



Estudio farmacocinético de una pauta alternativa de dalbavancina para el tratamiento de infecciones osteoarticulares

Autor: Alejandro Parra Virto. FEA Servicio Medicina Interna. Hospital Infanta Elena de Madrid

Tutores académicos:

Laura Morata Ruiz. FEA Medicina Interna. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic de Barcelona

Félix Gutiérrez Rodero. Catedrático de Medicina. Universidad Miguel Hernández. Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitari d'Elx

RESUMEN

Título: Estudio farmacocinético de una pauta alternativa de dalbavancina para el tratamiento de infecciones osteoarticulares

Antecedentes: Diferentes regímenes terapéuticos con dalbavancina se han propuesto para tratamientos prolongados de las infecciones osteoarticulares, pero no se ha definido una pauta estandarizada. Basándonos en un estudio previo (Dunne et al. Antimicrob Agents Chemother. 2015), que mostraba concentraciones óseas adecuadas 14 días después de administrar 1 g de dalbavancina intravenosa, decidimos utilizar 1 g/14d como tratamiento estándar. El objetivo del estudio fue evaluar su concentración plasmática máxima (Cmax) y mínima (Cmin) en pacientes con infección osteoarticular tratados con 1g / 14d.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo entre marzo/2018 y diciembre/2020 en el que se incluyeron pacientes con infecciones osteoarticulares que recibieron un régimen de 1g/14d. La Cmax se midió después de la 1ª y la 3ª dosis y la Cmin antes de la 2ª y la 3ª dosis. Las concentraciones séricas se analizaron mediante un método de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC/MS/MS), previamente validado en nuestro laboratorio. También se evaluó el impacto de la rifampicina en las concentraciones de dalbavancina.

Resultados: Se incluyeron 11 pacientes con una mediana de edad de 75 años, 8 eran hombres. Uno tenía osteomielitis, 6 una infección protésica crónica y 4 una infección protésica aguda. El microorganismo aislado más frecuente fue *S.epidermidis* (6 de 11, 55%). La técnica quirúrgica empleada fue el recambio en 1 tiempo (5 de 10, 50%), seguido del DAIR (desbridamiento con retención de implante, en 3 de 10, 30%) y del recambio en 2 tiempos con espaciador (2 de 10, 20%). La Cmax media fue de 228,1 y 234,4 mg/L los días 1 y 28, respectivamente. La Cmin media fue de 20,4 y 27,5 mg/L los días 14 y 28, respectivamente. No se observaron diferencias cuando se añadió rifampicina. Todos los pacientes se curaron, con una mediana de seguimiento de 6,9 (4,8-20,2) meses. No se documentaron efectos adversos significativos.

Conclusiones: Las concentraciones de dalbavancina fueron homogéneas, lo que sugiere una baja variabilidad interindividual. El régimen propuesto de 1g/14d fue clínicamente eficaz y bien tolerado. La rifampicina concomitante no influyó en las concentraciones séricas de dalbavancina.

Palabras clave: Dalbavancina, PK / PD, infección osteoarticular, osteomielitis, infección protésica.

ABSTRACT

Title: Pharmacokinetic study of an alternative regimen of dalbavancin for the treatment of osteoarticular infections

Background: Different therapeutic regimens have been proposed for long-term treatment of osteoarticular infections with dalbavancin, but a standardized regimen has not been defined. According to a previous study (Dunne et al. Antimicrob Agents Chemother. 2015) showing adequate bone concentrations 14 days after 1g, we decided to use 1g/14d as standard of care. The aim of the study was to evaluate its maximum (C_{max}) and minimum (C_{min}) plasma concentration in patients with osteoarticular infections treated with 1g/14d.

Methods: A retrospective study was carried out between March/2018 and December/2020 in which patients with osteoarticular infections who received a regimen of 1g/14d were included. C_{max} was measured after the 1st and 3th doses and C_{min} before 2nd and 3th doses. Serum concentrations were analyzed by using a liquid chromatography method coupled to mass spectrometry (LC/MS/MS), previously validated in our laboratory. The impact of rifampin on dalbavancin concentrations was also evaluated.

Results: 11 patients were included with a median age of 75 years, 8 were men. One had osteomyelitis, 6 had a chronic prosthetic infection, and 4 had an acute prosthetic infection. The most frequent microorganism isolated was *S. epidermidis* (6 of 11, 55%). The surgical technique used was replacement in 1 stage (5 out of 10, 50%), followed by DAIR (debridement with implant retention, in 3 out of 10, 30%) and replacement in 2 stages with spacer (2 out of 10, 20%). Mean C_{max} was 228.1 and 234.4 mg/L on day 1 and 28, respectively. Mean C_{min} was 20.4 and 27.5 mg/L on day 14 and 28, respectively. No differences were observed when rifampin was added. All patients were cure, with a median follow up of 6.9 (4.8-20.2) months. No adverse effects were documented.

Conclusions: Dalbavancin concentrations were homogeneous suggesting low interindividual variability. The proposed regimen of 1gr/14d was effective and well-tolerated. Concomitant rifampin did not influence on serum concentrations of dalbavancin

Keywords: Dalbavancin, PK / PD, osteoarticular infection, osteomyelitis, prosthetic infection.

ÍNDICE

1. Introducción.....	Pag 5
2. Objetivos.....	Pag 5
3. Hipótesis.....	Pag 6
4. Revisión bibliográfica de los trabajos más relevantes sobre el tema.....	Pag 6
5. Metodología.....	Pag 9
5.1. Diseño.....	Pag 9
5.2. Pacientes.....	Pag 9
5.3. Variables a estudio.....	Pag 10
5.4. Recogida de variables.....	Pag 11
5.5. Análisis de datos.....	Pag 11
6. Resultados.....	Pag 12
6.1. Datos obtenidos mediante su aplicación.....	Pag 12
6.2. Análisis e interpretación de los resultados.....	Pag 15
6.3. Dificultades y Limitaciones.....	Pag 16
7. Plan de Trabajo.....	Pag 16
8. Aspectos Éticos.....	Pag 17
9. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados obtenidos.....	Pag 17
10. Presupuesto.....	Pag 17
11. Consideraciones finales y conclusiones.....	Pag 18
12. Recomendaciones para futuras investigaciones.....	Pag 18
13. Bibliografía.....	Pag 19
14. ANEXO 1. ECCMID 2021 e-Abstract.....	Pag 22

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones osteoarticulares (IOA) representan un desafío clínico importante debido a su elevada complejidad, elevado coste económico y el aumento de su incidencia producido en parte por el incremento de la edad y la comorbilidad de los pacientes que llegan a protetizarse (1,2). El tratamiento que ha mostrado una mayor eficacia frente a las infecciones asociadas a un implante protésico es la combinación de fluorquinolonas y rifampicina (RIF), debido a su alta biodisponibilidad y eficacia frente a biopelícula, pero el aumento de las resistencias a quinolonas de los últimos años ha obligado a buscar otras alternativas terapéuticas. La clindamicina y/o el cotrimoxazol combinadas con RIF se han asociado a tasas de remisión más bajas debido en parte al descenso de sus concentraciones plasmáticas al combinarse con rifampicina (3,4). La duración del tratamiento de las infecciones osteoarticulares es de al menos 6-12 semanas (5), lo que incrementa la posibilidad de aparición de efectos adversos y una peor adherencia al tratamiento, dificultando más aún las opciones terapéuticas. En este escenario, la llegada de nuevos antimicrobianos resulta crucial y esperanzador.

La dalbavancina (DAL) es un antibiótico lipoglicopéptido semisintético para administración intravenosa, caracterizado por una larga vida media plasmática de 7,5 días y una vida terminal >14 días, con un amplio espectro frente a patógenos gram positivos, una potente actividad frente a biofilm y una buena tolerancia y seguridad. (6) Hasta la fecha su única indicación aprobada continúa siendo la infección de piel y partes blandas, sin embargo, sus propiedades farmacocinéticas beneficiosas y su buena penetrancia en tejido osteoarticular han extendido su uso en las IOA, donde las bacterias gram positivas continúan siendo el principal agente etiológico. Si bien existen varias pautas de tratamiento propuestas, su farmacocinética ventajosa permite la investigación de nuevos regímenes de dosificación alternativos (7,8).

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es evaluar la estabilidad y homogeneidad farmacocinética y los resultados clínicos de una pauta alternativa de DAL en pacientes con IOA, consistente en un régimen de 1 gramo de DAL de administración bisemanal, cada 14 días, (en adelante pauta DAL 1x14) mediante la medición de parámetros farmacocinéticos como son la concentración pico máxima (C_{max}) y la concentración

mínima (C_{min}) séricas. De manera secundaria se evalúa el impacto del tratamiento concomitante con RIF en la variación de los niveles plasmáticos de DAL.

3. HIPÓTESIS

La administración de 1 gramo de DAL cada 14 días mantiene parámetros farmacocinéticos estables y adecuados para el tratamiento de las IOA.

4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS TRABAJOS MÁS RELEVANTES SOBRE EL TEMA

La DAL es un lipoglicopéptido intravenoso semisintético, estructuralmente similar a teicoplanina. Su mecanismo de acción radica en la interrupción de la formación de la pared celular bacteriana al inhibir la síntesis tardía de peptidoglicanos mediante la unión al extremo D-alanil-D-alanina terminal de los precursores del pentapéptido peptidoglicano, lo que le otorga actividad bactericida frente a patógenos gram positivos. (9).

Su farmacocinética es lineal y proporcional a la dosis, con una C_{max} y un área bajo la curva (AUC) aumentando de forma directamente proporcional a la dosis administrada, mientras que su vida media de alrededor de 7 días permanece esencialmente inalterada, con una vida media terminal > 14 días, favorecida por una alta unión a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina (10,11).

En lo referente a su penetrancia en tejido óseo, Solon et al. estudiaron inicialmente la difusión de DAL a estructuras periarticulares mediante la administración de una dosis de 20mg/kg de C14-DAL radiactivo en un modelo animal con ratas, manteniéndose una relación media de concentración hueso/plasma de 0.63 y un AUC en el hueso de 1125 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ a los 14 días de su administración (12). Posteriormente, Dunne et al. reafirmaron estos datos mediante el estudio de muestras óseas intraoperatorias tras la administración de una dosis única de 1000mg de DAL, mostrando concentraciones en la cortical ósea de 6,3 $\mu\text{g}/\text{g}$ a las 12 horas de su infusión y de 4,1 $\mu\text{g}/\text{g}$ a las 2 semanas, con una relación AUC hueso/plasma de 0,13.

Estos datos proporcionan evidencia de que DAL se distribuye en el hueso y en el tejido articular en concentraciones que se espera que superen la concentración mínima

inhibitoria (CMI) para *S. aureus* durante períodos prolongados después de un régimen de dosificación espaciado (13).

De acuerdo con ficha técnica la dosis de DAL no debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal leve y aclaramiento de creatinina $> 30\text{ml/min/m}^2$ ni en situaciones de insuficiencia hepática (14).

Estudios in vitro han demostrado la actividad antibiofilm de DAL frente a un gran número de estafilococos, estreptococos y enterococos, superior a la de otras alternativas como son vancomicina, daptomicina o tedizolid (15,16), salvo para enterococo vancomicina resistente, donde las CMIB₉₀ y la CMBB₉₀ son igualmente elevadas (17). En lo referente a la actividad antibiofilm en estudios experimentales con modelos animales, los resultados son heterogéneos y ofrecen dudas metodológicas considerables, si bien se habrían reportado tasas mayores de erradicación con el uso combinado con RIF (18).

En 2019, Morata et al. publicaron el primer estudio a nivel multicéntrico nacional en España que recogía la experiencia clínica de todos los pacientes con IOA a los que se les hubiera administrado al menos una dosis de DAL, un total de 64. Este estudio demostró la gran variabilidad en las dosificaciones e intervalos utilizados; la primera dosis fue de 1.000 mg en 50 pacientes, 1.500 mg en 12 y 500 mg y 750 mg en 1 caso cada uno. En 54 casos se administró DAL 500mg una vez a la semana para una mediana de 5 dosis, y en 1 caso, se administraron 4 dosis de 1.500 mg quincenales. Hubo 7 eventos adversos: 3 problemas gastrointestinales, 1 erupción cutánea autolimitada, 1 flebitis, 1 astenia y 1 caso con un aumento documentado de 0,5 mg/dl de creatinina sérica. En ninguno de los casos fue necesario interrumpir el tratamiento con DAL debido a los efectos adversos. Estos datos obligan a reflexionar sobre la necesidad de homogeneizar las pautas de DAL a través de nuevos estudios y ensayos clínicos (7).

Su perfil de tolerancia y seguridad ha sido igualmente contrastado en distintos estudios, sin objetivarse acumulación del fármaco ni reportarse efectos adversos considerables en las distintas series publicadas (7,8,10,19–21).

A la hora de estudiar la sensibilidad o resistencia de los aislamientos microbiológicos a la DAL, la determinación de la CMI para DAL debe realizarse mediante el método estandarizado de microdilución en caldo de Mueller-Hinton, si bien el método de difusión en gradiente (Etest®) se puede utilizar como una alternativa con un alto grado de

concordancia. Otros métodos como la difusión en disco y el método de dilución en agar no resultan fiables para establecer la susceptibilidad a la DAL (18,22).

El Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST) ha definido los puntos de corte para la interpretación de las CMI para DAL únicamente contra *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus* grupos A, B, C y G, y *Streptococcus anginosus* (*S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*), categorizando como susceptibles los aislamientos con CMI para DAL de $\leq 0,125$ mg / L y resistentes los aislamientos con CMI de DAL $> 0,125$ mg / L. Además, EUCAST ha establecido puntos de corte generales para la CMI para DAL en el resto de las especies no relacionadas, siendo susceptibles los aislamientos con CMI para DAL de $\leq 0,25$ mg / L y resistentes aquellos con CMI $> 0,25$ mg / L (<https://www.eucast.org/>).

Pese a estas categorías elaboradas por EUCAST, los datos procedentes de colecciones mundiales de cepas han mostrado valores de CMI₉₀ para DAL incluso menores, siendo $\leq 0,06$ $\mu\text{g/mL}$ frente a diferentes especies.

Para *S. aureus*, la resistencia a la DAL es excepcional y la CMI₉₀ es 16 veces menor que la de la vancomicina (0,06 $\mu\text{g/ml}$ frente a 1 $\mu\text{g/ml}$). También se ha observado que la actividad de DAL es la misma independientemente de la susceptibilidad a la oxacilina, a diferencia de los estafilococos coagulasa negativos (SCoN), que muestran una CMI₉₀ para DAL de 0,06 y 0,12 $\mu\text{g/ml}$ para las cepas sensibles y resistentes a la oxacilina, respectivamente. Dado que casi todas las cepas de *S. aureus* que son sensibles a la vancomicina también lo son a DAL, la susceptibilidad a la vancomicina puede considerarse un marcador sustituto de la actividad de DAL. En consecuencia, *S. aureus* resistente a vancomicina (VRSA) también es resistente a DAL, y su utilidad contra *S. aureus* intermedio de vancomicina heterorresistente (hVISA) es actualmente un tema de debate. La pérdida de sensibilidad frente a otros antibióticos antigram positivos (es decir, teicoplanina, telavancina, daptomicina y linezolid) no se correlaciona con una disminución de la actividad DAL.

En el caso de SCoN, Cercenado et al. observaron que DAL mantuvo su actividad incluso frente a cepas resistentes a teicoplanina, siempre que la CMI de teicoplanina fuera ≤ 8 $\mu\text{g/mL}$. En resumen, según los datos publicados, DAL es muy activo contra *Staphylococcus spp.* con valores de MIC₉₀ por debajo incluso del punto de corte de susceptibilidad establecido por EUCAST (18,23).

Otro aspecto destacable a mencionar debido a la presencia de literatura ambigua es el impacto de la RIF como tratamiento oral combinado. Los mejores resultados con antibióticos orales se han demostrado con levofloxacina más RIF; sin embargo, otras alternativas orales combinadas con RIF se han asociado con tasas de remisión más bajas, en parte debido a un peor perfil de seguridad, pero también a una reducción en la concentración sérica de fármacos complementarios como clindamicina, cotrimoxazol, linezolid, o ácido fusídico. Si bien hay series clínicas como la de Morata et al y Rappo et al que han reportado tasas de éxito similares con RIF, lo que sugiere que esta combinación no está sujeta a interacciones farmacocinéticas y podría ser una alternativa válida, la asociación DAL con RIF es todavía una combinación por explorar (3,4,7).

El estudio DALBUSE, estudio retrospectivo multicéntrico realizado en España, evaluó el perfil de coste-eficiencia de una pauta de DAL de 1500 mg quincenal en régimen ambulatorio, estableciendo un ahorro estimado de 3.064€ por paciente, en comparación con la administración intrahospitalaria de daptomicina durante el mismo tiempo de tratamiento (19).

5. METODOLOGÍA PARA EL ALCANCE DE LOS OBJETIVOS DEFINIDOS

5.1. Diseño

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó a aquellos pacientes con IOA valorados en el Servicio de Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona entre marzo de 2018 y diciembre de 2020 y que por criterios clínicos y microbiológicos resultaban candidatos a tratamiento con DAL y monitorización de sus niveles según práctica clínica habitual del centro. A todos ellos se les administró la pauta DAL 1x14 y se les hizo extracción sanguínea para monitorización de niveles plasmáticos de DAL en los días 0, 14 y 28 de tratamiento, coincidiendo con la 1º, 2º y 3º dosis de DAL. Se hizo un seguimiento mínimo de los pacientes de 3 meses desde la fecha de fin del tratamiento.

5.2. Pacientes

Los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de IOA con confirmación microbiológica por aislamiento de microorganismo gran positivo en muestra

biológica (líquido articular, biopsia quirúrgica de tejido osteoarticular o material quirúrgico, hemocultivos)

2. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de IOA sin confirmación microbiológica, pero con diagnóstico clínico según criterio de su equipo médico-quirúrgico responsable por hallazgos clínicos, de laboratorio, de imagen y/o de exploración quirúrgica.

Y ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

1. Coinfección por otro germen no sensible a DAL
2. Pacientes con enfermedad renal crónica grado 4 o 5 (aclaramiento de creatinina menor a 30ml/min/m²) que obliga al ajuste de la posología de DAL
3. Pacientes con alergia conocida a DAL o a alguno de sus excipientes
4. Pacientes con toxicidad previa a DAL

Se seleccionaron 18 pacientes consecutivos que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, de los cuales finalmente 11 completaron la pauta de monitorización de niveles plasmáticos. Los motivos de pérdida de los pacientes fueron abandono de seguimiento o incumplimiento del protocolo terapéutico establecido. No hubo ninguna pérdida por motivos de toxicidad o fallecimiento.

5.3. Variables a estudio

Las variables recogidas fueron:

1. Datos demográficos del paciente: sexo y edad
2. Datos clínicos del paciente:
 - a. Comorbilidad subyacente e índice de Charlson
 - b. Tipo de IOA
 - c. Localización de la IOA
 - d. Cronología de la infección protésica
 - e. Tipo de intervención quirúrgica previa a la administración de DAL
 - f. Aislamiento microbiológico documentado
3. Datos de tratamiento:
 - a. Pauta de DAL empleada
 - b. Coadministración de RIF

4. Datos de respuesta al tratamiento: Tasa de curación, definida ésta como ausencia de documentación de reinfección o de requerimiento de nueva antibioterapia o cirugía de rescate
5. Datos de tolerancia y seguridad: desarrollo de efectos adversos mayores
6. Tiempo de seguimiento
7. Valores de niveles plasmáticos de DAL
 - a. Concentración máxima de DAL tras la 1ª (Cmax1).
 - b. Concentración mínima de DAL previo a la 2º dosis (Cmin2)
 - c. Concentración mínima de DAL previo a la 3º dosis (Cmin3)
 - d. Concentración máxima de DAL tras la 3ª (Cmax4).

5.4. Recogida de variables

Las variables 1 a 6 (ver variables a estudio) fueron recogidas mediante revisión de la historia clínica electrónica.

La determinación de los niveles plasmáticos de DAL se realizó mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC/MS/MS). Se analizaron los niveles séricos de DAL, determinándose específicamente la concentración máxima de DAL después de la 1ª (Cmax1) y la 3ª dosis (Cmax4) y la concentración mínima de DAL antes de la 2ª (Cmin2) y la 3ª dosis (Cmin3).

5.5. Análisis de datos

En el análisis descriptivo, para las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas y para las variables cuantitativas las medias y desviaciones estándar (DS) en aquellas que cumplieran criterios de normalidad y las medianas y rangos intercuartílicos (RI) en aquellas que no lo hacían. Para la comparación de concentraciones medias de niveles plasmáticos de DAL entre dos grupos (RIF si o no) se utilizó la prueba T de Student, previa confirmación de distribución normal mediante el test de Shapiro-Wilk.

Para el análisis de los datos se utilizó SPSS versión 25. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$

6. RESULTADOS

6.1. Datos obtenidos mediante su aplicación

Los principales datos clínicos de los pacientes se recogen en la Tabla 1. De los 11 pacientes incluidos, 8 eran varones (72,7%). La edad media fue de $67,4 \pm 21,3$ años. La mediana del índice de Charlson fue de 5 puntos (RIQ 6 a 0). El tipo de infección fue en todos los casos de IPA, a excepción del paciente número 1, que se trató de una OM. Dentro de los pacientes con IPA, la mayoría tuvieron una infección crónica (6 de 10, 60%) y la localización más frecuente fue la cadera (7 de 10, 70%). En cuanto a la etiología infecciosa, en todos los casos salvo en uno se aisló el microorganismo responsable, destacando el *S.epidermidis* que se aisló en 6 de los casos. La técnica quirúrgica empleada previa a la antibioterapia con DAL fue variable, siendo la más frecuente el recambio en 1 tiempo (5 de 10, 50%), seguido del DAIR (desbridamiento con retención de implante, en 3 de 10, 30%) y del recambio en 2 tiempos con espaciador (2 de 10, 20%). En 7 de los 11 pacientes se administró RIF como tratamiento concomitante (63.6%).

Los niveles plasmáticos medios fueron de $228,1 \pm 63$ $\mu\text{g/ml}$ en Cmax1, de $20,4 \pm 5,1$ $\mu\text{g/ml}$ en Cmin2, de $27,5 \pm 11,2$ $\mu\text{g/ml}$ en Cmin3 y de $234,4 \pm 71,1$ $\mu\text{g/ml}$ en Cmax4 (Tabla 2).

Al comparar los niveles plasmáticos de DAL entre los pacientes que recibieron de forma paralela RIF y los que no la recibieron, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las determinaciones (Tabla 3 y Gráfico 1)

La mediana de seguimiento fue de 6,9 (RIQ 20,2 a 4,8) meses. La tasa de curación fue del 100%, sin evidencia de reinfección ni necesidad de tratamiento antibiótico ni quirúrgico de rescate en ningún paciente. No se documentó ningún efecto adverso que obligara a la suspensión o modificación de la pauta con DAL.

PACIENTE	EDAD	SEXO	TIPO DE INFECCIÓN	LOCALIZACIÓN	ABORDAJE QUIRÚRGICO	MICROORGANISMO	DOSIS DALBAVANCINA	COADMINISTRACIÓN RIFAMPICINA	EVOLUCIÓN	EFFECTOS ADVERSOS
#1	27	V	Osteomielitis	Femoral	Desbridamiento	SAMR	1000 mg/14d x5 dosis	Sí	Curación	No
#2	44	V	IPA Crónica	Cadera	Recambio en 2 tiempos	<i>S. epidermidis</i>	1000 mg/14d x3 dosis	No	Curación	No
#3	75	V	IPA Aguda	Rodilla	Recambio en 2 tiempos	SAMR	1000 mg/14d x3 dosis	Sí	Curación	No
#4	64	V	IPA Crónica	Cadera	Recambio en 1 tiempo	<i>S. epidermidis</i>	1000 mg/14d x3 dosis	Sí	Curación	No
#5	79	V	IPA Crónica	Rodilla	Recambio en 1 tiempo	<i>S. epidermidis</i>	1000 mg/14d x3 dosis	Sí	Curación	No
#6	39	V	IPA Aguda	Cadera	DAIR	<i>S. haemolyticus</i>	1000 mg/14d x3 dosis	No	Curación	No
#7	75	M	IPA Crónica	Cadera	Recambio en 1 tiempo	<i>S. epidermidis</i>	1000 mg/14d x3 dosis	Sí	Curación	No
#8	84	V	IPA Crónica	Cadera	Recambio en 1 tiempo	SAMS y <i>S. epidermidis</i>	1000 mg/14d x3 dosis	No	Curación	No
#9	93	M	IPA Aguda	Cadera	DAIR	<i>S. haemolyticus</i>	1000 mg/14d x3 dosis	Sí	Curación	No
#10	83	V	IPA Crónica	Cadera	Recambio en 1 tiempo	<i>S. epidermidis</i>	1000 mg/14d x3 dosis	No	Curación	No
#11	78	M	IPA Aguda	Rodilla	DAIR	-	1000 mg/14d x3 dosis	Sí	Curación	No

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

Abreviaturas: V: varón, M: mujer, IPA: Infección prótesis articular, DAIR: Desbridamiento con retención de implante, SAMR: *S. aureus meticilin resistente*, SAMS: *S. aureus meticilin sensible*

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE DALBAVANCINA (mg/L = µg/ml)				
PACIENTE	Cmax1 (1er día, posterior a 1ª dosis)	Cmin2 (14ª día, previo a 2ª dosis)	Cmin3 (28º día, previo a 3ª dosis)	Cmax4 (28º día, posterior a 3ª dosis)
#1	312,4	17	29	356,3
#2	198,9	21	22,9	304,4
#3	259	-	12,4	270,7
#4	170,5	20,2	45,9	296,7
#5	248,2	15,8	42,6	242,3
#6	-	18	19,2	147,3
#7	141	13,6	17,6	191,6
#8	136,9	-	14,1	113,3
#9	303,3	27	34,2	206,6
#10	262,1	29,4	30,7	209,6
#11	248,3	21,7	34,1	239,6
CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS MEDIAS	228,1 ± 63	20,4 ± 5,1	27,5 ± 11,2	234,4 ± 71,1

Tabla 2. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE DALBAVANCINA

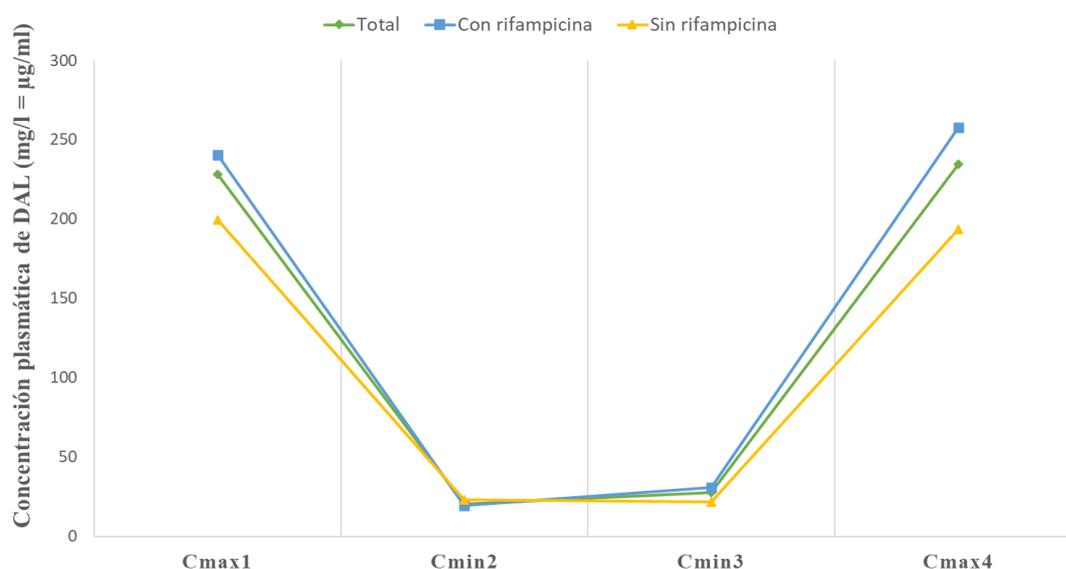
Abreviaturas: Cmax; concentración máxima. Cmin: concentración mínima

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DALBAVANCINA	RIFAMPICINA	CONCENTRACIÓN MEDIA (mg/L = µg/ml)	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	P VALOR
Cmax1 (1er día, posterior a 1ª dosis)	No	199,3	62,6	0.376
	Si	240,4	63,7	
Cmin2 (14ª día, previo a 2ª dosis)	No	22,8	5,9	0.358
	Si	19,2	4,8	
Cmin3 (28º día, previo a 3ª dosis)	No	21,7	6,9	0.212
	Si	30,8	12,2	
Cmax4 (28º día, posterior a 3ª dosis)	No	193,7	83,9	0.160
	Si	257,7	56,2	

Tabla 3. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE DALBAVANCINA Y COADMINISTRACIÓN DE RIFAMPICINA

Abreviaturas: Cmax; concentración máxima. Cmin: concentración mínima

GRÁFICO 1. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE DALBAVANCINA Y EFECTO DE LA COADMINISTRACIÓN DE RIFAMPICINA



6.2. Análisis e interpretación de los resultados

Hasta donde nosotros conocemos, este estudio es el segundo en evaluar la farmacocinética de una pauta de tratamiento específica con DAL en pacientes afectados de IOA, tras la experiencia publicada recientemente por Pier et al (24), habiéndose realizado los estudios previos principalmente de manera in vitro, sobre modelos experimentales o en sujetos sanos.

Los resultados de este estudio muestran que la pauta propuesta DAL 1x14 mantiene unos niveles plasmáticos adecuados para el tratamiento de las IOA, por encima de la CMI90 que se presupone para los principales microorganismos grampositivos responsables, con resultados clínicos de curación en todos los pacientes del estudio y sin documentación de efectos adversos significativos. La escasa variabilidad individual e interindividual observada en su perfil farmacocinético, así como la ausencia de desarrollo de toxicidad, hacen que no parezca necesaria la monitorización habitual de niveles plasmáticos de DAL cuando se administre en esta pauta, al menos en ausencia de comorbilidad reseñable como enfermedad renal moderada o hipoproteïnemia. Además, la adición de RIF no condicionó un descenso de los niveles plasmáticos de DAL, por lo que la combinación de ambos fármacos podría considerarse potencialmente beneficiosa.

Se deben considerar como ventajas añadidas respecto a la pauta incluida en ficha técnica, el requerir de una menor dosis máxima, suponiéndose por tanto un menor riesgo de toxicidad, así como un mejor perfil de coste eficiencia del tratamiento, al emplearse un régimen terapéutico con un intervalo más espaciado entre las dosis.

Estos resultados podrían suponer, por tanto, la estandarización y homogenización de la pauta de tratamiento DAL 1x14 para el tratamiento de las IOA, cubriendo una necesidad patente en práctica clínica

6.3. Dificultades y limitaciones

La consecución de este trabajo dado sus características prospectivas y la necesidad de administración de tratamiento intravenoso ha requerido de la disponibilidad del Hospital de día del Servicio de Enfermedades Infecciosas del H. Clínic así como de personal de enfermería específico. Asimismo, ha requerido de financiación externa para poder hacer frente a los gastos de los reactivos necesarios para la determinación de los niveles plasmáticos de DAL, que no estaban disponibles en el hospital al no formar parte de la cartera de servicios habitual del mismo. Para la determinación de estos niveles ha sido necesaria la colaboración de personal de laboratorio entrenado y conocedor de las técnicas.

Cabe destacar como dificultad añadida para la realización del estudio, la coincidencia temporal con la pandemia mundial por COVID-19, lo que complicó en algunas fases del mismo la disponibilidad de espacio físico y personal sanitario dedicado al mismo.

A parte de las limitaciones propias del carácter retrospectivo del estudio, como principales limitaciones añadidas se pueden destacar el tamaño muestral reducido, la ausencia de comparación con un grupo control, el tiempo limitado de seguimiento en el momento de recogida de los datos y el hecho de que la mayoría de los microorganismos aislados fueron SCoN.

7. PLAN DE TRABAJO

Entre diciembre y marzo de 2021 se realizó la recogida de datos mediante revisión de historia clínica electrónica junto a la recopilación de los datos de las concentraciones

séricas obtenidas en laboratorio. De marzo 2021 a septiembre de 2021 se realizó el análisis estadístico y la elaboración de este manuscrito.

8. ASPECTOS ÉTICOS

La elección de los pacientes y las determinaciones de niveles de DAL se realizaron según práctica clínica habitual y a criterio de su médico responsable. La recogida y el análisis de los datos se realizó de manera retrospectiva y de forma anónima. Todos los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado.

9. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

El estudio que presentamos plantea una nueva pauta de tratamiento para las IOA hasta ahora desconocida que, habiendo mostrado buenos resultados en términos de eficacia y seguridad, podría suponer un salto de calidad en el algoritmo terapéutico de estas infecciones. Creemos que esto podría tener una gran utilidad en práctica clínica habitual, pudiéndose extenderse la pauta propuesta de DAL 1x14 a otros centros que afrontan habitualmente el manejo y seguimiento de estos pacientes.

10. PRESUPUESTO

De acuerdo a estudios económicos recientes, en lo referente a la infusión del fármaco en Hospital de Día se estima el precio de 2 horas de enfermería en 120 euros y la colocación de vía periférica en 90 euros para cada una de las dosis de DAL administradas, si bien estos gastos no suponen un requerimiento de presupuesto adicional, puesto que como ya se ha expuesto en la metodología del estudio, la indicación para DAL se realizaba según práctica clínica habitual. Respecto al coste de los reactivos necesarios para la determinación de los niveles plasmáticos de DAL no se dispone del precio al haber sido financiado externamente.

11. CONSIDERACIONES FINALES Y CONCLUSIONES

DAL es un antibiótico de reciente incorporación en el arsenal terapéutico para la IOA; si bien se requieren de más estudios prospectivos y de calidad, resultados como los expuestos refrendan su papel presente y futuro, en un modelo asistencial encaminado a la búsqueda de alternativas constantes frente a la hospitalización convencional.

12. RECOMENDACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES

A raíz de este proyecto de investigación se abren nuevas posibilidades a corto y medio plazo como son la ampliación de este análisis con la inclusión de parámetros específicos como AUC y su relación con la CMI (AUC/CMI) así como la elaboración de nuevos estudios que pudieran incluir la determinación de concentraciones de DAL en hueso utilizando esta pauta DAL 1x14, su aplicabilidad en contextos clínicos alternativos como la infección de piel y partes blandas o la endocarditis, o la determinación de concentraciones plasmáticas en pacientes con factores de riesgo para presentar una mayor variabilidad, como son el enfermo renal o la desnutrición proteica.

Otra línea de investigación podría ser evaluar el impacto ecológico en la selección de microorganismos gram positivos resistentes mediante la realización de frotis rectales seriados en pacientes tratados con DAL

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013 Jan;56(1):e1–25.
2. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013 Jan;56(1):1–10.
3. Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezèque H, Beltrand E, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis*. 2011;53(4):334–40.
4. Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Angulo S, Combalia A, Bori G, et al. Importance of selection and duration of antibiotic regimen in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *J Antimicrob Chemother*. 2016 May;71(5):1395–401.
5. Bernard L, Arvieux C, Brunschweiler B, Touchais S, Ansart S, Bru J-P, et al. Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection. *N Engl J Med*. 2021 May;384(21):1991–2001.
6. Bassetti M, Peghin M, Carnelutti A, Righi E. The role of dalbavancin in skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2018 Apr;31(2):141–7.
7. Morata L, Cobo J, Fernández-Sampedro M, Guisado Vasco P, Ruano E, Lora-Tamayo J, et al. Safety and Efficacy of Prolonged Use of Dalbavancin in Bone and Joint Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 May;63(5).
8. Buzón Martín L, Mora Fernández M, Perales Ruiz JM, Ortega Lafont M, Álvarez Paredes L, Morán Rodríguez MA, et al. Dalbavancin for treating prosthetic joint infections caused by Gram-positive bacteria: A proposal for a low dose strategy. A retrospective cohort study. *Rev Esp Quimioter*. 2019 Dec;32(6):532–8.
9. McCurdy SP, Jones RN, Mendes RE, Puttagunta S, Dunne MW. In Vitro Activity of Dalbavancin against Drug-Resistant Staphylococcus aureus Isolates from a Global Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Aug;59(8):5007–9.
10. Leighton A, Gottlieb AB, Dorr MB, Jabes D, Mosconi G, VanSaders C, et al.

- Tolerability, pharmacokinetics, and serum bactericidal activity of intravenous dalbavancin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Mar;48(3):940–5.
11. Corona A, Agarossi A, Veronese A, Cattaneo D, D’Avolio A. Therapeutic Drug Monitoring of Dalbavancin Treatment in Severe Necrotizing Fasciitis in 3 Critically Ill Patients: A Grand Round. *Ther Drug Monit.* 2020 Apr;42(2):165–8.
 12. Solon EG, Dowell JA, Lee J, King SP, Damle BD. Distribution of radioactivity in bone and related structures following administration of [14C]dalbavancin to New Zealand white rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Aug;51(8):3008–10.
 13. Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(4):1849–55.
 14. A EM. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1–33. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
 15. Sader HS, Streit JM, Mendes RE. Update on the in vitro activity of dalbavancin against indicated species (Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, β -hemolytic streptococci, and Streptococcus anginosus group) collected from United States hospitals in 2017-2019. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021 Jan;99(1):115195.
 16. Sader HS, Mendes RE, Duncan LR, Pfaller MA, Flamm RK. Antimicrobial Activity of Dalbavancin against Staphylococcus aureus with Decreased Susceptibility to Glycopeptides, Daptomycin, and/or Linezolid from U.S. Medical Centers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Mar;62(3).
 17. Biedenbach DJ, Bell JM, Sader HS, Turnidge JD, Jones RN. Activities of dalbavancin against a worldwide collection of 81,673 gram-positive bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Mar;53(3):1260–3.
 18. Buzón-Martín L, Zollner-Schwetz I, Tobudic S, Cercenado E, Lora-Tamayo J. Dalbavancin for the treatment of prosthetic joint infections: A narrative review. *Antibiotics.* 2021;10(6):1–12.
 19. Bouza E, Valerio M, Soriano A, Morata L, Carus EG, Rodríguez-González C, et al. Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2018;51(4):571–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.11.008>
 20. Dinh A, Duran C, Pavese P, Khatchaturian L, Monnin B, Bleibtreu A, et al.

- French national cohort of first use of dalbavancin: A high proportion of off-label use. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 Nov;54(5):668–72.
21. Wunsch S, Krause R, Valentin T, Prattes J, Janata O, Lenger A, et al. Multicenter clinical experience of real life Dalbavancin use in gram-positive infections. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2019 Apr;81:210–4.
 22. Fritsche TR, Rennie RP, Goldstein BP, Jones RN. Comparison of dalbavancin MIC values determined by Etest (AB BIODISK) and reference dilution methods using gram-positive organisms. *J Clin Microbiol*. 2006 Aug;44(8):2988–90.
 23. Cercenado E. [Antimicrobial spectrum of dalbavancin. Mechanism of action and in vitro activity against Gram-positive microorganisms]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Jan;35 Suppl 1:9–14.
 24. Cojutti PG, Rinaldi M, Zamparini E, Rossi N, Tedeschi S, Conti M, et al. Population pharmacokinetics of dalbavancin and dosing consideration for optimal treatment of adult patients with staphylococcal osteoarticular infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Mar;65(5).
 25. A. Parra, L. Albiach, V. Fortuna, M. Brunet, JC. Martinez-Pastor, E. Muñoz, A. Soriano, L. Morata Pharmacokinetics of dalbavancin using 1g every 2 weeks for bone and joint infections. In: 31st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2021.

ANEXO 1. ECCMID 2021 e-Abstract.

26/2/2021

Pharmacokinetics of dalbavancin using 1g every 2 weeks for bone and joint infections.

#03976

Pharmacokinetics of dalbavancin using 1g every 2 weeks for bone and joint infections.

05. New Antibacterial Agents, PK/PD & Stewardship

5b. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterial drugs & therapeutic drug monitoring

A. Parra¹, L. Albiach¹, V. Fortuna², M. Brunet², J.C. Martínez-Pastor³, E. Muñoz-Mahamud³, A. Soriano¹, L. Morata¹.

¹Infectious Disease Department, Hospital Clinic - Barcelona (Spain), ²Pharmacology and Toxicology Department, Hospital Clinic - Barcelona (Spain),

³Orthopaedics and Traumatology Department, Hospital Clinic - Barcelona (Spain)

Background

Different therapeutic regimens have been proposed for prolonged treatments with dalbavancin, but the best one is not defined. According to a previous study (Dunne et al.) showing adequate bone concentrations 14 days after 1g, we decided to use 1g/2w as standard of care. The aim of the study was to evaluate the C_{max} and C_{min} of dalbavancin in patients with BJI treated with 1g/2w.

Methods

A prospective study was performed between March/2018 and December/2020 in Hospital Clinic of Barcelona. Patients with BJI who received a regimen of 1g/2w were included. C_{max} was measured after the 1st and 3th doses and C_{min} before 2nd and 3th doses. Serum concentrations were analyzed by a LC/MS/MS method, previously validated in our laboratory. The impact of rifampin on dalbavancin concentrations was also evaluated.

Results

11 patients were included with a median age of 75 years and 8 were men. One had osteomyelitis, 6 a chronic prosthetic joint infection (PJI) and 4 an acute PJI. Surgical management and microbiological isolates are shown in table 1. Mean C_{max} was 218.1 and 234.4 mg/L on day 1 and 14, respectively. Mean C_{min} was 20.4 and 27.5 mg/L on day 14 and 28, respectively. No differences were observed when rifampin was added (figure 1). All patients were cured, with a median follow up of 6.9 (4.8-20.2) months. No adverse effects were documented.

Conclusions

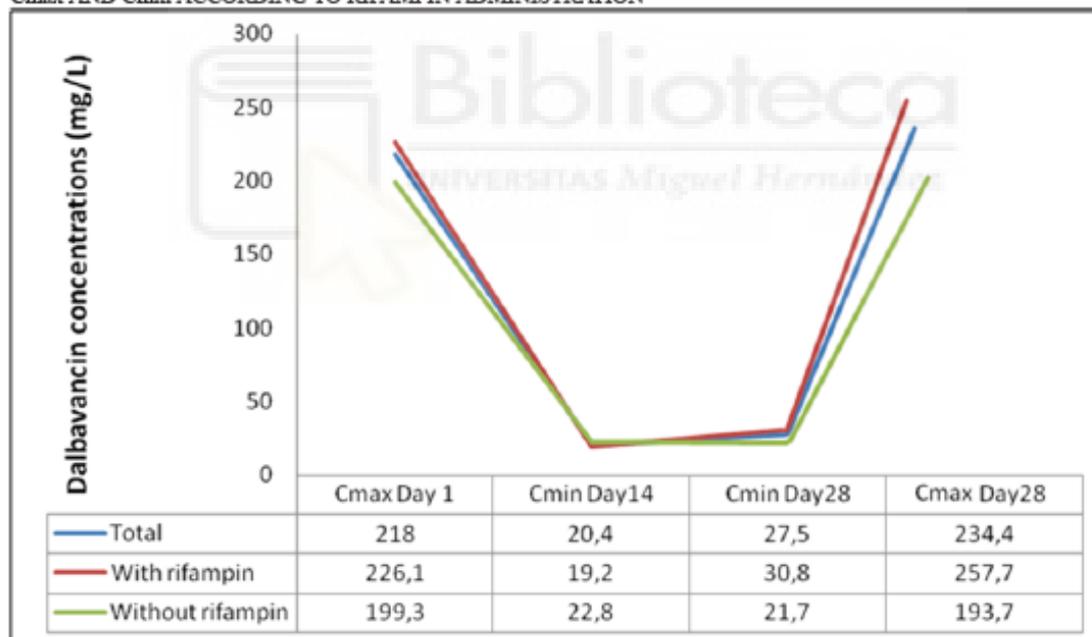
Dalbavancin concentrations were homogeneous suggesting low interindividual variability. The proposed regimen of 1g/2w was effective and well-tolerated. Concomitant rifampin did not influence on serum concentrations of dalbavancin.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS

PATIENT ID	AGE	SEX	INFECTION	LOCATION	SURGERY	MICROORGANISM	DALBAVANCIN DOSE	RIFAMPIN COADMINISTRATION	OUTCOME	ADVERSE EFFECT
#1	27	M	Osteomyelitis	Femoral	Debridement	MRSA	1000 mg/14d x5 doses	Yes	Success	No
#2	44	M	Chronic PJI	Hip	2 times replacement	<i>S. epidermidis</i>	1000 mg/14d x3 doses	No	Success	No
#3	75	M	Acute PJI	Knee	2 times replacement	MRSA	1000 mg/14d x3 doses	Yes	Success	No
#4	64	M	Chronic PJI	Hip	1 time replacement	<i>S. epidermidis</i>	1000 mg/14d x3 doses	Yes	Success	No
#5	79	M	Chronic PJI	Knee	1 time replacement	<i>S. epidermidis</i>	1000 mg/14d x3 doses	Yes	Success	No
#6	39	M	Acute PJI	Hip	Debridement	<i>S. haemolyticus</i>	1000 mg/14d x3 doses	No	Success	No
#7	75	F	Chronic PJI	Hip	1 time replacement	<i>S. epidermidis</i>	1000 mg/14d x3 doses	Yes	Success	No
#8	84	M	Chronic PJI	Hip	1 time replacement	MRSA <i>S. epidermidis</i>	1000 mg/14d x3 doses	No	Success	No
#9	93	F	Acute PJI	Hip	Debridement	<i>S. haemolyticus</i>	1000 mg/14d x3 doses	Yes	Success	No
#10	83	M	Chronic PJI	Hip	1 time replacement	<i>S. epidermidis</i>	1000 mg/14d x3 doses	No	Success	No
#11	78	F	Acute PJI	Knee	Debridement	-	1000 mg/14d x3 doses	Yes	Success	No

DALBAVANCIN PLASMA CONCENTRATIONS

PATIENT ID	DALBAVANCIN PLASMA CONCENTRATION (mg/L)				RIFAMPIN ADMINISTRATION
	C _{max} (After 1st dose)	C _{min} (14th day, before second dose)	C _{min} (28th day, before third dose)	C _{max} (28th day, after third dose)	
#1	312.4	17	29	356.3	Yes
#2	198.9	21	22.9	304.4	No
#3	259	-	12.4	270.7	Yes
#4	170.5	20.2	45.9	296.7	Yes
#5	248.2	15.8	42.6	242.3	Yes
#6	-	18	19.2	147.3	No
#7	141	13.6	17.6	191.6	Yes
#8	136.9	-	14.1	113.3	No
#9	303.3	27	34.2	206.6	Yes
#10	262.1	29.4	30.7	209.6	No
#11	248.3	21.7	34.1	239.6	Yes
GLOBAL MEAN CONCENTRATION	218 ± 67.3	20.4 ± 5.1	27.5 ± 11.2	234.4 ± 71.1	

C_{max} AND C_{min} ACCORDING TO RIFAMPIN ADMINISTRATION**Keyword 1**

Dalbavancin

Keyword 2

PK/PD

Keyword 3

Bone

Conflicts of interest

Institutional grants/research supports

Other support (please specify)

A.Soriano has received honoraria for lectures and advisory meetings from Pfizer, Merck, Angelini, Shionogi, Menarini, and Gilead. L.Morata has received honoraria for talks on behalf of Merck Sharp and Dohme, Pfizer and Angelini.