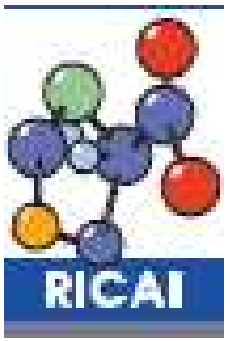
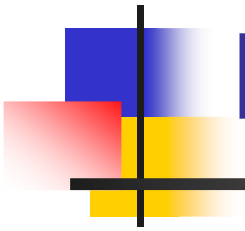
ICAAC/RICAI 2008
Nouveaux antibiotiques



T Doco-Lecompte

48th Annual ICAAC*/IDSA 46th Annual Meeting
Washington, DC ~ October 25-28, 2008
A Joint Meeting of ASM and IDSA



Doripénème

Pharmacologie

- Carbapénème injectable
- Spectre large
- Stable en présence de β lactamases
- 500 mg x 3/j IV

Organism (no. tested)	MIC (µg/ml)	
	50%	90%
S. aureus (OXA-S; 7,621)	≤0.06	≤0.06
CoNS* (OXA-S; 816)	≤0.06	≤0.06
BHS* (1,336)	≤0.06	≤0.06
S. pneumoniae; (3,554)	≤0.06	0.5
H. influenzae (2,985)	0.06	0.25
E. coli (EC; 8,528)	≤0.06	≤0.06
Klebsiella spp. (3,837)	≤0.06	≤0.06
Enterobacter spp. (2,211)	≤0.06	0.12
P. aeruginosa (3,874)	0.5	8
Acinetobacter spp. (1,204)	1	>8

T. R. FRITSCHE ; ICAAC 2006

5298 souches au Canada

	Drug (MIC_{90} µg/ml)		
	Doripenem	**Meropenem**	**Ertapenem**
E. coli **(1701)**	**≤0.12**	**≤0.12**	**≤0.06**
P. aeruginosa **(633)**	**8**	**8**	**32**
K. pneumoniae **(455)**	**≤0.12**	**≤0.12**	**≤0.06**
E. cloacae **(166)**	**≤0.12**	**≤0.12**	**0.5**
S. aureus **(MS) (1088)**	**≤0.12**	**0.12**	**0.25**
HA-MRSA (285)	**32**	**>32**	**>32**
CA-MRSA (71)	**2**	**4**	**4**
S. pneumoniae **(ALL) (654)**	**≤0.06**	**≤0.06**	**≤0.06**
E. faecalis **(154)**	**8**	**8**	**16**
E. faecium **(58)**	**>64**	**>64**	**>32**

DJ Hoban ; ICAAC 2008

Comparison of In Vitro Activity of Doripenem and Imipenem Against *Pseudomonas aeruginosa* Using Etest - The 2007-2008 CASTLE Study
R. BADAL ICAAC 2008

Of 3,234 PA isolates 81.9% were susceptible (S) to DOR and 78.1% to IPM. MIC50/90 for DOR and IPM were 0.25/8 and 2/>32, respectively. Of 2,524 IPM-S strains, 2468 (97.8%) were DOR-S.

180 of 710 (25.4%) IPM non-susceptible strains were DOR-S (62/104 IPM-I strains, and 118/606 IPM-R strains).

Conversely, of 586 strains above the DOR S breakpoint of 2mcg/ml, only 9.6% were IPM-S (≤4mcg/mL).

Conclusions: DORís MIC50 and MIC90 were 8-fol d and ≥8-fold, respectively, lower than IPMís against PA (0.25/8 mcg/mL for DOR vs 2/>32 mcg/mL for IPM). IPM susceptibility can be used to predict DOR susceptibility with a 98% correlation.With just over 25% of IMP-R PA (MIC ≥ 8 mcg/mL) remaining susceptible to DOR (MIC ≤2 mcg/mL), these data support the observation that DOR has higher in vitro activity against PA than IPM.

In Vitro Antibacterial Activity of Doripenem (DOR) Against Hospital Isolates: Proposal for Zone Diameter Breakpoints: A French Multicenter Study
C. LASCOLS. ICAAC 2008

Bacterial species (No strains)	Range	MIC50 (mg/L)	MIC90 (mg/L)
Enterobacteriaceae (674)	≤ 0.008-64	0.06	0.25
P. aeruginosa (99)	0.016-64	0.5	8
A. baumannii (71)	0.03-32	0.25	2
S. maltophilia (31)	64->128	>128	>128
B. cepacia (7)	1-128	2	8
MSSA (90) MRSA (84)	≤ 0.008-0.5 0.03-32	0.03 1	0.25 2
MSCoNS (50) MRCoNS (54)	≤ 0.008-0.5 0.016-64	0.03 2	0.12 8
E. faecalis (63)	0.06-8	2	4
E. faecium (40)	4->128	128	>128
Streptococcus pyogenes (41)	≤ 0.008-0.03	≤0.008	≤0.008
PSSP (48) PRSP (35)	≤ 0.008-0.25 ≤ 0.008-0.5	≤0.008 0.25	0.03 0.5
H. influenzae (71)	≤ 0.008-1	0.12	0.25
H. parainfluenzae (19)	≤ 0.008-0.12	0.06	0.12
B. catarrhalis (36)	≤ 0.008-0.06	0.03	0.06

AMM

- AMM en procédure européenne centralisée obtenue en septembre 2008
- Infections intra abdominales compliquées
- Pneumonie de réanimation sous ventilation
- Infections urinaires compliquées

Place du doripénème
(Plésiat, Montravers, Chastre RICAI 2008)

- Sur P aeruginosa : Dori $\geq$ Méro>Imi
- sur Acinetobacter : Dori > Méro
- Sur SAMS : Dori = Méro=Imi
- Moindre risque de sélection de Pyo résistants
- Toxicité neurologique < Imipénème
- Stabilité du produit => perfusion prolongée sur 4h possible

Ceftobiprole (BAL 9141)

Prodrogue : ceftobiprole medocaril (BAL 5788)

Spectre

- Céphalosporine large spectre, voie IV
- Gram +, Gram-
- Activité bactéricide sur Gram + résistant aux β lactamines : SAMR, *S pneumoniae* résistant pénicillines et C3G
- Activité sur entérobactéries BLSE et *P aeruginosa*

Mode action

- Liaison PBP2’ de S aureus
- Liaison forte et stable
- Base moléculaire de l’activité contre SAMR

Pharmacocinétique

- Prodrogue medocaril rapidement convertie en composé actif
- Paramètre PK +++ : Temps au-dessus de la CMI
- Administration doses multiples : augmentation linéaire des AUC et Cmax
- Pas d'accumulation
- Excrétion sous forme inchangée dans les urines

In Vitro Antibacterial Activity of Ceftobiprole (BPR) Against Hospital Isolates: Proposal for Zone Diameter Breakpoints: A French Multicenter Study

C. LASCOLS. ICAAC 2008

Bacterial species (No strains)	Range	MIC50 (mg/L)	MIC90 (mg/L)
Enterobacteriaceae (674)	≤0.008->128	0.06	4
P. aeruginosa (99)	0.5->128	4	16
A. baumannii (71)	0.12-128	0.5	64
S. maltophilia (31)	64->128	64	128
B. cepacia (7)	2-128	16	128
MSSA (90) MRSA (84)	≤0.008-1 0.06-4	0.25 1	0.5 2
MSCoNS (50) MRCoNS (54)	≤0.008-1 0.06-4	0.12 1	0.5 2
E. faecalis (63)	≤0.008-2	0.25	1
E. faecium (40)	1->128	64	128
Streptococcus pyogenes (41)	≤0.008	≤0.008	≤0.008
PSSP (48) PRSP (35)	≤0.008-0.25 ≤0.008-0.5	≤0.008 0.12	0.03 0.5
H. influenzae (71)	≤0.008-0.5	0.03	0.25
H. parainfluenzae (19)	≤0.008-0.25	0.06	0.25
B. catarrhalis (36)	≤0.008-1	0.25	0.5

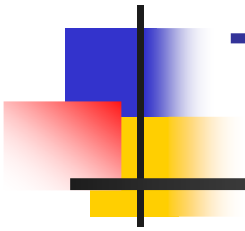
Efficacité clinique les infections des tissus cutanés et sous cutanés y compris pieds diabétiques sans ostéite

500 mg/8h perfusion IV 60 mn vs vancomycine 1g/12h + ceftazidime 1g/8h

	BPR (n)	VAN + CAZ	95% CI
Clinically Evaluable	90.5% (485)	90.2% (244)	-4.2%, 4.9%
Intent-to-Treat	81.9% (547)	80.8% (281)	-4.5%, 6.7%
Microbiologically Evaluable	90.8% (391)	90.5% (199)	-4.6%, 5.3%

RS Srauss, ICAAC 2007, L-1145

Abandon indication pneumonies



Telavancine

Pharmacologie

- Dérivé synthétique de la vancomycine : lipoglycopeptide par voie IV exclusive
- Une perfusion journalière
- Dose d'équilibre à partir de la 3ème injection
- Faible volume de distribution
- Liaison protéines : 90%
- Elimination : rénale sous forme inchangée

Spectre

- Gram positif :
  - Entérocoques : *E faecium*, *E faecalis* Vanco S
  - Staphylocoques : *S aureus* y compris SAMR
  - Streptocoques
- Espèces résistantes : Gram négatif

Infections des parties molles et des tissus sous cutanés

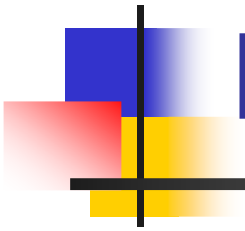
Efficacy of Telavancin for Treatment of Surgical Site Infections, S.E Wilson, ICAAC 2007

Treatment Eradication,	**ClinicalCure, N (%)**	**Pathogen N (%)**
TLV SA	41 (85)	40 (83)
VAN SA	33 (70)	30 (64)
TLV MRSA	18 (86)	17 (81)
VAN MRSA	15 (71)	12 (57)

ICAAC 2008 : 20 abstracts

AMM **Abandon d'AMM néphrotoxicité**

- Dépôt d'un dossier de demande d'AMM en procédure européenne centralisée
- « Infections compliquées de la peau et des tissus mous chez l'adulte »
- Etudes en cours : pneumonie d'origine nosocomiale



Dalbavancine

- Lipoglycopeptide
- Dérivé de la teicoplanine
- Pharmacocinétique +++
- Perfusion IV 500 mg x 2 à une semaine d'intervalle
- Infections compliquées, peau et tissus mous

9 septembre 2008 : Swissinfo …

Pfizer retire la demande d'autorisation d'un antibiotique dermatologique

New York (AWP/AFX) - Le laboratoire pharmaceutique américain Pfizer a annoncé mardi qu'il retirait ses demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Europe d'un antibiotique efficace notamment contre le staphylocoque doré, la Dalbavancine, pour de nouvelles expérimentations.

.....

Daptomycine + Rifampicine vs Vancomycine: OMA à SARM du lapin

M. Lefebvre ICAAC 2008

Treatment	Mean difference ± SD log_{10} CFU/g of tissue (day 7 - day 3)		
	BO	BM	JF
Control	0,11±0,80	0,20±0,59	0,10±0,60
VA	-0,75±0,81	-0,61±1,50	-0,72±1,39
DAP	-0,60±1,15	-0,75±0,71	-1,02±1,13
VA+RA	-3,85±1,83*[a]	-4,24±1,98*[a]	-2,46±1,34[b]
DAP+RA	-4,79±0,35*[a]	-5,33±0,56*[a]	-4,20±1,13*[a c]

* p<0,01 versus untreated controls; [a] p< 0,001, and [b] p<0,05 versus corresponding monotherapy; [c] p<0,05 versus VA+RA.

Sulopenem (carbapenem oral)

M. D. Huband ICAAC 2008

		MICs (µg/mL)	
Organisms (# Tested)	**Range**	**MIC_{50}**	**MIC_{90}**
Staphylococcus aureus MSSA(19)	0.06-0.125	0.06	0.125
*Streptococcus pneumoniae** (114)	0.008-1	0.06	0.5
S. pyogenes (28)	0.015-0.25	0.03	0.03
S. agalactiae (21)	0.03-0.25	0.06	0.125
Listeria monocytogenes (10)	0.06-0.125	0.06	0.125
Enterobacteriaceae (200)	0.015-64	0.125	1
E. coli ESBL+ (17)	0.015-0.25	0.03	0.125
K. pneumoniae ESBL+ (15)	0.03-0.5	0.06	0.25
Moraxella catarrhalis (30)	0.008-0.25	0.015	0.25
Haemophilus influenzae (65)	0.06-1	0.125	0.5

Assessment of the In Vivo Activity of Ceftaroline (CPT) Against Vancomycin-Susceptible and -Resistant *Enterococcus faecalis* (EF) Strains in a Rabbit Endocarditis Model (REM): Comparison with Linezolid (LZO) and Vancomycin (VAN)

C. JACQUELINE. ICAAC 2008

Gram + (SAMR, PSDP, certains Gram -)

Autres…

- Pyrrolamides : inhibiteurs de la DNA gyrase, sous unité B
- Novel bis-(imidazolinylindole) Antibacterials Active Against a Broad Spectrum of Bacteria
- The Enoyl-ACP reductase FabI which catalyzes the final step of bacterial fatty elongation cycle is a very attractive target for new antibacterial drug discovery : aryloxy phenol, inhibiteur de Fab1 : MUT37307 (antistaph)