

## B. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΥΣ GRAM-ΘΕΤΙΚΟΥΣ ΚΟΚΚΟΥΣ B. ANTIMICROBIALS FOR INFECTIONS BY RESISTANT GRAM-POSITIVE COCCI

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(Συμπλ 1):18-22  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(Suppl 1):18-22

### ΚΕΦΤΑΡΟΛΙΝΗ

#### A. Στέφος

Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Λάρισας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Η κεφταρολίνη είναι μια νεότερη κεφαλοσπορίνη, παρεντερικά χορηγούμενη ως προφάρμακο (φοσαμιλική κεφταρολίνη). Η ύπαρξη φωσφο-αμινομάδας στο μόριο της εξασφαλίζει ιδιότητες αυξημένης διαλυτότητας. Στη συνέχεια υφίσταται ταχεία ενζυματική βιομετατροπή από φωσφατάσες του πλάσματος στην ενεργό κεφταρολίνη. Ασκεί μικροβιοκτόνο δράση μέσω της εκλεκτικής αναστολής της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος λόγω της σύνδεσής της με τις PBPs 1-3. Η κεφταρολίνη σε αντίθεση με τις άλλες β-λακτάμες, έχει ισχυρή συγγένεια σύνδεσης με την PBP2a, μια τροποποιημένη PBP στα στελέχη *Staphylococcus aureus* με αντοχή στη μεθικιλίνη (MRSA), που κωδικοποιείται από το γονίδιο *mecA*. Επιπλέον παρουσιάζει μεγάλη συνδετική ικανότητα και συγγένεια με τις PBP-2b και PBP-2x, δηλαδή τις τροποποιημένες PBP που ευθύνονται για την αντοχή του *Streptococcus pneumoniae* στις β-λακτάμες. Παράλληλα, η ύπαρξη του 1,2,4-θειαζολικού δακτυλίου προσδίδει στο φάρμακο ισχυρή δράση έναντι των Gram-αρνητικών βακτηρίων, διαπερνώντας με ευχέρεια την εξώτατη μεμβράνη τους<sup>1</sup>.

Με βάση τα ανωτέρω, διαθέτει *in vitro* ισχυρή δραστηριότητα έναντι των ευαίσθητων στη μεθικιλίνη στελεχών *Staphylococcus aureus* (MSSA), των ανθεκτικών στη μεθικιλίνη στελεχών *S. aureus* (MRSA), των στελεχών *Streptococcus pneumoniae* (συμπεριλαμβανομένων των στελεχών με αντοχή στην πενικιλίνη) και των στελεχών *Streptococcus* γενικότερα (ευαίσθητων και ανθεκτικών στην πενικιλίνη, ευαίσθητων και ανθεκτικών στις μακρολίδες). Επιπλέον, η κεφταρολίνη παρουσιάζει πολύ καλή *in vitro* δράση έναντι των κοαγκουλάση αρνητικών σταφυλοκόκκων, των στελεχών *S. aureus* με ενδιάμεση αντοχή στη βανκομυκίνη (VISA), των στελεχών *S. aureus* με εταρο-αντοχή στη βανκομυκίνη (hVISA), των στελεχών *S. aureus* με αντοχή στη βανκομυκίνη (VRSA), των στελεχών *S. aureus* με αντοχή στη λινεζολίδη και των μη ευαίσθητων στελεχών *S. aureus* στη δαπτομυκίνη. Είναι δραστική επίσης έναντι των Gram-θετικών αναερό-

βιων (*Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp. και *Clostridium* spp) ενώ παρουσιάζει περιορισμένη *in vitro* δραστηριότητα έναντι των στελεχών *Enterococcus faecalis* και *Enterococcus faecium*. Επίσης, η κεφταρολίνη παρουσιάζει ισχυρή *in vitro* δραστηριότητα κατά Gram-αρνητικών παθογόνων (*Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii* και μη-ESBL *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* και *Klebsiella oxytoca*). Όπως και άλλες ευρέως φάσματος κεφαλοσπορίνες, η κεφταρολίνη έχει μειωμένη δραστηριότητα κατά των παθογόνων που παράγουν ESBL και δεν είναι αποτελεσματική εναντίον των εντεροβακτηριακών που παράγουν AmpC β-λακταμάσες. Επίσης είναι *in vitro* δραστική κατά των στελεχών *Fusobacterium* spp αλλά όχι κατά των στελεχών *Prevotella* spp και *Bacteroides fragilis*<sup>1</sup>.

Ο ποσοστιαίος χρόνος πάνω από την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) του λοιμογόνου παράγοντα κατά το μεσοδιάστημα των δόσεων (%T > MIC) έχει καταδειχθεί ως η παράμετρος που συσχετίζεται καλύτερα με την αποτελεσματικότητα της κεφταρολίνης. Η σύνδεση του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή (κατά προσέγγιση 20%), χαρακτηριστικό που προσδίδει στην κεφταρολίνη πλεονεκτική φαρμακοκινητική σε δύσκολα διαμερίσματα ή σε υπέρβαρους ασθενείς. Ο διάμεσος όγκος κατανομής της στη σταθεροποιημένη κατάσταση σε υγιείς ενήλικες άνδρες μετά την εφάπαξ χορήγηση ενδοφλέβιας δόσης των 600 mg ραδιοσημασμένης φοσαμιλικής κεφταρολίνης είναι 20,3 lt παρόμοιος με τον όγκο του εξωκυττάρου υγρού. Η κεφταρολίνη δε μεταβολίζεται από τα ηπατικά ένζυμα του κυτοχρώματος P450 και απομακρύνεται κυρίως μέσω των νεφρών. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής σε υγιείς ενήλικες είναι κατά προσέγγιση 2,5 ώρες.

Οι θεραπευτικές ενδείξεις της κεφταρολίνης είναι οι επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (cSSTI) και η πνευμονία από την κοινότητα (CAP) σε δόση 600 mg κάθε 12 ώρες ενδοφλεβίως για 5-14 και 5-7 ημέρες αντίστοιχα. Αυτές προέκυψαν από δύο ομάδες πολυκεντρικών, τυχαιοποιημένων, διπλά τυφλών, συγκριτικών μελετών, φάσης III (μελέτες CANVAS και FOCUS). Πρέπει να σημειωθεί ότι στις εγκριτικές μελέτες FOCUS δε συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με πνευμονία από MRSA<sup>2,3</sup>.

Στις μελέτες CANVAS αναδείχθηκε η μη κατωτερότητα της κεφταρολίνης έναντι του συνδυασμού βανκομυκίνης/αζτρεονάμης στη θεραπεία ενηλίκων με επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων για διάρκεια θεραπείας 5-14 ημερών. Μελετήθηκαν 1378 ασθενείς (693 έλαβαν μονοθεραπεία με κεφταρολίνη και 685 έλαβαν βανκομυκίνη-αζτρεονάμη). Τα ποσοστά θεραπευτικής αποτελεσματικότητας ήταν παρόμοια μεταξύ των υπό μελέτη πληθυσμών (91,6% συγκριτικά με 92,7%), όπως και μεταξύ ασθενών με λοίμωξη από MRSA (93,4% συγκριτικά με 94,3%).

Στις μελέτες FOCUS συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με CAP που έχρηζαν νοσηλείας εκτός ΜΕΘ (κατά κλίμακα βαρύτητας PORT III και IV). Έγινε σύγκριση της θεραπείας με κεφταρολίνη διάρκειας 5-7 ημερών σε σχέση με την κεφτριαξόνη για αντίστοιχο διάστημα. Στη μελέτη FOCUS1, οι ασθενείς έλαβαν και δύο δόσεις κλαριθρομυκίνης 500mg για την 1<sup>η</sup> ημέρα. Συνολικά 614 ασθενείς έλαβαν κεφταρολίνη και 614 κεφτριαξόνη. Τα ποσοστά επιτυχούς θεραπείας ήταν 84,3% για την ομάδα της κεφταρολίνης έναντι 77,7% για την ομάδα της κεφτριαξόνης. Ανάμεσα στους ασθενείς που απομονώθηκε ένα ή περισσότερα τυπικά παθογόνα, τα αντίστοιχα ποσοστά αποθεραπείας ήταν 82,6% και 76,6%.

Συνολικά στις μελέτες CANVAS και FOCUS, δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ της κεφταρολίνης και των φαρμάκων ελέγχου. Όταν αυτές εμφανίζονται προσομοιάζουν με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των άλλων κεφαλοσπορινών (διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία, κνησμός, εξάνθημα). Θετικοποίηση της άμεσης αντίδρασης Coombs συνέβη σε ποσοστό 9,8%, χωρίς όμως την εμφάνιση αιμολυτικής αναιμίας. Είναι επίσης πιθανές οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή και διασταυρούμενες αντιδράσεις με άλλες β-λακτάμες. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφέρθηκαν σε δύο κοορτές ασθενών σε παρατεταμένη θεραπεία μεγαλύτερη από 14 ημέρες περιπτώσεις μυελοτοξικότητας στο 18%<sup>4</sup> και 10-14%<sup>5</sup> αντίστοιχα. Όλες υποχώρησαν μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

## ABSTRACT

### Ceftaroline

A. STEFOS

Department of Internal Medicine, Larissa University Hospital, University of Thessaly, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(Suppl 1):18–19

Ceftaroline is a new cephalosporin with binding efficacy on penicillin binding proteins 2a, 2b and 2x whatever makes

the drug active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* but also retaining efficacy against *Streptococcus pneumoniae* and gram-negative bacteria. This new drug, described here, is currently registered for the management of community-acquired pneumonia and skin and skin structure infections.

Corresponding author:

A. Stefos, Department of Internal Medicine, Larissa University Hospital, University of Thessaly, Greece  
e-mail: agstefos@hotmail.com

## ΝΤΑΛΜΠΑΒΑΝΣΙΝΗ

### N. Αντωνάκος

Δ' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Η νταλμπαβανσίνη είναι ένα ημισυνθετικό λιπογλυκοπεπτιδίο με αντιμικροβιακή δράση (τόσο in vitro όσο και in vivo) έναντι Gram-θετικών παθογόνων. Επιτυγχάνει την αντιμικροβιακή της δράση μέσω σύνδεσής του με το δομικό πεπτιδίο της πεπτιδογλυκάνης του κυτταρικού τοιχώματος των μικροοργανισμών. Συγκεκριμένα συνδέεται με το αμινοτελικό άκρο της D-αλανίνης- D-αλανίνης και το άκρο γλυκίνης του διπλανού αντίστοιχου πεπτιδίου δημιουργώντας διμερή μη ικανά προς πολυμερισμό, με συνέπεια την αδυναμία σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος και το θάνατο του βακτηριακού κυττάρου<sup>6</sup>.

Η νταλμπαβανσίνη διατηρεί in vitro δραστηριότητα έναντι στελεχών MRSA καθώς και έναντι του συνόλου σχεδόν των *Streptococcus spp.* Η δραστηριότητα είναι πολλαπλάσια (8 έως 16 φορές) συγκριτικά με τη βανκομυκίνη με τιμές MIC<sub>50/90</sub> της τάξης 0,06/0,06 μg/ml έναντι στελεχών MRSA. Αντοχή στη νταλμπαβανσίνη έχει παρατηρηθεί σε λιγότερο από 1% μεταξύ σχεδόν 65000 στελεχών που έχουν μελετηθεί. Συνήθως μειωμένη ευαισθησία στη βανκομυκίνη προδιαθέτει σε αντίστοιχα μειωμένη ευαισθησία στη νταλμπαβανσίνη.

Στον ανθρώπινο οργανισμό η νταλμπαβανσίνη διατηρεί γραμμική, δόσοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική με μέσο χρόνο ημίσειας ζωής 14,5 ημερών ή 346 ωρών (εύρος 13,9-16,9 ημερών ή 333-405 ωρών). Ο παρατεταμένος αυτός χρόνος ημίσειας ζωής οφείλεται κυρίως στη σημαντική (της τάξης του 95%), αναστρέψιμη σύνδεση του μορίου με την αλβουμίνη του πλάσματος. Ο αρχικός όγκος κατανομής κυμαίνεται μεταξύ 8-12 l και ανέρχεται σε 15 l όταν το φάρμακο έχει καταμεμηθεί στους ιστούς.

Το φάρμακο δεν μεταβολίζεται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Τα ανωτέρω χαρακτηριστικά επιτρέπουν μεγάλα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων της τάξης των 7 ημερών, με συνακόλουθα σημαντικά οφέλη στη μείωση των απαιτούμενων ημερών νοσηλείας<sup>6</sup>.

Από το 2003 που ξεκίνησαν οι κλινικές μελέτες χορήγησης νταλμπαβανσίνης σε ασθενείς έχουν ολοκληρωθεί 14 μελέτες φάσης I, 2 μελέτες φάσης II και 5 μελέτες φάσης III<sup>7</sup>. Η κλινική μελέτη των Selzer et al (υπό την ονομασία VER001-5) είναι η πρώτη που κατέδειξε το δοσολογικό σχήμα με αρχική δόση 1000 mg νταλμπαβανσίνης την ημέρα 1 ακολουθούμενη από μια δεύτερη δόση 500 mg την ημέρα 8 για την αντιμετώπιση οξέων λοιμώξεων δέρματος και δερματικών δομών (ABSSSIs), καθώς αποδείχθηκε πλέον αποτελεσματικό (κλινική επιτυχία σε ποσοστό 94,1% στην ομάδα ασθενών που χορηγήθηκε) σε σύγκριση με άπαξ δοσολογία 1000 mg νταλμπαβανσίνης και με συνήθη θεραπεία με έτερα καθιερωμένα αντιμικροβιακά (αντίστοιχα ποσοστά κλινικής επιτυχίας 61,5% και 76,2% στις αντίστοιχες ομάδες ασθενών)<sup>8</sup>.

Ακολούθησαν οι κλινικές μελέτες των Jauregul et al και των Boucher et al, στην αντιμετώπιση ασθενών με ABSSSIs σε σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Η πρώτη, με 854 συνολικά ασθενείς, αποτελεί διπλή τυφλή μελέτη μη κατωτερότητας σύγκρισης της νταλμπαβανσίνης στην ανωτέρω εβδομαδιαία δόση (1000 mg και 500 mg) έναντι της λινεζολιδης (στη συνήθη δόση 600mg x 2). Τα αντίστοιχα ποσοστά κλινικής επιτυχίας ήταν 88,9% και 91,2% επικυρώνοντας τη μη κατωτερότητα της νταλμπαβανσίνης<sup>9</sup>. Η δεύτερη κλινική μελέτη, σε 1312 συνολικά ασθενείς, πραγματοποιήθηκε ως ζεύγος δίδυμων μελετών ίδιου σχεδιασμού με τις ονομασίες DISCOVER 1 και DISCOVER 2, αντίστοιχα ως διπλές τυφλές μελέτες μη κατωτερότητας στη σύγκριση της νταλμπαβανσίνης (ίδια εβδομαδιαία δόση 1000mg και 500mg) έναντι της βανκομυκίνης (στη συνήθη δόση 1000 mg x 2) με δυνατότητα αλλαγής σε από του στόματος λινεζολιδη. Στις μελέτες DISCOVER χρησιμοποιήθηκε ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο η πρώιμη κλινική ανταπόκριση μετά 48 ως 72 ώρες η οποία ορίστηκε ως κατά τουλάχιστον 20% μείωση της επιφάνειας της βλάβης με συνοδό υποχώρηση των συστηματικών σημείων λοίμωξης. Τα ποσοστά πρώιμης κλινικής ανταπόκρισης ήταν 83,3% και 83,1% στη μελέτη DISCOVER 1 αντίστοιχα και 76,8% και 76,3% αντίστοιχα στη μελέτη DISCOVER 2. Η συνολική κλινική επιτυχία των αντίστοιχων σκελών σύγκρισης με την ολοκλήρωση της θεραπείας και για τις δύο μελέτες ήταν 90,7 και 92,1<sup>10</sup>. Τέλος η πιο πρόσφατη κλινική μελέτη των Dunne et al συνέκρινε τη μη κατωτερότητα της χορήγησης άπαξ δόσης 1500 mg νταλμπαβανσίνης έναντι του εβδομαδιαίου δοσολογικού σχήματος 1000 mg και 500 mg για

την αντιμετώπιση ABSSSIs. Τα ποσοστά πρώιμης κλινικής ανταπόκρισης και κλινικής επιτυχίας κατά το πέρας της θεραπείας ήταν 81,2% και 84,2% αντίστοιχα και 88,4% και 89,4% αντίστοιχα<sup>11</sup>.

Ως προς την ασφάλεια της χορήγησης νταλμπαβανσίνης και τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής, μια μετα-ανάλυση 7 μελετών από τους Dunne et al συνέκρινε συνολικά 1778 ασθενείς που έλαβαν νταλμπαβανσίνη με 1224 ασθενείς που έλαβαν άλλα αντιμικροβιακά σύγκρισης. Σχετιζόμενες με την αγωγή ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 18,4% και στο 20,1% των ασθενών αντίστοιχα ( $p=0,014$ ) ενώ οι σχετιζόμενες με την αγωγή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σπάνιες με ποσοστά 0,2% και 0,7% αντίστοιχα ( $p=0,021$ ). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες με επίπτωση μεταξύ 2% ως 6,5% ήταν ναυτία, κεφαλαλγία, διαταραχές κενώσεων (διάρροια ή δυσκοιλιότητα), έμετοι, εξάνθημα και κνησμός<sup>7</sup>.

Επιπρόσθετα δεδομένα φαρμακοδυναμικής από το σύνολο των κλινικών μελετών έδειξαν ότι το 33% σχεδόν των χορηγούμενων δόσεων νταλμπαβανσίνης αποβάλλεται στα ούρα χωρίς μεταβολή, γεγονός που υποδεικνύει σημαντικό μεταβολισμό του φαρμάκου εκτός των νεφρών. Συστήνεται για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min η προσαρμογή των δόσεων σε 750 mg αρχικά και 375 mg την ημέρα 8 για το σχήμα δύο δόσεων ή σε 1000 mg άπαξ για το σχήμα μονής δόσης<sup>6,10,11</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι η νταλμπαβανσίνη δεν καθαίρεται επαρκώς κατά τις συνεδρίες αιμοκάθαρσης και τα επίπεδα στον ορό αιμοκαθαιρόμενων ασθενών ήταν ανάλογα αυτών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης για χρονίως αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Δεν έχει καταδειχθεί σημαντική συμμετοχή της ηπατικής λειτουργίας στην κάθαρση της νταλμπαβανσίνης και συνήθως δεν γίνεται προσαρμογή της δοσολογίας βάσει αυτής, εντούτοις συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με μέτριου ή σημαντικού βαθμού ηπατική δυσλειτουργία καθότι τα σχετικά κλινικά δεδομένα είναι περιορισμένα<sup>6</sup>.

## ABSTRACT

### Dalbavancin

N. ANTONAKOS

*4<sup>th</sup> Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(Suppl 1):19–21*

Dalbavancin is a lipopeptide derivative highly active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. It has a unique

pharmacokinetic profile allowing long-term tissue distribution. This allows single administration for the management of acute bacterial skin and skin structure infections.

*Corresponding author:*

N. Antonakos, 4<sup>th</sup> Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece  
e-mail: doc.kantonak@gmail.com

## TΕΝΤΙΖΟΛΙΔΗ

### Ε. Ξενοφώντος

*Παθολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Λεμεσού, Κύπρος*

Η φωσφορική τεντιζολίδη πήρε έγκριση κλινικής χρήσης το 2014 για τη θεραπεία των ABSSSIs. Είναι προφάρμακο που μετατρέπεται ταχέως από ενδογενείς φωσφατάσες στην ενεργή τεντιζολίδη. Εμφανίζει ευρεία δραστηριότητα εναντίον Gram θετικών οργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των στελεχών MRSA και MSSA, κοαγκουλάση αρνητικών *Staphylococcus spp*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, VRE και *Corynebacterium jeikeium*. Η ανθεκτικότητα στις οξαζολιδινόνες σχετίζεται συχνότερα με σημειακές μεταλλάξεις του ριβοσωμιακού συμπλόκου ή με απόκτηση γονιδίου *cf*. Η τεντιζολίδη είναι δραστική σε οργανισμούς ανθεκτικούς στη λινεζολίδη που φέρουν το γονίδιο *cf*<sup>12</sup>.

Αμέσως μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της φωσφορικής τεντιζολίδης αρχίζει η μετατροπή της σε τεντιζολίδη με τις φωσφατάσες του ορού. Ο χρόνος ημιζωής είναι περίπου 12 ώρες και σταθερές συγκεντρώσεις επιτυγχάνονται σε περίπου 3 ημέρες. Μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος επιτυγχάνονται στο τέλος μίας ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας μίας ώρας ή περίπου 3 ώρες μετά λήψη από του στόματος με ή χωρίς τροφή. Δεσμεύεται 70-90% με πρωτεΐνες και έχει όγκο κατανομής 67 ως 80 l. Αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος οπότε 82% βρίσκεται στα κόπρανα ενώ 18% αποβάλλεται στα ούρα ως ανενεργός θειικός μεταβολίτης. Δεν υπάρχει επίδραση στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 και δεν εντοπίστηκαν σχετικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. Η τεντιζολίδη είναι αναστρέψιμος και ασθενής αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) με λιγότερες αλληλεπιδράσεις, σε σύγκριση με τη λινεζολίδη. Δεν συνιστάται προσαρμογή

της δοσολογίας της σε νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία. Η τεντιζολίδη συσσωρεύεται στους μαλακούς ιστούς (π.χ. μύες και λιπώδη ιστό) και σημαντικά στο υγρό που επικαλύπτει τις κυψελίδες (ELF) των πνευμόνων και στα πνευμονικά κυψελιδικά μακροφάγα (AM) σε συγκεντρώσεις 10 ως 40 φορές μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις του πλάσματος<sup>13</sup>.

Η φαρμακοδυναμική παράμετρος που προβλέπει καλύτερα τη δραστηριότητα της τεντιζολίδης είναι ο λόγος AUC/MIC. Η τεντιζολίδη επιτυγχάνει χαμηλότερες συγκεντρώσεις MIC50 και MIC90 για τα στελέχη που ανήκουν στο αντιμικροβιακό της φάσμα σε σύγκριση με τη λινεζολίδη και είναι 4-16 φορές ισχυρότερή της. Η τεντιζολίδη επιτυγχάνει παρόμοιες τιμές AUC/MIC με τη λινεζολίδη. Η δόση που συστήνεται για ABSSSIs είναι 200mg ημερησίως για έξι ημέρες.

Η εισαγωγή της τεντιζολίδης στη θεραπευτική έγινε μετά τις μελέτες φάσης III ESTABLISH. Η μελέτη ESTABLISH-1 ήταν τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, μη κατωτερότητας που σύγκρινε τη θεραπεία για έξι ημέρες με τεντιζολίδη από του στόματος σε άπαξ ημερήσια δόση με τη θεραπεία για 10 μέρες με λινεζολίδη από του στόματος 600mg κάθε 12 ώρες, σε 332 και 335 ασθενείς αντίστοιχα με ABSSSIs. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η πρώιμη κλινική ανταπόκριση στις 48-72 ώρες η οποία επιτεύχθηκε σε 79,5% των ασθενών υπό τεντιζολίδη και 79,4% των ασθενών υπό λινεζολίδη, ενώ παρατεταμένη κλινική ανταπόκριση αναδείχθηκε σε 69,3% και 71,9% αντίστοιχα. Η κλινική ανταπόκριση μετά 1-2 εβδομάδες υπό αγωγή ήταν 85,5% με τεντιζολίδη και 86% με λινεζολίδη<sup>14</sup>. Η μελέτη ESTABLISH-2 ήταν τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, μη κατωτερότητας που σύγκρινε έξι συνολικά ημέρες θεραπείας με τεντιζολίδη σε άπαξ ημερήσια δόση 200mg εκ των οποίων τουλάχιστον η πρώτη ήταν ενδοφλέβια, με 10 ημέρες αρχικά ενδοφλεβίως και μετά από από του στόματος λινεζολίδη 600 mg κάθε 12 ώρες, σε 332 και 334 ασθενείς αντίστοιχα με ABSSSIs. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν πάλι η πρώιμη κλινική ανταπόκριση μετά 48-72 ώρες που επιτεύχθηκε στο 85% των ασθενών υπό τεντιζολίδη και στο 83% των ασθενών υπό λινεζολίδη. Η συνολική κλινική ανταπόκριση 1-2 εβδομάδες μετά την αγωγή ήταν 88% και 89% αντίστοιχα<sup>15</sup>.

Στις μελέτες οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στην τεντιζολίδη ήταν οι γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, διάρροια και έμετος) και η κεφαλαλγία με μέσο χρόνο εμφάνισης 5 ημέρες. Η τεντιζολίδη συνοδεύθηκε από μικρότερο κίνδυνο για εκδήλωση θρομβοπενίας σε σχέση με τη λινεζολίδη (3,2% έναντι 5,6%)<sup>16</sup>.

**ABSTRACT****Tedizolid**

E. XENOFONTOS

*Department of Internal Medicine, Limassol General Hospital, Cyprus**Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(Suppl 1):21–22*

Tedizolid phosphate is a pro-drug metabolized to active tedizolid by endogenous phosphatases. It is potent against Gram-positive cocci and in particular methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clinical trials have shown non-inferiority but better safety profile of once daily administration for six days over 10 days administration of linezolid for the management of acute bacterial skin and skin structure infections.

*Corresponding author:*

E. Xenofontos, Department of Internal Medicine, Limassol General Hospital, Cyprus  
e-mail:drelenax@yahoo.com

**Βιβλιογραφία**

- SCOTT LJ. Ceftaroline fosamil: a review in complicated skin and soft tissue infections and community-acquired pneumonia. *Drugs* 2016, 76:1659–1674
- COREY GR, WILCOX M, TALBOT GH, FRIEDLAND HD, BACULIKT, WITHERELL GW, ET AL. Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. *Clin Infect Dis* 2010, 51:641–650
- FILE TM JR, LOW DE, ECKBURG PB, TALBOT GH, FRIEDLAND HD, LEE J, ET AL. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blind, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010, 51:1395–1405
- LAVIE KW, ANDERSON SW, O'NEAL HR JR, RICE TW, SAAVEDRA TC, O'NEAL CS. Neutropenia associated with long-term ceftaroline use. *Antimicrob Agents Chemother* 2015, 60:264–269
- FURTEK KJ, KUBIAK DW, BARRA M, VARUGHESE CA, ASHBAUGH CD, KOO S. High incidence of neutropenia in patients with prolonged ceftaroline exposure. *J Antimicrob Chemother* 2016, 71:2010–2013
- SMITH JR, ROBERTS KD, RYBAK MJ. Dalbavancin: a novel lipopeptide antibiotic with extended activity against gram-positive infections. *Infect Dis Ther* 2015, 4:245–258
- 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, 39:147–157
- SELTZER E, DORR MB, GOLDSTEIN BP, PERRY M, DOWELL JA, HENKEL T. Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2003, 37:1298–1303
- JAUREGUI LE, BABAZADEH S, SELTZER E, GOLDBERG L, KRIEVINS D, FREDERICK M, 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, 41:1407–1415
- 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, 370:2169–2178
- 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, 62:545–551
- RYBAK JM, ROBERTS K. Tedizolid phosphate: a next-generation oxazolidinone. *Infect Dis Ther* 2015, 4:1–14
- BURDETTE SD, TROTMAN R. Tedizolid: the first once-daily oxazolidinone class antibiotic. *Clin Infect Dis* 2015, 61:1315–1321
- 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, 309:559–569
- 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, 14:696–705
- LODISE TP, FANG E, MINASSIAN SL, PROKOCIMER PG. Platelet profile in patients with acute bacterial skin and skin structure infections receiving tedizolid or linezolid: findings from the Phase 3 ESTABLISH clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2014, 58:7198–7204