

## QUÈ APORTEN ELS NOUS ANTIBIÒTICS ACTIUS PER GRAMPOSITIUS?

**Santiago Grau, Sònia Luque, Olatz Urbina,  
Olivia Ferrández**

Servei de Farmàcia. Hospital del Mar. Barcelona

### Resum

Les infeccions produïdes per microorganismes grampositius, especialment per soques resistents com el *Staphylococcus aureus* resistent a la meticil·lina continuen sent un problema actual i freqüent en el nostre país.

Recentment, s'han comercialitzat a Espanya dues noves molècules actives enfront d'aquests microorganismes que són la dalbavancina i el tedizolid.

Dalbavancina i tedizolid han estat aprovats per al tractament de les infeccions de pell i parts toves, i presenten una potent activitat antibacteriana enfront d'un ampli espectre de microorganismes grampositius, incloent-hi aquells que són resistents a les altres alternatives terapèutiques disponibles.

El principal avantatge de dalbavancina és la seva farmacocinètica amb un temps de semivida molt perllongat que permet la seva administració en dosi única o en dues dosis administrades en setmanes consecutives, fet que pot reduir l'estada hospitalària dels pacients amb aquest tipus d'infeccions. Presenta un bon perfil de tolerabilitat i el seu principal inconvenient és el cost que és molt superior a les alternatives disponibles.

Tedizolid mostra una biodisponibilitat elevada per via oral i un temps de semivida perllongat que permet la seva administració en una dosi única diària. A més a més, el tractament amb aquesta oxazolidinona s'ha associat a una menor toxicitat hematològica i a un

millor perfil de seguretat després de l'administració amb altres fàrmacs amb potencial de produir síndrome serotoninèrgica enfront de linezolid.

**Paraules Clau:** grampositius, dalbavancina i tedizolid.

### Introducció

En general, les resistències de microorganismes grampositius s'ha estabilitzat a Espanya tal com demostra l'evolució del nombre d'aïllaments de soques de *Staphylococcus aureus* resistents a meticil·lina (SARM).<sup>1</sup> A Catalunya, un estudi multicèntric de 5 anys va demostrar que, malgrat la proporció de soques de SARM, es mantenia entre el 20 i el 22,82% l'ús d'antibiòtics actius, i que enfront de soques de microorganismes grampositius va augmentar significativament sense que hi hagués una causa que ho justificués.<sup>2</sup>

Després d'una època de manca d'introducció de nous antibiòtics, recentment han aparegut a Espanya dues molècules actives enfront de microorganismes grampositius, concretament tedizolid i dalbavancina. A continuació es descriuen les principals característiques d'aquests antibiòtics, així com les seves aportacions i limitacions principals.

### Dalbavancina

Dalbavancina és un antibiòtic de la família dels lipoglicopèptids semisintètics, aprovat per l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS) el setembre de l'any 2015 per al tractament de les infeccions bacterianes de pell i parts toves (IPPT), causades per microorganismes grampositius en pacients adults.

## Mecanisme d'acció

El seu mecanisme d'acció es basa en la interferència en la formació de la paret cel·lular bacteriana en unir-se selectivament a l'extrem terminal D-alanina-alanina del peptidoglicà, fet que evita la seva elongació.<sup>3</sup>

## Activitat antibacteriana

### Potència antibacteriana *in vitro*

Dalbavancina presenta una potent activitat antibacteriana *in vitro* enfront d'un ampli espectre de microorganismes grampositius com els estreptococs i estafilococs spp., incloent-hi el SARM.<sup>4-8</sup> També presenta activitat enfront d'estafilococs amb sensibilitat reduïda a la vancomicina, les oxazolidinones i els de fenotipus de resistència MLSB (amb resistència a macròlids, lincosamides i estreptogramines del grup B).<sup>4-8</sup>

També és activa enfront dels estreptococs beta-hemolítics, que presenten una reduïda sensibilitat antimicrobiana enfront als agents MLSB, la vancomicina o les quinolones.<sup>9-12</sup>

La concentració inhibidora mínima (CMI) de dalbavancina és de 0,06-0,5 mg/L per a *S. aureus* sensible a meticil·lina (SASM), SARM i els estafilococs coagulasa negatius (SCN), i de 0,03-0,13 mg/L per als estreptococs.<sup>13</sup> Les CMI de dalbavancina enfront dels estafilococs són inferiors a les de les alternatives terapèutiques (vancomicina, teicoplanina i linezolid).

Dalbavancina també presenta activitat enfront de bacteris grampositius anaerobis, però no és activa enfront dels microorganismes gramnegatius.

Fins a l'actualitat, diversos estudis *in vitro* han demostrat la seva potent activitat antibacteriana enfront de diferents aïllaments de grampositius procedents de mostres clíniques.<sup>4,9</sup>

En un estudi europeu es va avaluar i comparar l'activitat antibacteriana de dalbavancina, vancomicina i teicoplanina en soques de *S. aureus*, SCN i estreptococs beta-hemolítics procedents de 18 centres hospitalaris de 5 països europeus.<sup>14</sup> Dalbavancina va presentar la major potència antibacteriana enfront de les dues espècies d'estafilococs (CMI<sub>50</sub> de 0,06 mg/L) i enfront dels estreptococs amb una capacitat inhibidora de totes les soques testades a concentracions inferiors a 0,12 mg/L.

Un altre estudi que va incloure 8.527 aïllaments d'IPPT procedents de 29 centres dels EUA i 39 d'Europa, durant els anys 2011-2013, va demostrar novament la seva superioritat antibacteriana en comparació amb les alternatives terapèutiques (vancomicina, linezolid, daptomicina, etc.) inclús enfront de *S. aureus* amb sensibilitat reduïda a vancomicina (CMI de 2 mg/L).<sup>15</sup>

## Resistència a dalbavancina

Tot i que les dades són limitades, la resistència a la dalbavancina és poc freqüent i no sol aparèixer ràpidament *in vitro*.<sup>4-7,9</sup>

Un estudi va avaluar la seva activitat bactericida enfront de *S. aureus* mitjançant la determinació de la mínima concentració bactericida, la CMI i corbes de letalitat, i va observar que cap de les soques testades va desenvolupar resistència a dalbavancina, fet que demostra un baix potencial de selecció de soques resistents.<sup>6</sup>

## Farmacocinètica (FC)

Dalbavancina presenta una FC lineal i la seva activitat bactericida s'ha observat amb concentracions plasmàtiques iguals o superiors a 20 mg/L.<sup>13</sup>

En un assaig clínic en fase I en voluntaris sans es va demostrar la presència d'activitat bactericida als 7 dies en tots els individus que van rebre una dosi única > 500 mg.<sup>13</sup>

### Distribució

La seva unió a proteïnes plasmàtiques és del 93-95%, i s'uneix preferentment a l'albumina plasmàtica. Es distribueix àmpliament en l'organisme i assoleix concentracions tissulars elevades i similars a les plasmàtiques.

### Penetració tissular

Un estudi PC obert va estudiar la penetració de dalbavancina després de l'administració d'una dosi única de 1.000 mg en os, líquid sinovial i pell en un total de 30 pacients. La ràtio de penetració de dalbavancina en os (àrea sota la corba de nivells plasmàtics (AUC) os/AUC plasma) va ser del 13,1%.<sup>16</sup>

### Eliminació

S'elimina de l'organisme per via renal i no renal,<sup>17</sup> a diferència dels antics glicopèptids (vancomicina o teicoplanina), que són excretats principalment per via renal.

Dalbavancina no és substrat inhibidor o inductor del citocrom P-450, per la qual cosa presenta un perfil d'interaccions farmacocinètiques molt favorable.

El seu extens temps de semivida plasmàtica (181 hores) permet la seva administració setmanal en una primera dosi de 1.000 mg seguida d'una segona dosi de 500 mg al cap d'una setmana.<sup>11</sup> Aquestes dues dosis constitueixen el tractament complet d'una IPPT causada per grampositius, ja que estudis de simulacions FC han demostrat que aquest règim de dosificació permet mantenir concentracions terapèutiques

durant 14 dies i una exposició plasmàtica similar a l'obtinguda amb vancomicina o linezolid durant 14 dies.<sup>18</sup>

La seva administració en una única dosi obté resultats farmacocinètics similars als que s'obtenen amb l'administració de dues dosis separades per una setmana.<sup>19</sup>

## Posologia

La dosi recomanada en adults és de 1.500 mg administrats en dosi única o 1.000 mg seguits de 500 mg una setmana després.

## Estudis FC en poblacions especials

L'FC de dalbavancina ha estat estudiada en models animals, voluntaris sans i en determinades poblacions especials com els pacients amb insuficiència renal (IR) i insuficiència hepàtica (IH).<sup>13,18,20</sup>

### Insuficiència renal o hepàtica

Tres assaigs clínics fase III oberts van avaluar la seguretat, tolerabilitat i FC de dalbavancina en dos règims de dosificació (500 o 1.000 mg en dosi única o una dosi inicial de 1.000 mg seguida d'una dosi de 500 mg al cap d'una setmana) en pacients amb IR, incloent-hi pacients sotmesos a tècniques de depuració extrarenal com hemodiàlisi, i pacients amb IH.<sup>20</sup>

L'exposició plasmàtica a dalbavancina no es va veure augmentada en els pacients amb IR lleu, però sí en pacients amb IR moderada o greu.

En conseqüència, no és necessari un ajust de la dosi en pacients amb IR lleu, moderada o en pacients en diàlisi. En canvi, amb IR greu (aclarament de creatinina (CLCr) < 30 ml/min), els autors recomanen l'administració d'una dosi inicial de 750 mg seguida d'una segona dosi 375 mg al cap d'una setmana. Atesa la manca d'informació sobre IR greu es recomana administrar la dalbavancina en dues dosis setmanals i evitar la dosificació única.

En el grup de pacients en hemodiàlisi es va demostrar que dalbavancina no s'elimina mitjançant aquesta tècnica dialítica i que es pot administrar independentment del moment en què es realitzi l'hemodiàlisi.

En el grup de pacients amb IH, l'exposició va ser similar en pacients amb IH lleu i, aproximadament, un 30% superior en els d'IH moderada o greu, fet que demostra que no cal ajustar la dosi en aquest grup poblacional.

### Població pediàtrica

Un estudi multicèntric obert de fase I va estudiar la PC de dalbavancina en pacients d'entre 12 i 17 anys.<sup>21</sup>

Els pacients amb un pes corporal  $\geq 60$  kg van rebre una dosi única de 1.000 mg i els de menor pes una dosi ajustada per pes de 15 mg/kg. Es va observar que la C<sub>max</sub> i l'AUC en plasma eren similars entre els dos grups i lleugerament inferior (aproximadament un 30%) a l'obtinguda en adults amb una dosi única de 1.000 mg.

## Farmacodinàmica (FD)

Les dades disponibles sobre l'FD de dalbavancina són limitades i, en alguns casos, fins i tot contradictòries. En estudis *in vitro* dalbavancina ha demostrat presentar una activitat bactericida temps-dependent enfront d'estafilococs i estreptococs.<sup>22</sup>

Contràriament, en un estudi amb un model d'infecció animal en ratolins neutropènics es va observar una activitat concentració-dependent i es va identificar l'AUC/CMI com el millor paràmetre FC/FD predictor de la seva eficàcia antibacteriana.<sup>23</sup>

Dowell i col·laboradors van dur a terme un estudi FC/FD per tal d'identificar els punts de tall de sensibilitat a dalbavancina. Es van considerar dos índexs FC/FD diferents, el temps en què les concentracions de fàrmac lliure superen el valor de la CMI ( $t > CMI$ ) durant 14 dies i un AUC/CMI de 1.000 per estafilococs i de 100 per estreptococs<sup>24</sup> en base als punts de tall estimats que foren de  $\leq 0,5 -1$  mg/L per *S. aureus* i 2 mg/L per estreptococs, valors inferiors a la CMI<sup>90</sup> de dalbavancina enfront d'aquests microorganismes, fet que demostra la viabilitat de la seva administració setmanal.

## Eficàcia clínica

### Infeccions de pell i parts toves

Diversos assaigs clínics aleatoritzats han avaluat l'eficàcia de dalbavancina en el tractament de les IPPT i en els quals aquest antibiòtic ha obtingut taxes de resposta clínica similars a les alternatives disponibles.<sup>25,26</sup>

En un estudi de no-inferioritat en fase 3 en 854 pacients amb IPPT complicades (en un 50% de les quals es va aïllar un SARM) dalbavancina (administrada en 2 dosis de 1.000 mg + 500 mg) va obtenir una taxa de resposta clínica favorable > 90% i similar a linezolid.<sup>25</sup> La incidència d'efectes adversos probablement relacionats amb el tractament va ser superior en el grup de linezolid.

Discover 1 i Discover 2 van ser dos assaigs clínics doble cec, multicèntrics i aleatoritzats que van demostrar la no-inferioritat de dalbavancina enfront de vancomicina-linezolid en el tractament de les IPPT.<sup>27</sup>

Els pacients van ser aleatoritzats a rebre dalbavancina (dues dosis) o vancomicina (dosi d'1g o de 15 mg/

kg cada 12 h) durant 3 dies amb l'opció de teràpia seqüencial a linezolid per via oral (OR) (dosi estàndard de 600 mg/12 h) fins a completar 14 dies de tractament.

Un altre assaig clínic aleatoritzat en 698 pacients amb IPPT va demostrar que la no-inferioritat de l'eficàcia d'una dosi única de dalbavancina de 1.500 mg enfront de les dues dosis separades per una setmana. Tampoc es van observar diferències en els resultats clínics avaluats als 14 i 28 dies de tractament.<sup>19</sup>

Els resultats suggereixen que la segona dosi de 500 mg no sembla ser essencial per obtenir una resposta clínica mantinguda.

### **Bacterièmia per catèter**

Un assaig clínic obert, aleatoritzat, controlat i multicèntric de fase II en 75 pacients amb bacterièmia per catèter va demostrar que la taxa de resposta clínica i microbiològica va ser superior en el grup de dalbavancina (87,0%; IC 95%: 73,2%-100,0%) en comparació amb vancomicina (50,0%; IC 95%: 31,5%-68,5%), mentre que la freqüència d'efectes adversos va ser similar entre els dos grups.

### **Altres tipus d' infeccions**

L'eficàcia d'aquest antimicrobià ha estat avaluada en altres tipus d'infeccions com l'osteomielitis esternal associada a mediastinitis, però en un model d'infecció animal murí. En aquesta experiència, l'eficàcia amb dalbavancina administrada per via intraperitoneal (dosi de càrrega de 20 mg/kg seguida de 10 mg/kg dia durant 7 o 14 dies) va ser similar a la de vancomicina intraperitoneal (50 mg/kg, cada 12 h) en la reducció de les unitats formadores de colònies a l'os.<sup>28</sup>

### **Seguretat**

Dalbavancina presenta un perfil de tolerabilitat molt favorable, i els efectes adversos més freqüents són els de tipus gastrointestinal.<sup>29</sup>

En un assaig clínic de fase I comparat amb placebo es van administrar diferents dosis de càrrega i de manteniment de dalbavancina que va ser ben tolerada en tots els grups de dosificació.

Els efectes adversos més freqüents tant en el grup de placebo com en el de dalbavancina van ser pirèxia i cefalea. Cap participant en l'estudi va presentar canvis en la funció auditiva o vestibular, ni es va identificar cap relació entre la incidència o gravetat dels efectes adversos i la dosi de dalbavancina.<sup>13</sup>

La seguretat d'una dosi única de dalbavancina de 1.500 mg va ser avaluada en un estudi realitzat en 50 pacients i els efectes adversos van ser comparables als de la dosi única de 1.000 mg.<sup>30</sup>

Finalment, en un estudi recent desenvolupat a partir de dades de 3.002 pacients, inclosos en 7 assaigs clínics aleatoritzats amb IPPT, es va observar que la freqüència d'efectes adversos de dalbavancina era similar o menor (799/1778; 44,9%) que la dels seus comparadors (573/1224; 46,8%,  $p = 0,012$ ).<sup>31</sup>

## **Aportacions de la dalbavancina**

Entre els principals avantatges que ofereix dalbavancina en relació amb les alternatives disponibles, cal destacar la seva favorable FC que possibilita la seva administració setmanal. Aquest fet és de gran rellevància, ja que permet que els pacients amb infeccions per bacteris grampositius i que requereixen un tractament antibiòtic per via parenteral puguin ser tractats sense la necessitat de mantenir una hospitalització perllongada. D'altra banda, es presenta com una bona opció terapèutica en els casos en què se sospiti que hi podria haver una mala adherència del pacient al tractament antibiòtic per via OR de forma ambulatoria, així com en aquells casos de pacients que han presentat complicacions en el catèter endovenós.

Una altra de les principals novetats radica en la possibilitat de tractar pacients afectats d'IPPT amb una dosi única d'aquest antibiòtic. Aquesta pràctica podria donar lloc a una reducció de l'estada hospitalària i, per tant, dels costos d'hospitalització. No obstant això, fins a l'actualitat el cert és que no es disposa d'estudis farmacoeconòmics que hagin avaluat aquest aspecte.

Els principals inconvenients d'aquest antibiòtic són l'elevat cost i el desconeixement de l'actitud a seguir en el cas de pacients que no presenten una correcta evolució clínica i estan en el període de finestra d'acció teòrica d'aquest antibiòtic (1 setmana). Aquesta situació pot generar incerteses a l'hora d'introduir un altre antibiòtic com a tractament de rescat o d'administrar dosis addicionals de dalbavancina.

A més, la seva perllongada semivida d'eliminació pot dificultar considerablement el maneig dels pacients que puguin presentar una reacció al·lèrgica potencialment atribuïble a aquest antibiòtic, així com allargar-ne els efectes adversos en el cas que aparegués toxicitat.

## **Tedizolid**

Tedizolid (TR-700) és una oxazolidinona de segona generació comercialitzat per l'AEMPS l'abril de 2015 per al tractament de les IPPT causades per microorganismes grampositius en pacients adults.

## Mecanisme d'acció

Tedizolid exerceix la seva acció bacteriostàtica inhibint la síntesi proteica bacteriana mitjançant la seva unió a l'ARNr 23S de la subunitat ribosòmica 50S, evitant així la formació del complex d'iniciació ribosòmic 70S.<sup>32-35</sup>

D'aquesta forma interromp l'elongació peptídica i el començament de la síntesi proteica.

## Activitat antibacteriana

### Potència antibacteriana *in vitro*

Tedizolid mostra una elevada activitat *in vitro* enfront de microorganismes grampositius, incloent-hi aquells amb sensibilitat reduïda enfront de linezolid i altres antibiòtics habitualment utilitzats en el tractament d'infeccions produïdes per aquests bacteris.<sup>36-39</sup> La CMI de tedizolid és de 0,5 mg/L o inferior per a soques de SARM o SASM, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* i *Enterococcus faecalis*;<sup>40</sup> mentre que aquest valor és de 0,25 mg/L o inferior en el cas de soques del grup *Streptococcus anginosus* (incloent-hi *S. anginosus*, *Streptococcus intermedius* i *Streptococcus constellatus*). Aquesta activitat resulta entre 2 i 4 vegades superior a la de linezolid.<sup>41</sup>

Tedizolid ha mostrat elevada activitat *in vitro* enfront de soques de microorganismes grampositius amb sensibilitat reduïda als antibiòtics habitualment utilitzats en infeccions per aquests microorganismes. L'activitat de tedizolid va resultar entre 4 i 8 vegades superior a l'observada amb linezolid en un estudi que va incloure 302 soques de SARM i 220 soques d'*Enterococcus* spp. resistents a vancomicina.<sup>42</sup>

Malgrat l'elevada activitat *in vitro* de tedizolid enfront de microorganismes grampositius, s'ha de considerar que aquesta és molt limitada quan el bacteri està formant biofilm.<sup>43</sup>

Quant a microorganismes grampositius anaerobis, l'activitat de tedizolid enfront d'aquests és elevada.<sup>41</sup> Així, el rang de CMI de tedizolid enfront d'aquests microorganismes va ser entre 4 i 8 vegades inferior a l'observat amb linezolid.

Per últim, de forma similar a linezolid, tedizolid mostra una activitat limitada enfront de microorganismes gramnegatius.

## Resistència a tedizolid

S'han descrit diversos mecanismes de resistència enfront d'oxazolidinones, entre els quals destaquen mutacions en els gens que codifiquen l'ARNr 23S<sup>44,45</sup> o proteïnes ribosòmiques L3 (*rpC*) i L4 (*rpID*)<sup>46-48</sup> i la transmissió horitzontal del gen de resistència a cloframfenicol-florfenicol (*cfi*).<sup>49,50</sup>

En general, la presència de mutacions cromosòmiques en els gens que codifiquen l'ARNr 23S o les proteïnes ribosòmiques L3 i L4 mostren resistència creuada a tedizolid;<sup>40</sup> mentre que la presència del gen *cfi*, el qual limita l'activitat de linezolid, no s'ha associat a resistència a tedizolid.<sup>40,51</sup>

Recentment, s'ha identificat el gen *optrA* en soques d'*E. faecalis* i *E. faecium*, localitzat en plasmidi, el qual codifica per a un transportador ABC que confereix resistència a oxazolidinones, i també a fenicols.<sup>52</sup> Generalment, malgrat que l'activitat de tedizolid és superior enfront de microorganismes grampositius resistents a linezolid, s'ha de considerar una sensibilitat limitada a tedizolid quan els mecanismes de resistència implicats són mutacions en els gens que codifiquen per a l'ARNr 23S, el gen *rpC* i/o el gen *rpID*.<sup>42,51,53,54</sup>

## Farmacocinètica (FC)

Els diferents estudis han inclòs com a objectiu principal l'anàlisi del comportament farmacocinètic de tedizolid i no de tedizolid fosfat, atès que tant els nivells en plasma com en orina d'aquest últim van ser pràcticament indetectables després de l'administració per via OR i IV.<sup>55</sup>

Tedizolid ha demostrat una FC lineal dosi-dependenta.<sup>40,56</sup>

L'FC en subjectes sans va ser similar després de l'administració per via OR i per via IV, per la qual cosa no és necessari realitzar ajust de dosi en passar d'una via d'administració a l'altra.<sup>55</sup>

## Absorció

Després de l'administració per via OR, tedizolid fosfat és ràpidament convertit en el fàrmac actiu tedizolid per les fosfatases alcalines apicals, enzims inespecífics localitzats en múltiples membranes cel·lulars de l'organisme.<sup>57</sup>

La biodisponibilitat OR de tedizolid és del 91,5% (IC 90%: 86,8-96,4%).<sup>55</sup> Tedizolid fosfat pot administrar-se amb independència dels àpats.<sup>58</sup>

## Distribució

Després de l'administració de dosis múltiples per via OR o IV, tedizolid fosfat assoleix l'estat estacionari en 3 dies amb una acumulació de tedizolid d'aproximadament el 30%.<sup>40,55</sup>

La unió a proteïnes plasmàtiques de tedizolid va oscil·lar entre el 86,1% i el 91,9% en un estudi portat a terme a voluntaris sans.<sup>59</sup> El volum de distribució de tedizolid va ser més del doble del valor observat per linezolid (Vd 101 L).<sup>60</sup>



## Penetració tissular

El fàrmac actiu tedizolid és una molècula lipòfila que presenta una elevada penetració en plasma, fluid intersticial, muscular i adipós, líquid de revestiment epitelial i macròfags alveolars pulmonars, tal com s'ha observat en estudis efectuats mitjançant microdialísi.<sup>56,59,61</sup>

## Eliminació

Tedizolid es metabolitza majoritàriament al fetge i el tedizolid sulfat és el metabòlit aïllat de forma majoritària tant en femta (82%) com en orina (18%).<sup>60</sup> L'activitat antimicrobiana d'aquest metabòlit és molt limitada. Altres metabòlits s'han aïllat de forma minoritària, dels quals únicament desmetil tedizolid sembla conservar activitat antimicrobiana.<sup>60</sup>

La semivida d'eliminació va ser superior a les 10 hores en la majoria d'estudis per a totes les dosis administrades.<sup>55,58,60</sup>

## Posologia

La dosi recomanada és de 200 mg per via OR o IV administrats una vegada al dia durant 6 dies.

## Estudis FC en poblacions especials

### Insuficiència renal o hepàtica

En un assaig clínic fase I obert es va observar que l'FC de l'administració d'una dosi única de tedizolid IV va ser similar en subjectes amb IR greu no sotmesos a diàlisi (taxa de filtrat glomerular estimada < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) enfront d'un grup control.<sup>62</sup>

Així mateix, l'exposició a tedizolid va ser d'un 25% inferior en els pacients amb IR en estadi terminal enfront de l'observada en els pacients amb IR que no van requerir hemodiàlisi i a l'observada en el grup control format per subjectes sans.<sup>62</sup> Menys del 10% de la dosi administrada va ser eliminada durant una sessió de diàlisi de 4 hores. D'acord amb els resultats d'aquest i d'altres estudis,<sup>63</sup> es conclou que no és necessari ajustar la dosi en pacients amb diferents graus d'IR.

En un assaig clínic fase I obert, l'administració d'una dosi única de 200 mg de tedizolid fosfat OR va resultar en un augment del valor de l'AUC<sub>0-∞</sub> del 34% en els pacients amb IH greu i del 22% en els pacients amb IH moderada respecte als seus controls, respectivament.<sup>62</sup> Aquest augment en l'exposició a l'antimicrobià manca de rellevància clínica, per la qual cosa no és necessari ajustar la dosi de tedizolid en pacients amb IH.

## Adolescents i adults d'edat superior als 65 anys

Els perfils d'exposició a tedizolid en adolescents (12-17 anys) amb sospita o infecció documentada van ser similars als descrits en població adulta amb bona tolerabilitat, per la qual cosa no és necessari l'ajust de dosi en aquesta població.<sup>64</sup> Fins al moment no es disposa de dades en poblacions menors de 12 anys, encara que està previst portar a terme un estudi en fase I que avaluarà el comportament farmacocinètic i la seguretat de l'administració d'una dosi única de tedizolid OR i IV en pacients hospitalitzats d'aquest grup d'edat (NCT02750761).<sup>65</sup>

Per últim, no és necessari un ajust de dosi en els pacients d'edat superior als 65 anys.<sup>66</sup>

## Obesos

Els paràmetres farmacocinètics de tedizolid en pacients obesos (índex de massa corporal (IBM) > 30) i en pacients amb obesitat greu (IBM > 35) han resultat similars als observats en pacients no obesos, per la qual cosa no es requereix ajust de dosi en aquesta població.<sup>67</sup>

No obstant això, encara no es disposa d'un esquema de dosificació per a les oxazolidinones en obesos atès que l'FC en aquesta població és freqüentment impredecible i condicionada per altres comorbiditats com la insuficiència renal.

## Farmacodinàmia (FD)

El comportament FD de tedizolid fosfat o de tedizolid no ha estat completament establert. Un dels principals treballs que va tenir com a objectiu la seva avaluació va portar a terme estudis de fraccionament de dosi de tedizolid fosfat/tedizolid en un model neutropènic de ratolins amb infecció de la cuixa per soques de SASM i SARM.<sup>68</sup> D'acord amb els resultats, l'índex farmacodinàmic AUC<sub>0-24</sub>/CMI va obtenir la millor correlació amb l'eficàcia de tedizolid (r<sup>2</sup> 0,984), enfront dels índexs T/CMI (r<sup>2</sup> 0,624) i Cmax/CMI (r<sup>2</sup> 0,757).

Posteriorment, es va observar que la presència de granulòcits va augmentar considerablement l'activitat de TR-700 en un model de ratolí no neutropènic amb infecció per una soca de SARM.<sup>69</sup> D'aquests estudis es va extrapolar un valor de l'índex AUC<sub>0-24</sub>/CMI de 3 en animals immunocompetents a partir d'un valor de 50 en un model en neutropènics.<sup>70</sup>

Considerant aquesta dada, la probabilitat estimada d'obtenir un valor de l'índex AUC<sub>0-24</sub>/CMI de 3 en humans es va aproximar a zero quan la CMI del microorganisme va ser de 2 mcg/mL o superior.<sup>71</sup> D'altra banda, la probabilitat va resultar superior al 98% quan la CMI del microorganisme va ser de 0,5 mcg/mL o inferior.

## Eficàcia clínica

Tedizolid va obtenir la indicació en IPPT40 després de la realització d'un estudi en fase II i dos estudis en fase III.

### Estudi fase II

Un assaig clínic fase II, aleatoritzat i doble cec va tenir com a objectiu avaluar l'eficàcia de tedizolid fosfat administrat a dosis de 200 mg, 300 mg o 400 mg una vegada al dia durant 5-7 dies en pacients amb IPPT.<sup>72</sup>

La taxa de curació clínica valorada a la visita on s'analitza el resultat de la teràpia un cop el tractament s'ha completat, entre 7 i 14 dies després de finalitzar el tractament en els pacients clínicament avaluables, va ser del 98,2% (55/56) per al grup que va rebre 200 mg de tedizolid fosfat i del 94,4% (51/54) per al grup que va rebre 300 mg o 400 mg de l'antibiòtic, sense observar-se diferències en funció del tipus i grandària de la lesió, o la gravetat de la infecció.

En la població microbiològicament avaluable es va observar una taxa d'eradicació microbiològica similar per a tots els grups de dosi de tedizolid en la TOC, i es va obtenir el valor de 97,7% (130/133) quan es va considerar el total de microorganismes aïllats, de 97,9% (92/94) quan es van considerar només les soques de SARM i de 95,7% (22/23) per a les soques de SASM.<sup>73</sup>

### Estudis fase III

#### Establish-1

Estudi aleatoritzat, doble cec, doble simulació, multicèntric, multinacional dissenyat amb l'objectiu d'establir la no-inferioritat de l'administració de tedizolid fosfat 200 mg, una vegada al dia durant 6 dies per via OR, enfront de l'administració de linezolid 600 mg, cada 12 hores durant 10 dies per via OR, en el tractament d'IPPT.<sup>74</sup> Un total de 667 pacients de 18 anys d'edat o superior van ser aleatoritzats a rebre tedizolid fosfat o linezolid entre el 12 d'agost de 2010 i el 30 de setembre de 2011. En l'anàlisi d'intenció de tractar, la taxa de resposta clínica primerenca va ser de 79,5% (IC 95%: 74,8% a 83,7%) en els 332 pacients inclosos en el grup tedizolid fosfat enfront de 79,4% (IC 95%: 74,7% a 83,6%) en els 335 pacients inclosos en el grup linezolid (diferència de tractament: 0,1% (IC 95%: -6,1% a -6,2%), per la qual cosa tedizolid fosfat no va resultar inferior a linezolid.

A més a més, la taxa de resposta clínica sostinguda al final del tractament (dia 11) i la de resposta clínica valorada per l'investigador als 7-14 dies de finalitzar el tractament no van ser inferiors en el grup de tedizolid enfront del de linezolid.

No es van observar diferències en la taxa de resposta clínica als 7-14 dies després de la finalització del

tractament valorada per l'investigador en funció de la soca de *S. aureus* aïllada (soques de SARM, SASM o soques positives per al gen de leucocidina de Panton-Valentine).

#### Establish-2

Estudi aleatoritzat, doble cec, multinacional, de no inferioritat, dissenyat en grups paral·lels amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia de l'administració de tedizolid fosfat 200 mg, una vegada al dia durant 6 dies per via IV, enfront de l'administració de linezolid 600 mg, cada 12 hores durant 10 dies per via IV, en el tractament d'IPPT, amb la possibilitat de teràpia seqüencial a via OR.<sup>75</sup> Un total de 666 pacients van ser aleatoritzats a rebre tedizolid (n = 332) o linezolid (n = 334) entre el 28 de setembre de 2011 i el 10 de gener de 2013. D'acord amb els resultats, la teràpia seqüencial de tedizolid per via IV a via OR no va resultar inferior a linezolid. Així, la taxa de resposta clínica primerenca va ser del 85% en el grup tedizolid fosfat enfront del 83% en el grup linezolid (diferència de tractament: 2,6% (IC 95%: -3,0% a -8,2%).

A més a més, la taxa de resposta clínica sostinguda al final del tractament (dia 11) i la de resposta clínica valorada per l'investigador als 7-14 dies de finalitzar el tractament no van ser inferiors en el grup de tedizolid enfront del de linezolid.

La no-inferioritat de tedizolid fosfat es va mantenir quan el microorganisme grampositiu aïllat va correspondre a soques de SARM.

Amb l'objectiu d'optimitzar l'avaluació de l'eficàcia de tedizolid i linezolid, un treball va portar a terme una anàlisi de les dades agrupades d'ambdós assaigs en fase III.<sup>76</sup>

En l'anàlisi agrupada de les dades tedizolid va resultar no inferior a linezolid en la resposta clínica a les 48-72 hores avaluada en la població Intent-To-Treat (81,6% enfront de 79,4%; diferència: 2,2% (IC 95%: -2,0 a -6,5), en la resposta clínica programada al final del tractament (87,0% enfront de 87,9%; diferència: -0,8% [IC 95%: -4,4 a -2,7]) ni en la resposta clínica valorada per l'investigador als 7-14 dies després de la finalització del tractament (86,7% enfront de 86,8%; diferència: -0,1 (IC 95%: -3,8 a -3,6). Aquests resultats van ser similars de forma independent al microorganisme grampositiu aïllat.

Actualment, s'estan realitzant assaigs clínics addicionals amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia de tedizolid en IPPT (NCT02066402, NCT01967225).<sup>77,78</sup>

Quant a l'avaluació d'altres indicacions, en aquests moments s'està duent a terme un estudi fase III, doble cec, aleatoritzat amb l'objectiu de comparar tedizolid enfront de linezolid en pacients amb pneumònia per grampositius en pacients sotmesos a ventilació mecànica (NCT02019420).<sup>79</sup>

## Seguretat

Tedizolid presenta un perfil de tolerabilitat més favorable que linezolid. Les reaccions adverses reportades amb més freqüència han estat de tipus gastrointestinal (nàusees 8% en el grup tedizolid enfront de 12% en el grup linezolid, diarrea 4% enfront de 5% i vòmits 3% enfront de 6%, respectivament) i del sistema nerviós central (cefalea 6% i vertigen 2%, tant en el grup de tedizolid com en el grup de linezolid).<sup>40</sup>

La seva toxicitat hematològica va ser avaluada de forma detallada en un estudi que va englobar 1.333 pacients prèviament inclosos en dos estudis de fase III<sup>74,75</sup> dissenyats amb l'objectiu de comparar aquest antimicrobià (n = 664) enfront de linezolid (n = 669) en IPPT.<sup>76</sup>

D'acord amb els resultats, es va observar un recompte de plaquetes inferior a 150.000/mm<sup>3</sup> en els dies 7 a 9 de tractament en el 3,7% dels pacients que van rebre tedizolid enfront del 5,6% en aquells que van rebre linezolid, i aquesta diferència va augmentar a 4,9% i 10,8% al final del tractament (dies 11-13), i a 6,4% i a 12,6%, 7-14 dies després de finalitzar el tractament, respectivament. Els autors van considerar aquesta diferència entre tedizolid i linezolid rellevant. A més a més, aquests resultats van ser paral·lels als observats en un estudi en fase I, en el qual els pacients inclosos no van desenvolupar toxicitat hematològica en cap de les línies cel·lulars després de l'administració de 200 mg de tedizolid durant 21 dies.<sup>80,81</sup> No obstant això, aquests resultats haurien de ser confirmats quan tedizolid sigui administrat en tractaments perllongats.

### Aportacions del tedizolid

Tedizolid mostra una activitat *in vitro* superior a la de linezolid enfront de microorganismes grampositius, incloent-hi aquells amb sensibilitat reduïda enfront dels antibiòtics habitualment utilitzats en infeccions per aquests bacteris.

Una de les característiques que fa més atractiu el tedizolid és la seva activitat enfront de soques d'estafilococs que contenen el gen *cfr*, atesa l'elevada capacitat de transmissió d'aquest mecanisme de resistència entre soques d'aquesta espècie i altres microorganismes grampositius.<sup>82</sup> Malgrat això, la freqüència d'aparició de soques amb aquest mecanisme de resistència és reduïda, la qual cosa condueix al fet que la CMI de linezolid enfront de microorganismes grampositius s'hagi mantingut estable en els darrers anys.<sup>83</sup>

La biodisponibilitat de tedizolid és elevada, tant per via OR com per via IV, de forma similar a linezolid. No obstant això, tedizolid presenta una FC més favorable, especialment atesa la seva semivida bio-

lògica perllongada, que permet la seva administració en una dosi única diària. Addicionalment, l'administració de tedizolid sembla associar-se a un risc inferior d'efectes adversos hematològics, així com de desenvolupar síndrome serotoninèrgica quan s'administra amb altres fàrmacs relacionats amb aquesta síndrome. Malgrat això, es desconeix el seu perfil de seguretat en tractaments més perllongats als avaluats en els assaigs clínics.

L'administració de tedizolid fosfat durant 6 dies no va resultar inferior a l'administració de linezolid durant 10 dies en tres assaigs clínics, un de fase II i dos de fase III. Així, tedizolid fosfat constitueix una alternativa terapèutica al tractament actual amb linezolid i altres antibiòtics comercialitzats per a IPPT, com vancomicina, teicoplanina, daptomicina, tigeciclina, dalbavancina i ceftarolina.<sup>84</sup> En aquelles situacions en les quals, després d'un període d'hospitalització, es prevegi el maneig extrahospitalari de la infecció, tedizolid constitueix una alternativa a la teràpia seqüencial utilitzada amb linezolid OR i a la teràpia en dues dosis parenterals espaiades 7 dies amb dalbavancina. El cost diari del tractament amb tedizolid resulta molt superior al de linezolid, especialment des que es van comercialitzar les especialitats genèriques.

Actualment, s'està avaluant si la diferència en la duració de tractament de tedizolid enfront de linezolid manté l'eficàcia del primer en altres patologies infeccioses, com pneumònia, amb l'objectiu de posicionar tedizolid en l'arsenal antimicrobià disponible.<sup>85</sup> En cas de confirmar-se aquestes troballes, possiblement la utilització de tedizolid podria associar-se amb una reducció dels recursos econòmics derivats principalment d'una menor estada hospitalària.

En el moment actual, atès que no s'han trobat diferències clínicament rellevants entre l'eficàcia i seguretat del medicament avaluat i les seves alternatives en els subgrups estudiats, l'elecció entre ells es basarà fonamentalment en criteris d'eficiència.<sup>84</sup>

A la taula 1 es mostren les característiques d'aquests dos antibiòtics comparades amb els dels agents disponibles.



**Taula 1. Característiques comparatives més rellevants dels antibiòtics actius enfront dels microorganismes grampositius multiresistents**

	Dalbavancina	Tedizolid	Vancomicina	Teicoplanina	Linezolid
<b>Indicacions terapèutiques</b>	Infeccions bacterianes de pell i parts toves causades per microorganismes grampositius	Infeccions bacterianes de pell i parts toves causades per microorganismes grampositius	Diferents tipus d'infeccions greus causades per microorganismes grampositius	Diferents tipus d'infeccions greus causades per microorganismes grampositius	Pneumònia adquirida en la comunitat  Pneumònia nosocomial  Infeccions bacterianes de pell i parts toves causades per microorganismes grampositius
<b>Farmacocinètica</b>	Temps de semivida perllongat (> 7 dies) que permet administració setmanal  Eliminació renal i no renal	Administració com a profàrmac (tedizolid fosfat)  Temps de semivida perllongat (> 10 h)  Eliminació hepàtica majoritària (81,5% en femta, 18% en orina)	Temps de semivida de 3-6 h  Eliminació renal majoritària	Temps de semivida perllongat (100-170 h) que permet l'administració en dosi única diària  Eliminació renal majoritària	Temps de semivida de 5 h  Eliminació renal i no renal
<b>Dosificació</b>	1.000 mg seguit de 500 mg als 7 dies  Dosi única dosi de 1.500 mg	200 mg al dia durant 6 dies	30 - 50 mg/kg/dia (cada 12 h habitualment)	D càrrega: 400-800 mg/12 h per 3 dosis  D manteniment: 8-12 mg/kg/dia	Dosi estàndard de 600 mg/12 h
<b>Monitoratge de nivells plasmàtics</b>	No disponible	No disponible	Disponible i necessària per millorar eficàcia i prevenir toxicitat	Necessària però no disponibles per mètodes rutinaris	Necessària però només disponible per a tècniques d'HPLC
<b>Toxicitat</b>	Efectes adversos a nivell gastrointestinal i pirèxia	Nàusees, cefalea, vòmits, diarrea, vertigen, toxicitat hematològica	Nefrotoxicitat i ototoxicitat	Nefrotoxicitat i ototoxicitat	Toxicitat hematològica, neuropatia òptica i perifèrica
<b>Cost per tractament complet (PVL)</b>	Cost tractament (2 dosis setmanals (1.000 + 500 mg) o una dosi única 1.500 mg): 1.395,0 euros	Cost tractament: 1.192,0 euros	Cost de 14 dies de tractament a una dosi estàndard d'1 g/12 h: 193,2 euros	Cost de 14 dies de tractament a una dosi estàndard de 400 mg/12 h 3 dosis i després 400 mg/24 h: 322,5 euros	Cost de 14 dies de tractament a la dosi estàndard de 600 mg/12 h*

HPLC: cromatografia líquida d'alta resolució; PVL: preu de venda del laboratori.\*La recent incorporació d'especialitats genèriques de linezolid a inicis de 2016 ha representat que el cost real actual d'aquest fàrmac suposi menys del 10% del cost d'adquisició quan no havia expirat la patent d'aquest antibiòtic.

HPLC: cromatografia líquida d'alta resolució; PVL: preu de venda del laboratori.\*La recent incorporació d'especialitats genèriques de linezolid a inicis de 2016 ha representat que el cost real actual d'aquest fàrmac suposi menys del 10% del cost d'adquisició quan no havia expirat la patent d'aquest antibiòtic.

## Referències

- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net). [Disponible a: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/table\\_reports.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx). Accés: 2 d'agost de 2016].
- Grau S, Fondevilla E, Freixas N, et al. Relationship between consumption of MRSA-active antibiotics and burden of MRSA in acute care hospitals in Catalonia, Spain. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70(4):1193-1197.
- Malabarba A, Goldstein BP. Origin, structure, and activity in vitro and in vivo of dalbavancin. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005;55 Suppl 2:i15-20.
- Jones RN, Fritsche TR, Sader HS, Goldstein BP. Antimicrobial spectrum and potency of dalbavancin tested against clinical isolates from Europe and North America (2003): initial results from an international surveillance protocol. *J Chemother*. 2005;17(6):593-600.
- Jones RN, Stilwell MG, Sader HS, Fritsche TR, Goldstein BP. Spectrum and potency of dalbavancin tested against 3322 Gram-positive cocci isolated in the United States Surveillance Program (2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;54(2):149-153.
- Lopez S, Hackbarth C, Romano G, Trias J, Jabes D, Goldstein BP. In vitro antistaphylococcal activity of dalbavancin, a novel glycopeptide. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55 Suppl 2:i21-24.
- Streit JM, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Worldwide assessment of dalbavancin activity and spectrum against over 6,000 clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;48(2):137-143.
- Streit JM, Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Dalbavancin activity against selected populations of antimicrobial-resistant Gram-positive pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;53(4):307-310.
- Biedenbach DJ, Ross JE, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Activity of dalbavancin tested against *Staphylococcus* spp. and beta-hemolytic *Streptococcus* spp. isolated from 52 geographically diverse medical centers in the United States. *J Clin Microbiol*. 2007;45(3):998-1004.
- Ergin A, Ercis S, Hascelik G. In vitro susceptibility, tolerance and MLS resistance phenotypes of Group C and Group G streptococci isolated in Turkey between 1995 and 2002. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22(2):160-163.
- Hanslik T, Hartig C, Jurand C, et al. Clinical significance of tolerant strains of streptococci in adults with infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9(8):852-857.
- Zaoutis T, Schneider B, Steele Moore L, Klein JD. Antibiotic susceptibilities of group C and group G streptococci isolated from patients with invasive infections: evidence of vancomycin tolerance among group G serotypes. *J Clin Microbiol*. 1999;37(10):3380-3383.
- Leighton A, Gottlieb AB, Dorr MB, et al. Tolerability, pharmacokinetics, and serum bactericidal activity of intravenous dalbavancin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(3):940-945.
- Biedenbach DJ, Jones RN. Multicenter evaluation of the in vitro activity of dalbavancin tested against staphylococci and streptococci in 5 European countries: results from the DECIDE Surveillance Program (2007). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64(2):177-184.
- Mendes RE, Castanheira M, Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Update on dalbavancin activity tested against Gram-positive clinical isolates responsible for documented skin and skin-structure infections in US and European hospitals (2011-13). *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(1):276-278.
- Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(4):1849-1855.
- Cavaleri M, Riva S, Valagussa A, et al. Pharmacokinetics and excretion of dalbavancin in the rat. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55 Suppl 2:i31-35.
- Dorr MB, Jabes D, Cavaleri M, et al. Human pharmacokinetics and rationale for once-weekly dosing of dalbavancin, a semi-synthetic glycopeptide. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55 Suppl 2:i25-30.
- Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J. A randomized clinical trial of single-dose versus weekly dalbavancin for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):545-551.
- Marbury T, Dowell JA, Seltzer E, Buckwalter M. Pharmacokinetics of dalbavancin in patients with renal or hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(4):465-476.
- Bradley JS, Puttagunta S, Rubino CM, Blumer JL, Dunne M, Sullivan JE. Pharmacokinetics, safety and tolerability of single dose dalbavancin in children 12-17 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(7):748-752.
- Goldstein BP, Draghi DC, Sheehan DJ, Hogan P, Sahn DF. Bactericidal activity and resistance development profiling of dalbavancin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(4):1150-1154.
- Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of the glycopeptide dalbavancin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(5):1633-1642.
- Dowell JA, Goldstein BP, Buckwalter M, Stogniew M, Damle B. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of dalbavancin, a novel glycopeptide antibiotic. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(9):1063-1068.
- Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1407-1415.
- Seltzer E, Dorr MB, Goldstein BP, et al. Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2003;37(10):1298-1303.
- Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2169-2179.
- Barnea Y, Lerner A, Aizic A, et al. Efficacy of dalbavancin in the treatment of MRSA rat sternal osteomyelitis with mediastinitis. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(2):460-463.
- Boucher HW, Talbot GH, Dunne MW. Dalbavancin or ortavancin for skin infections. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1161-1162.
- Dunne MW, Zhou M, Darpo B. A thorough QT study with dalbavancin: a novel lipoglycopeptide antibiotic for the treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(4):393-398.
- Dunne MW, Talbot GH, Boucher HW, Wilcox M, Puttagunta S. Safety of dalbavancin in the treatment of skin and skin structure infections. A pooled analysis of randomized, comparative studies. *Drug Saf*. 2016;39(2):147-157.
- Colca JR, McDonald WG, Waldon DJ, et al. Cross-linking in the living cell locates the site of action of oxazolidinone antibiotics. *J Biol Chem*. 2003;278(24):21972-21979.
- Kanafani ZA, Corey GR. Tedizolid (TR-701): a new oxazolidinone with enhanced potency. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21(4):515-522.
- Wilson DN, Schluenzen F, Harms JM, Starosta AL, Connell SR, Fucini P. The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(36):13339-13344.
- Leach KL, Swaney SM, Colca JR, et al. The site of action of oxazolidinone antibiotics in living bacteria and in human mitochondria. *Mol Cell*. 2007;26(3):393-402.
- Hui Y, Xiaojun L. Tedizolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(9):1051-1060.
- Zhanel GG, Love R, Adam H, et al. Tedizolid: a novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant gram-positive pathogens. *Drugs*. 2015;75(3):253-270.
- Durkin MJ, Corey GR. New developments in the management of severe skin and deep skin structure infections - focus on tedizolid. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:857-862.
- Locke JB, Zurenko GE, Shaw KJ, Bartal K. Tedizolid for the management of human infections: in vitro characteristics. *Clin Infect Dis*. 2014;58 Suppl 1:S35-42.
- Sivextro®(tedizolid fosfato) [package insert]. [Disponible a: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/0205435s001,0205436s0011bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/0205435s001,0205436s0011bl.pdf). Accés: 29 de maig de 2016].
- Lee Y, Hong SK, Choi S, Im W, Yong D, Lee K. In vitro activity of tedizolid against gram-positive bacteria in patients with skin and skin structure infections and hospital-acquired pneumonia: a Korean multicenter study. *Ann Lab Med*. 2015;35(5):523-530.
- Barber KE, Smith JR, Raut A, Rybak MJ. Evaluation of tedizolid against *Staphylococcus aureus* and enterococci with reduced susceptibility to vancomycin, daptomycin or linezolid. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(1):152-155.
- Schmidt-Malan SM, Greenwood Quaintance KE, Karau MJ, Patel R. In vitro activity of tedizolid against staphylococci isolated from prosthetic joint infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;85(1):77-79.
- 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(9263):1179.
- Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2001;359(9277):207-8.
- Locke JB, Hilgers M, Shaw KJ. Novel ribosomal mutations in *Staphylococcus aureus* strains identified through selection with the oxazolidinones linezolid and tedizolid (TR-700). *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(12):5265-5274.
- Kosowska-Shick K, Julian KG, McGhee PL, Appelbaum PC, Whitener CJ. Molecular and epidemiologic characteristics of linezolid-resistant coagulase-negative staphylococci at a tertiary care hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;68(1):34-39.
- Pournaras S, Ntokou E, Zarkotou O, et al. Linezolid dependence in *Staphylococcus epidermidis* bloodstream isolates. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(1):129-132.
- Toh SM, Xiong L, Arias CA, et al. Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to the synthetic antibiotic linezolid. *Mol Microbiol*. 2007;64(6):1506-1514.
- Kehrenberg C, Schwarz S, Jacobsen L, Hansen LH, Vester B. A new mechanism for chloramphenicol, florfenicol and clindamycin resistance: methylation of 23S ribosomal RNA at A2503. *Mol Microbiol*. 2005;57(4):1064-1073.
- Chen H, Yang Q, Zhang R, et al. In vitro antimicrobial activity of the novel oxazolidinone tedizolid and comparator agents against *Staphylococcus aureus* and linezolid-resistant Gram-positive pathogens: a multicentre study in China. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(3):276-277.

52. Wang Y, Lv Y, Cai J, et al. A novel gene, *optrA*, that confers transferable resistance to oxazolidinones and phenicols and its presence in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of human and animal origin. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(8):2182-2190.
53. Silva-Del Toro SL, Greenwood-Quaintance KE, Patel R. In vitro activity of tedizolid against linezolid-resistant staphylococci and enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016.
54. Sahrn DF, Deane J, Bien PA, et al. Results of the surveillance of Tedizolid activity and resistance program: in vitro susceptibility of gram-positive pathogens collected in 2011 and 2012 from the United States and Europe. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;81(2):112-118.
55. Flanagan S, Fang E, Munoz KA, Minassian SL, Prokocimer PG. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and absolute bioavailability of tedizolid. *Pharmacotherapy.* 2014;34(9):891-900.
56. Flanagan S, Passarell J, Lu Q, Fiedler-Kelly J, Ludwig E, Prokocimer P. Tedizolid population pharmacokinetics, exposure response, and target attainment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(11):6462-6470.
57. Heimbach T, Oh DM, Li LY, et al. Absorption rate limit considerations for oral phosphate prodrugs. *Pharm Res.* 2003;20(6):848-856.
58. Flanagan SD, Bien PA, Munoz KA, Minassian SL, Prokocimer PG. Pharmacokinetics of tedizolid following oral administration: single and multiple dose, effect of food, and comparison of two solid forms of the prodrug. *Pharmacotherapy.* 2014;34(3):240-250.
59. Housman ST, Pope JS, Russomanno J, et al. Pulmonary disposition of tedizolid following administration of once-daily oral 200-milligram tedizolid phosphate in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2627-2634.
60. Ong V, Flanagan S, Fang E, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of the novel antibacterial prodrug tedizolid phosphate. *Drug Metab Dispos.* 2014;42(8):1275-1284.
61. Sahre M, Sabarinath S, Grant M, et al. Skin and soft tissue concentrations of tedizolid (formerly torezolid), a novel oxazolidinone, following a single oral dose in healthy volunteers. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40(1):51-54.
62. Flanagan S, Minassian SL, Morris D, et al. Pharmacokinetics of tedizolid in subjects with renal or hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(11):6471-6476.
63. Flanagan S, Prokocimer P. Reduction in tedizolid plasma exposure among end-stage renal disease patients undergoing dialysis is explained by variations in ideal body weight. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(5):3246-7.
64. Bradley JS, Flanagan SD, Arrieta AC, Jacobs R, Capparelli E, Prokocimer P. Pharmacokinetics, safety and tolerability of single oral or intravenous administration of 200 mg tedizolid phosphate in adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(6):628-33.
65. A study of oral and intravenous (IV) tedizolid phosphate in hospitalized participants, ages 2 to <12 years, with confirmed or suspected bacterial infection (MK-1986-013). [Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02750761?term=teditolid&rank=1>(NCT02750761). Accés: 29 de maig de 2016].
66. Dreskin HJ MK, Fang E, Minassian SL, Subich D, Flanagan S, Prokocimer P. Safety and pharmacokinetics of single oral administration of tedizolid phosphate in healthy elderly subjects and adult control subjects.[Abstract A-1293]. Pòster presentat a l'European Congress of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 9-12, 2012, San Francisco, CA.
67. Flanagan S MS, Passarell JA, et al. Tedizolid plasma pharmacokinetics are comparable in obese and nonobese patients and healthy patients.[Abstract P1703]. Pòster presentat a l'European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, May 10-13 May 2014, Barcelona, Spain.
68. Louie A, Liu W, Kulawy R, Drusano GL. In vivo pharmacodynamics of torezolid phosphate (TR-701), a new oxazolidinone antibiotic, against methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in a mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3453-3460.
69. Drusano GL, Liu W, Kulawy R, Louie A. Impact of granulocytes on the antimicrobial effect of tedizolid in a mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):5300-5305.
70. Lodise TP, Drusano GL. Use of pharmacokinetic/pharmacodynamic systems analyses to inform dose selection of tedizolid phosphate. *Clin Infect Dis.* 2014;58 Suppl 1:S28-34.
71. Anti-infective drugs advisory committee meeting. [homepage on the internet]. Silver Spring: US Food and Drug Administration. Tedizolid phosphate for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections [updated 2014 Mar 31]. [Disponible a: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM390790.pdf>. Accés: 29 de maig de 2016]
72. Prokocimer P, Bien P, Surber J, et al. Phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging study evaluating the safety, tolerability, population pharmacokinetics, and efficacy of oral torezolid phosphate in patients with complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(2):583-592.
73. Prokocimer P, Bien P, Deanda C, Pillar CM, Bartizal K. In vitro activity and microbiological efficacy of tedizolid (TR-700) against Gram-positive clinical isolates from a phase 2 study of oral tedizolid phosphate (TR-701) in patients with complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(9):4608-4613.
74. Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, Das A. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA.* 2013;309(6):559-569.
75. Moran GJ, Fang E, Corey GR, Das AF, De Anda C, Prokocimer P. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(8):696-705.
76. Shorr AF, Lodise TP, Corey GR, et al. Analysis of the phase 3 ESTABLISH trials of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(2):864-871.
77. Efficacy and safety of intravenous to oral 6-day tedizolid phosphate vs. intravenous to oral 10-day linezolid in patients with acute bacterial skin and skin structure infection (ABSSSI). [Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02066402?term=tr701&rank=26>(NCT02066402). Accés: 29 de maig de 2016].
78. Safety and efficacy of BAY1192631 in Japanese patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MARSA) Infections. [Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01967225?term=teditolid&rank=8>(NCT01967225). Accés: 29 de maig de 2016].
79. TR-701 FA vs linezolid for the treatment of nosocomial pneumonia. [Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02019420?term=teditolid&rank=21>(NCT02019420). Accés: 29 de maig de 2016].
80. Prokocimer P BP, Muñoz KA, Aster R. Haematological effects of TR-701, linezolid and placebo administered for 21 days in healthy subjects. [Abstract A-2069]. Pòster presentat al 48 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, October 25-28, 2008, Washington, DC.
81. Lodise TP, Bidell MR, Flanagan SD, Zasowski EJ, Minassian SL, Prokocimer P. Characterization of the haematological profile of 21 days of tedizolid in healthy subjects. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2553-8.
82. Moellering RC, Jr. Tedizolid: a novel oxazolidinone for Gram-positive infections. *Clin Infect Dis.* 2014;58 Suppl 1:S1-3.
83. Flamm RK, Mendes RE, Hogan PA, Streit JM, Ross JE, Jones RN. Linezolid Surveillance Results for the United States (LEADER Surveillance Program 2014). *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(4):2273-2280.
84. Informe de posicionamiento terapéutico de tedizolid fosfato (Sivextro®) en el tratamiento de las infecciones de la piel y tejidos blandos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (data de publicació: 21 d'octubre de 2015). [Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/InformesPublicos/docs/IPT-teditolid-sivextro.pdf>. Accés: 29 de maig de 2016].

## A un clic...

### Recomanacions, avaluacions i guies

- a) Noves consultes farmacoterapèutiques publicades al CIM Virtual del CedimCat, servei en línia de consultes de medicaments per a professionals.
  - Atorvastatina i risc de tendinitis
  - Gliflozines i reducció del risc cardiovascular
  - Azitromicina i risc d'arítmies greus: actualització de l'alerta de seguretat de l'FDA
  - Hipercolesterolèmia en prevenció primària i xifres objectiu d'LDL

### Formació

- a) Conferència internacional a Barcelona sobre el sobrediagnòstic i el sobretractament. Organitzada per l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), del Departament de Salut, i la Universitat d'Oxford. ***Nota de premsa.***
- b) ***XVI Jornada d'Actualització Terapèutica.*** S'organitza amb la col·laboració de la CAMFiC i va dirigida principalment a professionals de l'atenció primària (metges, farmacèutics, farmacòlegs i infermeria). 6 d'octubre a Tarragona i 19 d'octubre a Lleida.

### Informació per a pacients

- a) Com i quan he de deixar de prendre un medicament amb seguretat? ***Canal Medicaments i Farmàcia.***

Data de redacció: **Juliol 2016**

En el proper número:

**Intervencions farmacològiques i no farmacològiques per deixar de fumar durant l'embaràs**

**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya**

**Direcció:** Josep Maria Argimon

**Subdirecció:** Antoni Gilabert i Perramon

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comitè científic:** Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejós, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

**Secretaria Tècnica:** Roser Martínez

**Suport tècnic:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>



<http://medicaments.gencat.cat/ca>