

41^e

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



Oxazolidinones : PK/PD Quand faut-il doser ?

S. Marchand

Laboratoire de Toxicologie et de Pharmacocinétique – CHU de Poitiers

Inserm U 1070 Pharmacologie des anti-infectieux

13 décembre 2021



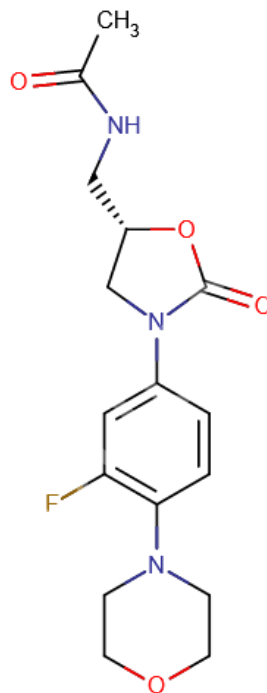
<https://phar.labo.univ-poitiers.fr/>

Les oxazolidinones

- Linézolide et tédizolide
- Inhibent la synthèse des protéines bactériennes
 - Fixation sur sous unité 50S du ribosome
- Actifs sur les Gram +
 - Pneumopathies nosocomiales et communautaires
 - Infections compliquées de la peau et des tissus mous
 - Hors AMM: traitement des tuberculoses résistantes

PK des oxazolidinones

Linézolide



Linézolide

PM: 337.34 g/mol

Log P= 0.61

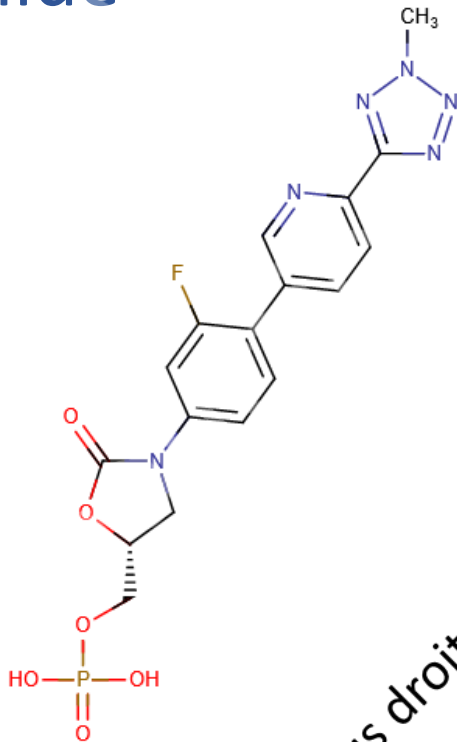
- Biodisponibilité complète
- Bonne pénétration tissulaire
- Vd: 40-50L
- Faible fixation protéique (31%) non conc. dépendante
- Métabolisme complexe en métabolites inactifs (65%): excrétés dans les urines
- Excrété sous forme inchangée dans les urines (30%)
- $t_{1/2}$ = 5-7h
- Cinétique faiblement non linéaire

PK des oxazolidinones

Tédizolide

Pro-médicament:
Phosphate
de Tédizolide

PM: 450.32 g/mol
Log P= 0.82



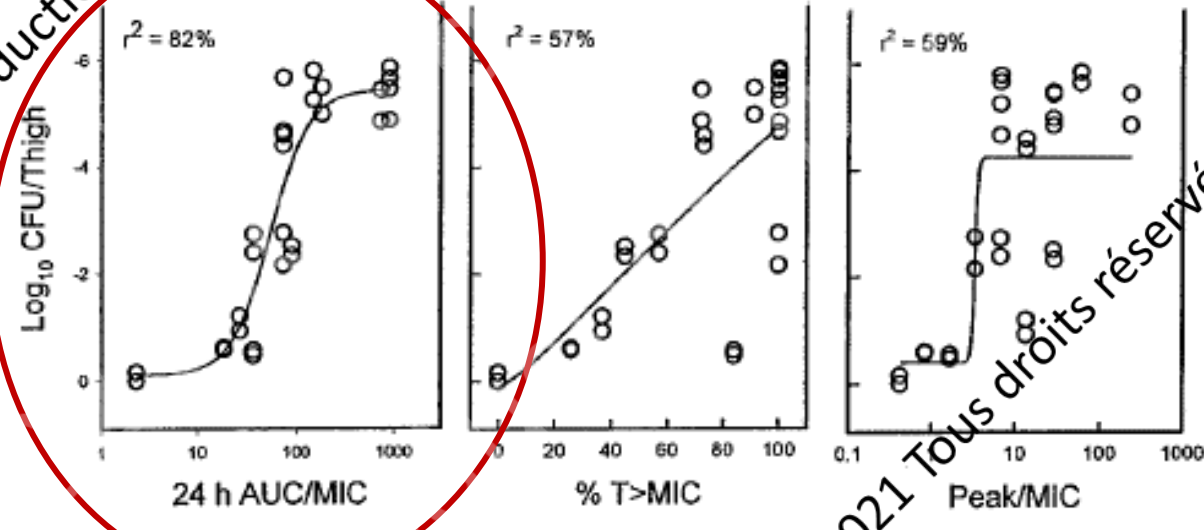
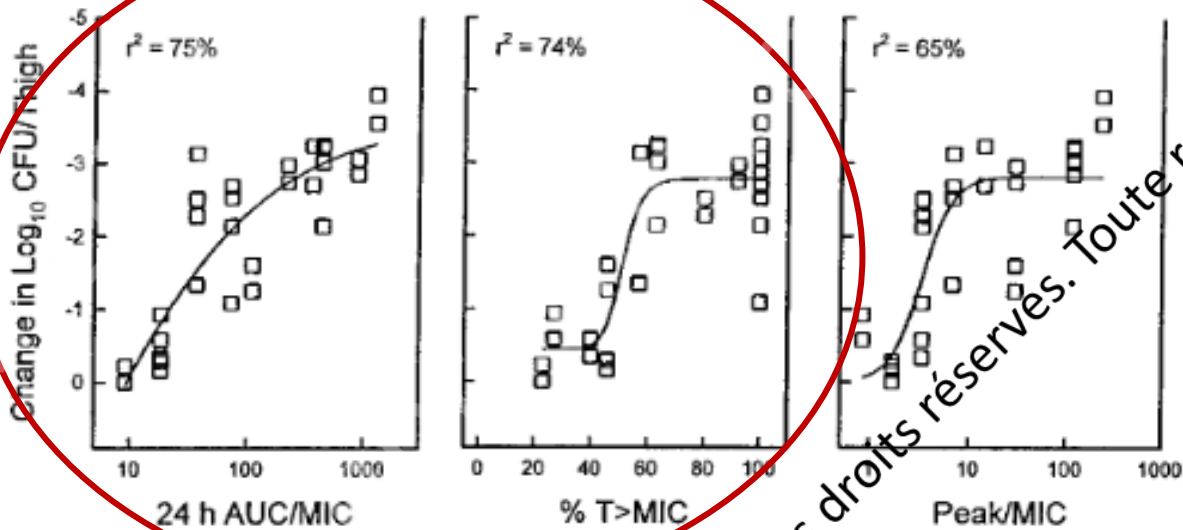
- Biodisponibilité >90%
- Vd: 67-80l
- Fixation protéique (70-90%)
- Métabolisé en métabolites inactifs (65%)
- 81.5% éliminé sous forme de conjugués dans les fèces – 18% dans les urines
- $t_{1/2}$ = 12h
- Cinétique linéaire

PK/PD des oxazolidinones

LINEZOLIDE: Dans les modèles animaux

Modèle murin d'infection de la cuisse à *S. aureus*

Modèle murin d'infection de la cuisse à *S. pneumoniae*



$T > CMI \geq 45\%$

$24h AUC/CMI = 80-120$

PK/PD des oxazolidinones

LINEZOLIDE: En clinique

Etude clinique sur 288 patients de réanimations

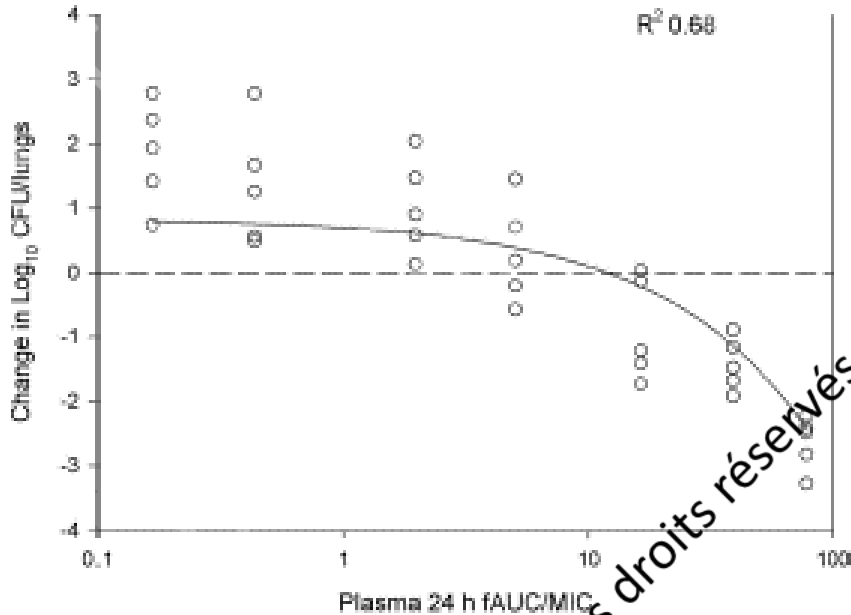
- Bactériémie, infections respiratoires basses, infections cutanées...

Site de l'infection	% éradication globale	Index PKPD median
AUC/CMI		
Sang	91.2	128.1
Infections cutanées	83.3	101.7
Infections basses respiratoires	63.6	99.7
T_{≥CMI}		
Sang	91.2	98.6
Infections cutanées	83.3	97.2
Infections basses respiratoires	63.6	96.3

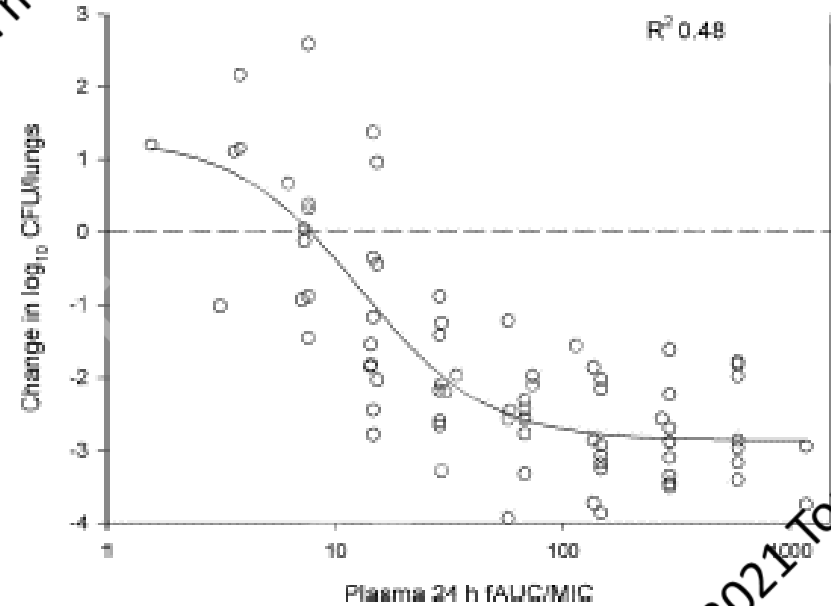
$T_{\geq CMI} = 100\%$
 $24h AUC/CMI = 80-120$

PK/PD des oxazolidinones

Linézolide



Tédizolide



Comptages bactériens en fonction de l'index plasmatique 24h
fAUC/MIC pour le linézolide et le tédizolide
dans un modèle murin d'infection pulmonaire à *S. aureus*

24h AUC/CMI = 20

Posologies et ajustements posologiques?

Linézolide
600 mgx2/J-10-14j

Tédizolide
200 mg/j -6j

* Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

* Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire

Insuffisance rénale sévère (CLCR < 30 ml/min)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les conséquences cliniques d'une exposition plus élevée (jusqu'à 10 fois) aux deux principaux métabolites du linézolide chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère étant inconnues, le linézolide devra être utilisé avec précaution chez ces patients et uniquement lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels.

* Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire

* Population pédiatrique

aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Ajustements posologiques des oxazolidinones?

Tédizolide:



CLINICAL THERAPEUTICS



Safety and Tolerability of More than Six Days of Tedizolid Treatment

Mirela Mensa Vendrell,^a Maria Tasias Pitarch,^b Miguel Salavert Lletí,^b Eva Calabuig Muñoz,^b Laura Morata Ruiz,^c Genís Castellanos,^{d*} Ester López Suñé,^d Jose Mensa Pueyo,^c Maria Rosa Oltra Sempere,^e Maria Juan

Long-term tedizolid treatments had good tolerance with rates of gastrointestinal AE and hematological toxicity lower than those reported with linezolid, particularly in patients with CRF and in those with a history of linezolid-associated toxicity.

Ajustements posologiques des oxazolidinones?

Linézolide:

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Nov. 2010, p. 4605–4610
0066-4804/10/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00177-10
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 54, No. 1



EXPERT OPINION ON DRUG METABOLISM & TOXICOLOGY, 2016
VOL. 12, NO. 5, 533–544
<http://dx.doi.org/10.1517/17425255.2016.1166204>

REVIEW

Drug monitoring and individual dose optimization of antimicrobial drugs: oxazolidinones

Dario Cattaneo^a, Jan-Willem Alffenaar^b and Michael Neely^{c,d}

^aUnit of Clinical Pharmacology, Department of Laboratory Medicine, Luigi Sacco University Hospital, Milan, Italy; ^bDepartment of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands; ^cLaboratory of Applied Pharmacokinetics and Bioinformatics, The Saban Research Institute, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA, USA; ^dDepartment of Pediatrics, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA

Therapeutic Drug Monitoring of Linezolid: a Retrospective Monocentric Analysis[∇]

Federico Pea,^{1*} Mario Furlanut,¹ Piergiorgio Cojutti,¹ Francesco Cristini,² Eleonora Zamparini,² Loretta Franceschi,¹ and Pierluigi Viale³



Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2017, 121, 303–308

Doi: 10.1111/bcpt.12797

A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients?

Federico Pea^{1,2}, Pier Giorgio Cojutti^{1,2} and Massimo Baraldo^{1,2}

¹Institute of Clinical Pharmacology, Santa Maria della Misericordia, University Hospital of Udine, Udine, Italy; ²Therapeutic Drug Monitoring Publish Ahead of Print
DOI: 10.1093/FTD.0000000000000710

(Received 15 March 2017; Accepted 6 April 2017)

- 1 Therapeutic Drug Monitoring Can Improve Linezolid Dosing Regimens in Current Clinical Practice: A Review of Linezolid Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
- 2
- 3
- 4 Gauri G Rao^{1*}, Robyn Konicki¹, Dario Cattaneo², Jan-Willem Alffenaar^{3,4}, Deborah JE Marriott⁵, Michael Neely⁶
- 5



CLINICAL THERAPEUTICS



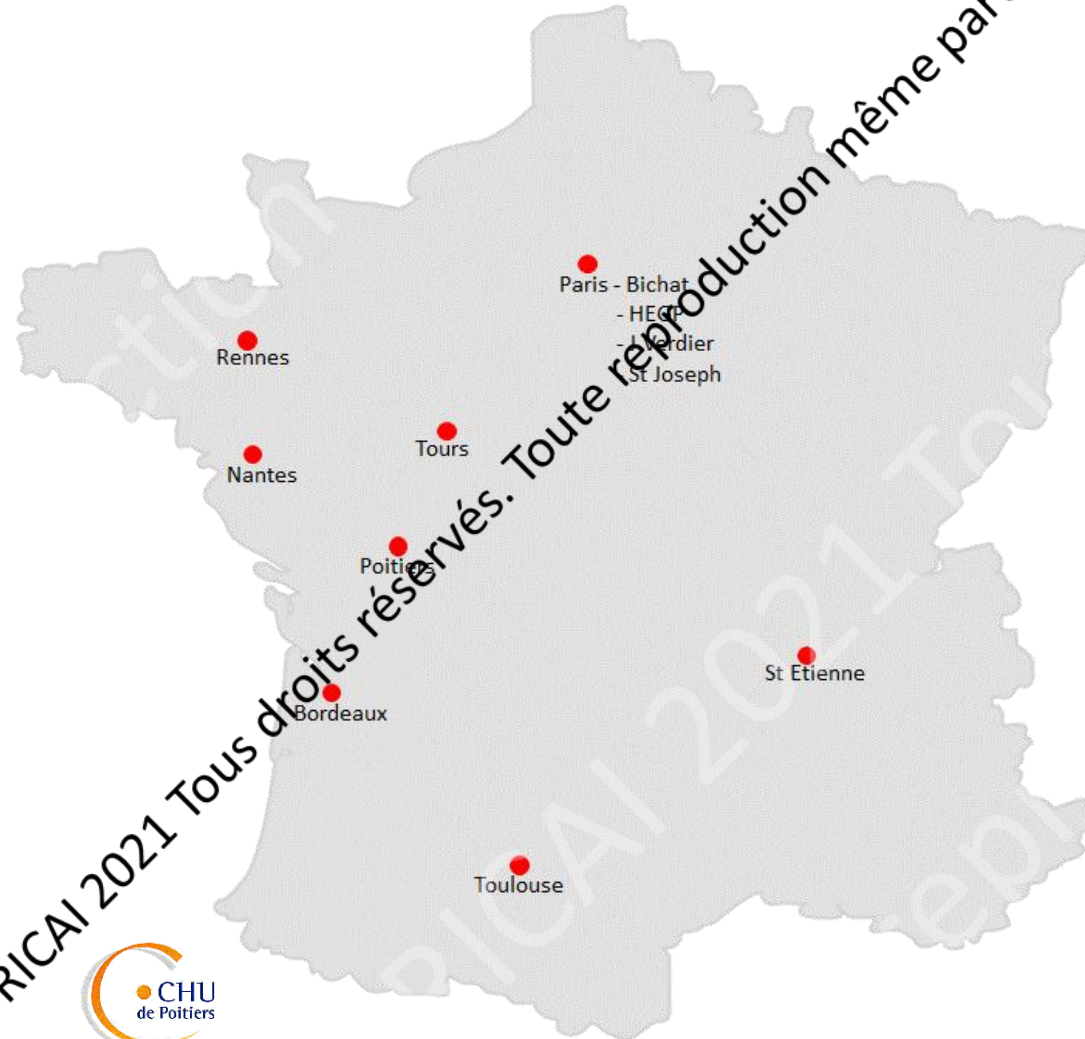
Systematic Therapeutic Drug Monitoring for Linezolid: Variability and Clinical Impact

Patricia Muñoz,^{a,b,c,d} Luis Alcalá,^{a,b,d} Idoia Burillo,^{a,b,c} Maria Sanjurjo,^{b,e}

^aInfectious Diseases, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ^bMedicine Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ^cCIBER Enfermedades Respiratorias, Madrid, Spain; ^dPharmacy Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ^ePharmacy Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain; ^fMedicine Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

Ajustements posologiques des oxazolidinones?

Linézolide: Dosages en pratique



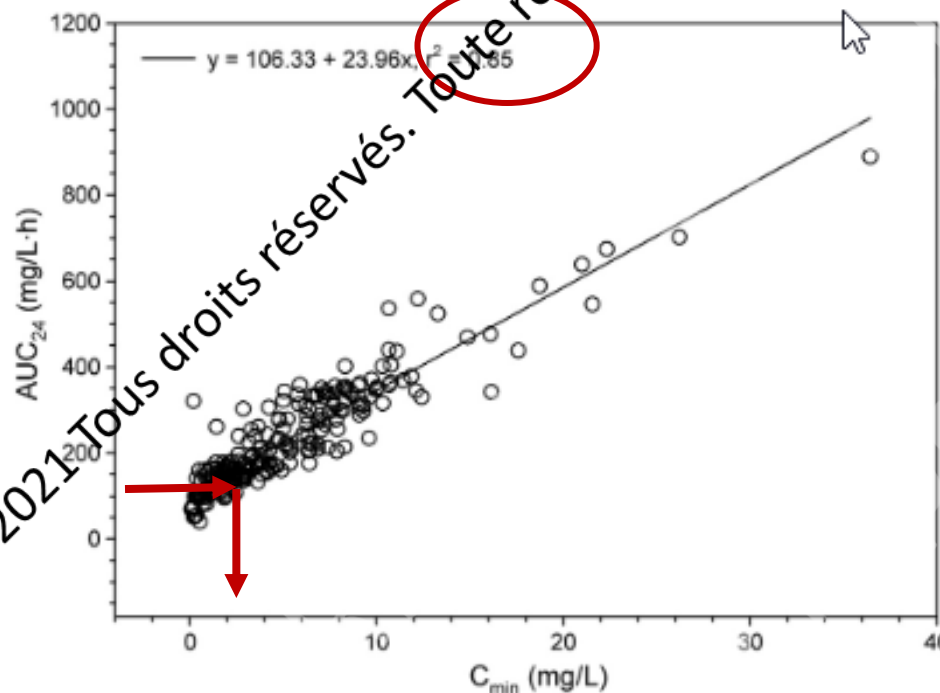
STP du linézolide

Therapeutic Drug Monitoring of Linezolid: a Retrospective Monocentric Analysis^v

Federico Pea,^{1*} Mario Furlan,² Pierngiorgio Cojutti,¹ Francesco Cristini,² Eleonora Zamparini,² Loretta Franceschi,¹ and Pierluigi Viale³

- Etude monocentrique rétrospective (5 ans)
- Patients de chirurgie, de médecine (interne) et de réanimation
- Posologie usuelle: 600 mg x2 /J

Corrélation entre les AUC₂₄ estimées par approche bayésienne du linézolide et les concentrations résiduelles (C_{min})



Cibles

Efficacité: $C_{min} \geq 2 \text{ mg/L}$

Toxicité: $C_{min} > 8 \text{ mg/L}$

Toxicité du linézolide

- Myelosuppression
 - Anémie
 - Thrombocytopénie +++
 - Leucopénie
 - Pancytopénie

Analysis of Linezolid-Associated Hematologic Toxicities in a Large Veterans Affairs Medical Center

Quentin Minson, Pharm.D., and Chris A. Gentry, Pharm.D.

Patients with thrombocytopenia				
	no	yes		
			grade 1-2	
			grade 3-4	
Affecti hémat et du s lymph	55 (7.2 %)	64 (12.8 %)	38 (7.6 %)	26 (5.2%)

grade 1: 75–99.9 x 10³/mm³; grade 2: 50–74.9 x 10³/mm³;
grade 3: 20–49.9 x 10³/mm³; grade 4: < 20 x 10³/mm³.

Minson & Gentry. Pharmacotherapy 2010;30:895-903 - PMID: [20795845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20795845/)

Received: 17 June 2020 | Revised: 29 June 2020 | Accepted: 10 July 2020
DOI: 10.1111/jcpt.13245

ORIGINAL ARTICLE

Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics WILEY

Linezolid and the risk of lactic acidosis: Data mining and analysis of the FDA Adverse Event Reporting System

Ying Dai MPharm¹ | Yingying Wang MPharm¹ | Yifan Zeng MEng² | Chunhong Zhang MPharm¹ | Ziye Zhou PharmD¹ | Dawei Shi MPharm¹

- Acidose lactique (rare)

STP du linézolide

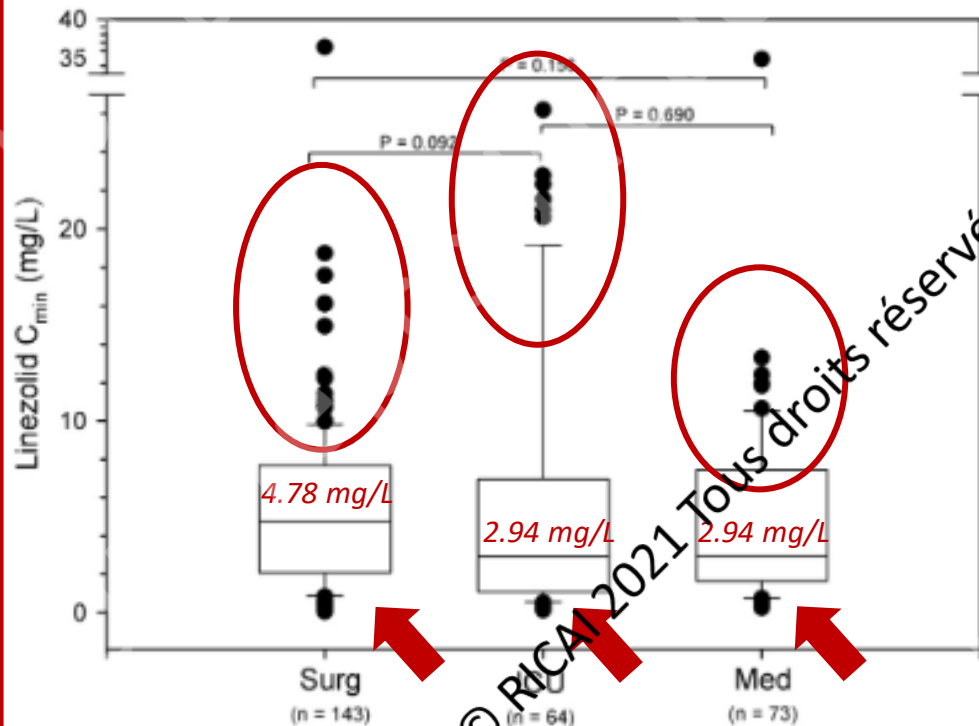
ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Nov. 2010, p. 4605-4610
0066-4804/10/52.00 doi:10.1128/AAC.00177-10
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 54, No. 11

Therapeutic Drug Monitoring of Linezolid: a Retrospective Monocentric Analysis[∇]

Federico Pea,^{1*} Mario Furlanut,¹ Piergiorgio Cojutti,¹ Francesco Cristini,² Eleonora Zamparini,² Loretta Franceschi,¹ and Pierluigi Viale³

Box plots des C_{min} plasmatiques de linézolide



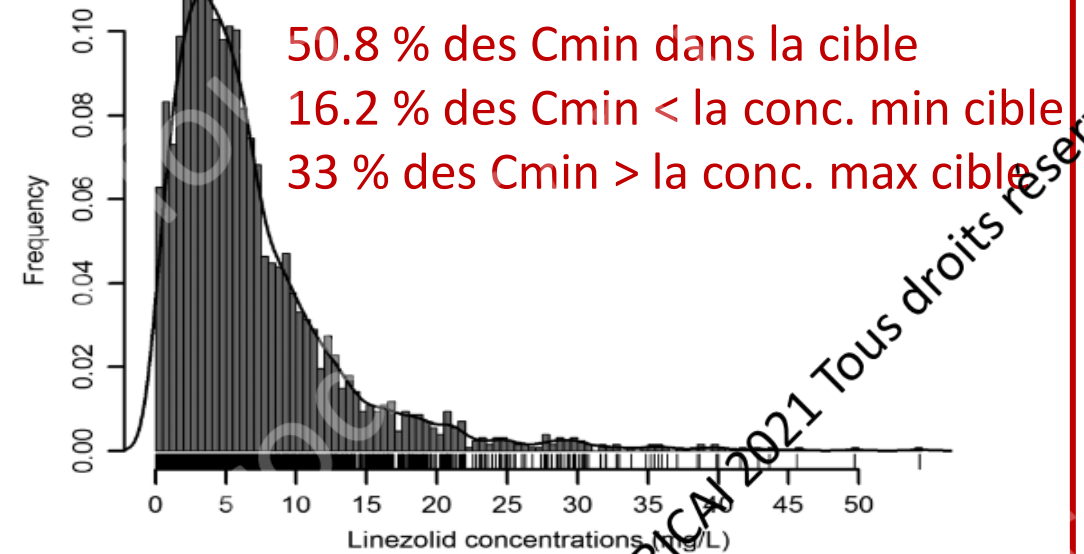
A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients?

Federico Pea^{1,2}, Pier Giorgio Cojutti^{1,2} and Massimo Baraldo^{1,2}

¹Institute of Clinical Pharmacology, Santa Maria della Misericordia, University Hospital of Udine, ASUIUD, Udine, Italy and ²Department of Medicine, University of Udine, Udine, Italy

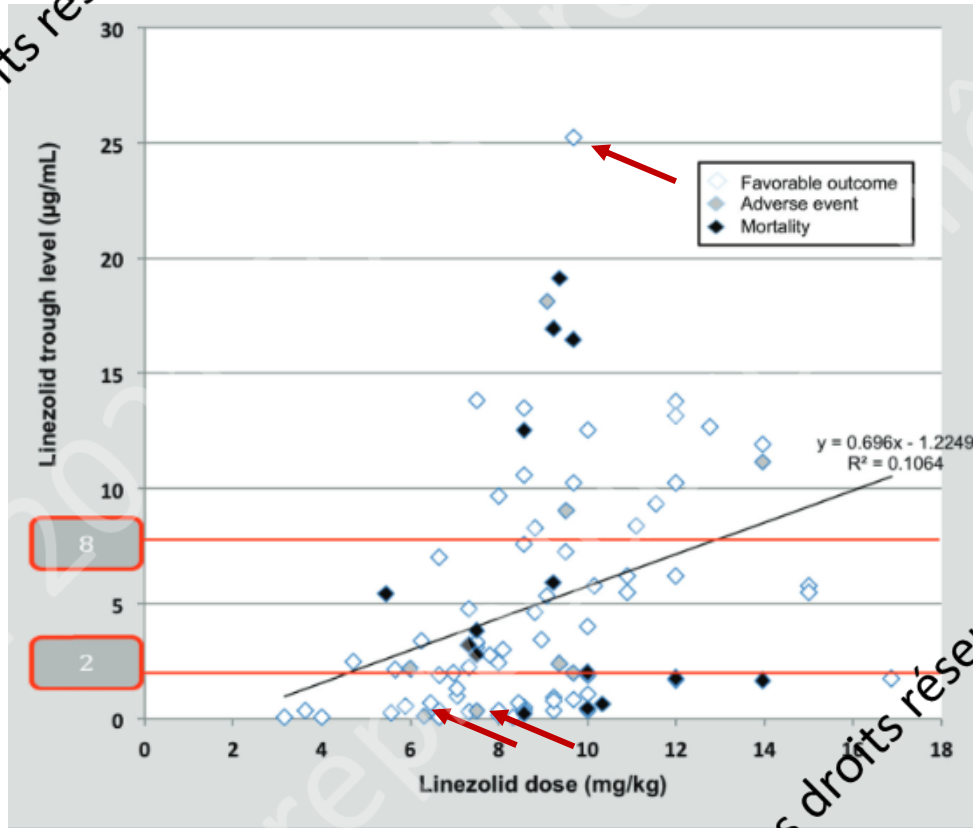
(Received 15 March 2017; Accepted 6 April 2017)

1089 patients et environ 2500 mesures de C_{min}



Distribution des C_{min} de linézolide

STP du linézolide



Systematic Therapeutic Drug Monitoring for Linezolid Variability and Clinical Impact

Alicia Galán,^{a,b} Maricela Valerio,^{a,b} Patricia Muñoz,^{a,b,c,d} Luis Alcalá,^{a,b,d}
Xandra María-González,^{b,e} Almudena Burillo,^{a,b,c} María Sanjurjo,^{b,e}
Santiago Grau,^{f,g} Emilio Bouza^{a,b,c,d}

Etude prospective sur 90 patients (infections diverses)

Grande variabilité des conc. résiduelles
 $0.1 < C_{min} < 25.2 \mu\text{g/mL}$

65.5 % des patients en dehors des cibles
(41.1 % subthérapeutique / 24.4 % supratherapeutique)

Pas de corrélation entre les conc. anormales et les AEs, la mortalité ou encore la réponse clinique

Surexposition ou sous exposition?

Sur exposition

- Traitement de longue durée
- Patients âgés
- Patients insuffisants hépatique/rénal...

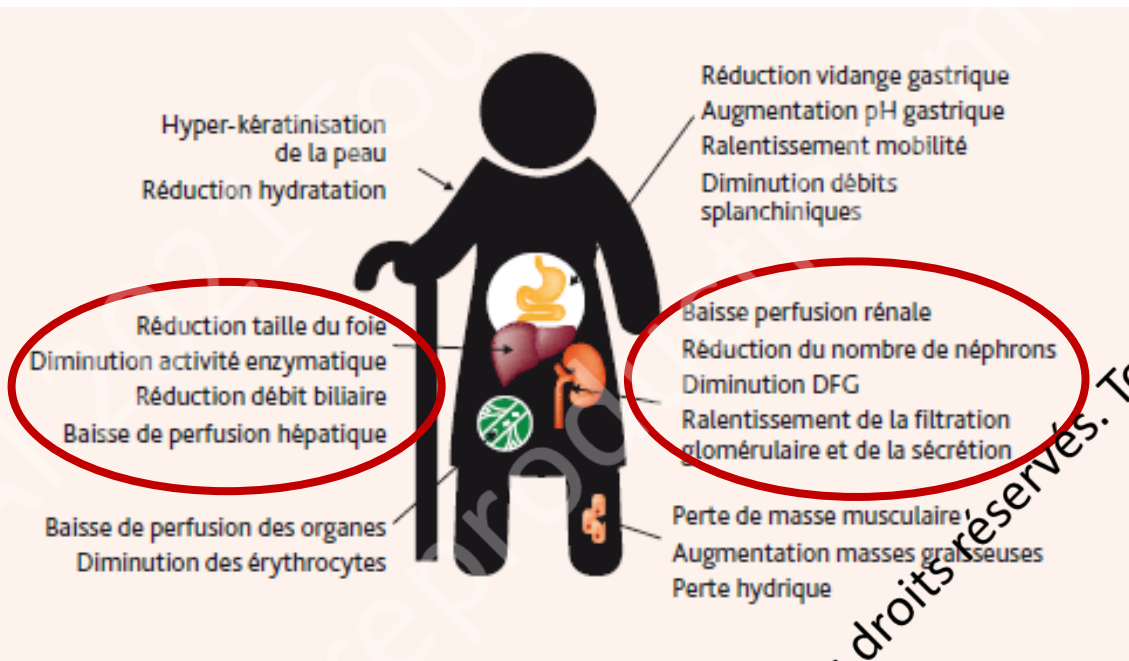
Sous exposition

- Patients obèses
- Patients de réanimation (+/- hyperclairants...)
- Patients burlés
- Patients mucoviscidose...

+/- interactions
médicamenteuses

Patients âgés

Modifications physiologiques chez le patient âgé



Pharmacocinétique les fondamentaux, Ed. Edimark, 2018

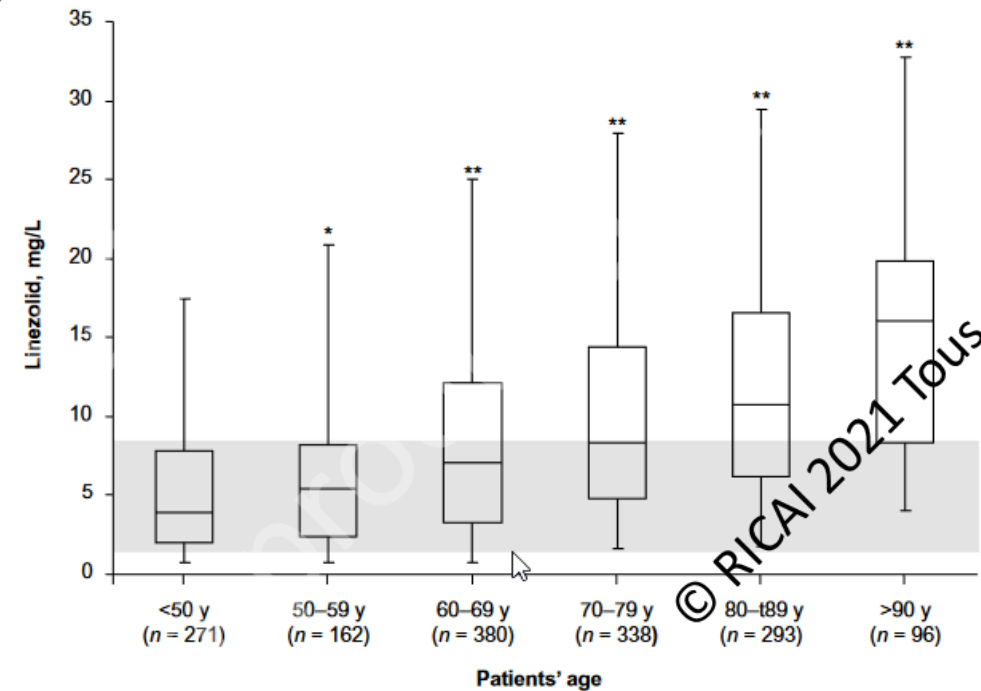


Supra-therapeutic Linezolid Trough Concentrations in Elderly Patients: A Call for Action?

Dario Cattaneo^{1,2,6} · Marta Fusi¹ · Valeria Cozzi¹ · Sara Baldelli¹ · Igor Bonini¹ · Cristina Gervasoni^{2,3} · Emilio Clementi^{4,5}

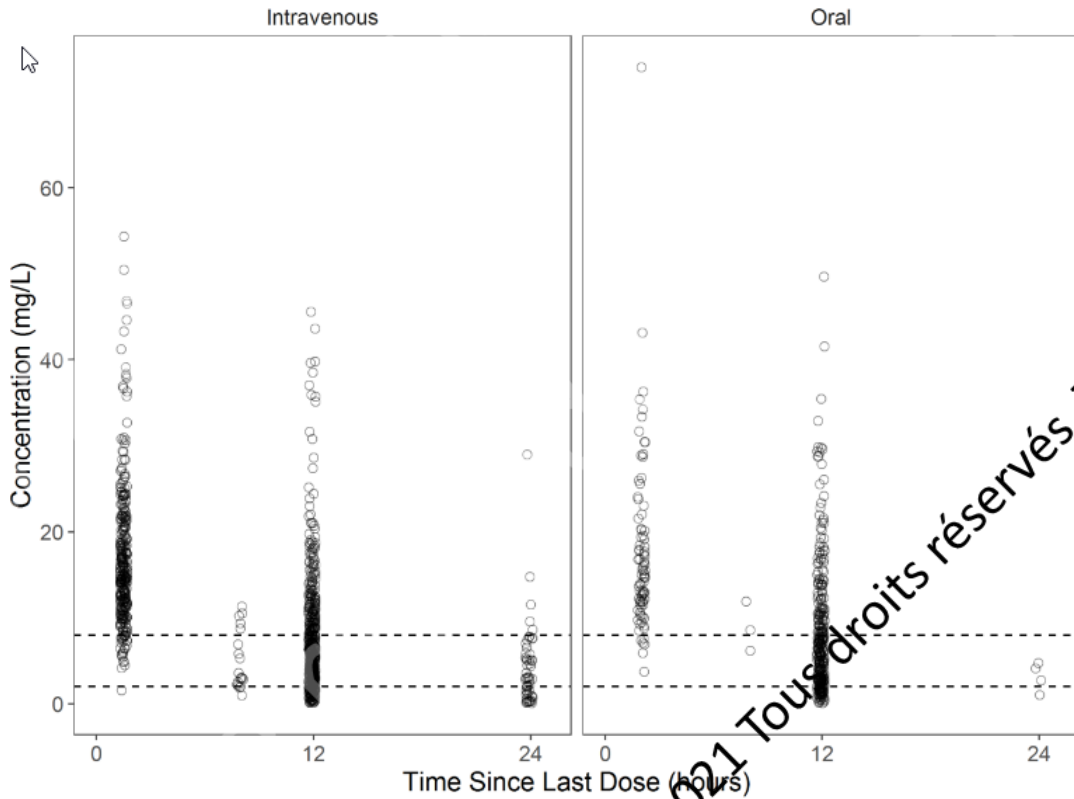
- Etude retrospective sur 4 ans (≈ 1500 patients)

Box plots des Cmin plasmatiques de linézolide en fonction de l'âge

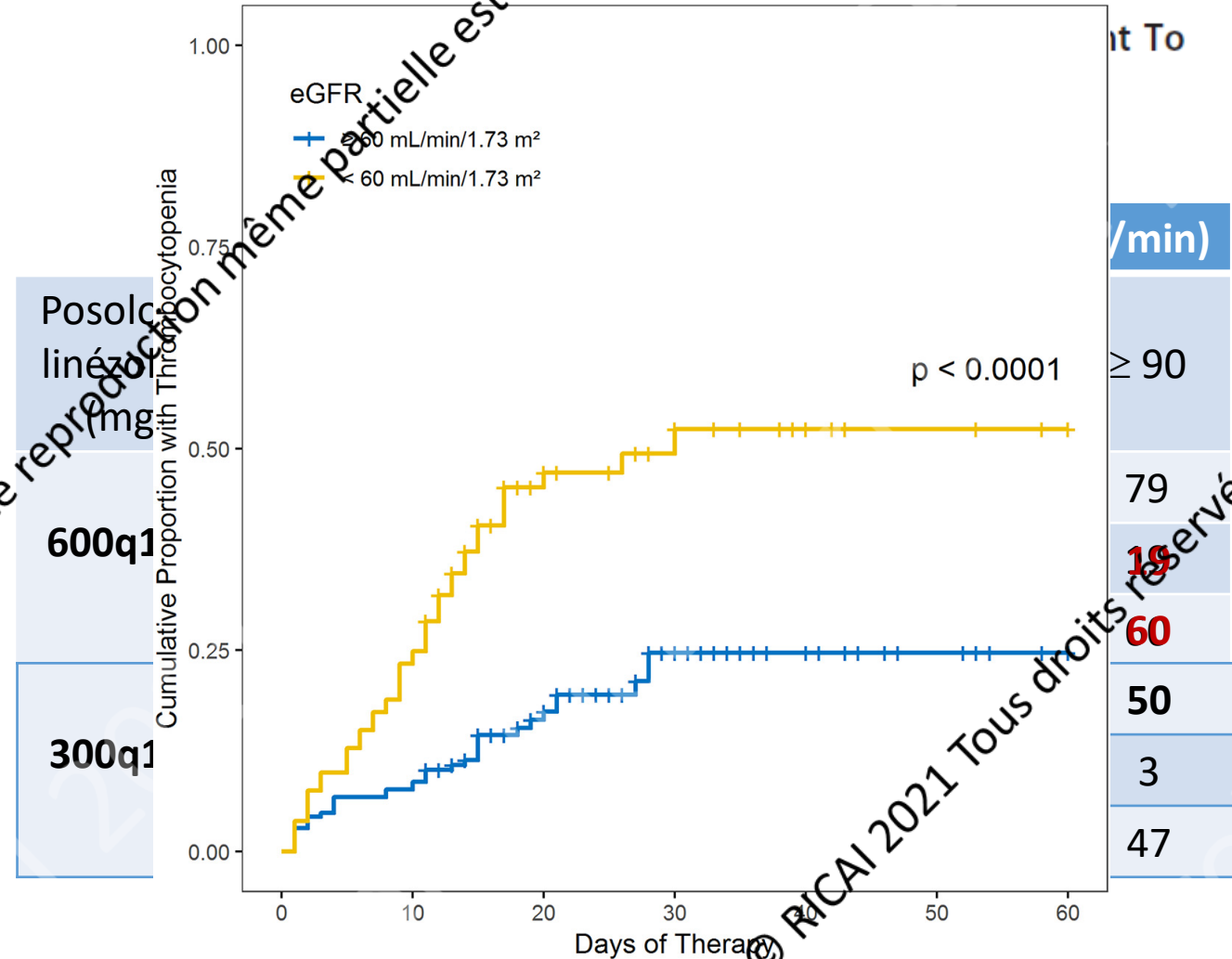


Patients avec insuffisance rénale

- Etude PK de population 603 patients
- DFG a été défini comme covariable de la $CL_{linézolide}$



Concentration de linézolide depuis la dernière dose stratifiée par route d'administration



Posologie linézolide (mg)

600q1

300q1

Patients avec insuffisance rénale



PHARMACOLOGY



Accumulation of Major Linezolid Metabolites in Patients with Renal Impairment

Ernane Souza,^a Ryan L. Crass,^a Jeremy Felton,^b Kengo Hanaya,^c Manjivath P. Pal^a

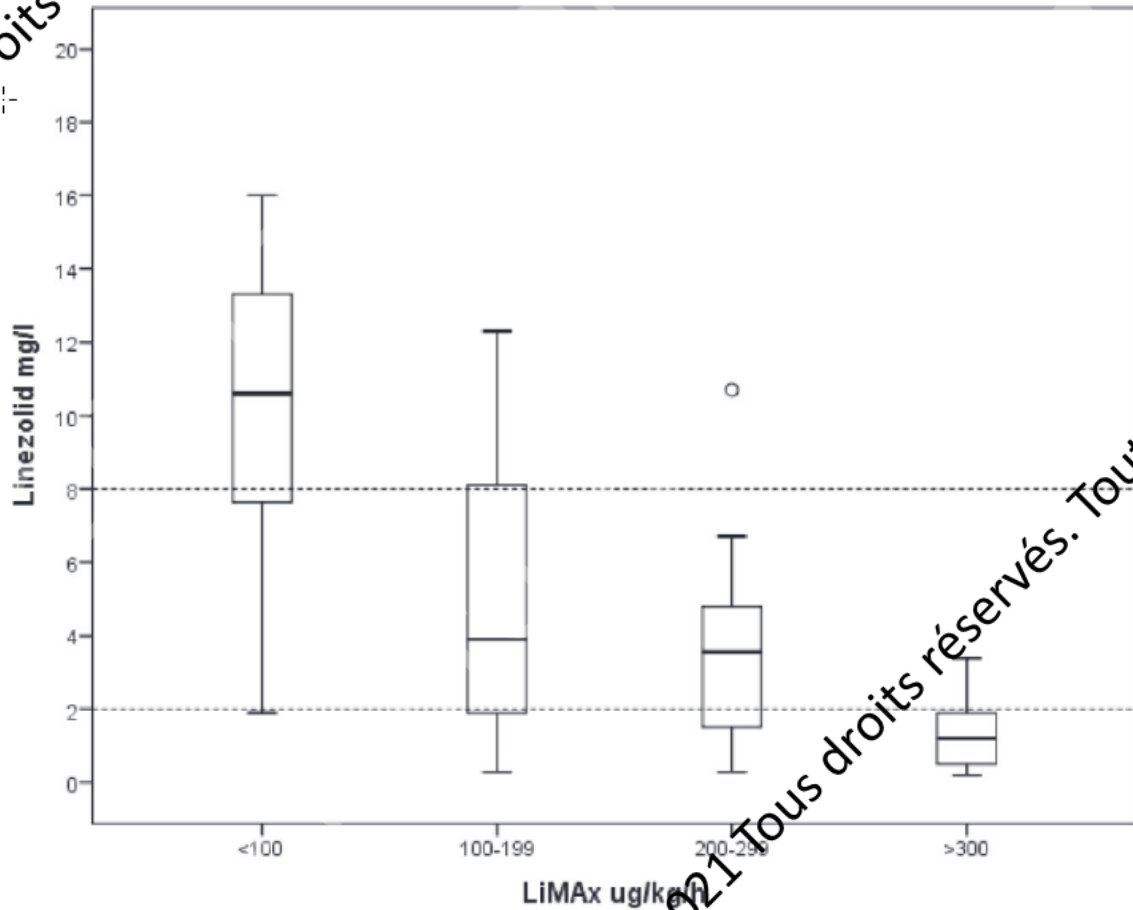
TABLE 1 Concentrations of linezolid and its major metabolites stratified by renal impairment

Variable	Total (<i>n</i> = 39)	Study group	
		No renal impairment (<i>n</i> = 17)	Renal impairment ^b (<i>n</i> = 22)
No. of serum samples	138	41	97
No. of samples/patient	3 (2–4)	2 (2–3)	4 (2–6)
Concentration (mg/liter) ^a			
Linezolid	10.8 (6.2–17.4)	7.6 (4.4–14.3)	12.3 (8.0–18.1)
PNU-142300	4.4 (2.1–6.6)	1.6 (0.8–3.1)	5.2 (3.8–10.9)
PNU-142586	11.3 (6.2–19.4)	4.9 (2.7–7.0)	13.8 (9.7–24.6)
Time since last dose (h)	7.5 (3.6–9.7)	7.6 (3.6–9.8)	7.5 (3.5–9.6)

^aData are presented as medians (IQR).

^bRenal impairment defined as eGFR ≤ 60 ml/min/1.73 m².

Patients avec insuffisance hépatique



International Journal of Antimicrobial Agents 50 (2017) 557–563

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag



Linezolid in liver failure: exploring the value of the maximal liver function capacity (LiMAX) test in a pharmacokinetic pilot study



Sebastian G. Wicha^{a,*}, Otto R. Frey^b, Anka C. Roehr^b, Johann Pratschke^c, Martin Stockmann^c, Rawan Alraish^c, Tilo Wuensch^c, Magnus Kaffarnik^c

- Etude PK pop pilote prospective: 28 patients
- LiMax: Test diagnostique respiratoire non invasif:
Capacité maximale de la fonction hépatique
- Chez les patients IH: 64% > 8 mg/L

Patients obèses



Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Moderately to Morbidly Obese Adults

Amira A. Bhalodi,^a Pavlos K. Pappas,^b Darren S. Tishler,^b David P. Nicolau,^a Joseph L. Kuti^a

Center for Anti-Infective Research and Development, Hartford Hospital, Hartford, Connecticut, USA^a; Section of Metabolic and Bariatric Surgery, Hartford Hospital, Hartford, Connecticut, USA^b; Division of Infectious Diseases, Hartford Hospital, Hartford, Connecticut, USA^c

⇒ Pas de différence d'exposition entre patients obèses ou non

Clin Pharmacokinet
DOI 10.1007/s40262-017-0606-5



ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

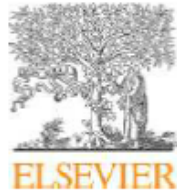
Population, Pharmacokinetics and Dosing Considerations for the Use of Linezolid in Overweight and Obese Adult Patients

Piergiuseppe Cojutti^{1,2} · Manjunath P. Pai³ · Federico Pea^{1,2}

⇒ Pas d'impact de l'IMC sur la Clairance du linézolide

⇒ Les différences d'exposition sont en lien avec la fonction rénale

Patients obèses



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Original article

Risk of target non-attainment in obese compared to non-obese patients in calculated linezolid therapy

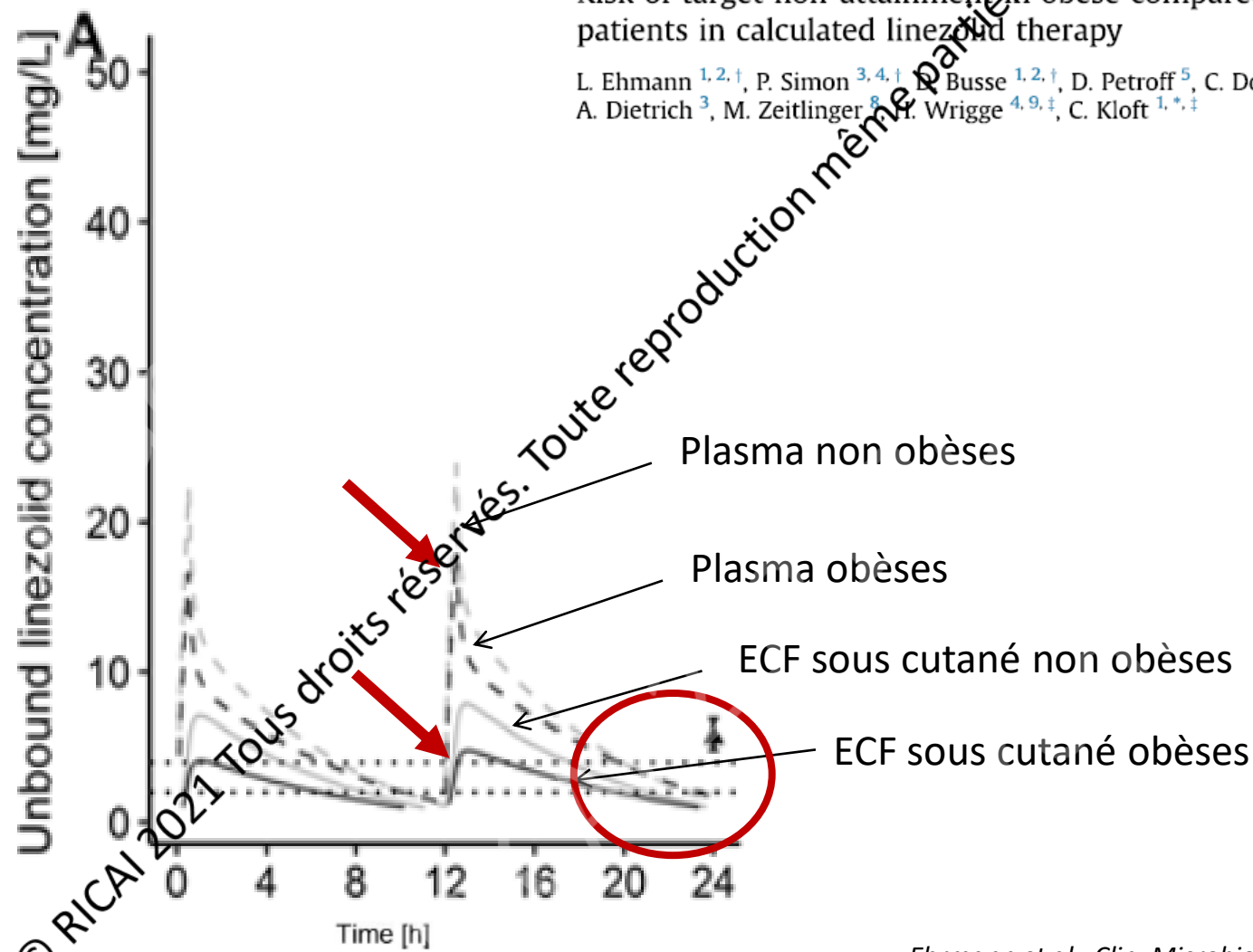
L. Ehmann^{1,2,†}, P. Simon^{3,4,†}, D. Busse^{1,2,†}, D. Petroff⁵, C. Dorn⁶, W. Huisinga⁷, A. Dietrich³, M. Zeitlinger⁸, G. Wrigge^{4,9,‡}, C. Kloft^{1,*,‡}

- Etude prospective sur 30 patients (15 obèses, 15 non obèses)
- 600 mg de linezolide (perfusion de 30 min)
- Etude PK plasmatique + sous cutanée (microdialyse)
- Modélisation PK et simulation de Monte Carlo → PTA

Patients obèses

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Original article
Risk of target non-attainment in obese compared to non-obese patients in calculated linezolid therapy
L. Ehmann^{1,2,†}, P. Simon^{3,4,†}, L. Busse^{1,2,†}, D. Petroff⁵, C. Dorn⁶, W. Huisinga⁷,
A. Dietrich³, M. Zeitlinger⁸, H. Wrigge^{4,9,†}, C. Kloft^{1,*,†}



© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Les risques principaux chez le patient obèse

- ↑ **Vd**: Augmentation du débit et du volume cardiaque
- ↑ **CL**: Modification histopathologiques hépatiques (↑ réactions phase II)
Augmentation CL créatinine (↑ nb néphrons et débit sanguin)

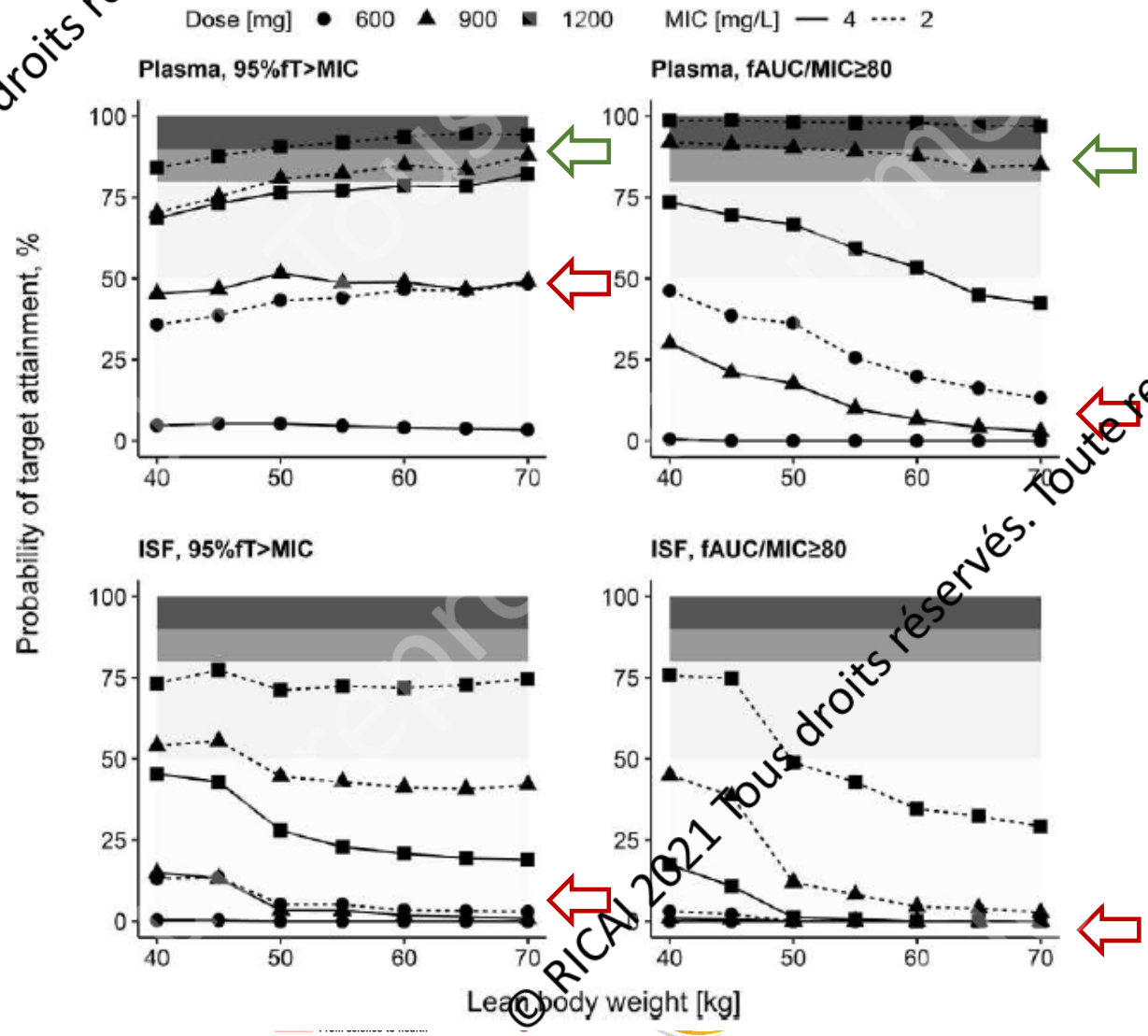
Patients obèses



Original article

Risk of target non-attainment in obese compared to non-obese patients in calculated linezolid therapy

L. Ehmann^{1,2,†}, P. Simon^{3,4,†}, D. Busse^{1,2,†}, D. Petroff⁵, C. Dorn⁶, W. Huisinga⁷, A. Dietrich³, M. Zeitlinger⁸, H. Wrigge^{4,9,‡}, C. Kloft^{1,*,‡}



CMI <1: pas d'ajustement posologique

© RICAI 2021 Tous droits réservés

Patients de réanimation

Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of individual patients.

Patient No.	T > MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC ^a	C _{min,ss} (mg/L)
1	100	96.16	2.19 ± 0.99
2	100	216.82	11.40 ± 2.40
3	53.4	31.66	5.34 ± 0.14
4	100	100.55	3.78 ± 1.74
5	59.7	46.80	3.37 ± 0.60
6	100	113.60	7.59 ± 1.73
7	80.1	67.68	1.20 ± 0.26
8	100	100.58	9.00 ± 4.61

Patient No.	Clinical response ^b
1	+
2	-
3	-
4	+
5	+
6	+
7	-
8	+

- Fonction de la fonction rénale
- Présence de dialyse continue ou discontinue, hémofiltration....

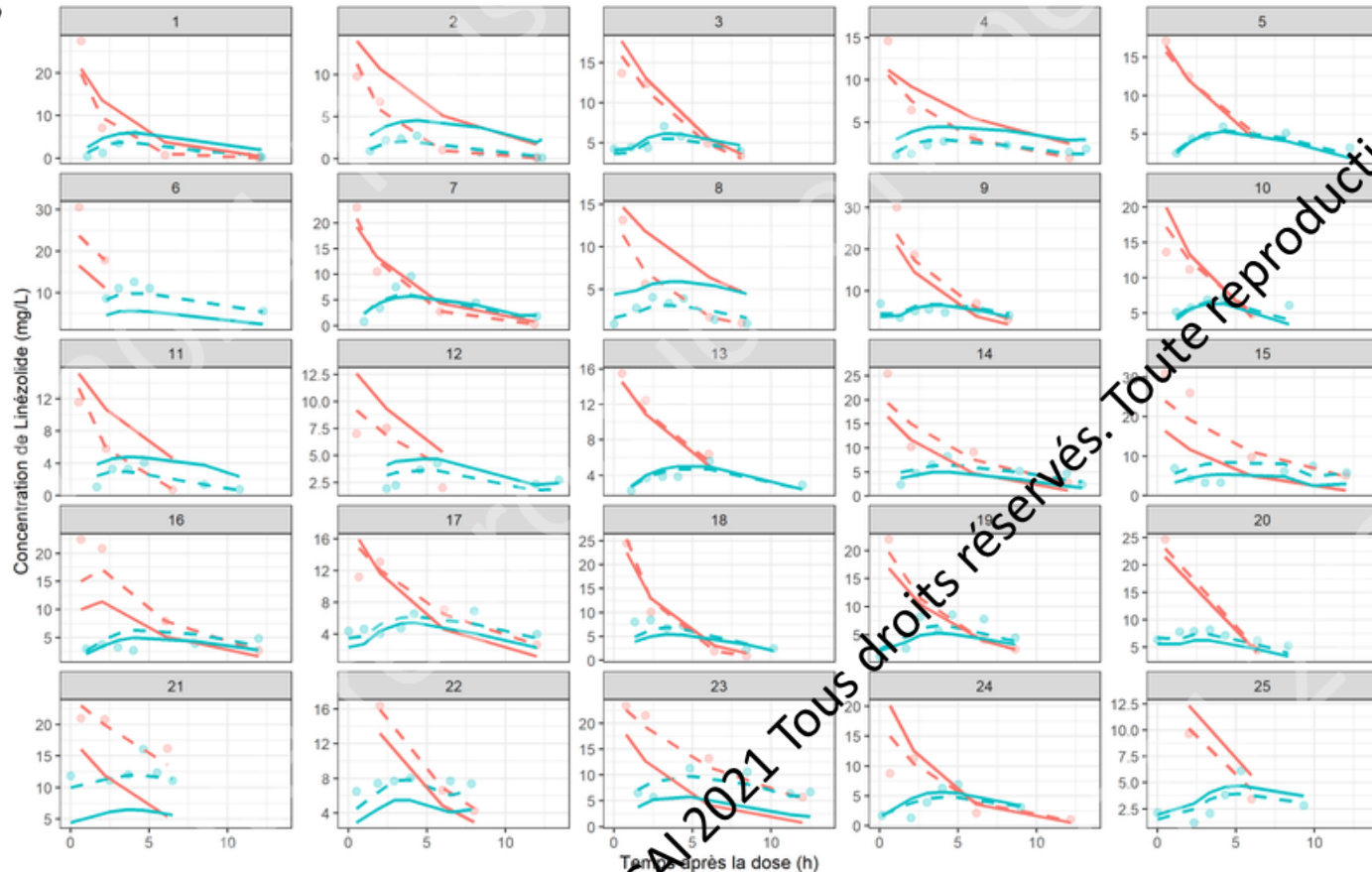
Infections cérébrales

PHRC N: PK pop LCR

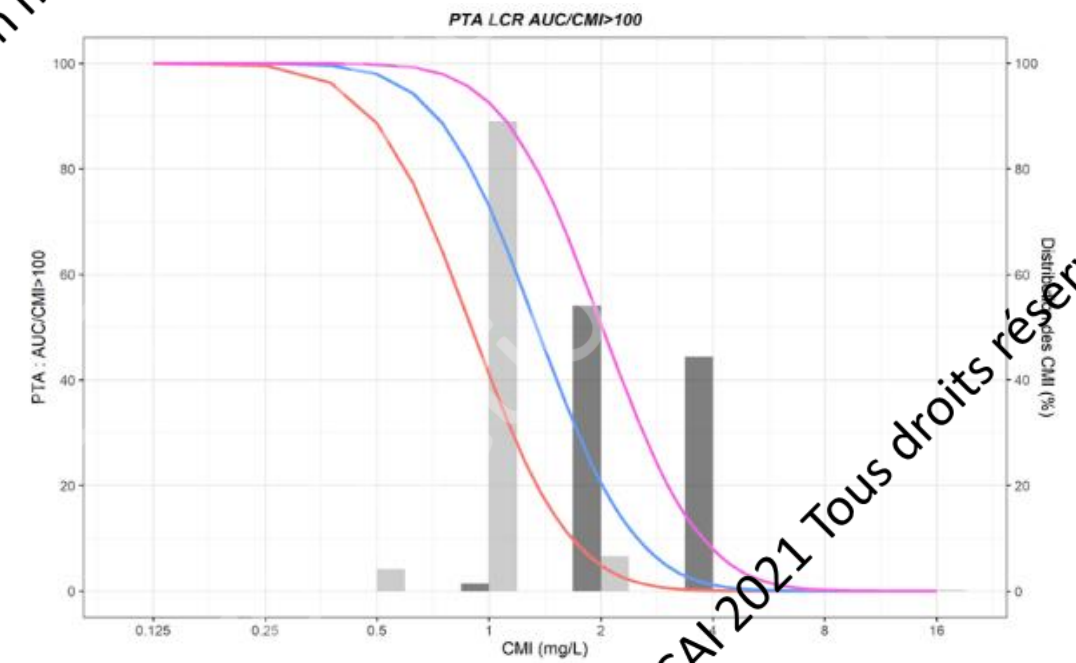


Étude PK-pop de 7 anti-infectieux dans le LCR de patients présentant une DVE

Modélisation des concentrations



AUC/CMI >100



- 1 200 mg
- 1 800 mg
- 2 700 mg

- Espèces :
- SARM
 - SERM

Linézolide: Faut il doser?

OUI

Quand faut il doser?

- Mesure de concentrations résiduelles
- Prélèvements sur des tubes héparinate de lithium
- À l'état stable (min 2 -3 jours post début du traitement)

Limites du STP (linézolide)

- Analyses manuelles: Nécessité d'un dialogue entre biologistes et cliniciens
- Basé sur des mesures de concentrations plasmatiques: Infections tissulaires

INSERM U1070 "Pharmacology of Antimicrobial Agents"

Merci de votre attention



STP

Imatinib

Linezolid

TDM Linezolide Data Results Personalized regimen

Patient ID

ID

CREATE PATIENT

Clairance creat

Clairance creat (ml/min)

111

Dosing regimen

Dose (mg)

600

Interval of dose (h)

12

Date of first dose:

29/11/21

Time of first dose:

1C 0C

Date of last dose:

30/11/21

Time of last dose:

1C 0C

Duration of perfusion (h)

2

Sample

Date of sampling:

07/11/21

Time of sampling:

15 0C

Concentration of Linezolid (mg/L)

2

Target

Inferior limit of therapeutic window (µg/L)

2

Superior limit of therapeutic window (µg/L)

8

CMI (µg/L)

0.25

Download data for patient

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

PowerPoint - versions 2019 et OX bcp_2719.fm - Widmer 2006.pdf residual concentration imatinib TDM Imatinib

127.0.0.1:5706

Débuter avec Firefox ENT Google drive Cyberlab Asqualab DeepL Tableau service

(1) Estimate Individual Parameters

Patient PK parameters	
CLNR	2.62
CLR	4.35
IIV_CL	0.85
V1	16.79
V2	29.00
CL	11.49
Q	71.70
Time of dose (h)	24.00
Time of sampling (h)	33.00
Fractime	1.00
AUCMI	192.67
dosemgL	600.00

(2) Predict Individual plot

Conditional distribution for current dosing regimen

Dose of 600 mg, every 12 h.
Predicted Cres (12h)=0.93 µg/L and AUC/CMI=192.7

(3) Predict adequate dosing regimen

Patient search for adequate dosing regimen

Dose of 600 mg, every 12 h and AUC/CMI=192.8

Conditional distribution for recommended dosing regimen

Dose of 600 mg, every 12 h.
Predicted Cres (84h)=0.97 µg/L

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Patients de réanimation

Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of individual patients.

Patient No.	T > MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC ^a	C _{min,ss} (mg/L)
1	100	96.16	2.19 ± 0.99
2	100	216.82	11.40 ± 2.40
3	53.4	31.66	5.34 ± 0.14
4	100	100.55	3.78 ± 1.74
5	59.7	46.80	3.37 ± 0.60
6	100	113.60	7.59 ± 1.73
7	80.1	67.68	1.20 ± 0.26
8	100	100.58	9.00 ± 4.61

Pharmacokinetic parameters of individual patients.

Patient No.	C _{max} (mg/L)	t _{1/2} (h)
1	13.00	4.72
2	27.08	13.31
3	5.57	3.42
4	17.09	2.89
5	12.75	2.70
6	12.72	8.08
7	22.30	3.25
8	15.10	5.80
Mean ± S.D.	15.70 ± 6.58	5.52 ± 3.63

Patient No.	Clinical response ^b
1	+
2	-
3	-
4	+
5	+
6	+
7	-
8	+

Clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of linezolid in severely ill