

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's-Gravenhage

Uw brief van  
20 mei 2008

Uw kenmerk  
Farmatec/FZ-2850016

Datum  
7 mei 2009

Ons kenmerk  
PAK/29047149

Behandeld door  
M. van der Graaff

Doorkiesnummer  
(020) 797 8892

Onderwerp  
CFH-rapport 09/14: retapamuline (Altargo®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 20 mei 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot retapamuline (Altargo®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen treft u aan in het CFH-rapport 09/14 dat als bijlage is toegevoegd.

Retapamuline (Altargo®) is bedoeld voor de korte termijn behandeling van impetigo en geïnfecteerde kleine scheur- of schaafwonden of gehechte wonden. Het wordt toegepast in de vorm van een zalf die 10 mg actieve stof per gram zalf bevat.

Bij de behandeling van impetigo heeft retapamuline een gelijke waarde als fusidinezuur. Bij de behandeling van geïnfecteerde wonden zijn er onvoldoende gegevens met retapamuline om de therapeutische waarde vast te stellen.

Retapamuline is onderling vervangbaar met fusidinezuur en mupirocine. Retapamuline kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met fusidinezuur crème/zalf en mupirocine zalf.

Concluderend adviseren wij u om retapamuline op te nemen op bijlage 1A.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
Lid Raad van Bestuur

*Rapport*

**CFH-rapport 09/14**

**retapamuline (Altargo®)**

**vastgesteld in de CFH-vergadering van  
24-11-08**

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvz.nl

***Volgnummer***

28054727

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

dr. M. van der Graaff

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 7978892

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

*pag.*

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	retapamuline (Altargo®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5.	Standaarddosering
3	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.7.	Literatuur

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister Van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 20 mei 2008
2. Farmacotherapeutisch rapport Altargo®

## 1. Inleiding

In de brief van 20 mei 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Altargo®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. retapamuline (Altargo ®)

#### Samenstelling

Zalf 10 mg/g.

#### Geregistreeerde indicatie

Korte termijn behandeling van impetigo en geïnfecteerde kleine scheur- of schaafwonden of gehechte wonden.

#### 2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt plaatsing voor op bijlage 1B voor patiënten die onvoldoende reageren op fusidinezuur voor.

#### 2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Gezien het toepassingsgebied komen in aanmerking fusidinezuur zalf of crème en mupirocine zalf. Fusidinezuur crème/zalf staat op bijlage 1B, mupirocine is in het GVS opgenomen in cluster 0D06AXBZ V.

De onderlinge vervangbaarheid wordt beoordeeld aan de hand van de volgende criteria. Daarbij gelden de volgende overwegingen.

#### Gelijksoortig indicatiegebied

#### 2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Retapamuline is geregistreerd voor de korte termijn behandeling van impetigo en geïnfecteerde kleine scheur- of schaafwonden of gehechte wonden. Fusidinezuur en mupirocine zijn geregistreerd voor oppervlakkige huidinfecties indien gevoelig voor het antibioticum.

*Conclusie:* Hoewel er enkele beperkingen zijn (de indicatie geïnfecteerde huidaandoeningen is niet geaccepteerd voor retapamuline) is de hoofdindicatie impetigo vergelijkbaar en kan het indicatiegebied van retapamuline als gelijksoortig met dat van fusidinezuur en mupirocine worden beschouwd.

#### Gelijke toedieningsweg

Retapamuline zalf wordt lokaal op de huid toegepast. Fusidinezuur en mupirocine zalf worden eveneens cutaan gebruikt.

*Conclusie:* geen verschil in toedieningsweg

**Bestemd voor  
dezelfde  
leeftijdscategorie**

Retapamuline kan bij volwassenen en kinderen vanaf 9 maanden worden gebruikt.  
Bij fusidinezuur is in de SPC tekst geen leeftijdscriterium aangegeven. Mupirocine kan worden toegepast bij kinderen en ouderen.  
*Conclusie:* geen verschil in leeftijdscategorie.

**Klinische relevante  
verschillen in  
eigenschappen**

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport over de therapeutische waarde van retapamuline, dat als bijlage is bijgevoegd. De conclusie is gebaseerd op vergelijking met andere middelen aan de hand van de eigenschappen werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, toepasbaarheid en gebruiksgemak. In een studie bij impetigo waarbij werd onderzocht of toepassing van retapamuline niet inferieur was aan lokale toepassing van fusidinezuur was de werkzaamheid vergelijkbaar. Niet aangetoond is dat er een plaats is voor retapamuline voor patiënten die onvoldoende reageren op fusidinezuur. Er is geen direct vergelijkende studie met mupirocine. Hoewel indirecte vergelijking van retapamuline met mupirocine niet goed mogelijk is kan uit de vergelijkende studies en analyses van fusidinezuur met mupirocine worden geëxtrapoleerd dat de werkzaamheid van retapamuline niet zal verschillen van mupirocine. Bij secundair geïnfecteerde wonden is er geen vergelijking met een lokaal antimicrobieel middel beschikbaar. Bovendien is als vergelijking een cefalosporine gekozen, dat in Nederland een reserve antibioticum is. Of de werkzaamheid van retapamuline bij secundair geïnfecteerde wonden vergelijkbaar is met die van fusidinezuur kan niet worden beoordeeld.  
Er zijn geen klinisch relevante verschillen in bijwerkingen. De toepasbaarheid van retapamuline is beperkter dan van fusidinezuur of mupirocine omdat het niet kan worden toegepast bij abscessen en MRSA infecties.  
*Conclusie:*  
Er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen van retapamuline in vergelijking tot fusidinezuur en mupirocine.

*2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Retapamuline is onderling vervangbaar met fusidinezuur en mupirocine.

*2.a.5. StandaarddosIS*

Voor lokale toepassing van antimicrobiële middelen is door de WHO geen DDD vastgesteld. Door de fabrikant wordt in lijn met de regeling zorgverzekering art. 2.41 punt 4 en een standaarddosIS van 1 gram voorgesteld. Voor zowel retapamuline, fusidinezuur als mupirocine kan een standaarddosIS van 1 gram worden aangehouden.

*2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Retapamuline kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuwe vormen cluster met fusidinezuur crème/zalf (Fucidin®) en mupirocine zalf.

*2.a.7. Literatuur*

zie farmacotherapeutisch rapport retapamuline (Altargo®)

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

## Farmacotherapeutisch rapport retapamuline (Altargo®) bij de indicaties impetigo en bij geïnfecteerde wonden

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel retapamuline (Altargo®) zalf. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met lokale behandeling met fusidinezuur en mupirocine. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

De werkzaamheid van retapamuline is bij impetigo vergelijkbaar met die van fusidinezuur. Bij secundair geïnfecteerde wonden is er geen vergelijking met een lokaal antimicrobieel middel beschikbaar. Bovendien is als comparator een cefalosporine gekozen, hetgeen in Nederland een reserve antibioticum is. In de non-inferioriteit studie met cefalexine waren de succespercentages vergelijkbaar. Of de werkzaamheid van retapamuline bij secundair geïnfecteerde wonden vergelijkbaar is met die van fusidinezuur kan niet worden beoordeeld. Er zijn geen grote verschillen in veiligheid van retapamuline ten opzichte van de andere lokale antimicrobiële middelen. De toepasbaarheid van retapamuline is beperkter dan van fusidinezuur of mupirocine omdat het niet kan worden toegepast bij abscessen en MRSA infecties. Er zijn geen verschillen in gebruiksgemak vastgesteld. De ervaring met retapamuline is beperkt.

#### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Bij de behandeling van impetigo heeft retapamuline een gelijke waarde als fusidinezuur. Bij de behandeling van geïnfecteerde wonden zijn er onvoldoende gegevens met retapamuline om de therapeutische waarde vast te stellen.

### 2. Inleiding

<b><i>Geneesmiddel</i></b>	Retapamuline
<b><i>Samenstelling</i></b>	Zalf 10 mg/g.
<b><i>Geregistreerde indicatie</i></b>	Korte termijn behandeling van impetigo en geïnfecteerde kleine scheur- of schaafwonden of gehechte wonden.
<b><i>Dosering</i></b>	<i>Volwassenen en kinderen vanaf 9 maanden:</i> Dun laagje zalf tweemaal per dag gedurende 5 dagen aanbrengen op het aangedane oppervlak; eventueel afdekken met steriel verband of verbandgaas. Bij kinderen mag het totale te behandelen oppervlak niet meer bedragen dan 2% van het totale lichaamsoppervlak. Indien geen klinische respons optreedt binnen 2-3 dagen de behandeling heroverwegen.
<b><i>Werkingsmechanisme</i></b>	Pleuromutilinederivaat. Bacteriostatische werking hoofdzakelijk tegen <i>S. aureus</i> en <i>S. pyogenes</i> . Retapamuline remt selectief de bacteriële eiwitsynthese door interactie op een aparte bindingsplaats op de 50S subunit van ribosoom, waardoor de peptidyl overdracht wordt geremd, interacties op de P-lokatie gedeeltelijk worden geblokkeerd en de vorming van actieve 50S subunits wordt voorkomen. Resistentie-ontwikkeling of kruisresistentie met andere antibacteriële middelen is nog niet waargenomen.

Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

*Impetigo (vulgaris of contagiosa)* is een frequent voorkomende, besmettelijke, oppervlakkige, vesiculopustuleuze (soms bulleuze) ontsteking van de huid, in 80–90% van de gevallen veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*. Soms gaat het om een menginfectie met *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes* en een enkele maal om een infectie met alleen streptokokken. De aandoening wordt gekarakteriseerd door een of meer laesies van geelbruine korsten op een erythemateuze, vaak vochtige ondergrond. De aandoening ontstaat doordat een wondje geïnfecteerd raakt door besmetting vanuit de eigen neus of door contact met door impetigo aangedane personen of met asymptomatische dragers van *Staphylococcus aureus*. Men onderscheidt twee vormen: impetigo vulgaris (crustosa) en impetigo bullosa. Bij de zeldzamere impetigo bullosa, waarbij blaren langer intact blijven dan bij impetigo vulgaris, spelen waarschijnlijk de door stafylokokken geproduceerde blaarvormende toxinen een rol. Impetigo vulgaris komt vooral voor bij kinderen jonger dan 12 jaar. De kans op besmetting van andere kinderen is in de periode tot het indrogen van de erupties groot. Door de besmettelijkheid ziet men soms groepsinfecties optreden, zoals op school, in de speeltuin of op de camping. Het proces is gewoonlijk gelokaliseerd in het gelaat, vooral in het vestibulum nasi en rond de mond (vandaar de naam 'krentenbaard'). Impetigo uit zich tegenwoordig meer op de romp en ledematen, vooral in nazomer en herfst (wat een mogelijk verband met verblijf in het buitenland suggereert).

Het (natuurlijk) beloop van impetigo is waarschijnlijk gunstig. Van impetiginisatie is sprake wanneer een tevoren bestaande dermatose (meestal eczeem) geïnfecteerd raakt met een stafylokok of soms met een streptokok, en er een op impetigo lijkende uitslag ontstaat. Het beloop kan langdurig zijn. Er treden zelden complicaties op. De infectie verergert de onderliggende aandoening van de huid, maar is op zichzelf onschuldig.

Volgens LINH-cijfers gaat in vergelijking tot 1997 in 2001 een kwart meer kinderen naar de huisarts en is steeds vaker een multiresistente *Staphylococcus aureus* de verwekker; hierdoor veroorzaakte impetigo geneest trager en daarom langer besmettelijk voor andere. Door Bosch (2005) wordt een toename van fusidineresistentie gemeld; exacte cijfers over de Nederlandse situatie zijn echter niet bekend.<sup>1</sup>

De prevalentie voor impetigo is 6,1 per 1000 en voor geïnfecteerde wonden 12,6 per 1000; van deze patiënten wordt 64% behandeld met een lokaal antibioticum.<sup>2</sup> De incidentie is 20,5 (2001) per 1000 persoonsjaren onder de 18 jaar; de incidentie is hoger in de (na)zomer en herfst, op het platteland en in het zuiden van Nederland. Uit een analyse van gegevens over impetigo uit de Continue Morbiditeits Registratie van de vakgroep Huisartsgeneeskunde van de Radboud Universiteit Nijmegen en van gegevens uit het Transitieproject met praktijken in Friesland en Noord-Holland blijkt impetigo in 2005 drie tot vier keer zo vaak voor te komen als vroeger. De incidentie van het totaal aantal huidinfecties in de huisartsenpraktijk is ca 32 per 1000; hoe vaak het om ontstoken wonden gaat is onbekend.

#### 3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas 2008 komt toepassing van een lokaal antimicrobieel middel alleen bij primaire huidinfecties zoals impetigo en bij stafylokokkendragerschap in aanmerking. Hierbij moet worden opgemerkt dat dit alleen geldt voor de niet-ernstige en niet-uitgebreide vormen. Als eerste keus wordt door de werkgroep antibioticabeleid en in de NHG-standaard Bacteriële huidinfecties fusidinezuur genoemd. Fusidinezuur is effectief tegen stafylo- en streptokokken en veroorzaakt zelden sensibilisatie.<sup>3 4</sup> In het Farmacotherapeutisch Kompas werd daarnaast ook tetracycline als voorkeursmiddel genoemd. Vanwege de beperkte gegevens uit klinische en omdat tevens tetracycline niet wordt vermeld in de NHG-standaard Bacteriële huidinfecties als behandeling bij impetigo en ook niet in andere (lokale) richtlijnen lijkt deze voorkeur achterhaald en is dit middel niet meer meegenomen bij de beoordeling. Een behandeling van 7 dagen is effectief gebleken bij impetigo.<sup>5</sup> Mupirocine wordt bij voorkeur gereserveerd voor de behandeling van MRSA-dragers. Voor de behandeling van impetigo is in de eerste plaats een goede hygiëne noodzakelijk om besmetting en verspreiding van de infectie te voorkomen. Bij onvoldoende effect van fusidinezuur en bij ernstiger en/of uitgebreidere infecties zijn orale antimicrobiële middelen aangewezen. Hierbij gaat de voorkeur uit naar een  $\beta$ -lactamase-ongevoelig smalspectrum penicilline zoals flucloxacilline (omdat penicillinaseproducerende



stafylokokken er in veel gevallen bij betrokken zijn) of, bij overgevoeligheid, erytromycine of een andere macrolideverbinding. In de NHG-standaard Bacteriële huidinfecties wordt aanbevolen om bij impetigo bij jonge kinderen of bij penicillineallergie een macrolide te geven omdat een geschikte toedieningsvorm van flucloxacilline voor kinderen niet (gemakkelijk) verkrijgbaar is en azitromycine en claritromycine werkzaam zijn tegen stafylokokken en streptokokken.

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 9-6-2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: "retapamulin"[Substance Name] OR "retapamulin"[All Fields], ("impetigo"[MeSH Terms] OR "impetigo"[All Fields]) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])).

## **4. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van retapamuline is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### **4.a. Werkzaamheid**

De werkzaamheid van retapamuline zelf is onderzocht in 5 gepubliceerde fase III gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten met impetigo, secundair geïnfecteerde wonden en secundair geïnfecteerd dermatitis. Omdat de indicatie secundair geïnfecteerd dermatitis niet is geaccepteerd door de EMEA is de studie hierover niet bij de beoordeling betrokken. Alle vergelijkende studies waren non-inferioriteit studies.

#### **Criteria**

##### *Inclusiecriteria:*

- in alle studies met retapamuline zijn volwassenen en kinderen vanaf 9 maanden ingesloten.
- een skin infection rating skale (SIRS)  $\geq 8$ . Dit is het totaal van de scores (schaal 0-6) van exsudaat, korsten, erytheem, warmte, oedeem, jeuk en pijn; maximale SIRS-score is 42.
- Bij de impetigostudies een klinische diagnose van primaire impetigo (bullosa of vulgaris) met  $< 10$  laesies.

In alle studies met retapamuline werden 4 verschillende patiëntenpopulaties geanalyseerd: de klinische (ITTC) en bacteriologische (ITTB) intention-to-treat populatie en de klinische (PPC) en bacteriologische (PPB) per-protocol populatie.

##### *Effectparameters:*

Primaire effectparameter: klinische respons bij de visite aan het einde van de behandeling bij de impetigo studies en bij follow-up bij studies bij secundair geïnfecteerde wonden. Klinisch succes is gedefinieerd als verdwijnen of verbeteren van de laesies zodanig dat geen additionele antimicrobiële therapie nodig is.

Secundaire eindpunten: bacteriële respons bij aan het einde van de behandeling visite en bij follow up.

### **Impetigo**

Hierbij is retapamuline in 2 studies onderzocht; een vergelijking met placebo door Koning et al en een vergelijkende studie (non-inferioriteit studie) met fusidinezuur door Oranje et al. Vergelijkende studies met mupirocine zijn niet beschikbaar.

De studie van **Koning et al**<sup>6</sup> is een gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek (n= 213) waarin de toepassing van retapamuline zelf tweemaal per dag is vergeleken met placebo. 38% van de placebogroep tegen 6% van de retapamulinegroep stakten de studie. De meeste patiënten waren tussen 2-13 jaar en hadden niet-bullose impetigo. Ook hadden de meeste patiënten slechts 1 impetigo laesie en was het gemiddelde aangedane gebied  $< 4\text{cm}^2$ . Staphylococcus aureus was de meest voorkomende pathogeen (65% in de retapamulinegroep en 77% in de placebogroep); hiervan was 11% fusidineresistent en was er geen resistentie tegen meticilline of mupirocine. Geconcludeerd werd dat retapamuline statistisch significant werkzamer is dan placebo (85.6% tegen 52% 95%BI [20.5-46.5],  $p < 0.0001$  gebaseerd op ITTC bij aan het einde van de behandeling). Vergelijkbare resultaten waren te zien in de PPC, ITTB en PPB populaties

De studie van **Oranje et al**<sup>7</sup> is een gerandomiseerd, observer geblindeerde, non-inferioriteit onderzoek waarin retapamuline zalf tweemaal per dag vergeleken is met fusidinezuur zalf driemaal per dag gedurende 7 dagen. Een non-inferioriteit opzet was volgens de auteurs gekozen vanwege de bewezen effectiviteit van de beschikbare behandelingen voor impetigo; observer geblindeerd vanwege praktische problemen die een dubbelblinde opzet zou hebben (welke een vergelijking van tevens de zalfbasis met zich mee zou brengen). Evaluatie was op 4 momenten: dag 1, dag 7 (aan het einde van de behandeling voor retapamuline), dag 9 (aan het einde van de behandeling voor fusidinezuur) en dag 14 (follow up) om vergelijking van de 2 behandelingen ondanks verschil in behandelduur mogelijk te maken. 76% had ten minste 1 pathogeen aan het begin van de studie; *S. aureus* was het meest frequent geïsoleerd (63-66%). Er was een klein percentage meticillineresistente *S. aureus*. (3.5% in de retapamuline groep en 1.8% in de fusidinegroep). Fusidineresistentie is waargenomen in respectievelijk 4.4% en 8.0% van de *S. aureus* isolaten. Statistische non-inferioriteit werd bereikt in alle analyse populaties (zie tabel 1).

*Tabel 1. Studie van Oranje: vergelijking tussen retapamuline en fusidinezuur*

Geanalyseerde populatie*	retapamuline		fusidinezuur		verschil in klinisch succes% #	95% BI
	n	%	n	%		
<b>aan het einde van de behandeling</b>						
ITTC	327/345	94.8	155/172	90.1	4.7	-0.4- 9.7
PPC	314/317	99.1	141/150	94.0	5.1	1.1- 9.0
ITTB	250/263	95.1	116/131	88.5	6.5	0.5-12.6
PPB	240/263	99.2	106/114	93.0	6.2	1.4-11.0
<b>follow-up</b>						
ITTC	310/345	89.8	150/172	87.2	2.7	-3.3- 8.6
PPC	297/308	96.4	134/143	93.7	2.6	-1.8- 7.2
ITTB	237/263	90.1	111/131	84.7	4.1	-1.8-12.5
PPB	227/235	96.6	99/107	92.5	5.4	-1.4- 9.6

\* ITTC = klinische intention-to-treat populatie; ITTB = bacteriologische intention-to-treat populatie; PPC = klinische per-protocol populatie; PPB = bacteriologische per-protocol populatie. #Klinisch succes = verdwijnen of verbeteren van de laesies zodanig dat geen additionele antimicrobiële therapie nodig is.

In deze studie had retapamuline een goede bacteriologische werkzaamheid tegen meticilline-, mupirocine- en fusidinezuur- resistente stammen van *S. aureus*; de aantallen waren echter te klein om hier een uitspraak over te kunnen doen.

### **Secundair geïnfecteerde wonden**

Hierbij zijn alleen studies beschikbaar waarin retapamuline zalf is vergeleken met oraal cefalexine. In Nederland is dit geen gebruikelijke keus, omdat cefalosporines als 'reserve-antibiotica' worden beschouwd. Studies met de standaardbehandeling oraal flucloxacilline ontbreken.

In 2 identieke gerandomiseerde dubbelblinde non-inferioriteit multicenter studies, waarvan de resultaten samengevoegd zijn gepubliceerd, is de werkzaamheid van retapamuline zalf tweemaal per dag en oraal cefalexine 500 mg tweemaal per dag gedurende 10 dagen door **Free et al**<sup>8</sup> onderzocht bij 1904 patiënten. De meeste patiënten (ca 85%) hadden secundair geïnfecteerde wonden; de rest eenvoudige abscessen. 11% van beide groepen stakten voortijdig de studie. In eerste instantie waren alleen patiënten van 13 jaar en ouder geïncludeerd, na een veiligheidsanalyse van 606 patiënten zijn ook kinderen vanaf 9 maanden ingesloten. Het totale succespercentage voor retapamuline in de per-protocol populatie (primaire eindparameter) was 89.5% (1013/1132) en voor cefalexine 91.9% (468/509), verschil 2.4% 95%BI[-5.4-0.5%]; waarbij non-inferioriteit is aangetoond. De resultaten bij analyse van de intention-to-treat populatie waren vergelijkbaar. Bij 50% van de patiënten is er aan het begin van de studie een pathogeen geïsoleerd. *Staphylococcus aureus* was de meest frequente pathogeen in 34-38% van de isolaten. Microbiologische succespercentages waren vergelijkbaar met de klinische waarden. Retapamuline bleek minder effectief bij meticilline resistente *S. aureus* (retapamuline 68.6% (35/51) tegen cefalexine 88.5% (23/26).

Er kan geen vergelijking van de behandeling per diagnose plaatsvinden omdat er geen stratificering op diagnose is gedaan. Toch is er in het Epar geconstateerd dat er een probleem is met retapamuline in de behandeling van abscessen. Uit de gepoolde data blijkt een duidelijk lager succespercentage met retapamuline bij MRSA en bij patiënten uit N-Amerika dan met cefalexine.

Geconcludeerd werd dat retapamuline niet toepasbaar is bij de behandeling van abscessen en MRSA infecties.

#### Indirecte vergelijking met mupirocine

Direct vergelijkende studies van retapamuline met mupirocine ontbreken. Wel zijn er verschillende onderzoeken beschikbaar waarin mupirocine is vergeleken met fusidinezuur. In de meeste van deze studies wordt een heel scala aan huidinfecties behandeld; ook is de definitie succespercentage en het tijdstip van meting afwijkend van de retapamulinestudies. Hierdoor is ook indirecte vergelijking niet goed mogelijk. Hieronder volgt een korte beschrijving van de beschikbare studies.

In drie gerandomiseerde studies is de werkzaamheid van mupirocine vergeleken met fusidinezuur bij patiënten met verschillende primaire en secundaire huidinfecties. Impetigo was de meest voorkomende diagnose. In de kleine dubbelblinde studie van **Gilbert**<sup>9</sup> waren de succespercentages (hier gedefinieerd als verdwijnen van alle symptomen en infectie) 53% voor mupirocine en 51% voor fusidinezuur; de percentages met verbetering van de symptomen waren 44% voor mupirocine en 43% voor fusidinezuur. Bacteriologische resultaten waren vergelijkbaar. Ook in de studie van **Morley**<sup>10</sup> waren de resultaten vergelijkbaar; 85.9% met mupirocine en 86.4% met fusidinezuur. Van deze studies zijn beperkte gegevens over methodologie en analyse. In de observer geblindeerde gerandomiseerde studie van **White et al**<sup>11</sup> was de werkzaamheid voor de totale studiegroep vergelijkbaar; 97% met mupirocine en 93% met fusidinezuur. In de subgroep met impetigo bleek mupirocine werkzamer (99% met mupirocine en 88% met fusidinezuur,  $p < 0.01$ ) Verder is door **Sutton**<sup>12</sup> de werkzaamheid van mupirocine vergeleken met fusidinezuur bij impetigo in het gezicht; ook in deze studie bleken beide behandelingen even werkzaam (mupirocine 97.6% en fusidinezuur 96.8%).

In het proefschrift van **Koning**<sup>13</sup> en in een **Cochrane** analyse door **Koning et al**<sup>14</sup> zijn de verschillende behandelingen voor impetigo met elkaar vergeleken, inclusief het natuurlijke beloop afwachten. Opgemerkt werd dat veel studies te weinig power hadden omdat de onderzoeken meerdere huidziekten hadden geïnccludeerd. Ook waren de patiënten veel ouder dan de gebruikelijke impetigo patiënt. Geen van de lokale antibiotica was superieur ten opzichte van de andere. Geconcludeerd werd dat fusidinezuur en mupirocine niet in werkzaamheid lijken te verschillen en dat zij even of meer werkzaam zijn als orale antibiotica.

Er zijn geen studies beschikbaar over de toepassing van oraal flucloxacilline (standaardbehandeling bij falen lokale therapie) bij impetigo en geïnfecteerde wonden.

#### Discussie:

Op basis van de beschikbare gegevens is alleen bij impetigo duidelijk hoe retapamuline zich verhoudt tot de standaardtherapie met fusidinezuur. Er is (nog) geen resistentie gemeld bij gebruik van retapamuline. Hoewel sommige auteurs melden dat ook in Nederland de resistentie tegen fusidinezuur zou toenemen, is dit niet onderbouwd met gegevens. Cijfers uit het buitenland kunnen niet zonder meer worden geëxtrapoleerd worden naar de Nederlands situatie vanwege het restrictieve antibioticabeleid in Nederland. Of retapamuline van waarde is bij resistentie kan niet worden vastgesteld. Het aantal patiënten met fusidinezuurresistentie in de enige vergelijkende studie van retapamuline met fusidinezuur (Oranje et al) was te gering (9 patiënten) was om hierover een uitspraak te kunnen doen.

Hoewel indirecte vergelijking van retapamuline met mupirocine niet goed mogelijk is kan uit de vergelijkende studies en analyses van fusidinezuur met mupirocine worden geëxtrapoleerd dat de werkzaamheid van retapamuline bij impetigo waarschijnlijk vergelijkbaar zal zijn met die van mupirocine.

#### Conclusie:

De werkzaamheid van retapamuline is bij impetigo vergelijkbaar met die van fusidinezuur. Niet aangetoond is dat er een plaats is voor retapamuline voor patiënten die onvoldoende reageren op fusidinezuur. Direct vergelijkende studies met mupirocine ontbreken. Uit extrapolatie van de beschikbare gegevens kan worden afgeleid dat de werkzaamheid van retapamuline niet zal verschillen van mupirocine. Bij secundair geïnfecteerde wonden is er geen vergelijking met een lokaal antimicrobieel middel beschikbaar. Bovendien is als comparator een cefalosporine gekozen, hetgeen in Nederland een reserve antibioticum is. In de non-inferioriteit studie met cefalexine

waren de succespercentages vergelijkbaar. Of de werkzaamheid van retapamuline bij secundair geïnfecteerde wonden vergelijkbaar is met die van fusidinezuur kan niet worden beoordeeld.

#### **4.b. Bijwerkingen**

Er zijn geen specifieke studies naar de veiligheid van retapamuline uitgevoerd. De beoordeling is gebaseerd op de SPC teksten:

Retapamuline: Vaak (1-10%): irritatie op toedieningsplaats. Soms (0,1-1%): pijn, jeuk, erytheem, contactdermatitis.

Fusidinezuur: Huidreacties (zoals pruritus, huidirritatie, voorbijgaand branderig of prikkelend gevoel, droge huid, erytheem, erythemateuze, maculopapulaire of pustulaire rash) komen vaak voor. Verder kunnen contactdermatitis, eczeem, erytheem, urticaria, angio- en periorbitaal oedeem optreden. soms/zelden overgevoeligheidsreacties.

Mupirocine: Vaak (1-10%): brandend gevoel; soms (0,1-1%): jeuk, erytheem, gevoelige en droge huid; zelden lokale of generaliseerde overgevoeligheidsreacties van de huid.

#### Conclusie:

Op basis van de SPC teksten zijn er geen grote verschillen in veiligheid van retapamuline en de andere middelen.

#### **4.c. Kwaliteit van leven**

Er zijn geen studies van retapamuline naar kwaliteit van leven beschikbaar.

#### **4.d. Ervaring**

Sinds de introductie in de VS in juni 2007 is er bij ca 221.000 patiënten ervaring opgedaan. De ervaring met retapamuline is beperkt. Fusidinezuur en mupirocine zijn meer dan 10 jaar op de markt; de ervaring hiermee is daarom ruim.

#### Conclusie:

De ervaring met retapamuline is beperkt.

#### **4.e. Toepasbaarheid**

##### *Waarschuwingen/Voorzorgen:*

Retapamuline zalf mag niet worden gebruikt bij de behandeling van abscessen of om infecties met meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) te behandelen (vanwege onvoldoende werkzaamheid hierbij). Bij > 10 geïnfecteerde wonden met in totaal > 100 cm<sup>2</sup> aangetast huidoppervlak en bij geïnfecteerde wonden > 10 cm in lengte of in totaal > 100 cm<sup>2</sup> aangetast huidoppervlak is de veiligheid en effectiviteit niet vastgesteld.

Bij fusidinezuur en mupirocine zijn er geen restricties in de SPC tekst genoemd. Zij kunnen worden toegepast bij MRSA (gewoonlijk wordt gebruik van mupirocine gereserveerd voor MRSA infecties).

##### *Zwangerschap/Lactatie*

Veilig gebruik van retapamuline is niet vastgesteld. Alleen toepassen indien lokale therapie duidelijk geïndiceerd is en de voorkeur heeft boven orale therapie.

Fusidinezuur kan, voor zover bekend zonder gevaar voor de vrucht, overeenkomstig het voorschrift worden gebruikt tijdens zwangerschap.

Over het gebruik van mupirocine tijdens zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Voorzichtigheid is geboden bij toepassing tijdens borstvoeding. Bij behandeling van tepelkloven de melk van de te behandelen borst tot het eind van de behandeling afkolven en weggooien.

#### Conclusie:

De toepasbaarheid van retapamuline is beperkter dan van fusidinezuur of mupirocine omdat het niet kan worden toegepast bij MRSA infecties.

#### **4.f. Gebruiksgemak**

Retapamuline zalf wordt tweemaal per dag aangebracht gedurende 5 dagen, fusidinezuur driemaal per dag gedurende 7 dagen. Mupirocine zalf bij volwassenen en kinderen zalf 20 mg/g 2-3 x per dag aanbrengen gedurende maximaal 10 dagen, zo nodig afgedekt met verband.

Discussie:

Op basis van de toedieningsfrequentie is retapamuline zalf wat gebruiksvriendelijker dan fusidinezuur. Therapietrouw is belangrijk bij lokale toepassing van antibacteriële middelen vanwege het mogelijke optreden van resistentie. Of de lagere toedieningsfrequentie van retapamuline consequenties heeft voor de terapietrouw zal in nader onderzoek moeten worden vastgesteld.

Conclusie:

Er zijn vooralsnog geen relevante verschillen in gebruiksgemak vastgesteld.

## 5. Overige overwegingen

### 5.a. Kosten

De apotheekinkoopprijs van retapamuline bedraagt € 9,95 voor een tube van 5 gram.

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (ex. btw)

Geneesmiddel	Toedieningsvorm	Kosten (€) per 15 g
retapamuline	Altargo zalf 1% 5 g	€29,85
fusidinezuur	Fucidin crème 2% 15/30 g	€ 3,30
	Fucidin zalf 2% 15/30 g	€ 3,25
mupirocine	Bactroban zalf 2% 15 g	€ 5,43
	Mupirocine zalf 2% 15 g	€ 4,07

### 5.b. Bijzonderheden

Fusidinezuur is een antimicrobieel middel met in het algemeen een bacteriostatische, maar tegen stafylokokken een bactericide werking. Het werkingsmechanisme berust op remming van de bacteriële eiwitsynthese. Het werkingsspectrum is smal en omvat grampositieve micro-organismen, vooral stafylokokken (incl. de penicillinasevormende stammen van *Staphylococcus aureus*) zijn erg gevoelig, streptokokken wat minder. Gramnegatieve micro-organismen zijn in het algemeen ongevoelig.

Mupirocine is een fermentatieproduct van *Pseudomonas fluorescens*. Het bindt zich specifiek en reversibel aan bacterieel isoleucyl transfer-RNA synthetase, waardoor de eiwitsynthese wordt geremd. In lage concentraties werkt het bacteriostatisch; in de concentratie 20 mg/g heeft het een bactericide werking. Het is voornamelijk actief tegen gram-positieve bacteriën, zoals stafylokokken en streptokokken inclusief meticillineresistente *Staphylococcus aureus*. Het is niet werkzaam tegen gramnegatieve bacteriën, met uitzondering van *Haemophilus influenzae* en *Neisseria gonorrhoeae*. Resistentie treedt zelden op en kan plasmide-gemedieerd zijn.

## 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van retapamuline

### 6.a. Claim van de fabrikant

Retapamuline heeft een meerwaarde ten opzichte van overige lokale en systemische antibiotica, genoemd in richtlijnen en het Farmacotherapeutisch Kompas. Het is een alternatief voor lokale antibiotica die niet goed reageren op of resistent zijn voor fusidinezuur.

### 6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De therapeutische meerwaarde van retapamuline ten opzichte van lokaal fusidinezuur is niet aangetoond. Ook is niet aangetoond dat er een plaats is voor retapamuline voor patiënten die onvoldoende reageren op fusidinezuur.

## 7. CFH-advies

### 7.a. CFH Advies

Bij schaafwonden, snijwonden, blaren etcetera kan meestal met goed reinigen van de aangedane huid worden uitgekomen, eventueel gevolgd door applicatie van povidonjodium of chloorhexidine. Cutane toepassing van een antimicrobieel middel is alleen zinvol bij niet-ernstige en niet-uitgebreide primaire huidinfecties (bv. impetigo). Fusidinezuur heeft hierbij de voorkeur. Retapamuline heeft geen aangetoonde voordelen boven fusidinezuur. Bij ernstige en/of uitgebreide infecties is orale therapie aangewezen.

## 8. Literatuur

- 
- <sup>1</sup> Van den Bosch W, Bakx C, Van Boven, K. Impetigo: dramatische toename van vóórkomen en ernst. Huisarts en Wetenschap 2007; 50: 147-149.
- <sup>2</sup> Koning S, Mohammedamin RS, van der Wouden JC, van Suijlekom-Smit LW, Schellevis FG, Thomas S. Impetigo: incidence and treatment in Dutch general practice in 1987 and 2001--results from two national surveys. Br J Dermatol 2006; 154(2): 239-43.
- <sup>3</sup> NHG-standaard Bacteriële huidinfecties. Eerste herziening. Huisarts Wet 2007; 50: 426-44.
- <sup>4</sup> Stichting werkgroep antibioticabeleid. [www.swab.nl](http://www.swab.nl)
- <sup>5</sup> George A, Rubin G. A systematic review and meta-analysis of treatments for impetigo. Br J Gen Pract 2003; 53(491): 480-7. Comment in: Br J Gen Pract 2003; 53(497): 974.
- <sup>6</sup> 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 May;158(5):1077-82.
- <sup>7</sup> Oranje AP, Chosidow O, Sacchidanand S, et al Topical retapamulin ointment, 1%, versus sodium fusidate ointment, 2%, for impetigo: a randomized, observer-blinded, noninferiority study. Dermatology. 2007;215(4):331-40
- <sup>8</sup> Free A, Roth E, Dalessandro M, et al. 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.
- <sup>9</sup> Gilbert M. Topical 2% mupirocin versus 2% fusidic acid ointment in the treatment of primary and secondary skin infections. J Am Acad Dermatol. 1989 Jun;20(6):1083-7.
- <sup>10</sup> Morley PA, Munot LD. A comparison of sodium fusidate ointment and mupirocin ointment in superficial skin sepsis. Curr Med Res Opin. 1988;11(2):142-8.
- <sup>11</sup> White DG, Collins PO, Rowsell RB. Topical antibiotics in the treatment of superficial skin infections in general practice--a comparison of mupirocin with sodium fusidate. J Infect. 1989 May;18(3):221-9.
- <sup>12</sup> Sutton JB. Efficacy and acceptability of fusidic acid cream and mupirocine ointment in facial impetigo. Curr Ther Res 1992; 51: 673-8.
- <sup>13</sup> Impetigo in general practice. Koning S. Erasmus MS 2002.  
[http://publishing.eur.nl/ir/repub/asset/7241/050511\\_Koning-Sander.pdf](http://publishing.eur.nl/ir/repub/asset/7241/050511_Koning-Sander.pdf)
- <sup>14</sup> Koning S, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LW, Morris A, Butler CC, van der Wouden JC. Interventions for impetigo. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD003261. Review.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 november 2008*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 10.C van het Farmacotherapeutisch Kompas.*