

NUEVOS ANTIBIÓTICOS

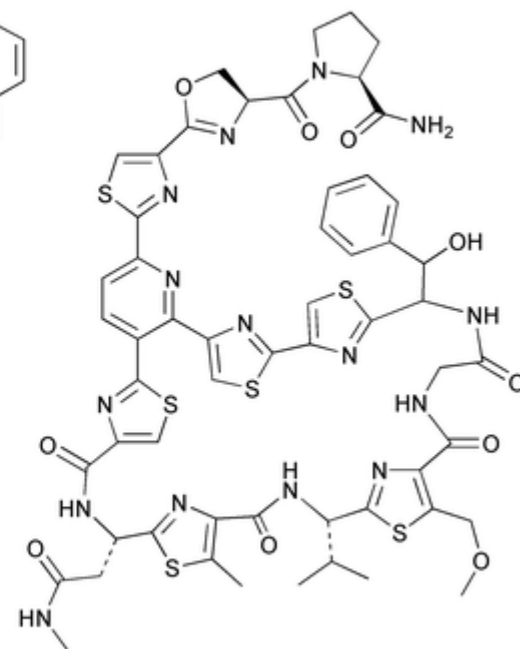
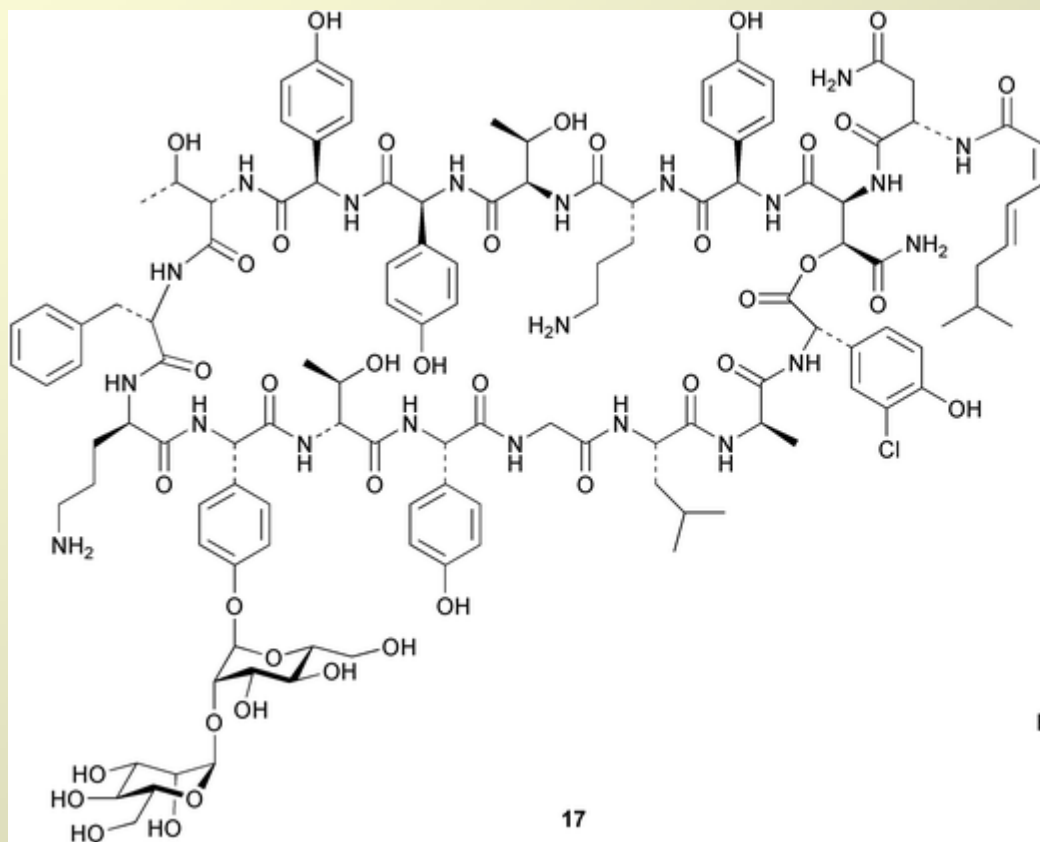
Santiago Grau Cerrato
Servei de Farmàcia
Hospital del Mar
Parc de Salut Mar



NUEVOS ANTIBIÓTICOS

- Daptomicina
- Tigeciclina
- Telavancina
- Dalbavancina
- Ramoplanina
- Oritavancina
- Iclaprim
- Ceftobiprole
- Ceftarolina
- Doripenem
- Fidaxomicina

telavancina



18

telavancina

- Glucopéptido semisintético con estructura similar a vancomicina
- Se ha propuesto que actúa en el último paso de la síntesis de la pared celular bacteriana (vancomicina)
- Adicionalmente interfiriendo en el potencial de membrana y la permeabilidad de la bacteria

telavancina

	CIM90 (mcg/mL)
<i>S. aureus</i> sensible a meticilina	0,25
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	0,25
GISA	0,25-1
VRSA	1-4

Dabobov D, et al. 43rd ICAAC
Draghi DC, et al. 45th ICAAC

telavancina

farmacocinética

- Estado estacionario en 3-4 días
- C_{max}
 - 96,7 mcg/mL (7,5 mg/kg)
 - 151,3 mcg/mL (12,5 mg/kg)
- T_{1/2}: 6,9-9,1 h

telavancina

- Estudio fase II, randomizado, doble ciego, controlado
- Pacientes \geq 18 años en sospecha o infección confirmada de piel y tejidos blandos por microorganismos grampositivos

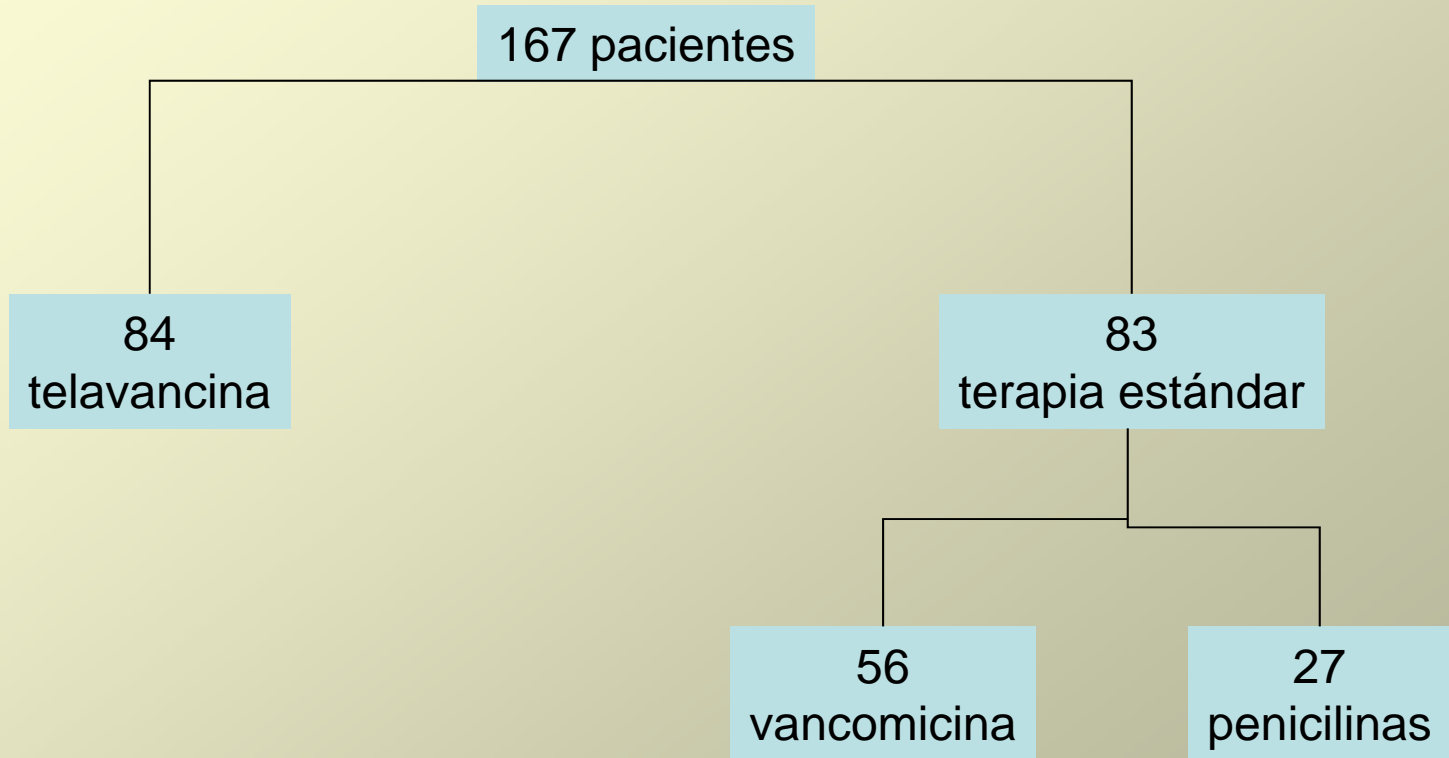
telavancina

- penicilina antiestafilocócica (qid) o vancomicina (bid)

frente a

- telavancina (7,5 mg/kg/día)

telavancina



Telavancina

respuesta clínica

	Telavancina n=84	Comparador n=83
curación fracaso indeterminado	66/84 (79%) 6/84 (7%) 12/84 (14%)	66/83 (80%) 3/83 (4%) 14/83 (17%)
<i>S. aureus</i>	40/50 (80%)	40/52 (77%)
SARM	18/22 (82%)	18/26 (69%)
Población clínicamente evaluable	66/72 (92%)	66/69 (96%)
Población microbiológicamente evaluable	52/56 (93%)	53/56 (95%)

telavancina

- No se observaron diferencias ni en respuesta clínica ni erradicación microbiológica

telavancina

	Telavancina n=84	Comparador n=83
náusea	13 (15%)	11 (13%)
Alteraciones psiquiátricas	10 (12%)	8 (10%)
Cefalea	9 (11%)	8 (10%)
Vómitos	8 (10%)	3 (4%)
Disnea	7 (8%)	1 (1%)
Parestesia	4 (5%)	0
Constipación	3 (4%)	5 (6%)
Total	47 (56%)	50 (60%)

Stryjewski ME, et al. Clin Infect Dis 2005; 40:1601-7

telavancina

- Se comparó el intervalo QTc al final del tratamiento frente a los valores basales, observándose una prolongación media de 6,4 ms mayor en el grupo telavancina

telavancina

- Estudio fase II, randomizado, control activo, grupos paralelos
- Pacientes \geq 18 años en sospecha o infección confirmada de piel y tejidos blandos por microorganismos grampositivos

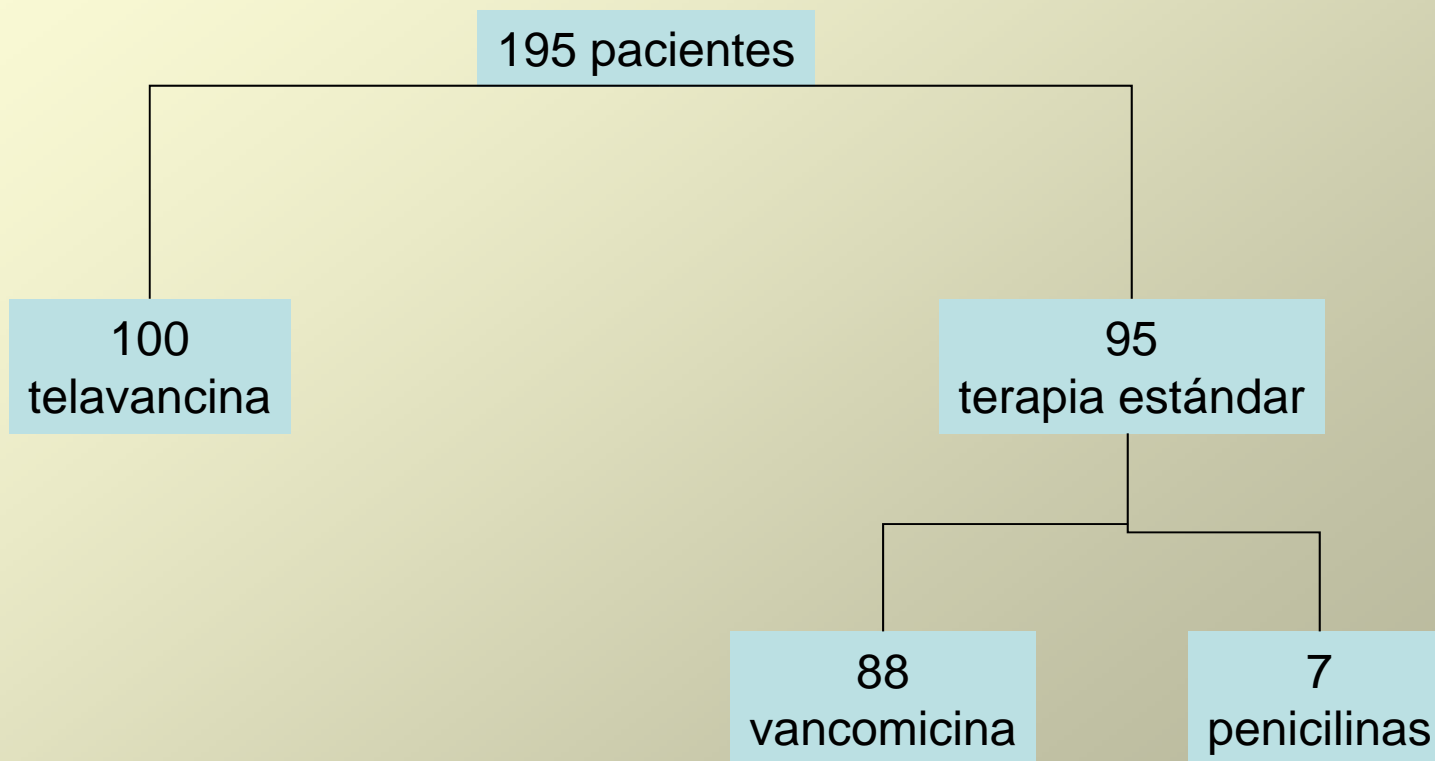
telavancina

- penicilina antiestafilocócica (qid) o vancomicina (bid)

frente a

- telavancina (10 mg/kg/día)

telavancina



Stryjewski ME, et al. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:862-7

Telavancina

respuesta clínica

	Telavancina n=100	Comparador n=95
curación	82/100 (82%)	81/95 (85%)
fracaso	3/100 (3%)	6/95 (6%)
indeterminado	15/100 (15%)	8/95 (8%)
<i>S. aureus</i>	48/50 (96%)	37/41 (90%)
SARM	25/26 (96%)	17/19 (90%)
Población clínicamente evaluable	74/77 (96%)	72/77 (94%)
Población microbiológicamente evaluable	62/64 (97%)	53/57 (93%)

Telavancina

respuesta microbiológica en la visita de seguimiento

	Telavancina	Comparador	p
Total	60/64 (94%)	45/57 (83%)	0,06
<i>S. aureus</i>	46/50 (92%)	32/41 (78%)	0,07
SARM	24/26 (92%)	13/19 (68%)	0,04

Stryjewski ME, et al. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:862-7

Telavancina

efectos adversos $\geq 5\%$

	Telavancina n=84	Comparador n=83	p
náusea	16 (16%)	6 (6%)	0,04
Alteraciones del gusto	14 (14%)	0 (0%)	< 0,01
Insomnio	13 (13%)	3 (3%)	0,02
Cefalea	8 (8%)	4 (4%)	0,37
Vómitos	8 (8%)	6 (6%)	0,78
Diarrea	6 (6%)	2 (2%)	1,00
Escalofríos	6 (6%)	2 (2%)	0,28
Prurito	6 (6%)	8 (8%)	0,59
Constipación	5 (5%)	7 (7%)	0,56

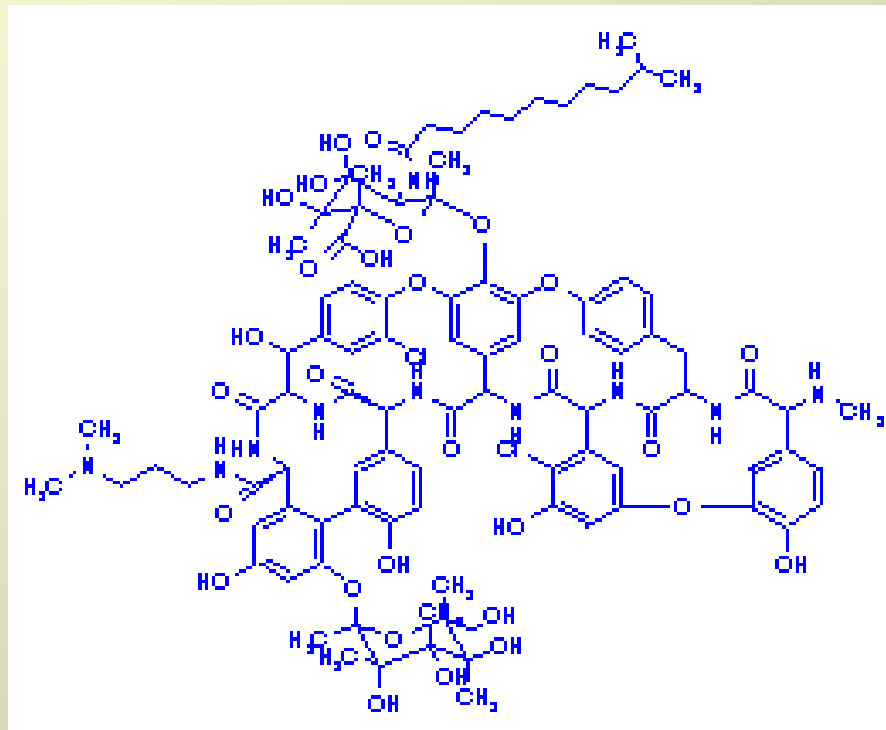
telavancina

- Se comparó el intervalo QTc al final del tratamiento frente a los valores basales, observándose una prolongación media de 12,5 ms mayor en el grupo telavancina ($p \leq 0,0001$)
- No se observaron efectos adversos cardiacos asociados a esta prolongación

telavancina

- No comercializada

dalbavancina



dalbavancina

- Glucopéptido semisintético con mecanismo de acción similar a vancomicina

dalbavancina

	CIM90 (mcg/mL)
<i>S. aureus</i> sensible a meticilina	0,06-0,25
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	0,06-0,25
GISA	4
VRSA	< 2

Mushtaq S, et al. Antimicrob Chemother 2004;54:617-20
Bozdoga B, et al. J Antimicrob Chemother 2003; 52:864-8

dalbavancina

- $T_{1/2}$: 9-12 días
- UPP: 98,4% (modelo murino)
- AUC/CMI y C_{max} /CMI se correlacionan con la eficacia en infecciones por *S. pneumoniae* y *S. aureus*

Dowell JA, et al. 42nd ICAAC; 2002

Buckwalter M, et al. J Clin Pharmacol 2005; 45:1279-87

Andes D, et al. Antimicrob Agents Chemother 2007; 1633-42

dalbavancina

- Estudio fase 3, randomizado, doble ciego, de no inferioridad
- Pacientes adultos en sospecha o infección confirmada de piel y tejidos blandos por microorganismos grampositivos que precisaban tratamiento parenteral

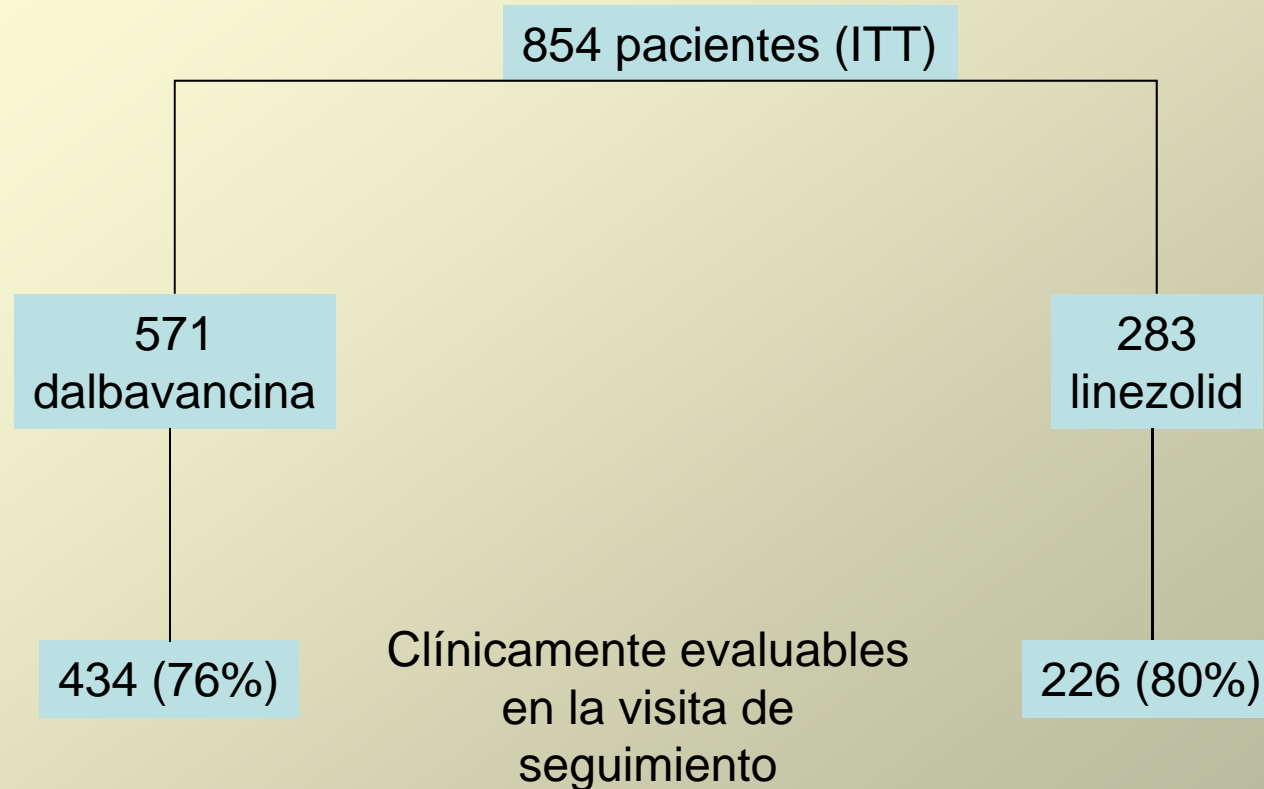
dalbavancina

- Una dosis de 1 g de dalbavancina IV, seguidos de una segunda dosis de 500 mg el día 8

frente a

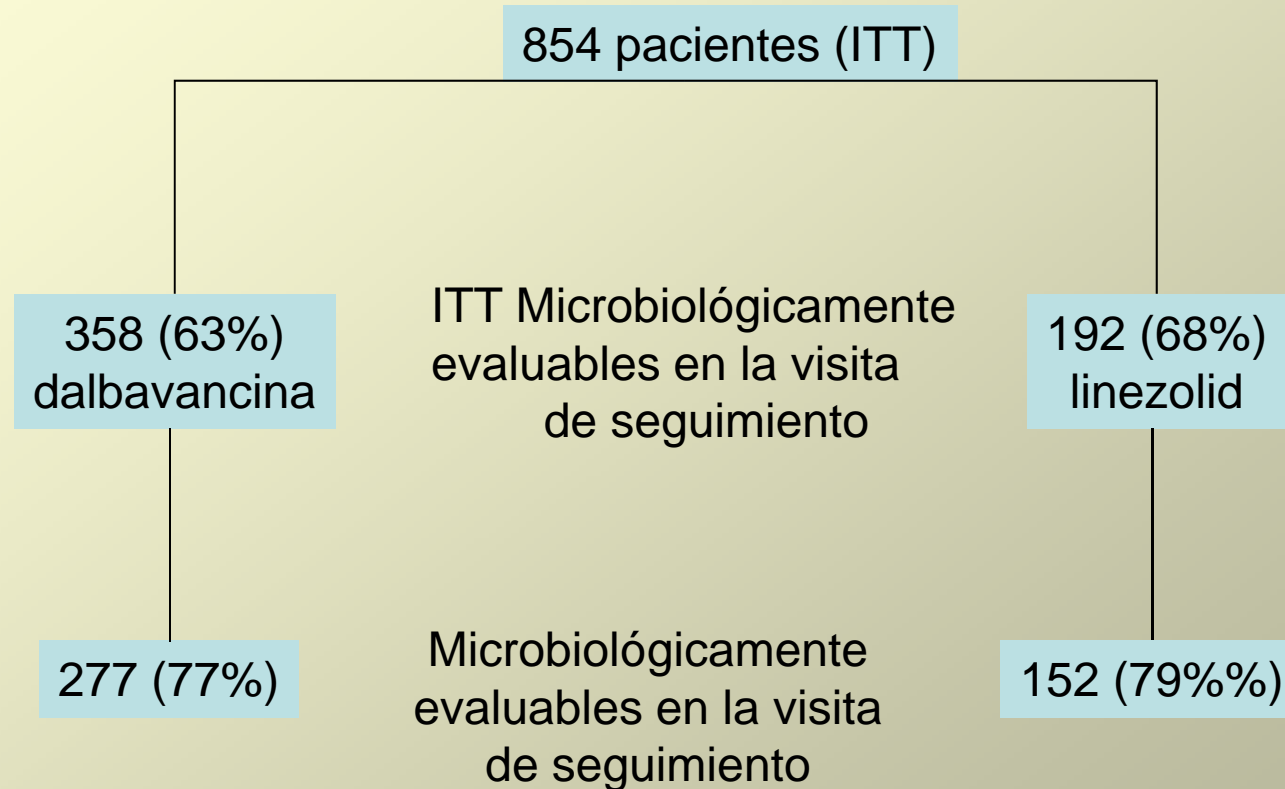
- Linezolid 600 mg/12h durante 14 días

dalbavancina



Jauregui LE, et al. Clin Infect Dis 2005; 41:1407-15

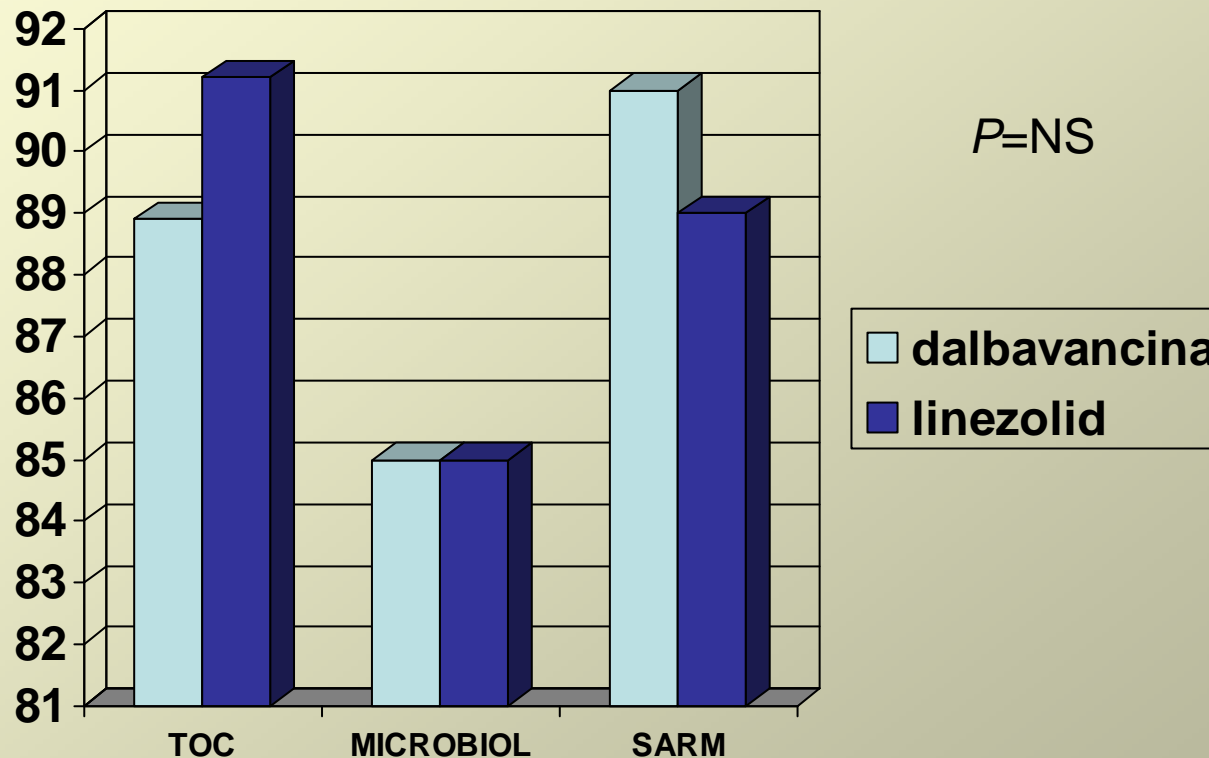
dalbavancina



microbiología

	Dalbavancina n=391	linezolid n=215
<i>Staphylococcus aureus</i> SARM	318 (89%) 181 (51%)	174 (91%) 97 (51%)
<i>S. pyogenes</i>	19 (5%)	12 (6%)
<i>S. agalactiae</i>	16 (4%)	10 (5%)
<i>S. viridans</i> especies	15 (4%)	6 (3%)
<i>Streptococcus</i> G especies	10 (3%)	6 (3%)

Dalbavancina eficacia clínica y microbiológica



dalbavancina

efectos adversos $\geq 2\%$

	Telavancina n=571	Comparador n=283
Ninguno	25,4 %	32,2%
Náusea	3,2 %	5,3 %
Diarrea	2,5 %	5,7%
LDH	1,9 %	1,8 %
Vómitos	1,9 %	1,1 %
Rash	1,8 %	1,8 %
Alteraciones hepáticas	1,6 %	1,1 %
Vaginosis	0,4 %	2,1 %
Trombocitopenia	0,2 %	2,5 %

Jauregui LE, et al. Clin Infect Dis 2005; 41:1407-15

dalbavancina

- Estudio fase 2, randomizado, controlado, abierto
- Pacientes adultos en sospecha o infección confirmada de piel y tejidos blandos por microorganismos grampositivos

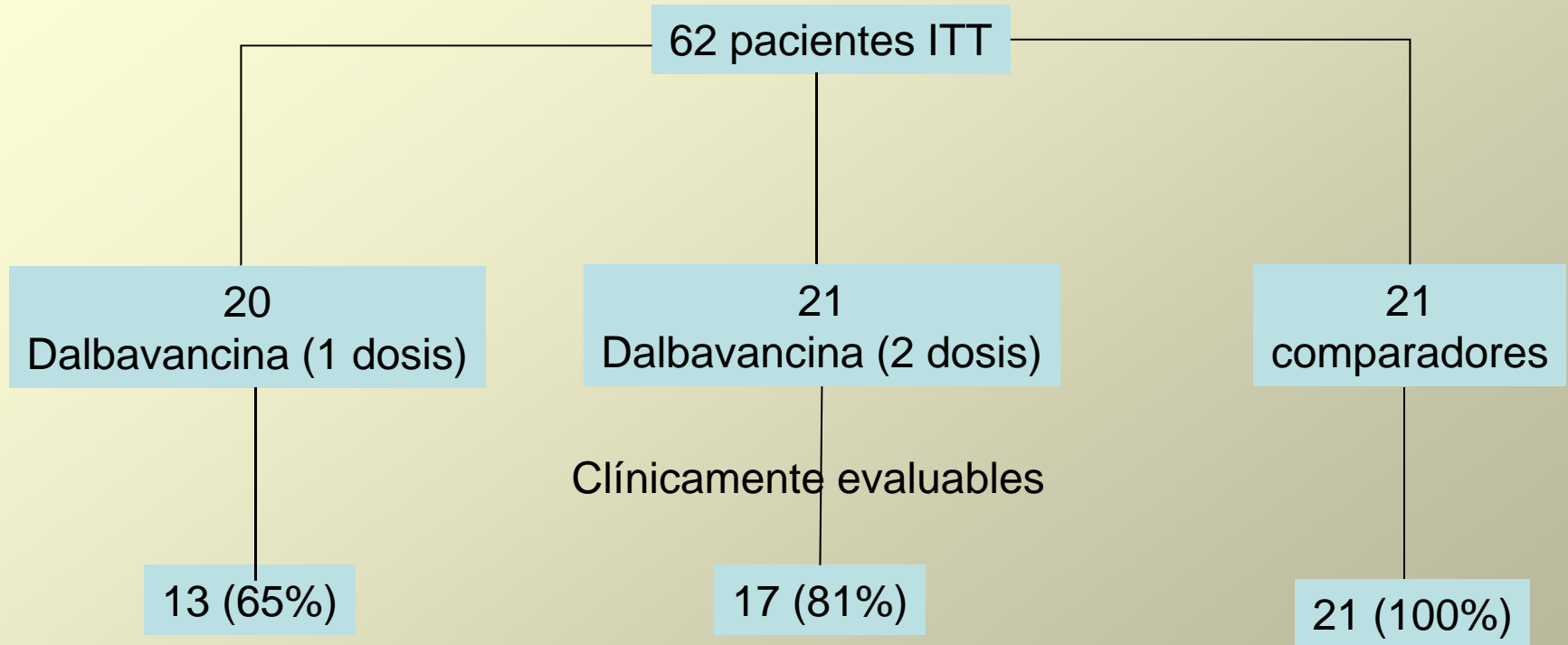
dalbavancina

- Una dosis única de 1,1 g de dalbavancina
- Una dosis de 1g de dalbavancina, seguidos de una segunda dosis de 500 mg el día 8

frente a

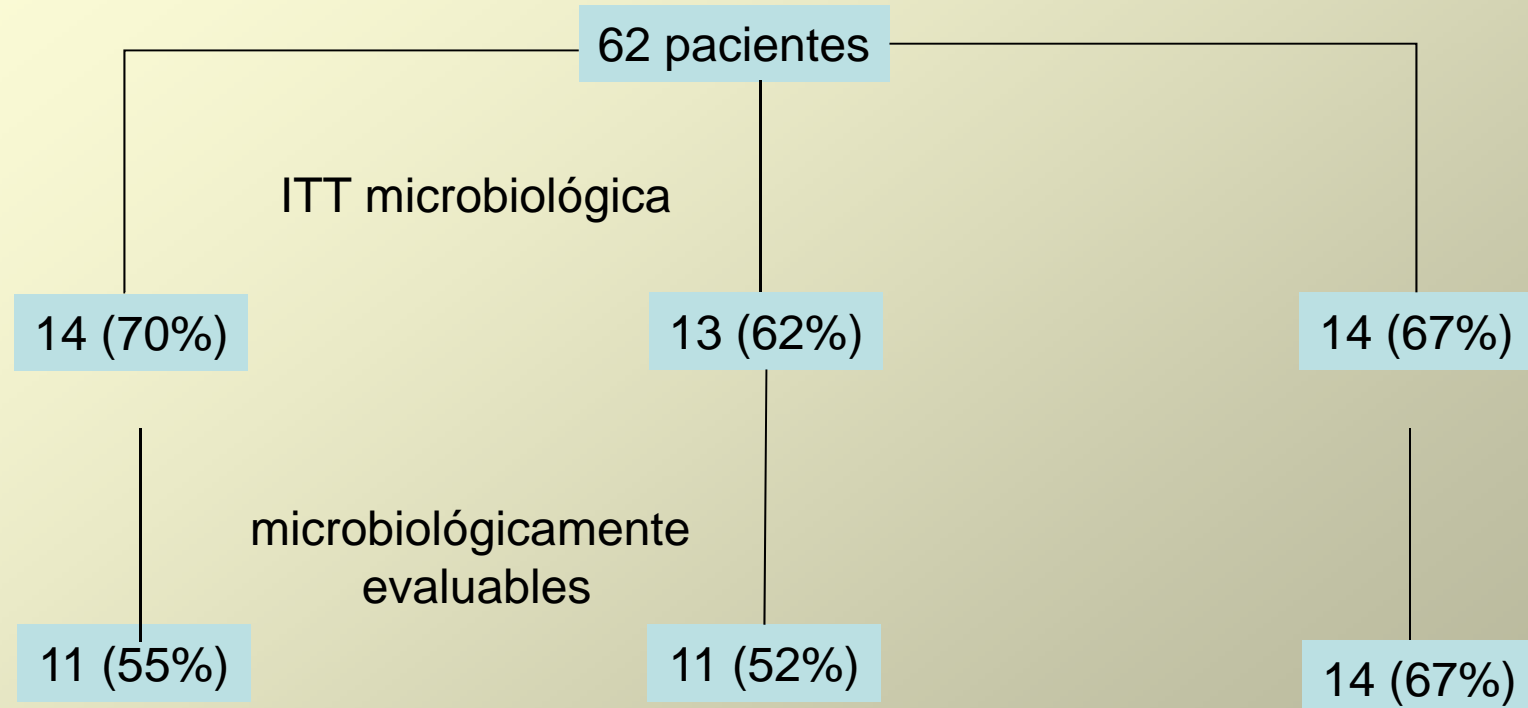
- Comparador activo durante 7-21 días

dalbavancina



Seltzer E, et al. Clin Infect Dis 2003; 37:1298-1303

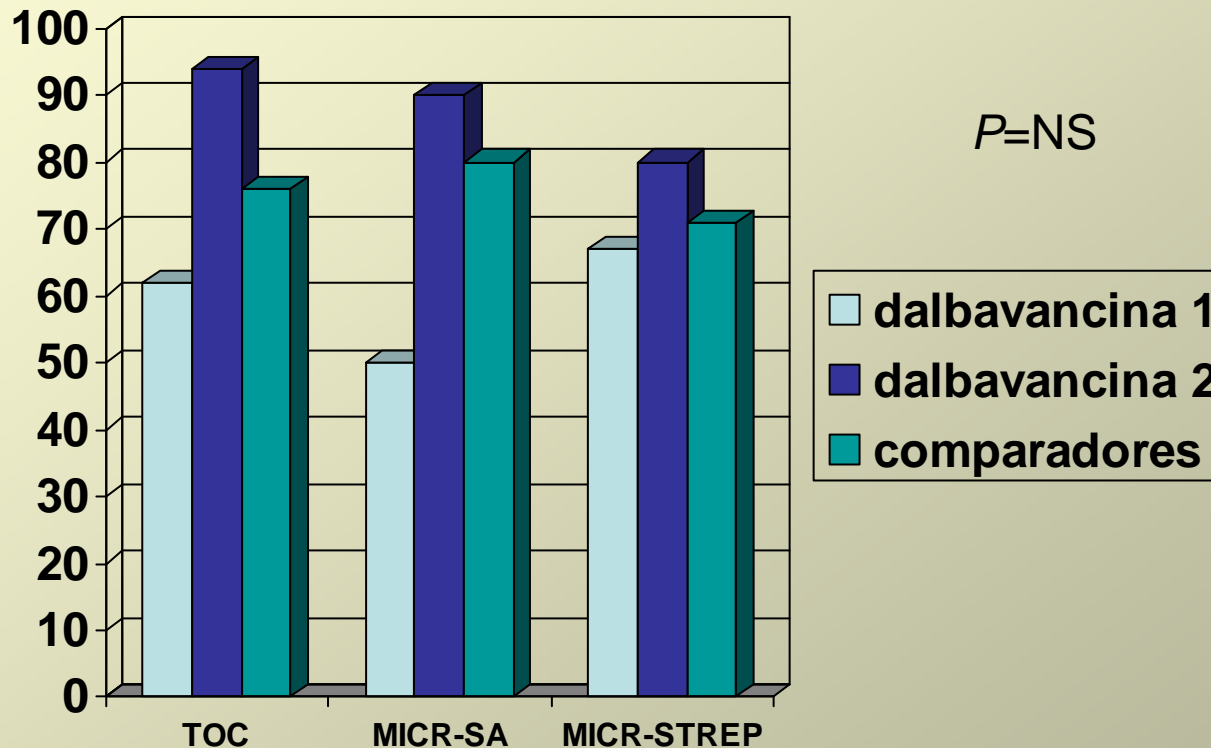
dalbavancina



Seltzer E, et al. Clin Infect Dis 2003; 37:1298-1303

Dalbavancina

eficacia clínica y microbiológica



Erradicación microbiológica

	Dalbavancina 1 dosis	Dalbavancina 2 dosis	Comparador
<i>Staphylococcus aureus</i>	5/10 (50%)	9/10 (90%)	6/10 (60%)
Aislamientos de estreptococos	2/3 (67%)	4/5 (80%)	5/7 (71%)

dalbavancina

efectos adversos

	Dalbavancina 1 dosis (20 pacientes)	Dalbavancina 2 dosis (21 pacientes)	Comparadores (21 pacientes)
Efectos adversos	11 (55%)	10 (48%)	12 (57%)

Seltzer E, et al. Clin Infect Dis 2003; 37:1298-1303

dalbavancina

- Estudio fase 2, randomizado, controlado, abierto
- Pacientes adultos con signos de bacteriemia posible o definitivamente asociada con catéter

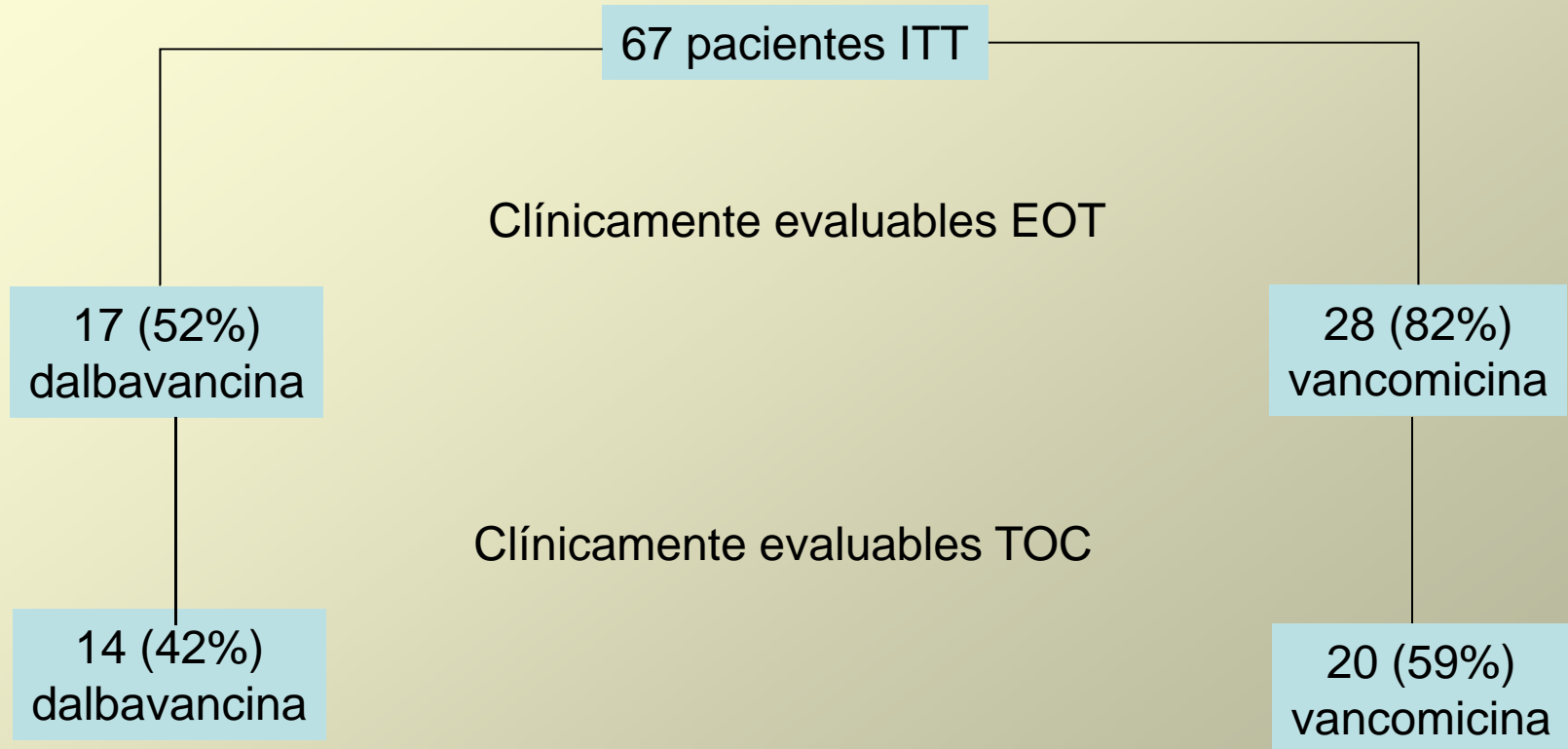
dalbavancina

- Una dosis de 1 g de dalbavancina, seguidos de una segunda dosis de 500 mg el día 8

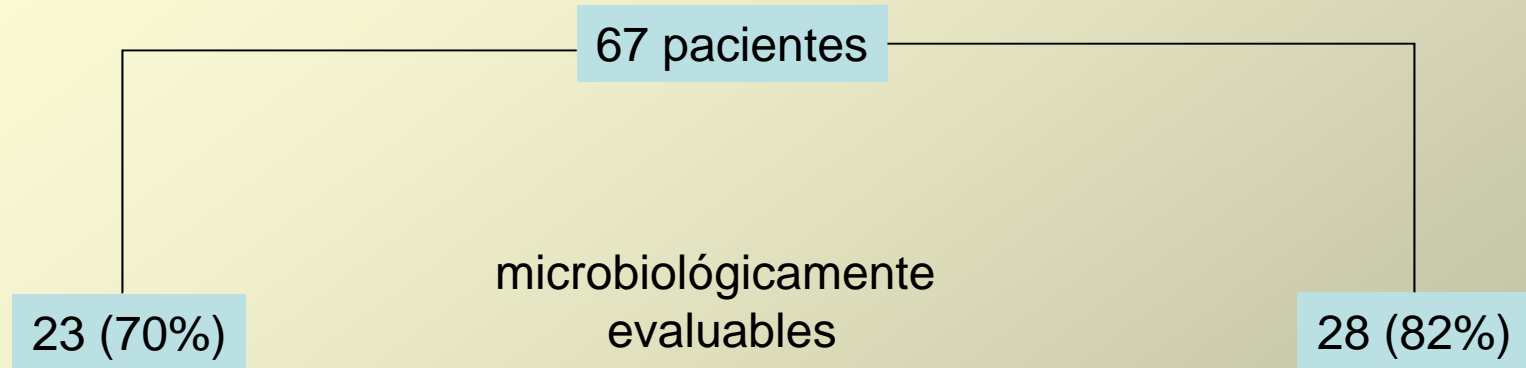
frente a

- 1 g de vancomicina cada 12 h

dalbavancina



dalbavancina

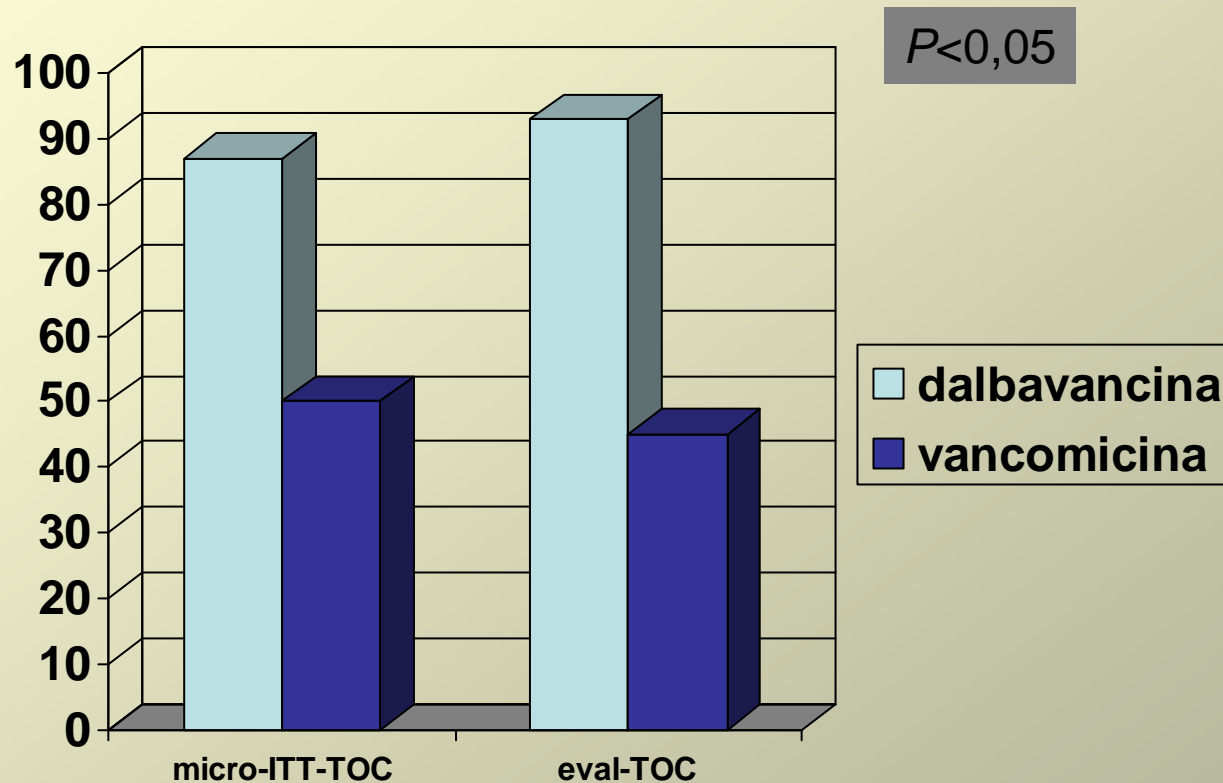


microbiología

	dalbavancina n=26	Vancomicina n=28
<i>Staphylococcus aureus</i> SARM	11 (42,3%) 5 (19,2%)	12 (42,9%) 9 (32,1%)
<i>Staphylococcus coagulasa negativos</i>	13 (50,0%)	13 (46,4%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (7,7%)	3 (10,7%)

Dalbavancina

eficacia clínica y microbiológica



dalbavancina

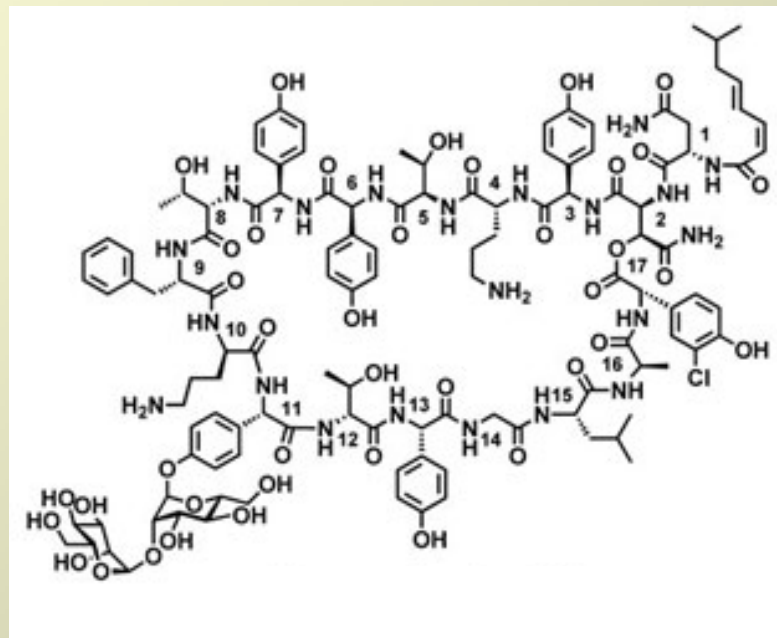
efectos adversos

	dalbavancina n=33	vancomicina n=34
Alguno	33 (100 %)	31 (91,2%)
Diarrea	7 (21,2%)	4 (11,8%)
Constipación	6 (18,2 %)	4 (11,8%)
Anemia	6 (18,2%)	4 (11,8%)
Hipotensión	7 (21,2%)	2 (5,9%)
Náusea	3 (9,1%)	4 (11,8%)
Vómitos	2 (6,1%)	7 (20,6%)
Pirexia	6 (18,2%)	2 (5,9%)
Candidiasis oral	4 (12,1%)	3 (8,8%)

dalvabancina

No comercializada

ramoplanina



ramoplanina

- Glucolipodepsipéptido
- Inhibición de la síntesis del péptidoglicano por un mecanismo independiente del sustrato D-Ala-D-Ala
- Actividad frente a grampositivos aerobios y anaerobios incluyendo *C. difficile* y ERV

Reynolds P, et al. Drugs Exp Clin Res 1990; 16:335-89

Rolston KV, et al. J Antimicrob Chemother 1996; 38:265-9

ramoplanina

- No absorbible por vía oral
- Acción tópica intestinal

ramoplanina

- Estudio fase 2, dobleciego, controlado con placebo, abierto
- Evaluación de seguridad y eficacia de ramplonanina en la erradicación de ERV en pacientes asintomáticos con colonización gastrointestinal

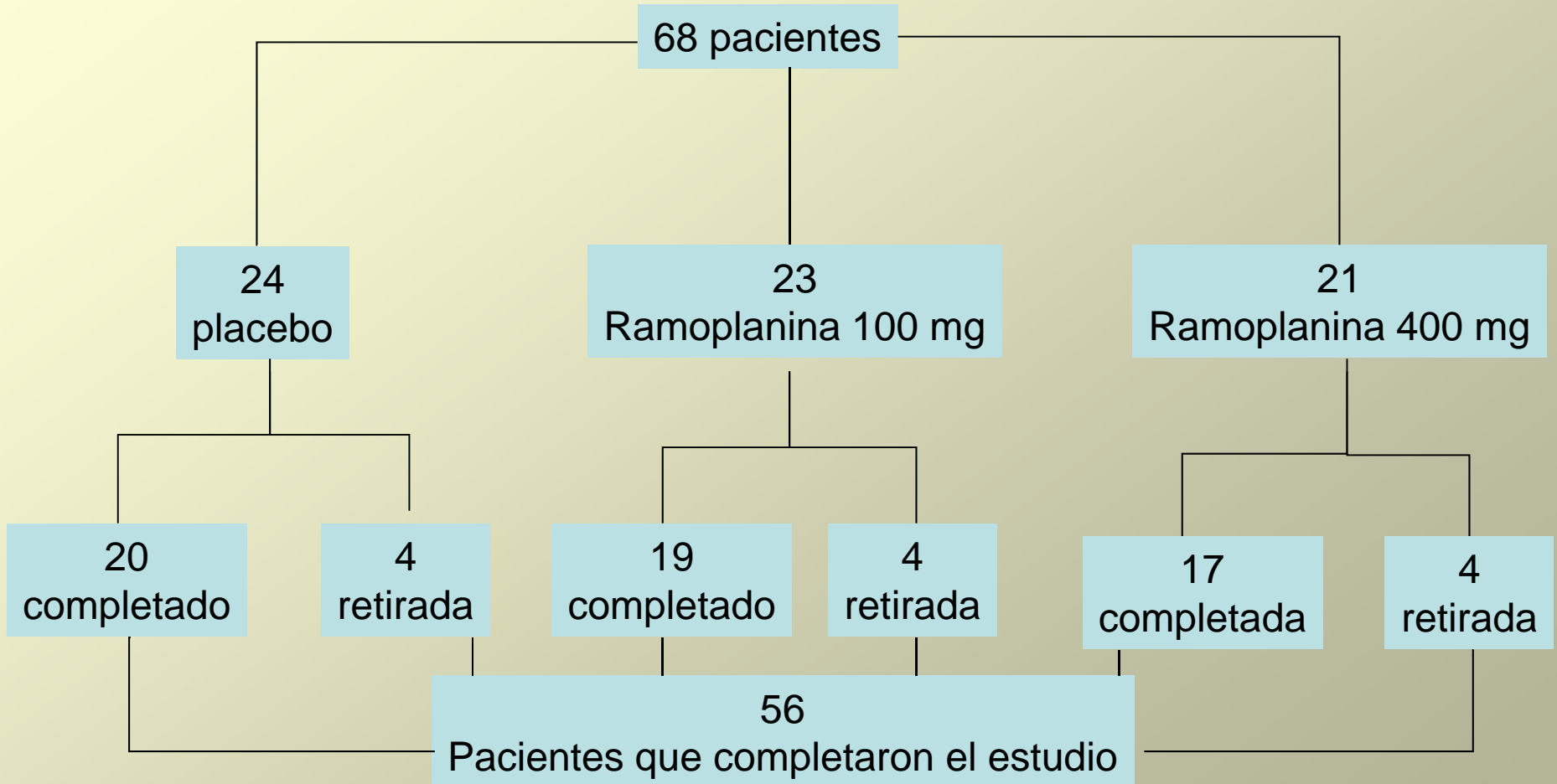
ramoplanina

- Una dosis de ramoplanina de 100 mg/12h or, 7 días
- Una dosis de ramoplanina de 400 mg/12h or, 7 días

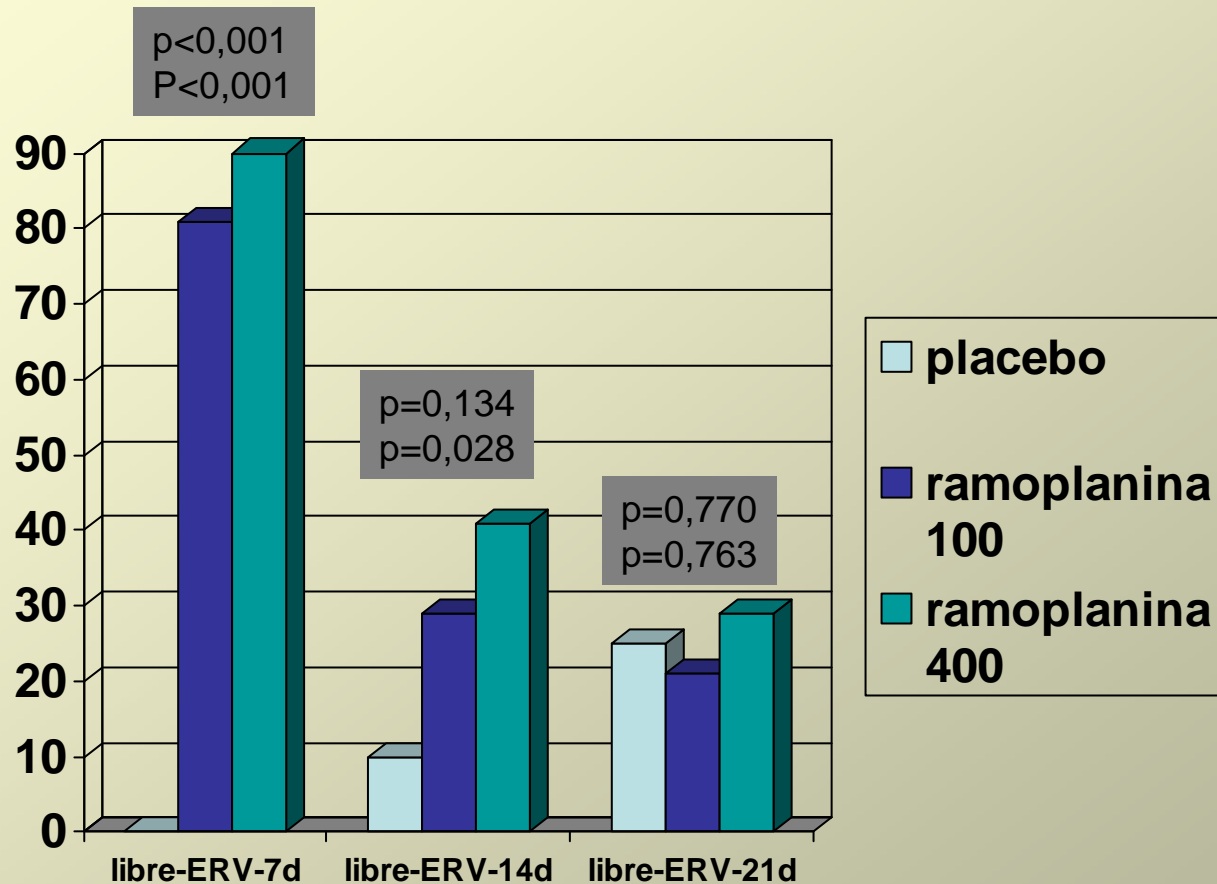
frente a

- Una dosis de placebo cada 12h or, 7 días

ramoplanina



ramplanina colonización ERV



Ramoplanina

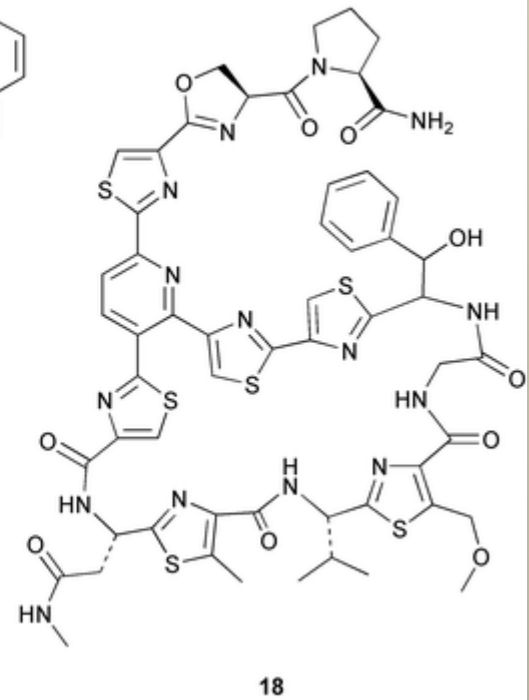
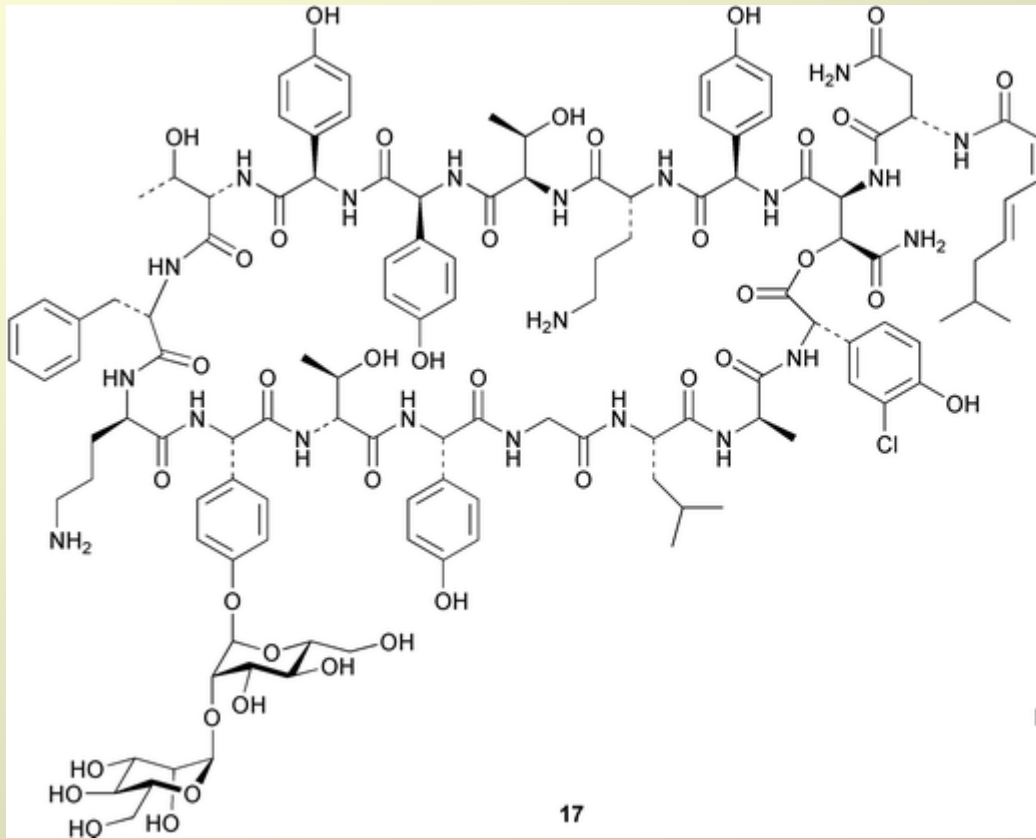
efectos adversos

- Buena tolerabilidad
- Diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia
- Muertes
 - 4 grupo placebo
 - 1 grupo ramoplanina 100 mg
 - 1 grupo ramoplanina 400 mg
- Ningún fallecimiento relacionado con infección por ERV

ramoplanina

- No comercializada

oritavancina



oritavancina

- Glucopéptido semisintético derivado de vancomicina
- actividad bactericida frente a microorganismos grampositivos

oritavancina

- CMI₉₀ frente a grampositivos multirresistentes: 1-4 mcg/mL
- CMI₉₀ frente a *S. pneumoniae* S ó R a penicilina: $\leq 0,00025$ -2 mcg/mL

Blosser RS, et al. 43rd ICAAC. Chicago. 2003. Abstract C1-1637

Blosser RS, et al. 43rd ICAAC. Chicago. 2003. Abstract C1-1636

oritavancina

- Dosis desde 200 mg ó 1,5-3 mg/Kg una vez al día
- C_{max} plasma (3 días): 46 mcg/mL con 200 mg hasta 137 mcg/mL con 800 mg
- T_{1/2}: 151-204 h
- UPP: 86-90%

Gerald J, et al. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:148-152

Fetterly GJ, et al. ICAAC 2003. Chicago. Abstract A-18

Rowepa, et al. ICAAC 2003. Chicago. 2001. Abstract A-2193

oritavancina

- Eficacia y seguridad en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos causados por microorganismos grampositivos

oritavancina

- Ensayo fase 3, doble ciego, randomizado, de no inferioridad
- Oritavancina 200 mg/24h 3-7 días IV seguido de placebo oral frente a vancomicina 15mg/kg IV seguido de cefalexina 1 g/12h oral
- Duración total: 14 días

Oritavancina resultados

1267 pacientes (ITT)

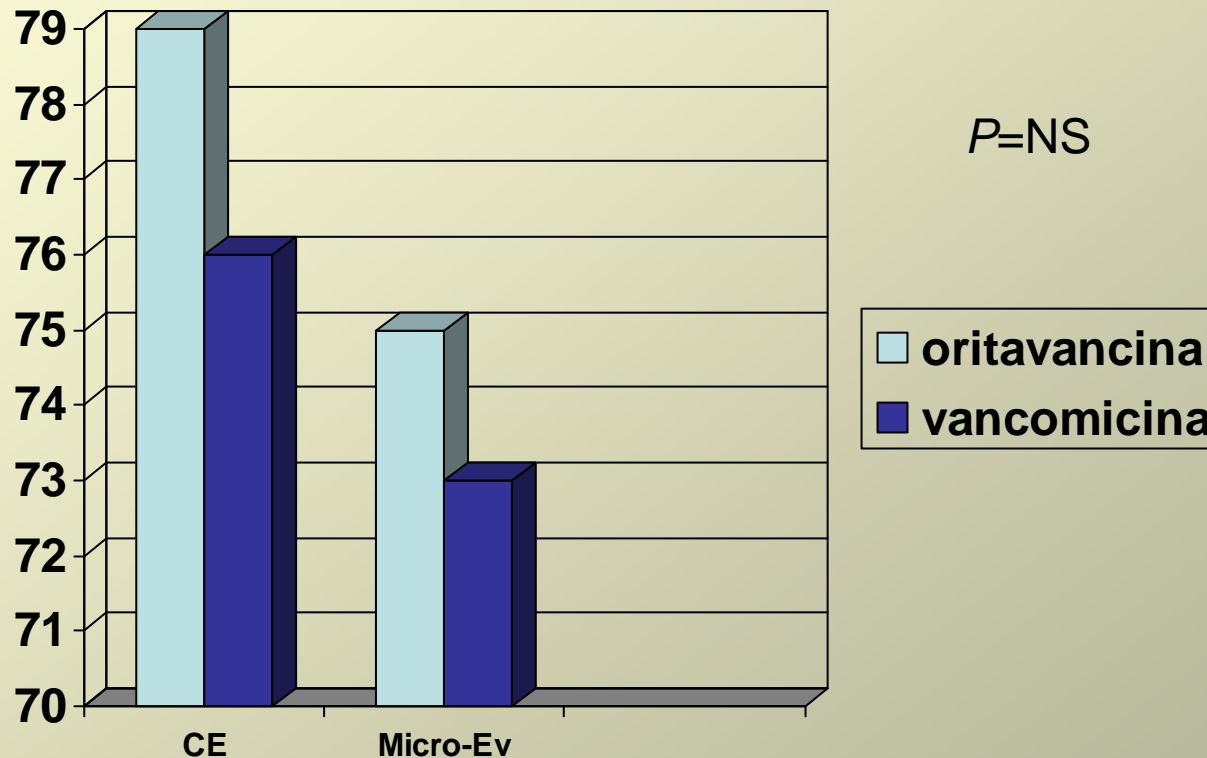
1000 evaluables clínicamente

686 evaluables microbiológicamente

Giamarellou H, et al. ICAAC 2003. Chicago. Abstract L-739a

oritavancina

eficacia clínica y microbiológica



Oritavancina resultados

- La eficacia fue conseguida precozmente en el grupo oritavancina (5,3 días vs 10,9 días)
- El porcentaje de efectos adversos fue inferior en el grupo oritavancina (47% vs 58%, $p < 0,001$)
- El porcentaje de pacientes que interrumpieron la terapia IV por efectos adversos fue inferior con oritavancina (1,8% vs 4,8%, $p = 0,003$)

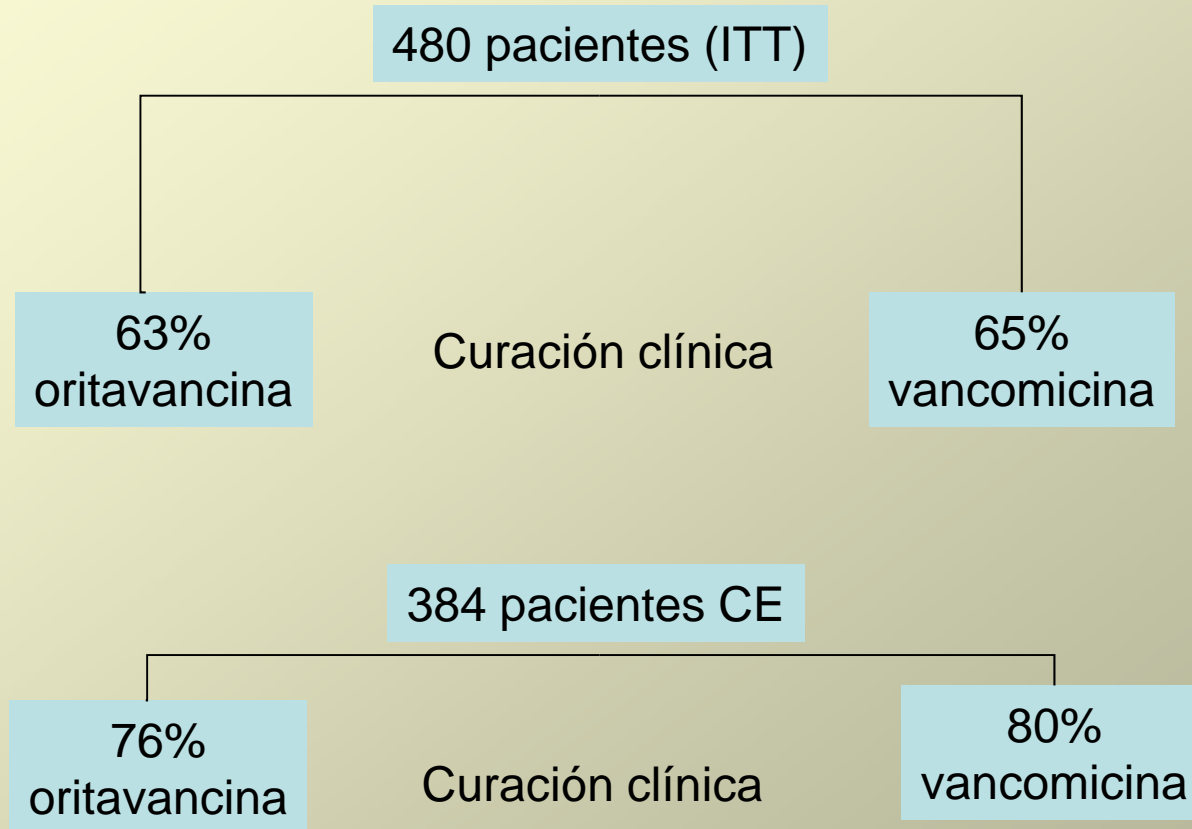
oritavancina

- Eficacia y seguridad en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos causados por microorganismos grampositivos

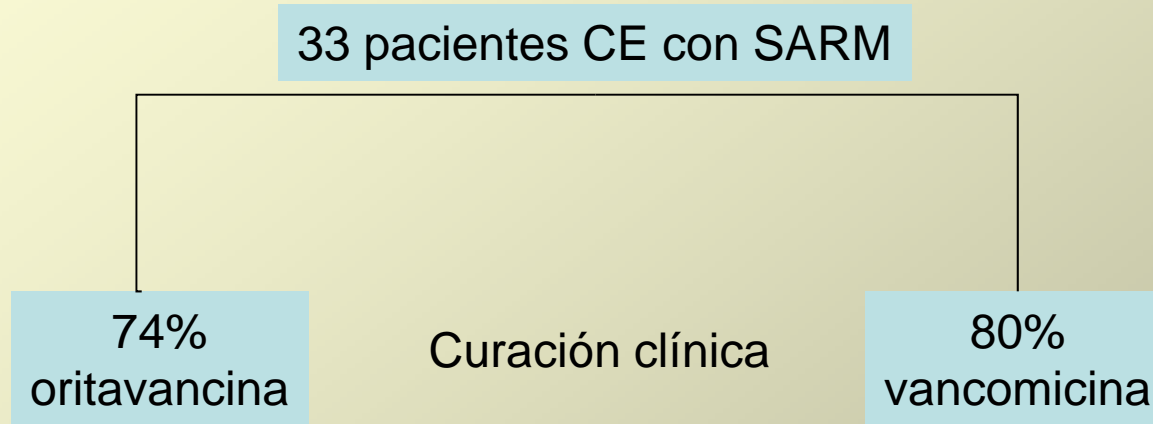
oritavancina

- Ensayo fase 3, doble ciego, randomizado,
- Oritavancina 1,5 ó 3 mg/kg (3-7 días, seguido de placebo oral) frente a vancomicina 15 mg/kg/12h (3-7 días, seguido de cefalexina oral)
- Duración total: 10-14 días

Oritavancina resultados clínicos

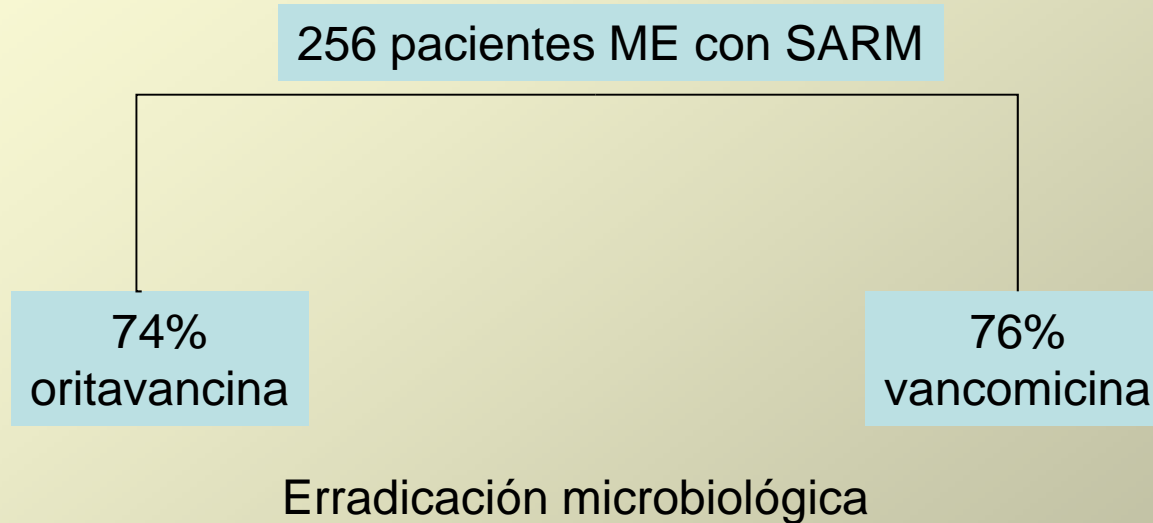


Oritavancina resultados clínicos



Oritavancina

resultados microbiológicos



Oritavancina

efectos adversos y duración tto

- Porcentaje similar en ambos grupos
- Duración del tratamiento:
 - Oritavancina 1,5 mg/kg: 5,3 días
 - Oritavancina 3 mg/kg: 5,7 días
 - Vancomicina 15mg/kg/12h: 11,5 días

oritavancina

- No comercializada

iclaprim

- Iclaprim, nueva diaminopirimidina con potente actividad frente a microorganismos grampositivos, incluyendo SARM, GISA y SARV
- Presenta actividad frente a algunos microorganismos gramnegativos y bacterias intracelulares

iclaprim

- Estudio en fase 2, ciego, multicéntrico europeo, para determinar la eficacia y seguridad de iclaprim en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos
- Se investigó la eficacia y seguridad de dos dosis diferentes de iclaprim IV en comparación con vancomicina.

iclaprim

- 92 pacientes fueron randomizados para recibir iclaprim a dosis de 0,8 mg/kg o 1.6 mg/kg/12h durante 10 días, en comparación con 1g/12h de vancomicina durante el mismo periodo de tiempo

Iclaprim eficacia clínica

- Superior al 90% con ambas dosis de iclaprim y similar a la obtenida con vancomicina.

Iclaprim

erradicación microbiológica

- 80-90% para microorganismos grampositivos, comparados con 72% en el grupo tratado con vancomicina
- *S.aureus* fue el patógeno con un porcentaje mayor de erradicación (75-80 % versus 59 % con vancomicina).
- 10 % de *S.aureus* fueron SARM. 4/5 SARM se randomizaron en el grupo de dosis baja de iclaprim y todos ellos fueron erradicados.

Iclaprim

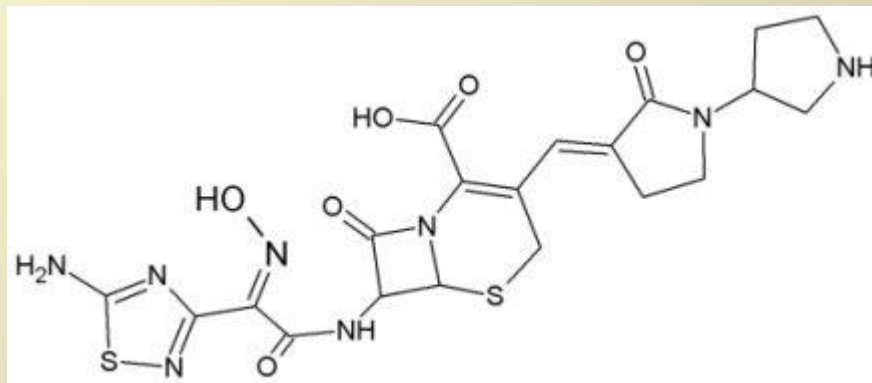
efectos adversos

- Buena tolerabilidad con efectos adversos de baja relevancia clínica

iclaprim

- No comercializado

ceftobiprole



ceftobriprole

- Cefalosporina con actividad frente a SARM
- Se han efectuado ensayos clínicos en fase II para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos
- Actualmente se están efectuando ensayos en fase III en esta indicación y en neumonía nosocomial

ceftobiprole

- No comercializado

ceftarolina

- Aprobada por la FDA (septiembre 2010)
 - Neumonía extrahospitalaria
 - Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos

ceftarolina

- Actividad in vitro frente a microorganismos gramnegativos y grampositivos
- Actividad frente a PBP2a (baja afinidad por parte de los betalactámicos)

ceftarolina

- Actividad frente a SARM

ceftarolina

- Cefetarolina fosamil (profármaco) presenta actividad frente microorganismos gramnegativos y grampositivos (incluyendo SARM)
- No es activa frente a *P aeruginosa* ni cepas productoras de Bleees

ceftarolina

- No presenta interacciones clínicamente relevantes
- Buen perfil de toxicidad

tigeciclina



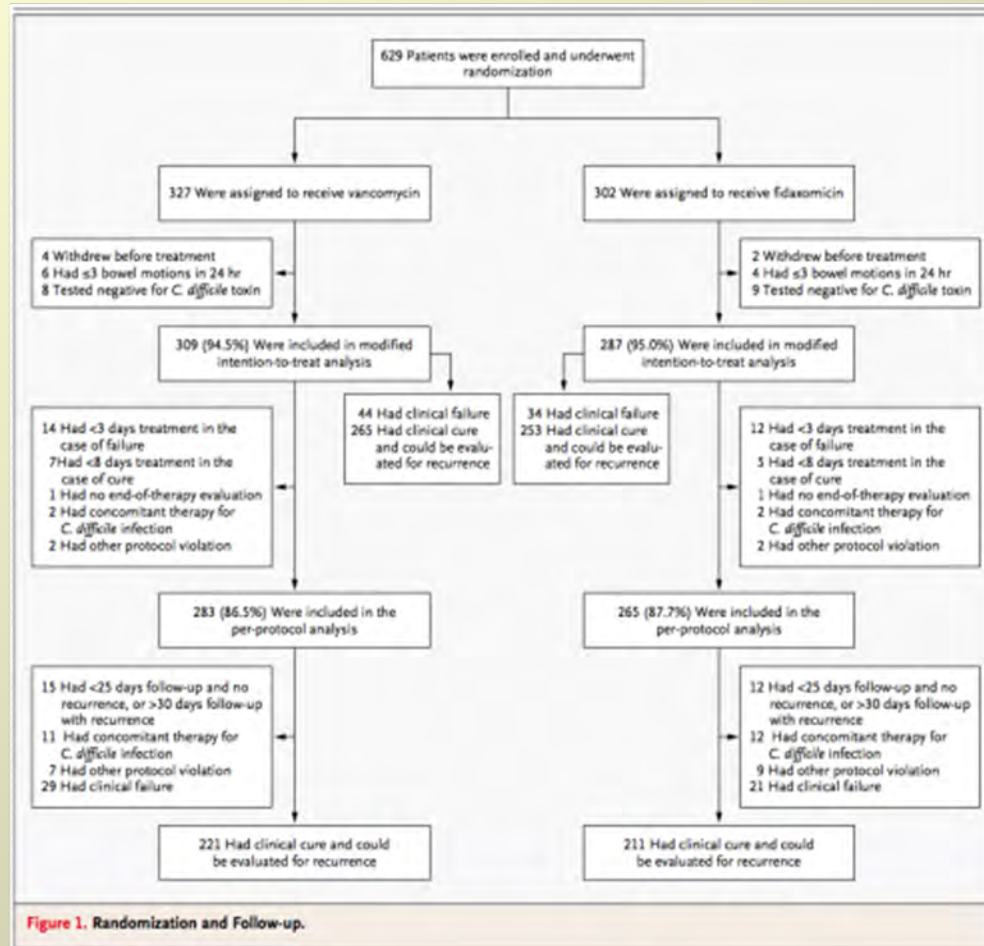
doripenem



fidaxomicina

- Macrólido activo frente a *C difficile*
- Mínima absorción sistémica
- Elevadas concentraciones fecales

fidaxomicina



fidaxomicina

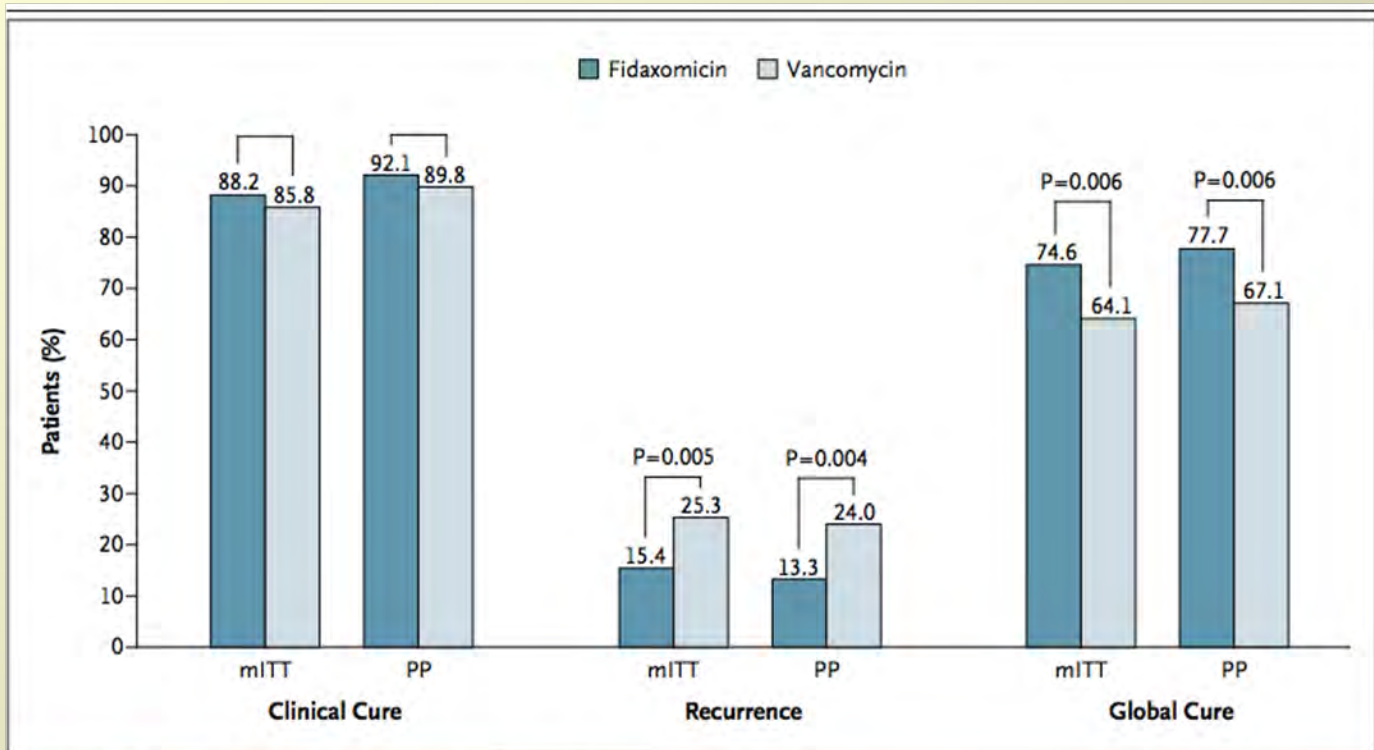


Figure 2. Rates of Primary and Secondary End Points.

For the primary outcome of clinical cure, the lower boundary of the 97.5% confidence interval for the difference in cure rates between fidaxomicin and vancomycin was -3.1 percentage points in the modified intention-to-treat (mITT) analysis and -2.6 percentage points in the per-protocol (PP) analysis.