

Produktnamn (företag)	Altargo (GSK)
Deklaration	Retapamulin är ett halvsyntetiskt derivat av pleuromutilin som interagerar med den bakteriella 50S ribosomsubenheten.
ATC-kod	D06AX13
Godkända indikationer	Korttidsbehandling av följande ytliga hudinfektioner: impetigo, infekterade små rivsår, skrapår eller suturerade sår.

Av RAF bedömd indikation: Korttidsbehandling av följande ytliga hudinfektioner: impetigo, infekterade små rivsår, skrapår eller suturerade sår.

RAFs värdering: Retapamulin kan användas för korttidsbehandling av ytliga hudinfektioner, framför allt vid impetigo.

Kliniska data: Effekten av retapamulin studerades i fem randomiserade dubbelblinda studier med över 3000 patienter från nio månaders ålder. I samtliga studier randomiserades patienterna 2:1 till retapamulin respektive jämförande behandling. Primär utfallsvariabel i samtliga studier var klinisk utläkning, mätt vid avslutad behandling i impetigostudierna och vid uppföljningsbesöket vid studierna av infekterade sår.

- Två av dessa studier gjordes på patienter med impetigo. I den ena av dessa jämfördes fem dagars behandling med retapamulin mot placebo (n=213), medan den andra jämförde mot lokalbehandling med fusidinsyra (n=519). Den kliniska effekten av retapamulin visades vara överlägsen placebo och likvärdig med fusidinsyra. Klinisk respons per patogen överensstämde i stort med det kliniska svaret. Få MRSA (meticillinresistenta *S. aureus*) isolerades från impetigostudierna, samtliga tio behandlades framgångsrikt, varav åtta med retapamulin.
- Två andra studier jämförde effekten av retapamulin och oralt cefalexin (n=1918). I dessa studier ingick patienter med infekterade ytliga sår (kirurgiska sår, brännskador, små skär- och rivsår, krosskador), med eller utan lokala abscesser. Majoriteten av patienterna hade sekundärt infekterade öppna sår, medan 15 % hade enkla abscesser. Resultatet för hela studiepopulationen visade att retapamulin var likvärdig med cefalexin avseende klinisk och mikrobiologisk effekt. Dock var effekten hos patienter med abscesser något sämre för retapamulin, varför denna indikation inte blev godkänd. Patienter med infektioner orsakade av MRSA hade sämre behandlingsresultat med retapamulin än med cefalexin. Ingen skillnad sågs *in vitro* avseende *S. aureus* känslighet för retapamulin mellan isolat känsliga eller resistenta mot meticillin. Det förelåg ett samband mellan förekomst av abscess och MRSA och sämre klinisk effekt. Speciellt observerades detta för MRSA med PVL-toxin (Panton Valentin Leucocidin). Den sämre kliniska effekten mot MRSA kan alltså ha påverkats av toxinproduktion.
- Både i impetigostudierna och i studierna av sekundärt infekterade sår var frekvensen lyckade resultat med retapamulin hög hos patienter med mupirocinresistenta *S. aureus* (11/11), och med fusidinsyresistenta *S. aureus* (29/30).
- I ytterligare en studie inkluderades patienter med sekundärinfekterad atopisk dermatit (n=545). I denna studie observerades sågs sämre effekt med retapamulin jämfört med cefalexin. En obalans mellan antalet patienter som inte var tillgängliga för analys kunde

observeras mellan grupperna (15 i retapamulin- och 2 i cefalexingruppen). Ingen skillnad mellan retapamulin och cefalexin kunde ses om man uteslöt patienter som fallit ur studien pga att de inte var tillgängliga för analys. Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) beslutade att inte godkänna sekundärinfekterad atopisk dermatit som indikation till följd av obalansen mellan grupperna i andelen patienter tillgängliga för analys.

Farmakodynamiska och farmakokinetiska aspekter: Retapamulin är ett bakteriostatiskt halvsyntetiskt derivat av pleuromutilin, som isolerats genom jäsning från *Clitopilus passeckerianus*. Pleuromutiliner hämmar selektivt bakteriell proteinsyntes genom att interagera på en unik position på den bakteriella ribosomens 50S-subenhet, vilken skiljer sig från bindningsställena för andra ribosominteragerande antibakteriella medel såsom makrolider, tetracykliner och aminoglykosider. Data tyder på att pleuromutiliner hämmar den bakteriella proteinsyntesen genom multipla mekanismer.

Absorptionsstudier på friska frivilliga har gjorts i upp till sju dagar på olika stora hudtytor (på intakt och skadad hud). Absorptionen var större från skadad än från frisk hud. Plasmaprover togs från vuxna och pediatrika patienter som hade behandlats för sekundärt infekterade traumatiska läsioner. Majoriteten av plasmakoncentrationerna (89 %) låg under den nedre kvantifieringsgränsen (0,5 ng/ml). Av de personer som hade mätbara plasmakoncentrationer hade 90 % retapamulinkoncentrationer under 2,5 ng/ml. Den högsta uppmätta plasmakoncentrationen av retapamulin var 10,7 ng/ml hos vuxna och 18,5 ng/ml hos pediatrika patienter. Proteinbindningen av retapamulin är 94 %.

Mikrobiologisk aktivitet: Retapamulin har god in vitro aktivitet mot streptokocker och stafylokocker, men saknar aktivitet mot enterokocker och gramnegativa bakterier. In vitro aktiviteten mot meticillinresistenta stammar av *Staphylococcus aureus* är lika hög som aktiviteten mot meticillin känsliga stammar. De flesta tillgängliga MIC-data kommer från en stor global övervakningsstudie som genomfördes 2004-2005 och omfattade 6 747 kliniska isolat. *S. aureus* och *S. pyogenes* uppvisar MIC-värden 0,016 – 0,25 mg/L (www.eucast.org).

Känslighetsbrytpunkter för retapamulin saknas, men vid eventuell resistenbestämning kan laboratorierna använda sig av så kallade epidemiologiska brytpunkter (ECOFF) (www.eucast.org). Dessa brytpunkter avser att skilja mellan bakterier med och utan resistensmekanismer mot retapamulin, men tar inte hänsyn till farmakologiska parametrar. För *S. aureus* kan man använda $S \leq 0,5$ mg/L och för *S. pyogenes/S. agalactiae* kan man använda $S \leq 0,125$ mg/L.

Selektion av resistenta bakterier: Ingen resistensutveckling har observerats under behandling med retapamulin i hittills genomförda kliniska studier. In vitro resistens förefaller kunna uppkomma genom ribosomala mutationer eller genom specifik efflux som även drabbar streptograminer. In vitro selekterade stammar med ribosomala mutationer har visats ha nedsatt tillväxtförmåga och minst tre mutationer krävs för att få signifikant förhöjda MIC-värden. I en stamkollektion från SENTRY-programmet hittades 30 streptograminresistenta *S. aureus*. Ökat uttryck av en effluxpump kunde påvisas i alla dessa isolat och de hade förhöjda MIC-värden mot retapamulin, varierande från 2-32 mg/L.

Konklusion/sammanfattning: Lokala hudinfektioner kan ofta behandlas med rengöring och/eller kirurgi, men tillägg av antibiotika är i vissa fall nödvändigt. Nya topikala behandlingsalternativ vid impetigo behövs för att reducera peroral antibiotikaanvändning. Tillgängliga data talar för att retapamulin är ett alternativ vid korttidsbehandling av ytliga hudinfektioner, framför allt vid topikal behandling av impetigo, även när tillståndet orsakas av MRSA.

Andra hudinfektioner såsom sår och mindre abscesser orsakade av MRSA verkar svara sämre på retapamulin, möjligen pga att sådana stammar ofta är toxinproducerande (PVL-toxin).

Referenser:

1. European Public Assessment Report (www.emea.europa.eu/htms/human/epar/eparintro.htm)
2. Koning S, van der Wouden JC, Chosidow O, Twynholm M, Singh KP, Scangarella N, Oranje AP. Efficacy and safety of retapamulin ointment as treatment of impetigo: randomized double-blind multicentre placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008 Mar 13; [Epub ahead of print]
3. Jacobs MR. Retapamulin: a semisynthetic pleuromutilin compound for topical treatment of skin infections in adults and children. *Future Microbiol*. 2007 Dec; 2:591–600.
4. Oranje AP, Chosidow O, Sacchidanand S, Todd G, Singh K, Scangarella N, Shawar R, Twynholm M; TOC100224 Study Team. Topical retapamulin ointment, 1%, versus sodium fusidate ointment, 2%, for impetigo: a randomized, observer-blinded, noninferiority study. *Dermatology*. 2007;215(4):331-40.
5. Champney WS, Rodgers WK. Retapamulin inhibition of translation and 50S ribosomal subunit formation in *Staphylococcus aureus* cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Sep; 51(9):3385-7
6. Gentry DR, Rittenhouse SF, McCloskey L, Holmes DJ. Stepwise exposure of *Staphylococcus aureus* to pleuromutilins is associated with stepwise acquisition of mutations in *rplC* and minimally affects susceptibility to retapamulin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Jun; 51(6):2048-52
7. Parish LC, Jorizzo JL, Breton JJ, Hirman JW, Scangarella NE, Shawar RM, White SM; SB275833/032 Study Team. Topical retapamulin ointment (1%, wt/wt) twice daily for 5 days versus oral cephalexin twice daily for 10 days in the treatment of secondarily infected dermatitis: results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Dec; 55(6):1003-13.
8. Rittenhouse S, Biswas S, Broskey J, McCloskey L, Moore T, Vasey S, West J, Zalacain M, Zonis R, Payne D. Selection of retapamulin, a novel pleuromutilin for topical use. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Nov;50(11):3882-5.
9. Free A, Roth E, Dalessandro M, Hiram J, Scangarella N, Shawar R, White S; SB275833/030 Study Group. Retapamulin ointment twice daily for 5 days vs oral cephalexin twice daily for 10 days for empiric treatment of secondarily infected traumatic lesions of the skin. *Skinmed*. 2006 Sep-Oct; 5(5):224-32.
10. Yan K, Madden L, Choudhry AE, Voigt CS, Copeland RA, Gontarek RR. Biochemical characterization of the interactions of the novel pleuromutilin derivative retapamulin with bacterial ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Nov; 50(11):3875-8
11. Jones RN, Fritsche TR, Sader HS, Ross JE. Activity of retapamulin (SB-275833), a novel pleuromutilin, against selected resistant gram-positive cocci. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jul; 50(7):2583-6.
12. Pankuch GA, Lin G, Hoellman DB, Good CE, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activity of retapamulin against *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* evaluated by agar dilution, microdilution, E-test, and disk diffusion methodologies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 May; 50(5):1727-30.
13. Kosowska-Shick K, Clark C, Credito K, McGhee P, Dewasse B, Bogdanovich T, Appelbaum PC. Single- and multistep resistance selection studies on the activity of retapamulin compared to other agents against *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Feb; 50(2):765-9.