013	0.116 ± 0.132 ^g	1.10 ± 1.25
24	7	0.057 ± 0.016	0.090 ± 0.005 ^h	1.95 ± 0.17
Synovial fluid				
4	5	0.196 ± 0.052	0.116 ± 0.059	0.58 ± 0.24
8	3	0.161 ± 0.051	0.071 ⁱ	0.34
12	4	0.103 ± 0.012	0.091 ± 0.053	0.89 ± 0.49
24	5	0.061 ± 0.017	0.042 ± 0.011	0.71 ± 0.15

- Contradiction avec données chez le rat ou concentrations os : 4,1 à 45,6 celles du plasma (*Tombs NL ICAAC 1999*)
- Forte liaison osseuse de la tigécycline ?
- Mauvaise extraction tigécycline par HPLC ?
- Nécessité doses multiple pour accumulation osseuse ?

A sensitive human bone assay for quantitation of tigecycline using LC/MS/MS

Allena J. Ji^{a,*}, James P. Saunders^a, Peter Amorusi^a, Nandan D. Wadgaonkar^b,
Kenneth O'Leary^b, Mauricio Leal^b, Gary Dukart^c, Bonnie Marshall^c, Eric N. Fluhler^{a,b}



Nov 2008

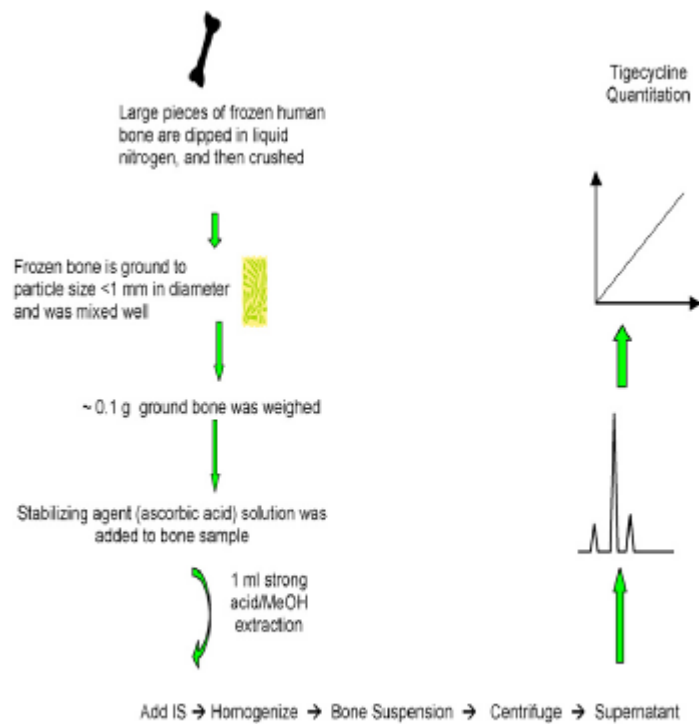


Fig. 2. Scheme of the extraction procedure for human bone samples.

- 25 patients sans infection
Chirurgie orthopédique
- Tigécycline 100 mg
- Prélèvements 4h, 8h, 12h, 24h après début injection

Concentrations of tigecycline measured from incurred human bone samples: The previously reported method versus the improved Wyeth method

Subject ID	Contract lab results (ng/g) ^b	Wyeth bone assay results (ng/g) ^c	Ratio of Wyeth result to contract lab result ^d
Mean	65.2	443	9.49
S.D.	±57.5	±151	±4.52
n	24	24	24
Range	<33.2-269	238-794	

Tigécycline : étude en cours

- Phase III, multicentrique, randomisée, x2 aveugle
- 650 pieds diabétiques, dont 111 ostéomyélite
tigécycline 150 mg/j
vs
ertapénème (1g/j)
(± vancomycine si SARM, SCN, entérocoques)
- Critère d'évaluation: efficacité clinique en fin de traitement (14-21J)
- Résultats en cours d'analyse
- Analyse intermédiaire : pas ↗ EI avec ↗ posologie

Moxifloxacin

- **2 modèles expérimentaux** (*Lehn Acta Orthop 2006, Kalteis Int J Antimicrob agents 2006*)
 - **4 études sur la diffusion osseuse**
 - chez le rat infecté (*Beckmann Acta Orthop 2007*)
 - os humain sain (*Metallidis Int J Antimicrob agents 2006, Metallidis J Chemother 2007, Malincarne JAC 2006*)
- c'est pas la meilleure des fluoroquinolones**

Moxifloxacin

- 2 modèles expérimentaux (*Lehn Acta Orthop 2006, Kalteis Int J Antimicrob agents 2006*)
 - 4 études sur la diffusion osseuse
 - chez le rat infecté (*Beckmann Acta Orthop 2007*)
 - os humain sain (*Metallidis Int J Antimicrob agents 2006, Metallidis J Chemother 2007, Malincarne JAC 2006*)
- c'est pas la meilleure des fluoroquinolones

Treatment of bone and joint infections with moxifloxacin

Giot GB, Fripiat F, Chandrikakumari K et col



Poster L -1507

- Etude rétrospective, 79 pts (71 germes isolés)
- Association divers dans 89 % des cas
Rifampicine systématique si staphylocoque (55 cas)
- Médiane de suivi : 18 mois
- Guérison 83 %
Echec : tolérance 5, rechute 5, échec sous traitement 3,
résistance sous traitement 1
- EI : 72 %, arrêt traitement pour EI 6

Conclusion

Manque +++ de données

- **Linézolide : toxicité**
- **Daptomycine :**
 - émergence de résistance sous traitement
 - tolérance (CPK +++)
 - posologie si ins.rénale ?
- **Tigécycline :**
 - aucune donnée clinique
 - efficacité chez les patients les + graves ?
- **Moxifloxacine :**
 - forme IV en cours d'évaluation
 - spectre « limité »
 - toxicité (QT+++ , hépatite, réactions bulleuses)
- **Molécules en cours d'évaluation ?**