

Actualización en el tratamiento de microorganismos Gram positivos

*Eva Campelo Sánchez
Jornada del Grupo AFINF
Madrid, 22 de Junio, 2016*

Thanks to **PENICILLIN**
...He Will Come Home!

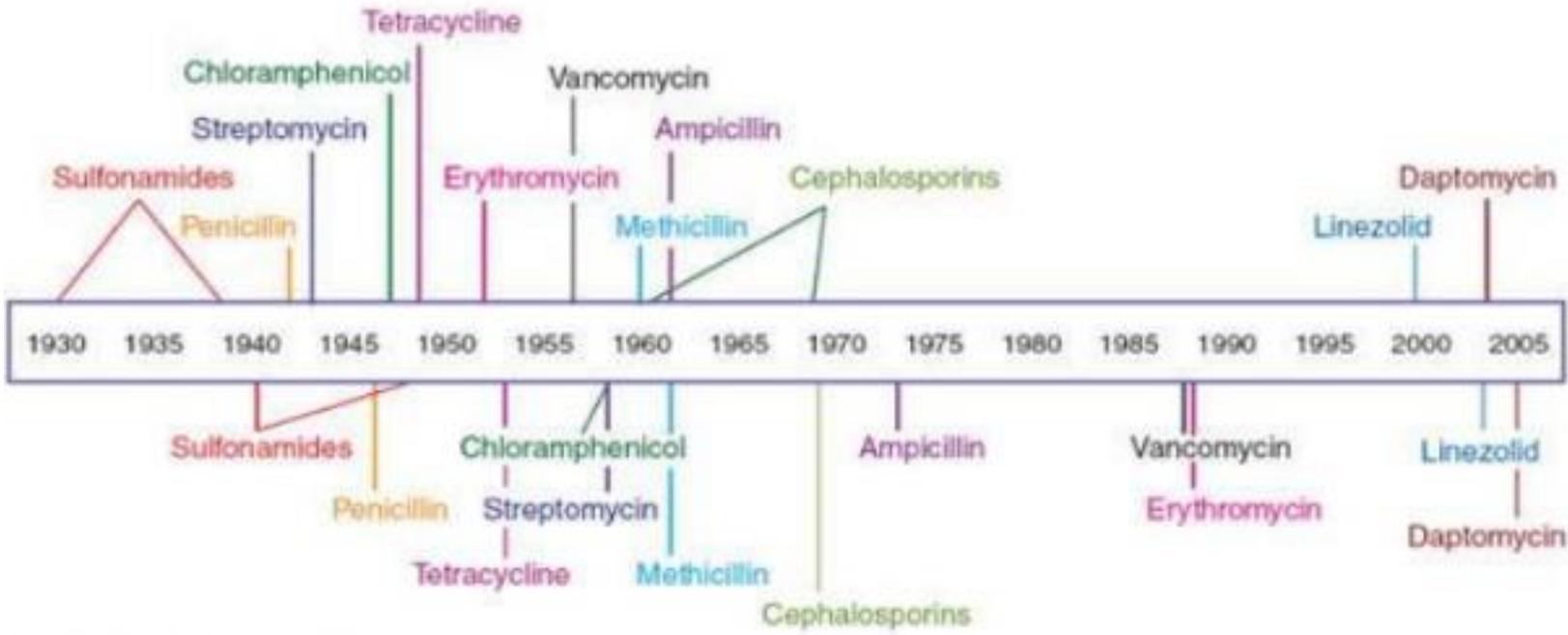


FROM ORDINARY
MOLD—
the Greatest Healing
Agent of this War!

When the antibiotic family of this war has yielded to a group of other penicillins, the penicillin family of World War II will be the greatest and most important discovery of the war. The penicillin family of World War II will be the greatest and most important discovery of the war. The penicillin family of World War II will be the greatest and most important discovery of the war.



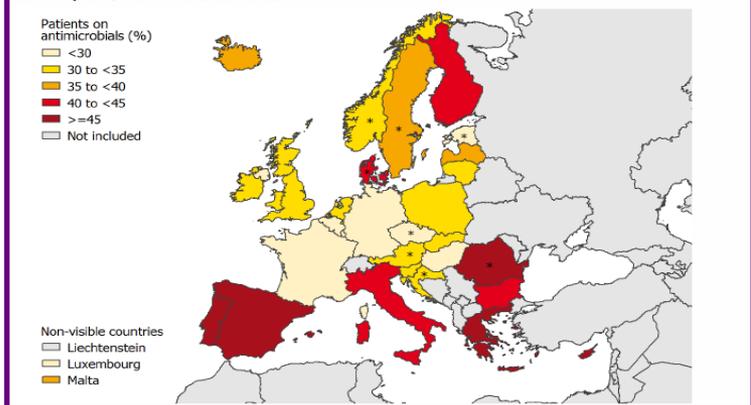
Antibiotic deployment



Antibiotic resistance observed

Uso de antibióticos-Resistencia antibiotica

Figure 65. Prevalence of antimicrobial use (percentage of patients receiving antimicrobials) in acute care hospitals, ECDC PPS 2011–2012



CONSUMPTION OF ANTIBIOTICS

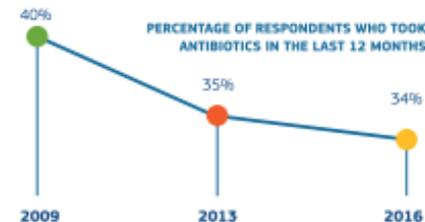
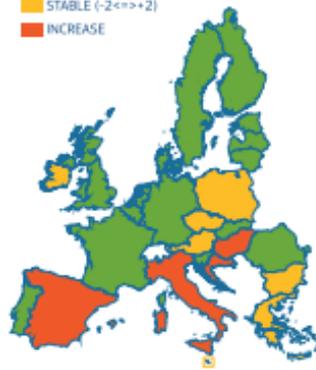
Consumption has decreased by 6 percentage points in the last seven years. Nevertheless, a **third of Europeans have taken antibiotics in the last 12 months.**

CONSUMPTION BY COUNTRY

PERCENTAGE OF RESPONDENTS WHO TOOK ANTIBIOTICS IN THE LAST YEAR BY COUNTRY AND EVOLUTION SINCE 2013

MAP LEGEND

- DECREASE
- STABLE (-2<=>+2)
- INCREASE



A majority of countries (16) have shown a decrease in consumption since 2013. However:

- in Spain, the proportion of those taking antibiotics has increased by 9 percentage points and by 7 in Italy.
- The largest decreases are found in Romania (-9), Latvia, Denmark and the Netherlands (-8).

Use of antibiotics is **higher among those with low levels of education (39%)** and in worse economic circumstances (44%).

The vast majority obtain antibiotics from their health care provider (93%), although 4% still consume them without a prescription or use those left over from a previous prescription (2%).

Alrededor 50% de la prescripción de antimicrobianos es inapropiada



30 January 2015
636088/2013

ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals¹

Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report

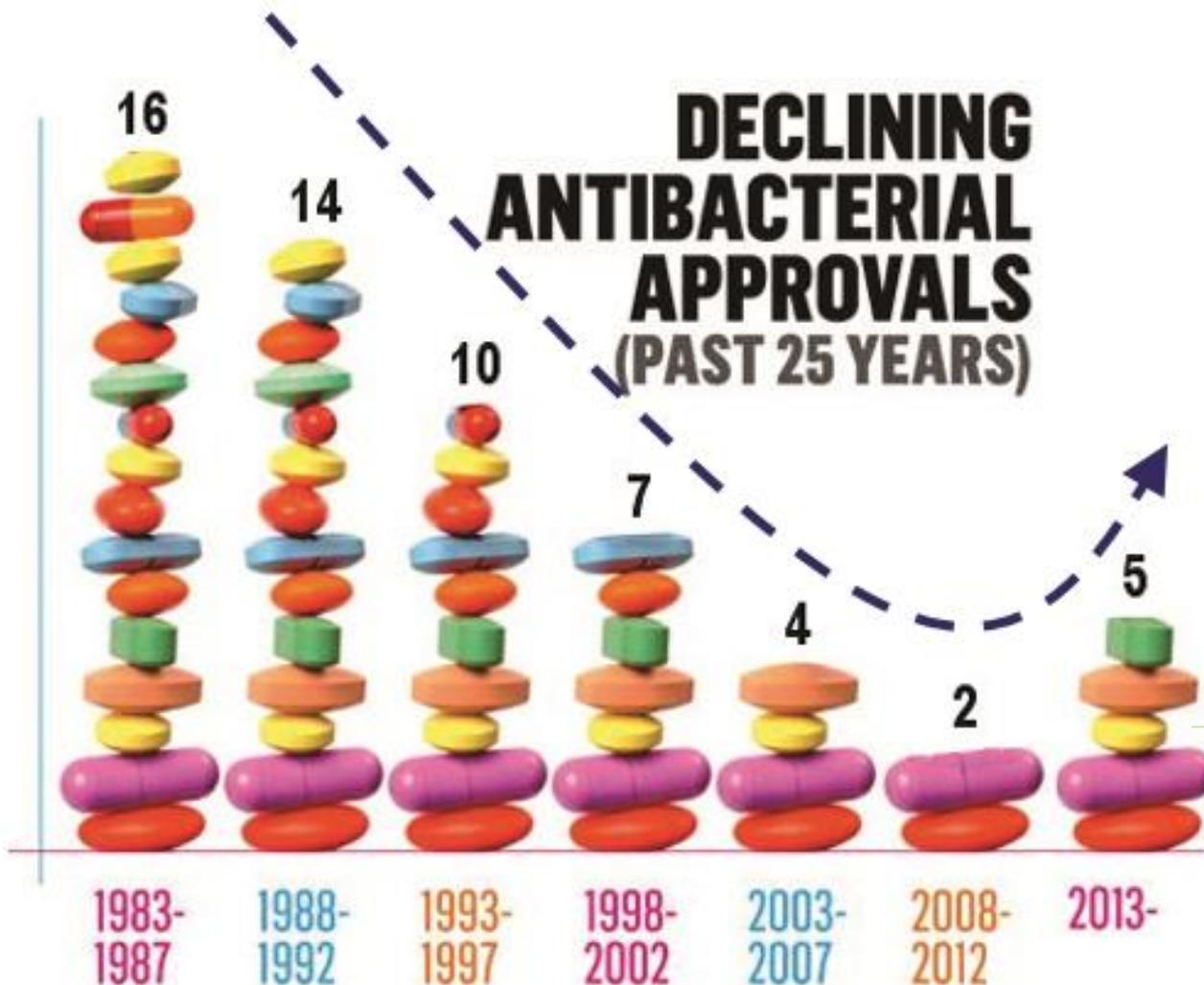
Como minimizar el impacto de las resistencias bacterianas???

Programas “stewardship”, PROA

Nuevos modos de administración,
combinaciones de antibióticos

Antiguos antibióticos-Nuevas indicaciones

Desarrollar nuevas moléculas con nuevos
mecanismos de acción



Bad Bugs Need Drugs

Ten new ANTIBIOTICS by 2020

- Dalbavancina
- Oritavancina
- Tedizolid
- Ceftazidima/avibactam
- Cefazolano/Tazobactam

- ↓
- Telavancina
 - Ceftaroline

“El aumento de la resistencia no se ha correlacionado con un desarrollo de nuevos antimicrobianos”

No resultan atractivos para la industria Farmacéutica:

- Alto coste en I+D (500 millones de €).
- Baja recuperación potencial (ttos cortos, DU)
- Pérdida de eficacia anticipada en el tiempo.
- Existen mercados más productivos para invertir



QIDP: Quality Infectious Disease Program

GAIN: Generating antibiotic initiatives

- 5 años adicionales de exclusividad
- Prioridad en el proceso de revisión y aprobación
- Desarrollo de nuevas guías para el desarrollo de Antibióticos frente a determinados patógenos.

112TH CONGRESS
1st Session **H. R. 2182**

To provide incentives for the development of qualified infectious disease products.

IN THE HOUSE OF REPRESENTATIVES

JUNE 15, 2011

Mr. GINGREY of Georgia (for himself, Mr. GENE GREEN of Texas, Mr. WHITFIELD, Ms. DEGETTE, Mr. ROGERS of Michigan, Ms. ESHOO, and Mr. SHIMKUS) introduced the following bill; which was referred to the Committee on Energy and Commerce

A BILL

To provide incentives for the development of qualified infectious disease products.

1 *Be it enacted by the Senate and House of Representa-*

U.S. Department of Health & Human Services
Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response

Preparedness **Emergency** About ASPR

 **Public Health Emergency**
Public Health and Medical Emergency Support for a Nation Prepared

Antibiotic-Resistant Bac

1-10 of 15 results Your search took 0.09 seconds. Results by Default | View by Modified Date

The bacterial challenge: time to react

A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents



EUROPEAN COMMISSION

Brussels, 15.11.2011

COMMUNICATION FROM THE COMMISSION TO THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL

Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance

Action n° 6:

Promote, in a staged approach, unprecedented collaborative research and development efforts to bring new antimicrobials to patients.

TATFAR
(EMA-FDA)

Estudios
PK/PD

Actualización
SPC

Guías de
evaluación



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 October 2013
EMA/CHMP/351889/2013
Committee for Human Medicinal Products (CHMP)

Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections.

Nuevos antibióticos frente a G⁺



Vancomicina

Teicoplanina

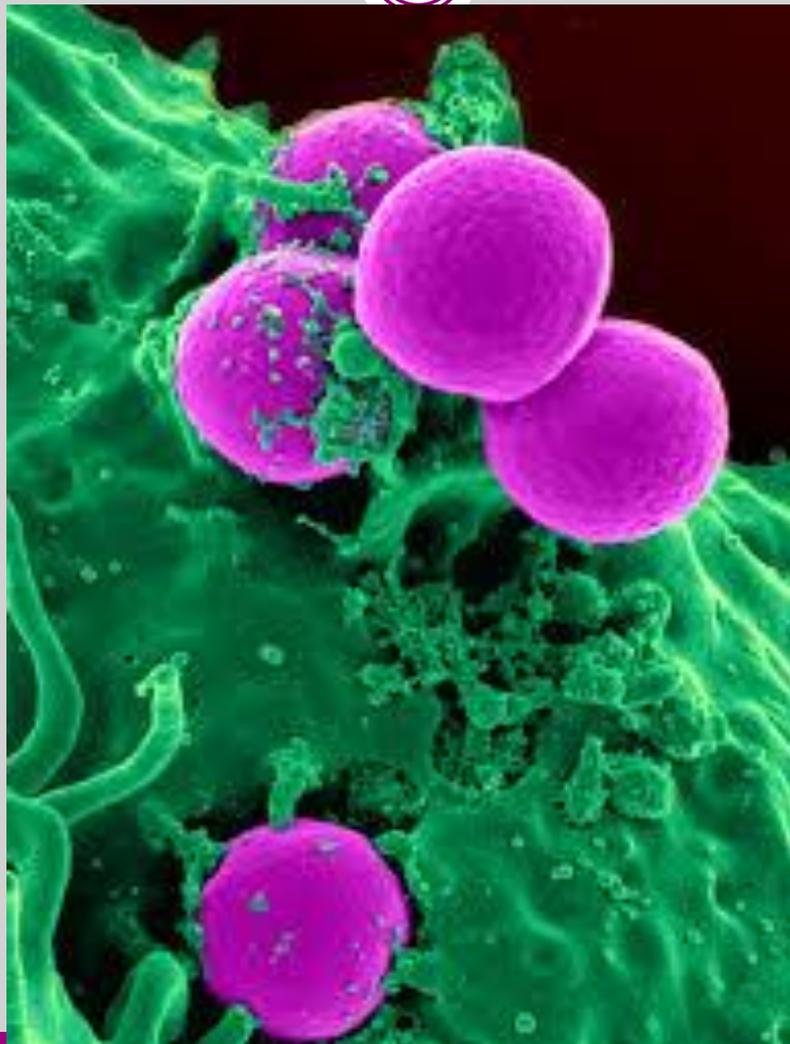
Linezolid

Tigeciclina

Daptomicina

Cotrimoxazol

Clindamicina



Dalbavancin

Telavancina

Oritavancina

Tedizolid

Ceftarolina

En estudio

Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment



24 October 2013
EMA/CHMP/351889/2013
Committee for Human Medicinal Products (CHMP)

Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections.

FDA:

Infecciones con lesiones de una superficie mínima de 75 cm²:

- Celulitis/erisipelas
- Infecciones de heridas
- Abscesos cutáneos mayores ($\leq 30\%$)

EMA:

FDA + presencia de signos o síntomas asociados a un curso agudo del proceso infeccioso.

FDA

- Respuesta clínica temprana (48-72 h)

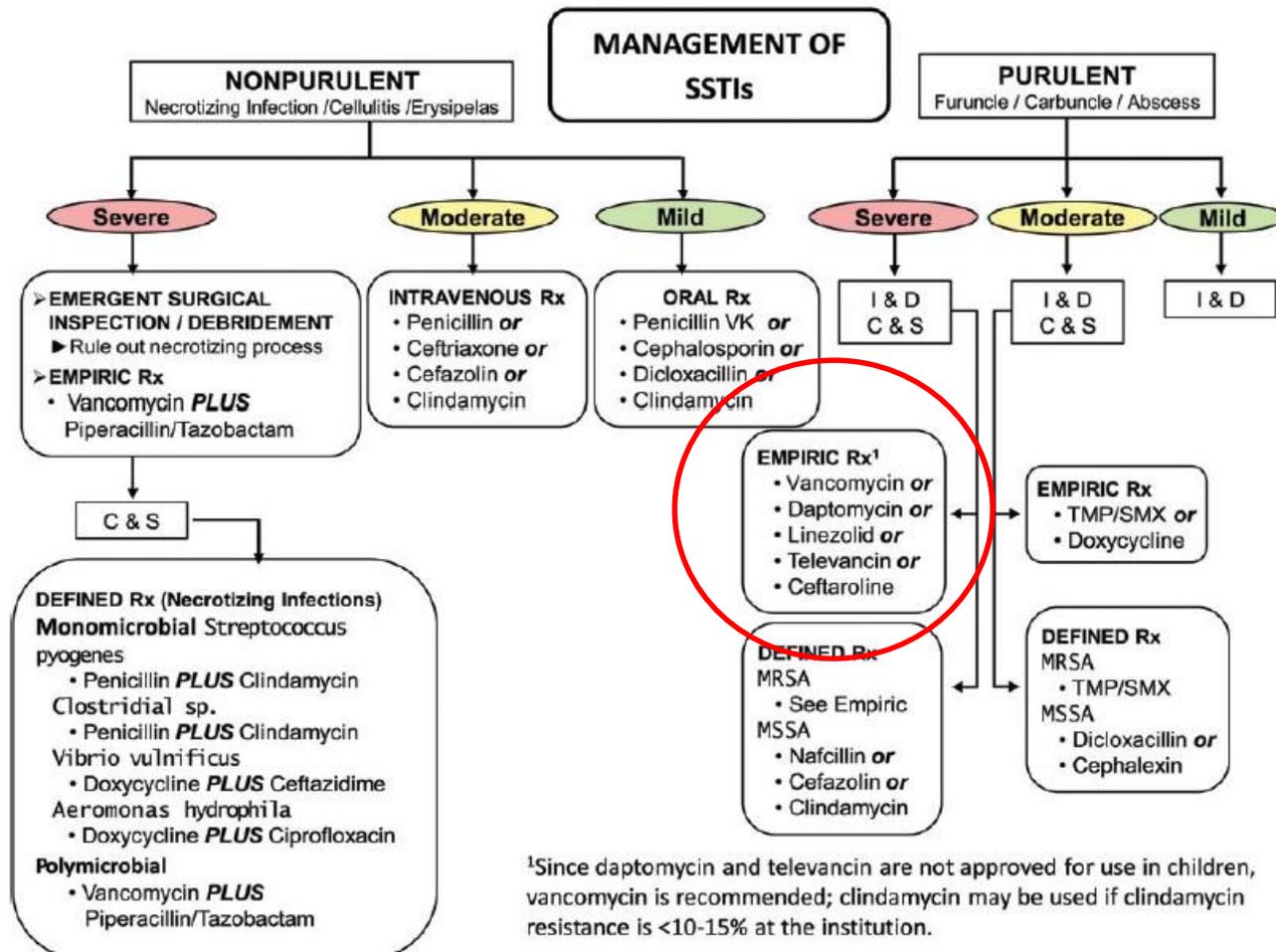
EMA

- TOC: respuesta a los 7-14 días de finalizar el tto

Estudios no-inferioridad (margen 10%)

Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America

Dennis L. Stevens,¹ Alan L. Bisno,² Henry F. Chambers,³ E. Patchen Dellinger,⁴ Ellie J. C. Goldstein,⁵ Sherwood L. Gorbach,⁶ Jan V. Hirschmann,⁷ Sheldon L. Kaplan,⁸ Jose G. Montoya,⁹ and James C. Wade¹⁰



Antibiotic treatment patterns across Europe in patients with complicated skin and soft-tissue infections due to meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A plea for implementation of early switch and early discharge criteria

Christian Eckmann^a, Wendy Lawson^b, Dilip Nathwani^c, Caitlyn T. Solem^d, Jennifer M. Stephens^{d,*}, Cynthia Macahilig^e, Damien Simoneau^f, Petr Hajek^g, Claude Charbonneau^f, Richard Chambers^h, Jim Z. Liⁱ, Seema Haider^j

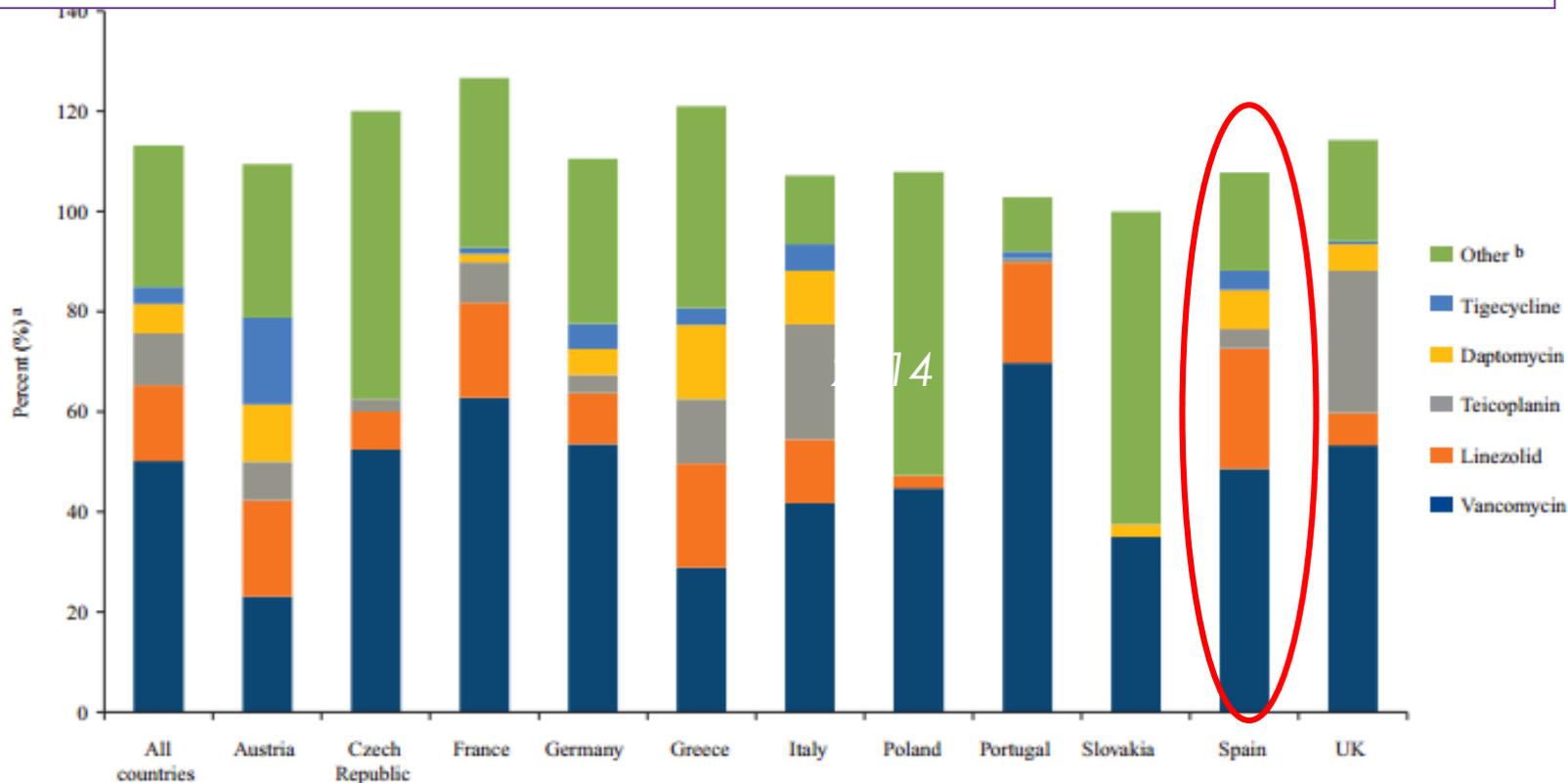


Fig. 1. Country-specific initial antibiotic treatment patterns for complicated skin and soft-tissue infections (cSSTIs) due to meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (adapted from Eckmann et al) [18]. Note: percentages calculated from a denominator based on the number of patients with MRSA-active therapy. ^a Drug groups were not mutually exclusive; multiple medications could be used simultaneously. ^b Includes clindamycin, fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin and ofloxacin), rifampicin, trimethoprim/sulfamethoxazole, doxycycline, ertapenem, fusidic acid, gentamicin, imipenem, meropenem, minocycline, pristinamycin, quinupristin/dalfopristin and trimethoprim.

Antimicrobianos frente a G+

LIPOGLUCOPEPTIDOS

- TELAVANCINA
- ORITAVANCINA
- DALBAVANCINA (Xydalba®)

OXAZOLINDIONAS

- TELIZOLID (Sivextro®)

CEFALOSPORINAS

- CEFTAROLINA (Zinforo®)

Antimicrobianos en desarrollo

- Ketólidos, FQ, Inh Topoisomerasa...

Glucopéptidos

Mecanismo de resistencia

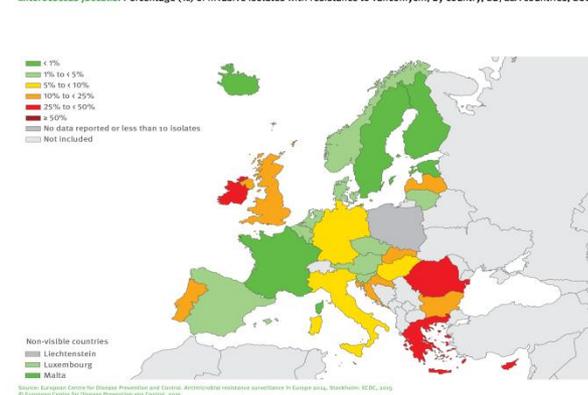
Enterococos resistentes (ERV):

- Modificación de la diana de actuación (D-ala-D-ala por D-ala-D-lac o por D-ala-D-ser)
 - Fenotipo Van A Más frecuente. Vancomicina y Teicoplanina
 - Fenotipo VanB Mantiene sensibilidad a Teicoplanina
- Posibilidad de transmitir la resistencia a S. Aureus

Tabla 1. Fenotipos de resistencia a los glucopéptidos en *Enterococcus*.

Fenotipo	CMI (µg/ml)		Especies más frecuentes	Tipo resistencia	Transferible
	Vancomicina	Teicoplanina			
VanA	64->1024	16-512	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	Adquirida	Si
VanB	4-1024	≤0,5	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	Adquirida	Si
VanC	2-32	≤0,5	<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i> <i>E. flavescens</i>	Intrínseca	No
VanD	128	4	<i>E. faecium</i>	Adquirida	No
VanE	16	0,5	<i>E. faecalis</i>	Adquirida	No
VanG	16	≤0,5	<i>E. faecalis</i>	Adquirida	No

Enterococcus faecalis. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to vancomycin, by country, EU/EEA countries, 2014



Glucopéptidos

Mecanismo de resistencia

22,1% SAMR
implicadas en IPTB

Staphylococcus aureus

VRA: adquisición del grupo de genes *vanA*

VISA/GISA: alteraciones metabólicas que conllevan un engrosamiento de la pared bacteriana $C_{min} = 4-8 \text{ mg/L}$

h VISA $C_{min} \leq 2 \text{ mg/L}$

- Se aíslan con baja frecuencia y asociada a tratamientos prolongados
- Fracasos terapéuticos

Medidas de control de la infección
Necesidad de alternativas terapéuticas

LIPOGLUCOPECTIDOS:

Relación estructura-actividad

Lipophilic side chain

(TEC, ORI, TEL, DAL)

- membrane anchoring
- prolonged half-life
- increased activity (enterococci)

Sugar

(ORI)

- dimerization

Basic amide

(DAL)

- increased activity (staphylococci)

Polar group

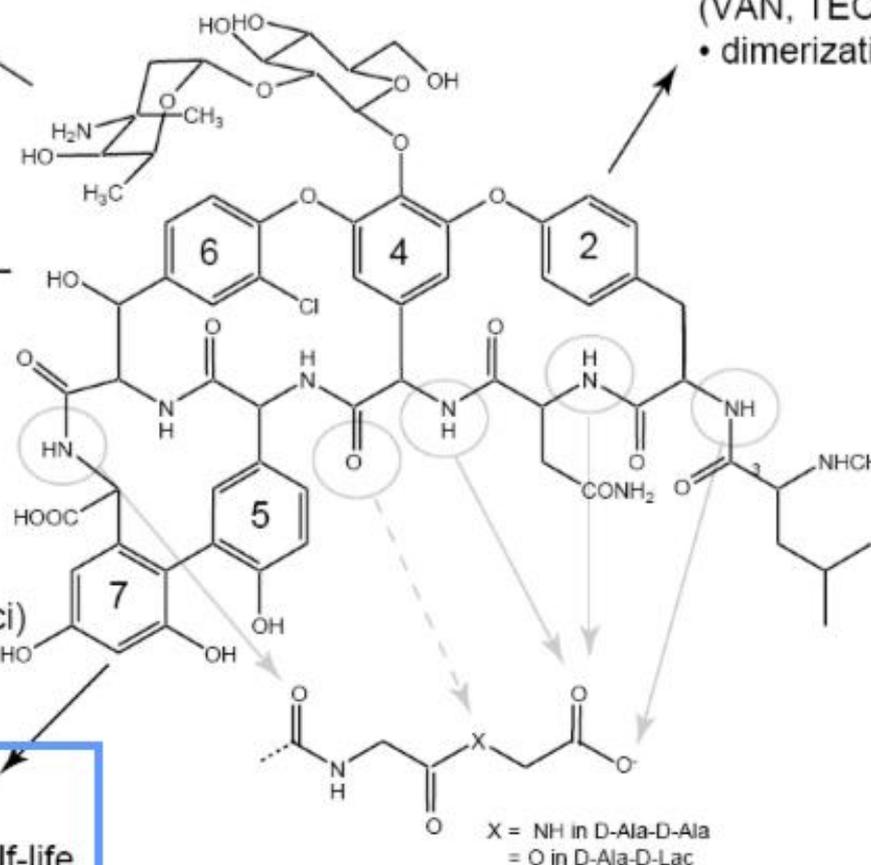
(TEL)

- decreased half-life

Cl

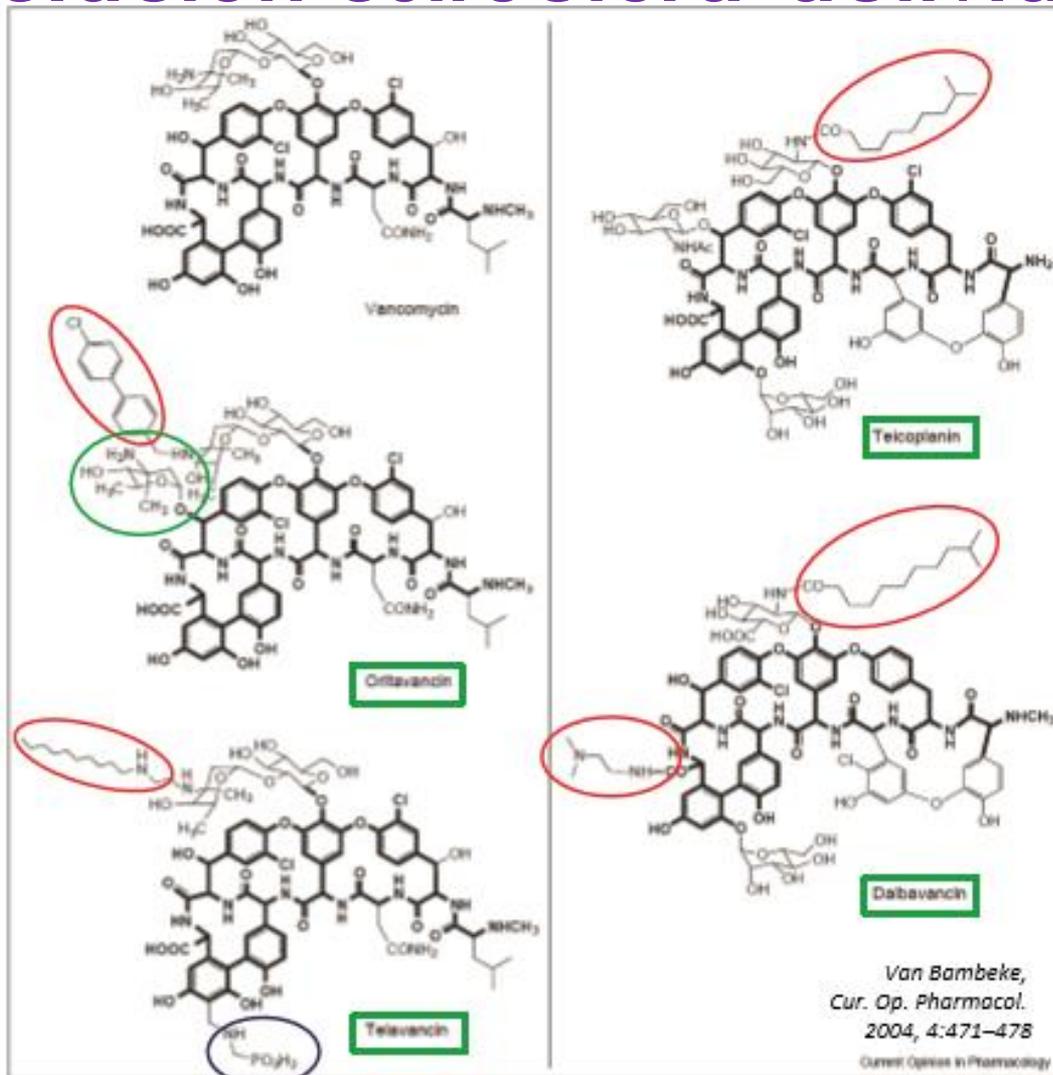
(VAN, TEC, ORI, TEL)

- dimerization

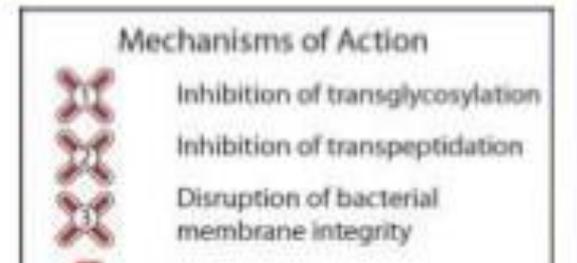
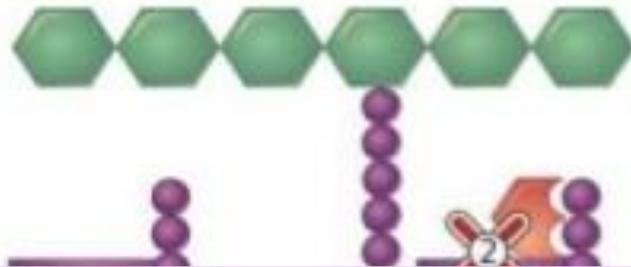
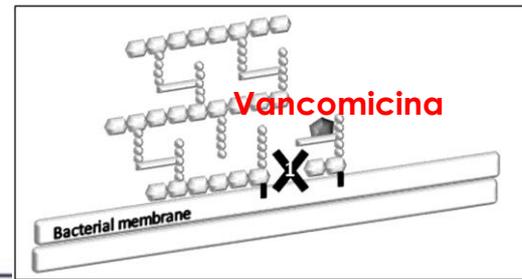


LIPOGLUCOPECTIDOS:

Relación estructura-actividad



LIPOGLUCOPECTIDOS: Mecanismo de acción



- Actividad contra organismos sensibles y resistentes a vancomicina
- Rápida actividad bactericida:

Concentración dependiente frente a bacterias G +

- en crecimiento activo
- en fase estacionaria
- productoras de biofilm



Adapted from Reference 1

LIPOGLUCOPECTIDOS:

Actividad antimicrobiana (CMI medias)

	TEL	ORI	DAL	VAN	TEIC
<i>S. aureus</i> MS	0,06	0,03	0,06	1	0,5
<i>S. aureus</i> MR	0,12	0,03	0,06	1	1
<i>E. Faecalis</i>	0,25	0,15	0,03	2	0,5

CMI bajas

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters

Version 6.0, valid from 2016-01-01

	TEL/ORI/DAL		VAN		TEIC	
	S≤	R>	S≤	R>	S≤	R>
<i>S. aureus</i>	0,125	0,125	2	2	2	2
<i>ECN</i>	--		4	4	4	4
<i>Enterococ</i>	--		4	4	4	4

LIPOGLUCOPECTIDOS: Características farmacocinéticas

	Vancomicina (VAN)	Teicoplanina (TEIC)	Telavancina (TEL)	Dalbavancin (DAL)	Oritavancin (ORI)
Dosis	15 mg/kg	6 mg/Kg	10 mg/Kg	1000 + 500 mg ó 1500 mg	1200 mg iv
C _{max} µg/L	20-50	43	108	287	138
AUC µg*h/L	260	600	780	3185	2800
%UPP	10-50	85-90	90	93	85
T _{1/2} (h)	4-6		7,5	346	245



Cada 12 h



DUdiaria



DU



TELVANCINA

EMA (2013):

- Tratamiento de adultos con neumonía nosocomial (NN), incluyendo NAVM, que se sabe o se sospecha SARM

FDA (2009):

- NN incluida NAVM por SAMR
- IPTB

Dosificación

- 10 mg/Kg cada 24 h iv (**120 min**)
- IR:
 - ClCr (30-50 ml/min)= 7,5 mg/Kg/24
- Obesos (IMC > 30 kg/m²)= 7,5 mg/kg/24 h

Precaución :

- Prolongación del QT

Contraindicación

- IRA ó ClCr <30 ml/min
- Embarazo
- Hemodialisis

Sólo se debe usar en aquellas situaciones en las que se sabe o se sospecha que no son adecuadas otras alternativas



Telavancina:

Actividad antimicrobiana

Organism (no of isolates tested)	MIC ₉₀ , µg/mL			
	Telavancin	Vancomycin	Linezolid	Daptomycin
<i>Staphylococcus aureus</i>				
MSSA (1217)	0.5	1	2	0.5
MRSA (1082)	0.25	1	2	0.5
VISA (23)	1	8	2	4
DNSSA (7)	0.5	2	2	4
Coagulase-negative staphylococci				
Methicillin susceptible (100)	0.5	2	1	1
Methicillin resistant (272)	0.5	2	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i> : vancomycin susceptible (429)	1	2	2	1
<i>Enterococcus faecium</i> : vancomycin susceptible (92)	0.25	1	2	4
Van A (223)	8	512	2	4
Van B (17)	2	512	2	4
<i>Streptococcus pyogenes</i> (68)	0.06	0.5	1	0.06
<i>Streptococcus agalactiae</i> (45)	0.06	0.5	1	0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (204)	0.03	0.5	1	-
<i>Actinomyces israelii</i> (13)	0.25	1	16	4
<i>Clostridium difficile</i> (14)	0.25	1	8	2
<i>Clostridium perfringens</i> (12)	0.125	0.5	2	1
<i>Clostridium ramosum</i> (16)	1	4	8	32
<i>Peptococcus anaerobius</i> (10)	0.25	0.5	8	0.5

NOTE. DNSSA, daptomycin-nonsusceptible *S. aureus*; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *S. aureus*; VISA, vancomycin-intermediate *S. aureus*. *S. aureus* breakpoints were for 1 µg/mL for telavancin (proposed), 2 µg/mL for vancomycin, 4 µg/mL for linezolid, and 1 µg/mL for daptomycin [9–11].

ATTAIN 1 y 2 (NN)

- Fase III: Igual diseño (n=1503)
- Estudios de no inferioridad (20%)
- NN (incluida NAVM) por G +
- Telavancina 10 mg/Kg/día vs Vancomicina 1 g c/12 h durante 7-21 días
- Objetivo primario: Respuesta clínica en la evaluación 7-14 días después de haber finalizado el tratamiento
- Objetivo secundario: Respuesta clínica en pacientes con neumonía por SAMR

Pooled data			
AT	58.9 (441/749)	59.5 (449/754)	-0.7 (-5.6 to 4.3)
CE	82.4 (257/312)	80.7 (276/342)	1.7 (-4.3 to 7.7)
ME	79.0 (192/243)	76.8 (182/237)	2.2 (-5.2 to 9.7)

Table 5. Cure Rates at Follow-up/Test-of-Cure Visit by Baseline Pathogen for the Pooled Microbiologically Evaluable Population

Infection type	Telavancin, % (proportion) of patients	Vancomycin, ^a % (proportion) of patients	Treatment difference, % of patients (95% CI)
All <i>Staphylococcus aureus</i> ^b	78.1 (171/219)	75.2 (161/214)	3.0 (-5.0 to 11.0)
All MRSA ^c	74.8 (104/139)	74.7 (115/154)	0.4 (-9.5 to 10.4)
Monomicrobial <i>S. aureus</i>	84.2 (123/146)	74.3 (113/152)	9.9 (8.7 to 19.1)
Vancomycin MIC \leq 0.5 μ g/mL ^d	89.2 (33/37)	78.6 (22/28)	10.1 (-9.0 to 28.8)
Vancomycin MIC \geq 1 μ g/mL ^e	87.1 (74/85)	74.3 (78/105)	12.5 (0.5 to 23.0) ^f
MRSA	81.8 (72/88)	74.1 (86/116)	7.9 (-3.5 to 19.3)
MSSA	87.9 (51/58)	75.0 (27/36)	12.2 (-4.2 to 28.8)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	90.0 (18/20)	85.7 (18/21)	5.9 (-19.1 to 29.7)
Mixed infections ^g	66.2 (45/68)	79.4 (50/63)	-12.6 (-26.9 to 3.2)
Mixed infections with adequate gram-negative therapy ^h	63.2 (12/19)	66.7 (14/21)	-0.8 (-28.9 to 25.7)

Telavancina: Seguridad. ATTAIN 1 y 2



Análisis post-hoc : Supervivencia a los 28 días en pacientes con Neumonía nosocomial.
 Corey et al. AAC 2014 ;vol. 58(4)2030-37

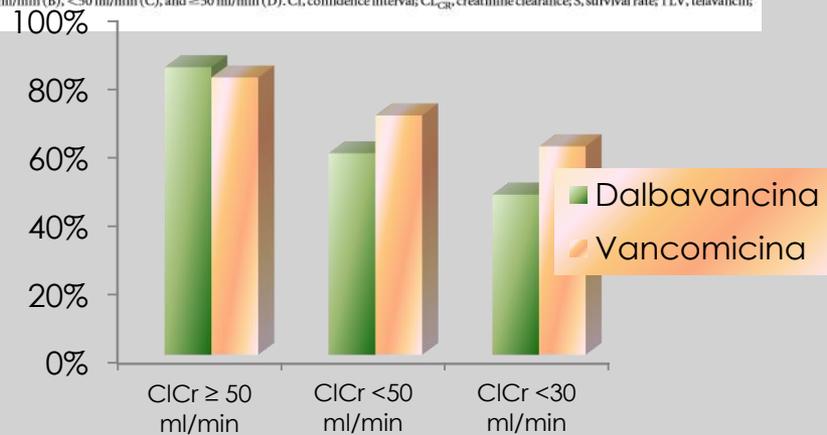
Table 6. Safety parameters for the Pooled Studies Safety Population

Safety parameter	No. (%) of patients	
	Telavancin group (n = 751)	Vancomycin group ^a (n = 752)
Death ^b		
Any TEAE		
Any serious AE		
Discontinued medication due to TEAE		
TEAE ≥5% in any treatment group		
Diarrhea		
Renal impairment ^c		
Anemia		
Constipation		
Hypokalemia		
Hypotension	48 (6)	52 (7)
Nausea	40 (5)	31 (4)
Decubitus ulcer	39 (5)	44 (6)
Insomnia	34 (5)	47 (6)
Peripheral edema	34 (5)	38 (5)

Neumonía Nosocomial

Clcr < 50 ml/min: “Sólo cuando no existan otras alternativas o el beneficio supera los riesgos”

FIG 2 Kaplan-Meier survival curves showing 28-day survival for the ATS/IDSA-AT population (aggregated studies 0015 and 0019) in patients with CL_{CR} values of <30 ml/min (A), ≥30 ml/min (B), <50 ml/min (C), and ≥50 ml/min (D). CI, confidence interval; CL_{CR}, creatinine clearance; S, survival rate; TLV, telavancin; VAN, vancomycin.



TELAVANCICINA ¿NO en IPPB?

Adverse events reported in $\geq 3\%$ of patients in any group in the all-treated population: pooled analysis (studies 0017 and 0018).

Variable	No. (%) of patients	
	Telavancin treatment arm (n = 929)	Vancomycin treatment arm (n = 938)
Any adverse event	735 (79)	676 (72)
Serious adverse event	69 (7)	42 (4)
Discontinued treatment because of an adverse event	73 (8)	53 (6)
Adverse event term		
Taste disturbance	311 (33)	62 (7)
Nausea	249 (27)	142 (15)
Headache	130 (14)	120 (13)
Vomiting	127 (14)	69 (7)
Urine abnormality (foamy urine)	122 (13)	27 (3)
Insomnia	90 (10)	86 (9)
Constipation	96 (10)	61 (7)
Diarrhea	67 (7)	76 (8)
Dizziness	55 (6)	53 (6)
Rash	35 (4)	43 (5)
Infusion site pain	41 (4)	40 (4)
Fatigue	41 (4)	31 (3)
Chills	41 (4)	21 (2)
Generalized pruritus	28 (3)	60 (6)
Infusion site erythema	24 (3)	24 (3)
Decreased appetite	25 (3)	19 (2)
Anxiety	26 (3)	22 (2)
Renal dysfunction	27 (3)	10 (1)
Abdominal pain	17 (2)	26 (3)

ATLAS 1 y 2 (IPTB) FDA)

EMA:
Balance beneficio/riesgo
desfavorable



Información a los
Profesionales (07/2014)

Oritavancina (Orbactiv®)



AF.inf

FDA (2014)/EMA (2015):

- Infecciones bacterianas agudas de piel y tejidos blandos en adultos

Dosificación: 1200 mg dosis única iv (3 horas)

- No requiere ajuste de dosis en IR ó IH

Precauciones:

- Comunes a glucopéptidos
- Prolongación APTT
- Medicamentos con MTE:(CYP2C9-Warfarina)

Contraindicación:

Heparina NF, es necesario esperar 5 días tras la administración de Oritavancina

TAR-ORI-SD001 (SIMPLIFI): Fase II. Búsqueda de dosis

ENSAYOS SOLO I Y SOLO II: Fase III. Oritavancina 1200 mg dosis única vs Vancomicina

1 g o 15 mg/kg cada 12 h durante 7-10 días en pacientes adultos con IPTB

Oritavancina

Eficacia SOLO I – SOLO II

Variable evaluada	Oritavancina (n= 978)	Vancomicina (n= 978)	Diferencia (95% IC)
Principal: Respuesta clínica temprana en la visita de evaluación (48-72h)	794 (81,2%)	794 (80,9%)	0,3 (-3,3-3,7)
Disminución del área de la lesión ≥ 20 %	845 (86,4%)	825 (84,1%)	2,3(-0,9-5,4)
Secundaria: Evaluación de la curación clínica por el investigador (21-29)	794 (81,2%)	787 (80,2%)	1 (-2,5-4,5)

Resultados en pacientes con infecciones con SAMR confirmadas en SOLO 1 y SOLO 2 (MITT)

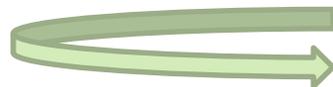
	Oritavancina (n= 204)	Vancomicina (n= 201)	Diferencia (95% IC)
Respuesta clínica temprana en la visita de evaluación (48-72h)	166 (81,4%)	162 (80,6%)	0,8 (-6,9-8,4)
Disminución del área de la lesión ≥ 20 %	190 (93,1%)	175 (87,1%)	6,1 (0,5-11,6)
Secundaria (EMA): Evaluación de la curación clínica por el investigador (21-29)	170 (83,3%)	169 (84,1%)	-0,7 (-7,9-6,4)

Seguridad SOLO I – SOLO II

Análisis a los 60 días	Oritavancina (n= 976) (n%)	Vancomicina (n= 983) (n%)
Pacientes con al menos un EA	540 (55,3%)	559 (56,9%)
EA que llevo a discontinúar tratamiento	36 (3,7%)	41 (4,2%)
Exitus	2 (0,2%)	787 (0,3%)

Principales efectos adversos

Nauseas	(17,7%)	(18,3%)
Cefaleas	(12,6%)	(11,7%)
Vómitos	(8,2%)	(8,2%)
celulitis	(6,8%)	(5,7%)



Perfil de seguridad general similar

Dalbavancina (Xydalba®)

FDA (2014)/EMA (2015):

- Infecciones bacterianas agudas de piel y tejidos blandos en adultos

Dosificación

- 1000 mg iv seguido de 500 mg iv a la semana (30 min) o 1500 mg iv dosis única
- IR:
 - <30 ml/min = 750 mg seguido de 375 mg iv ó 1125 mg en dosis única
 - No ajuste en HD



Precaución

- Igual que otros glucopéptidos
- Inhibidor de transportadores? (digoxina, estatinas??)
- Pacientes con IH moderada ó grave

YA COMERCIALIZADO
Ensayos en pediatría

Dalbavancina:

Actividad antimicrobiana

Dalbavancina frente enterococos resistentes a vancomicina

Organism or group and resistance phenotype or serogroup (no. tested)	Cumulative % inhibited at MIC ($\mu\text{g/ml}$) of:							
	≤ 0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4
<i>E. faecalis</i>								
VanA (230)	0.4	0.9	2.6	3.9	4.3	4.3	7.4	14.8
VanB (84)	9.5	33.3	70.2	70.2	75.0	78.6	85.7	91.7
<i>E. faecium</i>								
VanA (1,744)	0.1	0.3	1.2	3.1	6.6	11.5	18.3	33.1
VanB (134)	26.1	56.0	71.6	77.6	85.1	90.3	94.0	97.8

Biedenbach et al- ACC 2009

McCurdy et al- ACC 2015

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 5, 2014

VOL. 370 NO. 23

Once-Weekly Dalbavancin versus Daily Conventional Therapy for Skin Infection

Helen W. Boucher, M.D., Mark Wilcox, M.D., George H. Talbot, M.D., Sailaja Puttagunta, M.D.,
Anita F. Das, Ph.D., and Michael W. Dunne, M.D.

N Eng J Med 2014; 370:2169-80

DISCOVER 1 y 2

Eficacia y Seguridad de

- Dalbavancina 1000 mg día 1 y 500 mg iv día 8
- vs
- 10-14 días de Vancomicina 1 g (15 mg/Kg) c/12 h iv con paso
Linezolid 600 mg c/12h oral
- 1312 pacientes
(Dalbavancin (n=659) vs Vancomicina/Linezolid (n=653))

No inferioridad de Dalbavancin en el tratamiento de IPPBa

Once-Weekly Dalbavancin versus Daily Conventional Therapy
for Skin Infection

Características basales

- Edad media 50 años
- Tipo de infección:
54% Celulitis
25% Abscesos
21% Herida o IHQ
- 11-14% Diabéticos
- 50% SRIS Y 85% Fiebre

Variable evaluada	Dalbavancina (n= 659)	Vancomicina (n= 653)	Diferencia (95% IC)
Respuesta clínica temprana en la visita de evaluación (48-72h) (ITT)	525/659 (79,7 %)	521/653 (79,8%)	-0,1 (-4,5-4,2)
Disminución del área de la lesión ≥ 20 %	584/659 (88,6%)	521/653 (88,1 %)	0,6 (-0,9-5,4)
Curación clínica al final del tratamiento en la población CE (14 +/- 2 días tras finalizar tto)	517/570 (90,7%)	502/545 (92,1%)	-1,5 (-4,8-4,9)

Respuesta clínica al final tto según tipo de mo

	Dalbavancin (n=652)	Vanco/Linezolid (n=651)
S. Aureus (73,5%)	187/191 (97,9%)	177/171 (96,6 %)
SAMR (30%)	72/74 (97,3 %)	49/50 (98%)
S. Pyogenes 7,2%)	19/19 (100 %)	12/13(92,3%)

MIC₉₀
Dalbavancin 0,06 µg/ml
Vancomicina ≤ 1 µg/ml

Safety of Dalbavancin in the Treatment of Skin and Skin Structure Infections: A Pooled Analysis of Randomized, Comparative Studies

Michael W. Dunne¹ · George H. Talbot² · Helen W. Boucher³ · Mark Wilcox^{4,5} · Sailaja Puttagunta¹

Table 4 Adverse events in phase II/III clinical development program

	Dalbavancin (N = 1778)
Patients with the AE	
TEAE ^a	799 (44.9)
Treatment-related TEAE ^a	328 (18.4)
Serious AEs	109 (6.1)
Serious treatment-related AEs	3 (0.2)
Discontinuation due to a TEAE ^a	53 (3.0)
Discontinuation due to a serious TEAE ^a	22 (1.2)
Death	10 (0.6)
Number of AEs	
AEs, N (N/patient)	2386 (1.34)
Treatment-related AEs ^b (N, % of total)	566 (23.7)
Serious AEs (N, % of total)	135 (5.7)
Serious treatment-related AEs ^c (N, % of total)	3 (0.1)

Data are presented as N (%) unless otherwise indicated

AE adverse event, NS not significant, TEAE treatment-emergent adverse event

^a Cochran–Mantel–Haenszel analysis, adjusted for study

^b Log-normal, Poisson regression model adjusted by study on total number of patients

^c Fisher’s exact test

Table 6 Treatment-emergent adverse events at >2 % in either treatment regimen in phase II/III clinical development program

	Dalbavancin (N = 1778)	Comparator (N = 1224)
Treatment-emergent adverse events	799 (44.9)	573 (46.8)
Nausea	98 (5.5)	78 (6.4)
Headache	83 (4.7)	59 (4.8)
Diarrhea	79 (4.4)	72 (5.9)
Constipation	52 (2.9)	30 (2.5)
Vomiting	50 (2.8)	37 (3.0)
Rash	38 (2.1)	22 (1.8)
Urinary tract infection	36 (2.0)	16 (1.3)
Pruritus	32 (1.8)	35 (2.9)
Insomnia	27 (1.5)	30 (2.5)
Treatment-related and treatment-emergent adverse events		
Nausea	49 (2.8)	40 (3.3)
Diarrhea	45 (2.5)	45 (3.7)
Pruritus*	11 (0.6)	23 (1.9)

* p = 0.001

Dalbavancin. Otros estudios.....

Randomized, Double-Blind Comparison of Once-Weekly Dalbavancin versus Twice-Daily Linezolid Therapy for the Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infections

Jauregui et al, CID 2005; 41:1407-15

Efficacy and Safety of Weekly Dalbavancin Therapy for Catheter-Related Bloodstream Infection Caused by Gram-Positive Pathogens

Raad et al, CID 2005; 40:374-280

Extended-Duration Dosing and Distribution of Dalbavancin into Bone and Articular Tissue

Dunne et al, AAC 2015; 59 (4):1849- 1855

Fase III: aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, IPPBc 873 pacientes Dalbavancin (n=583) vs Linezolid (n= 293).
No inferioridad.

FUTURAS
INDICACIONES?????

NOS APORTAN ALGO NUEVO?

• Ventajas

- Pueden suponer una ventaja en pacientes con sensibilidad disminuida a Vancomicina ($MIC \geq 2 \text{ mg/L}$ [MRSA] o $\geq 4 \text{ mg/L}$ (Enterococco))??
- Oritavancina y Dalbavancin aportan la ventaja de administración en dosis única \longrightarrow ALTA PRECOZ ???
- Teóricamente no monitorización



**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT-DALBAVANCINA/V1/21012016**

**Informe de Posicionamiento
Terapéutico de dalbavancina
(Xydalba®)**

Fecha de publicación: 21 de enero de 2016

• Limitaciones

- Una sólo indicación
- Necesitamos más estudios eficacia y seguridad
- Impacto económico
- Impacto en la resistencias????

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

Plan de
Gestión
de
riesgos

Nueva Oxazolidinona: Tedizolid (Sivextro®)

FDA (2014/EMA (2015):

- Infecciones bacterianas agudas de la piel y tejidos blandos) en adulto

Dosificación

- 200 mg una vez al día durante 6 días.
- IR, IH: No requiere ajuste

Precauciones

- Mielosupresión
- IMAO, ISRS, Tiramina
- Neuropatía periférica y trastorno del nervio óptico

Farmacocinética

- C_{max}=25-29 mcg ·h/ml
- V_d=67-80
- UPP=70-80 %
- T_{1/2}= 12 h
- Eliminación=80 hep-20% renal

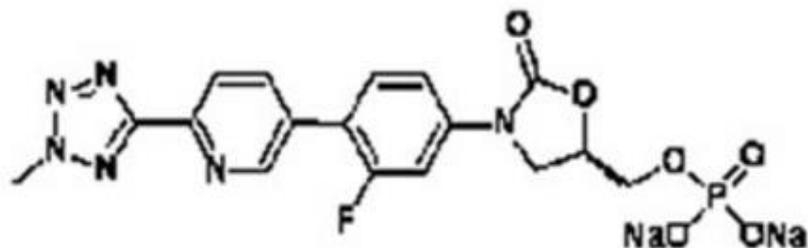
Interacciones:

- Sustratos del CYP
- Sustratos de la pp BCRP
- inhibición de OATP1B1
- IMAO
- ISRS ?????

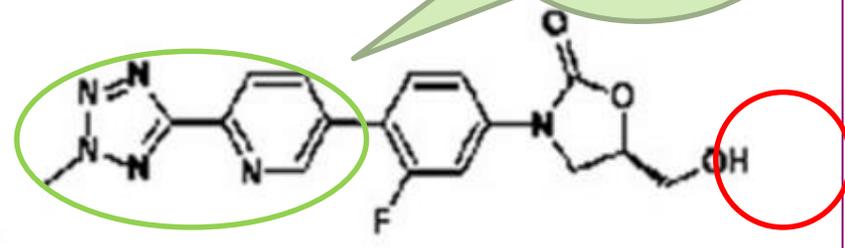
Bacteriostático contra enterococos, estafilococos y estreptococos in vitro.

Nueva Oxazolidinona: Tedizolid

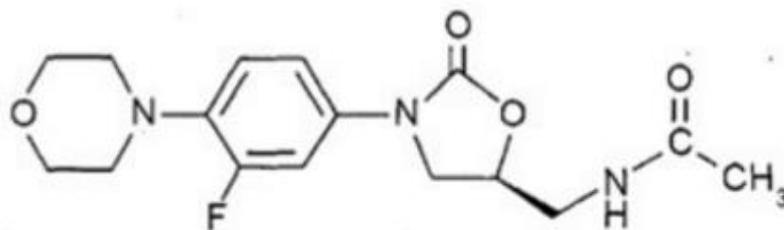
Mejora la actividad y aumenta la T_{1/2}



Chemical structure of tedizolid-prodrug.



Chemical structure of tedizolid.



Chemical structure of linezolid.

Oxazolidionas: Mecanismos de resistencia

1. Mutación en la region central del dominio V de la subunidad 23S del ARNr.

Mutación G2576U

1. Primeras mutaciones observadas en Stafilococos y Enterococos (2001)
2. Mutación tambien observada en los genes que codifican las proteínas ribosomales L3 y L4

Resistencia cruzada con Tedizolid

2. Cholramphenicol, Floramphenicol Resistance (cfr):

- Metilación de la región 23S del ARNr por una metiltransferasa
- Mediada por plásmido
- Resistencia cruzada a lincosamidas, pleuromutilinas, estreptogramineas, macrólidos de 16 miembros

Tedizolid retiene actividad contra las cepas de S. aureus que expresan el gen cfr (grupo hidroximetilo en la posición C5)

Tedizolid: A Novel Oxazolidinone with Potent Activity Against Multidrug-Resistant Gram-Positive Pathogens

George G. Zhanel , Riley Love, Heather Adam, Alyssa Golden, Sheryl Zelenitsky, Frank Schweizer, Bala Gorityala, Philippe R. S. Lagacé-Wiens, Ethan Rubinstein and 6 more

Table 1 In vitro activity (MIC mg/L) of tedizolid and comparators against aerobic Gram-positive organisms

Bacteria	Tedizolid			Linezolid			Vancomycin		
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS)	0.25	0.5	≤0.015–8	2	2	≤0.25 to >8	1	1	0.25–2
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR)	0.25	0.5	≤0.015–16	2	2	≤0.25 to >8	1	2	0.25–2
CoNS (MS)	0.25	0.5	0.06–1	1	2	≤0.25–4	2	2	1–2
CoNS (MR)	0.25	0.5	≤0.03–4	1	2	≤0.25–8	2	4	1–4
<i>Enterococcus faecalis</i> (VS)	0.5	0.5	0.12–1	2	2	0.5–4	1	2	0.5–4
<i>Enterococcus faecalis</i> (VR)	0.5	0.5	0.25–1	2	2	0.5–4	512	512	8 to >512
<i>Enterococcus faecium</i> (VS)	0.5	0.5	0.06–2	2	4	0.5–4	0.5	1	0.5–2
<i>Enterococcus faecium</i> (VR)	0.5	0.5	0.06–2	2	4	0.5 to >8	512	512	8 to >512
<i>Streptococcus pyogenes</i> (group A)	0.25	0.25	0.06–0.5	1	1	0.06–2	0.5	1	0.5–1
<i>Streptococcus agalactiae</i> (PS)	0.06	0.06	0.06–0.12	0.06	0.06	0.06–0.12	0.06	0.06	0.06–0.12
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PI)	0.06	0.06	0.06–0.12	0.06	0.06	0.06–0.12	0.06	0.06	0.06–0.12
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PR)	0.06	0.06	0.06–0.12	0.06	0.06	0.06–0.12	0.06	0.06	0.06–0.12
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (VR)	0.06	0.06	0.06–0.12	0.06	0.06	0.06–0.12	0.06	0.06	0.06–0.12
<i>Listeria monocytogenes</i>	0.06	0.06	0.06–0.12	0.06	0.06	0.06–0.12	0.06	0.06	0.06–0.12

Tedizolid hasta 4-8 veces más activo que Linezolid en todas las especies de *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., incluido EVR y *Streptococcus* spp.

MR methicillin-resistant, MS methicillin-susceptible, CoNS coagulase-negative staphylococci, PS penicillin-susceptible (MIC ≤0.06 mg/L), PI penicillin-intermediate (MIC: 0.12–1 mg/L), PR penicillin-resistant (MIC ≥2 mg/L), VS vancomycin-susceptible (MIC ≤4 mg/L), VR vancomycin resistant (MIC ≥32 mg/L). Adapted from references [26–46]

Evaluation of tedizolid against *Staphylococcus aureus* and enterococci with reduced susceptibility to vancomycin, daptomycin or linezolid

Katie E. Barber¹, Jordan R. Smith¹, Animesh Raut¹ and Michael J. Rybak^{1,2,*}

Table 1. Tedizolid MIC distribution and MIC₉₀ values for tested isolates

Strain	TZD—number (cumulative percentage) inhibited at MIC (mg/L)							TZD MIC ₉₀ (mg/L)	TZD MIC range (mg/L)	LZD MIC ₉₀ (mg/L)	LZD MIC range (mg/L)
	≤0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4				
MRSA											
hVISA (n=120)	7 (5.8)	18 (20.8)	55 (66.7)	38 (98.3)	2 ^a (100)	— (100)	— (100)	0.5	0.03–1	4	0.25–8
VISA (n=100)	7 (7)	52 (59)	25 (84)	16 (100)	— (100)	— (100)	— (100)	0.5	0.03–0.5	4	0.125–4
DNS (n=75)	— (0)	23 (30.7)	38 (81.3)	14 (100)	— (100)	— (100)	— (100)	0.5	0.125–0.5	2	1–4
LR ^b (n=7)	1 (14.3)	1 (28.6)	2 (57.1)	— (57.1)	3 (100)	— (100)	— (100)	NA	0.063–1	NA	8–16
VRE											
<i>E. faecium</i> (n=120)	— (0)	6 (5)	51 (47.5)	32 (74.2)	25 (95)	3 (97.5)	3 (100)	1	0.125–4	4	1–32
<i>E. faecalis</i> (n=100)	1 (1)	29 (30)	69 (99)	1 (100)	— (100)	— (100)	— (100)	0.25	0.063–0.5	2	0.25–2
LR <i>E. faecium</i> (n=10)	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	4 (40)	3 (70)	3 (100)	NA	1–4	NA	8–32
DNS <i>E. faecium</i> (n=25)	— (0)	— (0)	11 (44)	3 (56)	8 (88)	2 (96)	1 (100)	NA	0.25–4	NA	1–32

TZD, tedizolid; LZD, linezolid; NA, not applicable.

^aThese two hVISA isolates were LR, with linezolid MIC values of 8 mg/L.

^bThe three isolates with tedizolid MICs of 1 mg/L did not possess the *cfr* gene.

Tedizolid Phosphate vs Linezolid

- Eficacia y Seguridad de:

ESTABLISH-1	Tedizolid n/N (%)	Linezolid n/N (%)	DA (IC95%)
Curación clínica en la visita tras fin tto (7-14 d) ITT	284/322 (85,5%)	288/335 (86%)	-0,5(-5,8 a 4,9)
Curación clínica en la visita tras fin tto (7-14 d) CE	284/279 (94,6%)	267/280 (95,4%)	-0,8 (-4,6 a 3)

(tedizolida: n=332, linezolida: n=335).

JAMA. 2013;309(6):559-569

ESTABLISH-2	Tedizolid n/N (%)	Linezolid n/N (%)	DA (IC95%)
Curación clínica en la visita tras fin tto (7-14 d) ITT	292/332 (88%)	294/334 (87,7%)	0,3(-4,8 a 5,1)
Curación clínica en la visita tras fin tto (7-14 d) CE	268/290 (92,4%)	269/280 (96,14%)	-3,7 (8 a 0)



NO INFERIORIDAD DE TEDIZOLID

Tedizolid: MEJORAMOS EN SEGURIDAD?

Mielosupresión

Neuropatía óptica y periférica

Acidosis láctica

TABLE 3 Most commonly reported treatment-emergent adverse events (≥1% in either treatment group) in the safety population

TEAE ^a	No. (%) of patients with the indicated TEAE	
	200 mg tedizolid once daily	600 mg linezolid twice daily
Total no. of patients	662	662
Gastrointestinal disorders	106 (16.0) ^b	152 (23.0)
Nausea	54 (8.2) ^b	81 (12.2)
Diarrhea	26 (3.9)	35 (5.3)
Vomiting	19 (2.9) ^b	37 (5.6)
Constipation	9 (1.4)	6 (0.9)
Dyspepsia	4 (0.6)	8 (1.2)
Infections and infestations	91 (13.7)	78 (11.8)
Abscess	35 (5.3)	26 (3.9)
Cellulitis	17 (2.6)	14 (2.1)
Vulvovaginal mycotic infection	2 (0.3)	9 (1.4)
Nervous system disorders	65 (9.8)	67 (10.1)
Headache	41 (6.2)	39 (5.9)
Dizziness	12 (1.8)	14 (2.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	47 (7.1)	40 (6.0)
Pruritus generalized	11 (1.7)	7 (1.1)
Pruritus	3 (0.5)	9 (1.4)
General disorders and administration site conditions	36 (5.4)	39 (5.9)
Fatigue	9 (1.4)	12 (1.8)
Psychiatric disorders	17 (2.6)	8 (1.2)
Insomnia	10 (1.5)	5 (0.8)

^a TEAE, treatment-emergent adverse event.

^b P < 0.05.

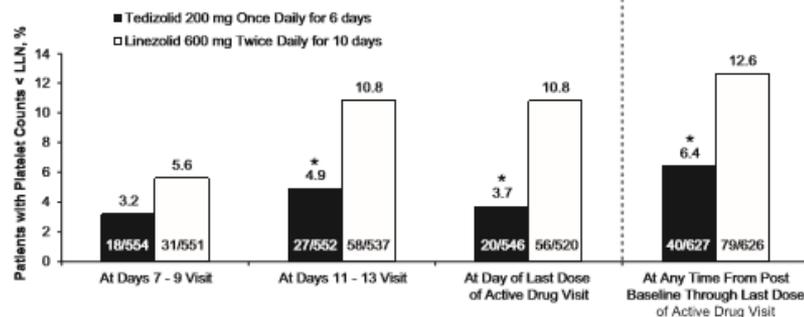


FIG 3 Patients with platelet counts below the lower limit of normal (LLN) (<150,000 cells/mm³) over time. *, P < 0.05. EOT, end-of-therapy.

Zyvox (linezolid): Drug Safety Communication - Serious CNS Reactions Possible When Given to Patients Taking Certain Psychiatric Medications

AF. nf

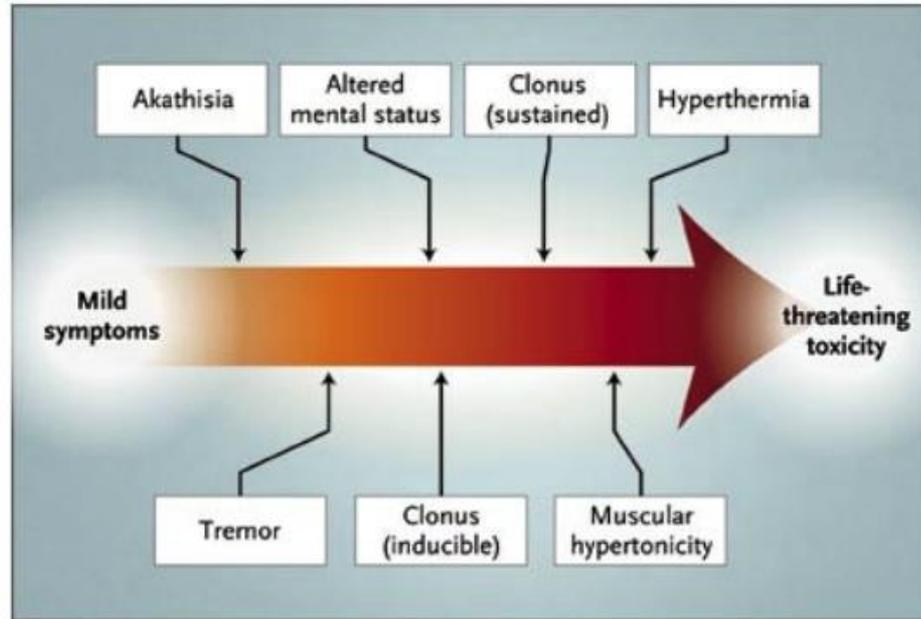
SHARE TWEET LINKEDIN PIN IT EMAIL PRINT

[UPDATED 10/21/2011] The FDA updated information on the potential drug



Contraindicado con

- IMAO
- ISRS/ISRSN



In Vitro, In Vivo, and Clinical Studies of Tedizolid To Assess the Potential for Peripheral or Central Monoamine Oxidase Interactions

S. Flanagan,^a K. Bartzal,^a S. L. Minassian,^b E. Fang,^a P. Prokocimer^a
 Trius Therapeutics, Inc., San Diego, California, USA^a; Minassian Biostatistics, Inc., San Diego, California, USA^b



Precaución con

- IMAO
- ISRS/ISRSN

OXAZOLINDIONAS: Tedizolid

■ PROS:

- Pacientes con SAMR , ECN resistencia a LNZ???
- No síndrome serotoninérgico (Profármaco)
- Tratamiento secuencial

■ CONTRAS:

- Limitadas indicaciones
- No ha sido estudiado en pacientes graves
- Insuficiente conocimiento sobre toxicidad en tratamientos prolongados
- Precio



**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT-TEDIZOLID/V1/21102015**

**Informe de Posicionamiento
Terapéutico de tedizolid fosfato
(Sivextro®) en el tratamiento de las
infecciones de la piel y tejidos blandos**

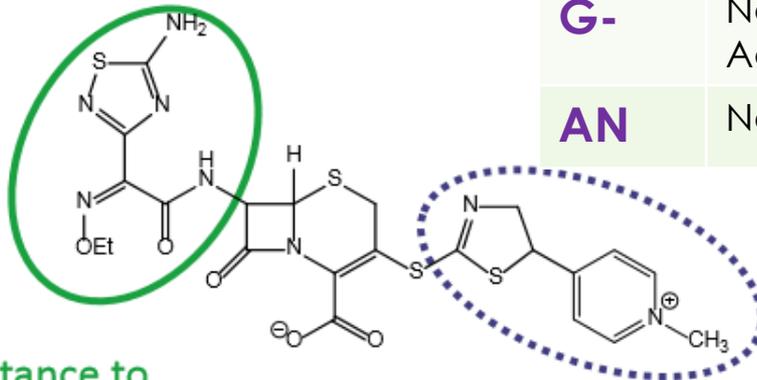
Fecha de publicación: 21 de octubre de 2015

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas en los subgrupos estudiados, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

NUEVA CEFALOSPORINAS: Ceftarolina

ceftaroline



Resistance to
 β -lactamases

Binding to
PBP2a

Espectro de actividad

G+	SAMR, ECN resistente, <i>S pneumoniae</i> sensible a penicilina????
G-	No: Enterobacterias BLEEs, <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> sp, proteus
AN	No <i>B. fragilis</i>

- Cefalosporina 5^a generación
- Pro farmaco (Ceftarolina fosamilo)
- Presenta más afinidad por la PBP2a, codificada por el gen *mecA* (SAMR)

NUEVA CEFALOSPORINAS:

Ceftarolina (Zinforo® 600)

EMA(8/2012):

- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (IPTBc)
- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en adultos y *niños* > 2 meses (04/16)

Dosificación:

- 600 mg cada 12 h iv en 60 min

IR:

CrCl (ml/min): > 30 - ≤ 50: 400 mg,

15 to ≤ 30: 300 mg

IR terminal y HD: 200 mg

YA COMERCIALIZADO

IPTB: CANVAS I y II:

Integrated Analysis of CANVAS 1 Y 2: Phase 3, multicenter, randomized. Double blind Studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomicina plus aztreonam in complicates skin and skin-structures

NAC: FOCUS I y II.

Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, doubled-blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia.

Ceftarolina. Eficacia IPTB



Tasa de curación, N° pac curados/N° pac totales (%)

Microorganismo	Población ME		Población mMIIT	
	Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control
Staphylococcus aureus	352/378 (93.1)	336/356 (94.4)	377/425 (88.7)	356/409 (87.0)
SAMR	142/152 (93.4)	115/122 (94.3)	155/179 (86.6)	124/151 (82.1)
SAMS	212/228 (93.0)	225/238 (94.5)	221/245 (90.2)	233/258 (90.3)
Streptococcus pyogenes	56/56 (100)	56/58 (96.6)	56/63 (88.9)	57/62 (91.9)
Streptococcus agalactiae	21/22 (95.5)	18/18 (100)	25/27 (92.6)	19/21 (90.5)
Enterococcus faecalis	20/25 (80.0)	22/24 (91.7)	20/28 (71.4)	23/28 (82.1)
Escherichia coli	20/21 (95.2)	19/21 (90.5)	21/23 (91.3)	19/21 (90.5)
NA	NA	NA	20/25 (80.0)	22/25 (88.0)
Pseudomonas aeruginosa	10/15 (66.7)	20/21 (95.2)	11/16 (68.8)	20/23 (87.0)
NA	17/18 (94.4)	13/14 (92.9)	17/18 (94.4)	14/19 (73.7)
Proteus mirabilis				
Klebsiella pneumoniae				

ME: Población Microbiológicamente Evaluable: con ≥ 1 patógeno aislado en sangre o en una IPPB al inicio.

mMIIT: pacientes MIIT con criterios de IPPB y con ≥ 1 patógeno aislado en sangre o en una IPPB al inicio.

SAMR: S. aureus meticilin resistente.

SAMS: S. aureus meticilin sensible.

MIIT: Pacientes aleatorizados que recibieron alguna dosis de los fármacos en estudio

CE: Población Clínicamente Evaluable, incluye pacientes del MIIT con criterios de infección de IPPB, que recibieron un mínimo prefijado de dosis de antibióticos y con información de resultados disponible.

ME: Población Microbiológicamente Evaluable, incluye pacientes con ≥ 1 patógeno aislado en sangre o en una IPPB al inicio.

Ceftarolina. Que aporta???

■ PROS:

- Pacientes con SAMR con sensibilidad disminuida a SAMR
- Infecciones polimicrobianas (Enterobacterias sensibles)

■ CONTRAS:

- Limitadas indicaciones
- No secuencial
- Insuficiente conocimiento sobre toxicidad
- infecciones polimicrobianas que se sospeche Enterobacterias productoras de BIEES, o PSEUDOMONA
- Precio

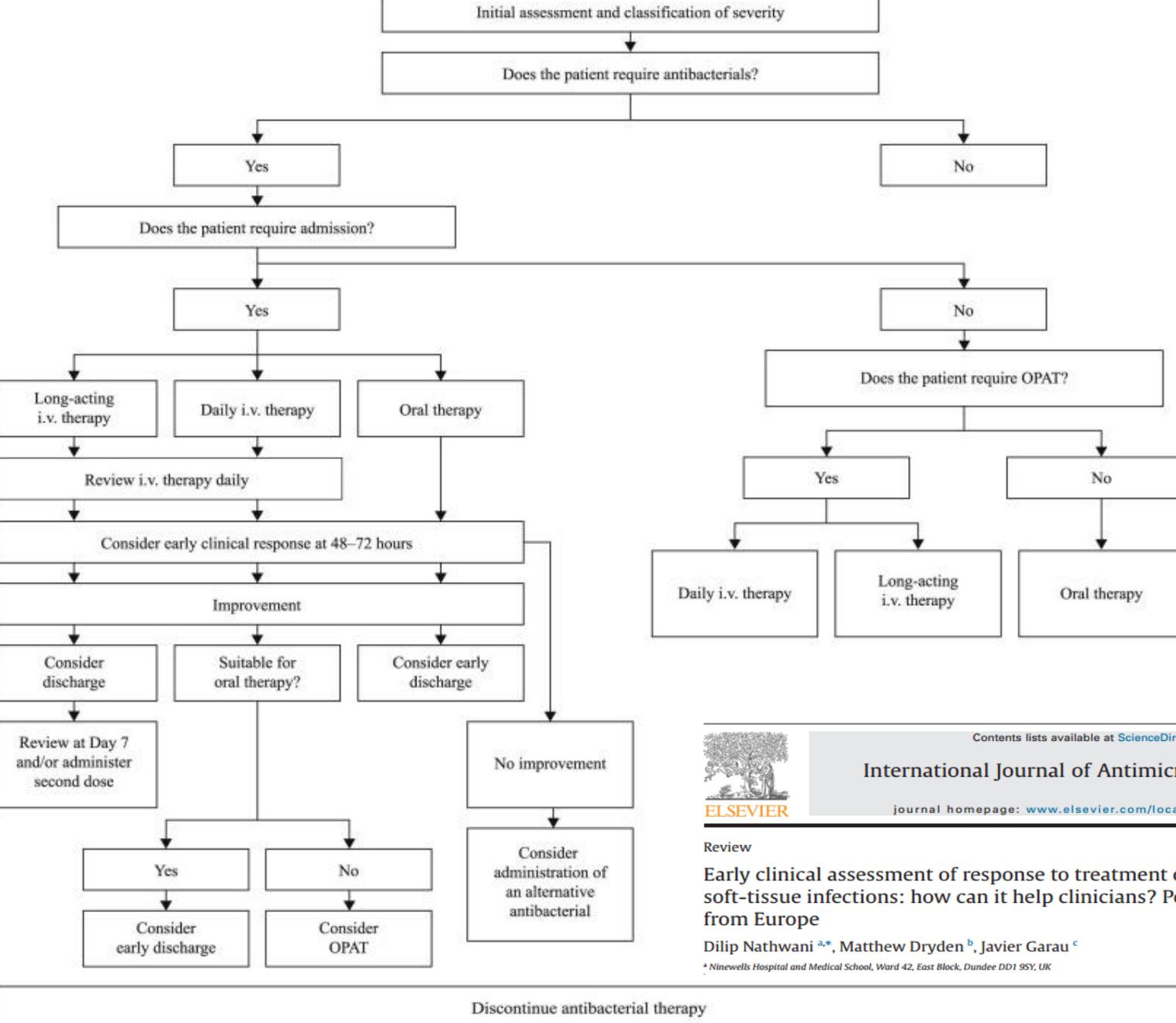
Y si hablamos de Costes....

		VAN Vial 1 g	TEIC Vial 400 mg	DAL Vial 500 mg	LIN vial/cp 600 mg	TED Vial/cp 200 mg	CEFT Vial 600 mg	TIG Vial 50 mg
PVL (€) unitario		5,7	21,5	483,6	59,6	198,7	55,5	46
Posología		15 mg/kg/1 2 h	4 mg/kg/12 h(3)+ 4 mg/kg/24 h	1500 mg DU	600 mg/12 h	00 mg/24 h	600 mg/12 h	100 mg + 50 mg/12 h
Coste día (€)		11,5	21,5	1450,8	119,2	198,7	111	92
Coste tto* (€)		114,5	215	1.450,8	1.192	1.987	1.111	920
Costes directos asociad	Nº adm	20	11	1	20	6	20	20
	€ por adm	348,17	191,47	17,4	278,4	34,8	347,17	347,17
	€ monitor	74,7(3)	74,7 (3)					
Coste Global		537,37	481,17	1.468,2	1.470	2.021,8	1.458,2	1.267,17
Coste incremental respecto VAN (Terapia de ref)			- 56,2	930,8	932,63	1.484,43	920,83	729,8

*VAN, TEIC, LNZ, CEFT: 10 días; DAL: 1 dosis única; TED: 6 días



AHÍ ESTÁ;.....
ESA PALOMITA
NO SABE LO QUE
ES EL DINERO Y
SIN EMBARGO
ES FELIZ



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

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



International Society of Chemotherapy
for the Professional Council

Review

Early clinical assessment of response to treatment of skin and soft-tissue infections: how can it help clinicians? Perspectives from Europe

Dilip Nathwani ^{a,*}, Matthew Dryden ^b, Javier Garau ^c

^a Ninewells Hospital and Medical School, Ward 42, East Block, Dundee DD1 9SY, UK

Discontinue antibacterial therapy

Antibióticos frente a G+ en desarrollo

(Estudios en fase II/III)

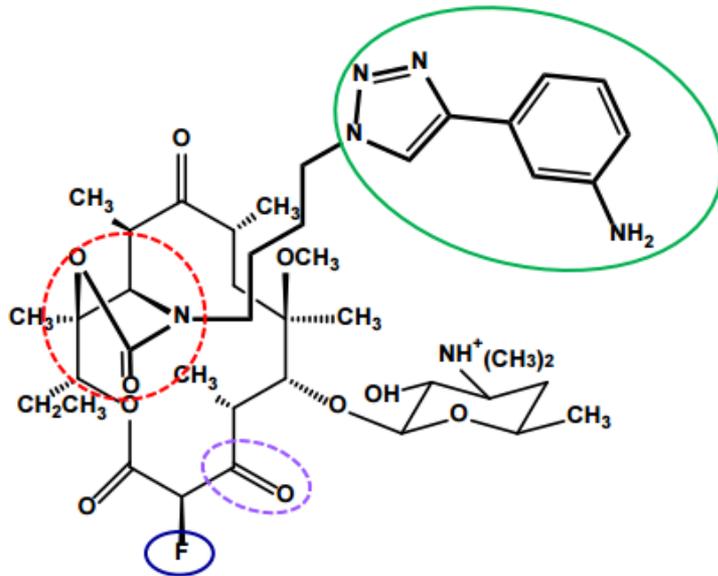
Principio activo	Clase	Fase /Indicación	Comparadores	Estado
Solitromicina	Ketolido	Fase III NAC	Moxifloxacino	Completado
Delafloxacina	Fluorquinolon	Fase III (IPPB) Fase III (NAC)	Azt/Vanc Moxifloxacina/LN	Completando Reclutando
Nemnoxacin	Fluorquinolon	Fase III (NAC) Fase II (IPPB)	Levofloxacino -----	Completado Completado
Zabofloxacina	Fluorquinolon	Fase III (NAC)	Moxifloxacino	Completado
Finafloxacina	Fluorquinolon	Fase II ITU/H. pilory	Ciprofloxacina?	Completado
GSK214944	Inhibidor de Topoisomeras	Fase II (IPPB)	-----	Completado

Antibióticos frente a G+ en desarrollo

Ketolidos

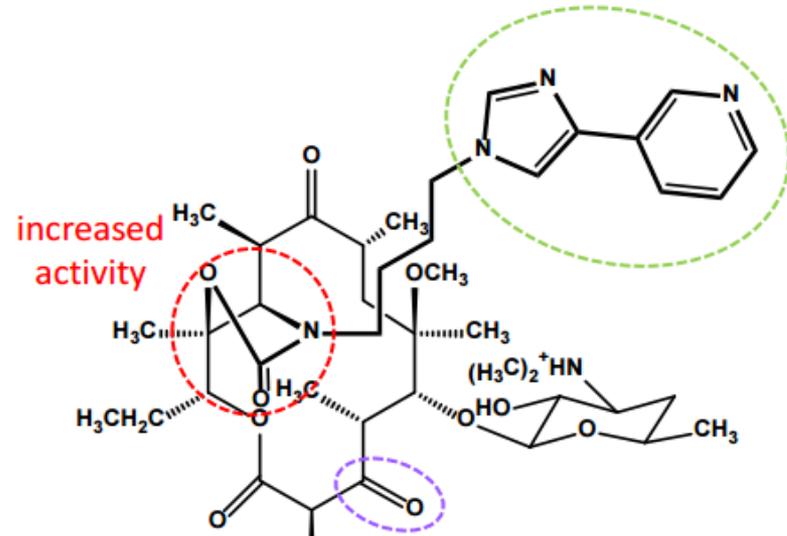
lower interaction
with nicotinic receptor

- binding to ribosomal domain II
- poor recognition by pneumococci efflux pumps



increased activity

solithromycin



increased activity

absence of inducibility
of MLS_B resistance

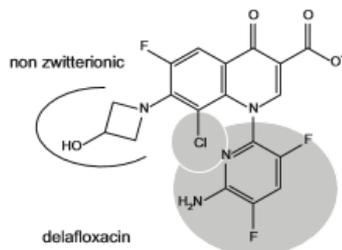
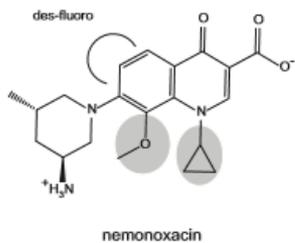
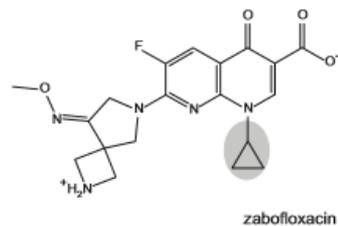
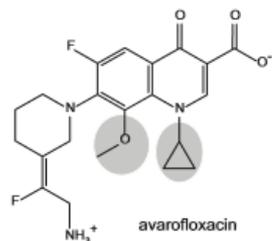
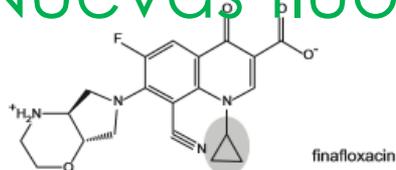
telithromycin

Mejora el perfil de seguridad
Mejora actividad frente a SAMR
PK/PD

Antibióticos frente a G+ en desarrollo

Nuevas fluoroquinolonas

QUINOLONAS



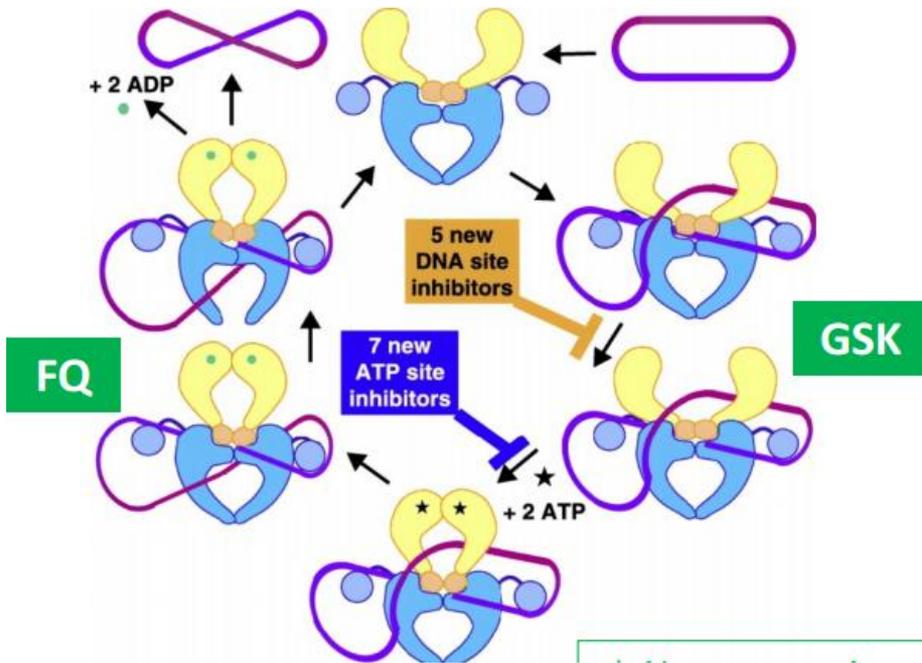
Susceptibility of relevant pathogens to antibiotics in development and their comparators.

Species	Phenotype	Antibiotic	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	MIC range (mg/L)
<i>S. aureus</i>	MRSA FQ-S	moxifloxacin	0.06	0.12	0.06-0.25
		finafloxacin	0.125	0.25	0.125-0.25
		zabofloxacin	0.031	0.125	0.016-1
		avarofloxacin	≤ 0.008	≤ 0.008	≤ 0.008-0.015
		nemonoxacin	0.03	0.06	≤ 0.008-0.12
		delafloxacin			0.008-0.03
	MRSA FQ-R	moxifloxacin	4	8	0.25-> 16
		finafloxacin	2	16	0.25-32
		zabofloxacin	2	32	0.016-64
		avarofloxacin	0.25	0.25	0.015-2
		nemonoxacin	4	16	0.25-64
		delafloxacin			0.5-2
<i>S. pneumoniae</i>	all	moxifloxacin	0.12	0.25	0.008-> 8
		zabofloxacin	0.063	1	0.008-4
		avarofloxacin	0.008	0.015	≤ 0.004-1
	S	moxifloxacin	0.12	0.25	0.03-0.25
		zabofloxacin	0.016	0.03	≤ 0.001-0.06
		nemonoxacin	0.12	0.12	0.06-0.25

Precaución: Resistencia cruzada

Antibióticos frente a G+ en desarrollo

GSK2140944 – Inhibidor de topoisomerasa



No resistencia cruzada con Quinolonas

ATP-site inhibitors										
Cmpd.	Structure	MIC, µg/mL					PPB % bound	Efficacy model	Dose (route)	CFU/g decrease relative to inoculum
		<i>S. aur.</i>	<i>S. pn.</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aer.</i>	<i>M. tb.</i>				
1 (C4)		0.008 ^b	<0.001 ^b	0.5 ^b	2	NR	NR	I- mouse thigh <i>E. coli</i>	15 mg/kg (iv)	Stasis
2 (36)		0.04 ^a	0.05 ^a	>64 ^a	NR	NR	96 ^d	I- mouse thigh <i>S. aureus</i>	160 mg/kg (ip)	Stasis
3 (D)		2 ^b	0.06 ^b	NR	NR	NR	97 ^a	I+ mouse lung <i>S. pneumo.</i>	100 mg/kg (oral)	Stasis
4 (23)		0.03 ^c	0.015 ^c	>8 ^b	>8 ^b	NR	NR	I- rat thigh <i>S. aureus</i>	10 mg/kg (oral)	-0.8 log ₁₀
5 (4)		NR	NR	NR	NR	0.25 ^c	93 ^d	I+ mouse lung <i>M. tb.</i>	300 mg/kg (oral) 20-day	-1.1 log ₁₀
6 (AB-1)		0.06 ^a	0.008 ^a	NR	NR	1 ^a	NR	I+ mouse lung <i>M. tb.</i>	100 mg/kg (oral) 28-day	-1.5 log ₁₀
7 (17)		6 ^a	0.6 ^a	NR	NR	0.7 ^a	79 ^d	I+ mouse lung <i>M. tb.</i>	300 mg/kg (oral) 7-day	Stasis

Compound names in parentheses refer to original assignments used in listed references. Abbreviations: NR: not reported, I-: immunocompetent, I+: immunocompetent, iv: intravenous, ip: intraperitoneal.
^a MIC value from 1 strain.
^b MIC₅₀ value from <30 strains.
^c MIC₅₀ value from >30 strains.
^d Human plasma protein.
^e Mouse plasma protein.

Antibióticos frente a G+ en desarrollo

(Estudios en fase II/III)

Principio activo	Clase	Fase /Indicación	Comparador	Estado
Radezolid	oxazolidinone	Fase II (NAC)	Moxifloxacino	Completado
Omadaciclina	aminometilciclin	Fase III (NAC) Fase III (NAC)	Moxifloxacino Linezolid	Reclutando Activo
Ac Fusidico	Fusidano	Fase II (IPPB, IP, osteomelitis)	Linezolid	Completado
Debio1452	Inhibidor FabI	Fase II (IPPB)	Linezolid	Completado
CG-400549	Inhibidor FabI	Fase II (IPPB, osteomelitis)	Linezolid	Completado
TD-1792	Glicopétido+ cefalosporina	Fase II (IPPB)	Vancomicina	Completado
Lefamulina	pleuromutilina	Fase III (NAC)	Moxifl/LNZ	Reclutando
Brilacidin		Fase II (IPPB)		Completado

Conclusiones

- IQDP /FAST TRACK
- Indicaciones limitadas (IPTB, NN)
- Corta duración de los estudios (Media 18 meses)
- N^o de pacientes incluidos (media= 666)
- Mecanismos de acción similares a sus predecesores
- Ninguno a mostrado superioridad a su predecesor
- Mejoría en cuanto a seguridad?
- Necesarios estudios post- comercialización
- Estudios microbiológicos (EVR, VRSA?)
- Desarrollo limitado en infecciones graves, bacteriemia, inmunoddeprimidos > 65 años



Plan de
Gestión
de
riesgos

Donde los posicionamos???

AF_{inf}



CONOZCAMOS A
NUESTROS
PACIENTES,
NUESTRA MICRO Y
APLIQUEMOS
PROA

Programas “stewardship”, PROA