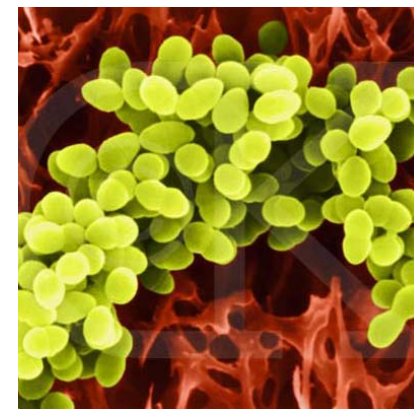


Quelle place pour les nouveaux antibiotiques ?



Doripenem Tigecycline
Linezolid



Dr. B. Delaere
Maladies Infectieuses
UCL Mont-Godinne



Pipeline Anti-Gram + /-



Récemment
Marché Belge

Tigecycline
Linezolid
Doripenem

Pas disponible
Marché Belge

Synercid
Daptomycin

En attente
approbation

Oritavancin
Telavancin
Ceftobiprole

Investigation

New β -lactams
New oxazolidinones
New ketolides
New fluoroquinolones
New lipopeptides
Peptides anti-bactériens
Inh. β -lactamases



Epidémiologie BGN

- 65-80% des pneumopathies USI **aux USA**
- 40-60% SSI acquises aux USI
- 70% UTI aux USI
- 25-30% bactériémie USI
 - *Stable* mais émergence *Acinetobacter sp* dans les pneumonies, UTI et SSI. (moins en Belgique !)
 - **BGN associés aux USI**
 - *Pseudomonas*/pneumonie
 - *Klebsiella et Enterobacter spp.* /bactériémie
 - *Pseudomonas et Enterobacter spp.*/SSI
 - *E. coli et Pseudomonas* dans les UTI

Résistance BGN

- **1986-2003: majoration significative de la résistance des BGN, notamment cep3:**
 - **2009 IDSA:** pathogènes problématiques
 - *P. aeruginosa, Acinetobacter Baumanii, K. pneumoniae, E. coli et Enterobacter sp.*
- **Variations** régionales, nationales et internationales des taux de résistance
!!!



Surveillance épidémiologique Infections

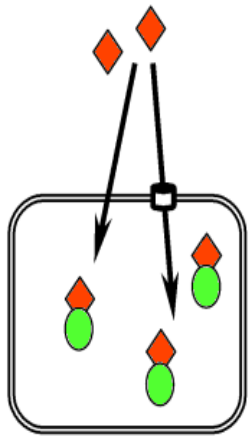
Proportional distribution of pathogens isolated
in ICU-acquired pneumonia (HELICS-ICU -
corrected)

	GE	NL	BE	FR	SP	PO	USA
<i>Staphylococcus aureus</i>	17.6%	11.0%	12.7%	19.8%	20.3%	36.6%	20.0%
<i>Pseudomonas spp</i>	11.1%	15.9%	17.8%	19.5%	15.4%	28.2%	21.0%
<i>Klebsiella spp</i>	9.5%	11.7%	6.4%	4.6%	5.1%	2.8%	8.0%
<i>Enterobacter spp</i>	6.0%	8.5%	9.6%	6.0%	6.4%	1.4%	9.0%
<i>Escherichia spp</i>	7.4%	10.0%	8.7%	7.5%	6.7%	7.0%	4.0%
<i>Acinetobacter spp</i>	3.7%	3.1%	2.1%	3.1%	10.8%	1.4%	6.0%
<i>Candida spp</i>	9.8%	6.8%	8.8%	6.2%	2.8%	7.0%	6.2%

Résistance bactérienne

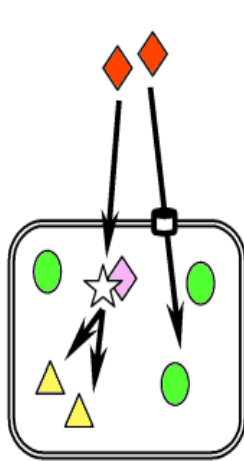
stratégies de résistance

souche sauvage



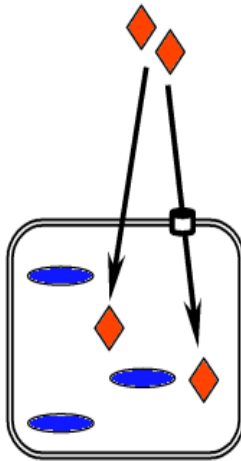
attaque

inactivation de l'antibiotique (biotransformation)



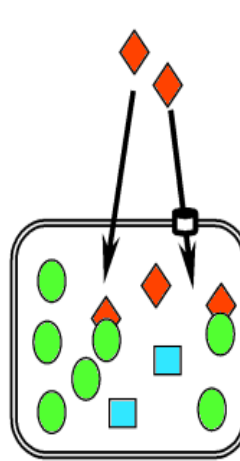
évitement

modification de la cible



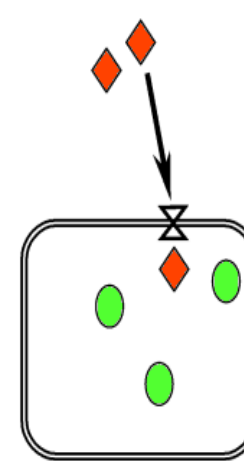
contournement

cible alternative ou multiplication de la cible

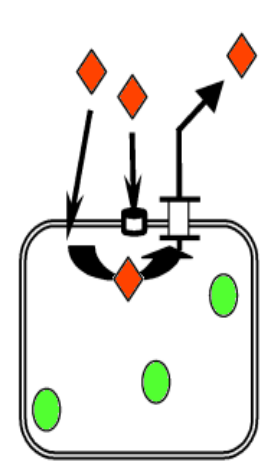


élimination

impermeabilisation



efflux actif



Mécanisme de résistance

- Modification de la cible de AB
 - β -lactams: *modifications des PBP* (diminution affinité), enzymes qui catalysent la synthèse de la paroi bactérienne
 - Enzymes hydrolysant AB **Enterobactéries**
 - β -lactamases:
 - *AmpC* (plasmides): résistance tous sauf carbapenems
 - *Metallo β lactamases*: résistance tous sauf monobactams (plasmides/intégrons)
 - *Extendes spectrum β L* (ESBL) R aux oxyiminocephalo et monobactams (plasmides/intégrons, mutations ...)
 - *Oxacillinases*: résistance aux carbapenems
 - *K. pneumoniae carbapenemases*: R all β -lactams (plasmides) + autres non enzymatiques !!!
-

Mécanisme de résistance

BGN

- Non enzymatiques

-  *perméabilité membranaire*

- Pyo: mutation qui diminue expression de la *porine Opr-D*
 - Diminution perméabilité de toutes les carbapenems
 - Sensibilité selon possibilité pénétration via autre porine

- *Pompes à efflux*

- Pyo: MexAB-OprM efflux: ↓ Meropenem sans affecter Imipenem mais touche aussi FQ, penic et cephalo.

Fréquence de acquisition de plusieurs mécanismes de résistance ... (Pyo, Acineto, Klebsiella, ...)

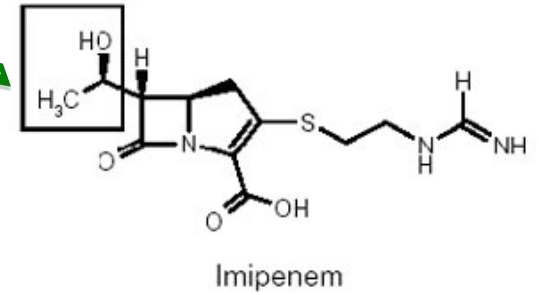
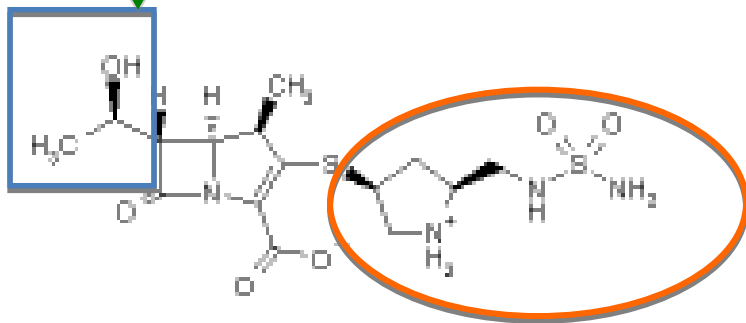
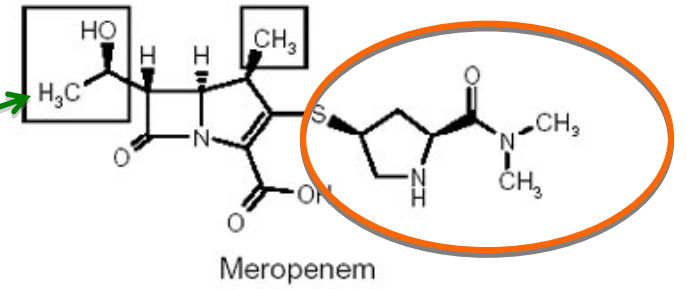
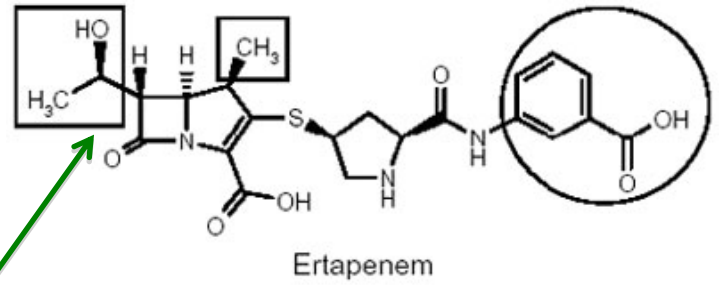
La modification de la perméabilité membranaire et les pompes à efflux touchent souvent plusieurs classes d'antibiotiques !



Doripenem

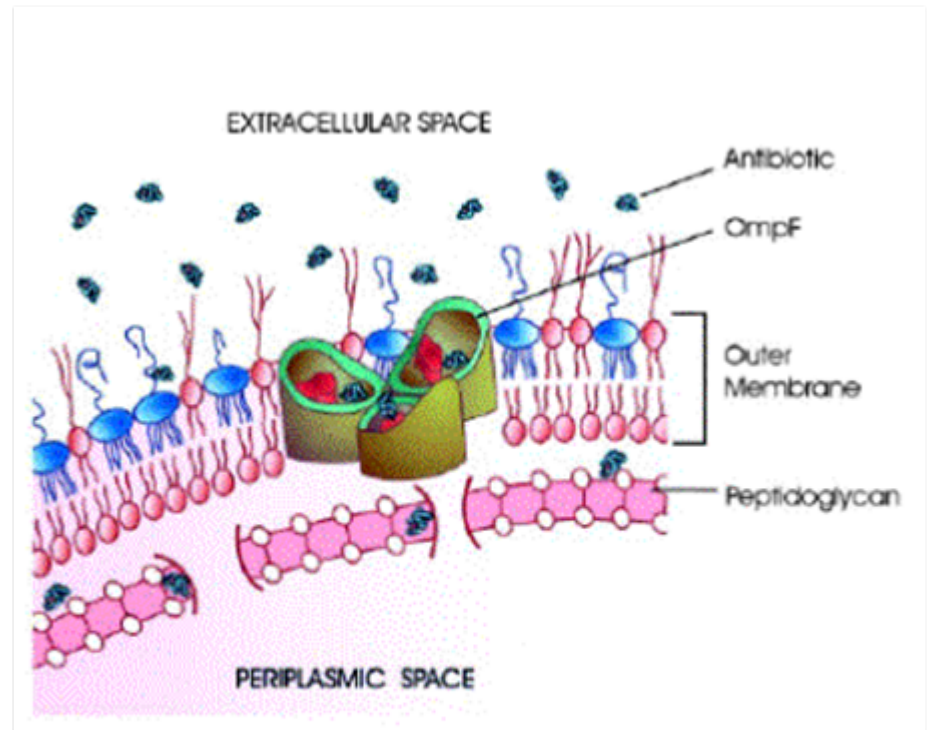
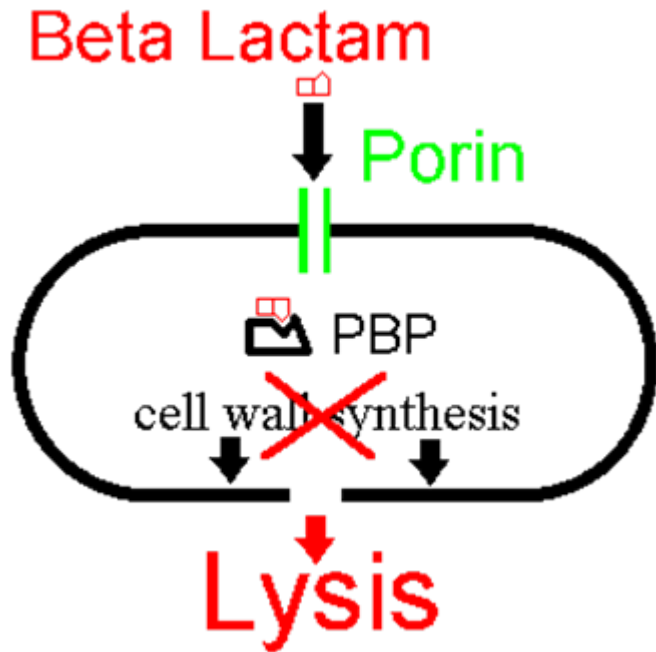
DORIBAX[®]
doripenem for injection

Groupe 1	Activité limitée sur les non-fermentants BGN	Ertapenem
Groupe 2	Activité sur les non-fermentants	Imipenem Meropenem Doripenem
Groupe 3	Groupe 2 + MRSA	CS-023



Pas de chaîne latérale methyl-substituée = Résistance aux B-lactamases

Doripenem



Scheme of the antibiotic pathway. In order to reach their target the antibiotic molecules must permeate the outer cell membrane of the bacteria(7).

Interaction avec les PBPs pour les inactiver et fragiliser la membrane.

Doripenem = meropenem pour affinité des PBP

Pyo = PBP2 et PBP3 (imip: PBP1 et 1bis et nettement moins pour PBP2-3)
E. coli PBP2

Activité des carbapenems

- **Activité bactéricide temps-dépendante**
 - **Concentration libre excède MIC \geq 35-40% du temps !**
 - **Stratégie alternative d'administration pour des CMI plus élevées**
 - **Majoration dose administrée**
 - **Majoration du temps d'infusion**
 - **Combinaison antibiotique**

Pharmacocinétique

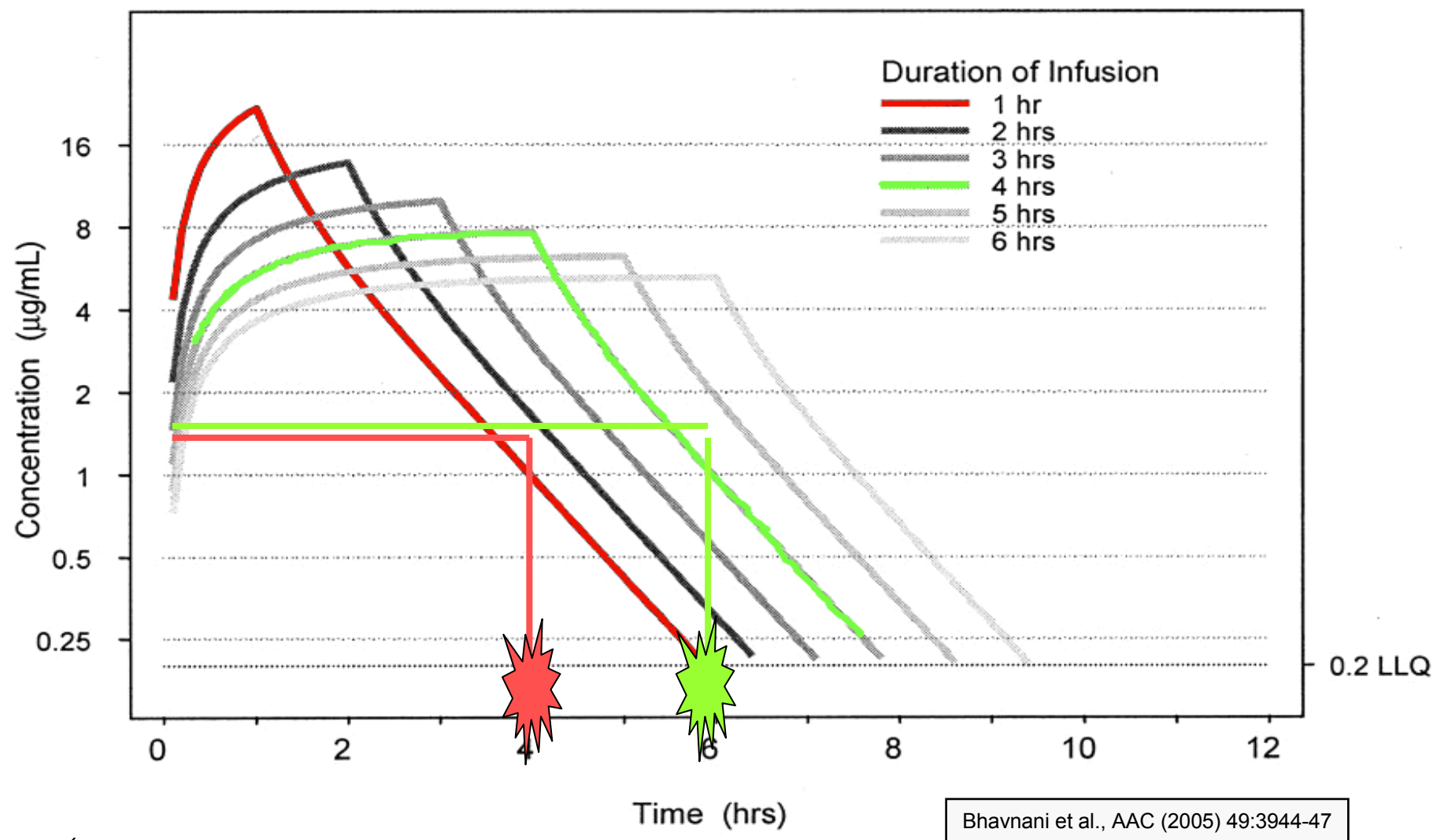
- T1/2h 1h
- **Clearance rénale** essentiellement (ajustement !) 70% sous forme inchangée dans les urines
 - Cl.creat 30-50: 250mg/8h
 - Cl creat entre 10-30: 250 mg/12h
 - Dialyse, CVVH ?
- Liaison proteique \approx 8%
- Volume de distribution M= 16,8 L
 - Pas de données suffisante sur la pénétration cérébrale
- **Stabilité à température ambiante**

	DORIPENEM	MEROPENEM
NaCl 0,9%	12h	4h
G5%	4h	1-4h



Perfusion prolongée afin de contourner les pathogènes à CMI plus élevée

Amélioration $f T$ doripenem en perfusion ↑ la durée de



Pharmacocinétique

bolus vs infusion prolongée

Parametres	DORI bolus 500 mg	Dori perfprol 500 mg	MERO bolus 1g	MERO perfprol 1g
Cmax (mg/L)	23	8	112	30
AUC (mg.h/L)-8h	36	17	136	186
T> CMI 1	55	80	75	98
T> CMI 4	27,5	55	57	73

Posologie déterminée de 500 mg/8h

Perfusion bolus: >35% fT > CMI si CMI ≤ 1

Perfusion continue: > 35% fT > CMI pour CMI jusqu'à 4

!! Pas de posologie pédiatrique ni mucoviscidose déterminées

Activité in vitro BGN, MIC 90

Pathogène	Doripenem	Meropenem	Imipenem
<i>E. Coli</i> spp	0,03	0,016-0,03	0,12-0,25
ESBL +	≤ ,03	≤ 0,06	
<i>Enterobacter</i> spp	0,06	≤ 0,06	0,05
<i>Klebsiella</i> spp	0,06-0,12	0,03-0,12	0,25-0,5
<i>Proteus mirabilis</i>	0,5	0,12	4
<i>Serratia</i> spp	0,25-0,5	0,12	1-2
Acinetobacter spp	4-32	4-32	
Pseudomonas –S	1-2 (1, Belgium)	2-4 (2)	2-8
<div style="border: 2px solid orange; padding: 5px;"> <p>EUCAST: Mero non-S 16-64 S ≤ 2, I 4-8, R > 8 ≠ FDA Dori S ≤ 1, I 1-2, R > 2</p> </div>			

BGN: Meropenem > Imipenem (x8), Dori 1-2 dilutions moins bonnes que Meropenem

Activité Gram + et anaérobies

Pathogène	Doripenem	Meropenem	Imipenem
S. Pneumoniae Pen-S	0,008	0,016	0,008
Pen-R	0,5	0,5	0,25
S. aureus oxa-S	0,06	0,12	0,16- 0,03
oxa-R	8	8	8
Enterocoque faecalis	4	4-8	1
Enterocoque faecium	>32	>32	> 32



Gram + : Imi > Dori ≥ Mero

- **Anaerobies**

- Bonne y compris *Bacteroides fragilis*

- <10% *Bacteroides fragilis* CMI > 1 (Belgique= 3%)

EUCAST Dori:	Staphylo	S ≤ 1	R >4
	S. pneumoniae	S ≤ 1	R >1
	Anaérobies	S ≤ 1	R >1

Mécanisme de résistance

Production de β -lactamases (MetalloBL, KPC, Oxa)

Pompes à efflux

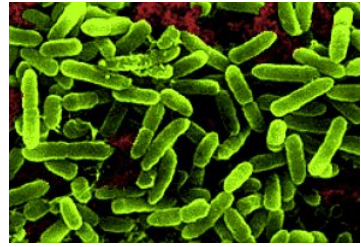
Modifications des porines

P
s
e
u
d
o
m
o
n
a
s

Carbapenem	MexAB	MexEF	OprD	Metallo-BL
Imipenem	S	r/R	R	R
Meropenem	R	R	r	R
Doripenem	R	Nd	r	R

R= MIC \geq 8 mg/l
r= MIC < 8 mg/l

Résistance chez *Pseudomonas*



- *In vitro*, émergence moins rapide de résistance chez *Pseudomonas* ...
 - $2 \cdot 10^{-9}$ vs $2 \cdot 10^{-8}$
- Inactif si MetalloBL, KPC et Oxa48, de plus en plus fréquentes
 - Oxa-48 émerge de façon épidémique chez les entérobactéries dont *Klebsiella spp.*

Effets secondaires

- **Similaire aux autres carbapenems**
 - **Céphalées, nausées, diarrhées les plus fréquents**
 - **Rash, allergie, neutropénie ...**
 - **Moins d'épilepsie (1%) que Imipenem**
 - **Faible affinité pour les récepteurs GABA**

Etudes Cliniques

- **Infections intra-abdominales « compliquées »**
 - Outpatients, N=476, > **50% appendicites**
 - Dori vs mero : Equally effective (clinique et microbio)
- **Infections urinaires compliquées (y compris PN !!)**
 - **Vs levo 250 mg 1x/j** (...)Equally effective ...
- **Pneumopathies nosocomiales**
 - Vs tazo, pneumonie non-ventilés ou VAP< de 5 jours (open)
 - Patients sévère ou ID exclus
 - Equally effective (81 vs 79%)
 - Vs imip VAP (sévere ou ID- exclus)
 - Equally effective (64%, 531 patients)
 - 30 Pseudomonas

Doripenem

- **EMEA:**
 - **infections intra-abdominales compliquées**
 - **Infections urinaires compliquées**
 - **Pneumopathies nosocomiales**

Extending the infusion time of Doribax to 4 hours maximizes the %T>MIC for a given dose and is the basis for the option to administer 4-hour infusions in patients with nosocomial pneumonia including ventilator-associated pneumonia. In seriously ill patients or those with an impaired immune response, a 4-hour infusion time may be more suitable when the MIC of doripenem for the known or suspected pathogen(s) has been shown or is expected to be > 0.5 mg/l, in order to reach a target attainment of 50% T>MIC in at least 95% of the patients (see section 4.2). Monte Carlo simulations supported the use of 500 mg 4-hour infusions every 8 hours in subjects with normal renal function for target pathogens with doripenem MICs \leq 4 mg/l.

Doripenem ?



- **+/- Comparable au meropenem ?**
 - Pas d'enregistrement pédiatrique (pas d'études)
 - Pas de posologie déterminée en cas de dialyse, CVVH et chez les mucoviscidose
 - Pas de données au niveau du SNC ...
 - **Peu de données sur pathogènes CMI > 1**
 - **Etudes en cours à des posologies plus élevées**
 - Mero: sécurité du doublement des doses, perf. continue 1-3h réalisable
- **In vitro, émergence moins rapide de résistance chez *Pseudomonas***
 - Signification clinique ???
- **Coût: 28,98 €/500 mg (86,94€/J vs M 84,84€- 3g/j)**

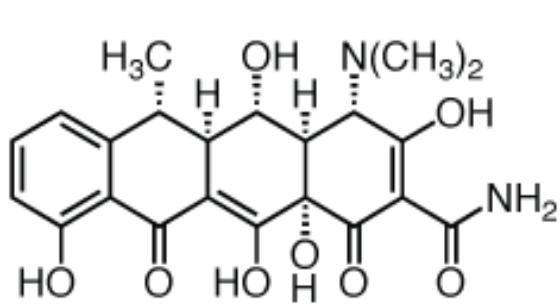
Tigecycline



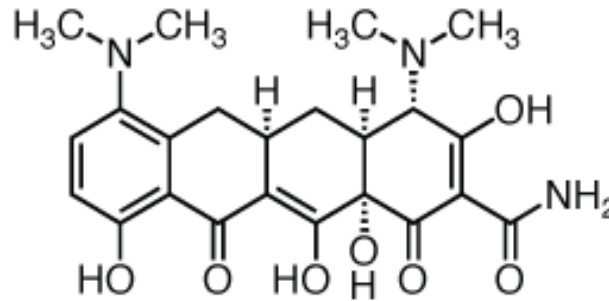
Tygacil[®]
tigecycline IV
Reducing treatment complexity

Structure chimique

Tétracyclines semi-synthétiques



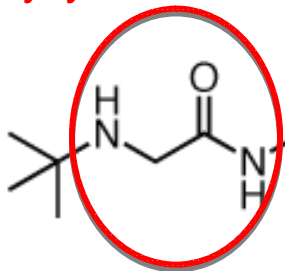
(-)-Doxycycline (Vibramycin®)
Pfizer, 1967



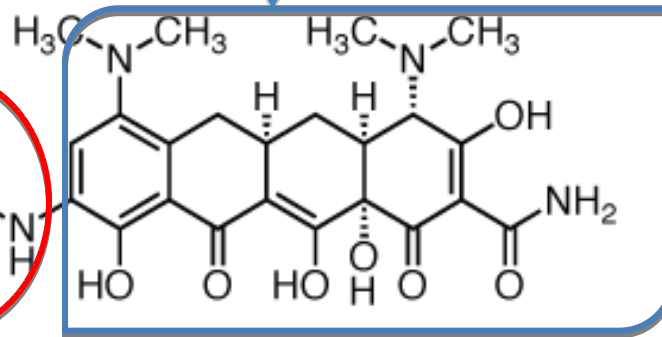
(-)-Minocycline (Minocin™)
Lederle, 1972

Dérivé de la minocycline

Glycyl-



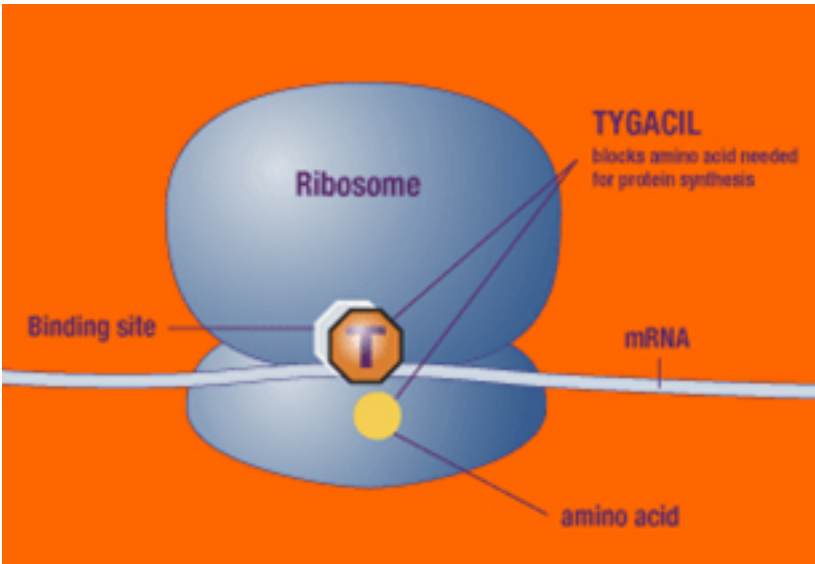
9-*t*-butylglycylamino group



Tigecycline (Tygacil®)
Wyeth, 2005

Glycylcyclines

Mécanisme d'action



Liaison à la sous-unité 30S du ribosome,
Bloque la synthèse protéique en bloquant la
lecture de l'ARN messager



Effet
bactériostatique

Résistance aux tétracyclines:

- Mécanisme d'efflux des tétracyclines

Pompe efflux Tet

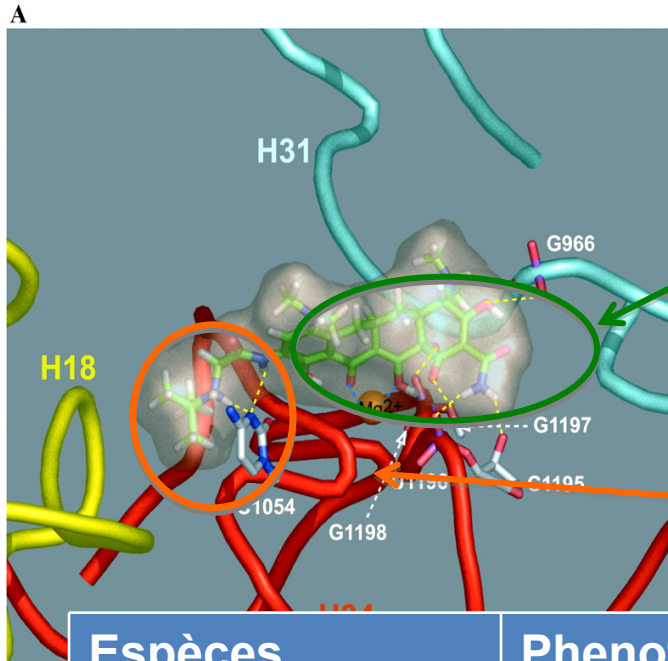
- Modification de la cible ribosomiale

Impact sur la tigecycline

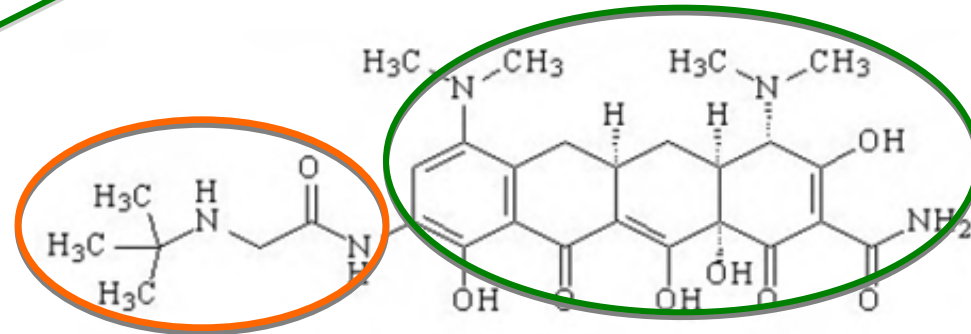
- Faible affinité des pompes à efflux Tet
- Liaison de Tyge à la cible ribosomiale modifiée

□ □ **Cible des pompes à efflux multi-drog**

Mécanisme d'action



Site liaison tétracyclines



Site additionnel Tigecycline

Espèces	Phenotype	Tetra/Minocycline	Tygecycline
E. Coli	Sensible	1 / 1	0,25
	Pompe efflux tet	>32 / 16	0,5
	Modif.ribosome	>32 / > 32	0,25
S. aureus	Sensible	0,12 / 0,06	0,25
	Pompe efflux	> 32 / 0,25	0,5

Pharmacocinétique

- **Seulement voie injectable**
 - 100 mg dose de charge
 - puis 50 mg/12h, Infusion en 30-60 min
- **T1/2 28-42h**
 - T1/2 prolongée au niveau tissulaire
- **Time under de curve AUC (50 mg/12h) \approx 4-5 mg.h/L**
 - Efficacité concentration and temps- dépendant
 - Pk/Pd prédictif d'efficacité = **AUC/CMI**
- **Liaison protéique 78%**
- **Grand volume de distribution 7-9L / Kg**

Tigecycline: pharmacocinétique

	tissue	AUC _{24h} (mg.h/L)	serum/tissue AUC ratio
Single dose: 100 mg	bile	2815	537
	vésicule	120	23
	colon	17.3	2.6
	poumon	9.19	2
	os	2.05	0.4
	Synovial	1.68	0.31
	CSF	0.46	0.11
100 mg + 6x50 mg q12h	ELF	4.54	1.31
	alveolar MΦ	268	77.5

Pharmacologie

- **Faiblement métabolisée**
 - **> 60% excrétion inchangée dans la bile**
 - Adaptation si insuffisance hépatique (Child C): 100 mg puis 25mg/12h
 - **≈20-30% excrétion inchangée dans les urines**
 - pas d'adaptation si IR
 - non dialysable
- **Pas de métabolisation via cyt P450, peu d'interactions**
 - Suivi coagulation PTT, TCA sous Warfarine (↓ clearance 20-40%)
- **Pas chez les enfants < 18 ans, grossesse et allaitement**

Diminution efficacité CO

Spectre d'activité

- Gram-positif aérobies (CMI intervalle $\leq 0,016-0,5$)
 - S. aureus (+MRSA, VRSA), enterococci (+VRE)
 - S. pneumoniae (Peni-R) et autres streptococci
 - Staphylo coagulase négatif: *CMI distribution 0,003-2*
 - Biofilm (> vanco/linezolid)
- Germes atypiques
 - Actif contre Mycoplasma et Chlamydia, *!!! Legionella sp. CMI 8*
 - Actif contre Mycobactéries à croissance rapide
 - *chelonae, fortuitum, abscessus*
- Germes anaérobies
 - *Bacteroides sp, Clostridium spp, Prevotella, Fusobacterium, ...*
 - Certaines souches de *Bacteroides* –principalement- sont I ou R (10-15%)
 - Corrélation CMI, PK/PD, efficacité clinique non établie !!!



!!! Variations de résultats de sensibilité en de la méthode utilisée

Spectre d'activité

- Gram-négatif aérobies

- *Moraxella, Haemophilus, E. coli, Citrobacter, Salmonella, ...*



- *Acinetobacter (CMI 0,06-4), Stenotrophomonas (0,06-16)*

- Distribution large des CMI)

- Activité moins bonne «*Proteus, Morganella, Providencia* »

- Pompe à efflux (CMI 0,5-64)



- Activité médiocre *Enterobacter et Klebsiella BLSE+*

- Conservée pour *E. coli* BLSE

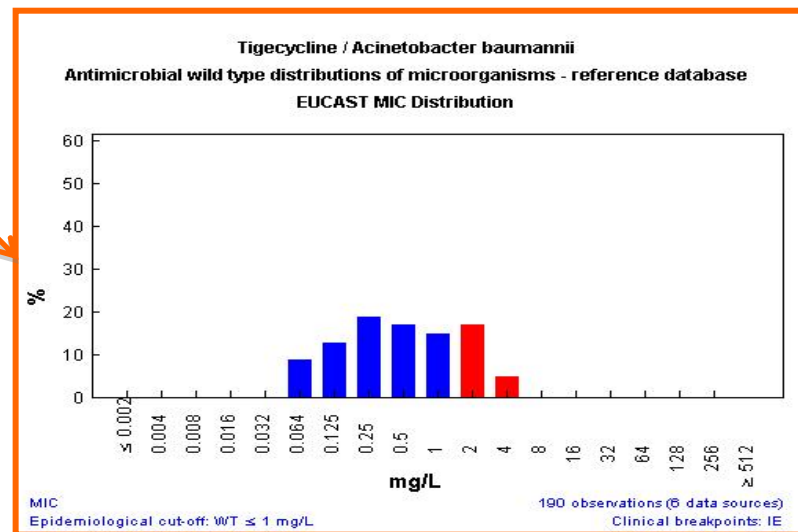
- à tester !



- **Pas d'activité sur *Pseudom*** -----

- Pompe à efflux spécifique

Tigecycline	Breakpoints EUCAST (2006)
Entérobactéries	S ≤ 1 R > 2
Staphylococcus	S ≤ 0,5 R > 0,5
Strepto spp, enterococci	S ≤ 0,25 R > 0,5
Acineto , Meningo, Gono	Evidence insuffisante d'activité
Gram negative anaerobes	<i>Pas de corrélation MIC, Pk/Pd et clinical outcomes: pas de breakpoints établis</i>
Non-species related breakpoints	S ≤ 0,25 R > 0,5: déterminé sur base de Pk/Pd, independant de la distribution des MIC (seulement pour les espèces au breakpoint indéterminé)

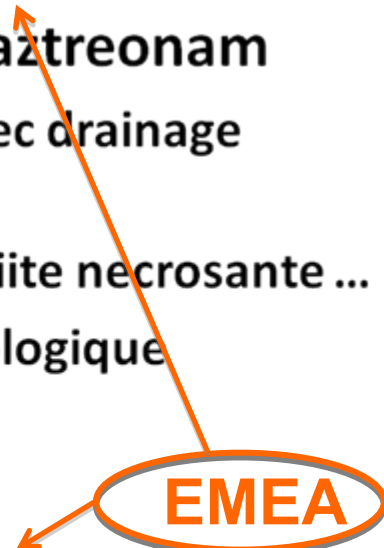


Tige: Effets indésirables

Globalement bien toléré !

- Très fréquent: **GI** > 10% nausées, vomissements, diarrhées
- Fréquent: 1-10%:
 - vertiges, phlébite, douleurs abdominales, anorexie, rash, prurit, céphalées
- Majorations transaminases, hyperbilirubinémie, majoration des amylases et de l'urée
- Pas d'administration concomitante (tubulure en Y !) de voriconazole, amphoB, chlorpromazine, methylprednisolone

Indications/Enregistrement

- Infections compliquées de la peau et tissus mous
 - 2 études randomisées double-blind Vs vanco-aztreonam
 - Cellulite étendue ou infection sous-cutanée avec drainage chirurgical ou chez patient avec FR
 - Hors osteomyelitis, neutropénie, gangrene, faciite necrosante ...
 - Non inferiorité en réponse clinique et microbiologique
 - » MRSA
 - Infections intra-abdominales compliquées
 - 2 études randomisées double-blind Vs imipenem, n= 1642
 - Communautaire/ complications post-op
 - » Majoritairement **appendicite/cholecystite**
 - E. coli, bacteroides, strepto milleri
 - Non infériorité réponse clinique et microbiologique
- 

Autres données littérature

- **Infections à Staphylocoques Méthi-R**
 - Manque d'études comparées hors affections cutanées/tissus mous
- **Pathogènes particuliers**
 - VRE
 - Acineto en association (!!)
 - Cases report...

Tygacil ?



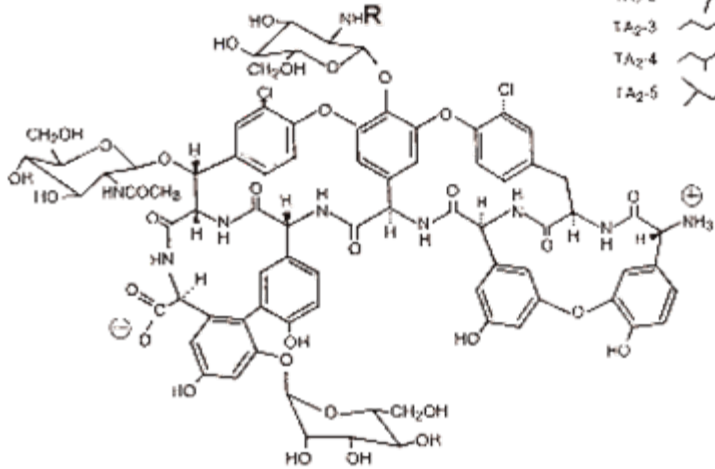
- IV , Coût 44,4 €/50 mg (88,8€/jour)
- Absence de couverture du *Pseudomonas*
 - Pas dans les infections nosocomiales tardives ou autre situation où *Pseudomonas* à un rôle (ou autres BGN moins sensibles !)
 - Infections communautaires ou nosocomiales précoces:
 - Mais autres comparateurs aussi efficaces, moins onéreux
 - Amox-clav 6g/j 12,18 €/j cefur+metro 26,9€/j
- ! Efficacité variable sur **BLSE+ !**
 - Ok E. Coli, médiocre pour *Enterobacter /Klebsiella* BLSE +
 - A tester !!!

Tygacil ?








- **Situation particulières**
 - Allergies β -lactams
 - Infections mixtes avec potentiel germes-R (colonisé MRSA, E. coli BLSE+)
 - Infections à pathogènes spécifiques
 - VRE, MRSA selon le site, acineto-R en combinaison, ...
 - Infections Gram + (à investiguer !?)
 - MRSE résistance ...
- **Etudes complémentaires ...**

Teicoplanin

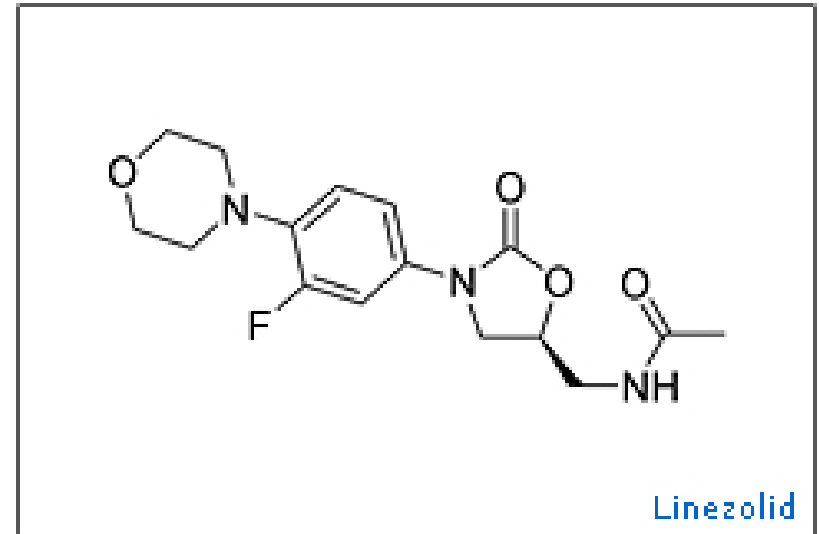


Component R

- TAg-1  CO-
- TAg-2  CO-
- TAg-3  CO-
- TAg-4  CO-
- TAg-5  CO-

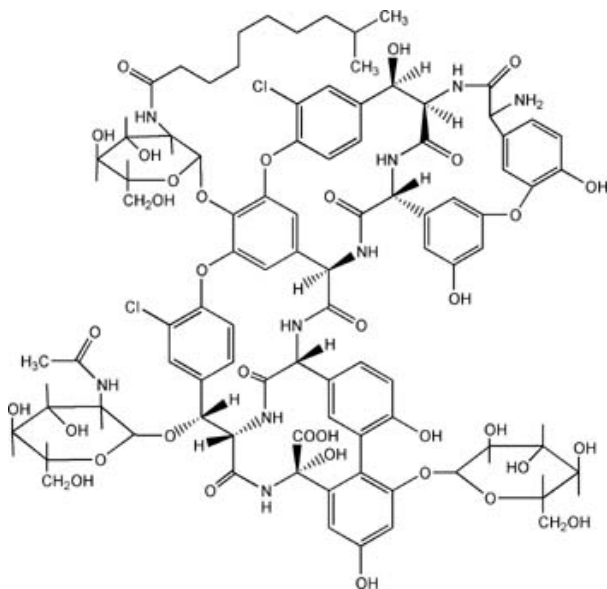
ZYVOXID™
linezolid

Linezolid



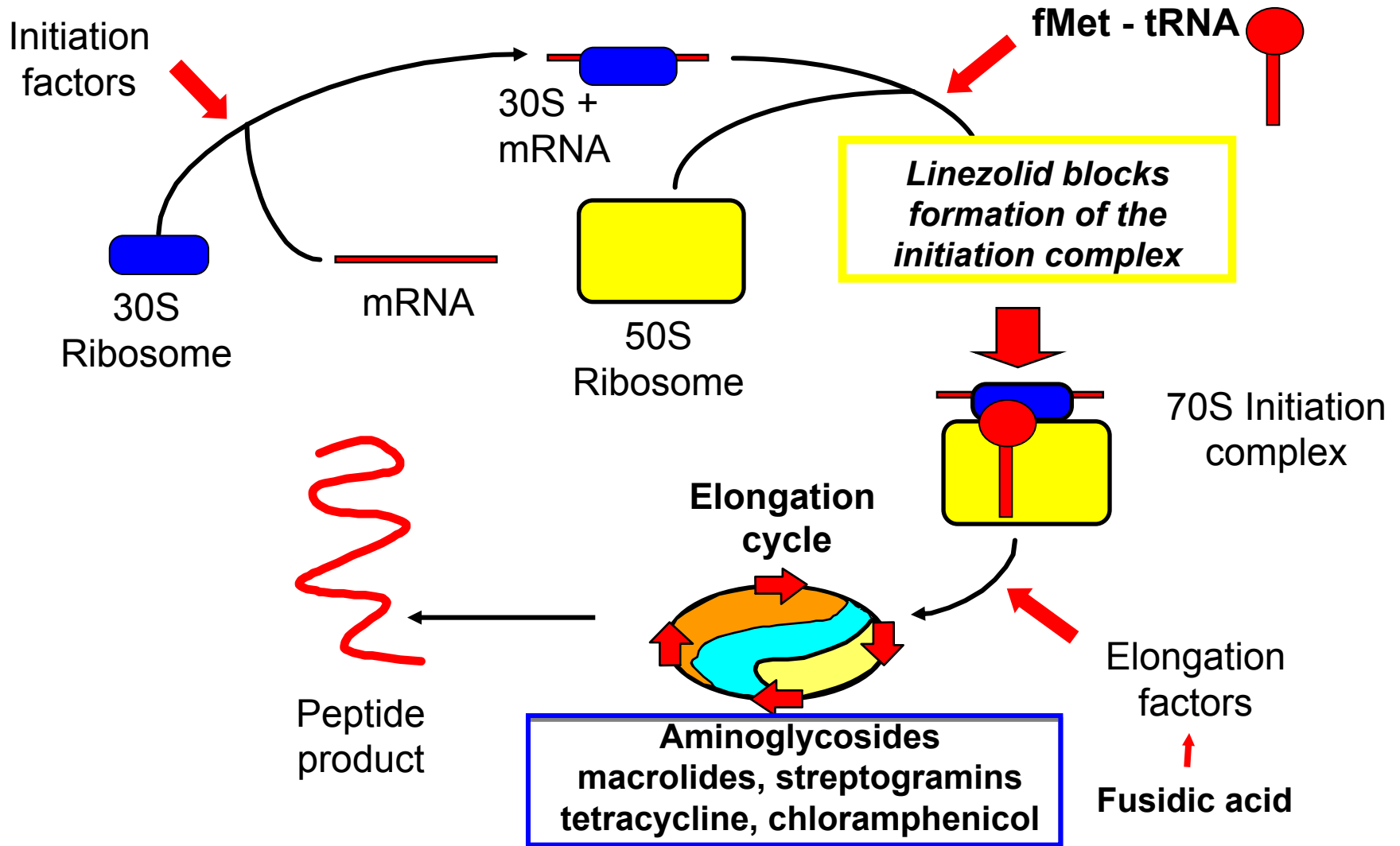
Linezolid

**Première oxazolidinone !
Full synthétique !**



Vancomycin

Mécanisme d'action



Oxazolidinone: Linezolid

- Mécanisme d'action

- Inhibe la synthèse des protéines en empêchant la liaison de l'unité 50s du ribosome à l'unité 30S (??)
- Bactériostatique (-cide sur pneumo)
- Mécanisme unique jusqu'à présent

- *Spectre essentiellement Gram +*

- Staphylo. oxa-S et -R, Streptocoques erythro/pen S ou -R, Entérocoques vanco-S ou -R
- Anaérobies Gram+ (coques ou bacilles)
- *Listeria, Erysipelothrix*
- Mycobactéries, *Nocardia spp.*

Pharmacocinétique

ZYVOXID™
linezolid

- **Biodisponibilité orale: $\approx 100\%$**
- **Liaison protéique 30-35%**
- **T_{1/2}: 5-7h**
- **C_{max} 15-20 ug/ml (600 mg 2x/j), Vol distribution 50l**
- **AUC plasma ≈ 140 mg.h/L**
- ***Pas adaptation des posologies si IR ou IH***
 - 600mg/12h infections sévères (Enfant: 10 mg/kg/12h)
 - 35% élimination urines, 50% élimination de métabolites (oxydation) dans les urines (10% selles)
- **Activité temps-dépendante**
 - **T > MIC 50% et AUC/MIC $\geq (50)$ -100**

CNS¹:
70%



Saliva²:
120%



Epithelial
lining fluid⁵:
206%



Alveolar cells⁴:
14%



Linezolid Penetration

Bone³:
40%–60%



Sweat²:
55%

Skin blister fluid⁶:
100%



1. Cottagnoud P et al. *J Antimicrob Chemother.* 2000;46:981-985. 2. ZYVOX® (linezolid injection, tablets, and oral suspension) [package insert]. Kalamazoo, Mich: Pharmacia & Upjohn, a Pfizer Company; revised 2003. 3. Lovering AM et al. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50:73-77. 4. Corte JE et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1475-1480. 5. Honeybourne D et al. *J Antimicrob Chemother.* [published correction appears in *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:536] 2003;51:1431-1434. 6. Gee T. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:1843-1846.

Faible pénétration intra-cellulaire

Activité microbiologique

CMI Belgique *(SBIMC 2004, ICAAC 2001)*

EUCAST
S ≤ 2
R > 4

	MIC ₉₀ (mg/L)	range
S. aureus		
oxa-S	2	0.25-4
MRSA	2	0.25-4
Coag.-neg staphylococcus		
oxa-S	2	0.25-2
oxa-R	2	0.12-2

	MIC ₉₀ (mg/L)	range
S. pneumoniae	1	0.25-2
Streptococcus sp.	2	0.25-2
Enterococcus faecalis		
low genta R	2	1-4
high genta R	2	1-2
Enterococcus faecium	2	0.25-2

Linezolid: Etudes cliniques

- **En association avec couverture BGN/anaérobés**
 - Infections de la peau et tissus mous
 - CAP et pneumonie nosocomiales (y compris VAP)
 - Equally effective
- **Infections à MRSA**
 - données poolées ds diff études CAP, HAP, SSI, Bactériémie...
 - Equally effective Vancomycine
- **Infections à VRE**

Linezolid: Etudes cliniques

- **multiples cases reports**
 - Infections intra-abdominales, bactériémies, tractus urinaire, os et articulations
 - Endocardites, méningites et ostéomyélites
 - CR Échec thérapeutique endocardite, bactériémie, os ...
 - Infections SNC (*MRSA, Nocardia*)
 - Tuberculose MDR

Linezolid: effets secondaires,

• Effets secondaires, interactions

- **GI**: diarrhées 8,3%, nausées 6,2%, vomissements 3,7%
 - Céphalées 6,5% et rash 2%
- **Thrombocytopénie réversible**: 2,4% (myélosuppression)
- Majoration modérée et réversible des transaminases (3-5x)
- Neurotoxicité partiellement réversible
- Arrêt du traitement 2-4%

• Interactions: faible inhibiteur compétitif des monoamines-oxidases

- **CI** avec les IMOA, HTA non contrôlée, troubles mentaux aigus
- Interaction avec les agents adrénergiques et sérotoninergiques, anti-dépresseurs tricycliques, péthidine, ...
 - Parfois précoce, parfois réactions retardées
 - Idéal arrêt de 15J, sinon réduction des posologies et surveillance clinique !

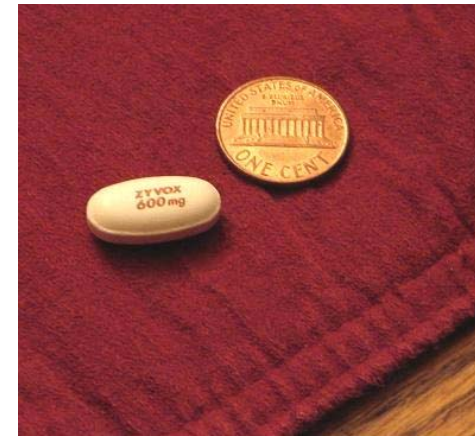
Linezolid: effets secondaires (J infect 2009, 59 S1:S59)

- **Thrombocytopénie:** >2,4% initialement rapporté
 - **surtout au-delà de 2 semaines** de R/ mais pas toujours
 - 2% < 14J vs 5% 15-28j et 7,5% > 28 j
 - **↑ myélosuppressifs simultanés, antécédents de thrombopénie**
 - **Surveillance biologique (anémie , leucopénie moins fréquentes!!)**
- **Acidose lactique (CR):**
 - **Hyperlactatémie et diminution bicarbonates**
 - **Nausées, vomissements le plus souvent**
 - **Toxicité mitochondriale suspectée**
 - **Réversible à arrêt du traitement (endéans les 2 sem)**
- **Neuropathies (0,3%):**
 - **Périphérique (partiel réversible) et oculaire (réversible)**
 - **Rec d'efficacité prouvée prévention par vit B6**

Linezolid: Mécanisme de résistance

- **Modification de la cible ribosomiale**
 - **in vitro: émergence très rare**
 - Mutation spontanée $< 8 \times 10^{-11}$
 - Staphylococci exposés à des concentrations 2xMIC
 - **in vivo: *E. faecalis* et *faecium*, *Staph. Methi-R*: traitement prolongé ou répété, foyer non drainé, corps étrangers**

Linezolid ??



- **Conditions de remboursement**

- Hôpital et ambulatoire

- **Coût : 65,82€/dose (131,6€/j, dans le forfait)**

- Vanco 11,20 €/500 mg (2g/j 44,8€/j)

- Teicoplanine 61,75€/400 mg (600mg/j 92,6€/j)

- **Infections Gram + résistants**

- *peau/tissus mous, pneumopathies, UTI*

- ! Interactions médicamenteuses, coûts comparés

- **Infections à germes particuliers**

- *VRE, Nocardia, MDR tuberculosis*

- Interactions, surveillance // durée traitement

Linezolid

ZYVOXID™
linezolid

- **Infections sites difficiles et/ou traitement prolongé ???**
 - **Echecs thérapeutiques, peu de données (endovasc, osseuses)**
 - **Rescue après echec thérapeutique d'une première ligne ?**
 - **Toxicité majorée // durée de traitement**
 - **Alternative éventuelle**
- **600 mg/12h dans les infections sévères à haut inoculum ??**
 - **Variabilité des taux sériques dans les sepsis sévères**
 - **Variabilité possible dans la résorption digestive**
 - **? Interaction ?**
 - **Taux sériques diminués chez les dialysés**

Let's go to



Merci pour votre attention