

# Nouveaux antibiotiques en 2018 : quelle place en gériatrie ?

L Legout, infectiologue

Clinique des Vergers, Meyrin

Centre Alpes Léman, Contamines sur Arve



# Conflits d'interet

- ❖ Pfizer : orateur
- ❖ Sanofi : congrès
- ❖ Novartis : congrès, orateur

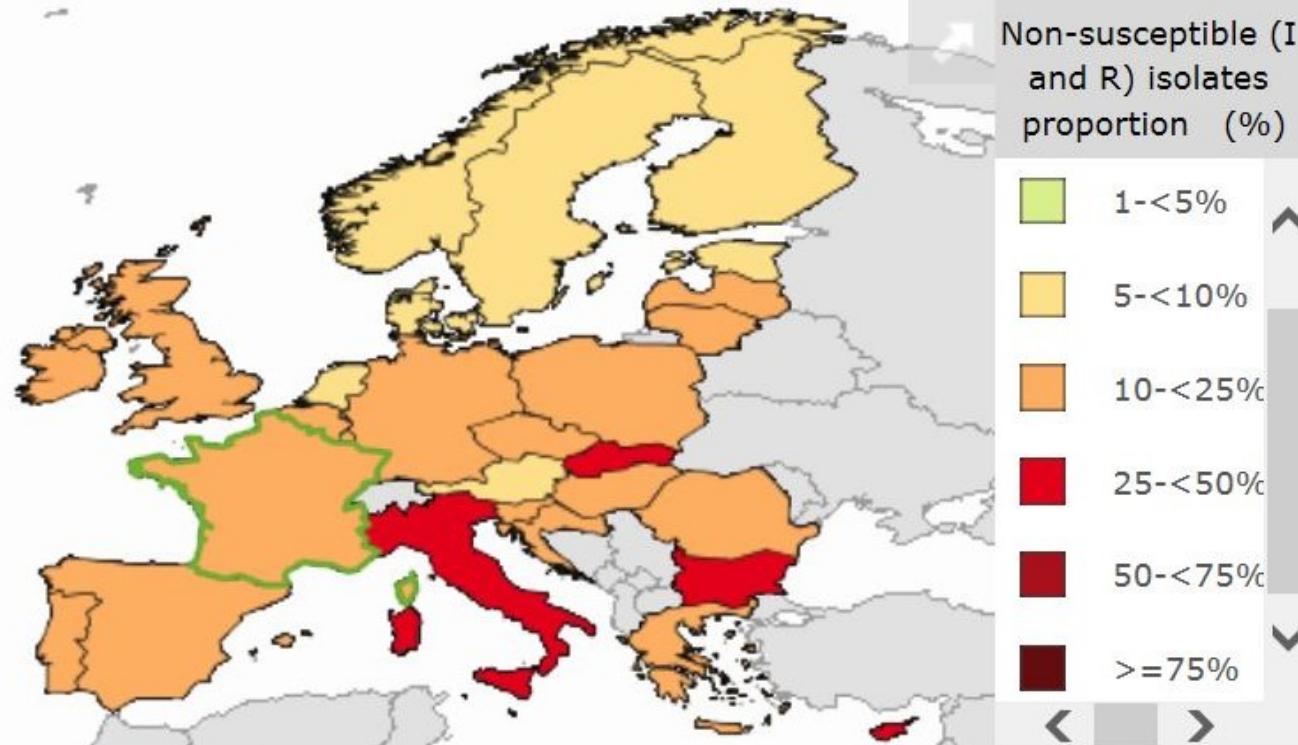
# Le contexte épidémiologique mondial

- ❖ Aux Etats Unis :
  - augmentation du nombre de SARM ( *Staphylocoque aureus* methicilline-R) et de VRE ( Enterocoque vancomycine resistant) ++
  - BLSE aussi
- ❖ En Europe: <https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>
  - En France :
    - stabilité du nombre de SARM et VRE
    - Explosion des BLSE ( bétalactamase à spectre étendu ) et augmentation du nombre de carbapénémase dans les années 2010
  - Inégalité en Europe

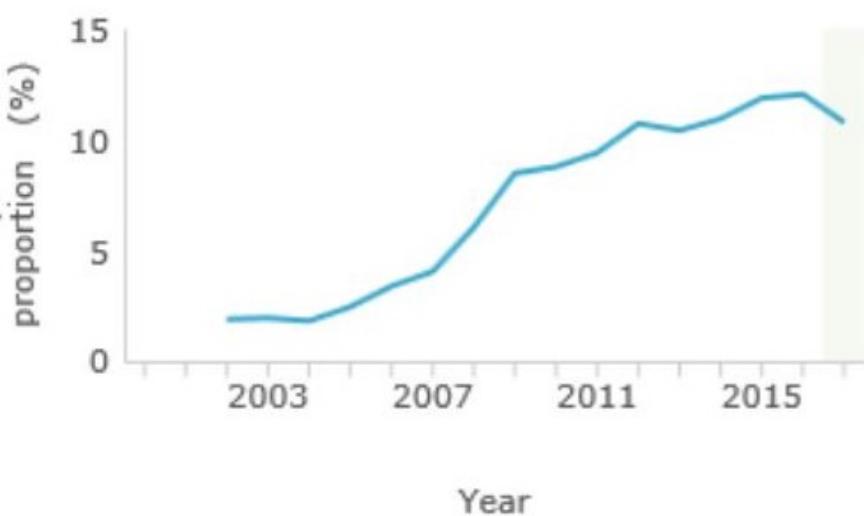


Décès imputable  
Cout de santé important

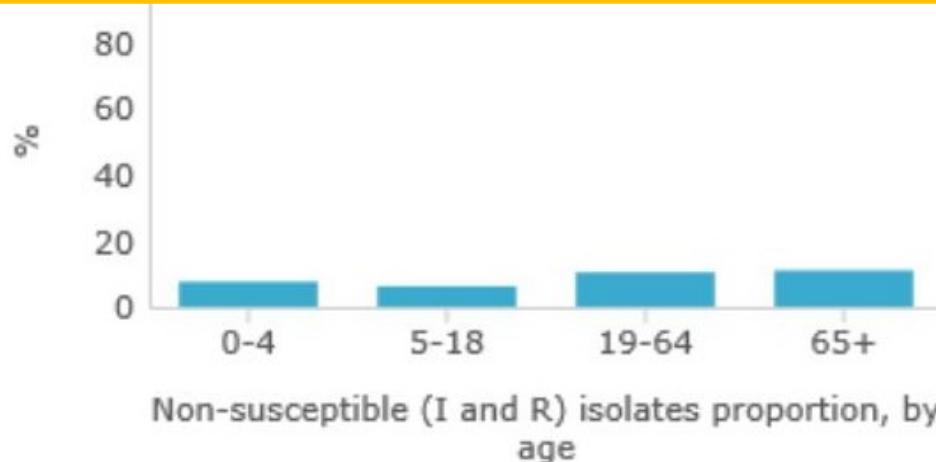
region	Non-susceptib (I and R) isolates proportion (%)
Republic	14.6
ark	7.8
a	9.1
d	7.7
e	10.8
any	12.7
e	19.4



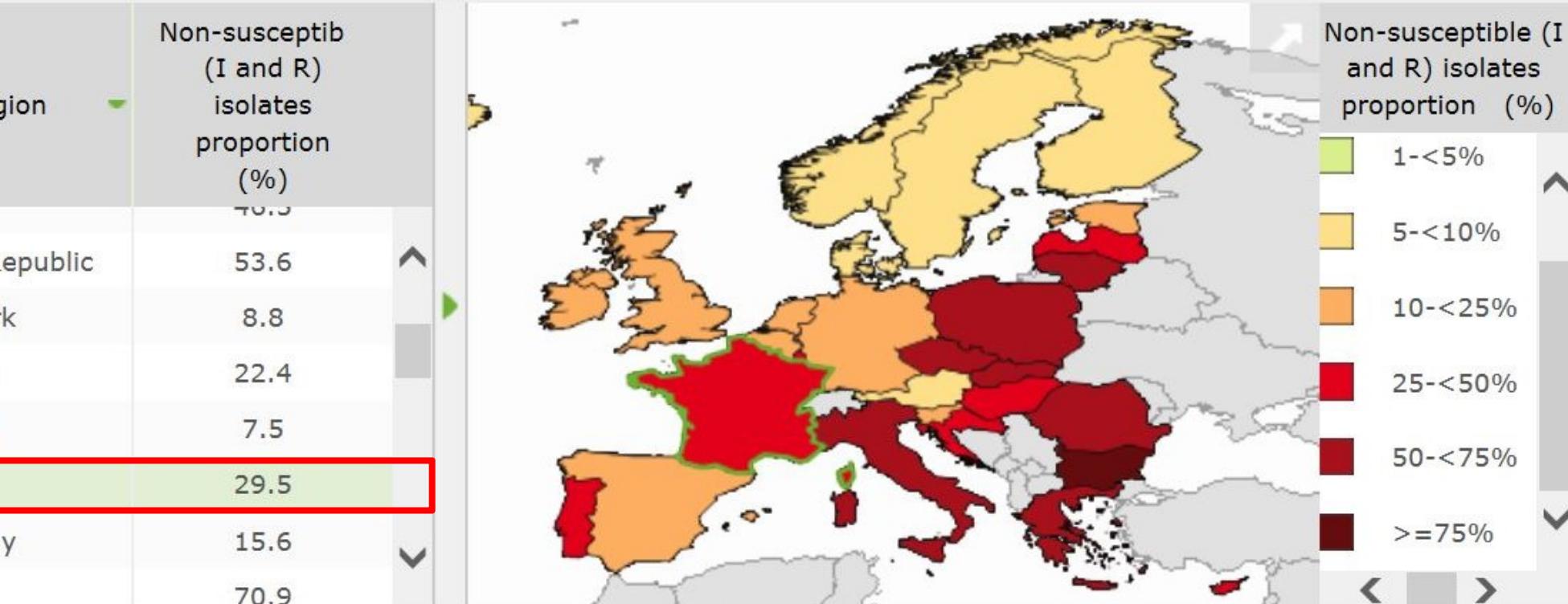
Année
2008
2010
2013
2017



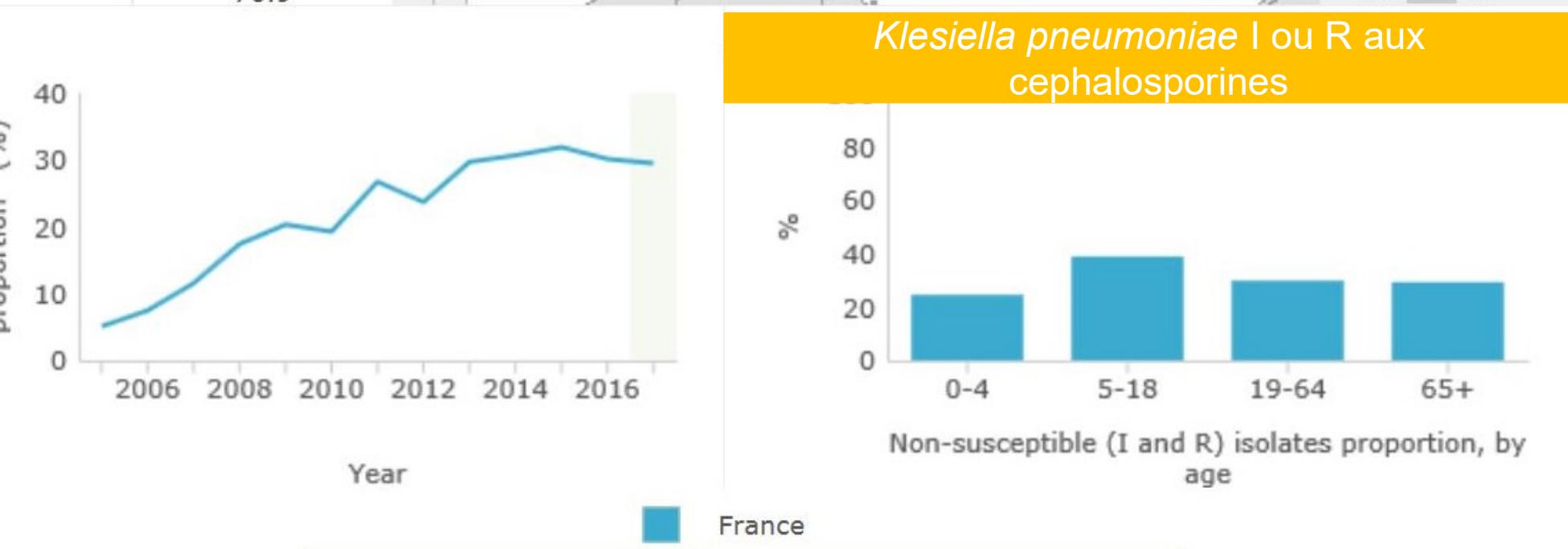
### E Coli I ou R aux céphalosporines de 3ième G



Taux st  
de souc  
résistan  
C3G-AC  
= 3% en



année	%
2008	
2010	
2013	
2017	



Taux de souches résistantes C3G-AG-19.4% en

0.7% R carbapén

istance

Pseudomonas aeruginosa

Carbapenems

Resistant (R) isolates proportion

2017

Region

Resistant (R) isolates proportion (%)

13.9

8.2

25.4

30.7

17.0

14.8

2.5

9.1

6.1

13.9

12.7

39.3

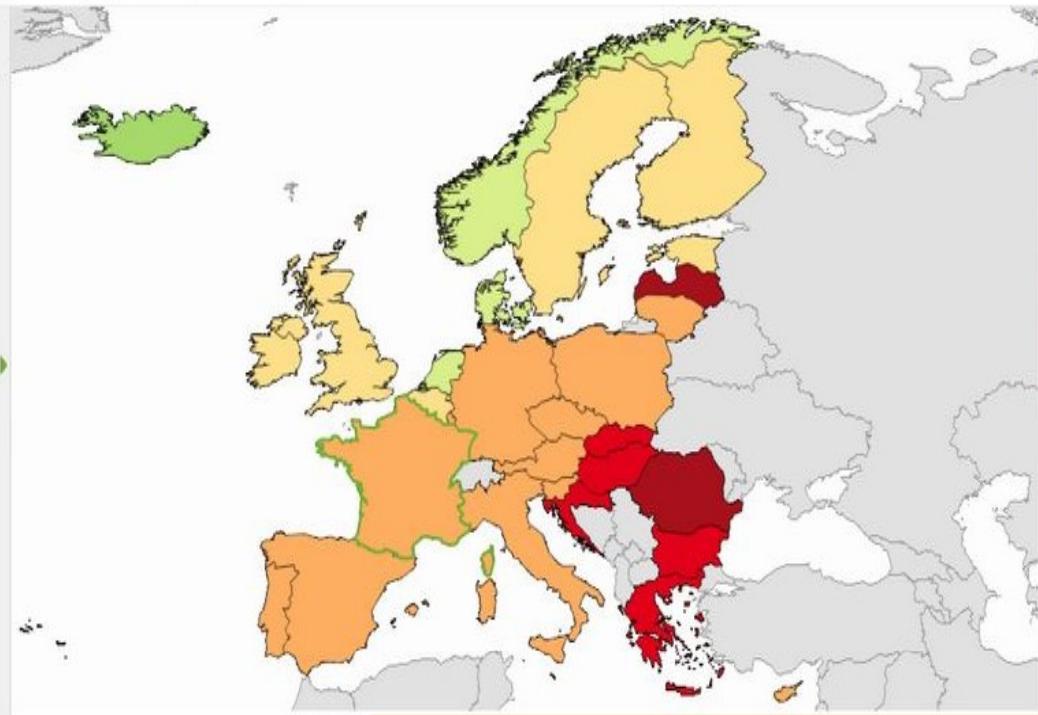
36.6

0.0

9.0

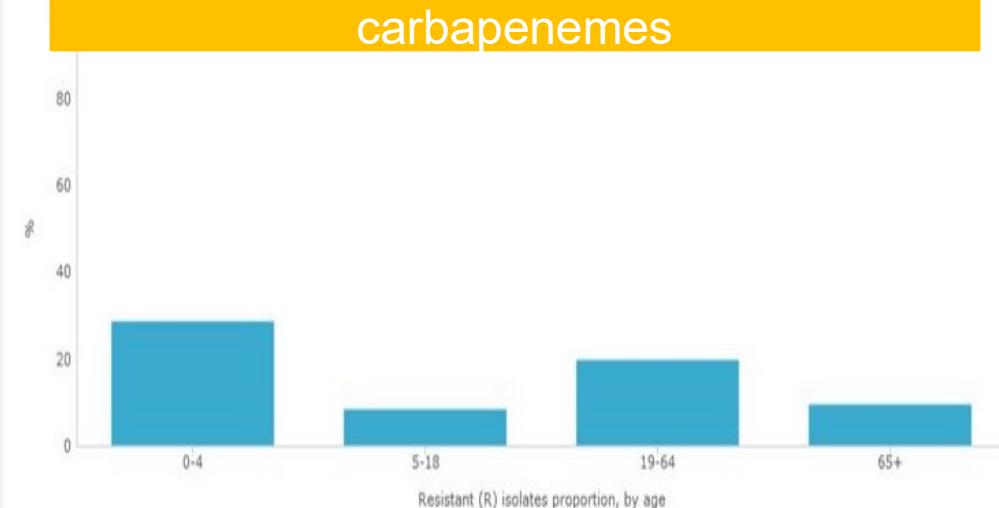
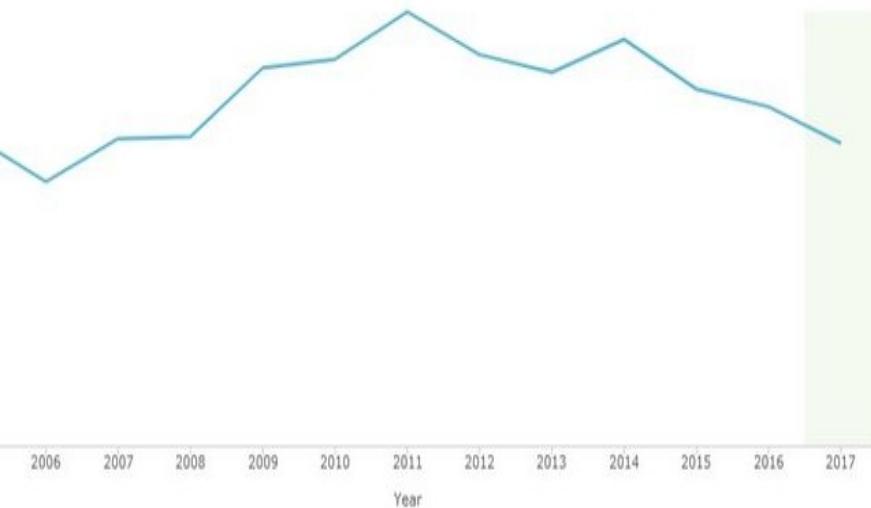
19.9

57.1

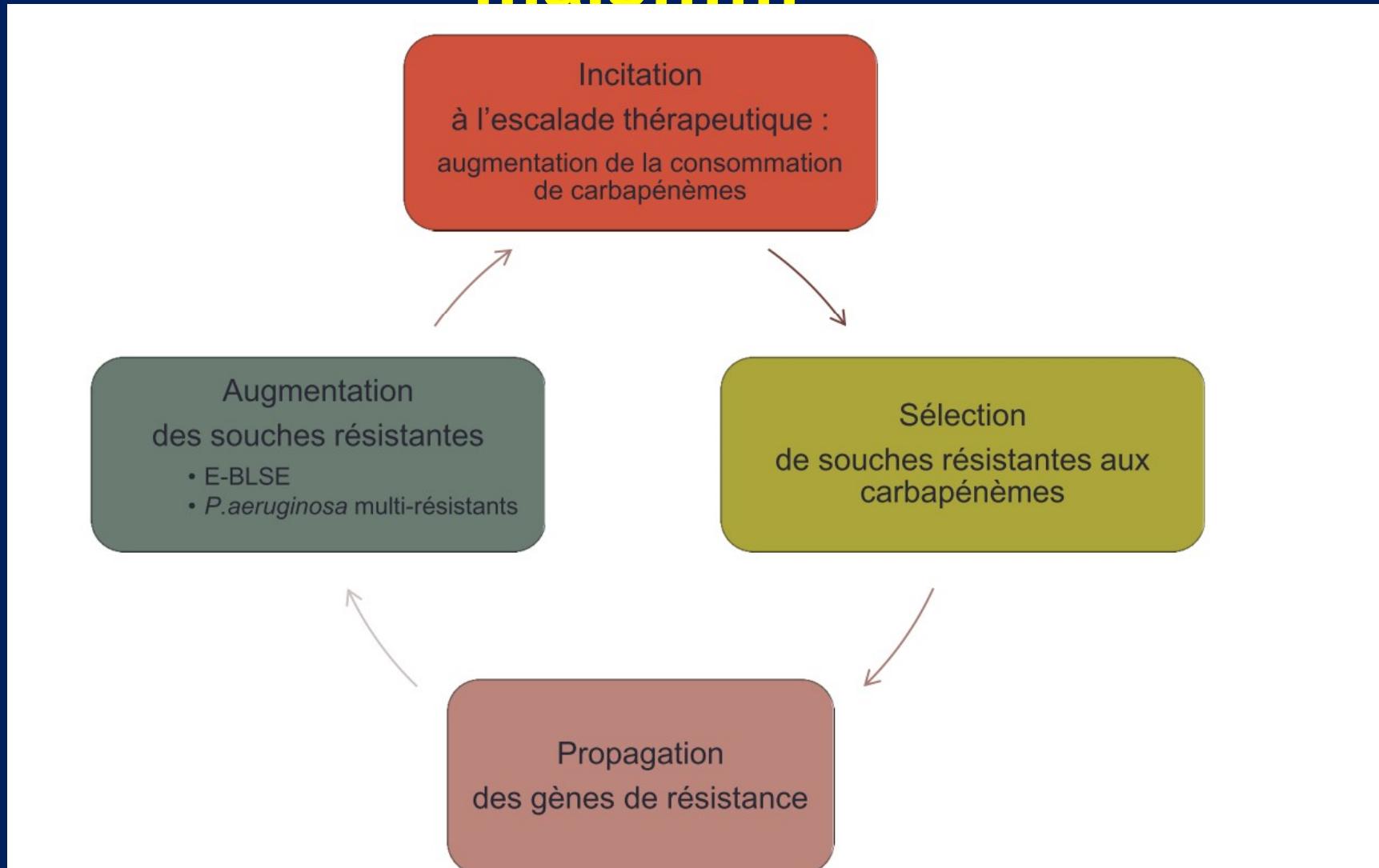


Pseudomonas résistant aux carbapenemes

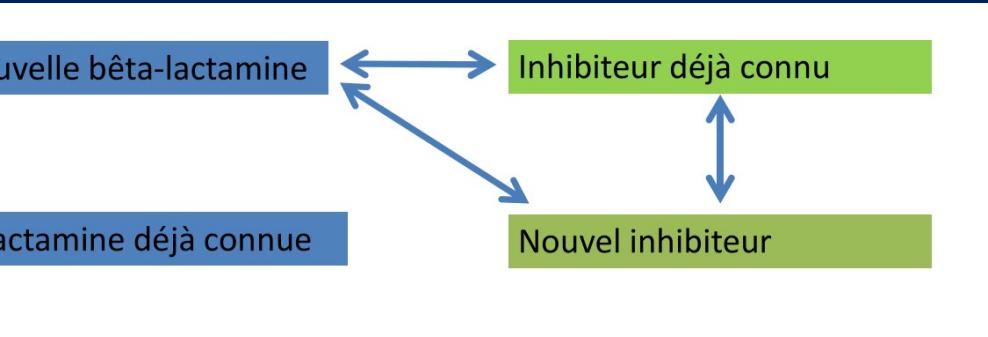
13.9%



# Traitements en cas de résistance multiple notamment BLSE : Carbapénèmes oui, mais.....



# Que de neuf parmi les nouveaux anti-gram négatifs en 2018?



- **Temocilline**
- **Ceftazidime-avibactam**
- **Ceftolozane-tazobactam**
- Imipenem-cilastatine-relebactam
- Meropenem-vaborbactam

omicine  
acycline + Cifideroficol

vous actifs sur certaines BLSE

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine $\beta$ -lactamases	Metallo- $\beta$ -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinasées
Chromosomiques	Pénicillinases ( <i>C. koseri</i> , <i>Klebsiella</i> )		AmpC non inducible ( <i>E. coli</i> )	
			AmpC inducible	
			AmpC déréprimée	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC plasmidique	OXA spectre étroit
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			BLSE de type OXA
	Carapénémases KPC	Carapénémases VIP, IMP, NDM-1		Carapénémases Ex. OXA-48

Classification d'Ambler

# Temocilline = Negaban® Eumedica

Pénicilline dérivée de la ticarcilline, bactéricide

Spectre étroit :

## Actif sur la plupart des BGN

- **Entérobactéries** : *E coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Morganella, Proteus, Providencia, Serratia, Salmonella, shigella....*
- **Non fermentaires**: *Burkholderia cepacia sauf P aeruginosa, Stenotrophomonas, Acinetobacter (résistance naturelle)*
- **Autres**: *Neisseria, Haemophilus, Pasteurella*

## Inactif sur les BG + et les anaérobies

Stabilité vis-à-vis des betalactamases

- Classique BLSE, AmpC +/- KPC
- Hydrolysée par les metallo  $\beta$  lactamases ex MDM-1

**Voie IV uniquement,  
flacon de 1 et 2g, a conserver au frigo**

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
Chromosomiques	Serine $\beta$ -lactamases  Pénicillinases ( <i>C. koseri, Klebsiella</i> )	Metallo- $\beta$ -lactamases	Céphalosporinases  AmpC non inductible ( <i>E. coli</i> ) AmpC inducible AmpC déréprimée	Oxacillinas
Plasmidiques	TEM, SHV  BLSE TEM, SHV, CTX-M	KPC	AmpC plasmidique	OXA spectre BLSE de type X  Carbapénémases Ex. OXA-48
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIP, IMP, NDM-1		Carbapénémases Ex. OXA-48

Classification d'Ambler

## Témocilline : Concentrations Critiques

- Selon la publication de Fuchs PC :
  - Espèces sensibles : CMI  $\leq$  16 mg/L
  - Espèces résistantes : CMI > 32 mg/L
- Selon le CA-SFM :
  - *Enterobacteriaceae* sensibles : CMI  $\leq$  8 mg/L
  - *Enterobacteriaceae* résistantes : CMI > 8 mg/L
- Selon la BSAC méthode pour les *Enterobacteriaceae* :
  - Espèces sensibles : CMI  $\leq$  8 mg/L
  - Espèces résistantes : CMI > 8 mg/L
- *Infections urinaires non compliquées* :
  - Espèces sensibles : CMI  $\leq$  32 mg/L
  - Espèces résistantes : CMI > 32 mg/L

# Temocilline = Negaban®

## Pharmacocinétique

- ◊ Elimination rénale principalement
- ◊  $\frac{1}{2}$  vie = 4,5 h si IV ( 5,4 h si IM)
- ◊ Cmax 150-200 mg C min 15-30 mg si 2g/12h
- ◊ Faible impact sur la flore intestinale
- ◊ Posologie: 2g X 2 /j min voire 3gX2 si infection grave ou hors urines
- ◊ Ne permet pas d'atteindre les souches avec CMI 32 mg/l hors urines
- ◊ Probablement mieux en IVSE

## AMM

- ◊ infections urinaires compliquées y compris pyelo
- ◊ Infections voies respiratoires basses
- ◊ Bactériémies
- ◊ Infections de plaies

Rodriguez-villalobos et al. JAC 2011

Soubirou JF et al. JAC 2015

Balakrishnan et al. JAC 2011

Laterre JF JAC 2015

Habayeb et al. Eu J Clin Microb infect dis 2015

# Témocilline : Infection Urinaire Expérimentale

- Pyélonéphrite de la souris
  - 2 souches : *E. coli* C3G-S et *E. coli* CTXM-15
  - Témocilline (200 mg/kg/2 h)
  - vs imipénème(100 mg/kg/2 h)
  - vs céfotaxime (100 mg/kg/2 h)

**Table 2.** Optimal dosing regimens used in mice for temocillin, imipenem and cefotaxime and their corresponding PK/PD parameters against susceptible and resistant *E. coli* strains

Optimal dosing regimen in mice	$C_{max}$ (mg/L)	protein binding (%)	PK/PD parameter	
			fT>MIC (%) for <i>E. coli</i> CFT073-RR (MIC)	fT>MIC (%) for <i>E. coli</i> CFT073-RR CTX-M-15 (MIC)
Temocillin	200 mg/kg every 2 h	199	16	82% (4 mg/L) 70% (8 mg/L)
Imipenem	100 mg/kg every 2 h	91	34	87% (0.5 mg/L) 87% (0.5 mg/L)
Cefotaxime	100 mg/kg every 2 h	128	12	100% (0.125 mg/L) 0% (>1024 mg/L)

$C_{max}$ , peak value of total concentration at steady-state obtained from PK model for the three antibiotics; fT>MIC, percentage of time of the dosing interval during which free-drug concentrations remained above the MIC for the corresponding strain.

# Témocilline : Infection Urinaire Expérimentale

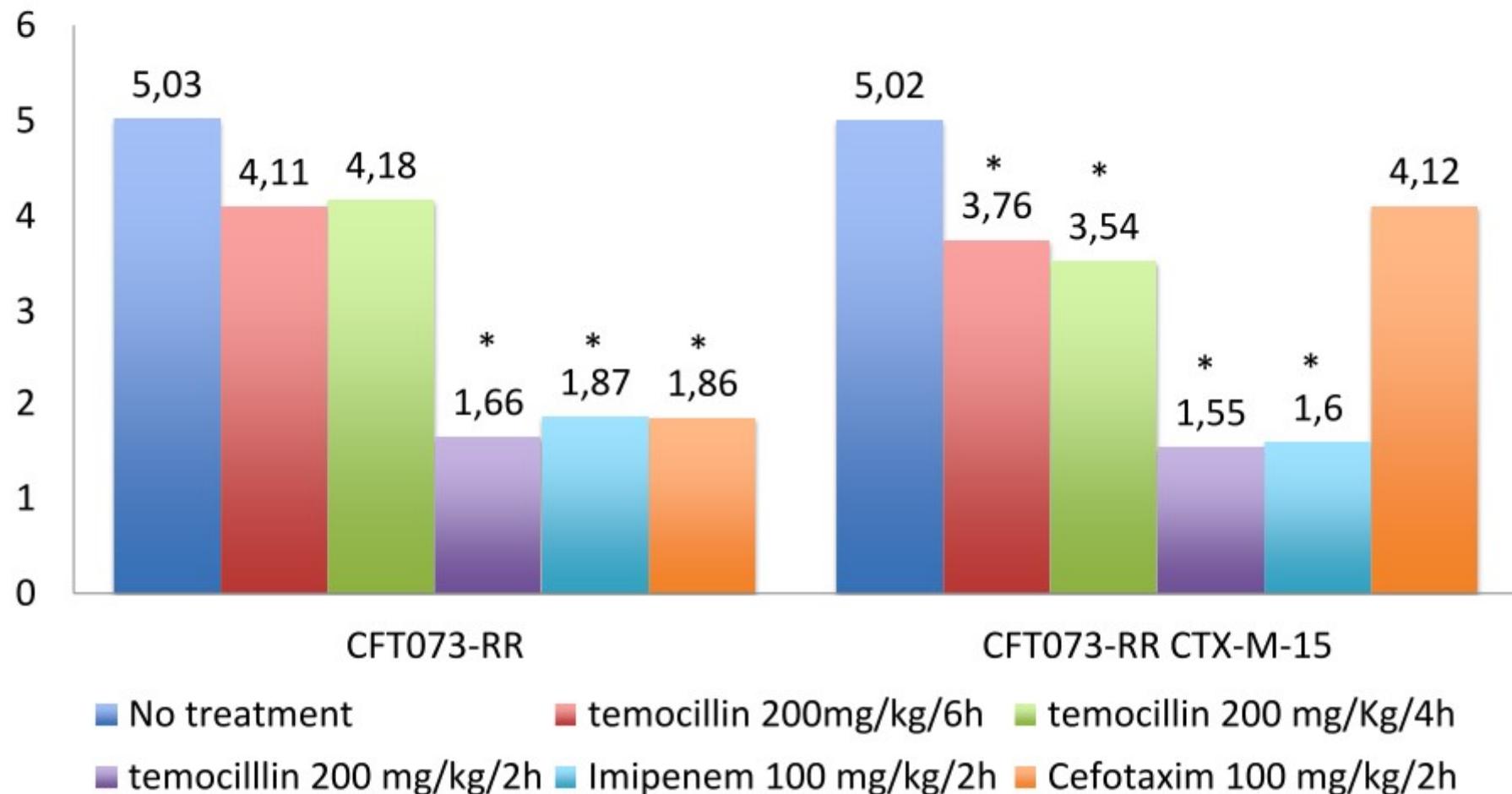
- Pyélonéphrite de la souris
  - 2 souches : *E. coli* C3G-S et *E. coli* CTXM-15
  - Témocilline (200 mg/kg/2 h)
  - vs imipénème(100 mg/kg/2 h)
  - vs céfotaxime (100 mg/kg/2 h)

**Table 2.** Optimal dosing regimens used in mice for temocillin, imipenem and cefotaxime and their corresponding PK/PD parameters against susceptible and resistant *E. coli* strains

Optimal dosing regimen in mice	$C_{max}$ (mg/L)	protein binding (%)	PK/PD parameter	
			fT>MIC (%) for <i>E. coli</i> CFT073-RR (MIC)	fT>MIC (%) for <i>E. coli</i> CFT073-RR CTX-M-15 (MIC)
Temocillin	200 mg/kg every 2 h	199	16	82% (4 mg/L) 70% (8 mg/L)
Imipenem	100 mg/kg every 2 h	91	34	87% (0.5 mg/L) 87% (0.5 mg/L)
Cefotaxime	100 mg/kg every 2 h	128	12	100% (0.125 mg/L) 0% (>1024 mg/L)

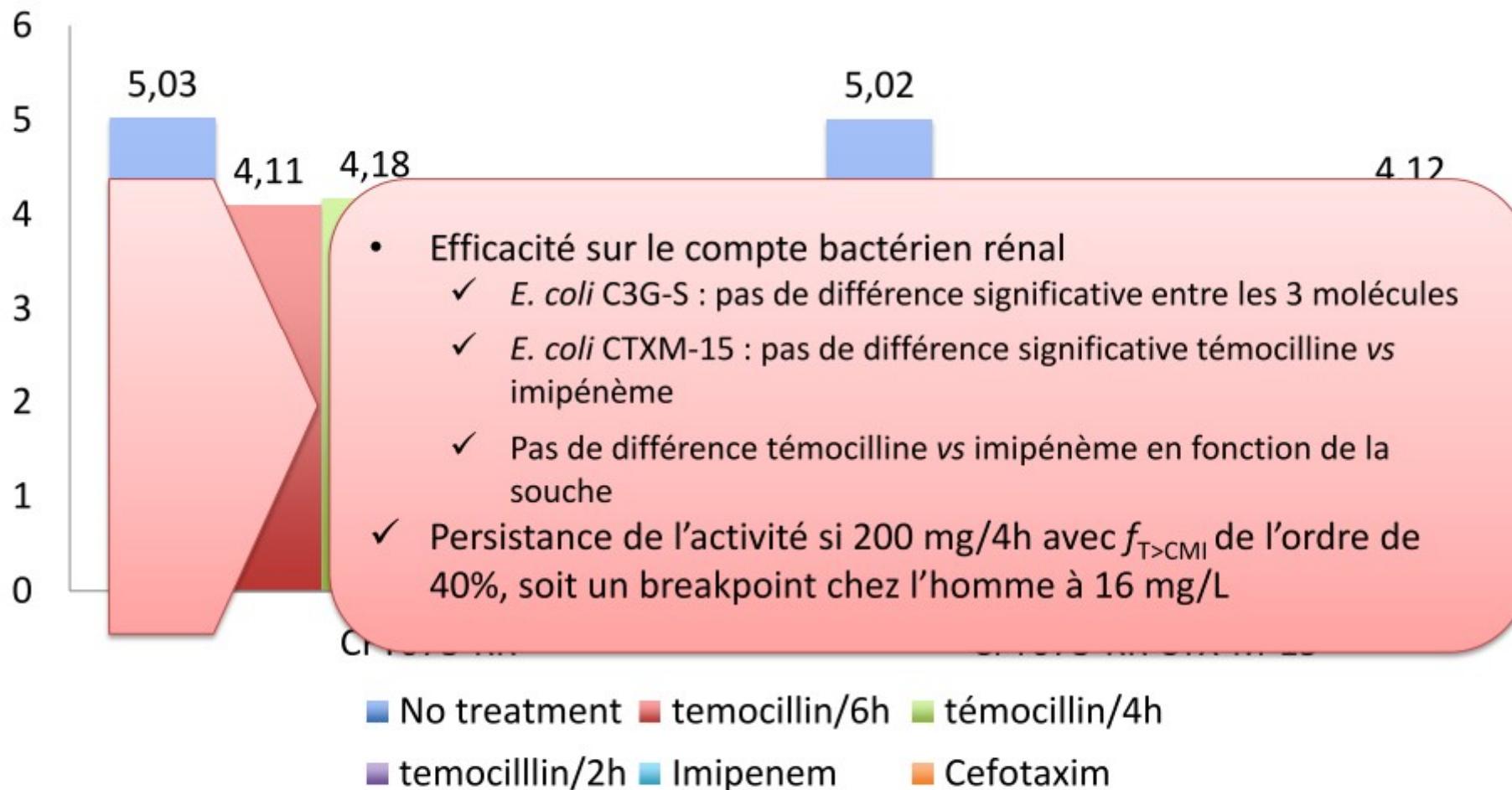
$C_{max}$ , peak value of total concentration at steady-state obtained from PK model for the three antibiotics; fT>MIC, percentage of time of the dosing interval during which free-drug concentrations remained above the MIC for the corresponding strain.

## Effect of Antibiotics in Kidneys of Mice Infected with *E. coli* : Median $\log_{10}$ cfu/g of Kidney



\*  $P < 0.05$  vs untreated mice

# Effect of Antibiotics in Kidneys of Mice Infected with *E. coli* : Median $\log_{10}$ cfu/g og Kidney



# Temocillin use in England in Infections Caused by Extended Spectrum and/or Depressed AmpC Betalactamase-Producing *Enterobacteriaceae*

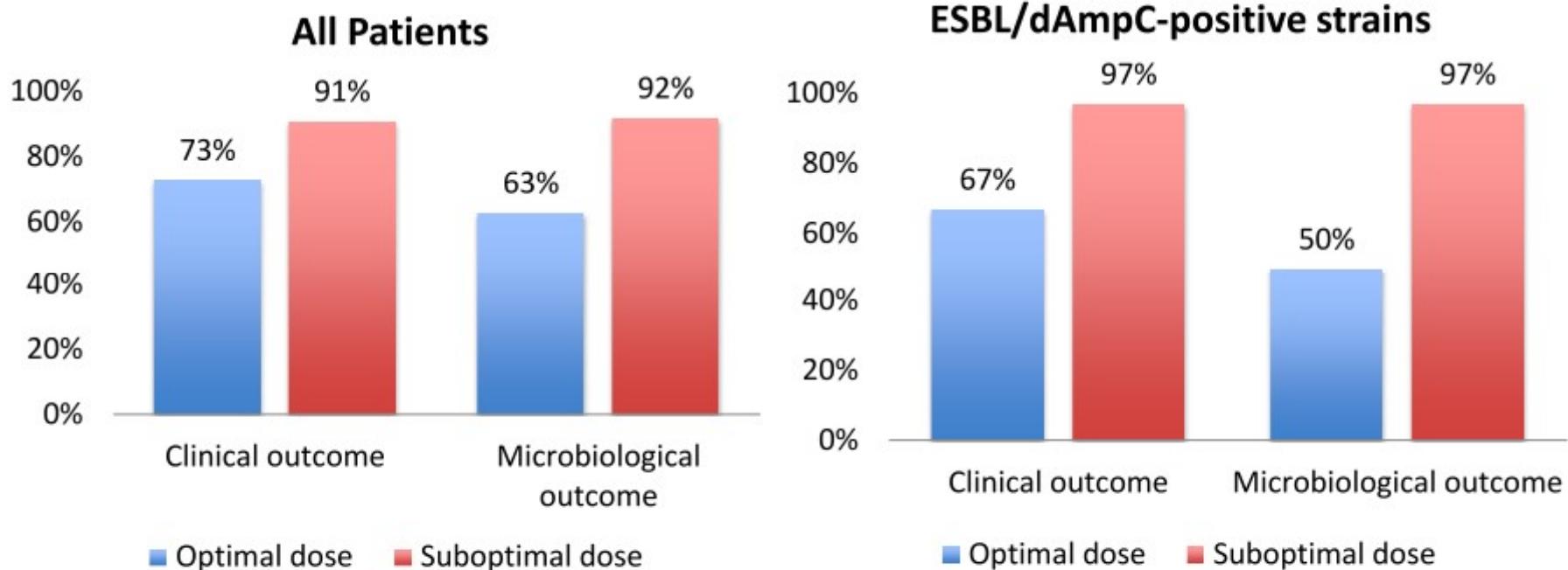
- Étude rétrospective
- Six centres UK
- Critères d'inclusion :
  - Traitement par témocilline ≥ 3 j pour UI, bactériémie, HAP, jan 2008 – Nov 2010
  - Et pathogène isolé et identifié
  - Infection urinaire : 42
  - Bactériémie : 42
  - PN : 8

Clinical and microbiological efficacies stratified by ESBL/dAmpC status and type of infection				
	UTI	BSI	HAP	Total
<b>Clinical cure<sup>a</sup></b>				
ESBL/DAmp	6/7 (86%)	15/18 (83%)	4/5 (80%)	25/30 (83%)
C -				
ESBL/DAmp	26/28 (93%)	19/23 (83%)	2/2 (100%)	47/73 (89%)
C +				
Total <sup>b</sup>	38/42 (90%)	35/42 (83%)	6/8 (75%)	79/92 (86%)
<b>Microbiological Cure<sup>a</sup></b>				
ESBL/DAmp	6/7 (86%)	9/11 (82%)	4/5 (80%)	19/23 (83%)
C -				
ESBL/DAmp	23/27 (85%)	18/22 (82%)	no data	41/49 (84%)
C +				
Total <sup>b</sup>	34/39 (87%)	28/34 (82%)	4/6 (67%)	66/79 (84%)

a : ESBL/dAmpC-positive vs ESBL/dAmpC-negative infected pts : NS

b : numbers include patients infected with strains of undefined ESBL/dAmpC status

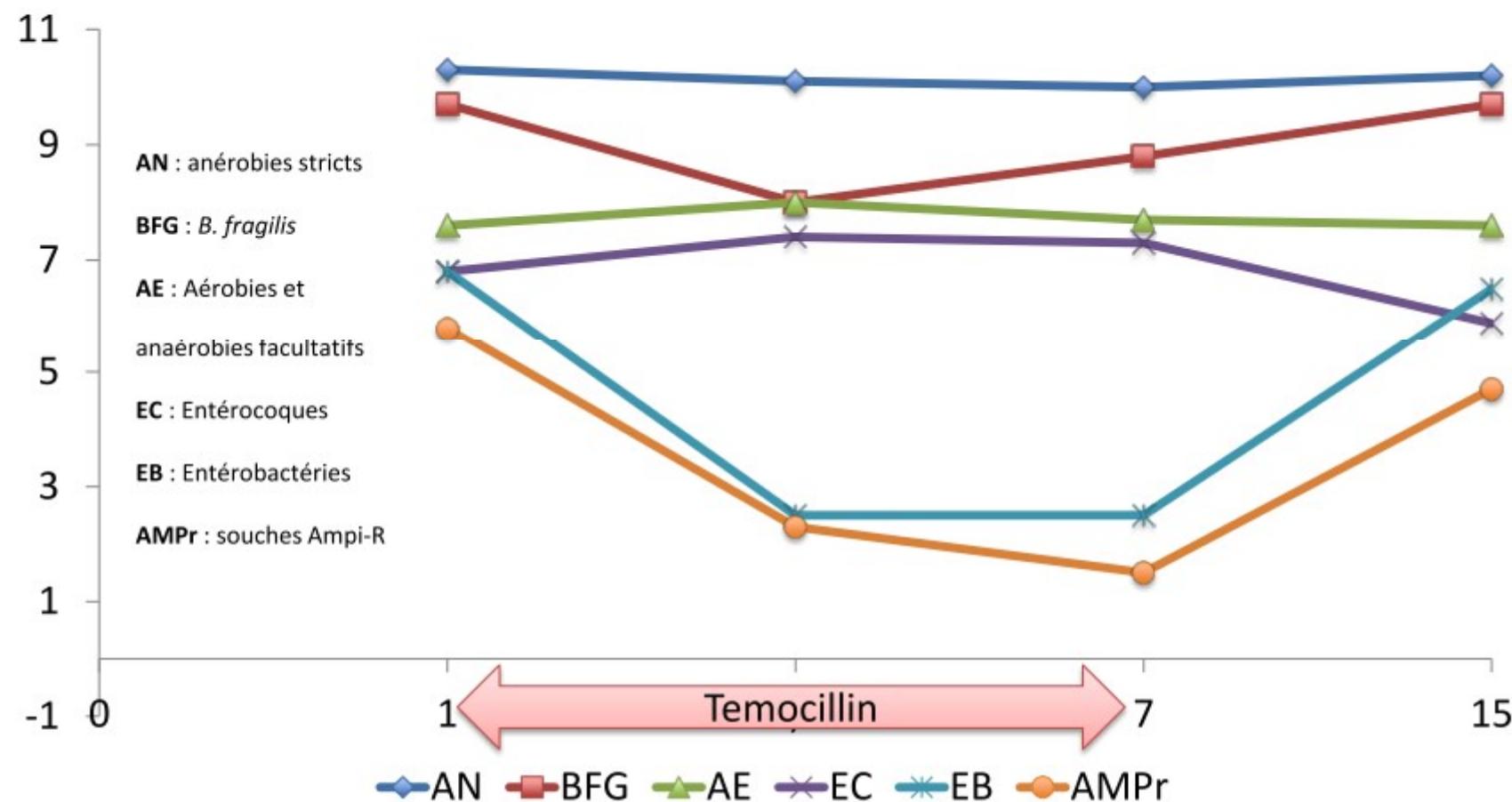
## Effect of Temocillin Dosage Regimen on Efficacy : Clinical Cure Rate



Optimal dosage : 2 g twice daily or renally adjusted equivalent

Suboptimal dosage : < 2 g twice daily or renally adjusted equivalent

## Effect of IV Temocillin 1g Twice Daily for 6 or 7 Days on the Bowel Flora in 6 Healthy Volunteers (Log cfu/g stool)



# Ceftazidime-avibactam = Zavicefta ® ( Pfizer)

## Spectre d'activité

- ❖ Bacilles à gram négatif essentiellement :
  - ❖ Enterobacteries dont BLSE, certaines EPC
  - ❖ *Pseudomonas spp.*
- ❖ **Peu ou pas d'activité sur anaérobies**  
(inactif sur *Clostridium sp* et *bacteroides*)
- ❖ **Pas d'activité sur staphylocoque doré methi-S ou R, Enterocoque, carbapénémase de classe B et la plupart de la classe D**
- ❖ *Stenotrophomonas, acinetobacter* ? Bof?

## Voie IV uniquement

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
Chromosomiques	Sérine $\beta$ -lactamases	Metallo- $\beta$ -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinasées
	Pénicillinases ( <i>C. koseri, Klebsiella</i> )		AmpC non inducible ( <i>E. coli</i> )	
			AmpC inducible	
Plasmidiques	TEM, SHV		AmpC déréprimée	
	BLSE TEM, SHV, CTX-M			
	Carbapénémases KPC	Carbapénémases VIP, IMP, OXA-1	X	
		VIP, IMP, OXA-1		OXA spectre étroit BLSE de type OXA Ex. OXA-48

Classification d'Ambler

# Ceftazidime-avibactam = Zavicefta ® ( Pfizer)

## Pharmacocinétique

- ❖ Liaison protéique faible 10%
- ❖ ½ vie 2h
- ❖ Excrétion urinaire sous forme inchangée
- ❖ Adaptation rénale si insuffisance renale
- ❖ Stabilité sur 12h
- ❖ Posologie : 2g/0.5g toutes les 8h en perfusion de 2h

## AMM

- ❖ infections intraabdominales compliquées ( essai RECLAIM) : Carmeli et al. Lancet infect dis 2016; Stone GG et al. AAC 2017; Menes RE et al. AAC 2017)
- ❖ infections urinaires compliquées dont les pyélonéphrites aigües ( essai RECAPTURE) : M et al. Int J Antimicrob Agents 2018; Wagenlehner et al. Clin Infect Dis. 2016; Stone GG et al. J Antimicrob Chemother. 2018)
- ❖ pneumonies nosocomiales dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique ( étude REPROVE)
- ❖ infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.

## I Comparison of safety and efficacy data of Phase II cUTI and Phase II cIAI trials

Intervention	Intervention response	Primary pathogen isolated	Median duration of treatment	Most common AEs	Limitations
Ceftazidime/avibactam 500 mg/125 mg IV q8h	Favorable clinical response: 24/28 (85.7%)	<i>E. coli</i> 25/27 isolates (92.6%) <i>E. coli</i> 33/35 isolates (94.3%)	5 days (ceftazidime/avibactam) 6 days (imipenem/cilastatin)	Headache, abdominal pain, constipation, and anxiety Dizziness, injection/infusion site reaction, abdominal pain/distension, and anxiety	Formal sample size calculation not performed and not powered to demonstrate noninferiority to comparator
Ceftazidime/avibactam 2,000 mg/500 mg IV q8h plus metronidazole 500 mg IV q8h Meropenem 1,000 mg IV q8h plus placebo infusion	Favorable clinical response: 80/87 (92%)	<i>E. coli</i> 105/105 isolates (100%) <i>E. coli</i> 105/105 isolates (100%)	6 days (ceftazidime/avibactam plus metronidazole) 6.5 days (meropenem)	Vomiting, nausea, abdominal pain, and pyrexia Pyrexia, wound secretion, nausea, and vomiting	Study not statistically powered to demonstrate noninferiority to comparator

ata from Lucasti et al<sup>13</sup> and Vazquez et al.<sup>14</sup>

ations: AEs, adverse effects; cIAI, complicated intra-abdominal infection; cUTI, complicated urinary tract infection; *E. coli*, *Escherichia coli*; IV, intravenous; ours.

# Ceftolozane/tazobactam ( Zerbaxa ®, MSD)

## Spectre d'activité

Action sur bactilles à gram négatif essentiellement

- ◊ Dont Enterobacteries y compris BLSE ( classe A et D), meilleure stabilité vis-à-vis des AmpC
- ◊ **Pseudomonas aeruginosa ++**

3G + : streptocoque

Anaerobies: faible sur *P acnes, fusobacterium sp.*

inactif sur

- ◊ ***Bacteroides, Clostridium sp***
- ◊ **Staphylocoque doré methi-S ou R**
- ◊ **Enterocoque**
- ◊ **Carbapénemase type KPC, VIM, Oxa 48**
- ◊ ***Stenotrophomonas, Acinetobacter sp***

## Voie IV uniquement

- ◊ Flacon de 1g
- ◊ A conserver au frigo

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D
	Sérine $\beta$ -lactamases	Metallo- $\beta$ -lactamases	Céphalosporinases	Oxacillinasées
Chromosomiques	Pénicillinases ( <i>C. koseri, Klebsiella</i> )		AmpC non inducible ( <i>E. coli</i> ) AmpC inducible AmpC déréprimée	
Plasmidiques	TEM, SHV <b>BLSE</b> TEM, SHV, CTX-M		AmpC plasmidique	DXA spectre étroit BLSE de type DXA
	Carba <del>β</del> énemases KPC	Carba <del>β</del> énemases VIP, IMP, NDM-1		Carba <del>β</del> énemases Ex. OXA-48

Classification d'Ambler

# Ceftolozane/tazobactam ( Zerbaxa ®, MSD)

## Pharmacocinétique

- ❖ Liaison protéique : 16-21% ( 30% tazo)
- ❖ ½ vie: 3h ( Tazo: 1h)
- ❖ Elimination rénale ++
- ❖ Sous forme de métabolite inchangé
- ❖ Stabilité sur 12h
- ❖ Posologie: 1g/0.5g X 8h en perfusion de 1h ( dose pneumonie 2g/1g X 8h)

## AMM

- ❖ Infections urinaires compliquées y compris les pyélonéphrites ( étude ASPECT-1)
- ❖ Les infections intra-abdominales ( étude ASPECT-2)

Solomkin et al. CID 2015  
Wagenlehner et al. Lancet 2015

# Etude de phase III : infections urinaires communautaires

Wagenlehner FM et al. Lancet 2015

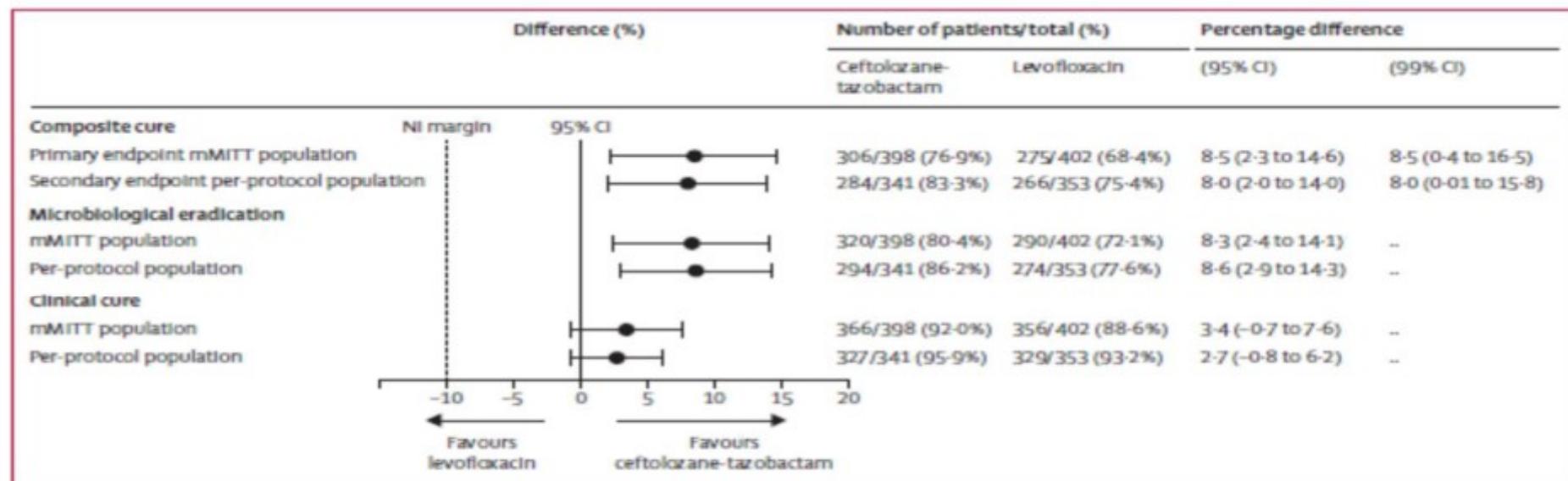


Figure 2: Primary and secondary endpoints at the test-of-cure visit

mMITT=microbiological modified intention-to-treat population. NI=non-inferiority.

800 pyélonéphrites

C/T 7 j > Levofloxacine 750 mg/j 7 j

26,5 % entérobactéries LVF-R  
2,7 % entérobactéries CT-R

BLSE : 14 %

# Etude de phase III : infections intra-abdominales

	Ceftolozane/ tazobactam plus metronidazole No. (%)	Meropenem No. (%)	Percentage difference (95% CI)
ITT population	n = 389	n = 417	
Cure	323 (83.0)	364 (87.3)	-4.2 (-8.91 to .54)
Failure	32 (8.2)	34 (8.2)	
Indeterminate	34 (8.7)	19 (4.6)	
ME population	n = 275	n = 321	
Cure	259 (94.2)	304 (94.7)	-1.0 (-4.52 to 2.59)
Failure	16 (5.8)	17 (5.3)	
Peritonitis present, No. (%)	337 (86.6)	340 (81.5)	
Local <sup>d</sup>	198 (58.8)	203 (59.7)	
Diffuse <sup>d</sup>	139 (41.2)	137 (40.3)	
Localized complicated appendicitis, No. (%)	115 (29.6)	142 (34.1)	

CT + Metronidazole vs Meropénème

Non-infériorité

Baseline APACHE II score, No. (%) <sup>a</sup>		
Mean (SD)	6.2 (4.2)	6.0 (4.1)
0–5	191 (49.2)	213 (51.1)
6–10	143 (36.9)	153 (36.7)
11–15	42 (10.8)	38 (9.1)
>15	12 (3.1)	13 (3.1)
Presence of bacteremia	8 (2.1)	12 (2.9)

olomkin J et al. Clin Infect Dis 2015

# En résumé : pour les BLSE / Enterobactéries productrices de carbapénemases

	BLSE ( TEM, SHV, CTX-M.)	Cephalosporin ase AmpC	Carbapenemase			Pseudomonas spp.	Acinetobacter spp.	AMM
			KPC	OXA-48 like	Metalloproteas e ( VIM, MDM...)			
<b>β</b> -lactamase = Céfotaxime®	+	+	-	-	-	-	-	IU compliquées
<b>β</b> -lactamase = Céfazidime- Céftazidime®	+	+	+	+/-	-	+	-	Bactériémie IU compliquée IIA, PN
<b>β</b> -lactamase = Céfotaxime®	+	+	-	+/-	-	++	-	IU compliquée IIA
<b>β</b> -lactamase = Céfalosporine C Céfacycline®	+	+	+	+	+	-	-	
<b>β</b> -lactamase = Céfamoxicame®	+	+	+	+	-	-	-	
<b>β</b> -lactamase = Céfénémofacétame Céfazolin®	+	+	+	-	-	+/-	-	
<b>β</b> -lactamase = Céfoperazone®	+	+	+	+/-	-	+/-	-	

# Positionnement

## □ Epargne des carbapénèmes

## □ Sur documentation +++

L'essentiel



- ▶ ZERBAXA a l'AMM dans le traitement des infections intra abdominales compliquées, des pyélonéphrites aigües et des infections urinaires compliquées.
- ▶ Son intérêt potentiel réside par son activité sur certaines bactéries à Gram négatif résistantes, permettant de traiter les patients atteints d'infections suspectées ou documentées à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE) ou à *Pseudomonas aeruginosa*, dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes.
- ▶ La documentation de son efficacité clinique est insuffisante dans les infections urinaires compliquées (y compris pyélonéphrites) et dans les infections intra-abdominales compliquées, sévères et / ou dues à bactéries multirésistantes.
- ▶ Il peut être proposé sur **documentation bactériologique** dans les infections à EBLSE ou à *Pseudomonas aeruginosa* sensibles.
- ▶ ZAVICEFTA a l'AMM dans le traitement des infections intraabdominales compliquées, des infections urinaires compliquées dont les pyélonéphrites aigües, des pneumonies nosocomiales dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.
- ▶ Son intérêt potentiel réside dans son activité sur certaines bactéries à Gram négatif résistantes, permettant de traiter les patients atteints d'infections suspectées ou documentées à entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (EBLSE) ou à *Pseudomonas aeruginosa*, dans le cadre d'une stratégie d'épargne des carbapénèmes. Il peut être proposé dans les infections dues à **des bactéries à Gram négatif en alternative à l'usage des carbapénèmes, en cas de résistance documentée ou fortement suspectée aux céphalosporines de troisième génération et lorsque l'utilisation de l'association ceftazidime/avibactam est appropriée.**
- ▶ La documentation de son efficacité clinique est insuffisante dans les infections sévères et / ou dues à bactéries multirésistantes.



CEFTOLOZANE  
TAZOBACTAM

*P. aeruginosa*



CEFTAZIDIME  
AVIBACTAM

E-BLSE

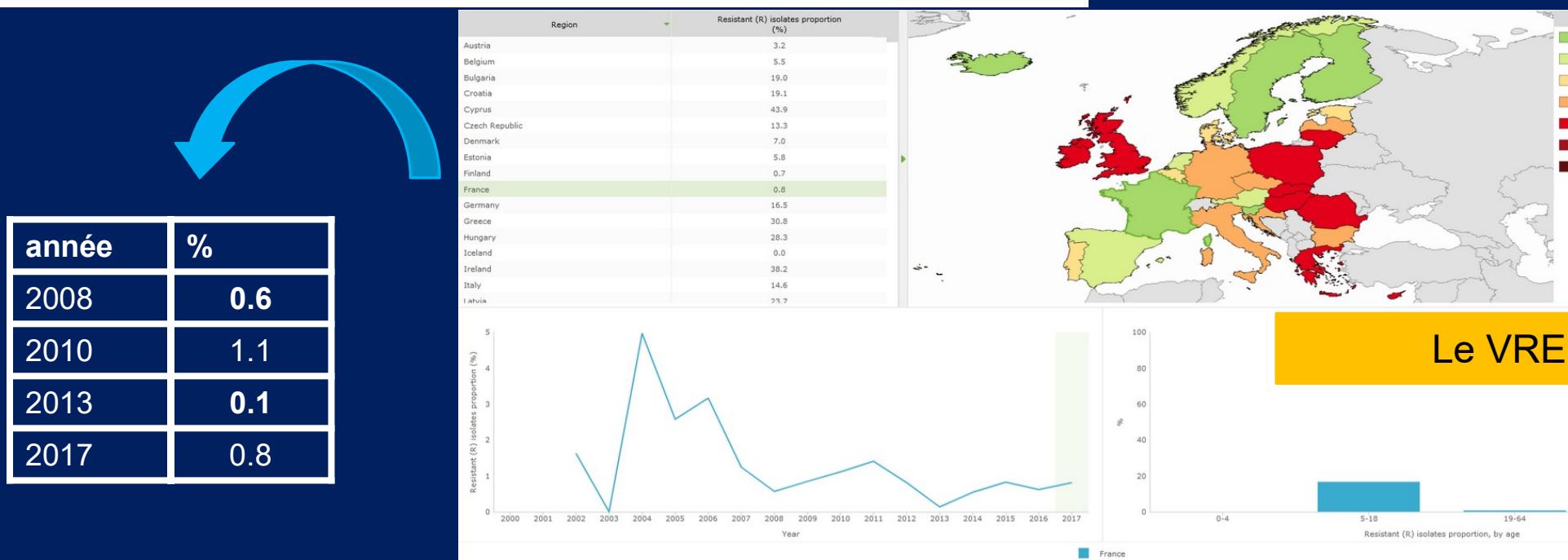
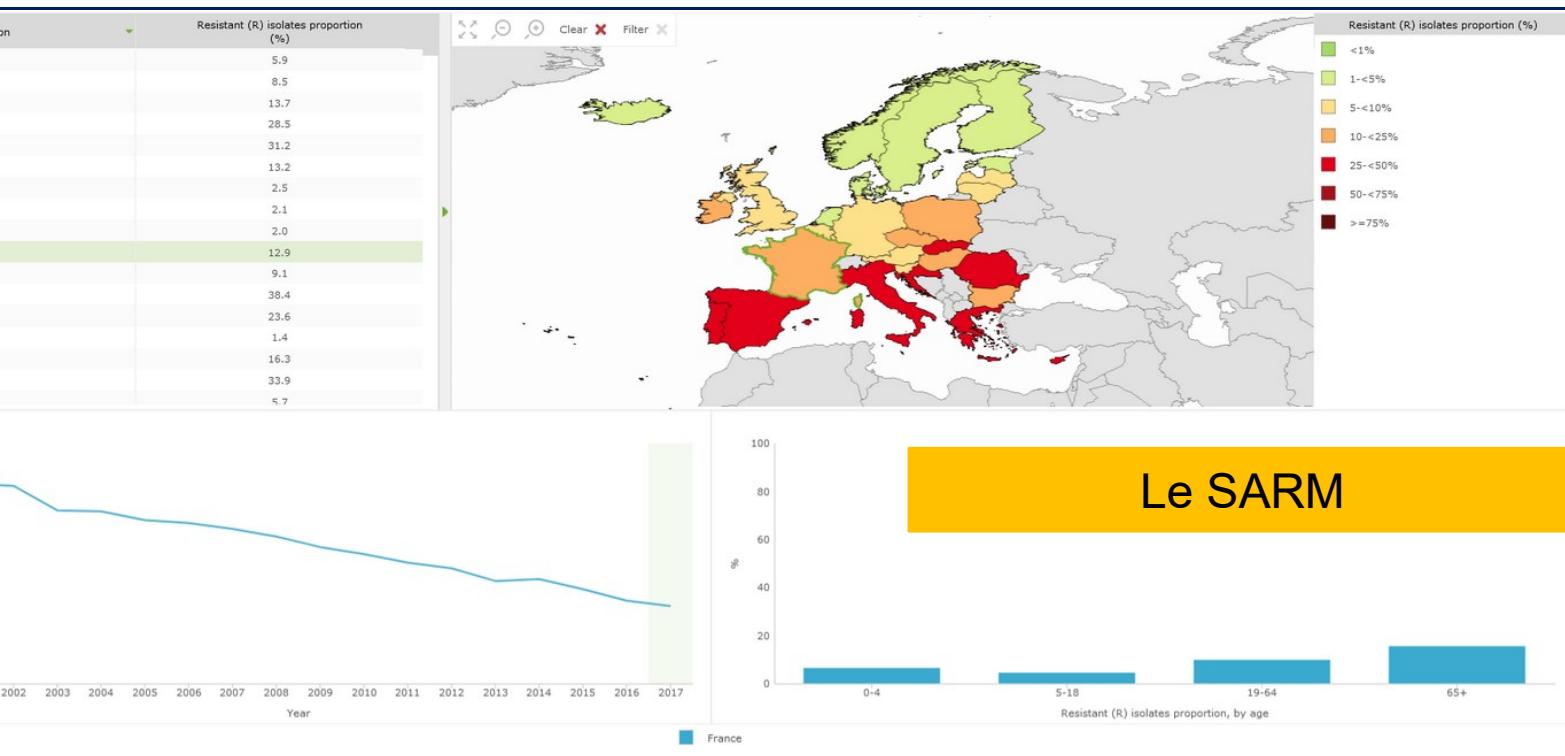
*P. aeruginosa*

E-BLSE

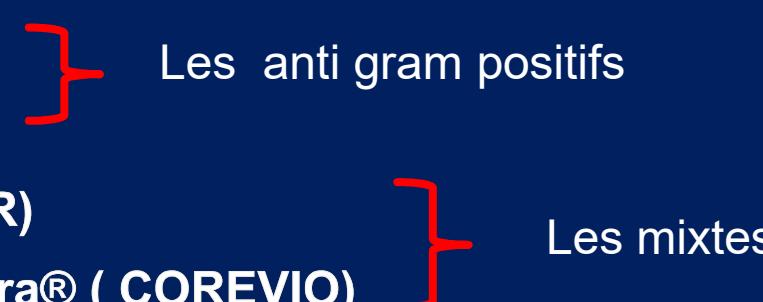
EPC type KPC ou OXA-48

- Pas ou peu de place en probabiliste
- Impossibilité de prédire le sensibilité sans avoir testé la molécule au laboratoire
- Importance de préserver l'efficacité de ces molécules en les positionnant correctement

## □ Sur indications hors AMM (indications AMM sans grand intérêt)



# Que de neuf comme anti gram positif en 2018 ?

- ◊ Les « vieux » anti-staph :
  - ◊ vancomycine, Teicoplanine, trimethoprime-sulfamethoxazole, linezolide, Daptomycine
- ◊ Les nouveaux antistaphylococciques commercialisés en France : pas de super pouvoir !
  - ◊ Tedizolide = Zivextro ® (MSD)
  - ◊ Dalbavancine= Xydalba ® (COREVIO)
  - ◊ Ceftaroline-fosamil = Zinforo ®(PFIZER)
  - ◊ Ceftobiprol-medocaril = Mabelio/ zeftera® ( COREVIO)
- ◊ Et le futur ?
  - ◊ Omadacycline= Nuzyra ® (FDA, 2018)
  - ◊ Et.....

# Tedizolide = Sivextro® MSD

- **Oxazolidinone IV ou PO ( 200 mg)**
- **Action par blocage du complexe d'initiation ribosomal par fixation de la sous unité 50S**
- **Pharmaco:**
  - ◊ Biodisponibilité orale : 91%
  - ◊ Liaison protéique = 70%
  - ◊ Faible élimination urinaire = 10%
  - ◊ Cmax 2.5h si po, 1h si IV
- **Effets secondaires:**
  - ◊ Pas d'interaction avec cytochrome
  - ◊ **Effet IMAO très faible / LZD**
  - ◊ **Moins d'hématotoxicité / LZD**
  - ◊ **Pas de neurotoxicité chez le rat...mais <6j**

- ◊ **Spectre d'activité:**  
**même que le linezolide**
  - ◊ Cocci gram positif
  - ◊ Aucune action sur les BGN

- ◊ **AMM**
  - ◊ Peau et tissu mous

Prokocimer et al., Tedizolid Phosphate vs Linezolid for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. JAMA. 2013;309(6):559-569

L Khatchatourian et al. Correction of myelotoxicity after switch of LZD to tedizolid for prolonged therapy. JAC 2017  
Yuste JR et al. Prolonged use of tedizolid in pulmonary non tuberculous mycobacterial infection after LZD induced toxicity. JAC 2017

# Essais de phase III : ESTABLISH 1 et 2

**Tedizolid Phosphate vs Linezolid  
for Treatment of Acute Bacterial Skin  
and Skin Structure Infections**  
The ESTABLISH-1 Randomized Trial

JAMA, February 13, 2013—Vol 309, No. 6

Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial

Gregory J Moran, Edward Fang, G Ralph Corey, Anita F Das, Carisa De Ando, Philippe Prokocimer

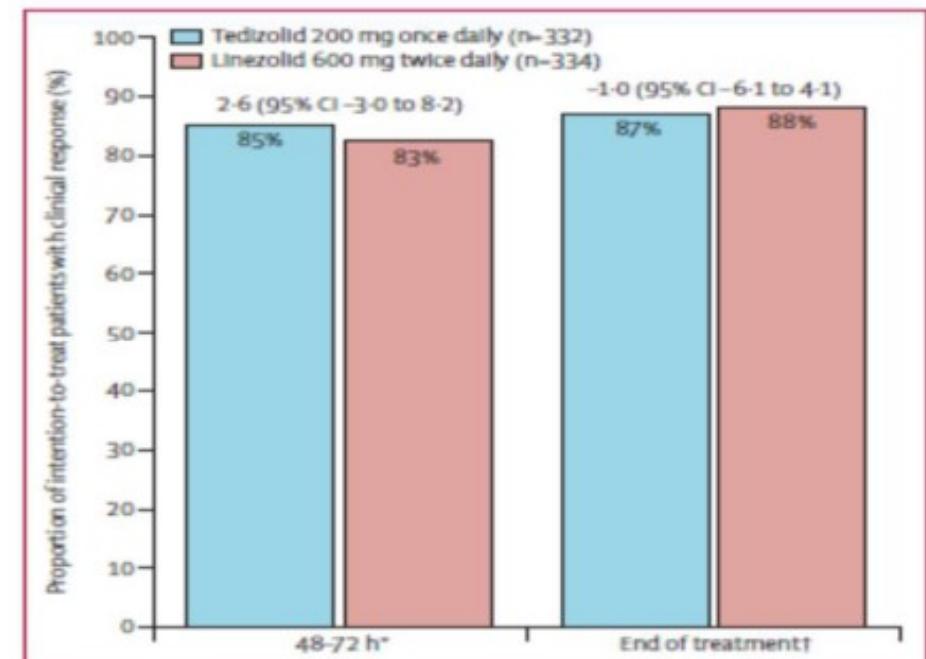


Figure 2: Clinical response rates based on objective assessments incorporating changes in lesion area, at 48–72 h (primary efficacy endpoint) and at end of treatment (secondary efficacy endpoint) in the intention-to-treat population

Non-infériorité de Tédizolide 6 j vs Linézolide 10 j.

# Essais de phase III : ESTABLISH 1 et 2

Place dans la  
stratégie  
thérapeutique

Dans le traitement des IBAPT<sup>M</sup>, le tédizolide peut être proposé dans les infections sans notion de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique est prouvée ou suspectée (infections suppuratives) et que la résistance à la méticilline est prouvée ou fortement suspectée. Il a l'avantage d'être aussi efficace en dose unique journalière pendant 6 jours qu'un traitement par le linézolide en 2 prises journalières pendant 10 jours. En revanche, en cas d'IBAPT<sup>M</sup> graves et/ou due à des bactéries multirésistantes l'efficacité sera potentiellement moins bonne que celle du linézolide en raison de la moindre efficacité dans les essais cliniques chez les patients ayant une infection prouvée à staphylocoques résistantes à la méticilline et/ou avec CMI à la vancomycine > 1 µg/ml.

Le tédizolide n'est pas moins bien tolérée que le linézolide et ne nécessite pas de surveillance des concentrations plasmatiques et de la fonction rénale.

incorporating changes in lesion area, at 48–72 h (primary efficacy endpoint)  
and at end of treatment (secondary efficacy endpoint) in the intention-to-treat population

Non-infériorité de Tédizolide 6 j vs Linézolide 10 j.

# Tedizolide = Sivextro® MSD : avenir

## ➤ Etudes en cours dans le cadre du PGR

Etude	Objectifs	Préoccupations concernées	Avancement	Date de soumission
Traitemennt à long terme	Evaluation de la tolérance du phosphate de tédizolide suite à une administration prolongée dans le cas d'infections dues à des bactéries à Gram-positif.	Suivi de la tolérance sur le long terme et du risque de myélosuppression, de neuropathie et de toxicité sur le nerf optique.	Planifié	2018
Etude de suivi <i>in vitro</i>	Evaluation du potentiel d'émergence de résistances au phosphate de tédizolide sur des isolats cliniques à Gram-positif.	Suivi des résistances croisées au linézolide et au tédizolide médiée par les mutations de type L3 ou L4 du gène <i>cfr</i>	Planifié	Annuellement pendant 5 ans : de 2016 à 2020
Etude d'interactions médicamenteuses	Suivi des interactions médicamenteuses chez des volontaires sains ayant reçu du midazolam et du phosphate de tédizolide sous forme orale.	Interaction médicamenteuse potentielle médiée par CYP3A4	Planifié	Rapport final : dernier trimestre de 2016

## ➤ Développements en cours ou à venir susceptibles de donner lieu à une demande d'extension d'indication :

Etude TR701-132, dans le « traitement des pneumonies nosocomiales causées par une bactérie à Gram positif ». Etude de phase III randomisée, en double aveugle, de non-infériorité versus linézolide. Nombre de patients : 726 patients.

# Dalbavancine = Xydalba ® (Correvio)

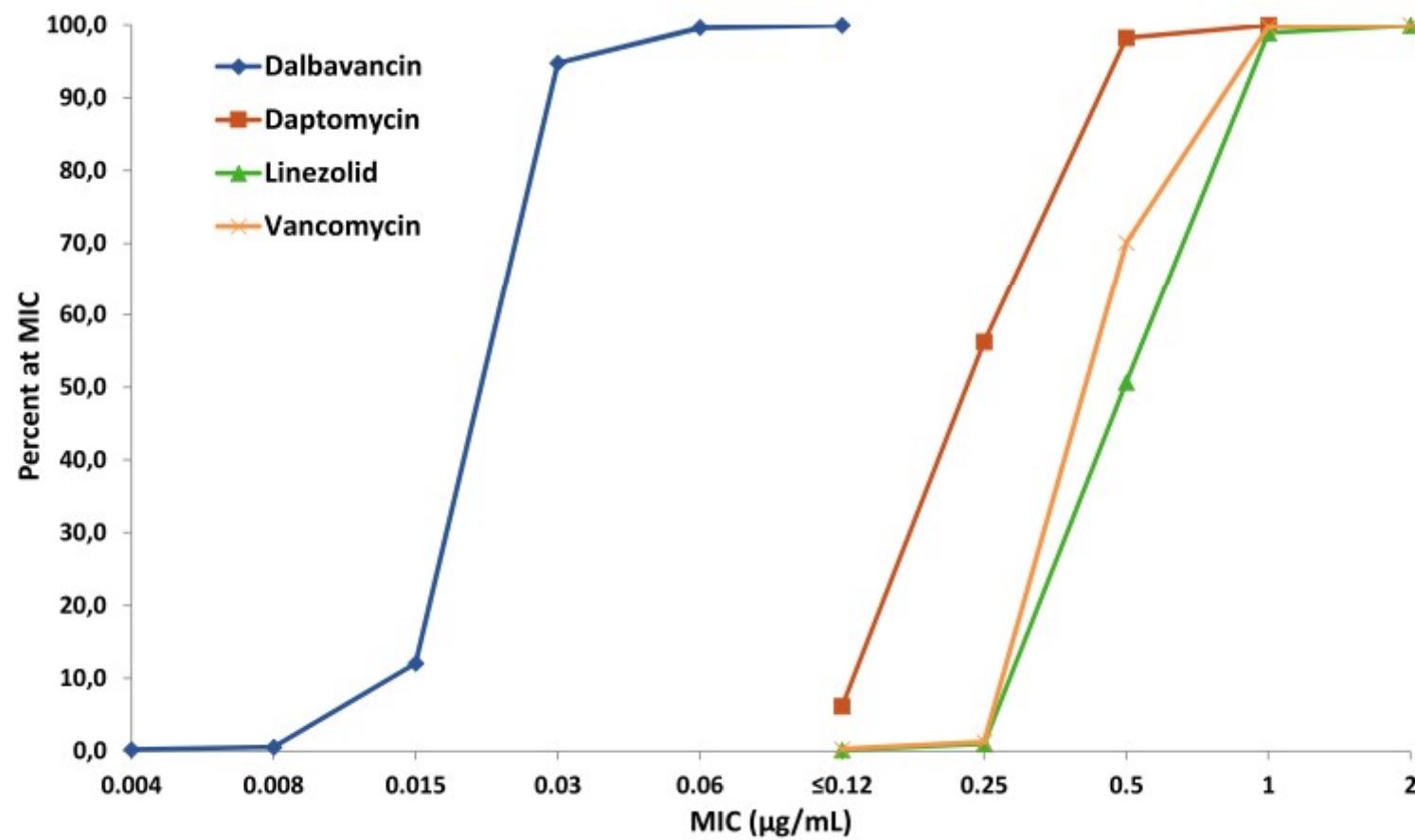
## □ lipoglycopeptide

- ◊ Voie IV uniquement
- ◊ Concentration dose dépendante, bactéricide
- ◊  $\frac{1}{2}$  vie = 14.5 j
- ◊ Posologie :
  - ◊ Une seule dose 1500 mg
  - ◊ Ou une dose de 1000 mg à j+1 puis 500 mg à J+8

## Spectre d'activité

- ◊ Action anti gram +
- ◊ Pas d'action sur les BGN, ni sur les anaerobies

## MIC Distributions for Dalbavancin, Daptomycin, Linezolid and Vancomycin against 1252 MRSA (2015 US Surveillance)



# Spectre antibactérien

Summary of nine-year (2002-2010) surveillance of dalbavancin potency against 7 organism groups

Organism (No. tested)	MIC, µg/mL			% at MIC, µg/mL		
	50%	90%	Range	≤0.25	≤0.5	≤1
<i>S. aureus</i> (60,159)	0.06	0.06	≤0.03-0.5	>99.9	100.0	100.0
Methicillin resistant (MRSA)	0.06	0.06	≤0.03-0.5	>99.9	100.0	100.0
Methicillin susceptible (MSSA)	0.06	0.06	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
Coagulase negative staphylococci (14,963)	0.06	0.12	≤0.03-2	99.6	>99.9	>99.9
β-hemolytic streptococci (7,582)	≤0.03	≤0.03	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
Viridans Group Streptococci (3,836)	0.06	0.06	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
<i>S. pneumoniae</i> (17,340)	≤0.03	≤0.03	≤0.03-0.25	100.0	100.0	100.0
<i>E. faecalis</i> (13,109)	0.06	0.06	≤0.03->4	96.2	96.3	96.4
<i>E. faecium</i> (6,841)	4	>4	≤0.03->4	29.4	32.2	35.7

β-hemolytic streptococci are mainly *S. pyogenes* and *S. agalactiae*; Data from R. Jones, JMI Laboratories, SENTRY database.

# Dalbavancine *in vivo*

Essais randomisés en double aveugle de non-infériorité

Dalbavancine **1 g J1 puis 500 mg J8** vs Vanco J0-J10 puis linezolid 600 mg BID J10-J14 dans les IPTM

DISCOVER 1 : 659 pts et DISCOVER 2 : 836 pts

End Point	Dalbavancin number/total number (percent)	Vancomycin– Linezolid number/total number (percent)	Absolute Difference (95% CI) percentage points
Primary end point			
DISCOVER 1	240/288 (83.3)	233/285 (81.8)	1.5 (-4.6 to 7.9)
DISCOVER 2	285/371 (76.8)	288/368 (78.3)	-1.5 (-7.4 to 4.6)
Both trials	525/659 (79.7)	521/653 (79.8)	-0.1 (-4.5 to 4.2)
Sensitivity analysis			
DISCOVER 1	259/288 (89.9)	259/285 (90.9)	-1.0 (-5.7 to 4.0)
DISCOVER 2	325/371 (87.6)	316/368 (85.9)	1.7 (-3.2 to 6.7)
Both trials	584/659 (88.6)	575/653 (88.1)	0.6 (-2.9 to 4.1)
Secondary end point			
Clinical status	517/570 (90.7)	502/545 (92.1)	-1.5 (-4.8 to 1.9)
Sensitivity analysis of clinical status†	533/570 (93.5)	517/545 (94.9)	-1.4 (-4.2 to 1.4)
Investigator's assessment of outcome	547/570 (96.0)	527/545 (96.7)	-0.7 (-3.0 to 1.5)

Obtention d'  
l'AMM tissu m  
en 2016-  
SMR IV

# Les mixtes : ceftaroline/ ceftobiprole

Ceftaroline	ceftobiprol
<b>Spectre:</b> Staphylocoque Pneumocoque Haemophilus Enterobacteries sauf BLSE, carbapenemase Anaérobies sauf bacteroides fragilis	<b>Spectre plus large :</b>  en plus : <i>E faecalis</i> , <i>Pseudomonas</i> ( super cefepime)
Voie IV: 600 mg/12h	Voie IV: 500 mg sur 2h toutes les 8h
$\frac{1}{2}$ vie = 2h30	$\frac{1}{2}$ vie = 3h40
Fixation protéique 20%	Fixation protéique = 16%
Elimination urinaire	Elimination urinaire sous forme inchangée
Risque : neutropénie en cas de TTT prolongé, digestifs, allergiques	Digestifs, allergiques
AMM : IPPM	Pneumonie communautaire et nosocomiale sauf PAVM
<ul style="list-style-type: none"> <li>Non infériorité dans IPTM ceftaroline vs aztreonam-vanco</li> <li>Non infériorité dans PAC ceftaroline vs</li> </ul>	

# ceftaroline Quel avenir ?

- Pas les infections à BGN

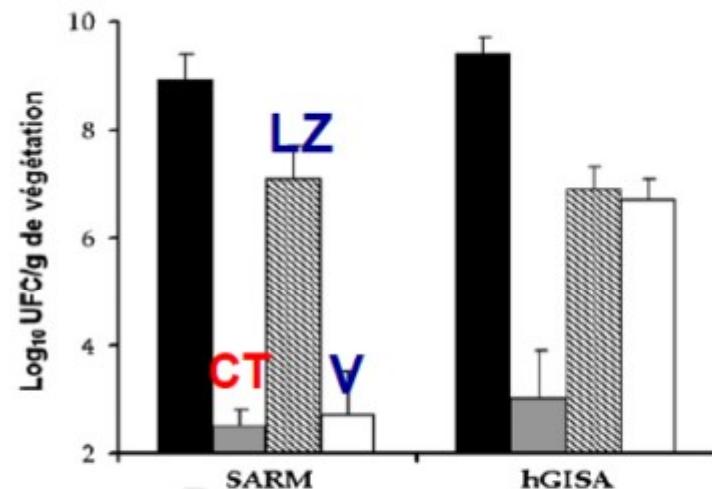
- Infections à SARM
  - ✓ Endocardites
  - ✓ Infection ostéo-articulaire
  - ✓ Echec traitement par vancomycine
  - ✓ CMI vanco  $\geq 1,5$  mg/l

Jacqueline C JAC 2010  
Lin JC J Infect Chemother 2013  
Jongsma K JAC 2013  
Gatin L AAC 2014  
Tattevin P JAC 2014

- Risque neutropénie en utilisation prolongée

Jain R Chemotherapy 2014

## Bactéricide dans endocardite expérimentale à SAMR



Stérilisation (%)	SARM
Ceftaroline	90
Linézolide	0
Vancomycine	67

Jacqueline C AAC 2007, AAC2011

<b>Pathologie communautaire</b>	Groupes de traitement		Différence [IC 95%]
<b>CAP-3001</b>	<b>Ceftobiprole n/N (%)</b>	<b>Ceftriaxone+/- linézolide n/N (%)</b>	
	200/231 (86,6)	208/238 (87,4)	-0,8 [-6,9 ; 5,3]
	240/314 (76,4)	257/324 (79,3)	-2,9 [-9,3 ; 3,6]
<b>Pathologie nosocomiale</b>	Groupes de traitement		Différence [IC 95%]
<b>BAP 248/307</b>	<b>Ceftobiprole n/N (%)</b>	<b>Cefazidime+linézolide</b>	
	174/251 (69,3)	174/244 (71,3)	-2,0 [-10,0 ; 6,1]
	195/391 (49,9)	206/390 (52,8)	-2,9 [-10,0 ; 4,1]
<b>de guérison</b>	<b>Ceftobiprole n/N (%)</b>	<b>Ceftazidime+linézolide n/N (%)</b>	Différence [IC 95%]
<b>monie nosocomiale associée à la ventilation artificielle</b>	154/198 (77,8)	141/185 (76,2)	1,6 [-6,9 ; 10,1]
<b>monie nosocomiale associée à la ventilation artificielle</b>	20/53 (37,7)	33/59 (55,9)	-18,2 [-36,4 ; -0,4]

# Conclusion

- ◊ Le pipeline des antibiotiques n'est plus à sec pour l'instant, mais.... Rien ou si peu sur les metallo betalactamases et certaines carbapenémases
- ◊ La lutte contre les bactéries multi-résistantes restent un défi majeur notamment pour les bactéries productrices de carbapenemases et les VRE
- ◊ Elle passe par:
  - ◊ La limitation des transmissions croisées des bactéries avec une application stricte des règles d'hygiène de base
  - ◊ Par une documentation des BMR au laboratoire en s'appuyant sur les nouvelles technologies
  - ◊ Une utilisation raisonnée des antibiotiques
    - ◊ Des indications pesées
    - ◊ Une desescalade de l'antibiothérapie à chaque fois que cela est possible
    - ◊ Une limitation des durées de traitement antibiotique