

Positionnement des nouveaux lipo-glycopeptides

Eric Senneville

Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur Hôpital G. Dron
Tourcoing

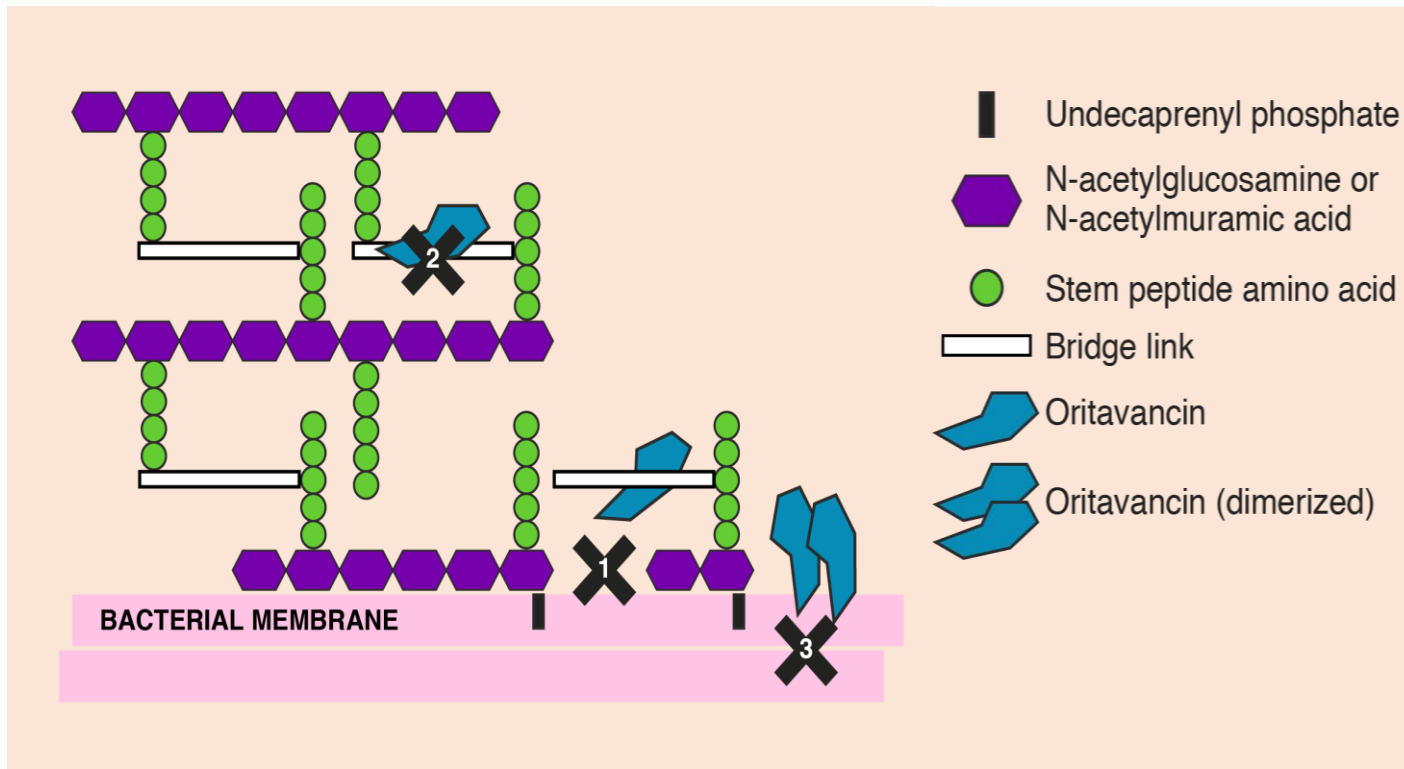
Centre de référence coordinateur des infections ostéo-articulaires complexes Nord-
Ouest (CRIOAC Lille-Tourcoing)

Faculté de Médecine Henri Warembourg Lille; EA 2694

Liens d'intérêts potentiels E. Senneville

- Support congrès
 - Orateur congrès
 - Investigateur
- AdvanzPharma
 - Bayer
 - BioMérieux
 - Cepheid
 - Diaxonhit
 - Menarini
 - MSD
 - Novartis-Pharma
 - Pfizer
 - Sanofi-Aventis
 - Shionogi

Lipoglycopeptides mécanisme d'action



1- Inhibition de la transglycosylation (polymérisation)

2- Inhibition de la transpeptidation (réticulation)

3- Perturbation de l'intégrité de la membrane bactérienne

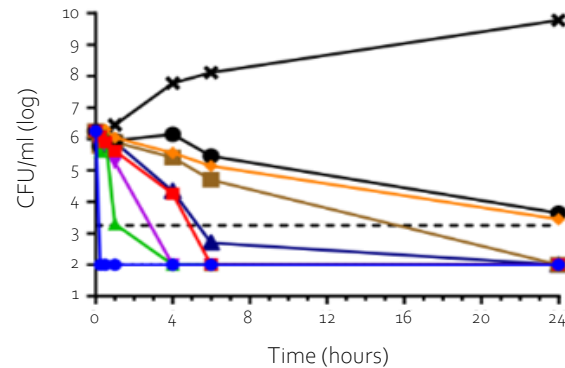
Activité concentration-dépendante

Zeng D *et al.* Spring Habor Perspectives in Med 2016

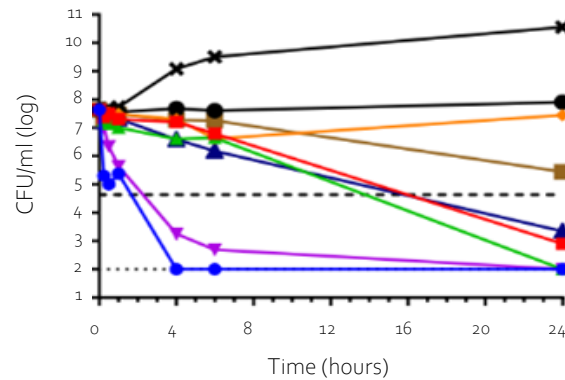
Zhanel G *et al.* Clin Inf Dis 2012

SARM ATCC₄₃₃₀₀

Inoculum de densité standard

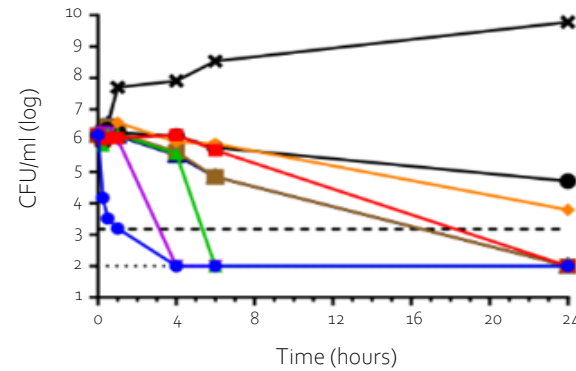


Inoculum de haute densité

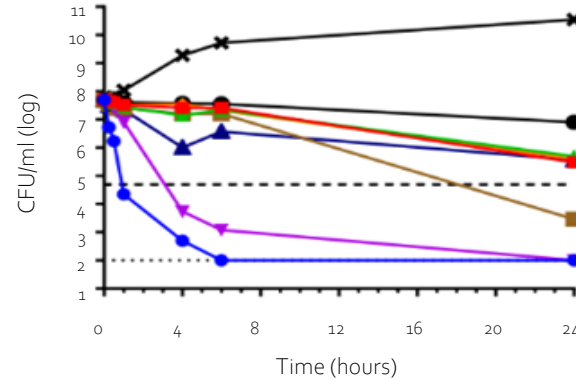


SARM NRS₃₈₄ (USA 300)

Inoculum de densité standard



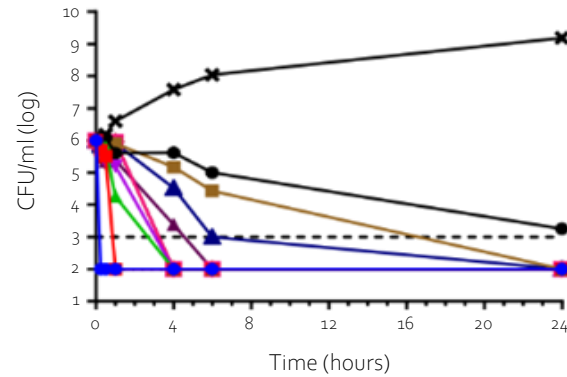
Inoculum de haute densité



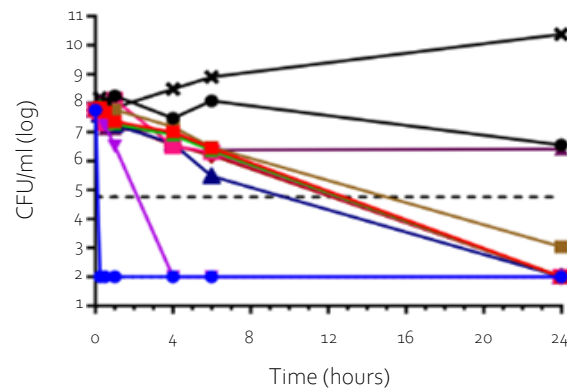
- Oritavancine
- Dalbavancine
- ▲ Telavancine
- ▼ Daptomycine
- ◆ Linezolid
- ◇ Tedizolid
- Vancomycine
- Ceftaroline
- ▲ Contrôle de croissance
- Réduction de 3-log
- Limite de détection

SASM MMX 7790

Inoculum de densité standard

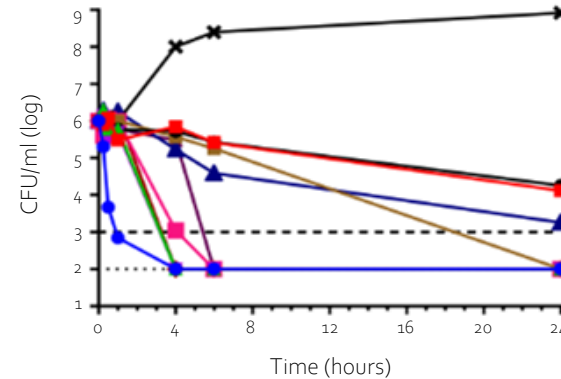


Inoculum de haute densité

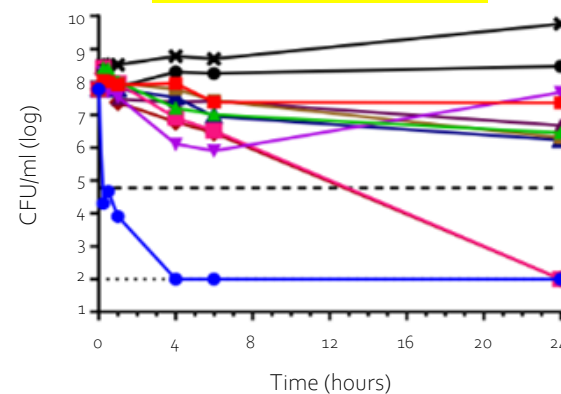


SASM MMX 7908

Inoculum de densité standard



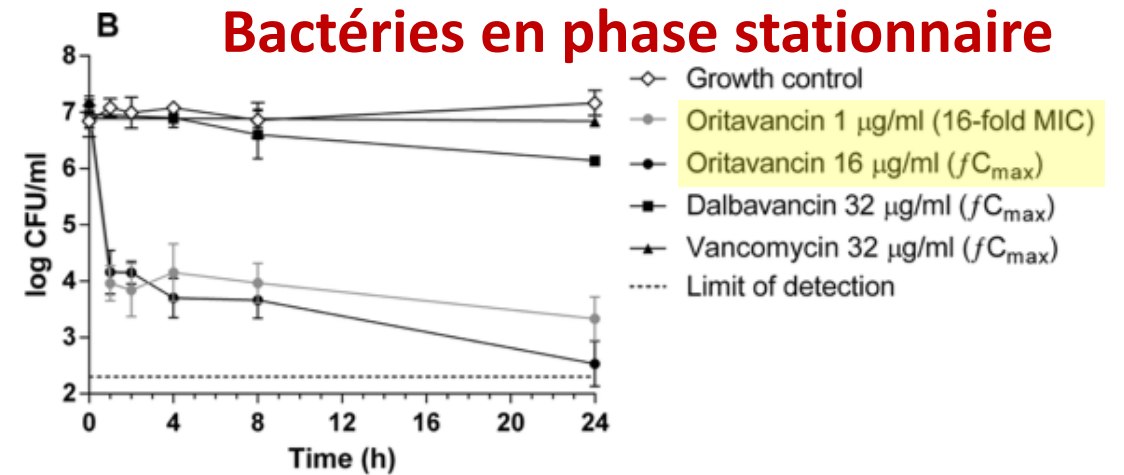
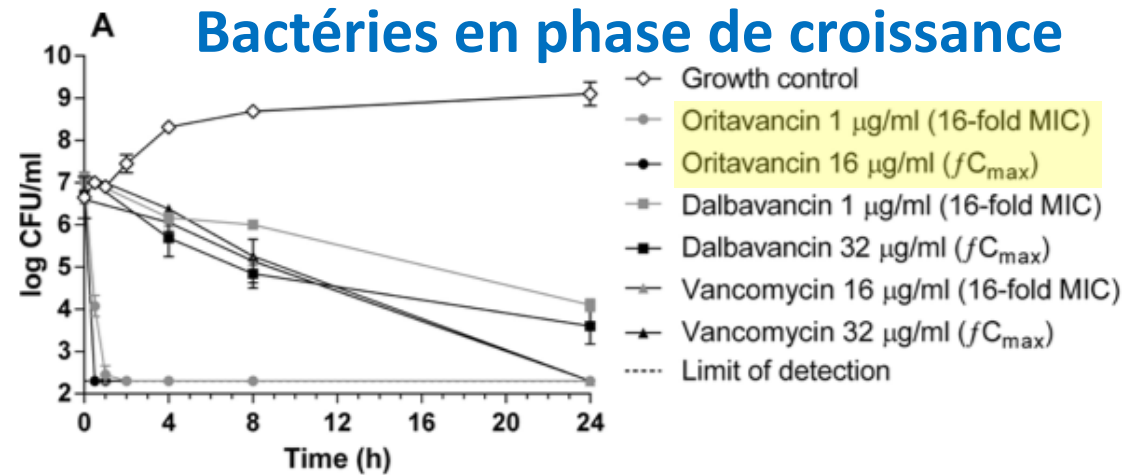
Inoculum de haute densité



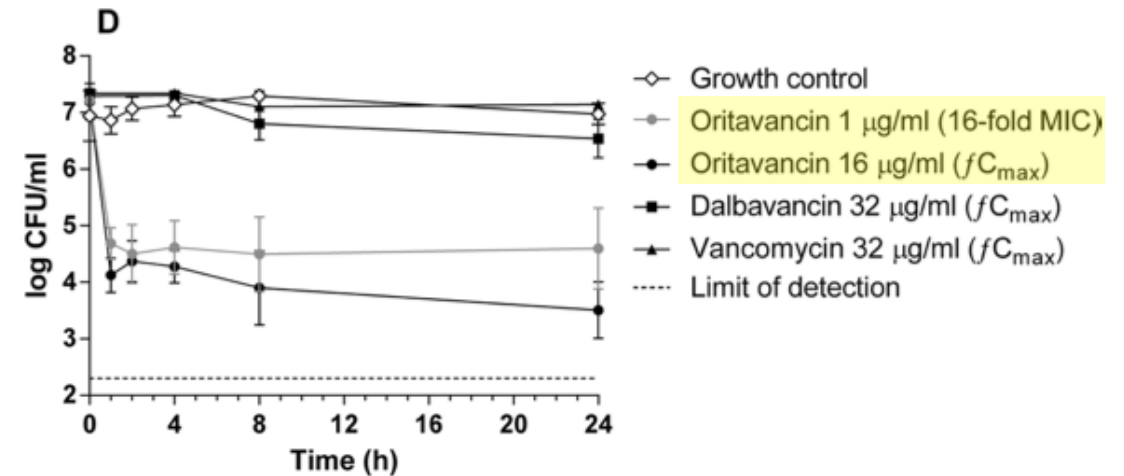
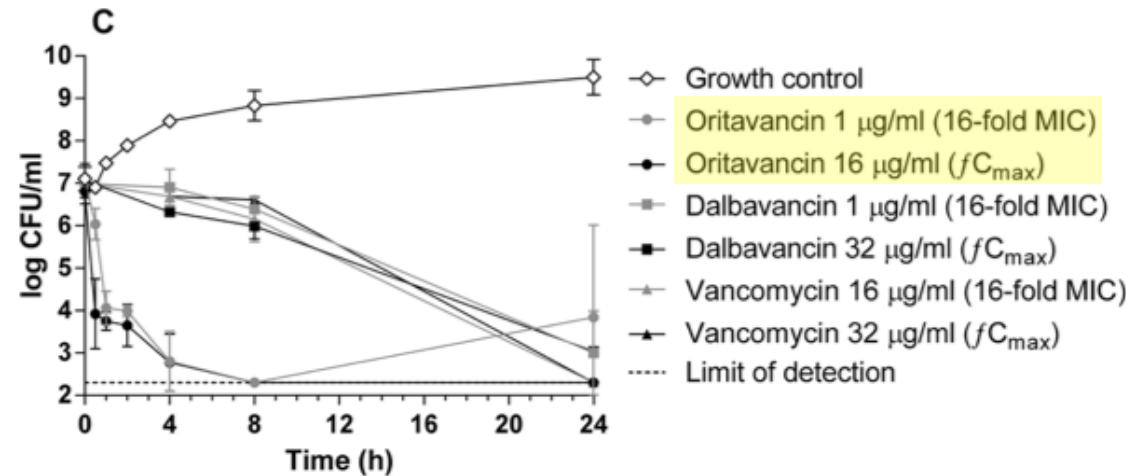
- Oritavancine
- Dalbavancine
- ▲ Telavancine
- ▼ Daptomycine
- ◆ Linezolid
- ◇ Tedizolid
- Vancomycine
- Ceftaroline
- ▲ Contrôle de croissance
- Réduction de 3-log
- Limite de détection

Oritavancine vs. Dalbavancine

MRSA ATCC43300



MRSA NRS384



Oritavancine

	MSSA ATCC 29213		MRSA ATCC 33591	
	CMI (µg/ml)	MBEC (mg/ml)	CMI (µg/ml)	MBEC (mg/ml)
Oritavancine	2	2-4	0,5-4	0,5-4
Linezolid	8	>128	2-4	>128
Rifampicine	<0,02	4	<0,03	0,25-4
Vancomycine	1	>128	1-2	≥128
MBEC: minimal biofilm eradication concentration				

Oritavancine

Cell type	Accumulation ratio ^b (no. of determinations)
J774 mouse macrophages.....	66.4 ± 11.8 (12)
THP-1 human monocytes	84.3 ± 7.0 (9)
Rat embryo fibroblasts	72.4 ± 9.4 (6)
LLC-PK1 pig kidney proximal tubular cells.....	37.8 ± 6.4 (3)
Caco-2 human colorectal cells.....	13.8 ± 0.4 (3)

^a The cells were incubated for 2 h at 37°C with 25 mg of the drug per liter in a medium containing 10% FCS.

^b Ratio of cellular concentration to extracellular concentration.

Oritavancine

Paramètres	Oritavancine (1200 mg, IV, dose unique)
$C_{\max}$	138 µg/mL
$T_{\max}$	Fin de perfusion (3 h)
Demi-vie	245 h
$AUC_{0-\infty}$	2800 µg.hr/mL
Clairance totale moyenne	0,445 L/hr
Volume de distribution	87,6 L
Fixation aux protéines plasmatiques	85 %
Métabolisme	Aucun
Elimination	Lente sous forme inchangée (<1-5% dans les selles et les urines)

Parameter	Biological matrix in ^b :			
	Serum	Tibia bone matrix	Tibia bone marrow	Whole tibia
$C_{\max}$ (µg/ml or g) ^c	219.3	20.4	34.5	14.2
$T_{\max}$ (h) ^d	0.2	14.1	24.1	0.2
AUC_{0-24} (µg · h/ml or g) ^c	1,411.3	424.2	761.5	296.1
AUC_{0-168} (µg · h/ml or g) ^c	1,672.2	2,779.5	5,136.3	1,792.1
Tissue-to-serum AUC_{0-168} ratio		1.7	3.1	1.1
Terminal half-life (h)	62.4	ND ^e	ND	ND
CL (ml or g/h/kg) ^{c,f}	12.0	7.2	3.9	11.2

Lehoux D *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2015

RCP TENKASI®

Brade KD *et al.* Infect Dis Ther 2016

Dalbavancine : diffusion tissulaire (OA)

Tissue	Dalbavancin concentration (mean [SD]; no. of samples) post-dose that samples were collected					
	0.5 day	1 day	3 days	7 days	10 days	14 days
Plasma (µg/ml) ^a	85.3 (18.9); 31	ND ^b	ND	ND	ND	15.3 (4.1); 31
Synovium (µg/g) ^c	25.0 (0); 3	17.9 (7.8); 3	19.5 (4.9); 3	19.2 (8.9); 4	25.0 (0); 2	15.9 (7.9); 3
Synovial fluid (µg/ml) ^c	22.9; 1	27.4 (10.8); 4	19.2 (4.9); 3	11.6 (3.3); 2	13.9 (1.0); 3	6.2 (1.7); 2
Bone (µg/g)	6.3 (3.1); 5	5.0 (3.5); 5	4.6 (3.8); 5	3.8 (2.7); 5	3.7 (2.2); 5	4.1 (1.6); 5
Skin (µg/g) ^c	19.4 (7.9); 2	12.5 (6.5); 3	13.8 (1.4); 2	15.7 (1.0); 2	21.6; 1	13.8 (2.1); 2

^a Mean (SD) plasma concentrations in 31 subjects at 772 and 1,080 h were 6.2 (2.4) and 3.4 (1.7), respectively.

^b ND, not detected.

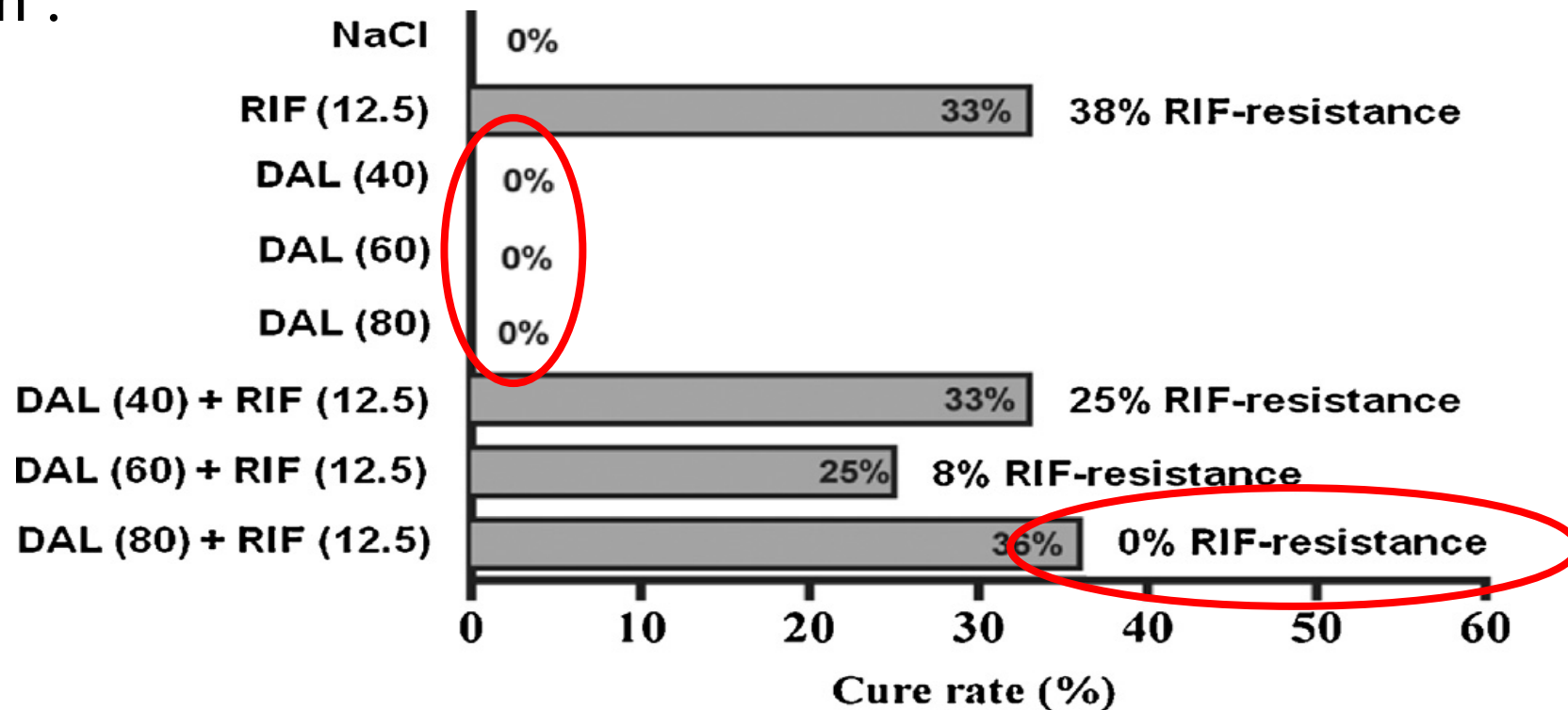
^c Concentrations above the upper limit of quantification are reported as 25 g/unit.

Dalbavancine

- **Traitement en deux injections (J1-J15), +/- réinjection**
 - Pas d'accès veineux permanent
- **Tolérance**
 - Pas de monitoring des concentrations sériques si schéma à deux injections
 - Pas d'interaction médicamenteuse
- **Inconvénient**
 - Durée de traitement non modulable

Dalbavancine: modèle cage à SARM

- Bactéries planktoniques : monothérapie = réduction (-2 log); -5 à 6 log en association avec la rifampicine
- Biofilm :



Dalbavancine et biofilm

Références	Souches	Biofilm	Résultats
Fernández et al., 2016 Schmidt-Malan et al., 2016	Isolats cliniques staph IPOAs	6h	DAL: MBIC90 0,12–0,50 , MBBC90 2–4 VAN: MBIC90 2–4 , MBBC90 >128 TDZ: MBIC90 2–4 , MBBC90 >32
Knafl et al., 2017	MRSA MRSE	24h	MRSA: MIC 0,031–0,064 ; MBC 1–4 MRSE: MIC 0,023–0,625 ; MBC 2–16
Neudorfer et al., 2018	Isolats cliniques entérocoques	6h	
Di Pilato et al., 2020	Isolats cliniques <i>S. aureus</i>	7 jours	DAL > VAN
Žiemyte et al., 2020	Isolats cliniques <i>S. aureus</i>	6-9h	Biofilm inhibition. MBIC DAL 0.5–2 Biofilm treatment. Stop ou ↓ biofilm à 8–32
Darouiche et al., 2005	<i>S. aureus</i>	Prophylaxie	28% versus 42% (PCB) p=0,2
Baldoni et al., 2013	MRSA	3 jours	0 effet (éradication 25-36% avec RIF)
Barnea et al., 2016	MRSA	24h	DAL = VAN

Dalbavancine et IPOAs

	DAIR (<i>n</i> = 2)	Prosthesis Removal (<i>n</i> = 27)	Implant Retention and Suppressive Treatment (<i>n</i> = 7)	All Patients (<i>n</i> = 36)
Sex (female)	1 (50%)	11 (40.7%)	3 (42%)	15 (43%)
Age ^{*,1} (years)	69 (67–71)	69 (18–87)	62 (15–92)	67 (15–92)
Number of surgeries before DAL	1	2 (1–4)	2.5 (1–3)	1.8 (1–4)
Treatments				
DAL alone	2 (100%)	11 (40.7%)	5 (71%)	18 (50%)
DAL + rifampin	0	7 (26%)	2	9 (25%)
DAL + other treatments	0	9 (30%)	0	9 (25%)
Etiology				
<i>S. aureus</i> ²	0	5 (18.5%)	1 (14%)	6 (17%)
CoN staphylococci	2 (100%)	6 (22.2%)	2 (29%)	10 (28%)
<i>Enterococcus</i> spp ³	0	4 (14.8%)	1 (14%)	5 (14%)
Anaerobic GP	0	1 (3.7%)	0	1 (3%)
Other GP	0		2 (29%)	2 (6%)
Mixed GP	0	10 (37%)		10 (28%)
Unknown etiology	0		1 (14%)	1 (3%)
Outcome (Success)	1 (50%)	25 (93%)	4 (57%) ⁴	29 (81%)
Follow up (months) ^{*,1}	4 (2–6)	16 (3–40)	6 (3–14)	14 (2–40)

Analyse des échecs sous Dalbavancine

Characteristics of patients with treatment failure.

Age	Indication	Pathogen	Dosing	Applications	Concomitant antibiotics	Comment
42	Endocarditis (native valve)	CNS	1 × 1500 mg	1	Rifampicin	Surgery performed only after relapse of infection, Patient suffered from Chri-Du-Chat Syndrom
30	ABSSSI involving breast implant	CNS	1 × 1500 mg	1	Rifampicin	During initial surgery exchange of implant and only partial removal of infected tissue
57	PJI	CNS	1 × 1000 mg, 500 mg weekly	13	Trimethoprim/ sulfamethoxazole	Pat refused surgery, suppression of infection only, persistent abscess
73	PJI	Unknown	1 × 1000 mg, 500 mg weekly	12	Fosfomycin, Tetracycline	Pat refused surgery, persistent signs of infection
88	ABSSSI (pace maker in situ)	CNS	1 × 1500 mg	1	–	Pace maker exchange performed

Wunsch S *et al.* Int J Antimicrob Agents 2019

Oritavancine

- Etude rétrospective multicentrique (20 centres US) « acute osteomyelitis »
- **134 patients Oritavancine 1200 mg puis 800 mg/semaine**
- Evaluation fin de traitement (7-10 j après la dernière dose) et post-thérapeutique (3-6 mois)
- Effets secondaires (3,7%):
 - hypoglycémie symptomatique (3)
 - tachycardie (2)

	No. of patients, <i>n</i> (%)	Clinical cure, <i>n</i> (%)
Clinical success ETE	134	118 (88.1)
Clinical success PTE	130	104 (80.0)
Subgroups evaluated at ETE		
Four-dose regimen	118 (88.1)	107 (90.7)
Five-dose regimen	16 (11.9)	11 (68.8)
MRI-proven infection	128 (95.5)	113 (90.4)
Diabetes	51 (38.1)	43 (84.3)
Prosthetic device	24 (17.9)	20 (88.3)
Heart failure	25 (18.7)	21 (84)
Previous antibiotic therapy	18 (13.4)	14 (77.8)
Malignancy on immunosuppression	12 (9)	11 (91.7)

Injections multiples ORITAVANCINE IOAs

Reference	Sex/age (years)	Site of infection	Antimicrobials prior to oritavancin	Oritavancin dosing regimen	Concomitant antimicrobials	Outcome	Time of follow-up	Adverse events
Chastain et al. [44]	M/65	Right great toe	None	1200 mg×2; on days 1 and 13	Doxycycline ×3 months	Clinical cure	6 months	None reported
	M/31	Left distal metatarsal	Clindamycin ×1 week	1200 mg×3 on days 1, 52, and 90	None	Clinical cure	6 months	None reported
	M/47	Right distal first metatarsal	Clindamycin ×1 week, then doxycycline ×3 months	1200 mg×2; on days 1 and 72	None	Clinical cure	6 months	None reported
	F/89	Left lateral malleolus	None	1200 mg×4; on days 1, 36, 73, and 147	None	Clinical cure	6 months	None reported
	M/62	Right calcaneus	None	1200 mg×6; on days 1, 14, 28, 70, 84, and 113	None	Clinical cure	6 months	None reported
Ruggero et al. [41]	M/46	Native, vertebral osteomyelitis	Aztreonam, vancomycin, metronidazole, doxycycline, TMP/SMX	1200 mg every 2 weeks×4 doses, then 1200 mg 1 month later	TMP/SMX	Clinical improvement	5 months, and 1 year	None reported
CHROME Registry [46]	F/47	Not specified	TMP/SMX	1200 mg×1	None	Failure	N/A	None reported
	F/70	Not specified	None	1200 mg×10 doses every 7–8 days	None	Clinical improvement	N/A	None reported
	F/46	Skull	Vancomycin	1200 mg×6 doses every 7–14 days	None	Clinical cure	N/A	None reported
	M/58	Left foot	Minocycline, vancomycin	1200 mg×1, then in 14 days, AE occurred with second dose	Linezolid	Clinical improvement	N/A	Infusion discontinued; moderate, not serious infusion-related reaction; sent to ED for observation
	F/47	Not specified	None	1200 mg×2 doses every 9 days	TMP/SMX	Failure	N/A	None reported

Tolérance de la Dalbavancine

Duration of DALB Therapy	Pat No.	Types of IE	Pathogen	Duration of therapy prior DALB (weeks)	Reason to change of therapy to DALB	Failure of DALB treatment	Side effects	weekly regime (once/two)
1 week (n=1)	1	Prosthetic valve	<i>E. faecalis</i>	VAN (3)	Not documented	Death	No	Once
2 weeks (n=3)	2	Native valve	<i>S. aureus</i>	FLUOX + FOSF (2) CEFAZ + DAP (4)	Poor venous access	No	No	Once
	3	Native valve	<i>S. aureus</i>	FLUOX+DAP (5)	OPAT	No	No	Two
	4	Native valve	<i>S. aureus</i>	CEFU+DAP (4)	Poor venous access	No	No	Two
4 weeks (n=5)	5	Native valve	<i>E. faecalis</i>	CEFT+AMP (2)	OPAT	No	No	Once
	6	Prosthetic valve	<i>Streptococcus equi</i>	PEN G (1)	OPAT	No	Nausea	Two
	7	CDE	<i>S. epidermidis</i>	CEFAZ+FOSF (4)	OPAT	No	No	Two
	8	CDE	<i>S. epidermidis</i>	DAP (4)	OPAT	No	No	Two
	9	Native valve	<i>Streptococcus mitis</i>	CEFT+GEN (2)	OPAT	No	No	Two
6 weeks (n=10)	10	Prosthetic valve	<i>S. aureus</i>	FLUOX+RIF (2)	OPAT*	No	No	Once
	11	Native valve	<i>S. hominis</i>	FLUOX+DAP (2)	OPAT	No	No	Once
	12	CDE	<i>Streptococcus spp.</i> <i>S. epidermidis</i>	DAP** VAN (2)	OPAT	No	No	Once
	13	Prosthetic valve	<i>Streptococcus equinus</i>	PEN G (1)	OPAT	No	No	Two
	14	Suspected prosthetic valve	<i>Streptococcus sanguinis</i>	No	OPAT	No	RCI	Two
	15	Native valve	<i>E. faecalis</i>	CEFT+AMP (1)	OPAT	No	No	Two
	16	Native valve	<i>Aerococcus urinae</i>	PEN G (2)	OPAT	No	No	Two
	17	Native valve	<i>S. aureus</i>	FLUOX+DAP(1)	Poor venous access	No	No	Two
	18	Native valve	<i>S. aureus</i>	FLUOX+FOSF (1)	OPAT	No	No	Two
	19	Native valve	<i>Streptococcus sanguinis</i> <i>S. hominis</i>	FLUOX+AMP (1)	OPAT	No	No	Two
> 6 week (n=8)	20	Native valve	<i>E. faecalis</i>	No	OPAT	No	No	Once
	21	Native valve	<i>Streptococcus sanguinis</i>	VAN (1) DAP (1)	OPAT	No	No	Once
	22	CDE	<i>S. epidermidis</i>	No	OPAT	No	No	Once
	23	CDE	<i>S. aureus</i>	FLUOX (1)	OPAT	Resistance	No	Once
	24	Native valve	<i>S. aureus</i>	CEFT (1) DAP (1)	OPAT	No	No	Two
	25	Prosthetic valve	<i>S. aureus</i>	FLUOX+RIF (1)	OPAT	No	No	Two
	26	Prosthetic valve	<i>Streptococcus sanguinis</i>	PEN G (1)	OPAT	No	No	Two
	27	Native valve IE	<i>S. caprae</i>	CEFAZ (1)	OPAT	No	No	Two

Données économiques



Réduction des coûts avec utilisation réduite des ressources hospitalières (données USA):

Réduction de la durée du traitement et donc du temps d'hospitalisation

Réduction du taux de récurrence

Anastasio PJ *et al.* Infect Dis Ther 2017

Co D *et al.* Hospital Pharmacy 2018

Jensen IS *et al.* Clin Drug Investigation 2016

Dalbavancine / Oritavancine

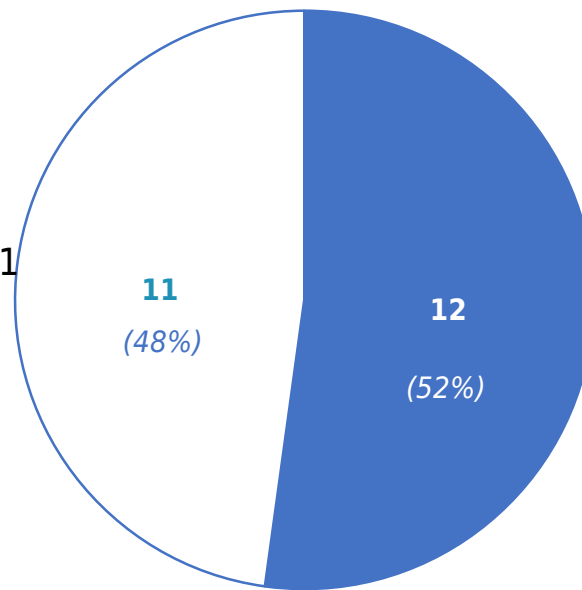
	Dalbavancine	Oritavancine
Demi-vie longue	+++++	++
Concentration intra-cellulaire	+	+++++
Activité sur les bactéries en phase de croissance lente	+/-	+++
Spectre antibactérien	+++	+++++
Tolérance	+++++	++
Administration facile	+++++	+
Coûts	+++++	+++++

Place de l'oritavancine (panel d'experts Français)

La moitié des répondants pense qu'il peut y avoir des profils propres pour l'oritavancine : traitements plus courts, en post opératoire ou selon la sensibilité microbiologique ; l'autre moitié pense que les produits sont interchangeables

- « Pour moi, ce sont des **molécules jumelles** donc une s'efface à termes. »
- « Il n'y a pas d'élément qui justifie de les différencier »
- « On les mettra sur infections ostéoarticulaires, endocardites et médiastinites. On alternera sur les **mêmes indications** et les **mêmes types de patients**. »

Pas de différence
entre les 2 molécules¹
(7 ifo, 1 int, 2 phar)



Différences
entre les
profils
patients¹
(9 ifo, 1 pho, 2
phar)

n = 23

- « **Selon le spectre**, les bactéries »
- « J'ai besoin de **voir des études** d'efficacité pour mieux positionner les produits. »
- « Pour moi, la demi-vie longue plus courte n'est pas un critère car elle n'est pas à ce point raccourcie. La répartition dépendra de la **sensibilité microbiologique** (ex. entérocoques résistants à la vancomycine) et du **coût de la molécule**. »
- « Si l'un montre une meilleure efficacité sur le biofilm, ça orientera vers l'un ou l'autre, en plus de la question de la demi-vie. Il faut aussi voir aussi les **résultats de tolérance**, voir si l'oritavancine est aussi bien tolérée que la dalbavancine. »
- « L'utilisation sera bien codifiée : lequel sera en première ligne, quel profil patient, etc. »

Sources : Entretiens en visioconférence (Mars 2022)

Ifo = infectiologues - Int = interniste -
Pho = Pharmacologue - Phar = Pharmaciens

Conséquences thérapeutiques?

- Infections peau et tissus mous
 - DAL $\approx$ ORI
- IOAs
 - Sans matériel : DAL $\approx$ ORI
 - Avec matériel : ? DAL < ORI (DAL + RIF ??); traitement d'attente?
 - Entérocoques (*E. faecium*)
- Endocardites
 - DAL $\approx$ ORI (excep. *E. faecium*?)

Conclusions

- 3 lipoglycopeptides, dont deux disponibles : Dalbavancine puis Oritavancine
- (subtiles) Différences entre les deux
- Avantages de la plus ancienne : expérience et remarquable tolérance
- Le challenge pour la seconde : se faire « une place » en exploitant ses qualités intrinsèques et en démontrant sa tolérance au long cours
- Données de la « vraie vie » +++