ACCP

Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice

Anno XVI · n. 1/2016 · Reg. del Trib. di Roma n. 268 del 20/6/2000 • Periodicità semestrale · ©2016 **Mediprint** Srl a socio unico

9th International Meeting on Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice

Santa Margherita - Portofino (Genova - Italy) 29-30 ottobre 2015

Ruolo dei farmaci long-acting nella gestione delle infezioni da Gram-positivi

30 ottobre 2015

MEDIPRINT

ACCP
Antimicrobial Chemotherapy in Clinical Practice

Anno XVII - n. 1/2016
Reg. del Trib. di Roma n. 268 del 20/6/2000
Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in A.P. 70% - Roma
Periodicità semestrale

Direttore responsabile: Antonio Guastella
Direttore scientifico: Matteo Bassetti

©2016 **MEDIPRINT** S.r.l. a socio unico - Cod. 90/15
Direttore Editoriale: Antonio Guastella
Via Cossignano, 26-28 - 00138 Roma
tel. 06.8845351-2 - fax 06.8845354
mediprint@mediprint.it • www.mediprint.it

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Pubblicazione disponibile on line sul sito:
www.mediprint.it dal 21 gennaio 2016

Ruolo dei farmaci long-acting nella gestione delle infezioni da Gram-positivi

Sommario

Ruolo dei farmaci long-acting nella gestione delle infezioni della cute e dei tessuti molli **2**

M. Bassetti

Il razionale farmacologico dei farmaci long-acting nella gestione delle infezioni da Gram-positivi **8**

F. Pea

M. Bassetti
Clinica Malattie Infettive, A.O.U. Santa Maria della Misericordia, Udine Italia

Ruolo dei farmaci long-acting nella gestione delle infezioni della cute e dei tessuti molli

Le infezioni della cute e dei tessuti molli rappresentano la punta dell'iceberg di uno spettro clinico composto da un insieme di numerosi quadri differenti ed eterogenei, che vanno da infezioni molto gravi in soggetti sani, fino a infezioni minori, ma in soggetti con gravi comorbilità. Tutte le infezioni della cute e dei tessuti molli hanno bisogno di una identificazione precoce e di un trattamento che, nella maggior parte dei casi, si gioverà di un approccio chirurgico incisivo contestuale a un approccio antibiotico (1).

Dal punto di vista della presentazione clinica, le più importanti e rappresentative manifestazioni a carico della cute e dei tessuti molli possono variare da forme molto semplici, come i foruncoli e le forme banali di impetiginizzazione, fino ai classici quadri di ascessi cutanei, per arrivare alle forme di cellulite, all'erisipela, alle forme necrotizzanti e alle infezioni della ferita chirurgica (Fig. 1) (2,3). Queste infezioni vengono classificate sulla base della penetrazione, in riferimento allo strato di cute coinvolto: epidermide, strati più superficiali del derma, strati più profondi del derma e strutture a carico della fascia o addirittura a carico del muscolo. Quindi a seconda delle strutture coinvolte dall'infezione si avranno manifestazioni diverse (Fig. 2).

Figura 1. *Manifestazioni cliniche delle infezioni della cute e dei tessuti molli (da: May A.K. 2009; Arias C.A. 2009; mod.)*

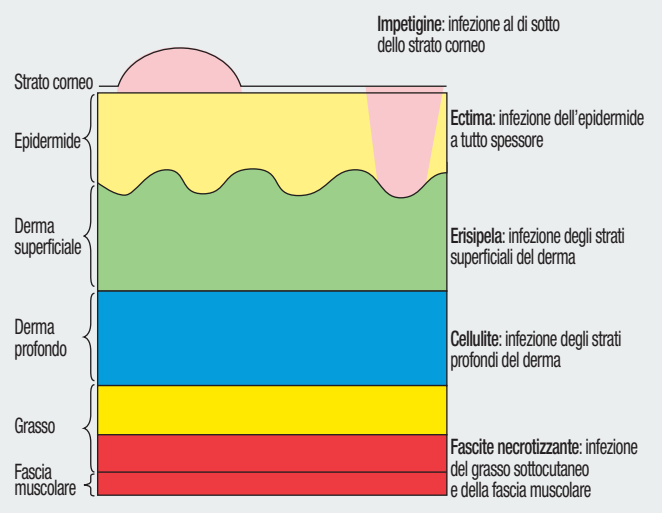

Figura 2. *Classificazione anatomica delle infezioni di cute e tessuti molli.*

Oggi per classificare le infezioni della cute e dei tessuti molli, si utilizza una nuova classificazione proposta dall'FDA che utilizza l'acronimo ABSSSI (Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections) (4). Questa nuova classificazione rappresenta l'indicazione con cui sono stati approvati i nuovi farmaci di cui si tratta nel presente report e con cui verranno approvati molti altri farmaci in futuro. È una classificazione utile per elaborare gli studi clinici, poiché fornisce indicazioni precise, come tipo di infezione, coinvolgimento della superficie cutanea di almeno 75 cm^2, segni e sintomi sistemici (Tab. I) (4). In questa

- Coinvolgimento di ≥75 cm^2 di superficie cutanea
- Segni e sintomi sistemici
- Escluse le infezioni del piede diabetico, le lesioni <75 cm^2, <30% dei pazienti con ascessi

Tabella I. *Infezioni acute di cute e strutture cutanee. Criteri ABSSSI.*

relazione si tratterà delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI-Complicated Skin and Skin Structure Infections) utilizzando anche la vecchia classificazione che considera l'infezione complicata *versus* l'infezione non complicata. Come in tutte le infezioni, anche nelle infezioni della cute e dei tessuti molli bisogna considerare che c'è sempre un equilibrio tra la difesa da parte dell'ospite e l'attacco da parte del microrganismo: è un processo dinamico in cui si riscontrano tre elementi fondamentali quali l'ospite, il microrganismo e l'aspetto locale (5). L'aspetto locale va considerato dal momento che il microrganismo interagisce non soltanto con un ospite, quanto con una parte specifica del corpo di quell'ospite, soprattutto con i distretti degli arti inferiori. Da un punto di vista farmacologico, ad esempio, un paziente che ha una ischemia periferica o una malattia venosa, presenta un grado di irrorazione sanguigna delle lesioni potenzialmente in causa molto differente rispetto al soggetto sano. Quindi diventa importante prendere in considerazione l'entità della penetrazione tissutale, ma anche il grado di coinvolgimento di strutture adiacenti, come per esempio del materiale protesico (Fig. 3A) (5).
I fattori sistemici dell'ospite sono importanti perché, come detto prima, si potrebbero avere infezioni anche limitate, ma

Figura 3. *Fattori di rischio locali (A), sistemici (B), legati al microrganismo (C).*

	MSSA	MRSA	Gram+	Gram-	Anaerobi
Impetigine	■	■	■	□	□
Erisipela	■	■	■	□	□
Cellulite	■	■	■	□	□
Ascessi	■	■	■	■	■
Foruncoli	■	■	□	□	□
Fascite	□	□	■	■	■
Piomiosite	■	■	□	□	□
Ulcere	□	□	■	■	■
DFI	■	■	■	■	■
Ulcere da decubito	■	■	■	■	■

Tabella II. *Eziologia delle infezioni della cute e dei tessuti molli.*

in soggetti che presentano numerose comorbilità. Nella figura 3B sono mostrate le comorbilità dei pazienti con infezioni della cute e dei tessuti molli, spesso si tratta di pazienti obesi, diabetici, con problematiche renali, immunodepressi oppure molto anziani (5-10).
Le problematiche legate al microrganismo in senso stretto sono rappresentate dalle resistenze, ma anche dalla possibilità della produzione di tossine, come per esempio la PVL (leucocidina Panton-Velentine) che è molto importante nell'ambito delle infezioni stafilococciche (Fig. 3C) (11-13).
Nella tabella II sono indicati gli agenti eziologici delle infezioni cutanee; i quadratini rossi rappresentano la presenza dei batteri nei vari tipi di infezione, quelli neri l'assenza. Lo *Staphylococcus aureus*, sia esso meticillino-sensibile (MSSA) o meticillino-resistente (MRSA) è il batterio predominante, presentandosi in maniera ubiquitaria praticamente in tutte le infezioni della cute e dei tessuti molli, dalla cellulite semplice o dall'ascesso per arrivare a forme sempre più impegnative come le ulcere da decubito o le forme diabetiche. Invece il ruolo dei Gram-negativi appare molto meno importante, e riservato esclusivamente ad alcune forme necrotizzanti o alcune forme di infezione nel paziente diabetico, soprattutto nell'ambito del piede diabetico.
La figura 4 mostra che circa ¼ di tutti gli stafilococchi isolati nelle infezioni di cute e tessuti molli sono MRSA, ma, in generale, il 71% delle infezioni della cute, sulla base di questi dati, sono sostenute da *Staphylococcus aureus* (11,14). Osservando anche i dati del 2008 riferiti al nostro Paese si nota che nel 40% le infezioni della cute e dei tessuti molli so-

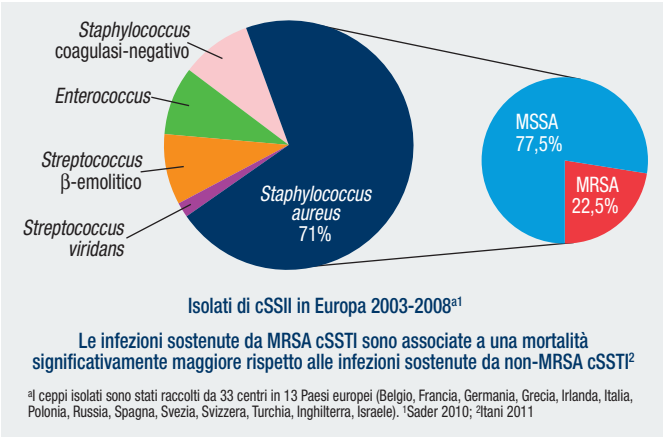

Figura 4. *Eziologia in Europa (da: Sader H.S. 2010; Itani K.M. 2011; mod.).*

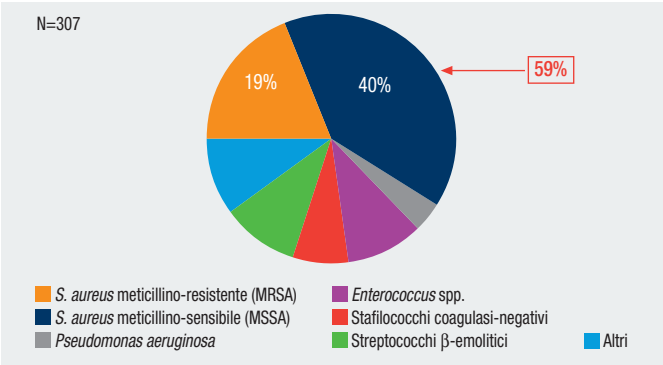

Figura 5. *Eziologia in Italia (da: Tarricone R. 2008; mod.).*

no sostenute da MSSA e nel 19% da MRSA, quindi, anche nel nostro Paese, complessivamente nel 60% dei casi sono sostenute da *Staphylococcus aureus* (Fig. 5) (15).

È chiaro quindi, che il nemico con cui ci si deve confrontare in queste infezioni è lo *Staphylococcus aureus*, valutando poi, di volta in volta, a seconda della epidemiologia locale, se è più rappresentata la specie MSSA o quella MRSA.

Nella figura 6 è mostrata l'eziologia delle infezioni complicate di pazienti ospedalizzati e quelle di pazienti che vengono riammessi in ospedale: si nota che nei pazienti che ritornano in ospedale dopo una precedente infezione della cute e dei tessuti molli, il ruolo dello MRSA cresce in maniera significativa; quindi questo elemento potrebbe rappresentare un primo modo per capire se il paziente ha un'infezione sostenuta da un MRSA o da un MSSA (16).

Il secondo modo per stabilire le differenti eziologie delle infezioni è capire da dove proviene il paziente; un conto è che

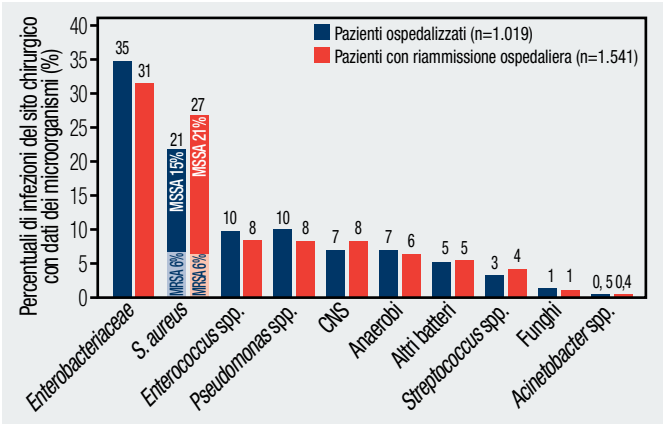

Figura 6. *Eziologia infezione di sito chirurgico (da: www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317131972352. Accessed 3 March 2014.*

venga da casa, un conto è che venga da una Aged Care Facility, una RSA o una struttura extraospedaliera, dove i pazienti possono entrare in contatto con differenti ceppi batterici. Nella figura 7 si può osservare come nei pazienti provenienti dalle Aged Care Facility il ruolo dell'MRSA è di circa 4 volte maggiore rispetto all'MSSA. Dunque il ruolo dell'MRSA è importante nell'eziologia delle infezioni dei pazienti che tornano una seconda volta in ospedale con un'infezione della cute, ma è ancora più importante nei pazienti che arrivano per la prima volta in ospedale provenienti da una struttura di tipo Aged Care Facility, per esempio una RSA. Questi elementi potrebbero già fornire degli strumenti per stratificare, sulla base dell'eziologia, le differenti infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (17).

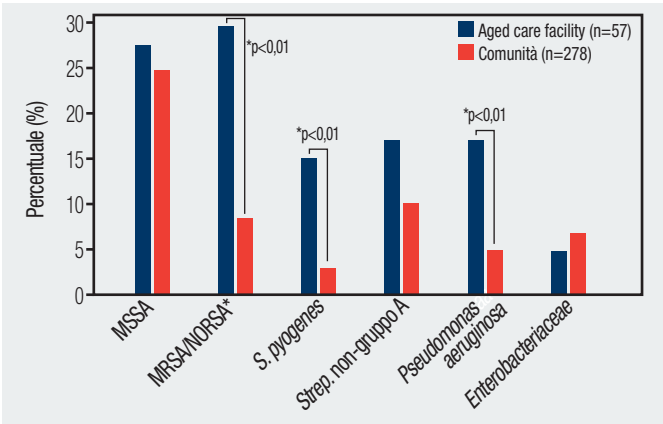

Figura 7. *Eziologia di casi di cellulite (da: Figtree M. 2010; mod.).*

Classe	Caratteristiche dei pazienti
1	Paziente sano, afebbrile, solamente cellulite
2	Paziente febbrile senza altre comorbilità
3	Pazienti instabili con associate delle comorbilità, o con infezioni gravi agli arti
4	Pazienti con sepsi generalizzata o infezioni che mettono a rischio la vita, ad esempio fascite necrotizzante

Tabella III. *Classificazione dei pazienti con infezione di cute e tessuti molli.*

Il trattamento dei pazienti con un'infezione della cute e dei tessuti molli va impostato sulla base della gravità con cui essi si presentano. La tabella III mostra la classificazione pubblicata sul *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, che divide i pazienti in 4 classi: nella prima classe sono inseriti i pazienti sostanzialmente sani, senza febbre, che presentano solo una forma di cellulite, nella seconda classe i pazienti febbrili ma senza altre comorbilità, nella classe tre i pazienti che appaiono instabili con associate delle comorbilità, nella quarta classe, infine, sono inseriti i pazienti che si trovano in uno stato gravemente settico (Tab. III) (9). Sulla base della classe di appartenenza di ciascun paziente, viene quindi proposta una differente modalità di gestione terapeutica delle infezioni (Fig. 8) (9) e viene associato un diverso valore del tasso mortalità (Fig. 9) (18).
Pertanto, se si possono considerare semplici da trattare infezioni della cute e dei tessuti molli in pazienti in classe uno o in classe due, utilizzando un antibiotico standard senza grandi problematiche, non si può fare lo stesso nei pazienti in classe tre o in classe quattro, che presentano i sintomi di una infezione sistemica importante e per i quali il tasso di mortalità sale in maniera esponenziale (Fig. 9) (18). Tuttavia, si può in qualche modo intervenire per modificare questi valori di mortalità (18). Due lavori molto importanti trattano dell'adeguatezza della terapia antibiotica e come questa cambi l'outcome del paziente. In uno studio di Edelsberg, condotto su circa 50.000 pazienti, si evidenzia che nel 22-23% dei pazienti il trattamento antibiotico risulta inadeguato e questo aumenta il tasso di mortalità di circa tre volte (Tab. IV) (19). In un altro studio condotto da Zervos si evidenzia che l'inappropriatezza della terapia antibiotica aumenta le riammissioni in ospedale (Tab. IV) (20). Da entrambi gli studi si evince che, anche nelle infezioni della cute e dei tessuti molli, utilizzare un approccio iniziale non corretto conduce ad un risultato non soddisfacente.

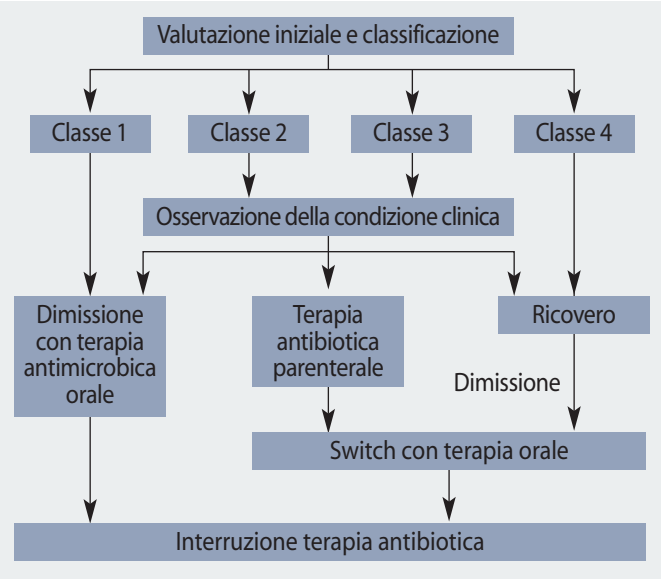

Figura 8. *Flow chart terapeutica (da: Eron LJ 2003; mod.).*

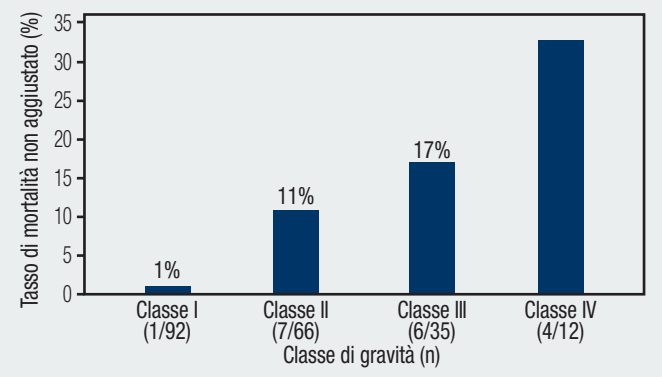

Figura 9. *Tasso di mortalità stratificato per classi (da: Marwick J 2011; mod.).*

	Pazienti cSSTI	Fallimento terapia antibiotica iniziale	
Studio Edelberg	42.219	10.782 (22,8%) pazienti	Aumento mortalità OR 2,91; CI 2,34-3,62
Studio Zervos	449	83 (18,5%) pazienti	Aumento delle riammissioni o mortalità in pazienti con ulcere da decubito

Tabella IV. *Mortalità e riammissioni in ospedale in seguito a trattamento antibiotico iniziale non adeguato.*

La corretta gestione iniziale dell'infezione è dunque di grande importanza e i nuovi farmaci long-acting in questo senso hanno un ruolo rilevante (21).
Per oritavancina il programma di sviluppo si è da poco completato; la somministrazione di una dose unica di 1.200 mg di oritavancina è stata confrontata con un trattamento con vancomicina somministrata quotidianamente per 7-10 giorni e i risultati sono interessanti: una unica dose di oritavancina risulta efficace nel trattamento delle infezioni di cute e struttura cutanea come un trattamento con vancomicina prolungato per 7-10 giorni.
Per quanto riguarda invece dalbavancina, questo lipoglicopeptide possiede uno spettro d'azione molto ampio, che copre praticamente tutti i batteri Gram-positivi che possono essere implicati non solo nelle infezioni della cute e della struttura cutanea ma anche in molte altre forme di infezioni. Infatti, dalbavancina possiede un'attività variegata, risultando attiva nei confronti di stafilococchi e streptococchi e anche di enterococchi.
In uno studio di fase III pubblicato sulla rivista *New England Journal of Medicine*, il trattamento con dalbavancina è stato confrontato con quello con vacomicina/linezolid che rappresenta lo Standard of Care. Nel caso di dalbavancina il protocollo prevedeva una prima dose nel giorno 1, seguita da una seconda dose al giorno 8; vancomicina è stata somministrata quotidianamente con la possibilità di fare uno switch a linezolid al terzo giorno di trattamento. Sono stati ottenuti dei risultati importanti perché dalbavancina è risultata non inferiore a vacomicina/linezolid (Fig. 10) (22).
Inoltre, una stratificazione dei risultati sulla base dei patogeni coinvolti non ha mostrato alcuna differenza statisticamente significativa per nessuno dei batteri presi in considerazione, stafilococco in generale, MRSA, MSSA, *Streptococcus pyogenes*.
Quindi questo farmaco non solo risulta non inferiore a vacomicina/linezolid in termini di efficacia, ma possiede un profilo di tollerabilità simile. Quindi con una sola dose iniziale di dalbavancina e una seconda dose all'ottavo giorno, si ottiene un risultato analogo ad un trattamento con vancomicina/linezolid per 8-10 giorni di terapia (22).
Questi farmaci si possono considerare rivoluzionari e questo appare ancora più chiaro facendo un paragone tra quello che può rappresentare oggi dalbavancina e quello che rappresentava negli anni '80 il ceftriaxone, che è stato un farmaco a sua volta rivoluzionario, perché aveva una emivita molto lunga, poteva essere somministrato giornalmente, per via endovenosa o intramuscolare in moltissime indicazioni e che consentiva di mettere rapidamente i pazienti a domicilio. Oggi abbiamo a disposizione la dalbavancina e avremo l'oritavancina, che sono altrettanto rivoluzionarie: sono caratterizzate da un'emivita fino a 7 giorni, da una somministrazione settimanale esclusivamente per via endovena, da un elevato legame con le proteine plasmatiche, da una elevata tollerabilità e da una potenzialità straordinaria per il trattamento fuori dall'ospedale delle infezioni della cute.
L'uso di questi farmaci long-acting offre dunque dei vantaggi significativi nella pratica clinica: la riduzione dei costi di preparazione, acquisto e somministrazione del farmaco, dei rischi di complicanze potenziali da infusione, dei costi intangibili, dell'assistenza infermieristica durante la degenza e del rischio di contrarre delle infezioni nosocomiali, nonché dei tempi di ospedalizzazione.
Oggi il paziente con un'infezione della cute e dei tessuti molli, in regime di ricovero ospedaliero, viene trattato con una terapia endovenosa che, al miglioramento delle condizioni cliniche, viene sostituita da una somministrazione orale dopo la quale il paziente può essere dimesso. Utilizzando questi nuovi farmaci, è possibile somministrare una prima dose al momento dell'ammissione del paziente in ospedale e successivamente somministrare la seconda dose o subito prima della dimissio-

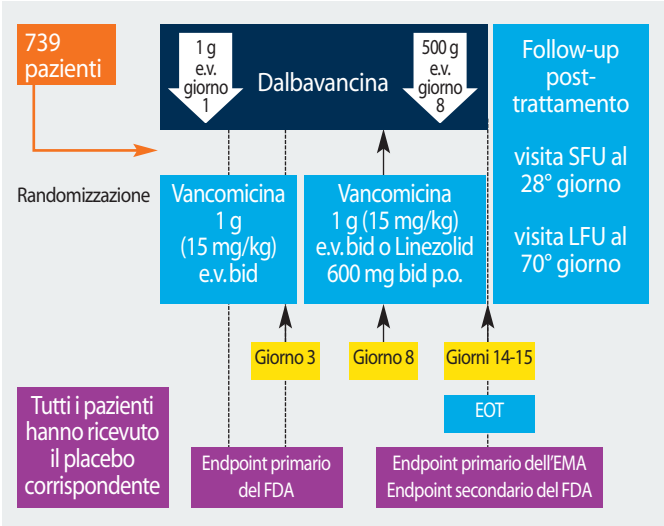

Figura 10. *Trattamento a confronto dalbavancina/vancomicina-linezolid.*

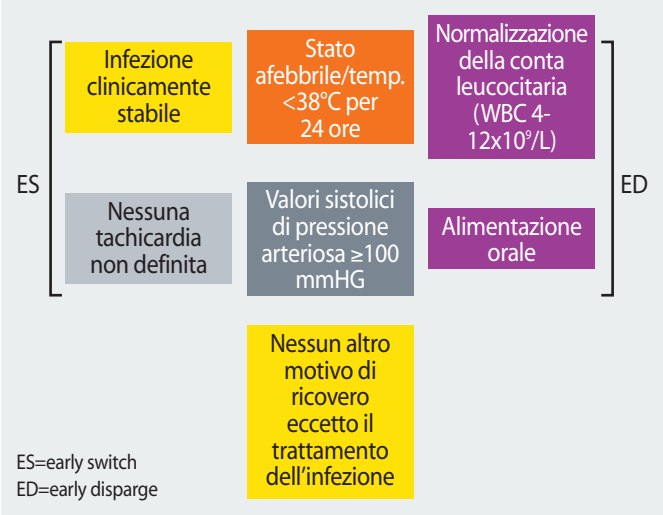

Figura 11. *Criteri di dimissibilità precoce (da: Nathwani D. 2014; mod.).*

ne o addirittura in ambulatorio in post-ricovero.
Questo è un aspetto molto importante perché i dati della letteratura ci mostrano che nelle infezioni della cute e dei tessuti molli la durata dell'ospedalizzazione italiana è in media di 18 giorni. Nella figura 11 sono elencati i criteri che devono essere considerati nel caso di un paziente in condizioni stabili per valutare la possibilità di una dimissione precoce. Come si evince dai dati di Nathwani, oggi esiste una cospicua fetta di pazienti con un'infezione della cute e dei tessuti molli che nel 33,6% dei casi potrebbero beneficiare di una dimissione precoce (23).
Concludendo, sicuramente ci sono molte aspettative sull'utilizzo futuro di dalbavancina nel trattamento delle infezioni della cute e dei tessuti molli, con una doppia somministrazione ma anche con la possibilità di utilizzo di una singola dose (indicazione ad oggi in approvazione EMA).

Bibliografia

1. Dryden MS et al. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(Suppl 3):35-44.
2. May AK et al. *Surg Infect* 2009;10:467-99.
3. Arias CA et al. *N Engl J Med* 2009;360:439-443.
4. Food and Drug Administration 2010. Guidance for industry: acute bacterial skin and skin structure infections - developing drugs for treatment (Draft).
5. Tognetti L et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:931-41.
6. Bandyk DF. *Semin Vasc Surg* 2008;21:119-23.
7. Moucha CS et al. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93:398-404.
8. Fish DN et al. *Ther Clin Risk Manag* 2006;2:401-15.
9. Eron LJ et al. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(Suppl 1):3-17.
10. Pesanti EL et al. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:813-32.
11. Itani KM et al. *Am J Infect Control* 2011;39:42-49.
12. Stevens DL et al. *Clin Inf Dis* 2005;41:1373-1406.
13. Morgan. *Injury* 2010;26:1565-1578.
14. Sader HS et al. *Int J Antimicrob Agents* 2010:36:28-32.
15. Tarricone R at al. *Journal of Medical Economics* 2008;11:265-279.
16. http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317131972352.
17. Figtree M et al. *J Infection* 2010;60;431-439.
18. Marwick J et al. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:387-397.
19. Edelsberg C et al. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:160-169.
20. Zervos MJ et al. *J Clin Microbiol* 2012;50:238-245.
21. Dryden MS. *Curr Opinion Infect Dis* 2014; 27 116-124.
22. Boucher HW et al. *N Engl J Med* 2014;370:2169.
23. Nathwani D et al. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(10):993-1000.

F. Pea
Istituto di Farmacologia Clinica A.O.U. Santa Maria della Misericordia, Udine Italia

Il razionale farmacologico dei farmaci long-acting nella gestione delle infezioni da Gram-positivi

I nuovi lipoglicopeptidi, dalbavancina, oritavancina e telavancina, sono farmaci di semi-sintesi che, sebbene derivino dai glicopeptidi, vancomicina e teicoplanina, hanno caratteristiche strutturali che li rendono innovativi sia da un punto di vista farmacocinetico che da quello farmacodinamico. Tutti e tre condividono la presenza di una catena laterale lipofila, sebbene strutturalmente diversa (Fig. 1), che permette di migliorare l'ancoraggio dell'intera molecola alla membrana plasmatica. Inoltre essa consente di prolungare l'emivita di eliminazione di questi farmaci (1).

Ciascuna molecola, poi, presenta alcune caratteristiche specifiche (Fig. 2). Ad esempio dalbavancina ha una struttura molecolare che le conferisce un'aumentata attività nei confronti di alcuni batteri Gram-positivi, in particolare verso gli stafilococchi, mentre telavancina possiede una catena laterale polare che determina un'emivita più breve rispetto agli altri lipoglicopeptidi (1).

Confrontando i parametri cinetici di queste tre molecole, si nota che vi è una importante differenza in termini di emivita di eliminazione (Tab. I). Mentre telavancina ha un'emivita dell'ordine di 7-9 ore, il che condiziona una somministrazione giornaliera, sia dalbavancina che oritavancina hanno emivite enormemente più lunghe, dell'ordine di circa una settimana per dalbavancina e di due settimane per oritavancina, e questo giustifica un approccio sicuramente innovativo da un punto di vista terapeuti-

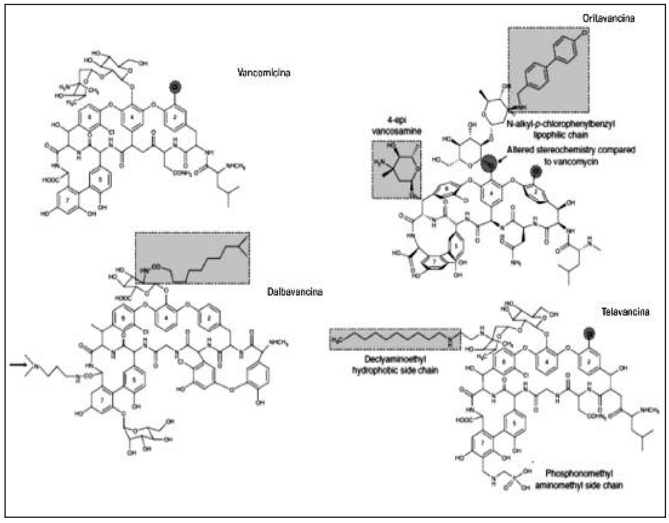

Figura 1. *Struttura chimica (da: Zhanel G. 2010; mod.).*

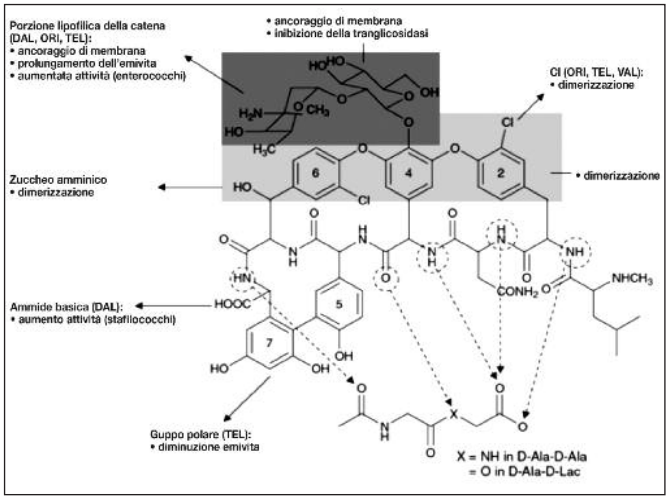

Figura 2. *Confronto strutturale e funzionale (da: Zhanel G. 2010; mod.).*

Parametro	Dalbavancina (1 g giorno 1 500 mg giorno 8)	Telavancina (10 mg/kg/OD)	Oritavancina (3 mg/kg/OD)
C_{max} (mg/l)	312	88	29
AUC (mg•h/l)	27-103	858	146
Vd (l/kg)	0,11	0,1	0,65-1,92
Legame proteico (%)	93-98	90-93	86-90
Emivita di eliminazione (h)	147-258	7-9	393

AUC=area sotto la curva concentrazione-tempo; C_{max}=picco plasmatico; OD=una volta al giorno; Vd, volume di distribuzione

Tabella I. *Caratteristiche farmacocinetiche in volontari sani (da: Zhanel G. 2010; mod.).*

co e molto interessante in termini di gestione *cost-effectiveness* delle infezioni, in particolar modo di quelle a carico di cute e struttura cutanea (1).

È interessante valutare la cinetica di questi farmaci nei pazienti affetti da insufficienza renale (IRC) o da insufficienza epatica. Per quanto riguarda dalbavancina, pur avendo una eliminazione renale, i valori di escrezione renale risultano essere fortemente ridotti in modo significativo, rispetto a quanto avviene nel volontario sano, soltanto nei pazienti con IRC grave, con una clereance della creatinina inferiore a 30 ml/min. (2). Pertanto nei pazienti con IRC grave, ma non ancora sottoposti a emodialisi, viene suggerita una riduzione posologica dal momento che, prolungandosi l'emivita di eliminazione, aumenta la quantità di farmaco disponibile a livello plasmatico: 750 mg quale dose da carico al giorno 1 (invece di 1 g come nel paziente con funzione renale nella norma), seguiti da una dose di mantenimento di 375 mg al giorno 8 (invece di 500 mg come nel paziente con funzione renale nella norma) (Fig. 3) (2). Altresì, nei pazienti che si trovano in uno stato di insufficienza renale terminale e che vengono sottoposti regolarmente ad emodialisi, non viene indicata alcuna raccomandazione di riduzione della posologia di dalbavancina perché i valori di clereance post-dialisi sono molto simili a quelli che si riscontrano nei volontari sani e l'emivita di eliminazione si mantiene pressoché immodificata (2).

Dal punto di vista farmacodinamico, analizzando i tre determinanti di efficacia, ovvero il rapporto AUC/MIC, il rapporto C_{max}/MIC e il tempo durante il quale la concentrazione persiste

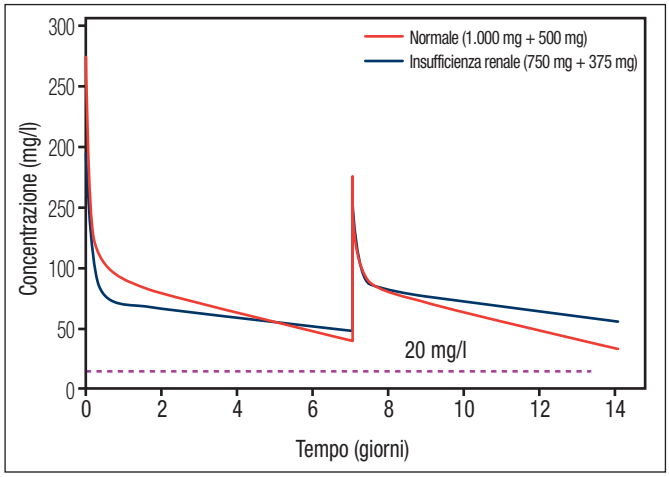

Figura 3. *Profilo plasmatico di dalbavancina in soggetti sani e in pazienti con IRC (da: Marbury T. 2009; mod.).*

al di sopra della MIC (t>MIC), i lipoglicopeptidi sono caratterizzati tipicamente da un'attività concentrazione-dipendente correlabile prevalentemente al rapporto AUC/MIC. Questi elementi, in ragione anche delle caratteristiche cinetiche di queste molecole, giustificano un approccio posologico sicuramente innovativo, con possibilità di somministrazione di alte dosi a tempi molto dilazionati (3).

Nell'ambito dell'utilizzo dei lipoglicopeptidi nel trattamento delle infezioni di cute e struttura cutanea, è stato recentemente pubblicato sul *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* un lavoro che fa il punto sulla sensibilità dei Gram-positivi nei confronti di dalbavancina, sia a livello europeo che a livello americano, valutando nello specifico circa 8.000 ceppi di stafilococco, il principale responsabile di infezioni in questo contesto (Tab. II). La MIC_{90} di *Staphylococcus aureus* è risultata essere di 0,06 mg/l, indipendentemente dalle caratteristiche di meticillino-sensibilità o di meticillino-resistenza. Inoltre la MIC_{90} risulta essere immodificata anche nei confronti di ceppi che abbiano una MIC per vancomicina ≤1 mg/l. Per i ceppi che esprimono invece valori borderline in termini di sensibilità a vancomicina, cioè con valori di MIC pari a 2 mg/l, si è riscontrato un lieve incremento della MIC_{90}, ma con valori comunque all'interno di quello che oggi viene suggerito come breakpoint clinico nei confronti dello *Staphylococcus*, sia a livello americano che a livello europeo. Inoltre, osservando la distribuzione dei valori di MIC, la quasi totalità dei ceppi aveva MIC ≤0,12 mg/l, mentre soltanto una piccola parte aveva MIC pari a 0,25-0,5 mg/l, indipedentemente dalle caratteristiche fenotipiche (4).

Queste caratteristiche farmacocinetico-farmacodinamiche hanno un notevole impatto sull'utilizzo clinico. Da un'analisi farmacodinamica comparativa tra dalbavancina (1 g giorno 1 + 500 mg giorno 8) e vancomicina a dosi standard, è emerso che la probabilità di ottenere il target farmacodinamico di efficacia in almeno il 90% dei casi è molto buona per dalbavancina, poiché è teoricamente garantito fino a MIC pari a 0,25-0,5 mg/l, che sono valori al di sopra della MIC_{90} degli isolati clinici. Per contro, le dosi standard di vancomicina potrebbero risultare subottimali, considerando che la MIC_{90} di vancomicina è pari a 1 mg/l, ma tale valore percentuale di probabilità può essere teoricamente garantito soltanto per ceppi con MIC fino a 0,5 mg/l (Fig. 4) (5). In realtà, l'elevato legame di dalbavancina alla proteine plasmatiche potrebbe rappresentare un fattore che ne limita la diffusibilità tissutale. Tuttavia, una valutazione farmacodinamica, che si riferisce alla quota di farmaco libero a livello plasmatico, è confortante,

Area, organismo (n. test)	MIC (mg/l) 50%	MIC (mg/l) 90%	Numero (% cumulativa) di isolati clinici inibiti da dalbavancina alla MIC (mg/l)[e] di: ≤0,03	0,06	0,12	0,25	0,5
Europa							
S. aureus (2861)	0,06	0,06	842 (29,4)	**1762 (91,0)**	256 (>99,9)	1 (100,0)	
MSSA (2203)	0,06	0,06	598 (27,1)	**1392 (90,3)**	213 (100,0)		
MRSA (658)	0,06	0,06	244 (37,1)	**370 (93,3)**	43 (99,8)	1 (100,0)	
Vancomicina MIC ≤1 mg/l (642)	0,06	0,06	244 (38,0)	**361 (94,2)**	37 (100,0)		
Vancomicina MIC 2 mg/l (16)	0,06	0,12	0 (0,0)	**9 (56,3)**	6 (93,8)	1 (100,0)	
VGS[a] (69)	≤0,03	≤0,03	**67 (97,1)**	1 (98,6)	1 (100,0)		
Gruppo *S. anginosus* (48)	≤0,03	≤0,03	**48 (100,0)**				
BHS[b] (466)	≤0,03	≤0,03	**424 (91,0)**	35 (98,5)	7 (100,0)		
S. pyogenes (223)	≤0,03	≤0,03	**207 (92,8)**	12 (98,2)	4 (100,0)		
S. agalactiae (135)	≤0,03	0,06	**120 (88,9)**	13 (98,5)	2 (100,0)		
S. dysgalactiae (47)	≤0,03	≤0,03	**43 (91,5)**	4 (100,0)			
USA							
S. aureus (4611)	0,06	0,06	1253 (27,2)	**2935 (90,8)**	420 (>99,9)	1 (>99,9)	2 (100,0)
MSSA (2292)	0,06	0,06	641 (28,0)	**1425 (90,1)**	225 (>99,9)	1 (100,0)	
MRSA (2319)	0,06	0,06	612 (26,4)	**1510 (91,5)**	195 (>99,9)	0 (>99,9)	2 (100,0)
Vancomicina MIC ≤1 mg/l (2289)	0,06	0,06	609 (26,6)	**1490 (91,7)**	190 (100,0)		
Vancomicina MIC 2 mg/l (30)	0,06	0,12	3 (10,0)	**20 (76,7)**	5 (93,3)	0 (93,3)	2 (100,0)
VGS[c] (37)	≤0,03	≤0,03	**34 (91,9)**	2 (97,3)	1 (100,0)		
Gruppo *S. anginosus* (25)	≤0,03	≤0,03	**25 (100,0)**				
BHS[d] (483)	≤0,03	≤0,03	**439 (90,9)**	31 (97,3)	13 (100,0)		
S. pyogenes (289)	≤0,03	≤0,03	**273 (94,5)**	14 (99,3)	2 (100,0)		
S. agalactiae (148)	≤0,03	0,06	**121 (81,8)**	17 (93,2)	10 (100,0)		
S. dysgalactiae (11)	≤0,03	≤0,03	**10 (90,9)**	0 (90,9)	1 (100,0)		

[a] Comprende: S. anginosus (28 isolates), S. anginosus group (5), streptococchi gruppo bovis (2), S. constellatus (14), S. intermedius (1), S. mitis/oralis (4), streptococchi gruppo mitis (5), S. oralis (5), S. parasanguinis (1), S. salivarius (1), S. sanguinis (1) e VGS non specificati (2). [b] Comprende: S. agalactiae (135 isolati), S. dysgalactiae (47), S. equisimilis (5), S. pyogenes (223), streptococchi gruppo C (13), streptococchi gruppo F (1) e streptococchi gruppo G (42). [c] Comprende: S. anginosus (11 isolati), streptococchi gruppo anginosus (1), S. constellatus (11), S. gallolyticus (2), S. halichoeri (1), S. intermedius (2), S. mitis/oralis (1), streptococchi gruppo mitis (1), S. oralis (2) e VGS non specificati (5). [d] Comprende: S. agalactiae (148 isolati), S. dysgalactiae (11), S. pyogenes (289), streptococchi gruppo C (14), streptococchi gruppo F (2) e streptococchi gruppo G (19). [e] I valori modali di MIC espressi in grassetto. I valori sottolineati rappresentano la percentuale di isolati sensibili in accordo ai criteri interpretativi di FDA ed EUCAST (tutti ≤0,12 mg/L per la sensibilità). Il breakpoint per il gruppo S. anginosus è stato utilizzato per VGS, quello di S. pyogenes e S. agalactiae è stato applicato per BHS e S. dysgalactiae; (VGS=streptococchi gruppo viridans - BHS=streptococchi beta-emolitici).

Tabella II. *Distribuzione delle MIC di dalbavancina nei confronti di batteri Gram-positivi di isolamento clinico (da: Mendes R.E. 2015; mod.).*

perché ha evidenziato che dopo la dose standard si mantengono, per oltre due settimane, valori di concentrazioni plasmatiche non soltanto al di sopra della MIC_{90}, ma addirittura pari a valori di 15-16 volte superiori (ovvero 1 mg/l) (Fig. 5) (6). Inoltre, da un'analisi farmacodinamica predittiva del raggiungimento dei target di efficacia in almeno il 90% dei casi, è emerso che dalbavancina è in grado di garantire tale obiettivo nei confronti di ceppi con MIC fino a 0,5 mg/l, ovvero praticamente nei confronti di tutti gli isolati clinici in linea teorica. Per contro, le dosi standard di vancomicina si sono rivelate essere teoricamente subottimali, considerando che il raggiungimento del target è possibile con ceppi con MIC fino a 0,5 mg/l, ma la MIC_{90} per tale farmaco è di 1 mg/l (Fig. 6) (6).

Tuttavia, nell'ambito delle infezioni di cute e strutture cutanee, è importante valutare non soltanto la concentrazione plasmatica,

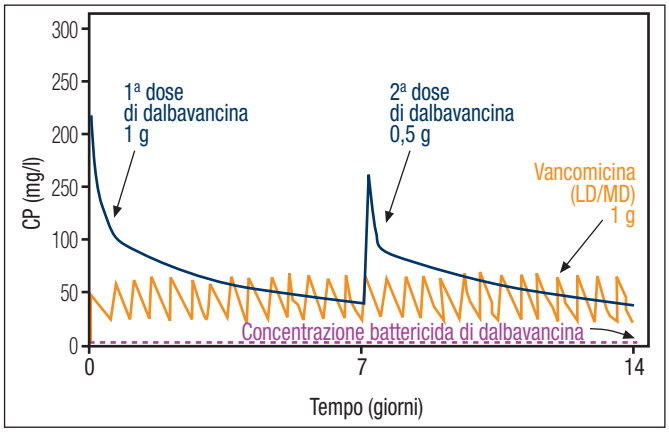

Figura 4. *Regime di dosaggio una volta a settimana per dalbavancina (1.000 mg giorno 1 + 500 mg giorno 8) (da: Leuthner K.D. 2015; mod.).*

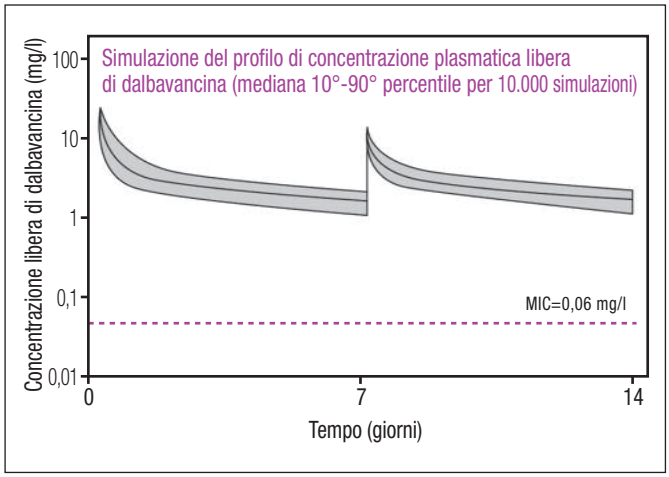

Figura 5. *Modelli farmacocinetici-farmacodinamici di dalbavancina (da: Dowell J.A. 2008; mod.).*

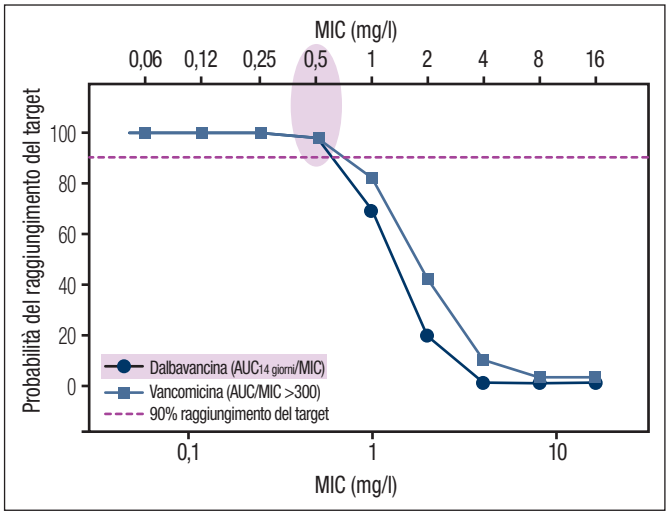

Figura 6. *Confronto farmacocinetico-farmacodinamico tra dalbavancina e vancomicina nei confronti di Staphylococcus aureus (da: Dowell J.A. 2008; mod.).*

ma anche quella tissutale. Uno studio del 2007 ha valutato comparativamente i livelli di esposizione raggiunti da dalbavancina a livello plasmatico e nel liquido della bolla di suzione cutanea. Valutando i livelli di esposizione globale in termini di AUC al giorno 7, l'entità di penetrazione media è risultata essere di circa il 60%, un dato suggestivo di buona diffusibilità e predittivo di buona efficacia (Tab. III) (7).

Avere a disposizione dei farmaci che si possono somministrare meno frequentemente può essere un grande vantaggio dal punto di vista gestionale, ma ovviamente è importante valutarne sicurezza e tollerabilità. Gli effetti collaterali che si sono riscontrati negli studi registrativi sono di scarsa rilevanza clinica e dal punto di vista dell'incidenza hanno avuto una frequenza simile a quella dei farmaci di confronto (Tab. IV) (5).Va sottolineato che, rispetto a telavancina, per la quale è stato dimostrato un incremento del rischio di nefrotossicità, per dalbavancina non è stato riscontrato alcun incremento di tale rischio. Addirittura, negli studi disponibili, ci sono dati che dimostrano che i valori di incidenza di nefrotossicità per

Soggetto	Plasma			Liquido della bolla di suzione			
	C_{max} (mg/l)	$AUC_{giorno\ 7}$ (mg•h/l)	Concentrazione giorno 7 (mg/l)	C_{max} (mg/l)	$AUC_{giorno\ 7}$ (mg•h/l)	Concentrazione giorno 7 (mg/l)	Grado di penetrazione (%)
1	244	8.976	38,1	37	3.984	19,7	44,4
2	329	11.323	47,3	77	7.281	33,1	64,3
3	253	8.688	40,6	52	5.453	29,7	62,8
4	290	11.067	51,9	77	6.822	33,6	61,6
5	269	9.668	39,3	62	5.926	30,1	61,3
6	270	9.506	40,6	59	6.098	28,8	64,1
7	336	14.982	67,2	102	8.237	30,5	55,0
8	288	11.691	49,8	67	7.072	34,0	60,5
9	287	11.350	44,1	73	7.071	33,4	62,3
Media	285	10.806	46,5	67	6.438	30,3	59,6
DS (deviazione standard)	31,1	1.926	9,13	18	1.238	4,43	6,33

Tabella III. *Farmacocinetica di dalbavancina nel plasma e nel liquido da bolla di suzione cutanea (da: Nicolau D.P. 2007; mod.).*

	Dalbavancina (n=652)	Confronti (n=651)
Nausea	29 (4,4%)	32 (4,9%)
Vomito	13 (2%)	10 (1,5%)
Mal di testa	26 (4%)	23 (3,5%)
Diarrea	8 (1,2%)	19 (2,9%)
Aumento gamma-GT	13 (2%)	12 (1,8%)
Aumento ALT	13 (2%)	9 (1,4%)
Aumento AST	11 (1,7%)	2 (0,3%)
Prurito	6 (0,9%)	18 (2,8%)
Rush	11 (1,7%)	9 (1,4%)
Stato febbrile	8 (1,2%)	11 (1,7%)
Vertigini	8 (1,2%)	6 (0,9%)

Tabella IV. *Effetti collaterali di dalbavancina rispetto ai farmaci di confronto osservati negli studi DUR001-301 e DUR001-302 (da: Leuthner K.D. 2015; mod.).*

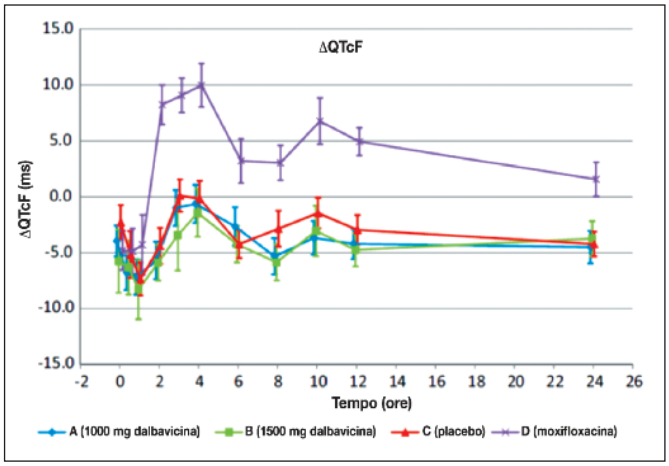

Figura 7. *Effetti sull'intervallo Q-T (da: Dunne M.W. 2015; mod.).*

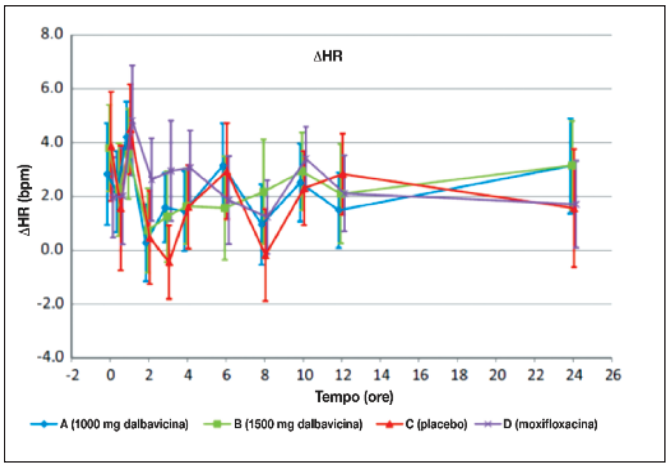

Figura 8. *Effetti sulla frequenza cardiaca (da: Dunne M.W. 2015; mod.).*

dalbavancina sono di circa tre volte più bassi rispetto a vancomicina, sebbene la differenza non sia risultata essere statisticamente significativa (8).

Per quanto concerne la valutazione della tollerabilità cardiologica, dato rilevante in considerazione della lunga emivita di eliminazione di tale farmaco, è stato valutato il potenziale di allungamento dell'intervallo Q-T da parte di dalbavancina in uno studio comparativo verso moxifloxacina e placebo eseguito su volontari sani. Tale studio ha consentito di dimostrare che, mentre per moxifloxacina si è verificato un picco di allungamento del Q-T dopo circa 4 ore dalla somministrazione, dalbavancina, sia dopo dose di 1.000 mg sia dopo quella di 1.500 mg, non ha provocato alcun prolungamento significativo del Q-T rispetto a quanto osservato dopo somministrazione di placebo (Fig. 7) (9). Nella figura 8 si può inoltre osservare che il profilo di variazione di frequenza cardiaca, rispetto al baseline nell'arco delle 24 ore successive alla somministrazione dei farmaci, presenta una variazione massima di 2-4 battiti al minuto (9).

Considerando le prospettive future, è da sottolineare che, sebbene la disponibilità di nuovi farmaci ad attività MRSA rappresenti già di per sé un aspetto molto importante per la gestione delle infezioni di cute e strutture cutanee, potrebbe diventarlo forse ancora di più per il trattamento di altre tipologie di infezioni (10,11).

Bibliografia

1. Zhanel G et al. *Drugs* 2010;70(7):859-886.
2. Marbury T et al. *J Clin Pharmacol* 2009;49:465-476.
3. Andes D, Craig WA. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(5):1633-1642.
4. Mendes Re et al. *J Antimicrob Chemother* 2015;71(1):276-278.
5. Leuthner KD et al. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13(2):149-159.
6. Dowell JA et al. *J Clin Pharmacol* 2008;48:1063-1068.
7. Nicolau DP et al. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:681-684.
8. Scott. LJ. *Drugs* 2015; 75: 1281-1291.
9. Dunne MW et al. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45(4):393-398.
10. Dryden MS. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28(2):117-124.
11. Dunne MW et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(4):1849-1855.