



OXAZOLIDINONES

DESC de Maladies Infectieuses
Paris, 12 octobre 2005
L. Bernard





Medline

Glycopeptide : 33225 références

-vancomycine: 9551 réf.

-teicoplanine: 1744 réf.

vancomycine : 1955 -1980 puis creux
puis résistance 1997

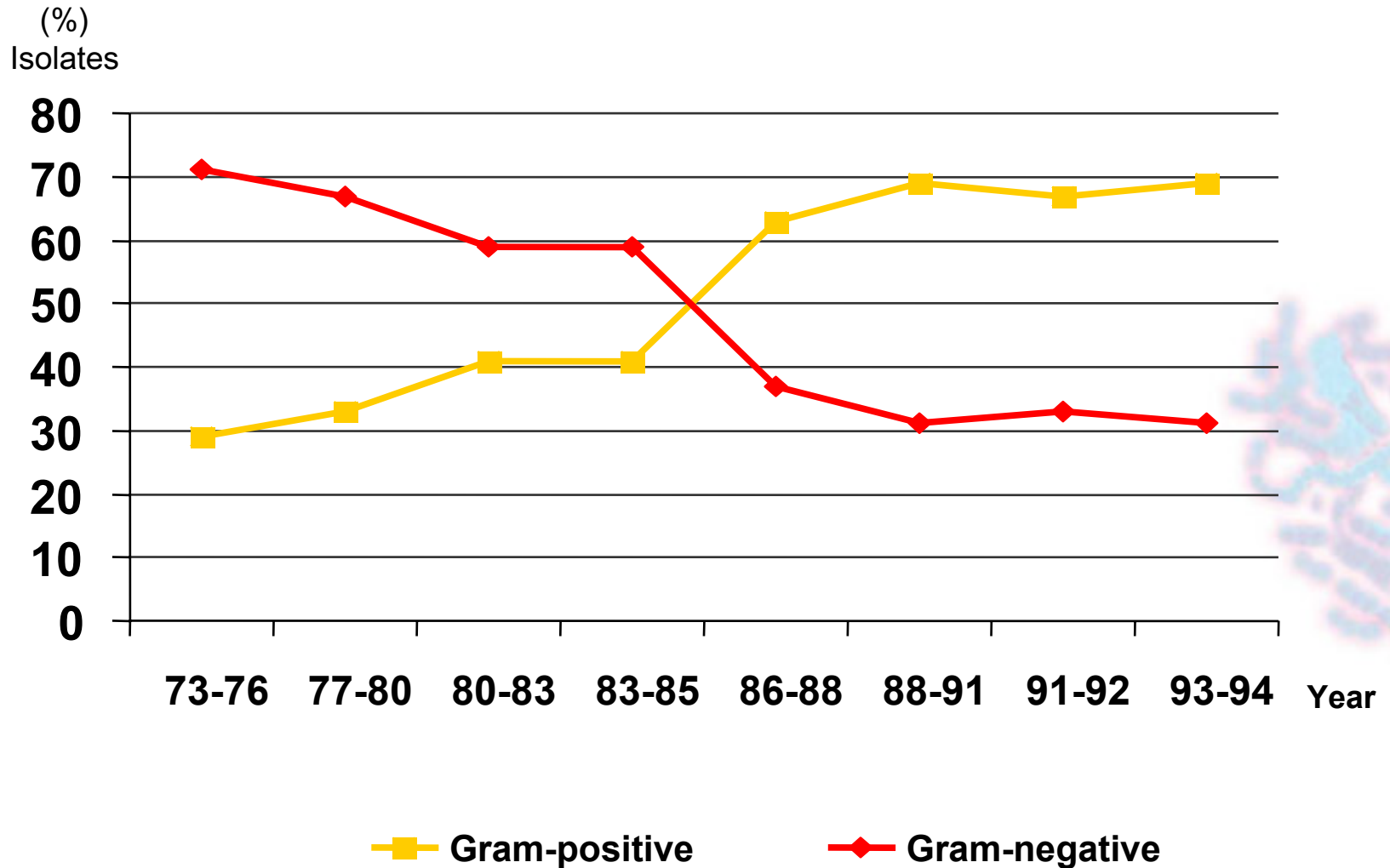
teicoplanine: 1985-1995 puis creux

Linézolide: 1959 puis creux reprise en 1987
1996-2003: 534 références
2004-2005: 407 références

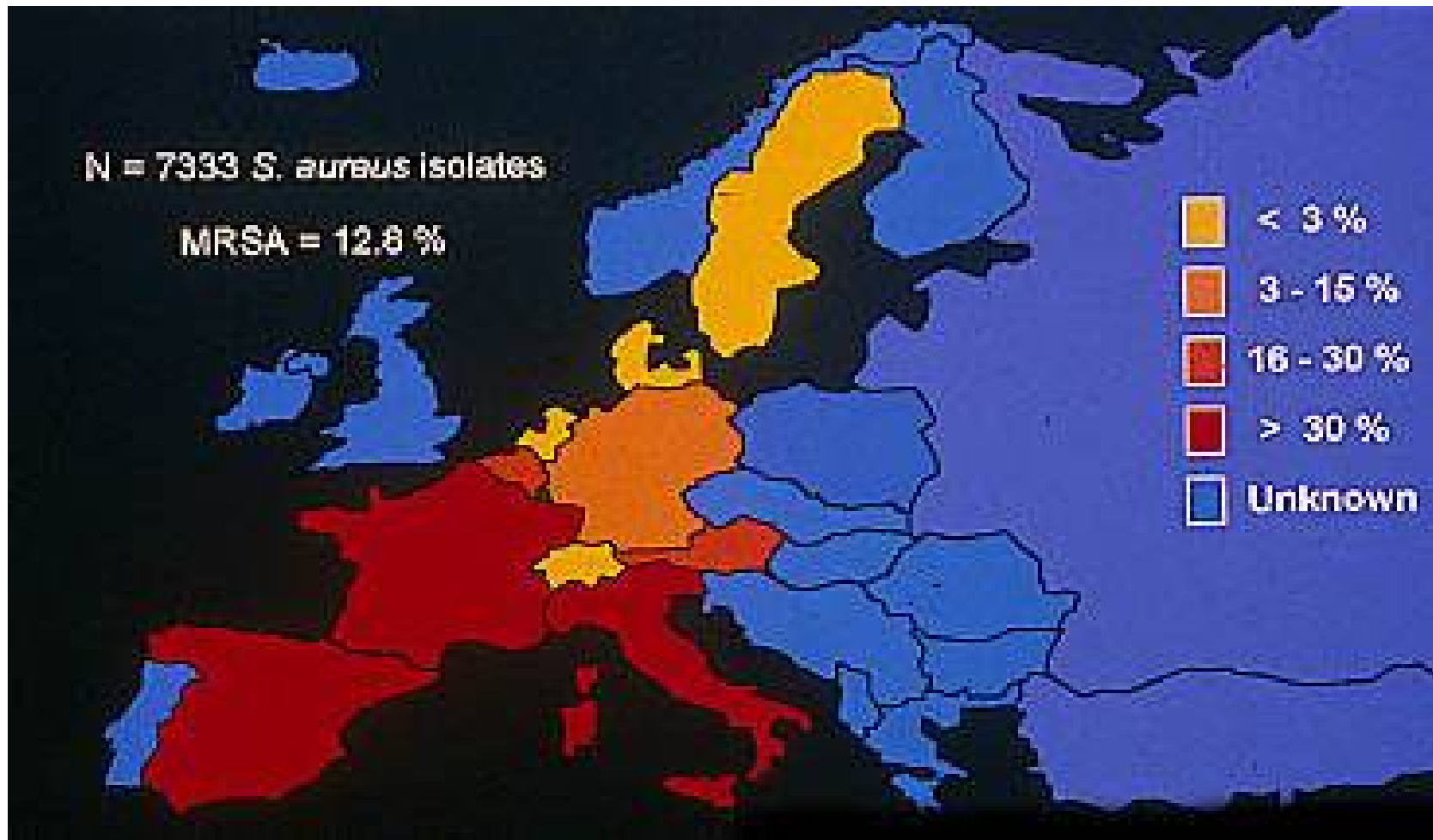


Infections à Gram positif

Emergence des Gram(+)

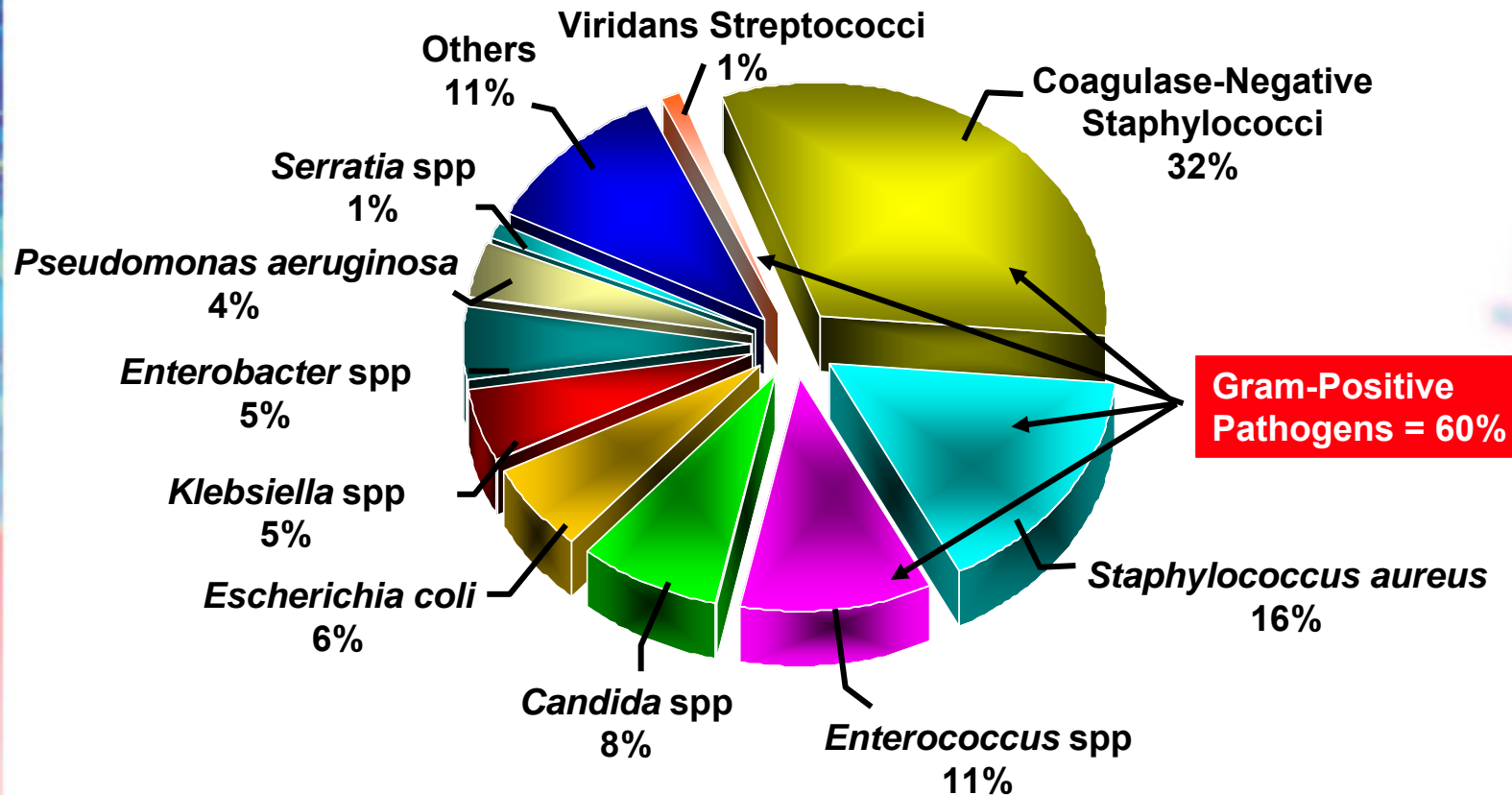


Prévalence des MRSA en Europe



Importance des Infections à Gram positif en milieu hospitalier

Bactéries nosocomiales: Avril 1995 à Avril 1998



N=10,935.

Edmond MB et al. *Clin Infect Dis.* 1999;29:239-244.

Infections nosocomiales (réanimation)

Janvier 1989–Juillet 1998

National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System,

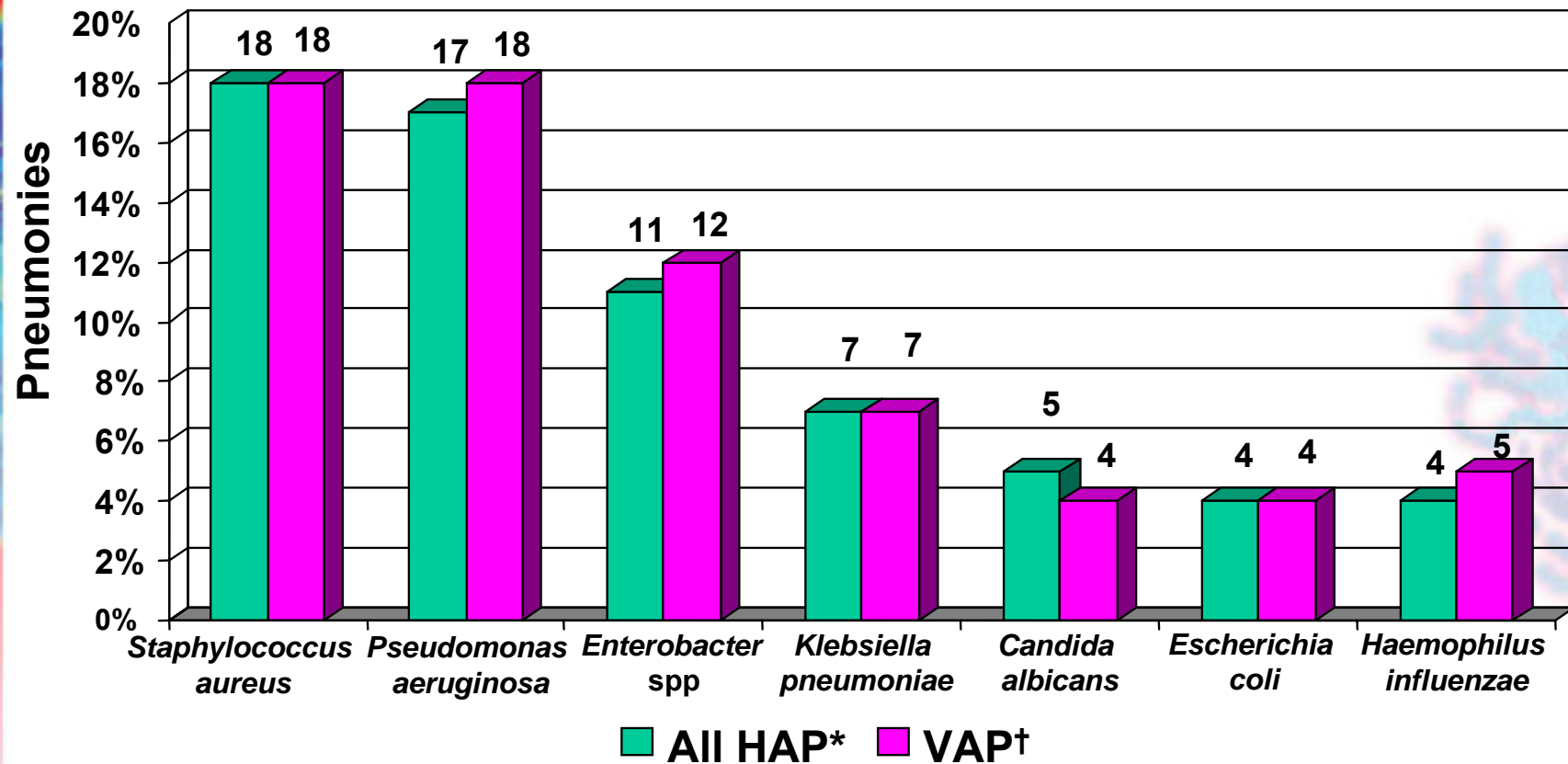
Relative Percentage by Site of Infection

Pathogène	Tous sites N=235,758 (%)	Pneumonie N=64,056 (%)	SSI N=22,043 (%)
Coag-neg staph	14.3	2.5	13.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	11.4	16.8	12.6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9.9	16.1	9.2
<i>Enterococcus</i> spp	8.1	1.9	14.5
<i>Enterobacter</i> spp	7.3	10.7	8.8
<i>Escherichia coli</i>	7.0	4.4	7.1
<i>Candida albicans</i>	6.6	4.0	4.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4.7	6.5	3.5
Autres	30.7	37.1	26.0

SSI = surgical site infection; Coag-neg staph = coagulase-negative staphylococci.

Fridkin SK et al. *Clin Chest Med.* 1999;20:305.

Pneumopathies nosocomiales total (HAP)¹ versus patients ventilés (VAP)²



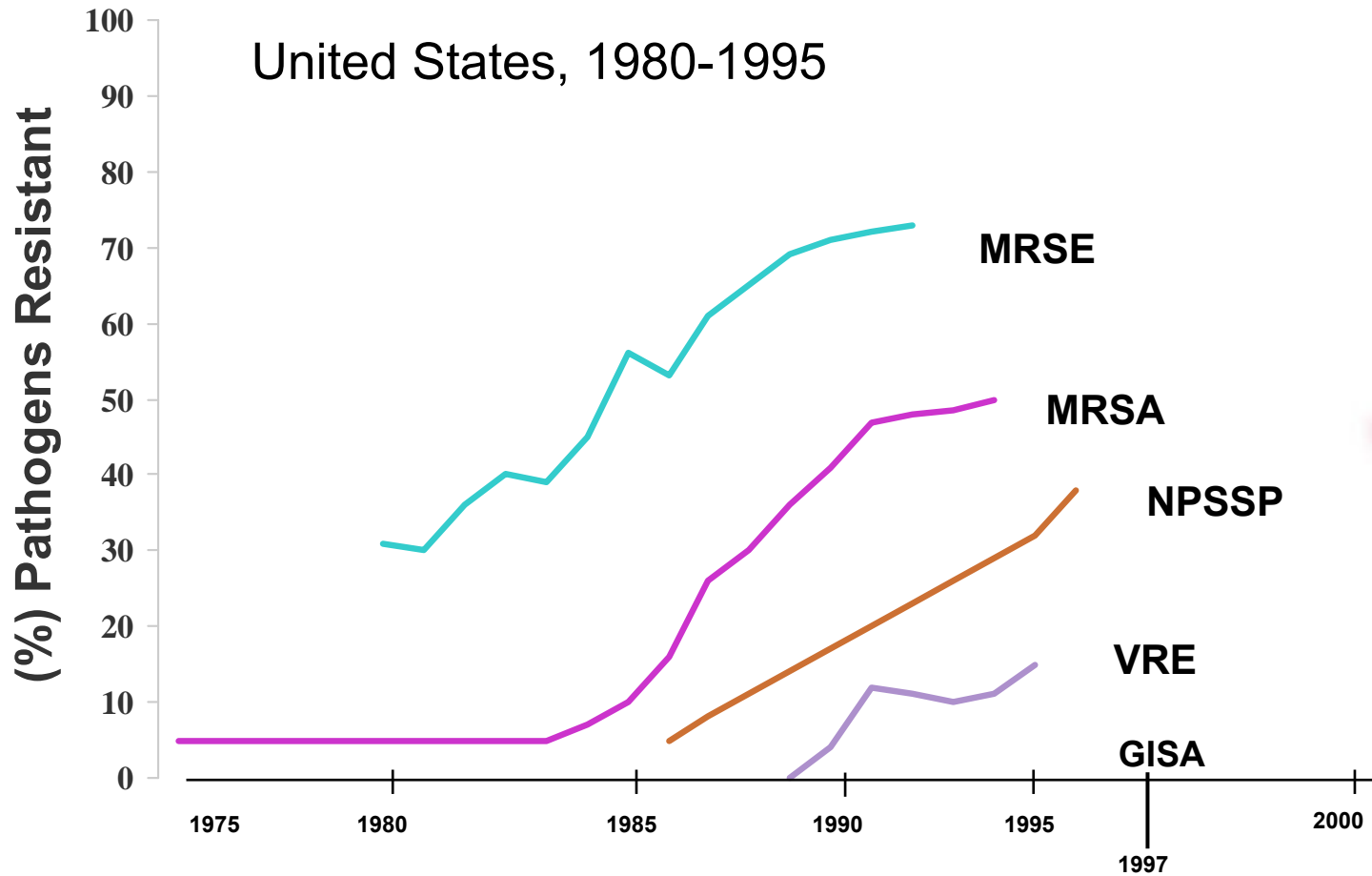
Data from NNIS (1990–1999). *January 1992–May 1999. †1990–1995.

¹CDC. *Am J Infect Control*. 1999;27:520-532.

²Fridkin SK et al. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11:479-496.

Résistance des bactéries Gram (+)

United States, 1980-1995

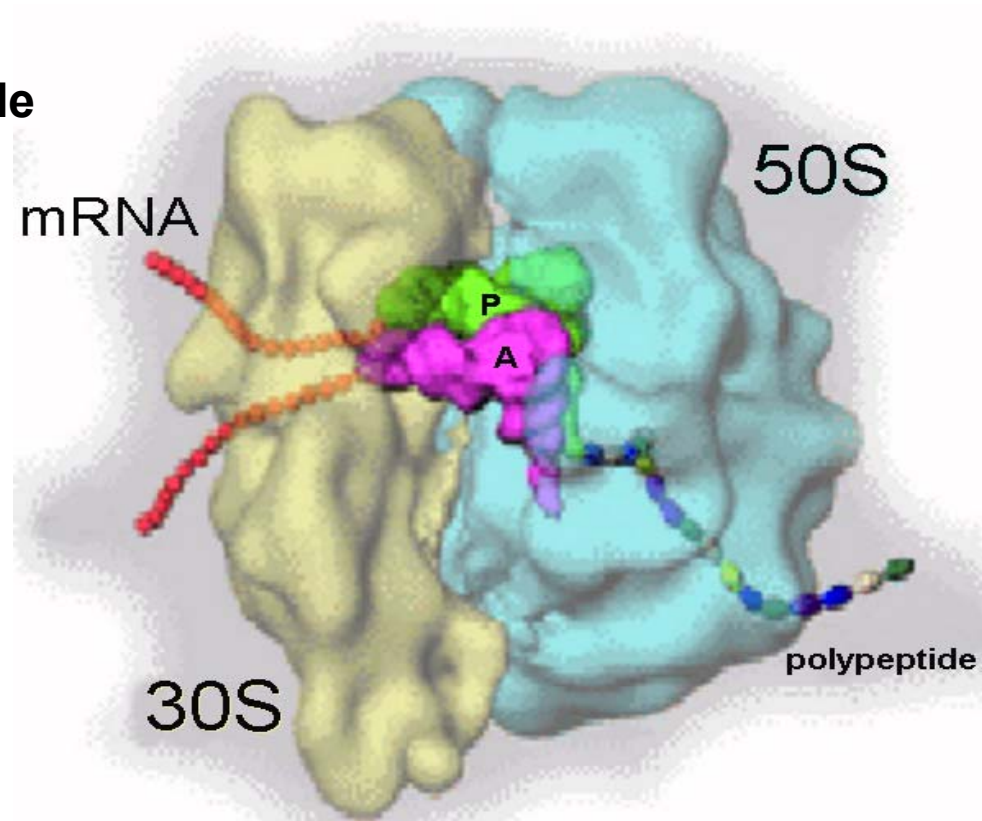


Hiramatsu K, *MMWR*, July 11, 1997; 46(7):624-636.
Thornsberry C NNIS 38th ICAAC 1998; San Diego, CA; Abstract E22.

Linézolide petite molécule fixation spécifique au ribosome

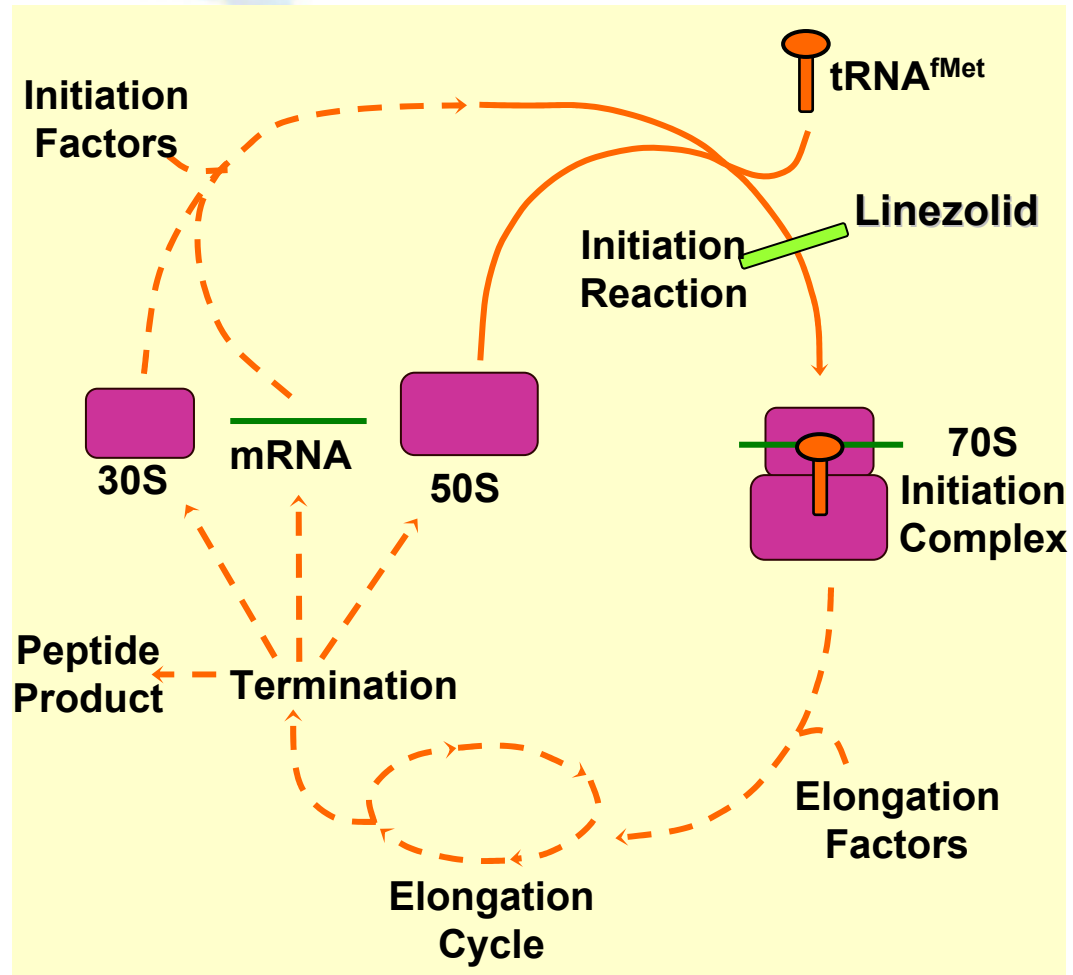
Ribosome = 2.5 megadaltons


Linezolid



Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, MI.

Mécanisme d'action



Spectre



Spectre in vitro

Microorganismes Gram-positif :

- *Staphylococcus aureus* (dont méthicilline-résistant)
- *Staphylococcus epidermidis* (dont méthicilline-resistant)
- *Staphylococcus haemolyticus*
- *Streptococcus pneumoniae* (dont pénicilline-resistant)
- *Enterococcus faecalis* (dont vancomycine-résistant)
- *E. faecium* (dont vancomycine-résistant ?)
- *Streptococcus agalactiae*, *S. pyogenes*, *S. viridans*

Spectre d'activité *in vitro* (LZD) Staphylocoque

Organisme [†]	Source	N	MIC ₉₀ [‡]
MRSA	United States	973	3.21
	Europe	535	1.68
MSSA	United States	916	2.54
	Europe	488	1.68
MRSE	United States	216	2.05
	Europe	54	2.93
MSSE	United States	183	2.39
	Europe	87	1.00

*Une susceptibilité *in vitro* n'implique pas une efficacité clinique.

[†]MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA = methicillin-susceptible *S aureus*;

MRSE = methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*; MSSE = methicillin-susceptible *S epidermidis*.

[‡]The MIC₉₀ (µg/mL) values are weighted averages of studies, ie, each study is weighted in proportion to the number of isolates.

Isolates were from the United States and Europe.

Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, MI.

Spectre d'activité *in vitro* (LZD) Enterocoque

Organisme [†]	Source	N	MIC ₉₀ [‡]
VSEFm	United States	68	2.00
	Europe [§]	57	1.18
VREFm	United States	252	2.41
	Europe [§]	29	1.34
VSEFc	United States	476	2.00
	Europe [§]	402	1.34
VREFc	United States	150	3.13
	Europe [§]	141	≤1.72

*Une susceptibilité *in vitro* n'implique pas une efficacité clinique.

[†]VSEFm = vancomycin-sensitive *Enterococcus faecium*; VREFm = vancomycin-resistant *E faecium*; VSEFc = vancomycin-sensitive *Enterococcus faecalis*; VREFc = vancomycin-resistant *E faecalis*.

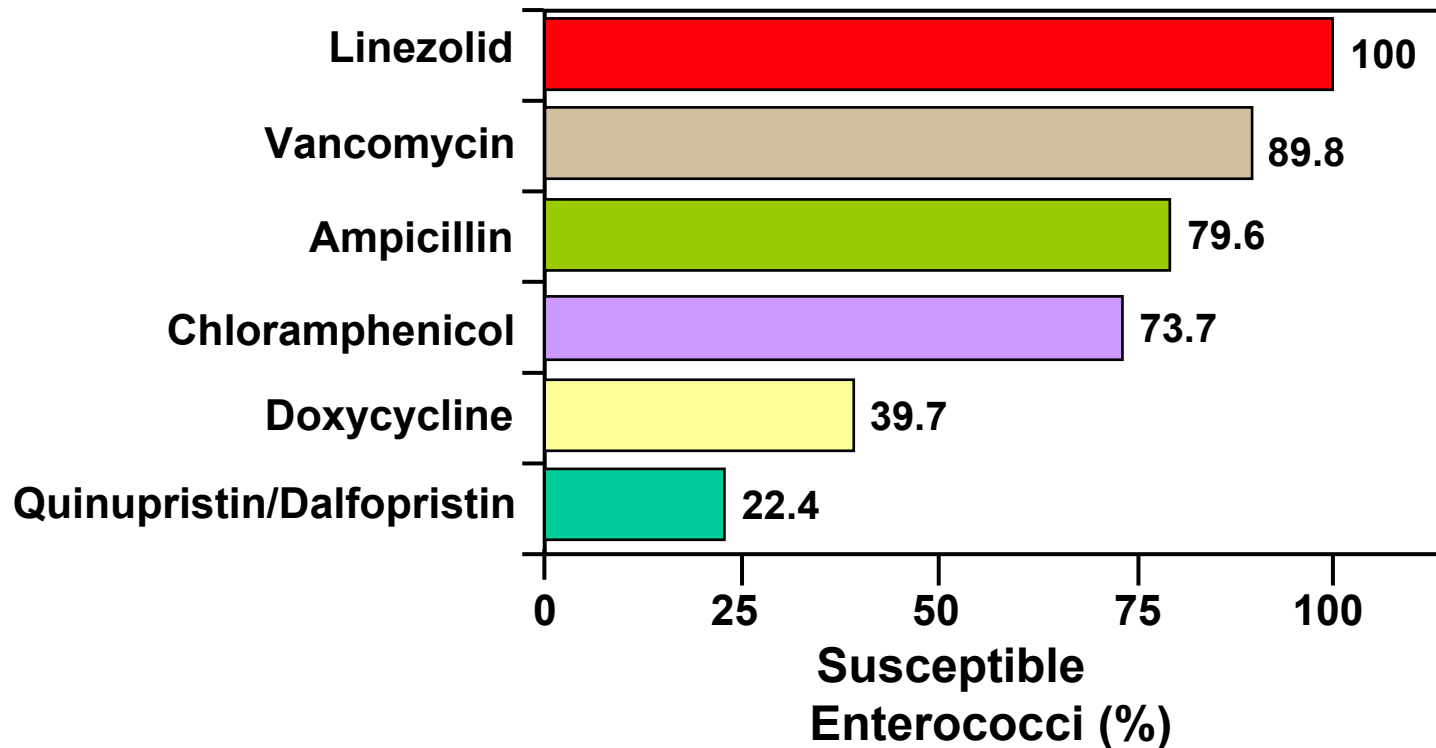
[‡]The minimal inhibitory concentration (MIC₉₀) (in µg/mL) values are weighted averages of studies, ie, each study is weighted in proportion to the number of isolates evaluated. Isolates were from the United States and Europe.

[§]Includes isolates from South African study.

Data on file. Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, MI.

SENTRY Surveillance Study*

Percentage of Susceptible Enterococci in 1998
SENTRY Program



*In the absence of comparative studies, the clinical relevance of these data is unknown.

Critères de susceptibilité LZD

Organismes	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			Disque diffusion Zone Diamètre (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterococcus</i> spp	≤ 2	4	≥ 8	≥ 23	21-22	≤ 20
<i>Staphylococcus</i> spp	≤ 4	—	—	≥ 21	—	—
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 2	—	—	≥ 21	—	—
<i>Streptococcus</i> spp other than <i>S pneumoniae</i>	≤ 2	—	—	≥ 21	—	—

MIC = minimal inhibitory concentration.

Data on file. Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, MI.

Spectre d'activité *in vitro* (LZD)

Anaérobies Gram(-)

Organismes	N	MIC ₉₀ (µg/mL)
<i>Bacteroides fragilis</i>	14	4-8
<i>Bacteroides</i> spp (sans <i>B. fragilis</i>)	18	2-8
<i>Biophilia wadsworthia</i>	1	4
<i>Fusobacterium</i> spp	4	≤0.25-4
<i>Mobiluncus</i> spp	7	≤0.25
<i>Prevotella</i> spp	6	0.5-4
<i>Porphyromonas asaccharolyticus</i>	1	0.5
<i>Veillonella alcalescens</i>	2	2

Yagi B, Zurenko GE. *Anaerobe Clin Microbiol.* 1997;3:303.

Behra-Miellet J, Calvet L, Dubreuil L. Activity of linezolid against anaerobic bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2003 22:28-34.

Citron DM, Merriam CV. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Jul;47(7):2334-8.

Spectre d'activité *in vitro* (LZD)

Anaérobies Gram (+)

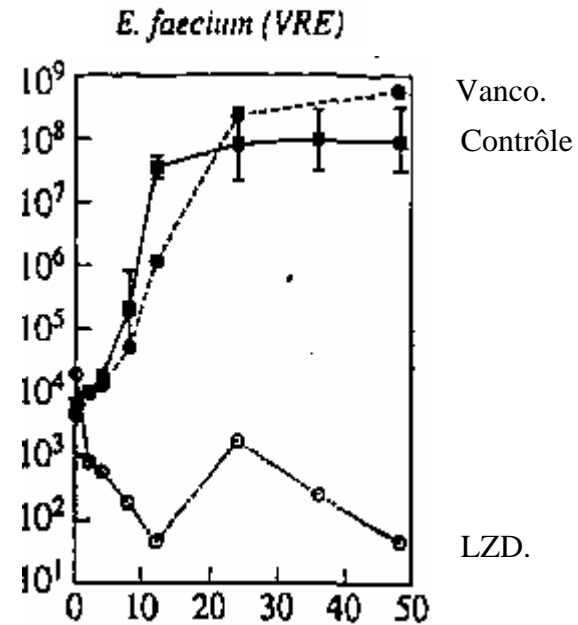
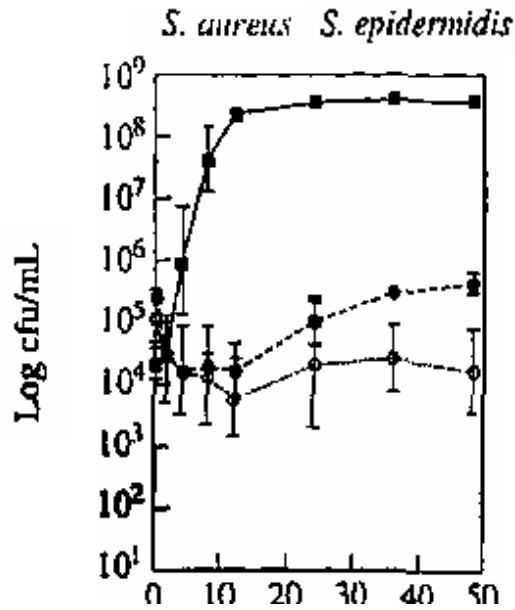
Organismes	N	MIC ₉₀ (µg/mL)
<i>Actinomyces</i> spp	3	1
<i>Clostridium difficile</i>	27	2- >16
<i>Clostridium</i> spp (not including <i>Clostridium difficile</i>)	16	≤0.25-16
<i>Eubacterium</i> spp	4	4
<i>Lactobacillus</i> spp	3	3
<i>Peptostreptococcus</i> spp	21	≤0.25-2
<i>Propionibacterium</i> spp	5	0.25-0.5

Yagi B, Zurenko GE. *Anaerobe Clin Microbiol.* 1997;3:303.

Behra-Miellet J, Calvet L, Dubreuil L. Activity of linezolid against anaerobic bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2003 22:28-34.

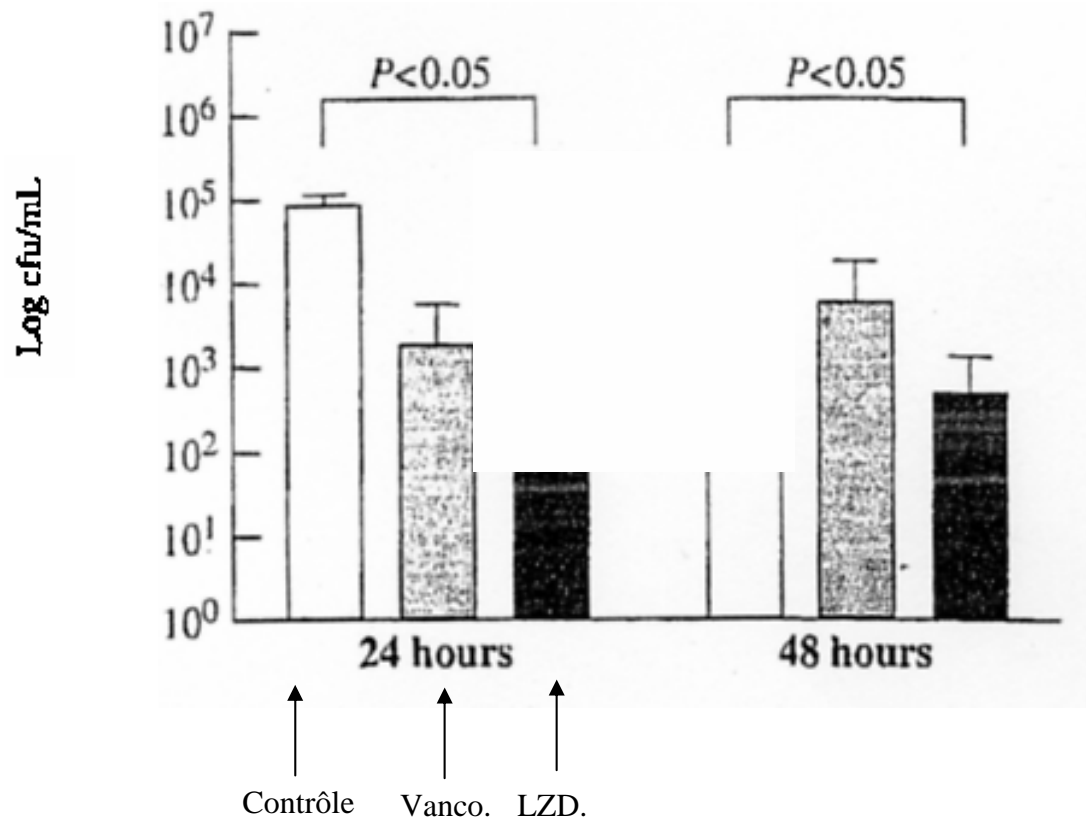
Citron DM, Merriam CV. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Jul;47(7):2334-8.




Action sur le biofilm(1)



Wiederhold NP, Coyle EA, Raad II, Prince RA, Lewis RE. Antibacterial activity of linezolid and vancomycin in an in vitro pharmacodynamic model of gram-positive catheter-related bacteraemia. J Antimicrob Chemother. 2005 May;55(5):792-5.

Action sur le biofilm(2)





Linézolide

Pharmacocinétique

Pharmacocinetique

Moyenne (\pm SD) LZD/12H

	600-mg PO	600-mg IV
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	21.2 (\pm 5.8)	15.1 (\pm 2.5)
C_{\min} ($\mu\text{g/mL}$)	6.15 (\pm 2.94)	3.68 (\pm 2.36)
T_{\max} (h)	1.03 (\pm 0.62)	0.51 (\pm 0.03)
AUC ($\mu\text{g/h/mL}$)	138.0 (\pm 42.1)	89.7 (\pm 31.0)
$T_{1/2}$ (h)	5.40 (\pm 2.06)	4.80 (\pm 1.70)
CL (mL/min)	80 (\pm 29)	123 (\pm 40)

*Values obtained for PO and IV routes came from different subjects in different protocols.

$^{\dagger}C_{\max}$ = maximum plasma concentration; C_{\min} = minimum plasma concentration; T_{\max} = time to C_{\max} ;

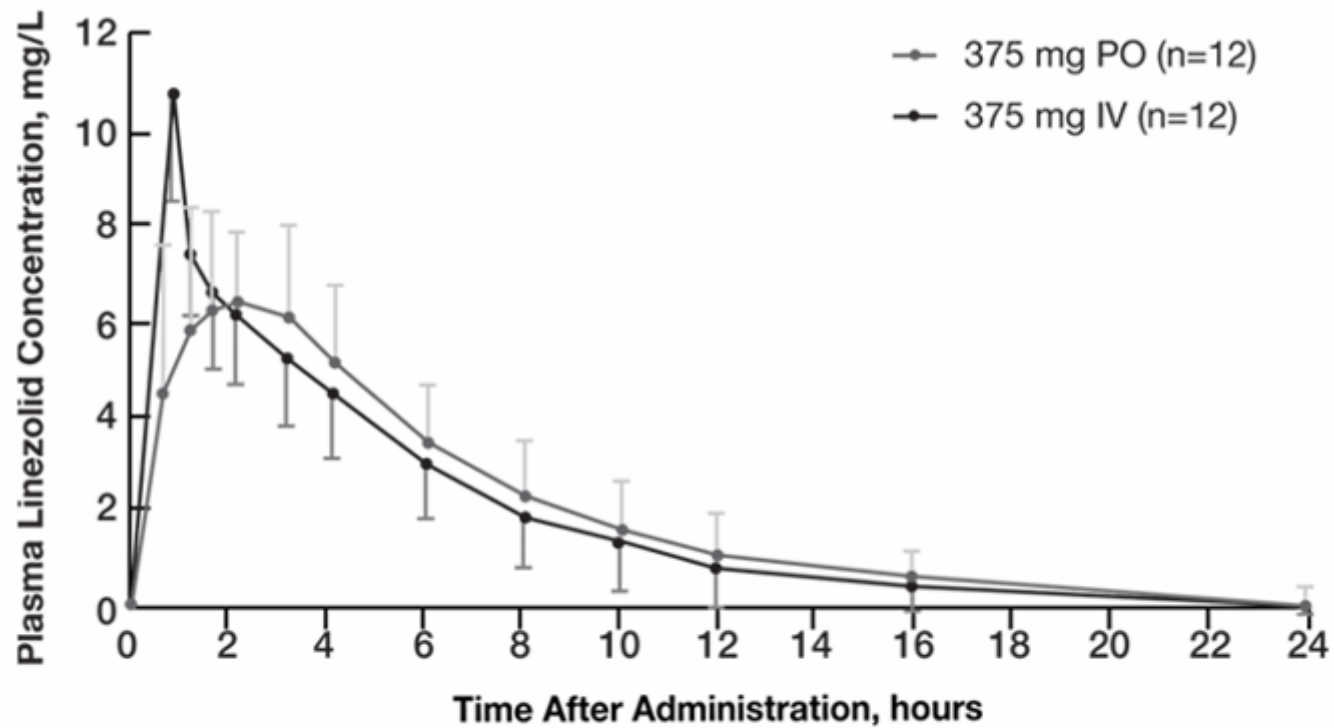
AUC = area under curve; $t_{1/2}$ = elimination half-life; CL = systemic clearance.

Pharmacocinétique

Parameter	Effect
Oral bioavailability	100%
Ingestion of food	No significant effect on AUC
Volume of distribution	Total body water, 40-50 liters
Dosage formulations	Intravenous (IV), tablets, oral suspension (PO)
Distribution	Readily distributes into well-perfused tissues
Protein Binding	31%, independent of drug concentration

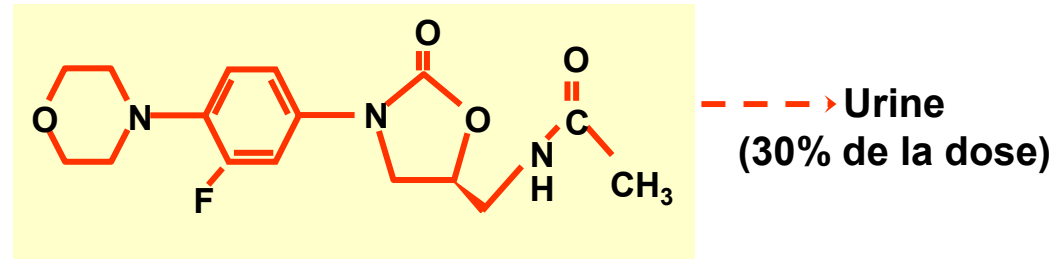
AUC = area under the curve.

Concentration Sérique moyenne PO & IV

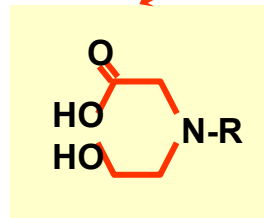


French G. *Int J Clin Pract.* 2001;55:61.

Métabolisme et Excrétion

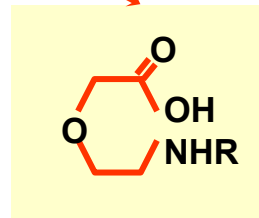


Linezolid



Metabolite B

↓
Urine (40%)
Selles (6%)



Metabolite A

↓
Urine (10%)
Selles (3%)

Pharmacocinétique

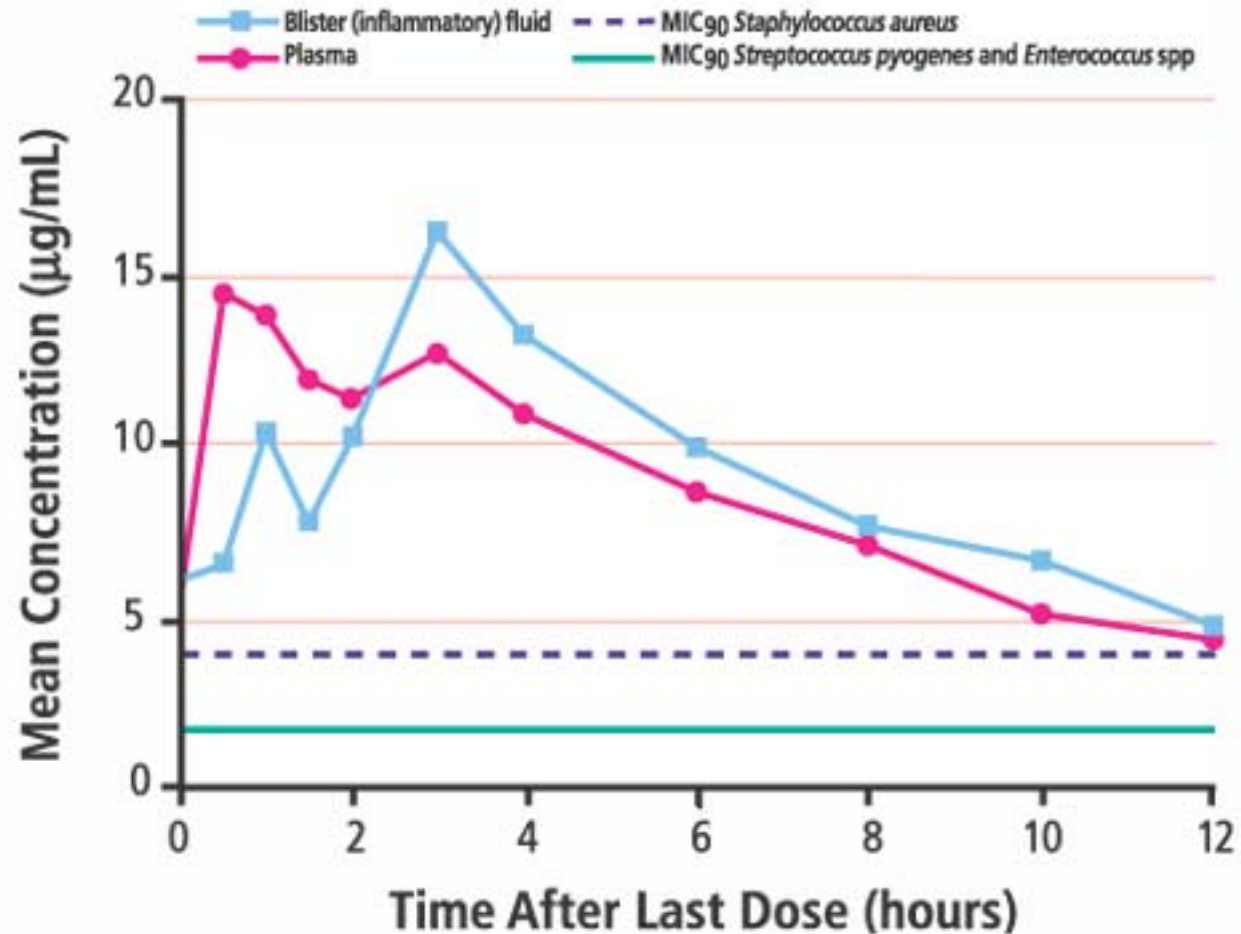
- Métabolisme
 - pas de métabolisme, ni induction-inhibition CYP₄₅₀
 - oxydation par des radicaux libres
- Clairance
 - Total: 120mL/minute
 - Nonrenal: 65% of total
 - Renal: 40mL/minute
- % excretion urinaire: 30%
 - 40% as metabolite B
 - 10% as metabolite A

CYP₄₅₀ = cytochrome P₄₅₀.

Population spéciale

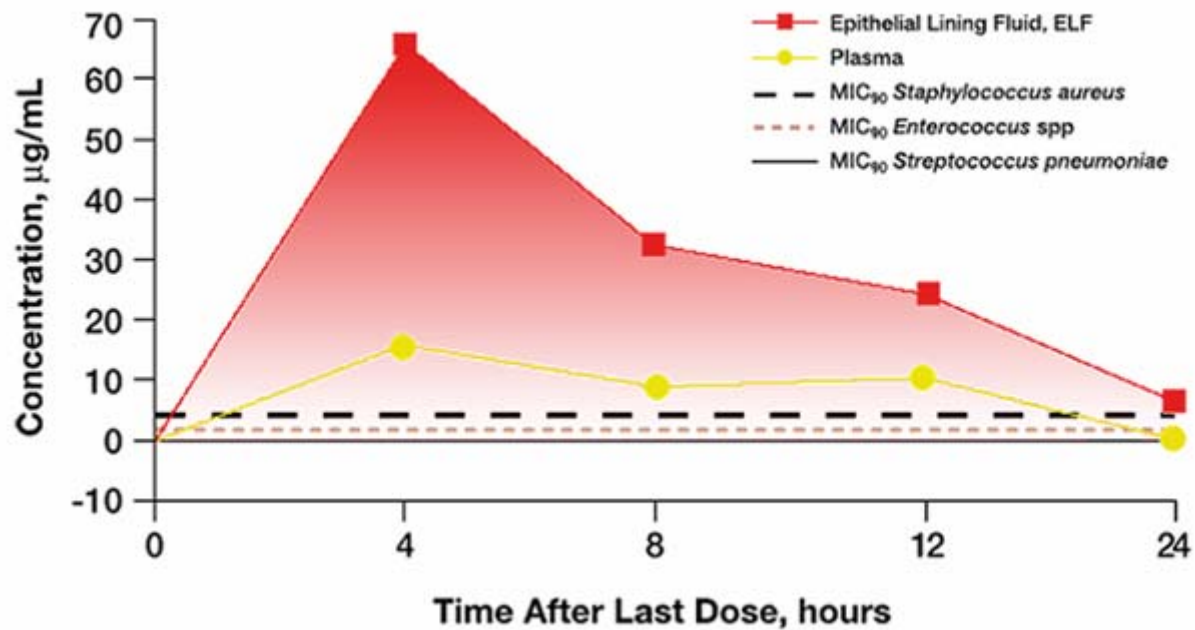
- Absence d'adaptation de posologie
 - insuffisance rénale
 - insuffisance hépatique (Child A et B)
 - sujets âgés
 - Approximately 30% of dose removed by dialysis
 - Recommend no change in dose or interval; redose and reset timing after dialysis

PEAU



Pharmacokinetics in healthy volunteers and in vitro activity do not necessarily imply a correlation with clinical effectiveness.

POUMON

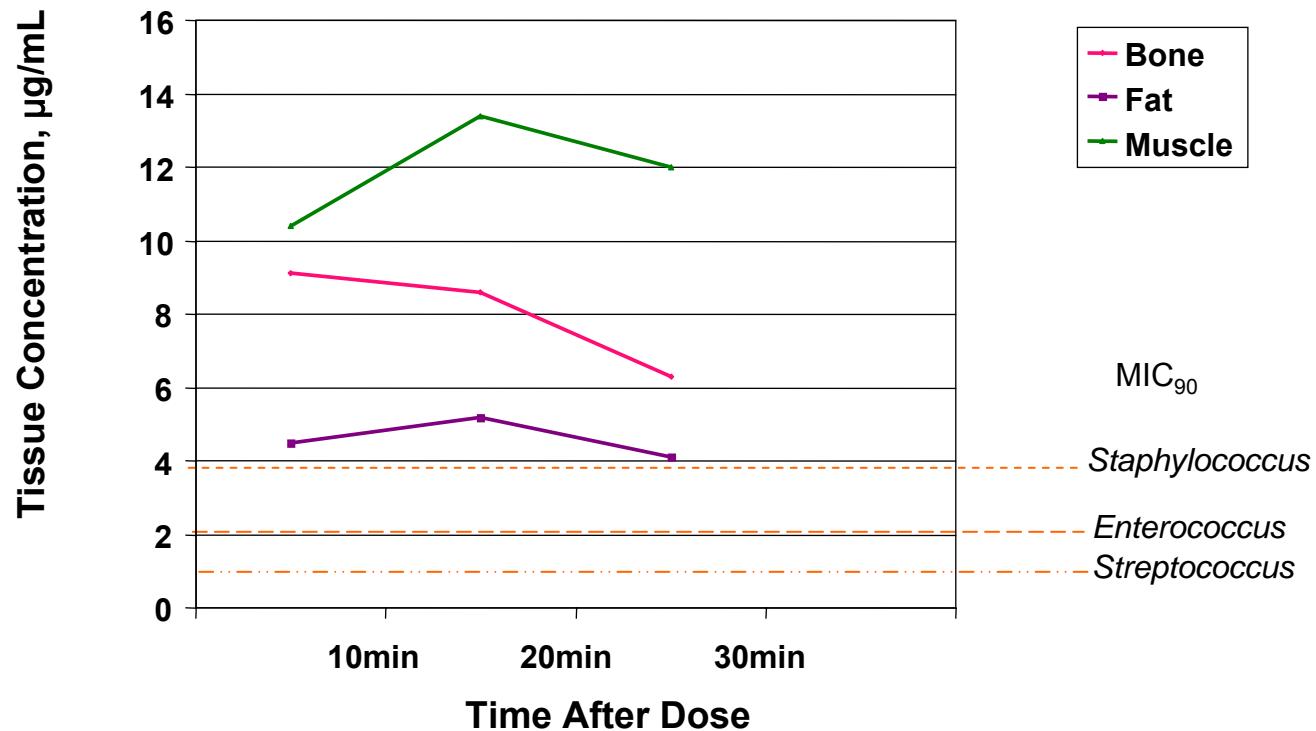


Pharmacokinetics in healthy adult volunteers and in vitro activity do not necessarily imply a correlation with clinical effectiveness.


MIC_{90} = minimum inhibitory concentration required to inhibit 90% of organisms.

Adapted from Conte JE Jr, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1477.

OS, Graisse, Muscle, (Mean Concentration, N=12)



Pharmacokinetics in healthy adult volunteers and in vitro activity do not necessarily imply a correlation with clinical effectiveness.



VIDALCIM

INDICATIONS

Zyvoxid est indiqué dans le traitement des infections bactériennes suivantes lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries à Gram + sensibles. Afin de déterminer si Zyvoxid est un traitement approprié, il convient de tenir compte des résultats de l'antibiogramme ou des données de prévalence de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram + (cf Pharmacodynamie).

- Pneumonies nosocomiales.
- Pneumonies communautaires.
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Un traitement par le linézolide devra être débuté uniquement en milieu hospitalier et après avis d'un spécialiste.

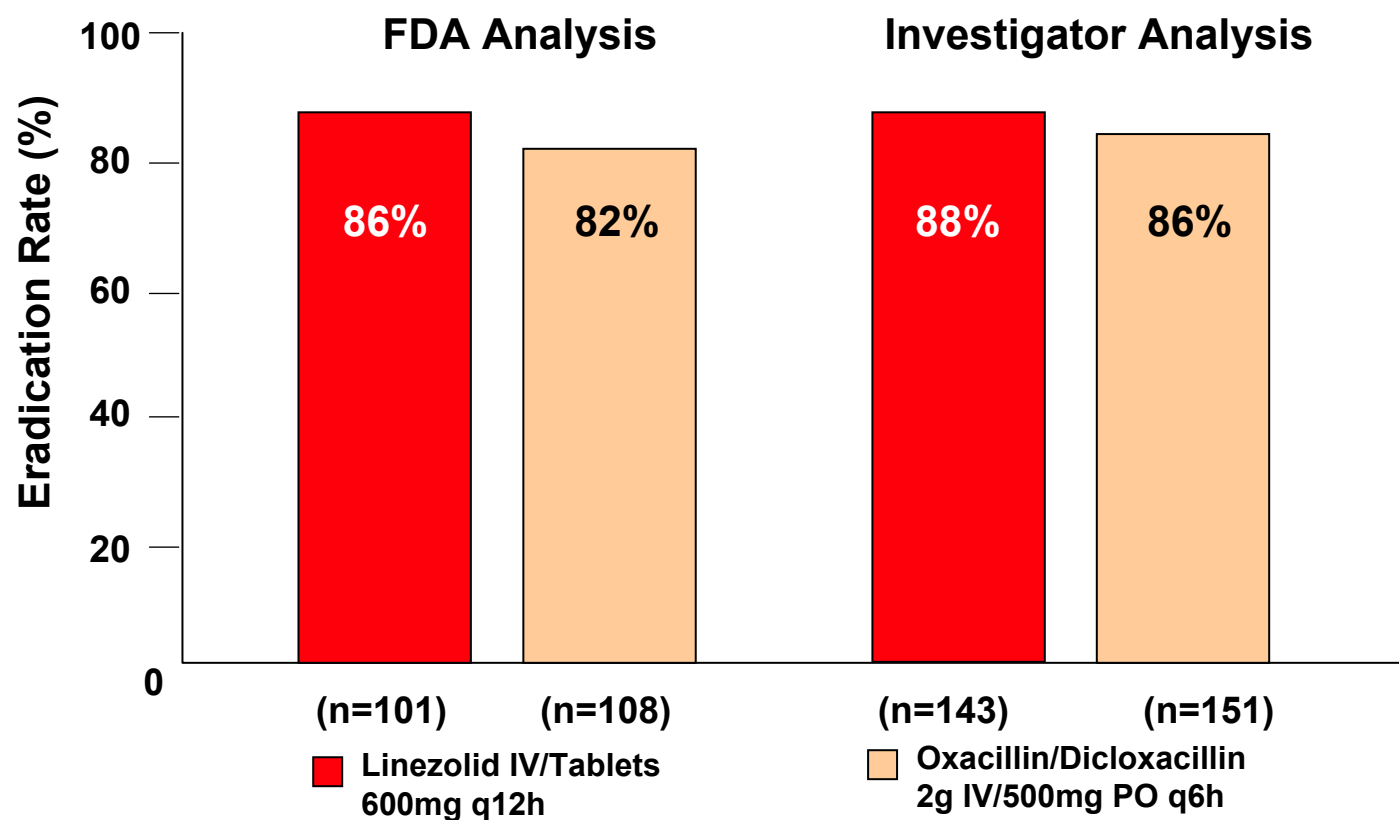
L'association du linézolide avec un autre antibiotique sera nécessaire si un germe à Gram - est également confirmé ou suspecté (cf Pharmacodynamie).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

PEAU

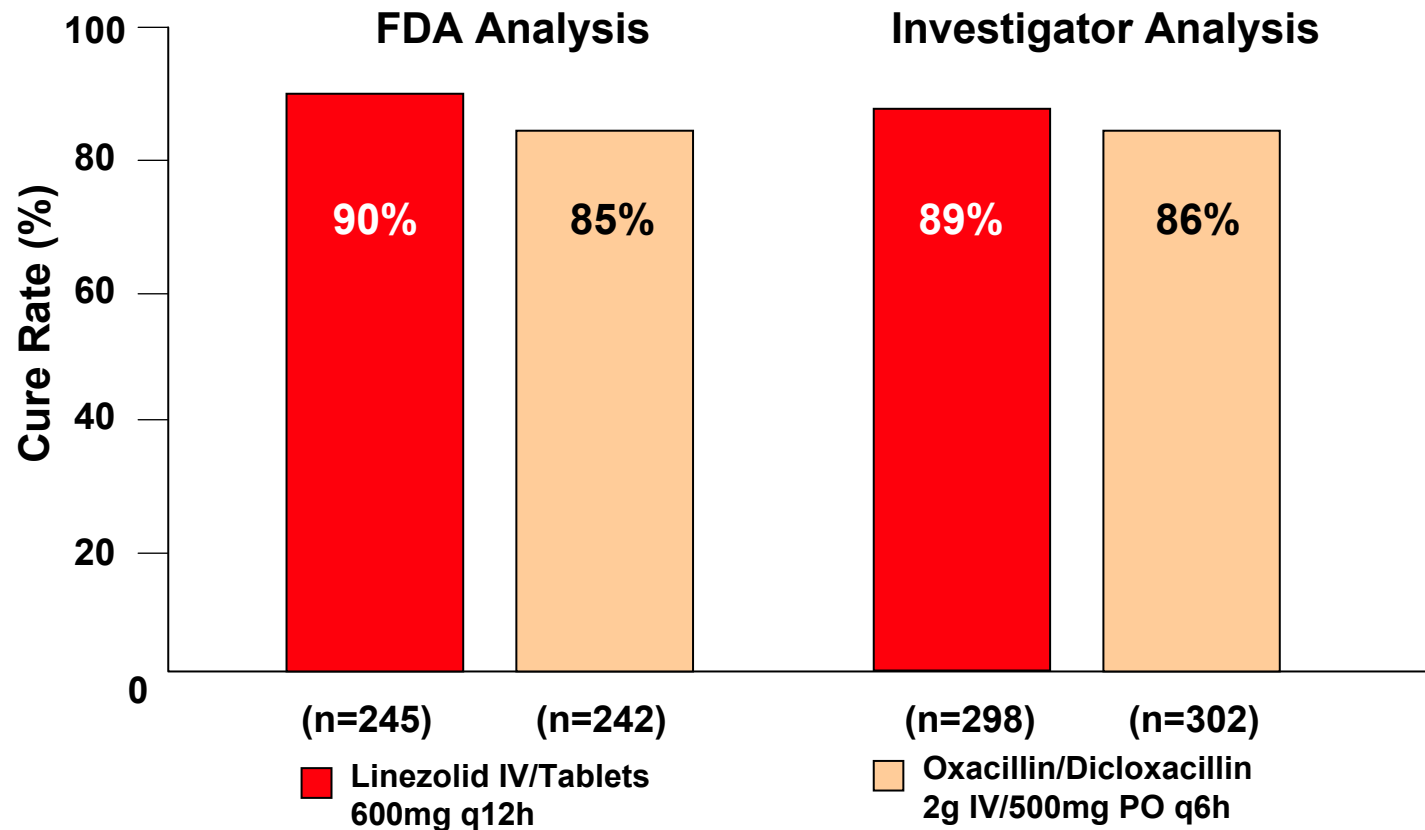


Eradication Rates in Microbiologically Evaluable Patients*



*Includes clinically evaluable patients who had a confirmed pathogen from the infection site or blood culture at baseline that was not resistant to study medication.

Cure Rates in Clinically Evaluable Patients*



*Includes patients from the intent-to-treat population who met specific criteria for compliance with study medication and protocol requirements.

Complicated Skin and Skin Structure Infections

Results by Pathogen

	Linezolid		Oxacillin	
	N	% Cured	N	% Cured
<i>Staphylococcus aureus</i>	83	88	84	86
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6	100	6	50
<i>Streptococcus pyogenes</i>	26	69	28	75

Infections cutanées

Etude randomisée

Linézolide 600 mg * 2 (1h)

versus

vancomycine 1000 mg * 2 (1h) 7 à 21 j

Efficacité identique (94.4% vs 90.4%)

MRSA LZD supérieur (88.6% vs 66.9%)

Eradication MRSA supérieure avec le LZD vs vancomycine

Weigelt J, AAC. 2005 Jun;49(6):2260-6.

Weigelt J,. Am J Surg. 2004 Dec;188(6):760-6.

Pneumonies





Autres indications ? (hors AMM)

Autres indications (hors AMM) (1)

Infections Neurochirurgicales

- infections SNC post-neurochirurgie (G+):
- 5 patients* et 10 patients**
- Gram+ multiR
- Linézolide : 600 mg * 2 (1h)
- Mean treatment time: 20 days
 - Ratio CNS/plasma > 1 (mean, 1.6; range 1.2 to 2.3)
 - CSF concentrations exceeded MIC (> 6 days)
 - Constant CSF linezolid concentration
 - Slow flow of linezolid across the blood-brain barrier

* *Villani, AAC, 2002*

** *Rupprecht Eur J Neurol. 2005 Jul;12(7):536-42.*

Autres indications (hors AMM) (2)

- Tuberculose (multiR)
- Nocardiose+++
- Actinomyces
- Rhodococcus equi ?

Actinomyces: Smith, J AC 2005;56(2):407-9

Nocardia Gomez-Flores. AAC. 2004 Mar;48(3):832-7. , Moylett. CID 2003 1;36(3):313-8.

M. tuberculosis Erturan Z, IJAA. 2005 Jul;26(1):78-80. Fortun J, JAC. 2005 Jul;56(1):180-5.

Nontuberculous Brown-Elliott AAC. 2003 May;47(5):1736-8

chelonae Kyle. Br J Dermatol. 2004 Nov;151(5):1101. .


LINEZOLIDE / OSTEOMYELITE

- Etude compassionnelle : 89 pts puis 55 puis 48
Rayner et al, Infection, 2004 ; 32 : 8
- Etude rétrospective : 20 patients (10 prothèses, 5 omc, 5 autres)
Razonable et al, Mayo Clin Proc, 2004 ; 79 : 1337 – 44
- Facteurs de risque d'anémie : 45 patients
Senneville et al, JAC ; 2004
- Etude rétrospective : 20 patients(prothèse), 7 s
Bassetti et al, JAC 2005; 55: 387-90
- Etude rétrospective : 11 patients(2 prothèses, 6 omc, 3 pieds diabétiques)
Rao et al, Clin Ortho Rel Res 2004; 427: 67-71



LINEZOLIDE

EFFETS INDESIRABLES (1)

- Digestifs
 - Cutanés
 - Hématologiques
 - Neuropathie
 - Syndrome sérotoninergique
 - Acidose lactique
- 



LINEZOLIDE

EFFETS INDESIRABLES (2)

- Digestifs :
 - nausée 5,4%
 - diarrhée 5,2%
 - décoloration linguale 2,5%
- Cutanés 2,5% : allergie - prurit

LINEZOLIDE

EFFETS INDESIRABLES (3)

- Hématologiques (1)
 - fréquent, rarement grave
 - 2,6% (firme) - 30%
- 2 mécanismes ?
 - central : G. rouges
 - périphérique : plaquettes

Green ; JAMA 2001 ; 10 : 1291

Berstein ; Annal of pharmaco ; 2003 ; 37 : 517-20

LINEZOLIDE

EFFETS INDESIRABLES (4)

- Hématologiques (2)
 - surtout > 14 j de traitement
 - réversible, effet dose ?
 - pas forcément reproductible

Nimeiri, Ann Hemato 2003 ; 82 : 533

Mc Namee, CID 2003 ; 37 : 741 - 2

Orrick, CID, 2002 ; 34 : 1651 - 2

LINEZOLIDE

EFFETS INDESIRABLES (5)

45 patients-ostéomyélite

INTOLERANCE HEMATOLOGIQUE : 18 à 29%

- ANEMIE GRAVE +++ (> 6 s)

transfusion : 29%

surtout si

anémie préalable

âge > 58 ans

diabète

alcoolisme

- THROMBOPENIE GRAVE : 0 à 6%

Senneville et al, JAC ; 2004

LINEZOLIDE

EFFETS INDESIRABLES (6)

Neuropathie+++

> 2-4 s de traitement

Optique

Périphérique

pas tjrs réversible++

parfois lentement réversible

- Saijo T. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(6):1114-6.
- Ferry T, *Infection*. 2005;33(3):151-4.
- Hernandez *Med Clin (Barc)*. 2005 28;124(20):797-8.
- McKinley SH, *J Neuroophthalmol*. 2005;25:18-21.
- Zivkovic SA, *Neurology*. 2005;64(5):926-7.
- Spellberg B, *JAC*. 2004;54(4):832-5.
- Frippiat F, *CID* 2004;39(3):439.
- Bressler AM, *Lancet Infect Dis*. 2004;4(8):528-31.
- Rho JP, *Mayo Clin Proc*. 2004;79(7):927-30.
- Legout L *CID* 2004;38(5):767-8.
- Lee E, *CID* 2003 15;37(10):1389-91.
- Corallo CE, *Med J Aust*. 2002 16;177(6):332

LINEZOLIDE

EFFETS INDESIRABLES (7)

Syndrome sérotoninergique

- interactions avec IMAO
 - aliment - tyramine
 - médicament : antidépresseur
- hyperthermie - HTA - sueurs - tachycardie

Lavery S, Psychosomatics 2001 ; 42 : 432-4

Bernard, CID 2003 ; 36 : 1197

Hachem, CID, 2003 ; 37 : 8-11

LINEZOLIDE

EFFETS INDESIRABLES (8)

Acidose Lactique

- nausées, vomissements
- décès (2 cas)
- > 15 jours, mitochondriopathie ?
- dosage bicarbonates (CO₂ total)

Apodoca, NEJM 2003 ; 348 : 86-87

Bernard, CID 2003 ; 36 : 1197

Kopterides P, Scand J Infect Dis. 2005;37(2):153-4.

Palenzuela, CID. 2005 ;40(12):e113-6.

Nagiec. AAC. 2005;49(9):3896-902.

RESISTANCE - MECANISME

- **Mutation du domaine V de la sous unité 23S ribosomale RNA**
 - position 2447 *S. aureus*
 - position 2576 *E. faecium*
S. pneumoniae
 - ERV \Leftrightarrow ERL ?
 - Durée du traitement

Meka VG, CID. 2004;39(7):1010-5.

Meka VG,. JID. 2004 15;190(2):311-7.



RESISTANCE - SURVEILLANCE (2)

Enterocoque (*E.faecium*)

- 6 cas d 'ERL / mars 2003 / hémato 22 lits
 - 3 bactériémies
 - 1 méningite
 - 1 infection urinaire
 - 1 colonisation

Engernann - K 1112 - ICAAC 2003

RESISTANCE - SURVEILLANCE (3)

Enterocoque (*E.faecium*)


- 14% (2/14) de EVR traités par LZD deviennent ELR

Bassetti ; Int J Antimicino Agerto 2003 ; 21 : 593 - 603

- 341 souches ERV sans exposition préalable au LZR

⇒ 2,6 % ERL

Paterson - K 1409 - ICAAC 2003



**OXAZOLIDINONES
RESISTANCES
BACTERIENNES
ECHECS CLINIQUES**

RESISTANCES - ECHECS

(1)

MRSA

- Ostéomyélite (1 cas) - 70 ans - récursive
CMI = 4µg/ml

Potoski, Em. Inf. Dis. 2002 ; 12 : 1519-20

RESISTANCES - ECHECS (2)

MRSA

- Endocardites (3 cas)

- H-77 ans : valve mit. / J7 = tjrs Hémoc. (+) / CMI = 3 $\mu\text{g/ml}$

- ↳ TMP - Genta = succès

- H-75 ans : valve aortique / J19 = tjrs Hémoc. (+)

- ↳ Vanco - Rifamp = succès

- *Ruiz, CID 2002 ; 35 : 1018-20*

- H-38ans : brûlé (85%) / valve PO

- ↳ Vanco + chir. / CMI = 4 $\mu\text{g/ml}$

- *Ben Mansour, EJCMID 2003 ; 22 : 372-3*



RESISTANCES - ECHECS (3) MRSA

- Pneumonie (2 cas) :
 - CMI = 8 $\mu\text{g/ml}$ / décès
 - CMI = 16 $\mu\text{g/ml}$ / Vanco.
- *Paterson, K - 1405, ICAAC 2003*
- *Machado, C 2-1825, ICAAC 2003*

RESISTANCES - ECHECS(4)

Entérocoque

- Septicémies à *Enterococcus faecalis* $\left\{ \begin{array}{l} \text{Vanco R (VRE)} \\ \text{LZD R} \end{array} \right.$
 - CMI = 16 $\mu\text{g/ml}$ / décès (F-41 ans : LAL)
 - CMI > 16 $\mu\text{g/ml}$ / décès (F-78 ans : IDM)
 - CMI > 16 $\mu\text{g/ml}$ / décès (H-76 ans : cirrhose)
- *Rahim, CID 2003 ; 36 : 146-8*
- *Potoski, Em. Inf. Dis 2002 ; 12 : 1519-20*

RESISTANCES -ECHECS (5)

Entérocoque

- Escarre
 - CMI = 32 $\mu\text{g/ml}$ / VRE / J35 de LZD
Boo, J. Hosp. Inf. 2003 ; 53 : 312-4
- Endocardite à *E. faecalis*
 - CMI = 2 $\mu\text{g/ml}$ / H-40 ans : IRC
Valves Ao-mitrales (+) à J25 de LZD
Zimmer, CID 2003 ; 37 : 29-30




MRSA: Therapeutic Options

- Vancomycin
- Teicoplanin
- Combination: +Rifampin, Aminoglycoside - selective indications
- Minor role: Cotrimoxazole, Fusidic acid, Fosfomycin

Futur ?

- Autres oxazolidinone: DA-7867 (1/2 vie 10h)
- Ramoplanine
- Oritavancine
- Daptomycine
- LY-333328
- Quinu/dalfo



EFFICACITE : 55 à 82% mais quelle chirurgie ?

INTOLERANCE HEMATOLOGIQUE : 18 à 29%

- **ANEMIE GRAVE +++ (> 6 s)**

transfusion : 29%

surtout si

anémie préalable

âge > 58 ans

diabète

alcoolisme

- **THROMBOPENIE GRAVE : 0 à 6%**