

Le linézolide (Zyvoxid®)

Linezolid (Zyvoxid®)

Y. Van Laethem¹ et J. Sternon²

¹Service des Maladies Infectieuses, C.H.U. Saint-Pierre, U.L.B.,

²Hôpital Erasme et C.U.M.G.-U.L.B.

RESUME

Le linézolide est un nouvel antibiotique administrable par voie intraveineuse ou per os, destiné, de par les modalités de remboursement, à traiter à l'hôpital puis à domicile les infections documentées à staphylocoques et à entérocoques résistantes aux bêta-lactames ou aux glycopeptides. Ses indications sont diverses : pneumopathies, infections cutanées et sous-cutanées compliquées, infections chez le patient neutropénique fébrile, infections urinaires, infections intra-abdominales, ostéites chroniques. La documentation bactériologique de l'infection est indispensable pour éviter la surconsommation et réduire les risques de résistance. La forme orale bénéficie d'une biodisponibilité totale. Des recommandations de prudence s'imposent concernant l'effet IMAO et le risque de thrombopénie qui nécessite un monitoring hématologique hebdomadaire.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 47-50

ABSTRACT

Linezolid is a novel antibiotic administrable by the intravenous as well as the oral route. It is aimed by its re-imburement conditions at treating proven beta-lactam- or glycopeptide-resistant staphylococcal and enterococcal infections in the hospital and post-discharge outpatient.

It has various indications : pulmonary infections, complicated skin and soft tissue infections, infections in the febrile neutropenic patient, urinary tract infections, intra-abdominal infections, chronic osteitis.

Bacteriologic documentation of the infection is required to avoid overconsumption and development of resistance. The oral forms exhibit complet bio-availability. Caution is recommended with regard to linezolid's MAO inhibitory effect and the risk of thrombocytopenia requiring weekly hematologic monitoring.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 47-50

Key words : linezolid, severe gram positive infections, oral and intravenous administration, clinical and bacteriological efficacy

PRESENTATION

Le linézolide est le premier antibactérien de la famille des oxazolidinones disponible en thérapeutique humaine. Il est actif sur les **cocci à Gram positif** aérobies (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, y compris les souches résistantes respectivement à la pénicilline, la méthicilline, l'ampicilline/amoxicilline, la vancomycine¹) et anaérobies. C'est un antibiotique de synthèse à 100 %. Il n'existe donc pas de résistance naturelle des bactéries à son égard et à ce jour la résistance acquise reste exceptionnelle². Quelques cas de résistance de *S. aureus* et d'entérocoques ont été signalés à l'étranger³⁻⁵. Son mécanisme d'action consiste en une inhibition des processus ribosomiaux initiant la synthèse protéique bactérienne³. Son effet est bactériostatique sur

les staphylocoques et les entérocoques. Il est bactéricide sur la majorité des streptocoques⁶.

Ses **indications** sont diverses. Il s'agit des pneumonies acquises en communauté ou à l'hôpital. Il s'agit aussi des infections de la peau et des tissus mous⁷. Bon nombre de cas cliniques ont en plus démontré son efficacité dans d'autres infections comme les neutropénies fébriles^{9,25}, les infections urinaires⁸, les infections intra-abdominales⁸, et les ostéites chroniques^{8,29,31*}.

* Goossens H, Ieven M, Nonhoff C, Struelens MJ, Verhaegen J, Paeme G : *In vitro* activity of linezolid against recent Gram-positive isolates from Belgium. Forty-first Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2001

** Rao N, Ziran BH, and Santa ER. Treatment of chronic osteomyelitis with linezolid. Forty-first Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Chicago, IL, 2002

Le linézolide existe en 3 **présentations** à savoir des poches pour perfusion (600 mg/300 cc), des comprimés de 600 mg et une suspension buvable (100 mg/5 mL). La posologie recommandée est de 600 mg/12 h et la durée du traitement est de l'ordre de 10 à 14 jours. *Per os*, son absorption est rapide et complète et sa biodisponibilité est de l'ordre de 100 %^{10,11}. Les concentrations plasmatiques dépassent 4 mg/L, un niveau qui est supérieur à la CMI₉₀ requise pour les pathogènes cibles. Ces concentrations sont assurées pendant plus de 12 h¹⁰. L'efficacité antibactérienne est dépendante du temps^{10,12,13}, à l'instar des bêta-lactames. Il n'existe aucun bénéfice clino-bactériologique à augmenter la posologie.

La demi-vie du linézolide est de 5 h et l'intervalle d'administration recommandé est de 12 h^{10,11}. Sa diffusion tissulaire est excellente^{10,14,16} ; sa métabolisation se réalise indépendamment du cytochrome P450^{10,17,18} et son élimination rénale est de l'ordre de 30 %¹⁷.

DOSSIER BLANC

L'**efficacité clinique et bactériologique** du linézolide est au moins équivalente à celle des antibiotiques de référence, à savoir une céphalosporine antipneumococcique de 3^{ème} génération pour les pneumopathies acquises en communauté¹⁹, la vancomycine pour les pneumopathies nosocomiales ainsi que les infections cutanées et sous-cutanées compliquées à germes Gram positifs résistants²⁰⁻²², et enfin l'oxacilline puis la dicloxacilline pour les infections staphylococciques cutanées et sous-cutanées compliquées à germes sensibles²³. Par ailleurs, l'efficacité clinique et bactériologique du linézolide est supérieure à celle de la ceftriaxone (Rocéphine®) en cas de pneumonie communautaire à pneumocoque avec bactériémie¹⁹. En cas de pneumonie nosocomiale à *S. aureus* résistante à la méthicilline (MRSA) d'autre part, l'efficacité clinique du linézolide est également supérieure à celle de la vancomycine, tant sur le plan de la guérison que de la survie²⁴. Enfin, le linézolide a démontré son efficacité en cas d'infections à entérocoque résistantes à la vancomycine, avec, chez les neutropéniques, éradication bactérienne nonobstant le fait qu'il n'est pas bactéricide *in vitro*^{7,9,25}.

Il convient de noter par ailleurs que l'insuffisance rénale ou hépatique n'entraîne **pas d'ajustement posologique**^{2,26}. Après une cure intraveineuse, le relais oral est aisé dès stabilisation de l'état clinique, ceci en raison de l'excellente biodisponibilité de ce nouvel antibiotique avec comme conséquence une réduction de la durée des séjours hospitaliers²⁷. La combinaison du spectre d'activité, de l'excellente diffusion intra-osseuse et de la biodisponibilité totale de la forme orale souligne l'intérêt de ce médicament dans les ostéites chroniques, en particulier à Gram positifs résistants²⁸. Vu la longueur de traitement, la forme *per os* utilisable en ambulatoire représente un avantage, malgré le peu de publications dans ce domaine et les craintes relatives à un traitement de longue durée²⁸⁻³¹.

L'observance est favorisée par l'administration 2 fois par jour. Il n'existe pas de résistance croisée avec les autres antibiotiques disponibles en raison du site spécifique de l'action ribosomiale².

DOSSIER NOIR

Il comprend des effets indésirables, des interactions, des contre-indications, des recommandations de prudence et le risque, bien que faible, d'émergence de résistance.

Parmi les **effets indésirables** on retiendra des céphalées, de la diarrhée, des nausées, des vomissements, un goût métallique, une cytolyse hépatique, une candidose, plus fréquemment observés avec des cures prolongées au-delà de 2 semaines³². Un effet secondaire à prendre en considération est une myélosuppression transitoire avec anémie, thrombopénie et/ou leucopénie^{32,33}. La thrombopénie se rencontre dans 2,5 % des cas en moyenne, mais chez les patients débilisés jusque dans 20 à 30 % des cas^{34,35}. Le risque de thrombopénie n'est toutefois pas plus élevé que celui lié à la vancomycine chez des patients traités pour une pneumonie nosocomiale³⁶. L'hypoplaquetose pourrait être d'origine immune, comme en témoigne la proposition de traitement par gammaglobuline³⁷. Le risque de myélosuppression débouche sur la recommandation d'un monitoring hématologique 1 fois par semaine chez tous les patients traités.

Sur le plan des **interactions**, le linézolide développe un effet IMAO réversible non spécifique avec la possibilité de poussées hypertensives en cas d'ingestion de boissons ou de nourriture riches en tyramine ou en cas de coprescription d'un agent adrénergique ou sérotoninergique^{38,39}. Des recommandations de prudence sont formulées en cas de coprescription du citalopram (Cipramil®), de la fluvoxamine (Floxyfral®), de la fluoxétine (Prozac®), de la paroxétine (Seroxat®) et de la sertraline (Serlain®). Il existe une contre-indication absolue : la coprescription d'un IMAO. Diverses contre-indications relatives doivent être signalées, à savoir une hypertension non contrôlée, un phéochromocytome, une tumeur carcinoïde, une thyrotoxicose, une maniaque-dépression, une schizophrénie, un état confusionnel aigu. Il n'existe aucune donnée concernant le traitement par linézolide chez la femme enceinte ni chez la femme allaitante ni, du moins officiellement, avant l'âge de 18 ans.

Quant au **risque d'émergence de résistance**, il semble limité, avec des cas exceptionnels d'entérocoques et de staphylocoques dorés devenus résistants après des cures prolongées au-delà de 3 semaines, en cas de sous-dosage, d'abcès non drainable ou bien encore de sondes à demeure ou de corps étranger non extirpable.

** Rao N, Ziran BH, and Santa ER. Treatment of chronic osteomyelitis with linezolid. Forty-first Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Chicago, IL, 2002

Parmi les autres points défavorables : le besoin, en cas d'infection concomitante à Gram négatif, d'ajouter un antibiotique anti-Gram négatif, le **coût** élevé, qui est supérieur à celui des glycopeptides comme le Vancocin® et le Targocid® et, enfin, les **conditions de remboursement** qui exigent un spécialiste hospitalier, une identification du pathogène et une étude de sa sensibilité.

LE POSITIONNEMENT DU LINEZOLIDE DANS L'ARSENAL ANTIBIOTIQUE

Il convient d'envisager ce positionnement d'une part indépendamment des conditions de remboursement, d'autre part selon les conditions de remboursement.

Indépendamment des conditions de remboursement, le linézolide est indiqué en cas d'infection grave, à condition d'une documentation ou d'une suspicion de pneumocoque résistant, de staphylocoque résistant ou d'entérocoque résistant aux antibiotiques de 1^{ère} ligne. Le traitement sera réalisé, soit à l'hôpital, soit en ambulatoire sans passer par l'hospitalisation si celle-ci n'est pas nécessaire.

Selon les conditions de remboursement et leurs exigences bactériologiques, l'initiation du traitement nécessitera l'hospitalisation du patient et son administration sera réservée à des infections graves ou potentiellement graves, documentées sur le plan bactériologique pour l'un des 3 pathogènes Gram positif, à savoir le staphylocoque doré résistant à la méthicilline, le staphylocoque à coagulase négative résistant à la méthicilline et l'entérocoque résistant à l'ampicilline/amoxicilline.

En milieu hospitalier, il conviendra de plus de documenter la résistance du pathogène ou l'intolérance du patient aux glycopeptides.

En ambulatoire, le traitement par linézolide sera poursuivi *per os* après le traitement hospitalier intraveineux par linézolide ou par un glycopeptide.

BIBLIOGRAPHIE

1. Henwood CJ, Livermore DM, Johnson AP, James D, Warner M, Gardiner A, and the Linezolid Study Group : Susceptibility of Gram-positive cocci from 25 UK hospitals to antimicrobial agents including linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2000 ; 46 : 931-40
2. Moellering Jr RC : Linezolid : the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003 ; 138 : 135-42
3. Livermore DM : Linezolid *in vitro* : mechanism and antibacterial spectrum. *J Antimicrob Chemother* 2003 ; 51 (Suppl S2) : 9-16
4. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G et al : Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001 ; 358 : 207-8
5. Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP : Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet* 2001 ; 357 : 1179

6. Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD et al : *In vitro* activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 ; 40 : 839-45
7. Wilcox MH : Efficacy of linezolid *versus* comparator therapies in Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2003 ; 51 (Suppl S2) : 27-35
8. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher HK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ : Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, Gram-positive infections : experience from a compassionate-use program. *CID* 2003 ; 36 : 159-68
9. Khoury JE, Fishman JA : Linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in solid organ transplant recipients : report of a multicenter compassionate use trial. *Transpl Infect Dis* 2003 ; 5 : 121-5
10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) : Linezolid breakpoints. *Clin Microbiol Infect* 2001 ; 7 : 283-4
11. Welshman IR, Sisson TA, Jungbluth GL, Stalker DJ, Hopkins NK : Linezolid absolute bioavailability and the effect of food on oral bioavailability. *Biopharm Drug Dispos* 2001 ; 22 : 91-7
12. Andes D, van Ogtrop ML, Peng J, Craig WA : *In vivo* pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 3484-9
13. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, Birmingham MC, Schentag JJ : Clinical pharmacodynamics in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clin Pharmacokinet* 2003 ; 42 : 1411-23
14. Gee T, Ellis R, Marshall G, Andrews J, Ashby J, Wise R : Pharmacokinetics and tissue penetration of linezolid following multiple oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 1643-6
15. Conte Jr JE, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E : Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 46 : 1475-80
16. Lovering AM, Zhang J, Bannister GC et al : Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. *J Antimicrob Chemother* 2002 ; 50 : 73-7
17. Slatter JG, Stalker DJ, Feenstra KL et al : Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [¹⁴C]linezolid to healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* 2001 ; 29 : 1136-45
18. Slatter JG, Adams LA, Bush EC et al : Pharmacokinetics, toxokinetics, distribution, metabolism and excretion of linezolid in mouse, rat and dog. *Xenobiotica* 2002 ; 32 : 907-24
19. San Pedro GS, Cammarata SK, Oliphant TH, Todisco T, and the linezolid community-acquired pneumonia study group : Linezolid *versus* ceftriaxone/cefepodoxime in patients hospitalized for the treatment of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2002 ; 34 : 720-8
20. Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, Wunderink RG, and the Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group : Linezolid (PNU-100766) *versus* vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia : a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 402-12
21. Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, Kollef MH for the linezolid nosocomial pneumonia study group : Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid *versus* vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther* 2003 ; 25 : 980-92
22. Stevens DL, Herr D, Lampiris H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B, and the linezolid MRSA study group : Linezolid *versus*

- vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Clin Infect Dis 2002 ; 34 : 1481-90
23. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB et al for the Linezolid Skin and Soft Tissue Infections Study Group : Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin/dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. Antimicrob Agents Chemother 2000 ; 44 : 3408-13
 24. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH : Linezolid vs vancomycin. Analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. Chest 2003 ; 124 : 1789-97
 25. Smith PF, Birmingham MC, Noskin GA et al : Safety, efficacy and pharmacokinetics of linezolid for treatment of resistant Gram-positive infections in cancer patients with neutropenia. Ann Oncol 2003 ; 14 : 795-801
 26. Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR et al : Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. Antimicrob Agents Chemother 2003 ; 47 : 2775-80
 27. Li Z, Willke RJ, Pinto LA et al : Comparison of length of hospital stay for patients with known or suspected *Staphylococcus* species infections treated with linezolid or vancomycin : a randomized, multicenter trial. Pharmacother 2001 ; 21 : 263-74
 28. Wilson P, Andrews JA, Charlesworth R et al : Linezolid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2003 ; 51 : 186-7
 29. Melzer M, Goldsmith D, Gransden W : Successful treatment of vertebral osteomyelitis with linezolid in a patient receiving hemodialysis and with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremias. CID 2000 ; 31 : 208-9
 30. Till M, Wixson RL, Pertel PE : Linezolid treatment for osteomyelitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. CID 2002 ; 34 : 1412-4
 31. Moise AP, Forest A, Birmingham MC, Schentag JJ : The efficacy and safety of linezolid as treatment for *Staphylococcus aureus* infections in compassionate use patients who are intolerant of, or who have failed to respond to vancomycin. J Antimicrobial Chemother 2002 ; 50 : 1017-26
 32. Rubinstein E, Isturiz R, Standiford AC et al : Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability : comparator-controlled phase III studies. Antimicrob Agents Chemother 2003 ; 47 : 1824-31
 33. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB : Hematologic effects of linezolid : summary of clinical experience. Antimicrob Agents Chemother 2002 ; 46 : 2723-6
 34. Orrick JJ, Johns T, Janelle J, Ramphal R : Thrombocytopenia secondary to linezolid administration : what is the risk ? Clin Infect Dis 2002 ; 35 : 348-9
 35. Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ : Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. Clin Infect Dis 2002 ; 34 : 695-8
 36. Nasraway SA, Shorr AF, Kuter DJ, O'Grady N, Le VH, Cammarata SK : Linezolid does not increase the risk of thrombocytopenia in patients with nosocomial pneumonia : comparative analysis of linezolid and vancomycin use. Clin Infect Dis 2003 ; 11 : 1609-16
 37. Bernstein WB, Trotta RF, Rectore JT, Tjaden JA, Barile AJ : Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. Ann Pharmacother 2003 ; 37 : 517-20
 38. Antal JD, Hendershot PE, Batts DH, Sheu WP, Hopkins NK, Donaldson KM : Linezolid, a novel oxazolidinone antibiotic : assessment of monoamine oxidase inhibition using pressor response to oral tyramine. J Clin Pharmacol 2001 ; 41 : 552-62
 39. Hendershot PE, Antal EJ, Welshman IR, Batts DH, Hopkins NK : Linezolid : pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of coadministration with pseudoephedrine HCl, phenylpropanolamine HCl, and dextromethorphan HBr. J Clin Pharmacol 2001 ; 41 : 563-72

Correspondance et tirés à part :

Y. VAN LAETHEM
 C.H.U. Saint-Pierre
 Service des Maladies Infectieuses
 Boulevard de Waterloo 129
 1000 Bruxelles

Travail reçu le 20 janvier 2004 ; accepté dans sa version définitive le 2 février 2004.