Fluoroquinolones et infections ostéo-articulaires



P Pavese

JP Brion

CHU de GRENOBLE. Avril 2012

Fluoroquinolones et IOA: Etat des lieux des recommandations





Fluoroquinolones et IOA: Etat des lieux des recommandations

Pas de discussion pour BGN



SAMS

Antibiothérapie initiale par voie IV	(céfotaxime ou ceftriaxone) + (ciprofloxacine ou ofloxacine)
F 1 2 1 2 1 2	ou
	(céfotaxime ou ceftriaxone) + gentamicine ¹
	ou
	(imipénem ou méropénem² ou doripénem²) + gentamicine 1
Pseudomonas aeruginosa	(ceftazidime ou céfépime) ou (imipénem ou méropénem² ou doripénem²) + (amikacine¹ ou tobramycine¹) ou ciprofloxacine of fosfomycine
Relais par voie orale	ofloxacine
che sensible aux fluoroquinolones	ou

	Absence d'allergie à la pénicilline	Si allergie à la pénicilline
Antibiothérapie initiale par voie IV (2 semaines)	(oxacilline ou cloxacilline) ou céfazoline +	clindamycine (si souche érythromycine sensible) ou (teicoplanine ou vancomycine)
	gentamicine ¹ ou rifampicine	gentamicine ¹ ou rifampicine ²
		ou (teicoplanine ou vancomycine) + acide fusidique
Relais par voie orale	rifampicine + (ofloxacine ou péfloxacine ou lévofloxacine ou levofloxacine	
	ou rifampicine + acide fusidique ⁵	
	ou rifampicine + clindamycine ² (si souche érythromycine sensible)	
	ou	
	(ofloxacine ou péfloxacine ³ ou ciprofloxacine ou lévofloxacine ⁴) + acide fusidique	
	ou clindamycine (si souche érythromycine sensible) + acide fusidique	
	ou rifampicine + cotrimoxazole (en l'absence d'autre alternative)	

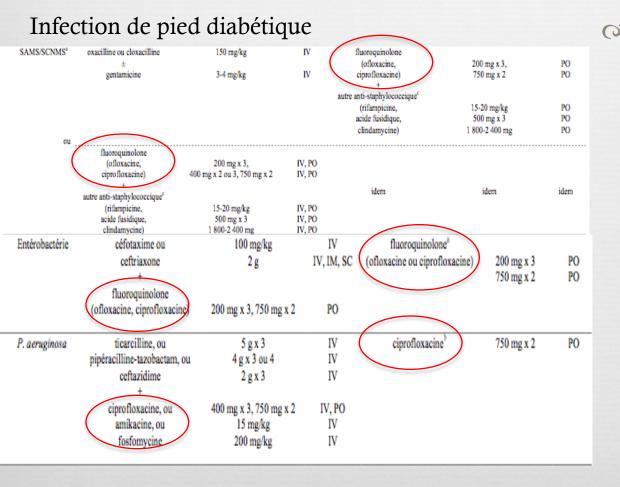
Pas pour infection à streptocoques, entérocoques, Pacnes



RPC 2006

Fluoroquinolones et IOA: Etat des lieux des recommandations





Même positionnement pour infections de pied diabétique

Fluoroquinolones et IOA: Etat des lieux des recommandations

IDSA GUIDELINES

RPC 2012

Jamais en empirique même pour BGN

En association Cipro AI Levoflo AII

Microorganism	Preferred Treatment ^a	Alternative Treatment*	Comments
Staphylococci, oxacillin- susceptible	Nafcillin ^b sodium 1.5–2 g IV q4-6 h or Cefazolin 1–2 g IV q8 h or Ceftriaxone ^c 1–2 g IV q24 h	Vencomycin IV 15 mg/kg q12 h or Deptomycin 6 mg/kg IV q 24 h or Linezolid 600 mg PO/IV every 12 h	See recommended use of rifampin as a companion drug for rifampin-susceptible PJI treated with debridement and retention or 1-stage exchange in text
Staphylococci, oxacilin- resistant	Vancomycin ^d IV 15 mg/kg q12 h	Deptomycin 6 mg/kg IV q24 h or Linezolid 600 mg PO/IV q12 h	See recommended use of rifampin as a companion drug for rifampin-susceptible PJI treated with debridement and retention or 1-stage exchange in text
Enterococcus spp. penicilin-susceptible	Penicilin G 20-24 million units IV q24 h continuously or in 6 divided doses or Ampicillin sodium 12 g IV q24 h continuously or in 6 divided doses	Vencomycin 15 mg/kg IV q12 h or Deptomycin 6 mg/kg IV q24 h or Linezolid 600 mg PO or IV q12 h	4-6 wk. Aminoglycoside optional Vancomycin should be used only in cast of penicilin allergy
Enterococcus spp., penicilin-resistant	Vancomycin 15 mg/kg IV q12 h	Linezolid 600 mg PO or IV q12 h or Deptomycin 6 mg IV q24 h	4-6 wk. Addition of aminoglycoside option
Pseudomonas aeruginosa	Cefepime 2 g IV q12 h or Meropenem" 1 g IV q8 h	Ciprofloxacin 750 mg PO bid or 400 mg IV q12 h or Ceftazidime 2 g IV q8 h	4-6 wk Addition of aminoglycoside optional Use of 2 active drugs could be considered based on clinical circumstance of patien. If aminoglycoside in spacer, and organis aminoglycoside susceptible than double coverage being provided with recommended IV or oral monotherapy.
Enterobacter spp	Cefepime 2 g IV q12 h or Ertapenem 1 g IV q24 h	Ciprofloxacin 750 mg PO or 400 mg IV q12 h	4-6 wk.
Enterobacteriaceae	IV Blactam based on in vitro susceptibilities or Ciprofloxacin 750 mg PO bid		4-6 wk
β-hemolytic streptococci	Penicilin G 20–24 million units IV q24 h continuously or in 6 divided doses or Ceftriaxone 2 g IV q24 h	Vancomycin 15 mg/kg IV q12 h	4-6 wk Vancomycin only in case of allergy

Fluoroquinolones et IOA: Etat des lieux des recommandations

Zimmerli NEJM 2004

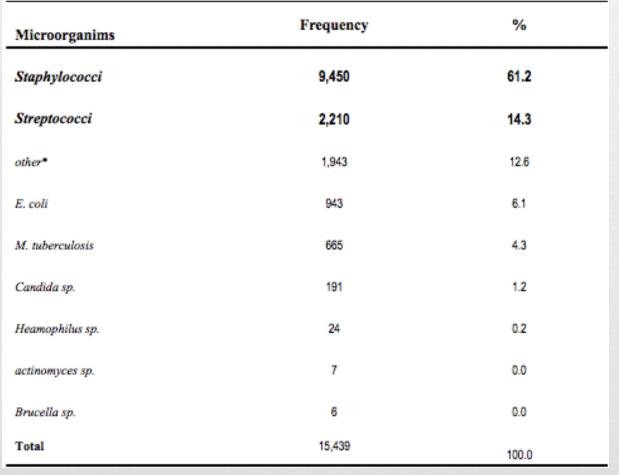
ficroorganism	antimicrobial agent ¹	dose	route			
Staphylococus aureus or coagulase-negative staphylococci						
Methicillin-susceptible	rifampicin plus	450 mg every 12 h	PO/IV			
	(flu)closscillin ²	2 g every 6 h	IV			
	for 2 weeks, followed by					
	rifampicin plus	450 mg every 12 h	PO			
THE REAL PROPERTY AND ADDRESS OF THE PARTY AND	ciprofloxacin or	750 mg every 12 h	PO			
	levofloxacin	750 mg every 24 h	PO			
		to 500 mg every 12 h	PO			
Methicillin-resistant	rifampicin plus	450 mg every 12 h	PO/IV			
	vancomycin	1 g every 12 h	IV			
	for 2 weeks, foll	lowed by				
	rifampicin plus	450 mg every 12 h	PO			
	ciprofloxacin ¹ or	750 mg every 12 h	PO			
	levofloxacin3 or	750 mg every 24 h	PO			
		to 500 mg every 12 h				
	teicoplanin4 or	400 mg every 24 h	IV/IM			
	fusidic acid or	500 mg every 8 h	PO			
	cotrimoxazole or	1 forte tablet every 8 h	PO			
	minocycline	100 mg every 12 h	PO			
Streptococcus spp. (except S. agalactiae)	penicillin G ² or	5 million U every 6 h	IV			
	ceftriaxone	2 g every 24 h	IV			
	for 4 weeks, followed by					
	amoxicillin	750–1000 mg every 8 h	PO			
Enterscoccus spp. (penicillin-susceptible)	penicillin G or	5 million U every 6 h	IV			
and S. agalactiae	ampicillin or amoxicillin	2 g every 4-6 h	IV			
	plus aminoglycoside ⁵		IV			
	for 2 to 4 weeks	, followed by				
	amoxicillin	750-1000 mg every 8 h	PO			
Enterobacteriaceae (quinolone-susceptible)	ciprofloxacin	750 mg every 12 h	PO			
Nonfermenters (eg, Pseudomonas aeruginosa)	cefepime or ceftazidime plus aminoglycoside ⁵	2 g every 8 h	IV			
	for 2 to 4 weeks	, followed by				
	ciprofloxacin	750 mg every 12 h	PO			
Anaerobes ⁶	clindamycin	600 mg every 6-8 h	IV			
	for 2 to 4 weeks	, followed by				
	clindamycin	300 mg every 6 h	PO			
Mixed infections	amoxicillin/clavulanic acid	2.2 g every 8 h	IV			
(without methicillin-resistant staphylococci)	or piperacillin/tazobactam	4.5 g every 8 h	IV			
	or imipenem	500 mg every 6 h	IV			
	or meropenem	1 g every 8 h	IV			
	for 2 to 4 weeks	, followed by individual regimens				
	according to an	timicrobial susceptibility				

Fluoroquinolones et IOA: Propriétés importantes des Fluoroquinolones



Fluoroquinolones et IOA : Spectre adapté au traitement des IOA





CR L Bernard

IOA base nationale PMSI

Année 2008

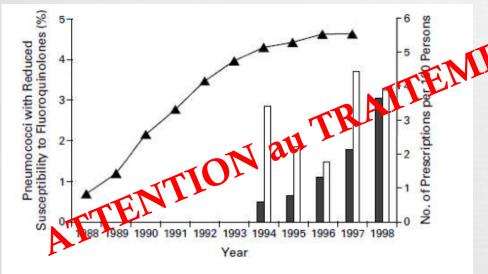




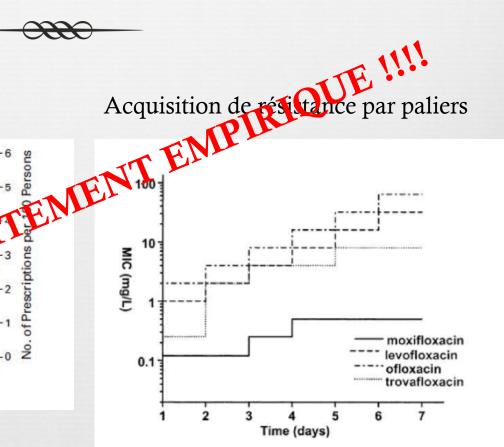
Fluoroquinolones et IOA: risque de résistance directement liée à l'utilisation



Chen. NEJM 1999



Entre 1988 et 1996: prescription FQ augmente de 0,8 à 5,5 /100 patients PSDP 0 à 1,7%

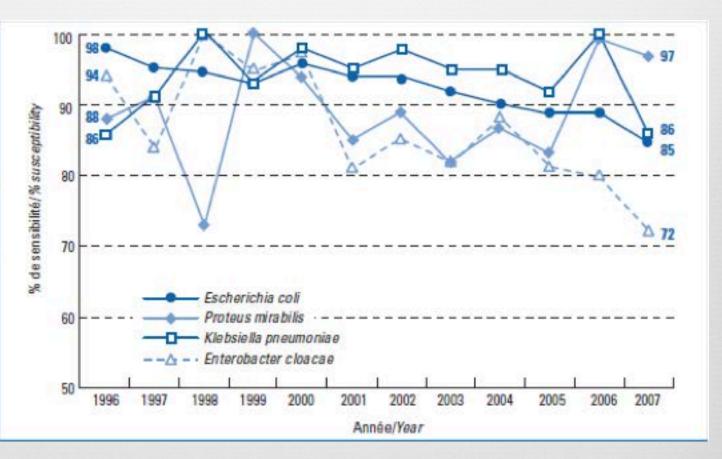


Fluoroquinolones et IOA : sensibilité des entérobactéries



Figure 3.4
Evolution de
la sensibilité (%)
à la ciprofloxacine
de 4 espèces
d'entérobactéries
responsables de
bactériémies

Evolution of the susceptibility to ciprofloxacin of the 4 main species of enterobacteria isolated from bactera emia (Col-BVH, 1996-2007). Cf. Tableau 3.7



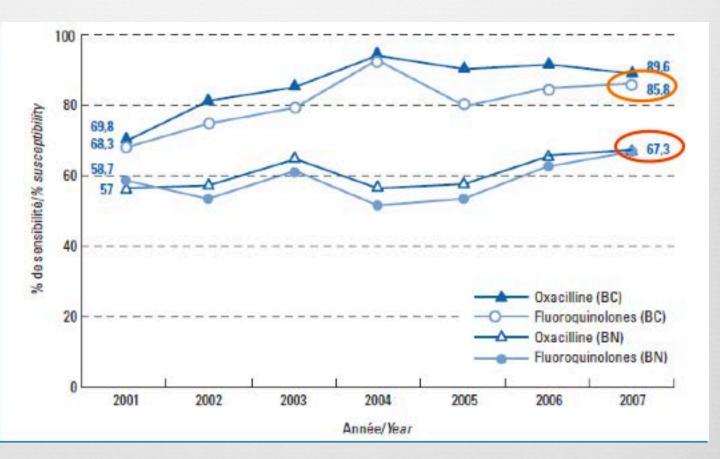
Fluoroquinolones et IOA : sensibilité des SAMS



Figure 3.8

Staphylococcus aureus:
sensibilité (%) aux
antibiotiques, souches
responsables de
bactériémies
communautaires (BC)
et nosocomiales (BN)

Staphylococcus aureus: susceptibility (%) to antibiotics of strains isolated from hospital- (BN) or community-acquired (BC) bacteraemia (réseau Ile-de-France, 2001 à 2007).
Cf. Tableau 3.14

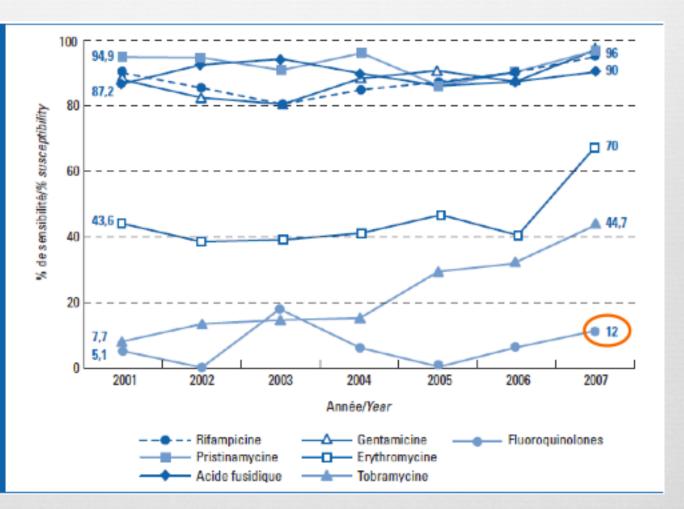


Fluoroquinolones et IOA : sensibilité des SARM



Staphylococcus aureus: susceptibility (%) to antibiotics of methicillin-resistant (MRSA) strains isolated from hospital bacteraemia (réseau lle-de-France, 2001 à 2007).

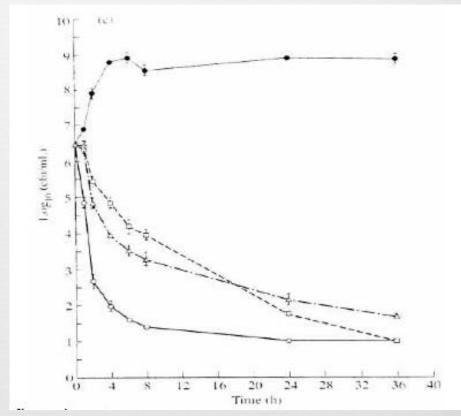
Cf. Tableau 3.15c



Fluoroquinolones et IOA : bactéricidie



- Importante
- Non dépendante de l'inoculum



*S pneumoniae*Moxifloxacine, levofloxacine, sparfloxacine

Fluoroquinolones et IOA: biodisponibilité

Molécule	Biodispo	t1/2 (h)	Posologie IV	Posologie orale
Norfloxacine	50%	4-5	-	2 x 400 mg
Pefloxacine	>90%	10	2 x 400 mg	2 x 400 mg
Ciprofloxacine	60-80 %	3-5	2 x 200 mg ou 2 x 400 mg	2 x 500 mg ou 2 x 750 mg
Ofloxacine	85-95%	5-7	2 x 200 mg	2 x 200 mg
Levofloxacine	>90%	6-8	1 x 500 mg	1 x 500 mg
Moxifloxacine	90%	10	1 x 400 mg	1 x 400 mg

Fluoroquinolones et IOA : excellente pénétration tissulaire



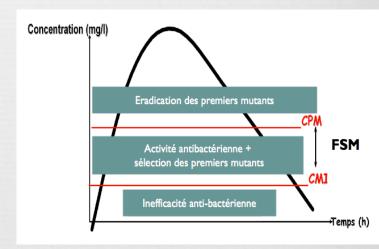
Rimmelé. JAC 2004

12 sujets devant bénéficier de mise en place de PTH 500 mg levoflo IV à l'induction Dosage levoflo par HPLC Résultats élevés, bien supérieur à 2 mg/l (CMI principaux pathogènes)

Table 1. Levofloxacin concentrations in plasma, cancellous and cortical bone, and synovial tissues, and tissue/plasma ratios of levofloxacin concentration after a single intravenous infusion of 500 mg in patients undergoing elective total hip replacement surgery

		TIPL	LVX concentration in tissue (mg/kg)			Tissue/plasma ratio of LVX concentratio		
Time of sample LVX concentrati Subject removal (h) plasma (mg/L)	LVX concentration in plasma (mg/L)	cancellous	cortical	synovial	cancellous	cortical	synovial	
1	2.0	5.5	10.6	4.1	10.3	1.9	0.7	1.9
2	1.5	6.4	3.9	2.8	10.6	0.6	0.4	1.7
3	1.0	6.4	8.6	3.6	9.6	1.3	0.6	1.5
4	1.0	10.2	7.6	5.3	10.0	0.7	0.5	1.0
5	1.5	6.9	7.0	3.7	11.0	1.0	0.5	1.6
5	1.0	6.9	5.9	3.3	10.5	0.9	0.5	1.5
1	1.0	8.0	5.3	3.9	7.3	0.7	0.5	0.9
3	1.5	8.7	11.2	6.8	10.3	1.3	0.8	1.2
)	1.0	8.1	8.6	4.1	9.3	1.1	0.5	1.1
10	1.0	8.2	6.8	3.2	6.0	0.8	0.4	0.7
1	1.0	8.4	8.5	3.6	6.4	1.0	0.4	0.8
12	0.7	6.5	5.4	2.5	5.0	0.8	0.4	0.8
Mean	1.2	7.5	7.4	3.9	8.9	1.0	0.5	1.2
S.D.	0.4	1.3	2.2	1.2	2.1	0.4	0.1	0.4

Drlica. Rev Med Microbiol. 2004

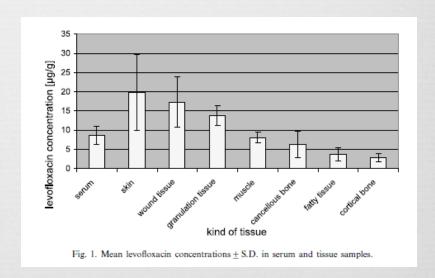


Fluoroquinolones et IOA : ofloxacine, levofloxacine ou ciprofloxacine?



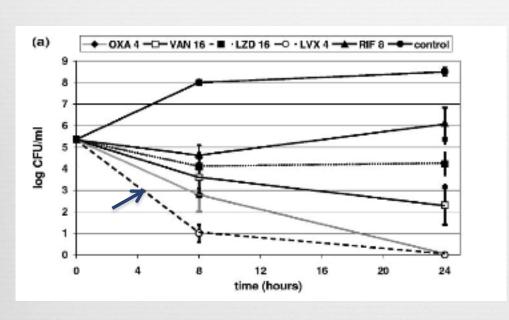
- Pénétration tissulaire équivalente pour toutes les FQ
 - "The mean cancellous penetration was 53.86% for moxifloxacin and 54.13% for levofloxacin. The penetration into cortical bone was 41.59% and 34.26% respectively."
 - Metallidis. J chemother 2007
- Mieux dans corticale pour levofloxacine
 - Von baum. Int J AA 2001

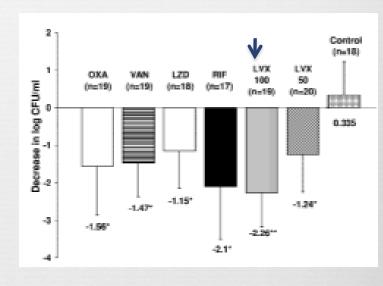
- Demi-vie levofloxacine plus courte dans l'os que en plasmatique
 - Meissner. JAC 1990



Fluoroquinolones et IOA : Levofloxacine ; très bonne efficacité sur bactéries en phase stationnaire du biofilm







Modèle expérimental:

cages perforées en teflon greffées en SC Infection à S4 en IP par SAMS ATBie en IP à S6 Extraction des cages et analyse bactériologique + pharmaco LVX 100 mg/kg équivalent à une dose chez l'homme de 500 mg x 2

Murillo. AAC. 2006; 50 (12): 4011-17

Fluoroquinolones et IOA : Effets secondaires

Owens. CID 2005

\sim	

Gastro intestinaux: 2-20% Nausées, vomissements, diarrhées Identiques aux comparateurs : 10,1% / 9,6%	Sparflo>Peflo>Cipro>Levoflo>Moxiflo
Système nerveux central: 1- 2% Vertiges, céphalées, confusion délire (épilepsie) Supérieur aux comparateurs: 12,2% /3,6%	Norflo>Sparflo>Cipro>Oflo>Peflo>Levoflo>moxiflo
Tendinopathies, arthropathies: 2 – 14%. Douleurs articulaires, épanchements. Tendinites- rupture tendineuses (Achille: 3,2/1000 patients/an) FR: âge>65, corticoïdes, TOS Supérieur aux comparateurs: 14,7% /0,3%	Peflo+++>Levoflo>Oflo>Cipro/Moxiflo
Rash allergies cutanées: 0,4-2,8% Phototoxicité: trés spécifique Relation structure phototoxicité (sparflo, clinaflo/ arrêt du développement) Supérieur aux comparateurs: 16,1%/ 1%	Sparflo>Peflo>Cipro>Levoflo>moxiflo

Fluore Effe

Augmentation QT Torsades de pointes

Hypoglycémie (effet quinine like)

studies.

	Studies of oral	moxifloxacin	Studies of intravend	ous moxifloxacin
Adverse event	Oral moxifloxacin $(n = 5407)$	Comparators ^a (n = 5097)	Intravenous moxifloxacin (n = 550)	Comparators ^a (n = 579)
Chest pain	42 (0.8)	35 (0.7)	16 (2.9)	13 (2.3)
Tachycardia	24 (0.4)	19 (0.4)	8 (1.5)	8 (1.4)
Hypotension	19 (0.4)	21 (0.4)	11 (2.0)	8 (1.4)
Palpitation	13 (0.2)	11 (0.2)		
Atrial fibrillation	13 (0.2)	2 (<0.1)	11 (2.0)	10 (1.7)
Congestive heart failure	11 (0.2)	9 (0.2)	14 (2.6)	13 (2.3)
Angina pectoris	11 (0.2)	1 (<0.1)	0 (0.0)	4 (0.7)
Syncope	9 (0.2)	10 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.3)
Arrhythmia	4 (<0.1)	3 (<0.1)	2 (0.4)	4 (0.7)
QT interval prolongation	4 (<0.1)	1 (<0.1)	7 (1.3)	4 (0.7)
Myocardial infarction	1 (<0.1)	5 (0.1)	2 (0.4)	6 (1.0)
Abnormal ECG	•••	• • •	5 (0.9)	3 (0.5)
Ventricular tachycardia	•••	•••	***	1

NOTE. Data are no. (%) of patients. Data were derived from Ball et al. [32]. ECG, electrocardiogram.

Colite à Clostridium difficile
Analogue au comparateur

(4%, 5.2%, et 6% pour gatifloxacin, moxifloxacin, et levofloxacin, respectivement

Modification de la flore digestive

Impact clinique à évaluer

^a Levofloxacin, trovafloxacin, and amoxicillin-clavulanate, with or without clarithromycin.

Fluoroquinolones et IOA: Risque chez certains patients (1)



- Rédiatrie: risque ostéo articulaire
 - Approbation de la Ciprofloxacine /FDA en pédiatrie
 - Expérience de la mucoviscidose (31/2030)
 - Réversible à l'arrêt
 - \bowtie Analogue aux comparateurs (CMX, aminosides, β L)
 - Durée dépendant (exposition > 1 mois)

Grady R. Safety profile of quinolone antibiotics in the pediatric population. Pediatr Infect Dis J 2003; 22:1128–32.

Fluoroquinolones et IOA : Risque chez certains patients (2)



- Wieillards, sujets agés
 - Adapter à la fonction rénale
 - Residuation Polymédication
 - Torsades de pointes, hypoglycémie
 - Tendinopathie + rupture, arthropathie

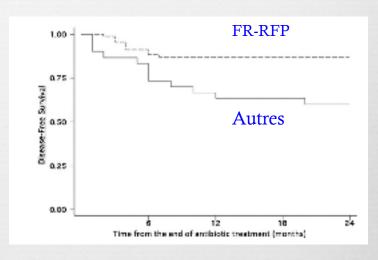
Fluoroquinolones et IOA: Intérêt clinique



Fluoroquinolones et IOA : Association FQ-RIFAMPICINE efficace dans IOA sur prothèse genou et hanche



Variable / rémission	OR (95%, IC)	р
Score ASA > 2	6.87 (1.45-32.45)	0.04
RIF-FQ	0.4 (0.17-0.97)	0.01



- Série d'IOA sur prothèse de genou ou de hanche à SA
- 98 patients
- Association RIF-FQ associée à meilleur pronostic

Senneville CID. 2011. 53 (4): 334-40

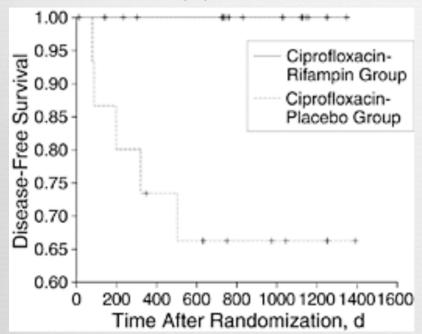
Fluoroquinolones et IOA : résultats cliniques



- Petites séries; toutes les FQ sont efficaces
- Aucune étude comparative avec d'autres ATB
- Aucune étude comparative entre les différentes FQ
 - Chavanet P. Pathol Biol 1987: 42 IOA ofloxacine
 - Dellamonica P. JAC 1986 : 15 IOA avec pefloxacine
 - Azanza. Rev Med Univ Navarra. 2002: 50 IOA avec levofloxacine
 - Barberan. Int J Antimicrob Agents. 2008: 25 IOA (13 infections membre; 12 infections colonne) avec RIF-Levofloxacine

Fluoroquinolones et IOA: Fluoroquinolones pas en monothérapie





The risk of failure was lower in the ciprofloxacin-rifampin group than in the ciprofloxacin-placebo group (P<.02).

- Une des rares études randomisées
- CR 33 IOA SA
- Tt initial vanco ou oxa IV
- Real Puis cipro-RFP ou cipro

Fluoroquinolones et IOA: dosage optimal



Guillaume M. MMI 2012

- 17 patients avec IOA
- CH Annecy
- Traités par RIF-levoflo
- CR Levoflo 500 mg x 2
- Dosage HPLC chromatographie: H0-1-2-3-6.
- Extrapolation: pour l'os 30% des concentrations

Results for le	vofloxacin dosages.
Résultats par	patient des dosages de lévofloxacine

Patients	AUC _{0-6h} (mg.h/l)	Cmax (mg/l)	Estimated AUIC	IQ	Bacteria	MIC (mg/l)
l	50	10.7	400	43	SA	0.25
2	31	7.1	496	57	SA	0.125
	41	9.1	656	73	S. lugdu	0.125
	28	7.9	224	32	SA	0.25
	33	8.6	348	45	SA	0.19
i	68	13.2	1446	140	SA	0.094
	46	12.1	736	97	SA	0.125
	38	8.2			SA	
)	43	9.6	688	76.8	SA	0.125
0	32	6.8	336	35.8	SA	0.19
1	40	9.5	5000	594	E. coli	0.016
2	22	5.4	352	43	Propioni	0.125
3	28	6.2	294	33	SA	0.19
4	171	33.7	1800	177	SA	0.19
5	64	15.9			SA	
6	36	8.5			SA	
7	21	8.8	280	59	SA	0.15
werage	46.59 ± 34.5	10.7 ± 6.4	932 ± 1258	107.5 ± 146		0.164 ± 0.0

AUC_{0-th}: area under the curve measured for 6 hours; Cmax: maximum concentration; AUIC: area under the inhibitory curve; IQ: inhibitory quotient; MIC: minimal inhibitory concentration; SA: S. aureus; S. lugdu: S. lugdunensis; Propioni: Propionibacterium acnes.

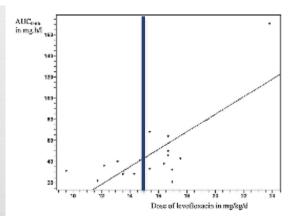


Fig. 1. Levofloxacin AUC_{0-6h} (area under the concentration-time curve) according to the dose in mg/kg/d.

AUC 46,59 mg.h/l

La dose de 15 mg/kg/j est la plus basse permettant AUC correcte

Ms pas pour ts les patients

Adaptation dose nécessaire



Fluoroquinolones et os : Doses recommandées



Antibiotiques (DCI)	Posologie/24h	Rythme et voie D'administration
ofloxacine	400-600 mg	2 à 3 prises orales 2 à 3 injections IVL
péfloxacine	800 mg	2 prises orales 2 injections IVL
lévofloxacine (hors AMM)	500 à 750 mg	1 prise orale 1 injection IVL
ciprofloxacine	1 500-2 000 mg 800 à 1 200mg	2 à 3 prises orales 2 à 3 injections IVL

A rediscuter...

Fluoroquinolones et IOA : conclusion



- Representation of the Fluoroquinolones efficaces dans IOA
- A Jamais en empirique
- Ciprofloxacine ou ofloxacine pour BGN
- Calculate A Levofloxacine 500 mg x 2
- Pas de place pour la moxifloxacine sauf *P acnes*
- O Doses à adapter au poids sans doute

