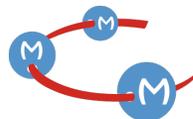


# Antibiothérapie des IOA: optimisation et place des nouvelles molécules

Johan COURJON  
CHU de Nice, Infectiologie



## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant :** COURJON/Johan

**Titre :** Antibiothérapie des IOA: optimisation et place des nouvelles molécules

 L'orateur ne souhaite pas répondre

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents Advanz Pharma - MSD
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations Advanz Pharma
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique Advanz Pharma

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

# Quel(s) problème(s) à résoudre à l'instauration et durant l'antibiothérapie des IOA ?

- **Tolérance**
- **Observance**
- **Adaptation aux données microbiologiques - multirésistance – infection polymicrobienne**
- **Voie orale non utilisable**
- **Limitation de recours aux cathéters veineux**

# Préférences d'utilisation au sein des CRIOAc pour les IOAP staphylococciques

RFP+FQ

Quelle(s) solution(s) proposée(s) par les nouvelles molécules antibiotiques ? (sans perte d'efficacité)

CLINDAMYCINE

COTRIMOXAZOLE

Acide fucidique

Doxycycline

Linézolide

Le Marechal M *et al.* 2021 BMC Inf Dis

# Molécules discutées dans cette présentation

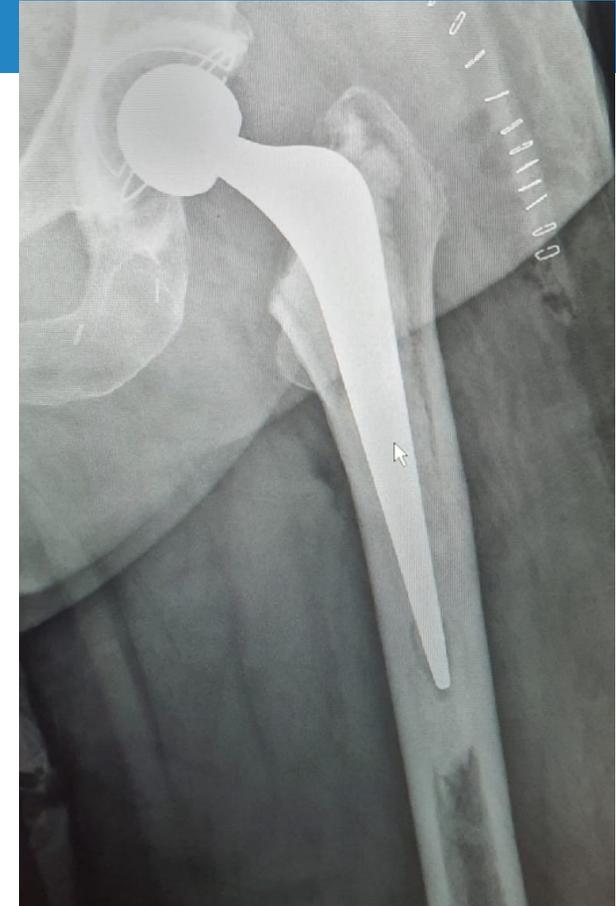
(date de l'avis de la commission de la transparence)

- **Dalbavancine 2017**
- **Oritavancine 2015**
  
- **Tédizolide 2016**
  
- **Délafloxacine 2020**
  
- **Ceftobiprole 2014**
- **Ceftaroline 2013**

Aucune AMM dans les IOA

# Cas clinique

- Femme de 70 ans
- PTH en 2017 pour coxarthrose
- Douleurs de hanche d'intensité progressivement croissante durant 18 mois
- Arguments radiologiques et scintigraphiques pour un descellement cotyloïdien
- Ponction articulaire janvier 2020: 2500 leucocytes/microlitre 75% PNN et *Staphylococcus epidermidis* en culture
- Changement en 1 temps 29/01/2020



*Selon les recommandations du CA-SFM (comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) de Septembre 2018, la sensibilité à la pénicilline G ne doit pas être rendue pour les staphylocoques non-aureus (staphylocoques à coagulase négative) car il n'existe pas de méthode fiable de détection de la production de pénicillinase pour les espèces autres que S. aureus.*

Oxacilline :	<b>Résistant</b>
Norfloxacine :	<b>Résistant</b>
Ciprofloxacine :	<b>Résistant</b>
Kanamycine :	<b>Résistant</b>
Tobramycine :	<b>Résistant</b>
Gentamicine :	<b>Résistant</b>
Tétracycline :	Sensible
Erythromycine :	<b>Résistant</b>
Clindamycine :	<b>Résistant</b>
Quinupristine/dalfopristine :	Se rapporter aux résultats de CMI ci-dessous afin d'évaluer la sensibilité à cette molécule.
La sensibilité à la Pristinamycine est déduite de celle à la Quinupristine-Dalfopristine	
Rifampicine :	Sensible
Acide fusidique (Fucidine) :	<b>Résistant</b>
Linezolide :	Sensible
Nitrofuranes (Furadantine) :	Sensible
Cotrimoxazole (Bactrim) :	<b>Résistant</b>

## Détermination des CMI :

Germe identifié :

Staphylococcus epidermidis

Vancomycine :

2,00 mg/L (&lt;2,00)

Sensible si  $\leq 2$  mg/L ; Résistant si  $> 2$  mg/L

# Cas clinique

- **ceftriaxone + linézolide en post-opératoire**
- **Consultation à 2 semaines du changement sous linézolide en monothérapie**
- **Candidose cutanéomuqueuse extensive et invalidante**

# Lipoglycopetides

	Dalbavancine	Oritavancine
	Dérivé semi-synthétique d'un GP Teicoplanine-like	GP semi-synthétique de 2 <sup>de</sup> génération (famille de la Vancomycine)
Demi-vie	321h	245h
Spectre	staphylocoques, streptocoques, entérocoques (VRE <i>vanB</i> )	staphylocoques, streptocoques, entérocoques (VRE <i>vanA vanB</i> )
CMI <sub>90</sub> pour <i>S. aureus</i>	0,06 mg/l	0,06 mg/l
Ratio AUC os/plasma	13%	
Voie d'administration	IV	IV
Posologie AMM	1500mg une fois ou 1000 puis 500 (perf sur au moins 30 min)	1200 mg une fois sur 3h
Prix	2200e pour 1500mg	≈ pour 1200 mg

# French national cohort of first use of dalbavancin: A high proportion of off-label use

Dinh *et al.* 2019 IJAA

- 75 patients issus de 29 centres
- IOA (64.0%),
- endocardite (25.3%)
- SSTI (17.3%)

## Reason for dalbavancin use

Clinical failure of previous antibiotic treatment	16 (21.3)
Microbiological failure of previous antibiotic treatment	4 (5.3)
Adverse event of previous antibiotic treatment	26 (34.7)
Multidrug-resistant bacteria	17 (22.7)
Impossible venous access	18 (24.0)
Patient autonomy	29 (38.7)
Early hospital discharge	26 (34.7)
Better compliance	21 (28.0)

# Tolérance

- Registre rétrospectif USA, 2016-2018, 34 sites
- Principaux mode d'administration:
  - 1500 mg J1
  - 1000 mg J1 500 mg J7
  - 1010 ABSSSI
  - 158 non-ABSSSI

**Table 3. Treatment-Emergent Adverse and Serious Adverse Events (Safety Population)\***

	ABSSSI Patients (N=1010) n (%)	Non-ABSSSI Patients (N=158) n (%)
Any serious adverse event, n (%)	49 (4.9)	15 (9.5)
Most common serious adverse events*, n (%)		
Gastrointestinal disorders	4 (0.4)	3 (1.9)
General disorders and administrations site conditions	1 (0.1)	2 (1.3)
Infections and infestations	23 (2.3)	12 (7.6)
Cellulitis	11 (1.1)	1 (0.6)
Osteomyelitis	0 (0.0)	3 (1.9)
Staphylococcal bacteremia	1 (0.1)	2 (1.3)
Metabolism and nutrition disorders	2 (0.2)	2 (1.3)
Renal and urinary disorders	2 (0.2)	3 (1.9)
Any dalbavancin-related adverse event, n (%)	29 (2.9)	4 (2.5)
Most common treatment-related adverse events*, n (%)		
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (0.5)	2 (1.3)
Serious dalbavancin-related adverse event, n (%)	7 (0.7)	1 (0.6)

ABSSSI=acute bacterial skin and skin structure infection

\*Events occurring in ≥1% of patients in either group

# The CHROME Study, a Real-world Experience of Single- and Multiple-Dose Oritavancin for Treatment of Gram-Positive Infections

Redell M *et al.* 2019 OFID

- 438 patients
- 19 avec IOA et injections répétées (espacées de 7 à 14 jours), 90% de succès

Incidence of Selected Adverse Event		All CHROME Patients (n = 440), No. (%)	
Hypersensitivity		5 (1.1)	
Diarrhea		3 (0.7)	
Vomiting		3 (0.7)	
<i>Clostridioides difficile</i> -associated diarrhea <sup>b</sup>		1 (0.2)	
Adverse Event	Single-Dose (n = 408), No. (%)	Multiple-Dose (n = 32), No. (%)	All CHROME Patients (n = 440), No. (%)
Patients with a drug-related adverse event	27 (6.6)	2 (6.3)	29 (6.6)
Patients with a drug-related serious adverse event	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.2)
Discontinuation due to any adverse event	5 (1.2)	1 (3.1)	6 (1.4)

# Données disponibles dans les IOA

# Treatment of Acute Osteomyelitis with Once-Weekly Oritavancin: A Two-Year, Multicenter, Retrospective Study

Van Hise *et al.* 2020 *Drugs Real World Outcomes*

- **USA Rétrospectif multicentrique 134 patients, 1200 mg puis 800 mg par semaine, 4 doses pour 118 patients 5 pour 16 patients 72 % de MRSA, 7 infections à VRE**
- **suivi 6 mois maximum, IOA mal définie, pas de microbiologie sur tissu osseux dans 10% des cas, pas d'information sur les ATB co-administrés**
- **chirurgie « debridement » dans 90% des cas**
- **5 Ei: 3 hypoglycémies, 2 tachycardies, aucun arrêt nécessaire**
- **Succès 88%**

# Safety and Efficacy of Prolonged Use of Dalbavancin in Bone and Joint Infections

Morata L et al. 2019

Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy®

- **Registre rétrospectif national (Espagne, 30 centres) 2016-2017**

		Succès	Amélioration	Echec	Durée du suivi (jours, médiane)
IOAM	Pas de retrait n=23	15 (65.2%)	8		157
	Retrait n=21	16 (76.2%)	4	1	
IOA	n=19	14 (73.7%)	3	2	164

# Multicenter clinical experience of real life Dalbavancin use in gram-positive infections

International Journal of Infectious Diseases 81 (2019)

Wunsch S. et al.

Suivi à J90, Nombre médian d'injections = 3

PJI n=32 Succès: 92%

Ostéomyélite n= 30 Succès: 85%

## Current trends in the real-life use of dalbavancin: report of a study panel

Durante-Mangoni E. et al.

International Journal of Antimicrobial Agents 56 (2020)

12 infections de prothèse articulaire, 100% de succès

## Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience

International Journal of Antimicrobial Agents 51 (2018)

Bouza E. et al.

Durée de suivi  $\geq$  1 mois

PJI n=20, Succès: 80%

OM n=12, Succès: 91,7%

## Dalbavancin for treating prosthetic joint infections caused by Gram-positive bacteria: A proposal for a low dose strategy. A retrospective cohort study



Official journal  
of the Spanish Society  
of Chemotherapy

2019 Martin L.B. et al.

Suivi médian 503 jours

succès 11/15 73,3%

Sur les 4 échecs: 2 cas d'abstention chirurgicale

# Dalbavancin treatment for prosthetic joint infections in real-life: a national cohort study and literature review

Matt M *et al.* 2021 J Glob Antimicrobial Resistance

- **17 PJI, *S. aureus* n=10, CoNS n=10. Chirurgie pour 16/17.**
- **En moyenne 2.2 lignes d'antibiothérapie préalable et plus de 2 chirurgies en moyenne sur l'articulation concernée, succès 8/17 (47%)**
- **Synthèse de la littérature pour les IOAP : 69/93 (73,1%)**

# Homogénéisation des pratiques pour la dalbavancine

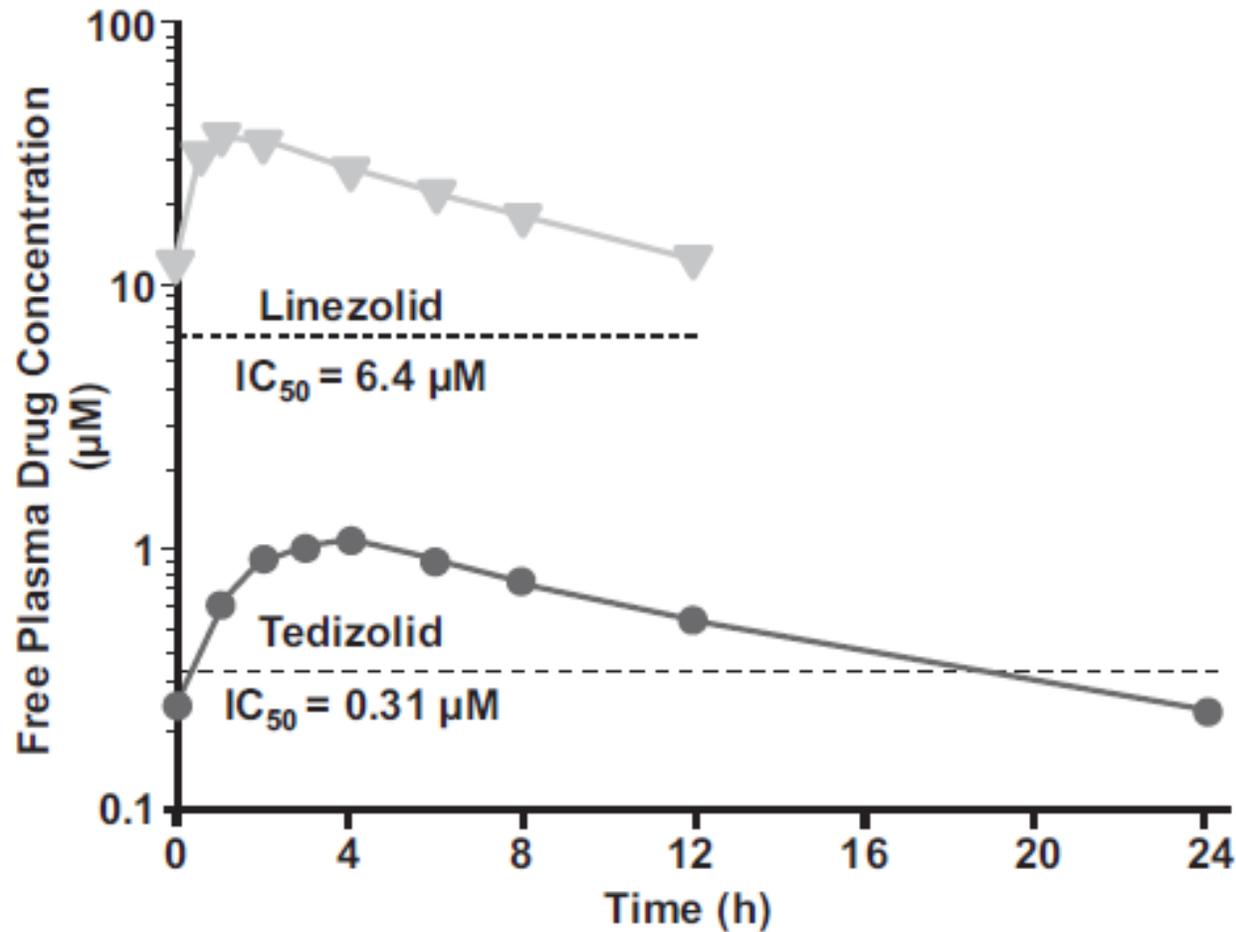
- objectif PK/PD  $fASC_{0-24h}/CMI > 300$
- Nécessité de disposer de dosages et CMI
- 2 injections à J1 J15
- Selon CMI et la durée souhaitée, réinjection
  - $CMI \leq 0.03$  à 28 jours
  - $CMI = 0.06$  à 21 jours
  - $CMI = 0,125$  à 15 jours
- Si résiduelle  $< 20$  mg/l à J15 +  $CMI = 0.125$ , injection hebdomadaire

# Tédizolide

# Oxazolidinones - Tédizolide

- Biodisponibilité
- Diffusion tissulaire
- Spectre: staphylocoques, streptocoques, entérocoques, *Corynebacterium* sp, anaérobies
- TZD non impacté par la présence du gène *cfr* chez *Staphylococcus*
- Coût TZD 200e/j vs LZD 14e/j

# Problématique de la toxicité mitochondriale



- Toxicité mitochondriale moindre
- Et moindre activité IMAO du TZD

# Tedizolid Phosphate vs Linezolid for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections

The ESTABLISH-1 Randomized Trial *JAMA*, February 13, 2013

**Table 6.** Patients With Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) in the Safety Analysis Set<sup>a</sup>

Preferred Term	6 jours	No. (%) of Patients <sup>b</sup>	10 jours
	Tedizolid Phosphate (n = 331)		Linezolid (n = 335)
≥1 TEAE	135 (40.8)		145 (43.3)
≥1 Serious TEAE	5 (1.5)		4 (1.2)
Death	1 (0.3)		0
Discontinuation due to TEAE	2 (0.6)		2 (0.6)
Most commonly reported TEAE <sup>c</sup>			
Nausea	28 (8.5)		45 (13.4)
Headache	21 (6.3)		17 (5.1)
Diarrhea	15 (4.5)		18 (5.4)
Abscess	14 (4.2)		8 (2.4)
Abscess limb	12 (3.6)		10 (3.0)
Vomiting	9 (2.7)		20 (6.0)
Cellulitis	8 (2.4)		8 (2.4)
Dizziness	8 (2.4)		7 (2.1)
Pruritus	3 (0.9)		8 (2.4)
Dyspepsia	2 (0.6)		7 (2.1)

- Establish 2
- en fin de traitement
- Thrombopénie 9% TZD 13%LZD (p=0,071)
- Neutropénie 3% TZD 7% LZD (p=0,024)

<sup>a</sup>Patients reporting a particular adverse event more than once are counted only once by preferred term.

<sup>b</sup>Percentages were calculated as 100 × (number of patients/total number).

<sup>c</sup>In either treatment group, 2% or more reported 1 of these adverse events.

# Long-Term Use of Tedizolid in Osteoarticular Infections: Benefits among Oxazolidinone Drugs



*antibiotics*

Benavant E *et al.* 2021

- IOA variées dont 59% associées à du matériel étranger
- 51 patients
- Indication sur interaction médicamenteuse associée LZD ou cytopénie (3 cas de cytopénie post TDZ)
- Première ligne seulement chez 4 patients
- 29 jours en médiane; plus de 50% de la durée du traitement pour 70% des patients
- 24% de patients avec rifampicine
- 83% de succès

- 3 cas de nausées-vomissements, TZD poursuivi

Hematological Parameters	N	At the Beginning of Treatment with Tedizolid (mean, SD)	At the End of Treatment with Tedizolid (mean, SD)
Hemoglobin (g/L)	45	108.6 ± 20.3	116.3 ± 18.4
No anemia *	10	137.5 ± 15.5	141.5 ± 11.8
Mild anemia *	10	114.2 ± 4.4	116.4 ± 11.9
Moderate and severe anemia *	25	94.7 ± 2	105.4 ± 3.2
Platelet count (×10 <sup>9</sup> /L)	45	240.6 ± 114.6	238.9 ± 92.3
>150 × 10 <sup>9</sup> /L	33	290.7 ± 15.6	252 ± 20.7
<150 × 10 <sup>9</sup> /L	12	102.7 ± 8.3	196.5 ± 17.5
Leucocytes(×10 <sup>9</sup> /L)	45	6.42	6.51

Pas d'effet de la rifampicine

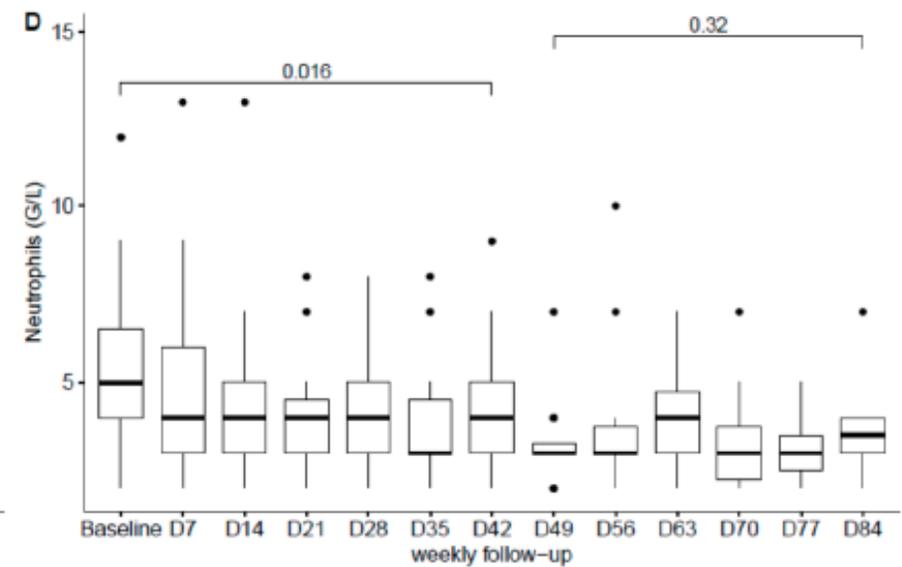
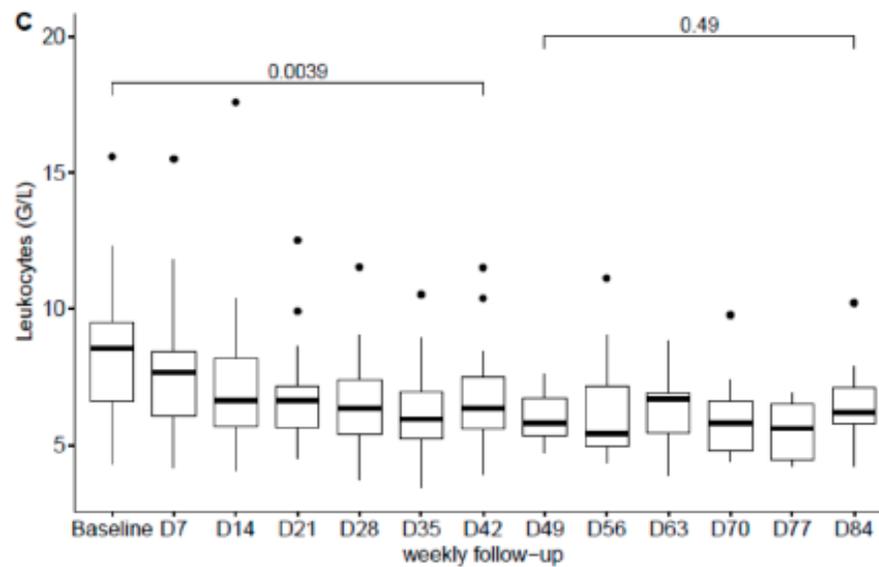
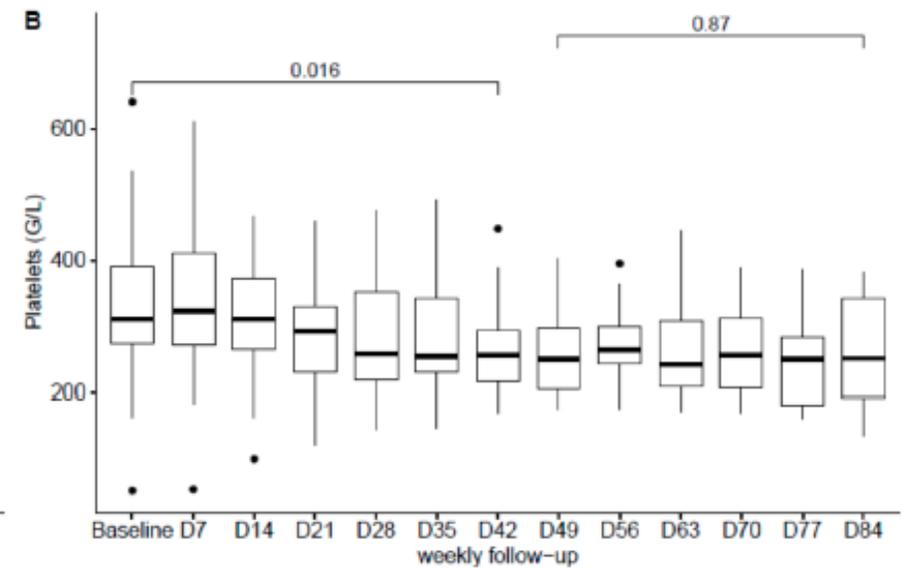
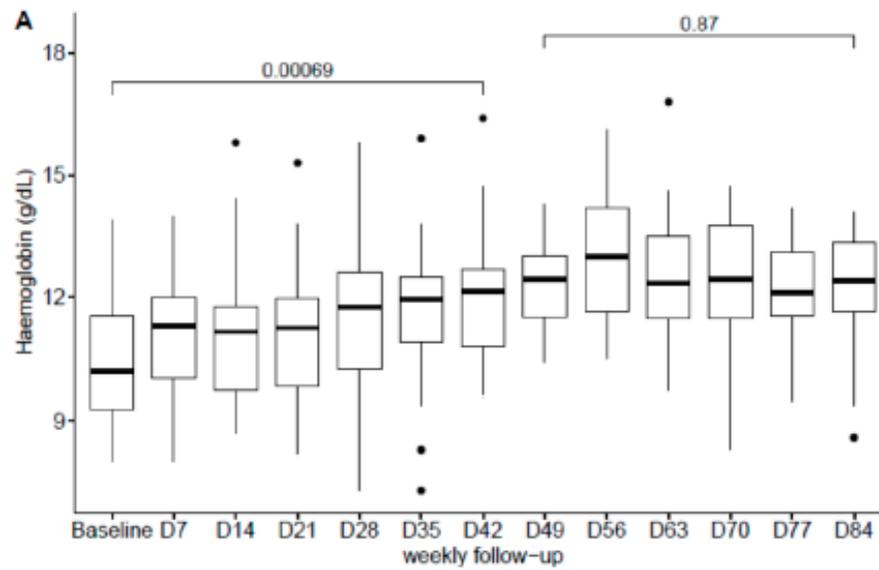
# Tolerance of Prolonged Oral Tedizolid for Prosthetic Joint Infections: Results of a Multicentre Prospective Study



## *antibiotics*

Senneville E *et al.* 2021

- 33 patients
- Durée moyenne de 8 semaines
- Rifampicine chez 48,5% des patients (pas de variation des Ei)
- 2 cas d'Ei nécessitant l'arrêt du traitement
- 16 indications pour prévenir les interactions med avec LZD et traitement de fond, 3 en relais du LZD chez 3 patients dont 2 cytopénies
- 82% de succès
- 20 patients avec Ei dont 4 Anémies, 4 prurit, 0 Ei neurologique
- Correction d'une anémie post LZD sous TZD
- Arrêt pour 2 anémies (hémorragie dig et hématome arrêt malgré tout), 1 arthralgie et 1 nausées



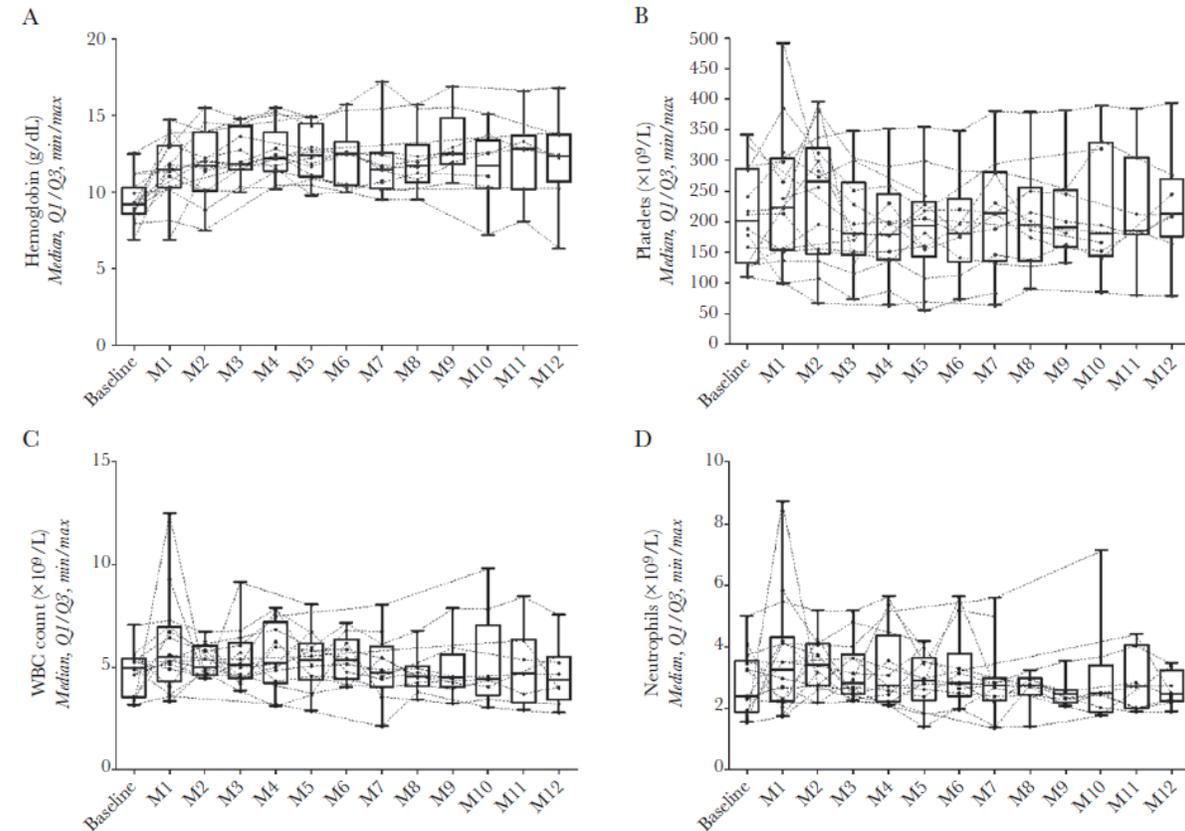
# Safety of Tedizolid as Suppressive Antimicrobial Therapy for Patients With Complex Implant-Associated Bone and Joint Infection due to Multidrug-Resistant Gram-Positive Pathogens: Results From the TediSAT Cohort Study

Open Forum Infectious Diseases

BRIEF REPORT 2021

Ferry *et al.*

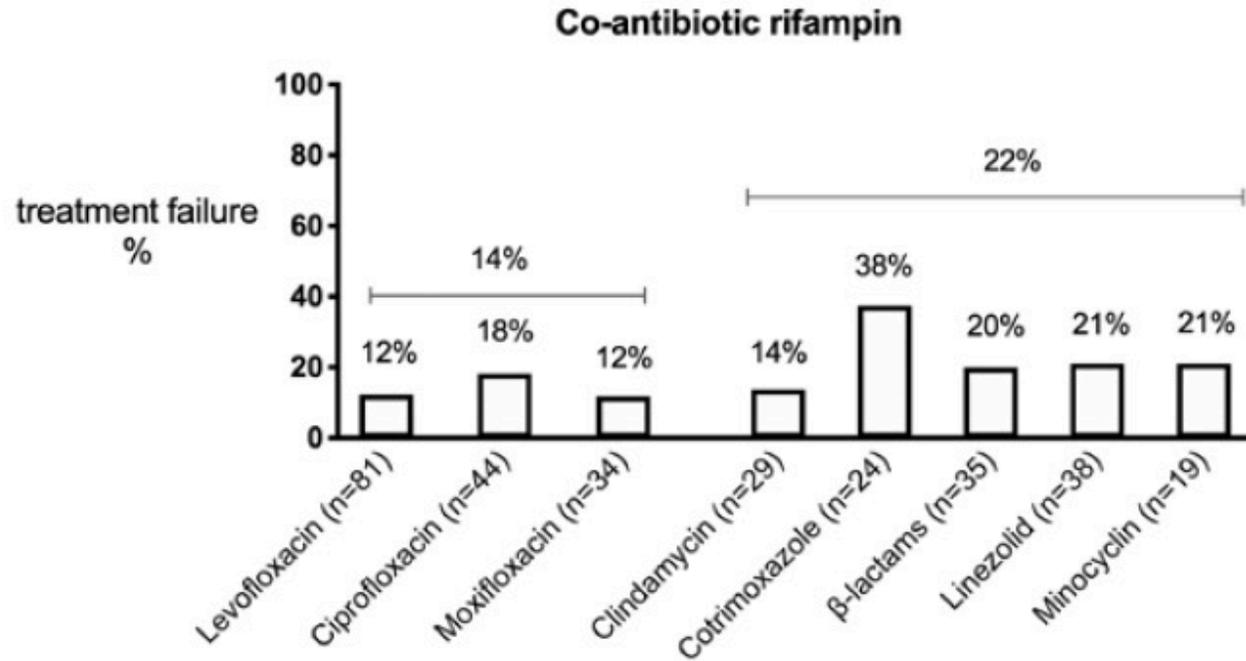
- 17 patients
- Durée de traitement 1 à 31 mois (médiane: 6 mois)
- 9 relais de LZD
- Résolution de la myélotoxicité induite par LZD (n=8)
- Pas d'arrêt pour Ei
- 4 arrêts du fait de l'échec de la stratégie
- Absence d'effet secondaire neurologique



# Délafloxacine

# Importance des FQ dans le traitement des IOA associées à du matériel étranger

staphylocoques



Beldman *et al.* 2021 CID

*P. aeruginosa*

**TABLE 2** | Multivariate Cox analysis that includes significant determinants for failure identified in the univariate analysis.

	HR	95% CI	p
Optimal surgical treatment*	0.32	0.11–0.98	0.045
IV effective treatment of at least 3 weeks*	0.15	0.004–0.054	0.003
Ciprofloxacin for at least 3 months*	0.23	0.07–0.75	0.015

HR, Hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

\*After exclusion of the five patients who finally received suppressive antimicrobial therapy.

Cerrioli *et al.* 2020 Front Med

# Délafloxacine

- **Avantages des FQ dans les IOA: spectre, biodisponibilité et diffusion ostéo-articulaire**
- **Délafloxacine cible simultanément la Topoisomérase IV et ADN gyrase indépendamment du Gram de la bactérie**
- **Administration en deux fois par jour PO ou IV,  $\approx 130\text{e}/\text{jour}$**
- **Avantage potentiel de la Délafloxacine: son spectre élargi**
- **Tolérance de la Délafloxacine vs autres FQ: données précoces rassurantes, potentiellement moindre risque de phototoxicité et données montrant une absence d'allongement du QT comparativement à la moxifloxacine**

Les valeurs seuils des CMI établies par l'EUCAST pour la délafloxacine sont les suivantes :

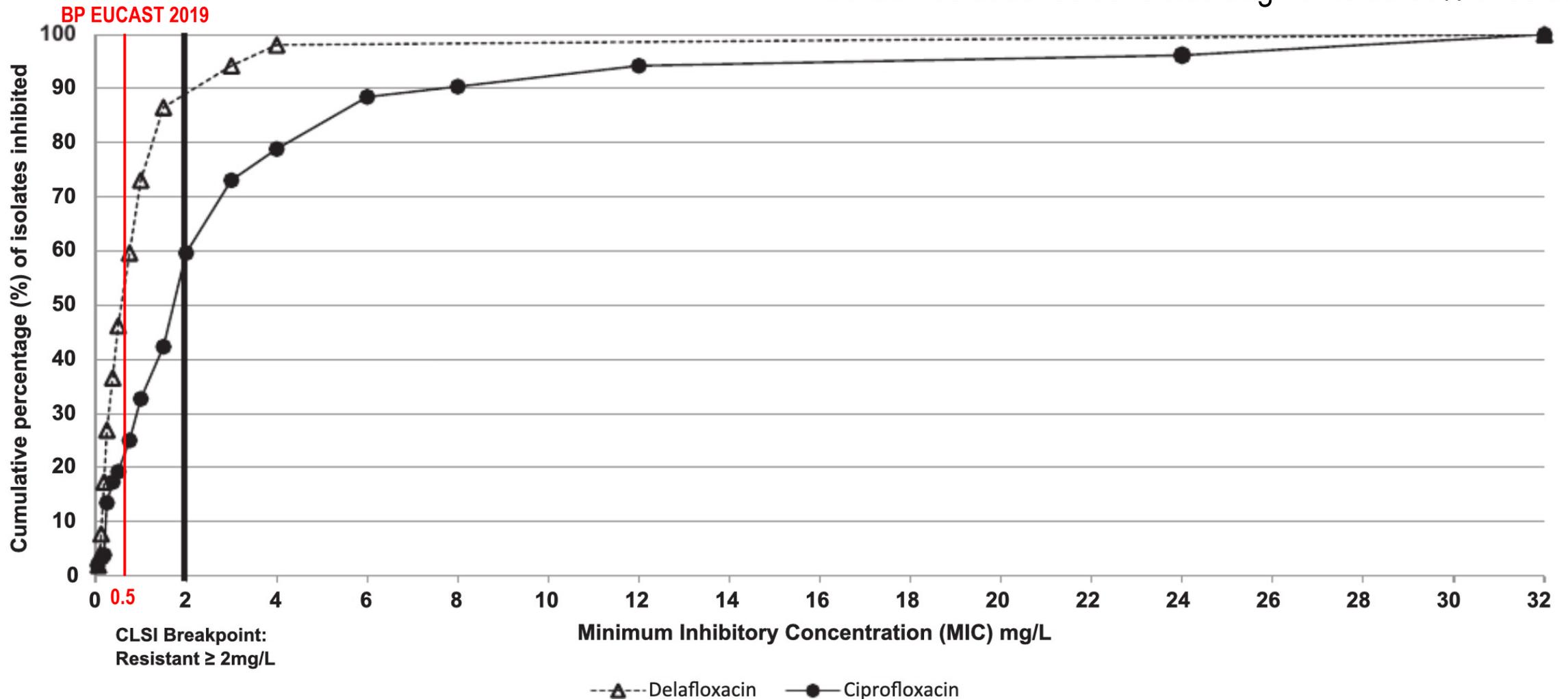
Microorganisme	Valeurs seuil de CMI (mg/l)	
	Sensible (S ≤)	Résistant (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0,03	0,03
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,03	0,03
Groupe <i>Streptococcus anginosus</i>	0,03	0,03
<i>Escherichia coli</i>	0,125	0,125

Pathogènes Gram positifs	Nb de souches	Antibiotique	CMI <sub>50</sub> (mg/l)	CMI <sub>90</sub> (mg/l)	Fourchette de CMI (mg/l)
<i>S. aureus</i> FQ-R	71	Lévofoxacine	16	32	4 – 64
		Moxifloxacine	4	8	0,25 – 16
		<b>Délafoxacine</b>	<b>0,25</b>	<b>1</b>	0,015 - 1
<i>S. epidermidis</i> FQ-R	10	Lévofoxacine	16	16	4 – 128
		Moxifloxacine	2	2	1 – >128
		<b>Délafoxacine</b>	<b>0,5</b>	<b>0,5</b>	0,12 - 1
Staphylocoques à coagulase-négative FQ-R	10	Lévofoxacine <b>Délafoxacine</b>	8 <b>0,25</b>	64 <b>0,5</b>	4 – 128 0,03 – 0,5
<i>S. pneumoniae</i> FQ-R	33	Lévofoxacine	16	32	2 – 32
		Moxifloxacine	2	4	0,25 - 8
		<b>Délafoxacine</b>	<b>0,12</b>	<b>0,5</b>	0,015 – 0,5
<i>E. faecalis</i> FQ-R	26	Lévofoxacine	32	128	16 – 128
		Moxifloxacine	8	32	2 – 64
		<b>Délafoxacine</b>	<b>0,25</b>	<b>8</b>	0,06 - 32
<i>E. faecium</i> FQ-R	28	Lévofoxacine	32	64	8 - >128
		Moxifloxacine	16	16	1 – 32
		<b>Délafoxacine</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	0,25 - 16

# Delafloxacin—A novel fluoroquinolone for the treatment of ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis

Millar et al. 2020 Clin Resp J 52 souches étudiées

Le taux de souches sensibles augmente de 30% avec délaflo



# C5G

# C5G

	Ceftobiprole	Ceftaroline
AMM	PAC – PN hors PAVM	PAC - ICPTM
SASM SARM	+++	++++
SCN SM et RM	+++	++++
Entéobactéries hors BLSE	++++	+++
<i>P. aeruginosa</i>	++	-
<i>E. faecalis</i>	+++	+
Administration IV	Discontinue prolongée	standard

# Antibiothérapie probabiliste des IOAP

## Enjeux

- Pas toujours des IOAP (cf suspicions)
- Utilité - Efficacité ?
- Tolérance – voie d’abord utilisée
- Spectre large  écologie / microbiote

- Qui prescrit ?
- Qui administre ?
- Qui surveille ?

Environnement médico-chirurgical

# Choix des molécules au sein des CRIOAc

<b>Traitement par - Molécule anti-Gram -</b>	
Carbapeneme	1
Cefepime	5
Ceftazidime	1
Pipéracilline-Tazobactam	19
<b>Traitement par - Molécule anti-Gram+</b>	
Daptomycine	10
Linézolide	3
Vancomycine	9
<b>Autre</b>	
Ceftobiprole	2
Gentamicine	1

Le Marechal M *et al.* 2021 BMC Inf Dis

# Coûts au CHU de Nice

	Patients < 62 kg		
	Par flacon*	Nb flacons	Coût journalier
PIPERACILLINE TAZOBACTAM 4G/500 MG	3,9	3	11,7
DAPTOMYCINE 500MG INJ FL	25	1	25
		Total	<b>36,7</b>
	Patients > 62 kg		
	Par flacon*	Nb flacons	Coût journalier
PIPERACILLINE TAZOBACTAM 4G/500 MG	3,9	3	11,7
DAPTOMYCINE 500MG INJ FL	25	1	25
DAPTOMYCINE 350MG INJ FL	20	1	20
			<b>56,7</b>
MABELIO 500 INJECTABLE	65,5	3	<b>196,5</b>

# Exemple d'utilisation sur Lille-Tourcoing pour les révisions prothétiques : protocole mec-OS

- protocole basé sur l'utilisation du GeneXpert®  
directement sur les prélèvements opératoires

- couverture combinée anti-Gram positif + anti-Gram négatif par ceftobiprole en attendant les résultats du protocole mecOS-2
  - si mecOS positif: arrêt du ceftopibrole au profit de daptomycine + céfépime
  - si mecOS négatif en attendant les résultats des cultures : remplacer le ceftobiprole par céfépime\* **en première intention**, ou céfotaxime\*, ou ceftriaxone\*, ou pipéracilline-tazobactam, ou imipénème ou [aztréonam\* + clindamycine\*] en cas d'allergie aux bêta-lactamines

# Cas clinique: fin

# Cas clinique

- **ceftriaxone + linézolide en post-opératoire**
- **Consultation à 2 semaines du changement sous linézolide en monothérapie**
- **Candidose cutanéomuqueuse extensive et invalidante**
- **Stop linézolide introduction de la rifampicine pour 8 semaines**
- **Dalbavancine J1-J15 1500mg**
- **Situation clinique à 18 mois: absence de rechute**

# Discussion

- **Plusieurs solutions proposées par ces nouvelles molécules pour gérer tolérance, observance, impasses microbiologiques et voies d'administration**
- **Rationnel économique à prendre en considération**
- **Données d'efficacité manquantes ou limitées dans les IOA**

**Merci pour votre attention**