

EVENTI AVVERSI GRAVI CON TEDIZOLID E LINEZOLID: UNO STUDIO DI FARMACOVIGILANZA ATTRAVERSO IL SISTEMA DI SEGNALAZIONE DELLA FDA

A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia

TAKE HOME MESSAGES

- Linezolid e tedizolid sono farmaci ossazolidinoni, utilizzati per il trattamento di infezioni batteriche acute della pelle e dei tessuti molli;
- Simile è il profilo di sicurezza di tedizolid e linezolid, anche se una percentuale maggiore di casi di insufficienza epatica è stata rilevata a seguito dell'assunzione di tedizolid;
- Al fine di attuare un'analisi completa della sicurezza di tali farmaci sono necessari, però, ulteriori studi "real world" in modo da eliminare eventuali fattori confondenti, quali potenziale tossicità sinergica di farmaci assunti in concomitanza e uso "off-label".

INTRODUZIONE

Tedizolid è un antibiotico ossazolidinone di seconda classe approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2014 e dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) nel 2015, per il trattamento di infezioni batteriche acute della pelle e dei tessuti molli (SSTI) (1,2). Rispetto al linezolid, primo antibiotico della classe degli ossazolidinoni approvato dalla FDA nel 2000, tedizolid, grazie alle sue proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche, può essere somministrato una volta al giorno, per una durata totale di sei giorni. Entrambi i farmaci agiscono inibendo la sintesi delle proteine nella cellula batterica, grazie al legame con la subunità ribosomiale 50S, e sono indicati per il trattamento di infezioni batteriche causate da agenti patogeni Gram-positivi multiresistenti.

Linezolid e tedizolid presentano, generalmente, un buon profilo di sicurezza; tuttavia, i principali effetti collaterali che si riscontrano risultano essere mielotossicità, acidosi lattica e tossicità neurologica (3). Alcuni studi hanno dimostrato, inoltre, che l'insorgenza di trombocitopenia, di eventi avversi gastrointestinali e di sindrome serotoninergica è risultata meno frequente a seguito di somministrazione di tedizolid rispetto a quella di linezolid (3,4). Anche se l'esperienza post-marketing, relativa ai primi 3 anni dopo l'approvazione di tedizolid, ha riscontrato un aumento significativo del rischio di trombocitopenia sia con tedizolid che con linezolid (5), non vi è ancora nessuna evidenza "real-world" riguardante altri eventi avversi, di interesse clinico, a seguito dell'assunzione di tedizolid. A tale scopo, uno studio (6), pubblicato a marzo del 2021 su

Expert opinion on drug safety, ha preso in esame il database del sistema di segnalazione degli eventi avversi della FDA (FAERS), al fine di valutare quelli, di interesse clinico, riscontrati a seguito della somministrazione di ossazolidinoni. In particolare, è stato valutato il profilo di sicurezza del tedizolid, evidenziandone le differenze esistenti con linezolid.

RISULTATI

È stata eseguita un'analisi retrospettiva a livello mondiale in modo da rilevare e caratterizzare tutti gli eventi avversi di interesse clinico, riportati nel database FAERS, tra il secondo trimestre (Q2) del 2014 e il secondo trimestre del 2020.

In totale sono stati registrati 271 e 11.259 report di reazioni avverse correlate all'uso, rispettivamente, di tedizolid e linezolid. La maggior parte delle reazioni si è avuta nei soggetti di età > 60 anni e nel sesso maschile (45.8% vs 33.9%).

La somministrazione di tedizolid è avvenuta principalmente per via orale (79.5%) e nell' 83.6% dei casi, sebbene sia approvato solo per il trattamento degli SSTI, è stata "off-label" (7,8), sia in termini di indicazione terapeutica che di durata del trattamento. Prendendo in esame i principali eventi avversi di interesse clinico, casi di mielotossicità, trombocitopenia, anemia, pancitopenia e insufficienza midollare sono stati riscontrati sia a seguito di somministrazione di tedizolid che di linezolid. Non sono emerse, inoltre, differenze significative tra i due farmaci nella segnalazione di acidosi lattica, sindrome serotoninergica e neuropatia periferica, che rappresentano i più frequenti e gravi eventi avversi riscontrati a seguito dell'assunzione di ossazolidinoni. Solo una percentuale più elevata di casi di insufficienza epatica (LL95% CI = 1.06) è stata riscontrata a seguito di somministrazione di tedizolid. Tale differenza appare, però principalmente dovuta alle proprietà farmacocinetiche/farmacodinamiche del farmaco, che ne garantiscono una maggiore lipofilia, un maggiore volume di distribuzione, un metabolismo epatico più elevato (82% vs. 70%) (3), e una più potente inibizione della proteina mitocondriale di sintesi (9).

I casi di shock settico multiorgano riscontrati con tedizolid sono risultati il 16.4%. L'esordio mediano degli eventi avversi si è riscontrato essere da 3.5 giorni, per la sindrome serotoninergica, fino a 21 giorni per la neuropatia periferica. La percentuale complessiva di decessi è stata del 13.1% relativa principalmente ad acidosi lattica (50.0%) e insufficienza epatica (100.0%). Tali dati sono riportati in modo dettagliato nella Tabella 1.

Tabella 1. Eventi avversi rilevati in tedizolid e linezolid			
Eventi avversi	Eventi avversi riscontrati con Tedizolid	Eventi avversi riscontrati con Linezolid	Tedizolid vs Linezolid – ROR (95% CI)
“Designated medical events” (DME)			
Insufficienza midollare	3 (1.1%)	227 (2.0%)	0.54 (0.17–1.71)
Insufficienza epatica	3 (1.1%)	55 (0.5%)	2.28 (0.71–7.34)
Pancitopenia	3 (1.1%)	350 (3.1%)	0.35 (0.11–1.09)
Eventi avversi specifici di interesse clinico			
Neuropatia ottica	1 (0.4%)	96 (0.9%)	-
Acidosi lattica	4 (1.5%)	271 (2.4%)	0.61 (0.22–1.64)
Conta piastrinica diminuita	7 (2.5%)	559 (5.0%)	0.51 (0.24–1.08)
Trombocitopenia	22 (8.0%)	934 (8.3%)	0.98 (0.63–1.52)
Anemia	9 (3.3%)	709 (6.3%)	0.51 (0.26–1.00)
Leucopenia	1 (0.4%)	125 (1.1%)	-
Linfopenia	2 (0.7%)	11 (0.1%)	-
Neutropenia	2 (0.7%)	144 (1.3%)	-
Sindrome serotoninergica	4 (1.5%)	369 (3.3%)	0.44 (0.16–1.19)
Neuropatia periferica	6 (2.2%)	392 (3.5%)	0.63 (0.28–1.42)
Neuropatia tossica	1 (0.4%)	6 (0.1%)	-
Ipoglicemia	1 (0.4%)	103 (0.9%)	-
2014-2020			
Designated medical events” (DME)			
Insufficienza midollare	3 (1.1%)	106 (1.8%)	0.61 (0.19–1.92)
Insufficienza epatica	3 (1.1%)	18 (0.3%)	3.63 (1.06–12.39)
Pancitopenia	3 (1.1%)	119 (2.0%)	0.54 (0.17–1.71)
Eventi avversi specifici di interesse clinico			
Neuropatia ottica	1 (0.4%)	79 (1.3%)	-

<i>Acidosi lattica</i>	4 (1.5%)	154 (2.6%)	0.55 (0.20–1.51)
<i>Conta piastrinica diminuita</i>	7 (2.5%)	190 (3.2%)	0.79 (0.37–1.70)
<i>Trombocitopenia</i>	22 (8.0%)	316 (5.4%)	1.55 (0.99–2.43)
<i>Anemia</i>	9 (3.3%)	363 (6.2%)	0.52 (0.27–1.02)
<i>Leucopenia</i>	1 (0.4%)	51 (0.9%)	-
<i>Linfopenia</i>	2 (0.7%)	8 (0.1%)	-
<i>Neutropenia</i>	2 (0.7%)	73 (1.2%)	-
<i>Sindrome serotoninergica</i>	4 (1.5%)	147 (2.5%)	0.58 (0.21–1.58)
<i>Neuropatia periferica</i>	6 (2.2%)	214 (3.7%)	0.60 (0.26–1.36)
<i>Neuropatia tossica</i>	1(0.4%)	6 (0.1%)	-
<i>Ipoglicemia</i>	1 (0.4%)	65 (1.1%)	-

CONCLUSIONE

In conclusione, dunque, tale studio ha descritto per la prima volta il profilo di sicurezza post marketing di tedizolid e linezolid, ed ha dimostrato come gli eventi avversi riscontrati nella popolazione risultino simili per entrambi i farmaci. Solo una percentuale maggiore di casi di insufficienza epatica rilevata dopo somministrazione di tedizolid contrasta con alcuni risultati preliminari, che indicavano tedizolid come una migliore alternativa in termini di sicurezza. Sono necessari però ulteriori studi “real world” per analizzare in maniera più completa la sicurezza di tali farmaci andando, soprattutto, ad eliminare eventuali fattori confondenti, quali potenziale tossicità sinergica di farmaci assunti in concomitanza e uso “off-label”.

BIBLIOGRAFIA

1. Prokocimer P, De Anda C, 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 Feb 13;309(6):559–569.
2. 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 Aug;14(8):696–705.
3. Roger C, Roberts JA, Muller L. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxazolidinones. *Clin Pharmacokinet*. 2018 May;57(5):559–575. • **An interesting review focusing on PK/PD properties of linezolid and tedizolid**
4. 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 Dec;58(12):7198–7204
5. Lee EY, Caffrey AR. Thrombocytopenia with tedizolid and linezolid. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Dec 21; 62(1):e01453–17. •• **The only pharmacovigilance study evaluating the risk of thrombocytopenia with tedizolid and linezolid, reporting no significant difference between the two agents**
6. Gatti, M., Fusaroli, M., Raschi, E., Moretti, U., Poluzzi, E., & De Ponti, F. (2021). Serious adverse events with tedizolid and linezolid: pharmacovigilance insights through the FDA adverse event reporting system. *Expert opinion on drug safety*, 20(11), 1421-1431.
7. Srivastava S, Deshpande D, Nuermberger E, et al. The sterilizing effect of intermittent tedizolid for pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2018 Nov 28;67(suppl_3):S336–S341.
8. Giménez-Arufe V, Gutiérrez-Urbón JM, Blanco-Aparicio M, et al. Pulmonary nocardiosis treated with tedizolid. *Farm Hosp*. 2019 Nov 1;43(6):208–210.
9. Milosevic TV, Payen VL, Sonveaux P, et al. Mitochondrial alterations (inhibition of mitochondrial protein expression, oxidative metabolism, and ultrastructure) induced by linezolid and tedizolid at clinically relevant concentrations in cultured human HL-60 promyelocytes and THP-1 monocytes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Feb 23;62(3):e01599–17.