

# Place des nouvelles molécules

Dr E. Senneville, L. Legout

Service Universitaire Régional des Maladies Infectieuses et du Voyageur  
(Pr Y. Yazdanpanah, Pr Y. Mouton)  
Hôpital Dron Tourcoing

2<sup>ème</sup> JRPDI Lille, 1<sup>er</sup> Juin 2007

# Les nouvelles molécules

? Linézolide : Zyvoxid<sup>®</sup> Pfizer

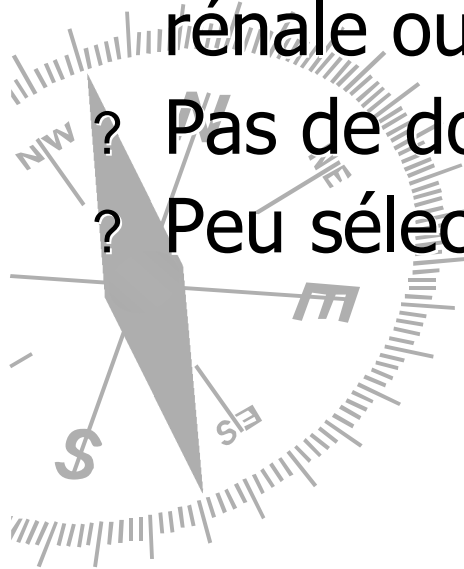
? Ertapénème : Invanz<sup>®</sup> MSD

? Daptomycine : Cubicine<sup>®</sup> Novartis



# Linézolide (Zyvoxid®): caractéristiques

- ? Couverture anti-Gram positif totale
- ? Formulations IV et orale avec bioéquivalence totale
- ? Pas d'adaptation au poids, à l'âge, à la fonction rénale ou hépatique
- ? Pas de dosage
- ? Peu sélectionnant



# Linézolide: caractéristiques

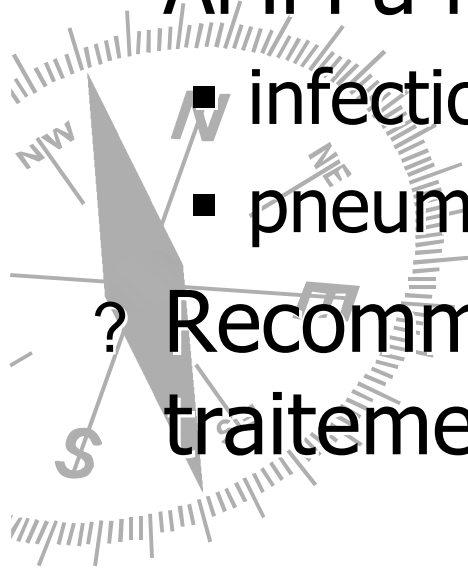
? Bactériostatique

? Peu ou pas d'association « intéressante »

? Coût élevé: 124 €/j, IV ou oral; Indications AMM à intérêt relatif:

- infections peau et parties molles compliquées
- pneumonies nosocomiales (et communautaires)

? Recommandé de ne pas dépasser 28 jours de traitement

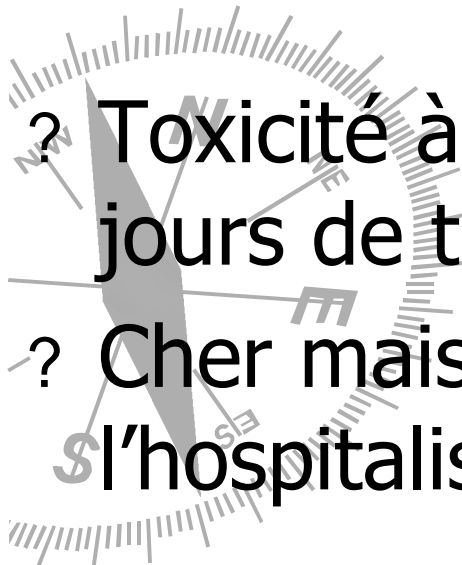


# Linézolide : effets secondaires

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

# Linézolide: synthèse

- ? Profil anti-Gram positif presque parfait
- ? Quelques insuffisances « bactériologiques »
- ? En quelque sorte: un « glycopeptide oral »

- 
- ? Toxicité à prendre en compte au delà de 14 jours de traitement
  - ? Cher mais réduction de la durée de l'hospitalisation

# Treating Foot Infections in Diabetic Patients: A Randomized, Multicenter, Open-Label Trial of Linezolid versus Ampicillin-Sulbactam/ Amoxicillin-Clavulanate

Benjamin A. Lipsky,<sup>1</sup> Kamal Itani,<sup>2</sup> Carl Norden,<sup>3</sup> and the Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group<sup>a</sup>



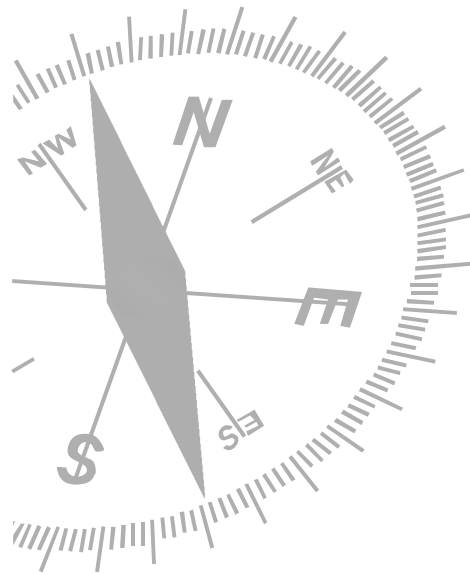
361 Patients avec infection du pied randomisation 2/1:

Traitement : linézolide (iv ou po) 600 mg/12h versus ampi-sulbactam (iv)  
avec relais oral par l'amoxi-clav

Une association avec aztréonam ou vancomycine si bactérie résistante

Administration iv ou orale à la discrétion de l'investigateur

# Population étudiée



Characteristic	Linezolid arm (n = 241)	Aminopenicillin/ $\beta$ -lactamase inhibitor arms (n = 120)
Demographic		
Male sex	171 (71)	86 (72)
Race		
White	206 (85)	100 (83)
Black	27 (11)	16 (13)
Other	8 (3)	4 (3)
Age, mean years $\pm$ SD	63 $\pm$ 12	62 $\pm$ 13
Type-2 diabetes, % of patients	61	52
Type of infection <sup>a</sup>		
Infected ulcer	190 (79)	93 (78)
Cellulitis	101 (42)	60 (50)
Deep soft-tissue infection	37 (15)	16 (13)
Paronychia	12 (5)	11 (9)
Osteomyelitis	57 (24)	20 (17)
Other	8 (3)	5 (4)



# Résultats

Parameter	No. of patients cured/ no. of patients assessed (%) <sup>a</sup>		95% CI	Duration of therapy, mean days ± SD
	Linezolid arm ( <i>n</i> = 241)	Aminopenicillin/ $\beta$ -lactamase inhibitor arms ( <i>n</i> = 120)		
Overall	165/203 (81)	77/108 (71)	-0.1 to 20.1	17.0 ± 7.6
Type of infection <sup>b</sup>				
Infected ulcer	131/161 (81)	57/84 (68)	1.9–25.2	17.0 ± 7.5
Cellulitis	68/86 (79)	40/54 (74)	-9.5 to 19.5	17.1 ± 7.9
Deep soft-tissue infection	20/32 (63)	8/14 (57)	-25.5 to 36.2	20.2 ± 7.5
Paronychia	11/12 (92)	9/11 (82)	-17.8 to 37.5	15.1 ± 6.5
Abscess	5/5 (100)	1/1 (100)	...	14.3 ± 6.2
Osteomyelitis <sup>c</sup>	27/44 (61)	11/16 (69)	-34.3 to 19.5	19.0 ± 9.0
Status during initial treatment				
Outpatient	110/134 (82)	57/79 (72)	-1.9 to 21.8	16.0 ± 7.3
Inpatient	55/69 (80)	20/29 (69)	-8.6 to 30.1	19.2 ± 7.8
Route of initial treatment				
Intravenous	41/53 (77)	15/22 (68)	-13.3 to 31.7	20.7 ± 7.6
Oral	124/150 (83)	62/86 (72)	-0.7 to 21.8	15.8 ± 7.2
Presence of ischemia <sup>c</sup>				
Yes	64/79 (81)	29/44 (66)	-1.4 to 31.6	18.2 ± 7.8
No	101/124 (81)	48/64 (75)	-6.2 to 19.1	16.2 ± 7.4



# Résultats

Pathogen	No. of patients cured/ no. of patients assessed (%) <sup>a</sup>		95% CI
	Linezolid arm	Aminopenicillin/ $\beta$ -lactamase inhibitor arms	
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Methicillin susceptible	50/67 (75)	28/39 (72)	-14.7 to 20.4
Methicillin resistant	13/18 (72)	4/7 (57) <sup>b</sup>	-27.0 to 57.2
Coagulase-negative staphylococci	31/35 (89)	17/19 (89)	-18.3 to 16.5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	26/31 (84)	9/18 (50)	7.4-60.4
<i>Enterococcus</i> species <sup>c</sup>	23/34 (68)	13/17 (76)	-34.4 to 16.8
<i>Pseudomonas</i> species <sup>d</sup>	13/16 (81)	7/11 (64)	-16.6 to 51.9
Enterobacteriaceae <sup>d</sup>	52/65 (80)	16/23 (70)	-10.7 to 31.6



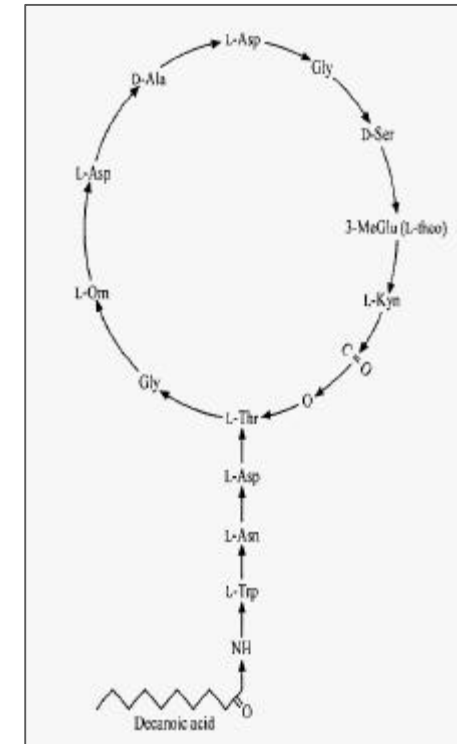
# Tolérance

Adverse event	Linezolid arm ( <i>n</i> = 241)		Aminopenicillin/ $\beta$ -lactamase inhibitor arms ( <i>n</i> = 120)		<i>p</i> <sup>c</sup>
	No. (%) of patients <sup>a</sup>	No. of patients who discontinued therapy <sup>b</sup>	No. (%) of patients <sup>a</sup>	No. of patients who discontinued therapy <sup>b</sup>	
Any event	64 (26.6)	18	12 (10.0)	4	<.001
Diarrhea	18 (7.5)	5	4 (3.3)	1	.162
Nausea	14 (5.8)	4	0 (0)	0	.006
Anemia	11 (4.6)	2	0 (0)	0	.019
Thrombocytopenia	9 (3.7)	3	0 (0)	0	.032
Vomiting	4 (1.7)	3	1 (0.8)	0	>.999
Decreased appetite	3 (1.2)	0	0 (0)	0	.554
Dyspepsia	3 (1.2)	1	1 (0.8)	0	>.999

# Daptomycine (Cubicine®)

- ? lipopeptide cyclique (*Streptomyces roseosporus*)
- ? LY146032 découvert par la firme Eli Lilly, années 1980

IV (mg/kg)	AUC	Cmax	T1/2 (h)	FP (%)	VD l/kg
4	494	58	8-9h	92%	0.1
6	747	98	-	-	-
8	1130	133	-	-	-



- ? 4-6 mg/kg, SSI, PIV 30'
- ? action bactéricide, concentration dépendante, EPA
- ? spectre anti-bactérien : cocci à Gram positif résistants
- ? élimination par voie rénale (78%), forme active (58%)
- ? absence d'interaction médicamenteuse
- ? indications
  - infections de la peau et parties molles compliquées
  - bactériémies (6mg/kg)
  - non indiquée dans les pneumonies +++ (interaction surfactant)
- ? principal effet secondaire : myopathie (↑ si CPK = 5 X N<sup>e</sup>)
- ? Environ 120 €/j

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2005) **55**, 240–245

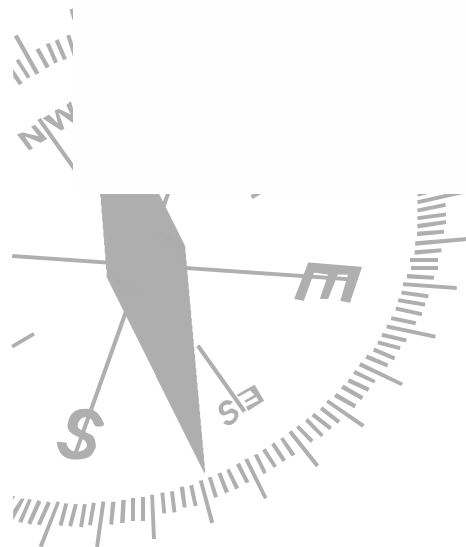
doi:10.1093/jac/dkh531

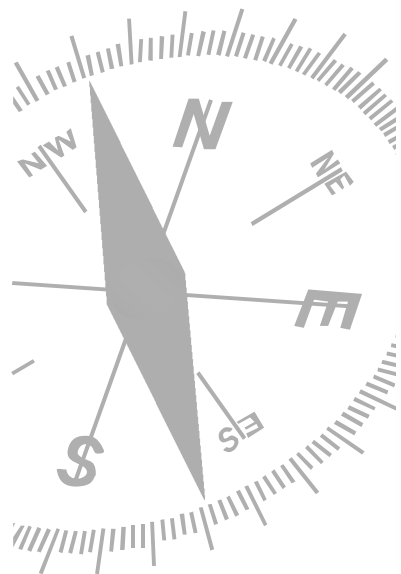
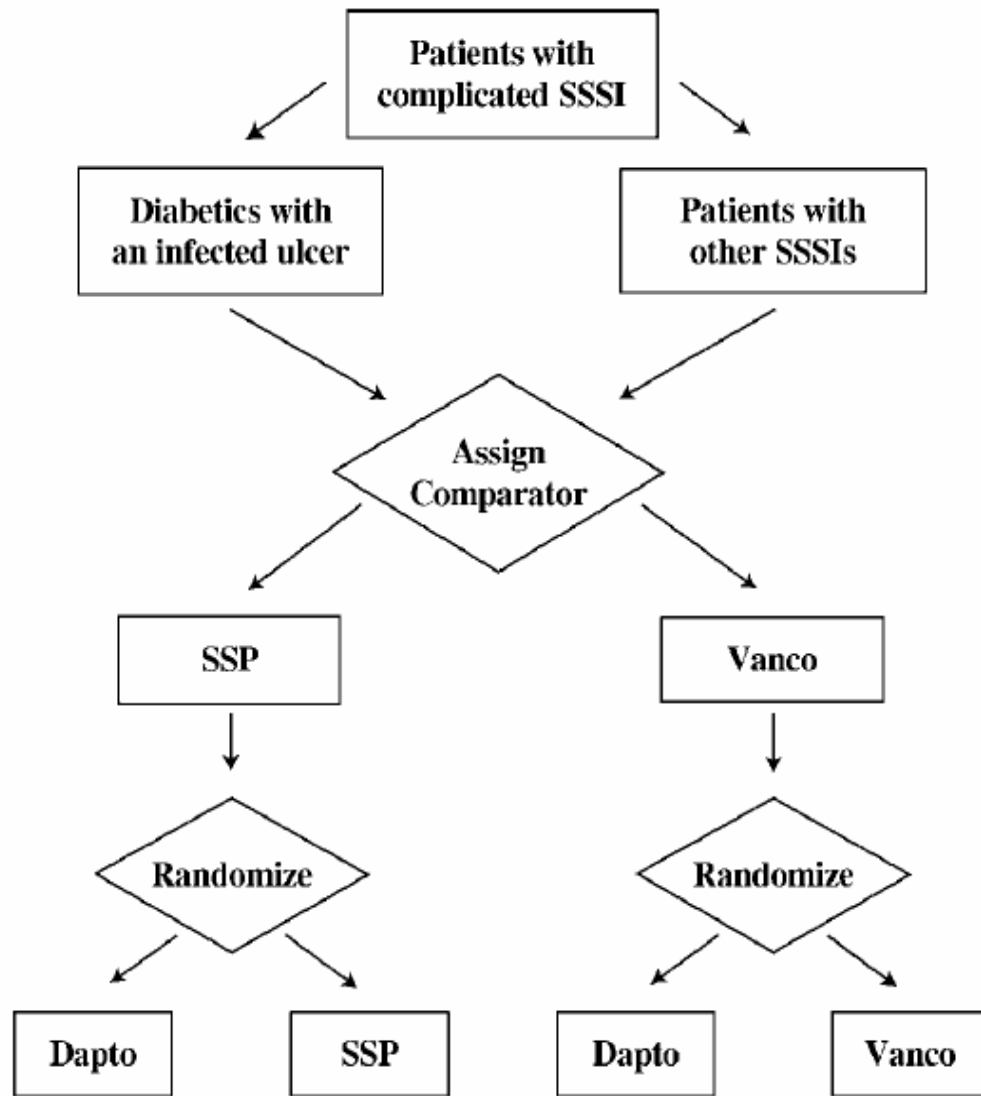
Advance Access publication 19 January 2005

JAC

# Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections

Benjamin A. Lipsky<sup>1\*</sup> and Uschi Stoutenburgh<sup>2</sup>

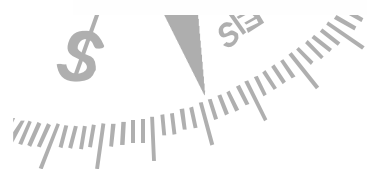


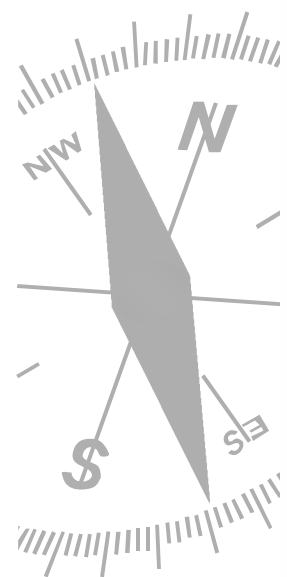


**Dapto = daptomycin**  
**SSP = semi-synthetic penicillin**  
**SSSI = skin and skin-structure infection**  
**Vanco = vancomycin**

Baseline pathogen	Clinical success [ <i>n/N</i> (%)]		Pathogen eradication [ <i>n/N</i> (%)]	
	daptomycin	comparator	daptomycin	comparator
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible)	15/19 (79)	15/19 (79)	12/19 (63)	13/19 (68)
<i>S. aureus</i> (methicillin-resistant)	0/1 (0)	6/9 (67)	0/1 (0)	3/9 (33)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	2/2 (100)	0/0	0/2 (0)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5/7 (71)	12/16 (75)	5/7 (71)	9/16 (56)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	2/2 (100)	3/3 (100)	2/2 (100)	3/3 (100)
<i>Enterococcus faecalis</i>	10/16 (63)	6/9 (67)	10/16 (63)	5/9 (56)

<sup>a</sup>Microbiologically evaluable population.





	Daptomycin ( <i>n</i> = 61) [% ( <i>n</i> )]	Comparator ( <i>n</i> = 72) [% ( <i>n</i> )]
Nausea	3.3 (2)	8.3 (6)
Infection	1.6 (1)	6.9 (5)
Rash/skin irritation	0	8.3 (6)
Vomiting	4.9 (3)	2.8 (2)
Injection site reaction	0	4.2 (3)
Vaginosis	1.6 (1)	4.2 (3)
Arrhythmia	3.3 (2)	0
Constipation	0	2.8 (2)
Diarrhoea/loose stool	3.3 (2)	2.8 (2)
Rigors	0	2.8 (2)
Dermatitis	3.3 (2)	2.8 (2)
Elevated liver enzymes	0	2.8 (2)
Elevated creatinine or decreased creatinine clearance	6.5 (4)	0
Elevated creatine phosphokinase (CPK)	3.3 (2)	2.8 (2)
Total	100 (19)	100 (37)

<sup>a</sup>Probable or possible events with one or fewer occurrences in each arm excluded.



# Ertapénème: Invanz<sup>®</sup>

?  $\beta$ -lactamine à large spectre

- ~ Tazocilline<sup>®</sup>

- ? mais inactivité sur

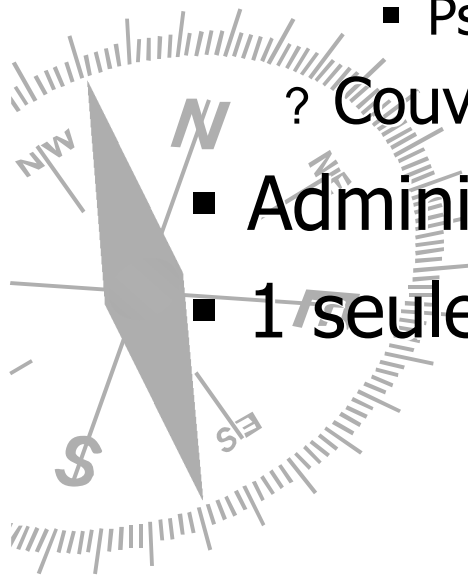
- Entérocoques

- Pseudomonas sp.

- ? Couvre les BLSE

- Administration parentérale uniquement

- 1 seule perfusion par jour



# Ertapénème: Invanz®

Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial

*Benjamin A Lipsky, David G Armstrong, Diane M Citron, Alan D Tice, David E Morgenstern, Murray A Abramson*

## Summary

Background Diabetic foot infections are a common and serious problem, yet few randomised trials of adequate quality have compared the efficacy of the various antibiotic regimens available for their treatment. Our aim was to assess the efficacy and safety of ertapenem versus piperacillin/tazobactam for foot infections.

*Lancet* 2005; 366:1695-703

University of Washington  
School of Medicine and  
Veterans' Affairs Puget Sound

445 patients évaluable (226 ERT, 219 TAZ)

PEDIS 3 ou 4 sans ostéite ni fasciite

Succès clinique: 94% versus 92%

Éradication microbiologique et profil de tolérance comparables

# Rôle pathogène de certaines espèces

Espèces bactériennes	Ertapénème		Pipéra-tazocilline	
	Succès clinique	Eradication microb.	Succès clinique	Eradication microb.
Enterococcus faecalis	13/15 (86.7%)	10/12 (83.3%)	7/9 (77.8%)	12/16 (75.0%)
Staphylococcus aureus	75/90 (83.3%)	68/77 (88.3%)	57/70 (81.4%)	62/79 (78.5%)
Entérobactéries	36/42 (85.7%)	39/41 (95.1%)	26/31 (83.9%)	26/33 (78.8%)
P. aeruginosa	15/18 (83.3%)	10/13 (76.9%)	7/10 (70.0%)	7/10 (70.0%)
Finogoldia magna	34/38 (89.5%)	37/38 (97.4%)	24/27 (88.9%)	24/27 (88.9%)

Lipsky, Lancet 2005

# Rôle pathogène de certaines espèces

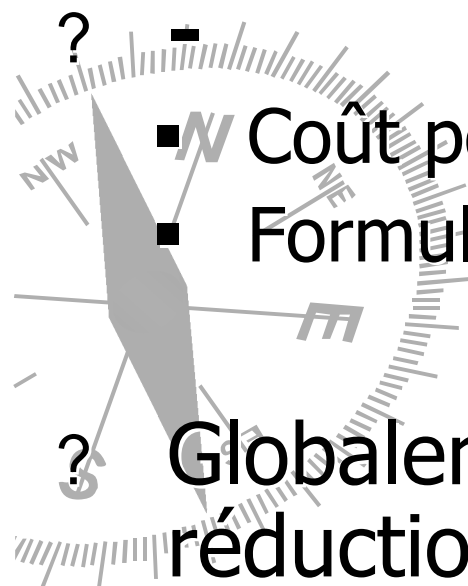
Espèces bactériennes	Ertapénème		Pipéra-tazocilline	
	Succès clinique	Eradication microb.	Succès clinique	Eradication microb.
Enterococcus faecalis	13/15 (86.7%)	10/12 (83.3%)	7/9 (77.8%)	12/16 (75.0%)
Staphylococcus aureus	75/90 (83.3%)	68/77 (88.3%)	57/70 (81.4%)	62/79 (78.5%)
SARM	14/18 (77.8%)	6/8 (75%)	10/15 (66.7%)	4/6 (66.7%)
Entérobactéries	36/42 (85.7%)	39/41 (95.1%)	26/31 (83.9%)	26/33 (78.8%)
P. aeruginosa	15/18 (83.3%)	10/13 (76.9%)	7/10 (70.0%)	7/10 (70.0%)
Finogoldia magna	34/38 (89.5%)	37/38 (97.4%)	24/27 (88.9%)	24/27 (88.9%)

Lipsky, Lancet 2005

# Conclusions

? +

- Zyvoxid<sup>®</sup> pour les cocci à Gram positif
- Invanz<sup>®</sup> pour les BGN



- Coût pour le Zyvoxid<sup>®</sup>
- Formulation iv pour l'Invanz<sup>®</sup>

? Globalement: adaptés aux objectifs de réduction de la durée de l'hospitalisation