



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**

mw. P. Pasman  
T +31 (0)20 797 80 26

0530.2016052794

Datum 28 april 2016  
Betreft GVS beoordeling 16/06 tedizolid(fosfaat) (Sivextro®)

**Onze referentie**  
2016052794

**Uw referentie**  
CIBG-16-1441

**Uw brief van**  
13 januari 2016

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 13 januari 2016 (CIBG-16-1441) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of tedizolid(fosfaat) (Sivextro®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat met het farmacotherapeutisch rapport als bijlage is toegevoegd.

Tedizolid(fosfaat) is beschikbaar in de vorm van 200 mg filmomhulde tabletten. Het is geïndiceerd voor de behandeling van acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur (*Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections*, ABSSSI) bij volwassenen. Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen. De aanbevolen dosering is 200 mg eenmaal daags gedurende 6 dagen.

*Toetsing onderlinge vervangbaarheid*

Tedizolid(fosfaat) kan op basis van de geldende criteria als onderling vervangbaar worden beschouwd met linezolid. Linezolid en tedizolid(fosfaat) behoren beide tot de klasse van oxazolidinonen. Linezolid is reeds geplaatst in het GVS op bijlage 1A in cluster 0J01XXAO.

**Advies van het Zorginstituut**

Tedizolid(fosfaat) kan samen met linezolid worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in cluster 0J01XXAO met een standaarddosis van 200 mg per dag gedurende 6 dagen.

De standaarddosis van linezolid is 1200 mg. Deze kuur duurt 10 dagen.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport 16/06  
tedizolidfosfaat (Sivextro®)

Datum	22 april 2016
Status	Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2015097019
Volgnummer	2016033017
	+31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. S. Weinreich
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Bijlage(n)	Farmacotherapeutisch rapport



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Tedizolidfosfaat (Sivextro®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
  - 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—7
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—9
- 2.3 Standaarddosering—9
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—9

#### **3 Conclusie plaatsing in GVS—11**

#### **4 Literatuur—12**



## 1 Inleiding

In de brief van 13 januari 2016 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel tedizolidfosfaat (Sivextro®).

### 1.1 **Tedizolidfosfaat (Sivextro®)**

#### *Samenstelling*

Tabletten met 200 mg tedizolidfosfaat

#### *Geregistreerde indicatie*

acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur (Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections, ABSSSI) bij volwassenen

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

#### *Dosering*

De aanbevolen dosering is 200 mg eenmaal daags gedurende 6 dagen.

Tedizolidfosfaat filmomhulde tabletten of poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie kan gebruikt worden als initiële behandeling. Patiënten die de behandeling starten met de parenterale formulering kunnen op de orale formulering overschakelen wanneer dit klinisch aangewezen is.

### 1.2 **Voorstel fabrikant opname GVS**

De fabrikant van tedizolidfosfaat (Sivextro®) stelt dat tedizolidfosfaat onderling vervangbaar is met linezolid en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in een nieuw te vormen cluster.





## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Het Farmacotherapeutisch Kompas noemt teicoplanine, vancomycine en linezolid als reserve-antibiotica voor ernstige infecties door meticilline-resistente stafylokokkenstammen, zowel MRSA- als penicilline-resistente coagulase negatieve stafylokokken. Het noemt ook ceftaroline voor de behandeling van gecompliceerde infecties van de huid en weke delen. Vancomycine *tabletten* worden toegepast bij stafylokokken-enterocolitis en pseudomembraneuze colitis. Vanwege verschil in indicatiegebied heeft de Commissie Farmaceutische Hulp eerder geconcludeerd dat linezolid tabletten niet geclusterd kunnen worden met vancomycine tabletten. Teicoplanine en ceftaroline zijn alleen beschikbaar voor toediening per infuus. Vancomycine parenteraal, teicoplanine en ceftaroline komen niet in aanmerking voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid vanwege het verschil in toedieningsweg met tedizolidfosfaat tabletten.

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt vergelijking met linezolid in aanmerking. Linezolid en tedizolidfosfaat behoren beide tot de klasse van oxazolidinonen. Linezolid is reeds geplaatst in het GVS op bijlage 1A in cluster 0J01XXAO..

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Tedizolidfosfaat is geregistreerd voor de behandeling van acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur (Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections, ABSSSI) bij volwassenen. Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

Linezolid is geregistreerd voor gecompliceerde huid- en weke delen infecties. Het is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van gecompliceerde huid- en weke delen infecties alleen wanneer uit microbiologisch onderzoek is gebleken dat de infectie wordt veroorzaakt door gevoelige Gram-positieve bacteriën.

Linezolid is niet werkzaam tegen infecties veroorzaakt door Gram-negatieve pathogenen. Specifieke behandeling gericht tegen Gram-negatieve organismen moet gelijktijdig worden gestart als de aanwezigheid van een Gram-negatief pathogeen is vastgesteld of wordt vermoed. Officiële richtlijnen over passend gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

Linezolid is tevens geregistreerd voor volwassenen voor de behandeling van buiten het ziekenhuis verworven pneumonie en nosocomiale pneumonie indien veroorzaakt of vermoedelijk veroorzaakt door gevoelige Gram-positieve bacteriën. Bij de bepaling of linezolid een passende behandeling is, dienen de resultaten van microbiologische tests of informatie over de prevalentie van resistentie van Gram-positieve bacteriën tegen antibacteriële stoffen in overweging te worden genomen.

Linezolid is niet werkzaam tegen infecties veroorzaakt door Gram-negatieve pathogenen. Specifieke behandeling gericht tegen Gram-negatieve organismen moet gelijktijdig worden gestart als de aanwezigheid van een Gram-negatief

pathogeen is vastgesteld of wordt vermoed.

Het Farmacotherapeutisch kompas geeft aan dat linezolid een reserve-antimicrobieel middel is. De toepassing dient te worden gereserveerd voor de behandeling van infecties die door vancomycine-resistente micro-organismen zijn veroorzaakt. De behandeling dient uitsluitend te worden begonnen in de kliniek en op basis van een antibiogram.

Er zijn geen epidemiologische gegevens over het voorkomen van acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur in Nederland. Cellulitis en erysipelas worden vaak gezien in de huisartsenpraktijk; de NVDV richtlijn schat de incidentie op respectievelijk 19 en 3 per 1000 patiëntbezoeken per jaar. De incidentie van pneumonie wordt door het RIVM (op basis van huisartsenregistratie) geschat op 14,9 per 1000 personen.<sup>1</sup> Op basis van de incidentiecijfers van cellulitis en erysipelas enerzijds en pneumonie in de huisartsenpraktijk anderzijds kan geconcludeerd worden dat behandeling van gecompliceerde huid- en weke delen infecties veroorzaakt door een gevoelige Gram-positieve bacterie de hoofdindicatie is voor linezolid.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

#### 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Zowel tedizolidfosfaat als linezolid tabletten worden oraal toegediend.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

#### 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Zowel tedizolidfosfaat als linezolid zijn bestemd voor toepassing bij volwassenen. Er is geen sprake van een toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

#### 2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van tedizolidfosfaat ten opzichte van het reeds beschikbaar geneesmiddel linezolid. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

In het Farmacotherapeutisch rapport wordt het bewijs voor de gunstige en ongunstige effecten van tedizolidfosfaat en linezolid besproken (bijlage).

#### *Gunstige effecten*

Linezolid is een reserve-antibioticum dat toegepast wordt bij vancomycine-resistente bacteriën. Tedizolid behoort tot dezelfde klasse (oxazolidinonen). Twee rechtstreeks vergelijkende studies hebben non-inferioriteit aangetoond van tedizolidfosfaat t.o.v. linezolid wat betreft klinisch succes bij acute infecties van de huid en huidstructuur (ABSSSI), na afloop van de behandeling (*post treatment evaluation* tijdstip). Dus de gunstige effecten van tedizolidfosfaat komen overeen met die van linezolid.

*Ongunstige effecten*

De meest frequente bijwerkingen van tedizolidfosfaat zijn hoofdpijn, duizeligheid, niet-ernstige maagdarm- en huidaandoeningen en vermoeidheid. Tedizolidfosfaat en linezolid zijn vergelijkbaar wat betreft ongunstige effecten, die meestal mild zijn. Myelosuppressie is een risico bij beide behandeling. Tedizolidfosfaat is onderworpen aan aanvullende monitoring en patiënten die linezolid gebruiken worden wekelijks gecontroleerd vanwege het risico op o.a. anemie. Dus de ongunstige effecten van tedizolidfosfaat komen overeen met die van linezolid.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen tedizolidfosfaat en linezolid.

**2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Op basis van bovenstaande criteria kan worden geconcludeerd dat tedizolidfosfaat (Sivextro®) onderling vervangbaar is met linezolid. Tedizolidfosfaat kan samen met linezolid worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in cluster 0J01XXAO

**2.3 Standaarddosering**

Er is geen DDD vastgesteld voor tedizolidfosfaat. In de SmPC van tedizolidfosfaat wordt een dosering aanbevolen van 200 mg tedizolidfosfaat eenmaal daags gedurende 6 dagen.

De standaarddosering van tedizolidfosfaat kan daarmee worden gesteld op 200 mg per dag gedurende 6 dagen.

De DDD van linezolid is 1200 mg. Deze kuur duurt 10 dagen.

**2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Tedizolidfosfaat (Sivextro®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0J01XXAO met linezolid.



### 3 Conclusie plaatsing in GVS

Tedizolidfosfaat tabletten 200 mg (Sivextro®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0J01XXAO met linezolid. De standaarddosis voor tedizolidfosfaat kan vastgesteld worden op 200 mg per dag gedurende 6 dagen. De standaarddosis van linezolid is 1200 mg. Deze kuur duurt 10 dagen.

## 4 Literatuur

<sup>1</sup> Gageldonk-Lafeber AB, Poos MJJC. Hoe vaak komen infecties van de onderste luchtwegen voor en nemen ze toe of af? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, 4 juni 2014. Geraadpleegd in maart 2016 via <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/ademhalingswegen/infecties-van-de-onderste-luchtwegen/omvang/>



Zorginstituut Nederland

## Farmacotherapeutisch rapport tedizolidfosfaat (Sivextro®) bij de behandeling van acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 22 april 2016  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2015097019
Volgnummer	2016011756
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. S. Weinreich
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 5**

#### **1 Inleiding 7**

1.1 Achtergrond 7

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 10

#### **2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13**

2.1 Zoekstrategie 13

2.2 Databases & websites 13

2.3 Selectiecriteria 13

#### **3 Resultaten 15**

3.1 Resultaten literatuursearch 15

3.2 Gunstige effecten 15

3.3 Ongunstige effecten 22

3.4 Ervaring 27

3.5 Toepasbaarheid 27

3.6 Gebruiksgemak 30

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 31

#### **4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 33**

4.1 Oud advies 33

4.2 Nieuw advies 33

#### **5 Literatuur 35**

#### **Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 37**

#### **Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 39**

#### **Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 40**



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van tedizolidfosfaat bij de behandeling van acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur. Tedizolidfosfaat is daarbij vergeleken met linezolid op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur tedizolidfosfaat een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van linezolid.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van tedizolidfosfaat.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 21 maart 2016 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.*



# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 Terminologie en afbakening

ABSSSI is een acroniem voor *acute bacterial skin and skin structure infections*, acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuren. Het rapport beperkt zich tot het ziektegebied van cellulitis/erysipelas, wondinfecties en ernstige cutane abscessen. Volgens de EPAR van tedizolidfosfaat voldeden de patiënten in de registratiestudies aan de een definitie van ABSSSI, die nagenoeg dekkend is voor patiënten met cellulitis/erysipelas, wondinfecties en ernstige cutane abscessen met een laesie van minstens 75 cm<sup>2</sup> (mogelijk kleiner in bepaalde lichaamsgebieden zoals het gezicht).<sup>1</sup>

### 1.1.2 Pathofysiologie aandoening

Cellulitis en erysipelas zijn diepe, bacteriële ontstekingen van de huid en subcutis, die zich verspreiden via de lymfebaan.<sup>2</sup> De pathofysiologie van cellulitis en erysipelas overlappen, waarbij erysipelas als een specifieke vorm van cellulitis beschouwd kan worden.<sup>3</sup> De oorzaak is meestal een infectie met hemolytische streptokokken<sup>1</sup> (bijvoorbeeld *Streptococcus pyogenes*) en/of stafylokokken, die via een huiddefect een *porte d'entrée* vinden.<sup>3</sup> Cellulitis komt vaak voor aan een been en minder vaak aan een arm of in het gezicht.<sup>3</sup> Verschillende factoren zijn geassocieerd met cellulitis waaronder een ulcus, veneuze insufficiëntie en overgewicht.<sup>3</sup> Over het algemeen is microbiologisch onderzoek niet geïndiceerd bij cellulitis/erysipelas, maar wel als er verdenking is op bijzondere ziekteverwekkers, bij specifieke omstandigheden gerelateerd aan het beroep, of ziekenhuisopname elders met verdenking op meticilline resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en bij ernstige comorbiditeit.<sup>2</sup>

Wondinfecties worden gekenmerkt door o.a. een enkele centimeters brede, pijnlijk en warm aanvoelend erytheem rond de wond. De infectie wordt meestal veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*. Het risico op infectie hangt af van het type wond, contaminatie en kenmerken van de patiënt zoals leeftijd en comorbiditeit (b.v. diabetes mellitus).<sup>3</sup>

Abscessen kunnen een complicatie zijn van cellulitis of een andere huidinfectie.<sup>3</sup> Ernstige huidabscessen hebben pusophoping in de bovenste huidlaag of dieper en gaan gepaard met roodheid, oedeem en/of verharding.<sup>4</sup>

In de intramurale of langdurige zorg is ABSSSI vaak een gevolg van chirurgie, of een secundaire infectie geassocieerd met een onderliggende aandoening. Extramuraal is ABSSSI meestal geassocieerd met de gevolgen van trauma.<sup>1</sup>

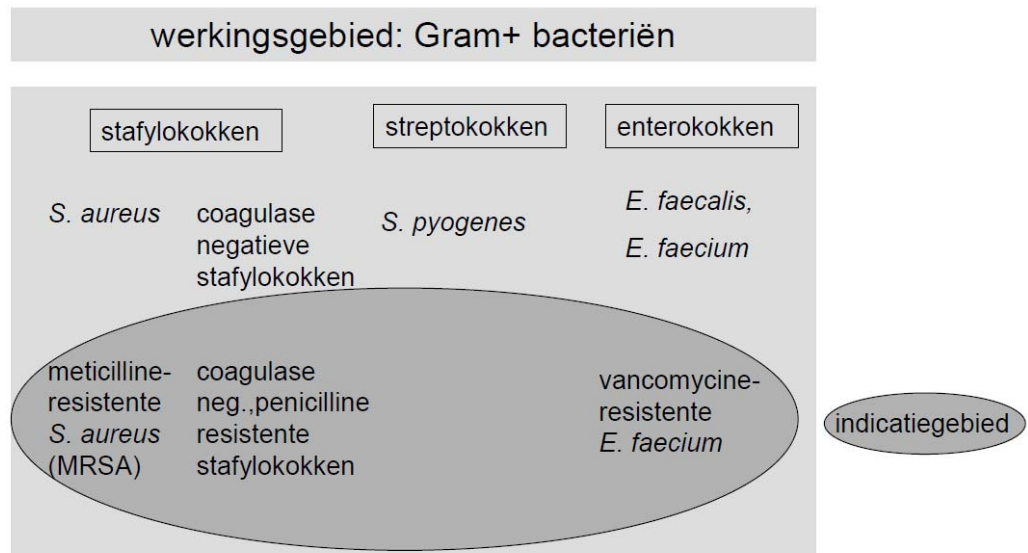
#### Bacteriële veroorzakers

De meest frequente bacteriële veroorzakers van ABSSSI zijn *Streptococcus pyogenes* en *Staphylococcus aureus* waaronder meticilline resistente *S. aureus* (MRSA). Minder vaak wordt ABSSSI veroorzaakt door andere *Streptococcus* species, *Enterococcus faecalis* of Gram-negatieve bacteriën.<sup>4</sup> Figuur 1 somt op de

<sup>1</sup> Hemolyse is een kenmerk dat gebruikt wordt bij de classificatie van streptokokken.

belangrijkste Gram-positieve bacteriën geassocieerd met ABSSSI.

Figuur 1. Gram+ bacteriën geassocieerd met ABSSSI. Licht grijs is het geclaimde werkingsgebied van tedizolidfosfaat en donker grijs het geclaimde indicatiegebied.



#### Resistentie

*Staphylococcus aureus* is enerzijds een onschuldige huidcommensaal maar kan opportunistisch ernstige infecties veroorzaken. Meticilline-resistente *S. aureus* (MRSA) is op wereldniveau de belangrijkste oorzaak van zorg-gerelateerde infecties met antibioticum-resistente ziekteverwekkers. In Europa is er veel variatie tussen landen in het vóórkomen van MRSA. In 2014 rapporteerde Nederland <1 % MRSA onder de invasieve isolaten van *S. aureus*, ruim onder het gemiddelde in het EU/EEA gebied (17,4%). Hoewel MRSA afneemt in Nederland en in Europa, blijft de bestrijding ervan een prioriteit voor de publieke gezondheid in Europa. MRSA kwam in de afgelopen jaren in toenemende mate voor in extramuraal opgelopen infecties.<sup>5</sup>

Enterokokken zijn eveneens onschuldige huidcommensalen maar kunnen invasieve ziekte veroorzaken. De vaakst voorkomende pathogene soorten zijn *E. faecalis* en *E. faecium*. Enterokokken zijn intrinsiek ongevoelig voor veel antibiotica. Daarnaast kunnen zij ongevoeligheid ontwikkelen. Door de intrinsieke en verworven resistentie zijn de behandelopties beperkt. Enterokokken zijn hardnekkig en verspreiden zich gemakkelijk in de zorgomgeving. De EPAR geeft aan dat er behoefte is aan nieuwe, met name orale antibacteriële middelen, vanwege toenemende microbiële resistentie in het algemeen en de toename van MRSA (relevant voor ABSSSI) in het bijzonder.

#### 1.1.3

##### Symptomen

ABSSSI wordt gedefinieerd als cellulitis/erysipelas, wondinfecties en ernstige cutane abcessen met een laesie van minstens 75 cm<sup>2</sup> (mogelijk kleiner in bepaalde lichaamsgebieden zoals het gezicht).<sup>1,4</sup> Kenmerken van cellulitis en erysipelas zijn een pijnlijk en warm erytheem, vaak gepaard met algemene ziekteverschijnselen waaronder koorts, rillingen en misselijkheid.<sup>3</sup> De EPAR noemt daarnaast voor ABSSSI de volgende kenmerken: lymfadenopathie, een verhoogd percentage onrijpe granulocyten en een abnormaal aantal witte bloedcellen.<sup>1</sup>



#### 1.1.4 *Incidentie / Prevalentie*

Er zijn geen epidemiologische gegevens over het voorkomen van ABSSSI in Nederland. Cellulitis en erysipelas worden vaak gezien in de huisartsenpraktijk; de NVDV richtlijn schat de incidentie op respectievelijk 19 en 3 per 1000 patiëntbezoeken per jaar. Een studie over Nederlandse gegevens uit 2001 schatte dat bij 28.000 patiënten de diagnose cellulitis of erysipelas van de benen werd gesteld. Daarvan werd circa 10% in het ziekenhuis opgenomen.<sup>2</sup> ABSSSI is een van de meest frequente soorten infecties die in het ziekenhuis worden behandeld.<sup>6</sup> Het is niet bekend hoeveel van de Nederlandse, ABSSSI-geassocieerde Gram-positieve isolaten resistent zijn voor specifieke antibiotica.

#### 1.1.5 *Ernst*

ABSSSI is een heterogene groep aandoeningen. ABSSSI is moeilijk te classificeren omdat er geen definities van ernst beschikbaar zijn. Het is ook moeilijk om consistente beslissingen te nemen over welke patiënten opgenomen moeten worden in het ziekenhuis.<sup>6</sup>

Complicaties van cellulitis zijn zeldzaam maar zij zijn wel geassocieerd met comorbiditeit waaronder diabetes mellitus, hartfalen en lever- of nierfunctiestoornissen. Recidieven komen nogal eens voor.<sup>3</sup> ABSSSI wordt soms veroorzaakt door MRSA of andere resistente bacteriën. Bacteriële resistentie is een risico voor de volksgezondheid.

#### 1.1.6 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Er zijn geen specifieke behandelrichtlijnen voor ABSSSI maar wel voor een deel van de ziektebeelden die eronder vallen. Er is geen specifieke richtlijn voor wondinfecties of ernstige abscessen. Cellulitis/erysipelas wordt, afhankelijk van de situatie, thuis of in het ziekenhuis behandeld.<sup>7</sup> Hieronder worden de adviezen van de NHG standaard besproken. De multidisciplinaire Richtlijn erysipelas en cellulitis<sup>7</sup> is in overeenstemming ermee. Het 'antibioticaboekje' van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB)<sup>8</sup> verwijst voor infecties van de huid en weke delen naar de NHG richtlijn en de multidisciplinaire richtlijn.

Wanneer diepe huidinfecties gezien worden in de huisartsenpraktijk zijn meestal orale antibiotica geïndiceerd of chirurgisch ingrijpen.<sup>3</sup> Bij een infectie met stafylokokken, al dan niet in combinatie met streptokokken, is flucloxacilline het middel van eerste keus. Macroliden (b.v. claritromycine) zijn een alternatief maar dienen terughoudend gebruikt te worden in verband met resistentie-ontwikkeling. Als de huidinfectie veroorzaakt wordt door MRSA adviseert de NHG richtlijn het vervolgbeleid te bepalen in overleg met een microbioloog of internist-infectioloog.<sup>3</sup> Die kan een zogenaamd reserve-antibioticum adviseren. Het Farmacotherapeutisch Kompas noemt teicoplanine, vancomycine en linezolid als reserve-antibiotica voor ernstige infecties door meticilline-resistente stafylokokkenstammen, zowel MRSA- als penicilline-resistente coagulase negatieve stafylokokken. Het noemt ook cotrimoxazol en, in het bijzonder voor de behandeling van (gecompliceerde) infecties van de huid en weke delen, clindamycine en ceftaroline. Linezolid behoort als enige tot de oxazolidinonen. Het kan zowel oraal als parenteraal gegeven worden. Vancomycine, teicoplanine en ceftaroline worden alleen parenteraal gegeven.

#### 1.1.7 *Tedizolidfosfaat (Sivextro®) oraal*

##### 1.1.7.1 *Geregistreerde indicatie*

Tedizolidfosfaat is geïndiceerd voor de behandeling van acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur (*Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections*, ABSSSI) bij volwassenen.<sup>9</sup>

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.<sup>9</sup>

- 1.1.7.2 **Dosering**  
De aanbevolen dosering is 200 mg eenmaal daags gedurende 6 dagen.<sup>9</sup> Deze beoordeling betreft tedizolidfosfaat tabletten.
- 1.1.7.3 **Werkingsmechanisme**  
Tedizolidfosfaat is een prodrug van oxazolidinonfosfaat. De antibacteriële werking van tedizolid wordt gemedieerd door binding aan de 50S-subeenheid van het bacteriële ribosoom, wat tot remming van de eiwitsynthese leidt. Tedizolid is hoofdzakelijk werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën. Tedizolid is in vitro bacteriostatisch tegen enterokokken, stafylokokken en streptokokken.<sup>9</sup>
- 1.1.7.4 **Bijzonderheden**  
Tedizolidfosfaat tabletten kunnen gebruikt worden als initiële behandeling. Patiënten die behandeling starten met de parenterale formulering (infuus) kunnen op de orale formulering overschakelen wanneer dit klinisch aangewezen is.<sup>9</sup>

## **1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek**

- 1.2.1 *Vraagstelling*  
Linezolid is het enige reserve-antibioticum uit de groep van oxazolidinonen. De vraagstelling van het onderzoek luidt, wat is de therapeutische waarde van tedizolidfosfaat (Sivextro®) bij acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur (ABSSSI) vergeleken met linezolid?
- 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*  
Patiënten met ABSSSI, acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur. ABSSSI patiënten met abscessen moeten een minderheid van de populatie vormen, omdat chirurgische behandeling sterke invloed heeft op de uitkomst van behandeling.<sup>4</sup> Een EMA richtlijn stelt voor een maximum van 30% van patiënten met abscessen.<sup>10</sup>
- 1.2.3 *Interventie*  
Orale tedizolidfosfaat als initiële therapie of na overstap van parenterale tedizolidfosfaat.
- 1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*  
Het eerste keus middel voor ABSSSI is flucloxacilline, gevolgd door macroliden (b.v. claritromycine). In geval van MRSA kan een reserve-antibioticum toegepast worden: cotrimoxazol, clindamycine, ceftaroline, vancomycine, teicoplanine of linezolid. Linezolid behoort als enige tot de klasse van oxazolidinonen, net zoals tedizolidfosfaat. Het heeft een vergelijkbaar antibiotisch spectrum als tedizolidfosfaat.<sup>1</sup> Linezolid is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van gecompliceerde huid- en weke delen infecties alleen wanneer uit microbiologisch onderzoek is gebleken dat de infectie wordt veroorzaakt door gevoelige Gram-positieve bacteriën.<sup>11</sup> Het Farmacotherapeutisch Kompas adviseert om linezolid te reserveren voor de behandeling van infecties die door vancomycine resistente micro-organismen worden veroorzaakt.<sup>12</sup> Aangezien tedizolidfosfaat en

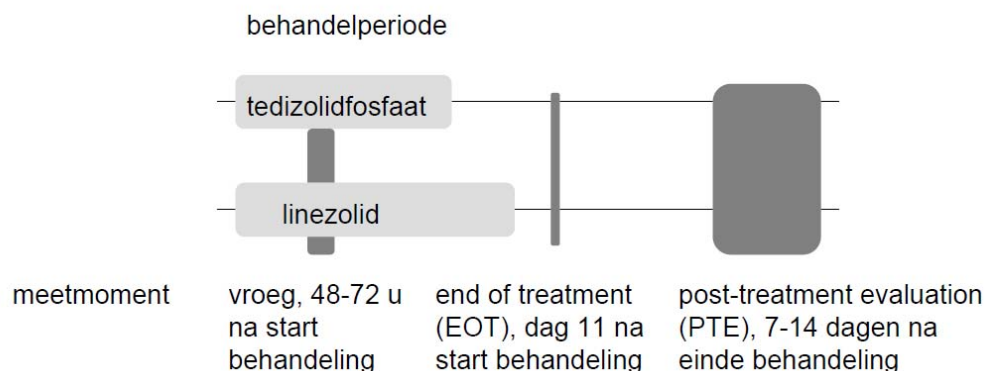
linezolidfosfaat beide oxazolidinonen zijn ligt het voor de hand dat linezolid de behandeling is waarmee wordt vergeleken in dit rapport.

#### Relevante uitkomstmaten

Een EMA richtlijn uit 2011 bespreekt uitkomsten voor antibiotica studies in het algemeen. De primaire uitkomst van behandeling met een antibioticum moet beoordeeld worden na afloop van behandeling (*test of cure visit*). Overigens wordt dit meetmoment genoemd *post treatment evaluation* (PTE) in de EPAR van tedizolidfosfaat; dit rapport gebruikt dan ook de term PTE. Volgens de EMA richtlijn moet op meetmoment PTE de klinische uitkomst gecategoriseerd worden als genezen, gefaald of onbepaald. Succes moet gedefinieerd worden als complete resolutie van klinische tekenen en symptomen. Het protocol van een studie moet de criteria definiëren voor deze drie categorieën. Naast de uitkomst op tijdstip PTE zijn klinische uitkomsten op andere meetmomenten ook relevant (b.v. vroeg of bij 'end of treatment', zie Figuur 2.) Een belangrijke subgroep om nader te beschouwen zijn patiënten met een geïdentificeerde ziekteverwekker.<sup>13</sup>

Een addendum op de EMA richtlijn, uit 2013, geeft aan dat voor ABSSSI de PTE meting moet plaatsvinden (tussen 7 en 14 dagen na de laatste behandelddag (zie Fig.2). Een non-inferioriteitsmarge van -10% wordt aanbevolen.<sup>10</sup>

Figuur 2. Tijdpad behandeling en klinische metingen. In dit rapport zijn PTE en 'vroeg' de meetmomenten van respectievelijk de primaire en secundaire uitkomstmaten.



1.2.5 *Relevante follow-up duur*  
Zeven tot 14 dagen na de laatste behandelddag.

1.2.6 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*  
Randomisatie is nodig omdat patiëntkenmerken (b.v. comorbiditeit) de prognose beïnvloeden. Blindering van de patiënt en beoordelaar is haalbaar.



## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: tedizolid[Text Word] AND linezolid[Text Word] op 1 februari 2016 (Medline) en 11 februari 2016 (Cochrane Library).

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library zonder begrenzing voor periode.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur: Nederlandse vereniging voor dermatologie en venereologie, Nederlands huisartsengenootschap, Stichting werkgroep antibioticabeleid, Nederlandse Vereniging voor medische microbiologie, Nederlandse internisten vereniging, NICE, SIGN.

### 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Inclusie: klinische trials met tedizolidfosfaat en linezolidfosfaat

Exclusie: narrative reviews en state-of-the art reviews, in vitro studies, conference abstracts.



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

Op basis van titel en abstract voldeden 4 studies aan de inclusiecriteria. Er zijn 3 studies geïnccludeerd op basis van de literatuursearch. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

### 3.2 Gunstige effecten

#### 3.2.1 Evidentie

Twee gerandomiseerde trials zijn gepubliceerd, EST-1 (Prokocimer 2013)<sup>14</sup> en EST-2 (Moran 2014)<sup>15</sup>. Er is ook een gepoolde analyse van EST-1 en EST-2 gepubliceerd, met deels andere aanvullende uitkomstmaten (Shorr 2015).<sup>16</sup> De EPAR behandelt sommige uitkomstmaten uitvoeriger dan de artikelen, en is in onderhavige gevallen gebruikt als primaire informatiebron voor dit rapport.

#### Tedizolidfosfaat t.o.v. linezolidfosfaat, orale toediening (EST-1)

De patiënten waren 18 jaar of ouder en hadden ABSSSI gedefinieerd als cellulitis/erysipelas, belangrijke cutane abcessen of wondinfecties met erytheem en een minimale laesie van 75 cm<sup>2</sup>, plus minstens één lokaal en één regionaal of systemisch teken van infectie. Er moest een vermoeden of bewijs zijn van een Gram-positieve ziekteverwekker.<sup>14</sup>

Onder de exclusie criteria waren de volgende kenmerken.<sup>14</sup>

- Vermoeden of bewijs van een Gram-negatieve pathogeen (tenzij de ABSSSI een wondinfectie betrof)
- Gebruik van systemische of lokale antibiotica gericht tegen Gram-positieve bacteriën tijdens 96 uur voorafgaand de eerste dosis studiemedicatie
- Eerdere, onsuccesvolle behandeling van dezelfde laesie

Deelnemers uit 54 centra zijn geïnccludeerd. Zij zijn gerandomiseerd naar behandeling met tedizolidfosfaat of linezolid (1:1, blokrandomisatie) met stratificatie op koorts, geografisch gebied (Europa [16% van de patiënten, afkomstig uit Duitsland, Tsjechië, Letland, Hongarije, Slowakije en Oekraïne], Noord Amerika, Latijns Amerika) en type ABSSSI (cellulitis/erysipelas, belangrijke cutane abcessen [maximaal 30% van de studiepopulatie] of wondinfectie).<sup>14</sup>

De behandeling bestond uit 6 dagen tedizolidfosfaat (200 mg, eenmaal daags) of 10 dagen linezolid, 600 mg tweemaal daags). Vanwege het verschil in medicatieduur en toedieningsfrequentie had de trial een geblindeerde, dubbel dummy opzet. In patiënten met (vermoedde) Gram-negatieve wondinfecties was behandeling met enkele additionele antibiotica toegestaan als deze uiterlijk op de derde studiedag begon. NSAIDs mochten niet gebruikt worden vóór de evaluatie tussen 24 en 48 uur. Medicatie met activiteit tegen koorts mocht alleen overwogen worden bij koorts >38°C.<sup>14</sup>

Patiënten zijn geëvalueerd op de drie tijdstippen zoals aangegeven in Fig.2. De primaire uitkomstmaat was de klinische uitkomst op tijdstip PTE (zie Figuur 2), gedefinieerd volgens onderstaande criteria:<sup>1</sup>

succesvol

- (nagenoeg) resolutie van de meeste ziekte-specifieke tekenen en symptomen, en
- (nagenoeg) afwezigheid van systemische tekenen van infectie (lymfadenopathie, koorts, >10% immature neutrofielen, abnormaal aantal WBC) indien aanwezig op baseline, en
- geen nieuwe tekenen, symptomen of complicaties toe te schrijven aan ABSSSI en derhalve geen verdere behandeling nodig met antibiotica voor de primaire laesie

gefaald ( $\geq 1$  van de criteria)

- additionele antibiotica nodig voor behandeling van de primaire laesie
- niet geplande grote chirurgische ingrepen nodig vanwege falen antibioticum
- ontwikkeling van osteomyelitis na baseline
- persisterende Gram-positieve bacteriëmie
- bijwerkingen ten gevolge van studiemedicatie leidend tot staken studiemedicatie en noodzaak tot andere antibiotische behandeling van ABSSSI
- overlijden (ongeacht oorzaak) binnen 28 dagen na start studiemedicatie

onbepaald (als er geen evalueerbare data waren om welke reden dan ook, waaronder):

- osteomyelitis op baseline
- lost to follow-up
- Gram-negatieve organisme geïsoleerd dat behandeling vergde met een niet toegestaan antibioticum

Een non-inferioriteitsmarge van 10% was vooraf bepaald.

Resultaten:

332 en 335 patiënten zijn respectievelijk gerandomiseerd naar tedizolidfosfaat of linezolid (ITT populatie). Daarvan waren 279 en 280 evalueerbaar op het laatste meetpunt (PTE) (PP populatie). Bij 209 van de patiënten in beide behandelarmen zijn één of meer pathogene bacteriën gekweekt op baseline (zie EPAR tabel 15 en Prokocimer 2013, Tabel 4). De grote meerderheid van de patiënten met een pathogeen had *S. aureus* (82% en 84% in de respectievelijke behandelarmen). Hiervan was ongeveer de helft MRSA.<sup>14</sup> Alle pathogenen waren gevoelig voor vancomycine.<sup>16</sup>

De klinische uitkomst op tijdstip PTE voor de ITT populatie is weergegeven in de eerste rij van Tabel 1. 85,5% van de met tedizolidfosfaat behandelde patiënten en 86,0% van de met linezolid behandelde patiënten zijn succesvol behandeld (effectverschil -0,5%, 95% BI -5,8% tot 4,9%).<sup>1</sup> In de per protocol analyse was het effectverschil vergelijkbaar (Tabel 1). Subgroepanalyses per ziektebeeld (niet getoond in dit rapport) waren in lijn met deze resultaten.<sup>14</sup>

De vroege klinische respons is geëvalueerd tussen 48 en 72 na start van de behandeling. In EST-1 waren de criteria voor vroege respons o.a. de afwezigheid van koorts en geen toename in ABSSSI oppervlakte. 79,5% van de met tedizolidfosfaat behandelde patiënten en 79,4% van de met linezolidfosfaat behandelde patiënten vertoonden vroege respons (effectverschil 0,1%, 95% BI (-6,1% tot 6,2%)(Tabel 1).<sup>14</sup>

De microbiologische ITT (in dit rapport afgekort als MITT) populatie is gedefinieerd in de EPAR als patiënten bij wie een pathogeen is gekweekt op baseline uit de primaire laesie of bloed. De MITT populatie had een vergelijkbare, gunstige klinische uitkomst op tijdstip PTE in beide behandelarmen (Tabel 1). (Overigens definieert het



artikel van Prokocimer de MITT als patiënten bij wie een *Gram-positief* pathogeen is gekweekt op baseline.) Patiënten met MRSA zijn succesvol behandeld in respectievelijk 85,2% en 85,6% van de gevallen, met tedizolidfosfaat en linezolid (Tabel 1; effectverschil en betrouwbaarheidsinterval niet gerapporteerd).

Tedizolidfosfaat t.o.v. linezolidfosfaat, intraveneus naar orale toediening (EST-2)

Het belangrijkste verschil in inclusiecriteria met EST-1 was dat patiënten tussen 12 en 18 jaar ook geïnccludeerd konden worden. De gemiddelde leeftijd in de tedizolidfosfaat en linezolidfosfaat armen was niettemin vergelijkbaar in beide studies (44 en 43 jaar in EST-1, 46 jaar in beide behandelarmen in EST-2).

Randomisatie en stratificatie zijn op een vergelijkbare manier gedaan als in EST-1. 58 centra werken mee, in de volgende werelddelen: Europa (34% van de patiënten, afkomstig uit Duitsland, Polen, Spanje en Rusland), Noord Amerika, Latijns Amerika, zuidelijk Afrika, Australië/Nieuw Zeeland.

De behandeling bestond uit 6 dagen tedizolidfosfaat (200 mg, eenmaal daags) of 10 dagen linezolid, 600 mg tweemaal daags). De behandeling begon intraveneus. Na twee doses studiemedicatie konden patiënten overstappen op orale behandeling mits zij voldeden aan minstens twee van de volgende criteria: geen toename in grootte van de primaire laesie; temperatuur <37,7°C; geen verslechtering van lokale symptomen bij de primaire infectiehaard; of verbetering in een of meer lokale symptomen sinds de vorige beoordeling. De studie had een dubbeldummy opzet. De toegestane aanvullende behandelingen kwamen nagenoeg overeen met EST-1.

Patiënten zijn geëvalueerd op dezelfde tijdstippen als in de EST-1 studie. De primaire uitkomstmaat, klinisch succes op tijdstip PTE, was gelijk aan de EST-1 studie. Verschillen tussen de twee studies m.b.t. secundaire uitkomstmaten worden besproken bij de resultaten. De vooraf gestelde non-inferioriteitsmarge was gelijk aan die in EST-1.

**Resultaten:**

332 en 334 patiënten zijn respectievelijk gerandomiseerd naar tedizolidfosfaat of linezolid (ITT populatie). Daarvan waren 290 en 280 evalueerbaar op het laatste meetpunt (PTE) (PP populatie). Bij 197 en 202 van de patiënten in de respectievelijke behandelarmen zijn een of meer pathogene bacteriën gekweekt op baseline (zie EPAR tabel 15 en Moran Tabel 4). De meeste met een pathogeen had *S. aureus* (158/192, 82% en 167/202, 83% in de respectievelijke behandelarmen). Ongeveer een derde van de *S. aureus* isolaten was MRSA. Alle pathogenen waren gevoelig voor vancomycine (Moran).

De meeste patiënten stapten over van intraveneuze naar orale behandeling, met tedizolidfosfaat na gemiddeld 1,7 dagen en met linezolid gemiddeld na 1,8 dagen. In de respectievelijk behandelarmen bleef 19% en 17% van de patiënten het intraveneuze preparaat gebruiken voor de gehele studieduur.

De klinische uitkomst op tijdstip PTE voor de ITT populatie is weergegeven in de eerste rij van Tabel 1. 88,0% van de met tedizolidfosfaat behandelde patiënten en 87,7% van de met linezolid behandelde patiënten zijn succesvol behandeld (effectverschil 0,3%, 95% BI -4,8% tot 5,1%).<sup>1</sup> De per protocol analyse had een vergelijkbaar effectverschil. Subgroepanalyses op klinisch beeld zijn niet gepresenteerd voor EST-2 op tijdstip PTE.

Vroege klinische respons is deels anders bepaald dan in EST-1. Terwijl in EST-1 de ABSSSI oppervlakte niet mocht toenemen, was in EST-2 het criterium een afname

van 20%. De uitkomsten zijn vermeld in Tabel 1. In de respectievelijke behandelarmen had 92% en 90% van de patiënten een vroeg klinisch respons (effectveschil 1,2%, 95% BI -3,3 tot 5,6%).

De MITT populatie zoals gedefinieerd in de EPAR (patiënten bij wie een pathogeen is gekweekt op baseline uit de primaire laesie of bloed) had een vergelijkbare, gunstige klinische uitkomst op tijdstip PTE in beide behandelarmen (Tabel 1). (Overigens definieert het artikel van Moran de MITT als patiënten bij wie een Gram-positief pathogeen is gekweekt op baseline.) Respectievelijk 53 en 56 van de patiënten had MRSA op baseline. Bij deze patiënten is op tijdstip PTE een deels andere uitkomstmaat gebruikt dan in de EST-1 studie, namelijk microbiologische respons. Een gunstige microbiologische respons is gedefinieerd als afwezigheid van het op baseline aanwezige pathogeen of vermoedelijke afwezigheid daarvan (geen kweekmonster beschikbaar én klinisch succes volgens de criteria op p. 16/41). Bij patiënten geïnfecteerd met MRSA had 81% in de tedizolidfosfaat arm en 77% in de linezolid arm een gunstige microbiologische respons (Tabel 1).<sup>15</sup>

Tabel 1: Gunstige effecten van tedizolidfosfaat vergeleken met linezolid bij patiënten met acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur

	<i>oraal, EST-1<sup>1,14</sup></i>			<i>intraveneus naar oraal, EST-2<sup>1,15</sup></i>		
	<i>tedizolidfosfaat</i>	<i>linezolid</i>	<i>Effectverschil, % (95% BI)</i>	<i>tedizolidfosfaat</i>	<i>linezolid</i>	<i>Effectverschil, % (95% BI)</i>
<i>primaire eindpunt</i>						
Klinisch succes <sup>a</sup> op tijdstip PTE, ITT (EPAR) <sup>1</sup>	284/332 (85,5%)	288/335 (86,0 %)	-0,5 (-5,8 tot 4,9)	292/332 (88,0%)	293/334 (87,7%)	0,3 (-4,8 tot 5,1)
Klinisch succes <sup>a</sup> indien evalueerbaar op tijdstip PTE (PP) (EPAR) <sup>1</sup>	264/279 (94,6%)	267/280 (95,4%)	-0,8 (-4,4 tot 3,2)	268/290 (92,4%)	269/280 (96,1%)	-3,7 (-8,0 tot 0,0)
<i>secundaire eindpunten</i>						
Vroege klinische respons, ITT (oraal: Prokocimer <sup>b,14</sup> ; iv naar oraal Moran <sup>c,15</sup> )	264/332 (79,5%)	266/335 (79,4%)	0,1 (-6,1 tot 6,2)	304/332 (92%)	302/334 (90%)	1,2 (-3,3 tot 5,6)
Klinisch succes <sup>a</sup> bij patiënten met een bacteriële ziekteverwekker (ongeacht welke) (MITT) op PTE (EPAR Tabel 15) <sup>1</sup>	179/209 (85,6%)	181/209 (86,6%)	-1.0 (-7.6, 6.0)	173/197 (87,8%)	179/202 (88,6%)	-0.8 (-7.4 tot 5.5)
Klinisch succes <sup>a</sup> bij patiënten met MRSA op tijdstip PTE (Prokocimer) <sup>14</sup>	75/88 (85,2%)	77/90 (85,6%)	niet vermeld	-	-	-

Gunstige microbiologische respons <sup>d</sup> bij patiënten met MRSA op tijdstip PTE (Moran) <sup>15</sup>	-	-	-	43/53 (81%)	43/56 (77%)	4,3 (-11,4 tot 19,8)
---	---	---	---	-------------	-------------	----------------------

PTE, post-treatment evaluation. MITT, microbiological ITT.

<sup>a</sup> Zie criteria op p.16/41.

<sup>b</sup>Geen koorts, geen toename in ABSSI oppervlakte.

<sup>c</sup>≥ 20% reductie in ABSSI oppervlakte.

<sup>d</sup> Zie criteria op p. 18/41.

### 3.2.2

#### *Discussie*

In twee RCT's bij patiënten met ABSSSI is tedizolid vergeleken met linezolid, dat ook behoort tot de klasse oxazolidinonen. Linezolid heeft een plaats in de behandeling als reserve antibioticum. Bij ongeveer tweederde van de studiedeelnemers is een pathogene bacterie gekweekt (de zogenoemde microbiologische ITT populatie), meestal *S. aureus* waarvan een deel MRSA en in enkele gevallen streptokokken. Er is geen algemeen aanvaarde indeling voor de ernst van ABSSSI. De EMA merkte op dat de meeste patiënten niet ernstig leken aangedaan. De EMA vond dat een gevoeligheidsanalyse op mogelijke kenmerken van ernst (b.v. laesiegrootte) de conclusie ondersteunde dat tedizolidfosfaat ook effectief is bij meer ernstige infecties. Bovendien vond de EMA het geruststellend dat de SmPC beschrijft dat weinig patiënten met bacteriëmie zijn onderzocht.<sup>1</sup> Het percentage patiënten met abscessen (<30%) was conform EMA richtlijnen. Ook conform EMA richtlijnen waren de primaire en secundaire uitkomstmaten wat betreft tijdstip van meting, categorieën van klinische uitkomst en het feit dat de categorieën zijn gedefinieerd.

De primaire uitkomstmaat van klinisch succes op tijdstip PTE liet een gelijkwaardig, gunstig effect zien van tedizolidfosfaat en linezolid, in beide studies, zowel in de ITT en de PP analyses. Het effectverschil viel binnen de vooraf gestelde non-inferioriteitsmarge. De EPAR vermeldt dat 90% van de patiënten de studies hebben afgemaakt en dat er geen aanwijzingen voor selectieve uitval die tot vertekening zou hebben geleid. De EPAR vermeldt ook dat de ernst van ABSSSI vergelijkbaar leek tussen EST-1 en EST-2, voor zo ver dat beoordeeld kon worden in de afwezigheid van formele criteria voor ernst.

Alle patiënten in EST-1, en de meeste in EST-2, zijn oraal behandeld, in EST-2 na aanvankelijke parenterale behandeling. Deze studies zijn derhalve relevant voor de beoordeling van orale tedizolidfosfaat, dat geregistreerd is voor initiële behandeling of na parenterale behandeling.

De secundaire uitkomstmaat van vroege klinische respons was ook gelijkwaardig voor tedizolidfosfaat en linezolid in de ITT populaties. Voor deze uitkomstmaat had EST-2 strengere succescriteria dan EST-1. Niettemin waren de respons percentages hoger voor beide geneesmiddelen in EST-2 dan in EST-1. Wellicht is dit te verklaren door het feit dat patiënten in EST-2 startten op parenterale behandeling.

De microbiologische ITT populatie in beide studies bevestigde het gelijkwaardig klinisch succes van beide middelen op tijdstip PTE. In de EST-1 studie gold dit tevens voor de subgroep geïnfecteerd met MRSA. In de EST-2 studie had de subgroep geïnfecteerd met MRSA een gelijkwaardige microbiologische respons op de twee middelen. Overigens meldt de EPAR dat het verschil in percentage patiënten met MRSA tussen EST-1 en EST-2 wellicht te verklaren is door het lagere percentage Europese patiënten in EST-2.

Een deel van de isolaten in EST-1 en EST-2 waren MRSA maar alle pathogenen waren gevoelig voor vancomycine. Het Farmacotherapeutisch kompas adviseert om linezolid te reserveren voor de behandeling van infecties die door vancomycine resistente micro-organismen worden veroorzaakt. Het is echter niet uitvoerbaar om een RCT te verrichten bij ABSSSI patiënten met een vancomycine-resistente pathogeen. De groep is klein en behandeling moet soms gestart worden voordat het resistentiepatroon van de pathogeen bevestigd is. Dit wordt ook onderkend in de EMA richtlijn.<sup>13</sup> Tedizolid heeft een deels overlappend antibiotisch spectrum met linezolid. Er is behoefte aan nieuwe reserve-antibiotica vanwege wereldwijde

toename van resistentie. De beroepsgroep SWAB is van mening dat tedizolidfosfaat net als linezolid toegepast kan worden als reserve antibioticum bij de behandeling van ABSSSI.

### 3.2.3 *Conclusie*

Linezolid is een reserve-antibioticum. Tedizolid behoort tot dezelfde klasse (oxazolidinonen). Twee rechtstreeks vergelijkende studies hebben non-inferioriteit aangetoond van tedizolidfosfaat t.o.v. linezolid wat betreft klinisch succes bij acute infecties van de huid en huidstructuur (ABSSSI), na afloop van de behandeling (*post treatment evaluation* tijdstip). Geconcludeerd kan worden dat tedizolidfosfaat gelijkwaardige gunstige effecten heeft als linezolid.

## 3.3 **Ongunstige effecten**

### 3.3.1 *Evidentie*

De EMA heeft de veiligheid van tedizolidfosfaat beoordeeld op basis van onderzoek bij 1488 mensen die oraal en/of intraveneus zijn behandeld met tedizolidfosfaat in fase 1, 2 en 3 studies. Het betrof 1050 patiënten en 438 gezonde mensen. De meeste patiënten zijn oraal behandeld. De EMA achtte het aantal patiënten dat blootgesteld is aan de aanbevolen dosering tedizolidfosfaat als voldoende.<sup>1</sup>

In de fase 3 studies (EST-1 en -2) heeft tussen 7 en 9% van de patiënten studiemedicatie gestaakt. 42,7% en 43,2% van de patiënten die respectievelijk gerandomiseerd zijn naar tedizolidfosfaat of linezolid hadden minstens 1 ongunstig voorval tijdens behandeling (*treatment emergent adverse event* (TEAE)). TEAE leidde tot staken van studiemedicatie bij 0,3% van de tedizolidfosfaatgroep en 0,8% van de linezolid groep. TEAE met overlijden als gevolg trof 2 patiënten in de tedizolidfosfaat arm en 1 in de linezolid arm. De EMA achtte de doodsoorzaak niet gerelateerd aan de studiemedicatie. Er waren geen TEAE's met overlijden als gevolg in de fase 2 studies.

De meest frequente ongunstige effecten bij tedizolidfosfaat in de fase 3 studies betroffen het maagdarmsstelsel, infecties en het zenuwstelsel. Misselijkheid kwam het vaakst voor. Op basis van alle studies bleek dat misselijkheid dosisafhankelijk is. In de fase 3 studies waren de meeste TEAE's mild: 68,9% van de 283 TEAE's bij tedizolidfosfaat en 67,5% van de 286 TEAE's bij linezolid. De TEAE's waren ernstig in 4,6% en 4,5% van de gevallen in respectievelijk de tedizolidfosfaat en linezolid groepen.<sup>1</sup> Het veiligheidsprofiel van tedizolidfosfaat was vergelijkbaar tussen patiënten die alleen intraveneus zijn behandeld en patiënten die alleen oraal zijn behandeld, behalve dat er meer maagdarmaandoeningen voorkwamen bij orale toediening.<sup>9</sup>

Tabel 2 toont de meest ernstige en de meest frequente bijwerkingen van tedizolidfosfaat en linezolid, zoals vermeld in de respectievelijke SmPC's. Patiënten die linezolid gebruiken wordt aangeraden wekelijks de volledige bloedwaarden te laten monitoren o.a. vanwege het risico op anemie. Enkele minder vaak voorkomende bijwerkingen van linezolid (incidentie ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) zijn aanleiding tot waarschuwing en voorzorgen (zie Toepasbaarheid).

Over het algemeen waren hematologische parameters vergelijkbaar tussen tedizolidfosfaat en linezolid in de fase 3 studies. Er waren enige aanwijzingen voor myelosuppressie.<sup>1</sup> Een afname van leukocyten in beide behandelarmen was waarschijnlijk te wijten aan een gunstig effect van behandeling van de infectie.<sup>1</sup> Een

gepoolde analyse van EST-1 en -2 vond dat het aantal patiënten met een abnormaal laag aantal bloedplaatjes op enig moment in de trial 6,4% en 12,6% was bij respectievelijk de tedizolidfosfaat en linezolid behandelarmen (safety populatie, d.w.z. gerandomiseerde patiënten die minstens één dosis studiemedicatie hebben gekregen, respectievelijk 627 en 626).<sup>16</sup>





Tabel 2: Ongunstige effecten van tedizolidfosfaat vergeleken met linezolid bij patiënten met acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur

<i>tedizolidfosfaat</i> <sup>9</sup>	<i>linezolid</i> <sup>11</sup>
meest frequent	
Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	
hoofdpijn	hoofdpijn
duizeligheid	duizeligheid
	smaakverandering
misselijkheid	misselijkheid
diarree	diarree
braken	braken
	buikpijn
	obstipatie
	dyspepsie
gegeneraliseerde pruritus	pruritus
	rash
vermoeidheid	
	koorts
	plaatselijke pijn
	anemie*
	orale candidiasis, vaginale candidiasis, schimmelinfectie
	slapeloosheid
	hypertensie
	abnormale leverfunctietesten, verhoogde AST, ALT of alkalische fosfatase

		Verhoogd BUN
		diverse verhoogde of verlaagde klinisch chemische parameters. Diverse verhoogde of verlaagde hematologische parameters.
ernstig	geen	plaatselijke buikpijn, voorbijgaande cerebrale ischemie en hypertensie

\*Wekelijkse controle van volledige bloedwaarden wordt aangeraden vanwege risico op o.a. anemie (zie ook sectie Toepasbaarheid).

### 3.3.2

#### *Discussie*

Myelosuppressie is gesignaleerd na behandeling met zowel tedizolidfosfaat als linezolid. Dit is een bekend ongunstig effect van linezolid. De EMA vindt dat de klinische betekenis van myelosuppressie na tedizolidfosfaat van minder belang is omdat de behandelduur met tedizolidfosfaat kort is (6 dagen t.o.v. 10 dagen met linezolidfosfaat).<sup>1</sup>

Tedizolidfosfaat en linezolid hebben een deels overlappend profiel wat betreft frequente bijwerkingen. De meeste frequente bijwerkingen zijn mild. Tedizolidfosfaat is onderworpen aan aanvullende monitoring.<sup>9</sup>

### 3.3.3

#### *Conclusie*

De meest frequente bijwerkingen van tedizolidfosfaat zijn hoofdpijn, duizeligheid, niet-ernstige maagdarms en huidaandoeningen en vermoeidheid. Tedizolidfosfaat en linezolid zijn vergelijkbaar wat betreft ongunstige effecten, die meestal mild zijn. Myelosuppressie is een risico bij beide behandelingen. Tedizolidfosfaat is onderworpen aan aanvullende monitoring en patiënten die linezolid gebruiken worden wekelijks gecontroleerd vanwege het risico op o.a. anemie.

## 3.4

### **Ervaring**

De ervaring met Tedizolidfosfaat is weergegeven in tabel 3. Linezolid is geregistreerd in Europa in 2001.<sup>11</sup> Tedizolidfosfaat is geregistreerd in Europa in 2015.<sup>9</sup>

Tabel 3: Ervaring met tedizolidfosfaat vergeleken met linezolid

	<i>tedizolidfosfaat</i>	<i>linezolid</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x

### 3.4.1

#### *Conclusie*

De ervaring met tedizolidfosfaat is beperkt terwijl de ervaring met linezolid ruim is.

## 3.5

### **Toepasbaarheid**

#### *Contra-indicaties*

Er zijn geen contra-indicaties voor tedizolidfosfaat.

Linezolid dient niet te worden toegepast bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die de monoamino-oxidasen A of B inhiberen (bijv. fenzolone, isocarboxazide, selegiline, moclobemide) of binnen twee weken na gebruik van dergelijke geneesmiddelen.

Linezolid dient niet te worden toegediend aan patiënten met de volgende onderliggende klinische aandoeningen of aan patiënten die gelijktijdig behandeld worden met de volgende geneesmiddelen, tenzij er mogelijkheden zijn voor een

nauwkeurige observatie van de patiënt en voor controle van de bloeddruk:  
-Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, feochromocytoom, carcinoïd, thyrotoxicose, bipolaire depressie, schizoïde stoornis, acute verwardheid.  
-Patiënten die één van de volgende geneesmiddelen innemen: serotonine heropnameremmers, tricyclische antidepressiva, serotonine 5-HT<sub>1</sub> receptor agonisten (triptanen), direct en indirect werkende sympathicomimetische stoffen (inclusief de adrenerge bronchodilatoren, pseudo-efedrine en fenylpropanolamine), vasopressieve stoffen (bijvoorbeeld adrenaline en noradrenaline), dopaminerge stoffen (bijvoorbeeld dopamine en dobutamine), pethidine of buspiron.

#### *Specifieke groepen*

##### Ouderen

De dosering van tedizolidfosfaat of linezolid hoeft niet te worden aangepast. De klinische ervaring met tedizolidfosfaat bij patiënten  $\geq 75$  jaar is beperkt.

##### Kinderen

De veiligheid en werkzaamheid van tedizolidfosfaat en linezolid bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

##### Verminderde nierfunctie

De dosering van tedizolidfosfaat en linezolid hoeft niet te worden aangepast.

##### Verminderde leverfunctie

De dosering van tedizolidfosfaat en linezolid hoeft niet te worden aangepast.

### **Interacties**

#### Tedizolidfosfaat

Op basis van in-vitro resultaten bestaat er een risico op enzyminductie door tedizolidfosfaat. Dit kan leiden tot een verminderde werkzaamheid van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die smalle substraten zijn van CYP3A4 (zoals oraal midazolam, triazolam, alfentanil, cyclosporine, fentanyl, pimozide, kinidine, sirolimus en tacrolimus), CYP2B6 (efavirenz), CYP2C9 (warfarine) en P-gp (digoxine). De enzyminductie door tedizolidfosfaat kan tevens de werkzaamheid van orale hormonale anticonceptiva verminderen.

Er bestaat een kans op interactie tussen oraal tedizolidfosfaat en de orale toediening van substraten voor Breast Cancer Resistant Protein (BCRP). De remming van BCRP zou kunnen leiden tot een verhoogde blootstelling aan geneesmiddelen zoals imatinib, lapatinib, methotrexaat, pitavastatine, rosuvastatine, sulfasalazine en topotecan.

Op basis van in-vitro-gegevens bestaat de kans dat tedizolidfosfaat een organische aniontransporter (OATP1B1) remt. De in-vivo-relevantie hiervan is niet bekend.

Tedizolid is in vitro een reversibele remmer van monoamineoxidase (MAO). Er wordt echter geen interactie verwacht wanneer men de IC<sub>50</sub> voor MAO-A-remming vergelijkt met de verwachte plasmablootstellingen bij de mens.

#### Linezolid

De volgende geneesmiddeleninteracties of andere interacties kunnen van belang zijn.

- mono-amine oxidase inhibitoren
- potentiële interacties met bloeddruk verlagend effect
- potentiële serotonerge interacties

- gebruik met tyraminerijk voedsel
- rifampicine
- warfarine

CYP 450-geïnduceerde geneesmiddeleninteracties worden niet verwacht

### **Waarschuwingen en voorzorgen<sup>9,11</sup>**

#### Tedizolidfosfaat

##### *Patiënten met neutropenie*

De veiligheid en werkzaamheid van tedizolidfosfaat bij patiënten met neutropenie (aantal neutrofielen <1.000 cellen/mm<sup>3</sup>) zijn niet onderzocht. In een diermodel voor infectie was de antibacteriële werking van tedizolidfosfaat verminderd bij afwezigheid van granulocyten. De klinische relevantie van deze bevinding is niet bekend. Alternatieve therapieën dienen overwogen te worden bij patiënten met neutropenie.

##### *Mitochondriale disfunctie*

Tedizolid remt de mitochondriale eiwitsynthese. Bijwerkingen zoals lactaatacidose, anemie en neuropathie (optisch en perifeer) kunnen als gevolg van deze remming optreden.

##### *Myelosuppressie*

Tijdens de behandeling met tedizolidfosfaat werd bij enkele proefpersonen een daling van trombocyten, hemoglobine en neutrofielen waargenomen. In de gevallen waarbij tedizolid werd stopgezet, herstelden de veranderde hematologische parameters zich tot de waarden die vóór de behandeling werden gemeten. Myelosuppressie (inclusief anemie, leukopenie, pancytopenie en trombocytopenie) is gemeld bij patiënten die behandeld werden met een ander lid van de oxazolidinonengroep (linezolid) en het risico van deze effecten bleek verband te houden met de duur van de behandeling.

##### *Aan Clostridium difficile geassocieerde diarree*

Aan Clostridium difficile geassocieerde diarree (*Clostridium difficile associated diarrhoea*, CDAD) is gemeld met tedizolidfosfaat. CDAD kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. Bij vermoedelijke of bevestigde CDAD moeten tedizolidfosfaat en, indien mogelijk, andere antibacteriële middelen die niet tegen *C. difficile* gericht zijn, worden stopgezet en moeten er onmiddellijk gepaste therapeutische maatregelen worden genomen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn in deze situatie gecontra-indiceerd.

##### *Niet-gevoelige micro-organismen*

Wanneer tedizolidfosfaat wordt voorgeschreven zonder dat er een bewijs of sterk vermoeden is van een bacteriële infectie, verhoogt dit het risico van de ontwikkeling van geneesmiddelresistente bacteriën.

##### *Waarschuwingen die mogelijk relevant zijn voor tedizolidfosfaat op basis van melding bij linezolid*

Perifere neuropathie alsook opticusneuropathie, die soms tot gezichtsverlies leidt, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met een ander lid van de oxazolidinonengroep (linezolid) met een duur van de behandeling die de aanbevolen behandelingsduur voor tedizolidfosfaat overschreed.

Lactaatacidose is gemeld bij het gebruik van een ander lid van de oxazolidinonengroep (linezolid). Lactaatacidose is niet gemeld bij patiënten die

gedurende de aanbevolen behandelingsduur van 6 dagen met tedizolidfosfaat werden behandeld.

Er zijn spontane meldingen geweest van serotoninesyndroom dat in verband werd gebracht met de gelijktijdige toediening van een ander lid van de oxazolidinonengroep (linezolid) met serotonerge middelen.

#### Linezolid

De volgende waarschuwingen zijn van belang bij de vergelijking met tedizolidfosfaat voor de indicatie ABSSSI.

#### -myelosuppressie

Myelosuppressie (inclusief anemie, leukopenie, pancytopenie en trombocytopenie) werd gerapporteerd bij patiënten die linezolid kregen. In gevallen met bekende afloop stegen de getroffen hematologische parameters bij stopzetten van linezolid opnieuw naar de waarden van vóór de start van de behandeling. Bij patiënten die linezolid krijgen wordt aangeraden wekelijks de volledige bloedwaarden (inclusief hemoglobinespiegels, bloedplaatjes- en totale en gedifferentieerde leukocytaantallen) te monitoren, ongeacht de baselinewaarden.

-antibioticum-geassocieerde diarree en colitis (inclusief pseudomembraneuze colitis en *C. difficile*-geassocieerde diarree)

-mitochondriale disfunctie

-convulsies, met name bij patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie

-superinfectie (b.v. candidiasis)

-perifere neuropathie, lactaatacidose, serotoninesyndroom

#### *Overig*

Tedizolidfosfaat en linezolid dienen bij voorkeur niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Borstvoeding dient te worden gestopt voorafgaand aan en tijdens het gebruik van tedizolidfosfaat en linezolid. De resultaten van dieronderzoek met linezolid maar niet die met tedizolidfosfaat duiden op schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid.

### 3.5.1 *Discussie*

Linezolid heeft meer contra-indicaties dan tedizolid. Voor veel daarvan wordt toch gewaarschuwd bij tedizolidfosfaat, aangezien beide geneesmiddelen tot de klasse oxazolidinonen behoren.

Linezolid is geregistreerd voor o.a. ABSSSI en wordt door het FK geadviseerd als reserve antibioticum, voor infecties met vancomycine-resistente micro-organismen. De behandeling dient uitsluitend te worden begonnen in de kliniek en op basis van een antibiogram. De geregistreerde indicatie van tedizolid benoemt weliswaar niet expliciet een antibiogram maar zegt wel dat rekening gehouden moet worden met officiële richtlijnen betreffende het juist gebruik van antibacteriële middelen.

### 3.5.2 *Conclusie*

Tedizolidfosfaat heeft een overeenkomstige toepasbaarheid als linezolid.

## 3.6 **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van Tedizolidfosfaat is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van tedizolidfosfaat vergeleken met linezolid

	<i>tedizolidfosfaat</i>	<i>linezolid</i>
Toedieningswijze	Oraal	oraal
Toedieningsfrequentie	1 maal daags	2 maal daags

### 3.6.1

#### *Discussie*

Tedizolidfosfaat wordt 1 maal daags gegeven, gedurende 6 dagen. Linezolid wordt 2 maal daags gedurende 10 dagen gegeven. Voor beide geneesmiddelen geldt dat behandeling kan starten via infuus.

### 3.6.2

#### *Conclusie*

Het gebruiksgemak van tedizolidfosfaat komt grotendeels overeen met dat van linezolid.

## 3.7

### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Tedizolidfosfaat en linezolid hebben een vergelijkbaar gunstig effect op klinisch succesvolle behandeling van ABSSEI en vroeg klinisch respons.

Tedizolidfosfaat en linezolid hebben vergelijkbare, meestal milde ongunstige effecten. Myelosuppressie is een risico bij beide behandelingen. De toepasbaarheid van tedizolidfosfaat komt overeen met dat van linezolid. De ervaring met tedizolidfosfaat is beperkt terwijl de ervaring met linezolid ruim is. Het gebruiksgemak van tedizolidfosfaat komt grotendeels overeen met dat van linezolid. Tedizolidfosfaat heeft een gelijke therapeutische waarde als linezolid.





## 4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 4.1 Oud advies

### 4.2 Nieuw advies

Tedizolidfosfaat kan evenals linezolid worden toegepast als reserve antibioticum bij de behandeling van acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur (*Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections, ABSSSI*) bij volwassenen. Het is aannemelijk dat tedizolidfosfaat dezelfde plaats in de behandeling heeft als linezolid. Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.



## 5 Literatuur

1. EMA. Assessment report Sivextro [EPAR]. 2015;
2. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten: multidisciplinaire evidence-based richtlijn. 2013;
3. Wielink G, Koning S., Oosterhout R.M., et al. NHG-standaard bacteriële huidinfecties. Huisarts en Wetenschap 2007;41:427.
4. FDA. Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment. 2013;
5. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2015;
6. Garau J, Ostermann H, Medina J, et al. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across/ Europe (2010-2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. Clin Microbiol Infect 2013;19:E377-E385.
7. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten: multidisciplinaire evidence-based richtlijn. 2013;
8. Stichting Werkgroep AntibioticaBeleid. 2016;
9. EMA. Samenvatting van de productkenmerken van Sivextro (tedizolidfosfaat tabletten). 2015;
10. EMA. Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. 2013;
11. EMA. Samenvatting van de productkenmerken van Zyvoxid (linezolid tabletten). 2014;
12. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Linezolid. 2016;
13. EMA. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. 2011;
14. Prokocimer P, De AC, Fang E, et al. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. JAMA 2013;309:559-69.
15. Moran GJ, Fang E, Corey GR, et al. 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.
16. 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;59:864-71.
17. Lodise TP, Fang E, Minassian SL, et al. 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;58:7198-204.



## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Prokocimer, 2013 <sup>14</sup> 'EST-1''	RCT, 18 tot 25 dagen	667	Volwassenen met ABSSSI	6 dagen tedizolidfosfaat vs 10 dagen linezolid (beide oraal)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Klinisch succes op tijdstip PTE (secundair)</li> <li>-Vroege klinische response (criteria wijken af van EST-2, zie Tabel 1)</li> <li>-klinisch succes op tijdstip PTE bij patiënten met Gram+ ziekteverwekker</li> <li>- klinisch succes op tijdstip PTE bij patiënten met Gram+ ziekteverwekker gecategoriseerd per ziekteverwekker.</li> </ul>	Klinisch succes op tijdstip PTE is een primaire uitkomstmaat in een EMA richtlijn.

Moran, 2014 <sup>15</sup> 'EST-2'	RCT, 18 tot 25 dagen	666	Volwassenen met ABSSSI	6 dagen tedizolidfosfaat vs 10 dagen linezolid (beide intraveneus met optionele overstap naar oraal)	-Klinisch succes op tijdstip PTE (secundair) -Vroege klinische response; criteria verschillen van EST-1 (zie Tabel 1) -klinisch succes op tijdstip PTE bij patiënten met Gram+ ziekteverwekker	Klinisch succes op tijdstip PTE is een primaire uitkomstmaat in een EMA richtlijn.
Shorr, 2015 <sup>16</sup>	Gepoolde analyses van EST-1 en EST-2	Zie boven	Zie boven	Zie boven	Vancomycine gevoeligheid van de isolaten; trombocytopenie	

## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Lodise 2014 <sup>17</sup>	Uitvoerige rapportage van trombocyten parameters in EST-1 en EST-2. De hoofdzaken staan in andere bronnen.

### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA / CBG <sup>9</sup>	2015	Samenvatting van de productkenmerken tedizolidfosfaat
EMA / CBG <sup>1</sup>	2015	European Public Assessment Report (EPAR) tedizolidfosfaat
NVDV <sup>2</sup>	2013	Richtlijn cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten: multidisciplinaire evidence-based richtlijn
NHG <sup>3</sup>	2007	Standaard bacteriële huidinfecties
CHMP/EMA <sup>13</sup>	2011	Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections
CHMP/EMA <sup>10</sup>	2013	Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections







## **Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 21 maart 2016**

33<sup>e</sup> vergadering van de werkkommissie Geneesmiddelen

### **Agendapunt 8**

#### **tedizolidfosfaat, (Sivextro®), 1A**

##### FT-rapport

##### Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Tedizolidfosfaat wordt gebruikt bij de behandeling van acute bacteriële infecties van de huid en huidstructuur. Voor het beoordelen van de therapeutische waarde is het middel vergeleken met linezolid.

##### FT-rapport

##### Discussie

De eerste referent deelt de stelling niet dat linezolid een reserve-antibioticum is dat primair wordt toegepast bij vancomycine-resistente bacteriën. Het is een reserve-antibioticum naast vancomycine. VRE als verwekker van huid- en weke delen komt sowieso bijna niet voor.

In de studies is het voornamelijk MRSA dat gezien wordt. MRSA komt in Nederland niet vaak voor. Verder is de referent het niet eens met de conclusie dat de kortere behandelduur met tedizolidfosfaat een lager risico op resistentie-ontwikkeling betekent. Dit is ook niet aangetoond.

De tweede referent geeft aan dat tedizolidfosfaat geen absolute contra-indicaties heeft en adviseert om dit in het rapport op te nemen. Bij een van de twee studies wordt niet gerapporteerd bij welk percentage patiënten met MRSA klinisch succes is bereikt op tijdstip PTE (post-treatment evaluation).

De referent vraagt of deze informatie te achterhalen is. Het Zorginstituut geeft aan dat aan de ene kant deze subgroep niet relevant is. De eerste referent vult aan dat dit weliswaar niet de doelgroep voor het middel is, maar dat het toch relevante informatie is omdat hiervoor geen orale opties zijn.

##### FT-rapport

##### Advies van de WAR aan ZIN

Het concept advies van de WAR aan het Zorginstituut luidt dat tedizolidfosfaat een gelijke therapeutische waarde als linezolid heeft.