

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

Long-acting drugs role in the Gram-positive infections management

F.G. De Rosa, S. Corcione

Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino

Abstract

The new molecules with long half-life and marked anti-Gram-positive action, have brought a great innovation in the treatment of skin and soft tissues acute bacterial infections (ABSSSIs). Dalbavancin is a semisynthetic lipoglycopeptide, with concentration-dependent and bactericidal action against Gram-positive cocci, predominantly on methicillin-sensitive Staphylococcus aureus (MSSA) and MRSA, on streptococci and limited on Listeria, on enterococci, not including the VAN-A phenotype. It is characterized by a lipophilic tail that enables its anchorage to the cell membranes allowing a longer duration of action; it is administered intravenously, diluted in glucose solution (up to 3-5 mg in 1 ml of glucose), with a 1.000 mg dosage in the first administration and 500 mg after 7 days, the use time window with which it is possible to obtain an equivalent of about 15 days treatment (2), without significant effects of plasma accumulation (Fig. 3) (4). The studies showed the dalbavancin treatment non-inferiority and a safety profile overlapping vancomycin. Furthermore, the treatment with dalbavancin in combination with antibiotics such as daptomycin and linezolid in the treatment of infections sustained by MRSA strains showed a synergistic effect of the different molecules without antagonistic effects. The use of dalbavancin stimulates a series of considerations useful to broaden the clinical indications of the lipoglycopeptides with prolonged half-life use, in new scenarios with particular clinical, infectious and internist interest.

Nel corso degli ultimi anni, con l'introduzione di nuove molecole a lunga emivita e spiccata azione anti Gram-positivi, si è aperto un nuovo scenario nella terapia delle infezioni acute batteriche di cute e tessuti molli (ABSSSI). Dalbavancina (in Italia), glicopeptide derivato dalla teicoplanina, e oritavancina (negli USA) sono ormai diffusamente impiegati nel trattamento delle ABSSSIs seguendo le indicazioni delle ultime linee guida della FDA:

- cellulite;
- erisipela;

Riassunto

Le nuove molecole a lunga emivita e spiccata azione anti Gram-positivi, hanno portato una grande innovazione nella terapia delle infezioni acute batteriche di cute e tessuti molli (ABSSSI). Dalbavancina è un lipoglicopeptide semisintetico, con azione concentrazione-dipendente e battericida nei confronti dei cocci Gram-positivi, prevalentemente su Staphylococcus aureus meticillino-sensibile (MSSA) e MRSA, sugli streptococchi e limitatamente su Listeria, sugli enterococchi, senza comprendere il fenotipo VAN-A. È caratterizzata da una coda lipofila che ne permette l'ancoraggio alle membrane cellulari consentendo una maggiore durata d'azione; è somministrata per via endovenosa, diluita in soluzione glucosata (fino a 3-5 mg in 1 ml di glucosata), con un dosaggio di 1.000 mg nella prima somministrazione e di 500 mg dopo 7 giorni, finestra temporale di utilizzo con cui è possibile ottenere un equivalente di circa 15 giorni di trattamento (2), senza rilevanti effetti di accumulo plasmatico (Fig. 3) (4). Gli studi hanno mostrato una non inferiorità del trattamento con dalbavancina e un profilo di sicurezza sovrapponibile a vancomicina. Inoltre, la terapia con dalbavancina in associazione con antibiotici quali daptomicina e linezolid nel trattamento di infezioni sostenute da ceppi MRSA ha mostrato un effetto sinergico delle differenti molecole senza effetti di antagonismo. L'utilizzo di dalbavancina stimola una serie di considerazioni utili ampliare le indicazioni cliniche di utilizzo dei lipoglicopeptidi con prolungata emivita, in nuovi scenari di particolare interesse clinico, infettivologico e internistico.

- accessi del tessuto sottocutaneo;
- infezioni post-chirurgiche con estensione di almeno 75 cm².

Oritavancina, non disponibile in Europa, è un lipoglicopeptide con attività battericida concentrazione-dipendente, caratterizzato da un'emivita d'azione molto lunga e quindi somministrato in unica dose per via endovenosa (1.200 mg). Così come dalbavancina, oritavancina agisce mediante multipli meccanismi d'azione che la rendono efficace nel trattamento delle infezioni sostenute da batteri Gram-positivi, con attività battericida anche nei confronti di

Figura 1. Struttura di dalbavancina.

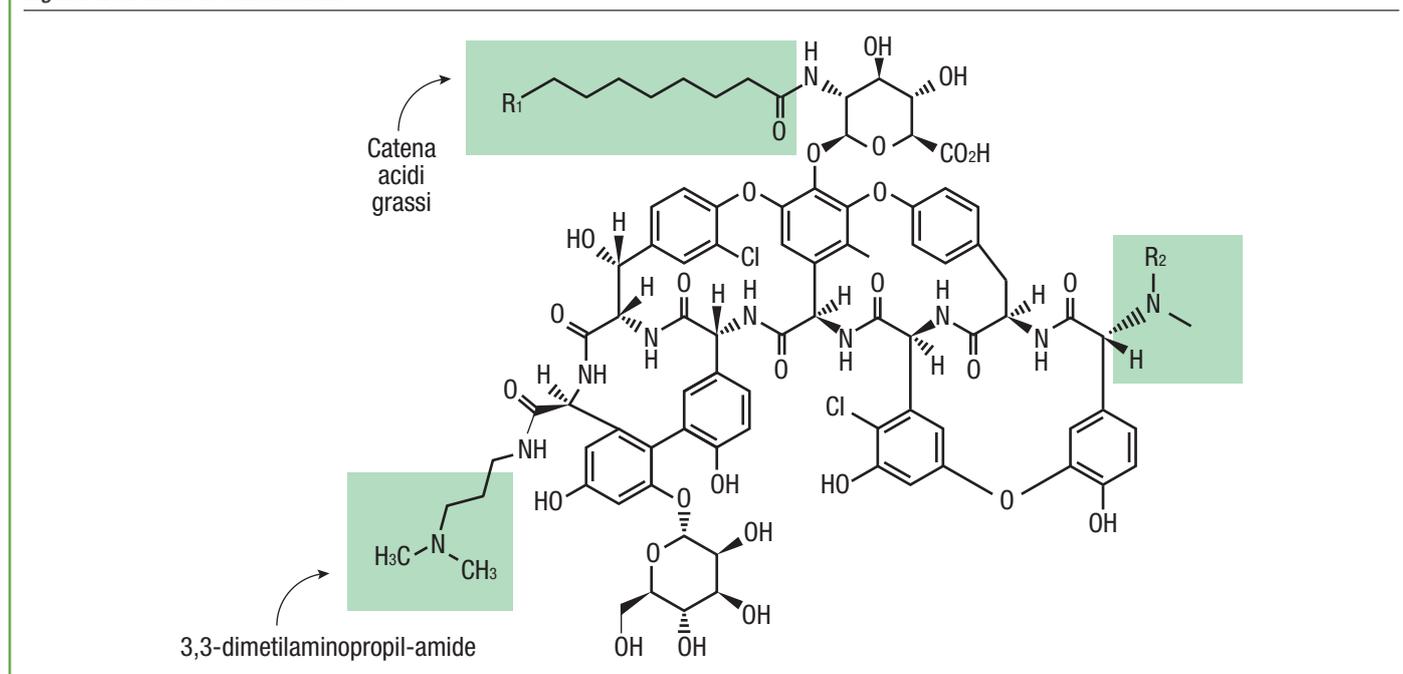


Tabella I. Parametri farmacocinetici di dalbavancina in volontari sani (da: Leuthner K.D. 2015; mod.).

Parametri	Singola dose 1.000 mg
C_{max} (mg/l)	287 (13,9)*
AUC_{0-24} (mg·h/l)	3.185 (12,8)*
$AUC_{0-giorno 7}$ (mg·h/l)	11.160 (41,1)*
$AUC_{0-\infty}$ (mg·h/l)	23.443 (40,9)*
Terminal $t_{1/2}$ (h)	346 (16,5)* ^o
Clearance (l/h)	0,0513 (46,8)*

I valori sono medie (% coefficiente di variazione). *Dati da 50 soggetti sani. ^oDati da 12 soggetti sani. Basandosi su dati di analisi farmacocinetiche di popolazioni di pazienti, l'emivita effettiva ($t_{1/2}$) è approssimativamente di 8,5 giorni (204 ore). AUC: area sotto la curva.

Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA) (1).

Dalbavancina (Fig. 1) è un lipopeptide che presenta alcune differenze fondamentali rispetto alla teicoplanina, molecola da cui deriva. Innanzitutto è caratterizzata da una coda lipofila che ne permette l'ancoraggio alle membrane cellulari consentendo una maggiore durata d'azione; inoltre è un lipopeptide semisintetico, con azione concentrazione-dipendente e battericida nei confronti dei cocci Gram-positivi, prevalentemente su *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile (MSSA) e

MRSA, sugli streptococchi e limitatamente sugli enterococchi senza comprendere il fenotipo VAN-A (2).

Il composto chimico originale, A40926, venne isolato per la prima volta da un raro microorganismo della famiglia di actinomiceti noti per la produzione di numerosi prodotti bioattivi, Nonomurea, modificato poi nel tempo e trasformato nella molecola che adesso impieghiamo. Il legame e l'ancoraggio della molecola alla membrana cellulare e la successiva dimerizzazione ne determinano la lunghissima emivita d'azione, quantificabile in circa 8-14 giorni. Dalbavancina non subisce passaggi di metabolismo intermedi e non interagisce con gli enzimi del citocromo P-450 e viene eliminata sia per via renale che epatica (Tab. I) (3). Dalla valutazione dei parametri di farmacocinetica di dalbavancina su volontari sani, emerge come siano particolarmente rilevanti la C_{max} , l'attività concentrazione-dipendente e la lunghissima emivita (4).

Dalbavancina è somministrata per via endovenosa, diluita in soluzione glucosata (fino a 3-5 mg in 1 ml di glucosata), con un dosaggio di 1.000 mg nella prima somministrazione e di 500 mg dopo 7 giorni; con questa finestra temporale di utilizzo è possibile ottenere un equivalente di circa 15 giorni di trattamento (Fig. 2) (2).

Inoltre, come si evince dai dati farmacocinetici, la somministrazione di dosi multiple di dalbavancina (1.000 mg in 1^a giornata,

Figura 2. Dosaggio di dalbavancina nelle ABSSSI (da: Leuthner K.D. 2015; mod.).

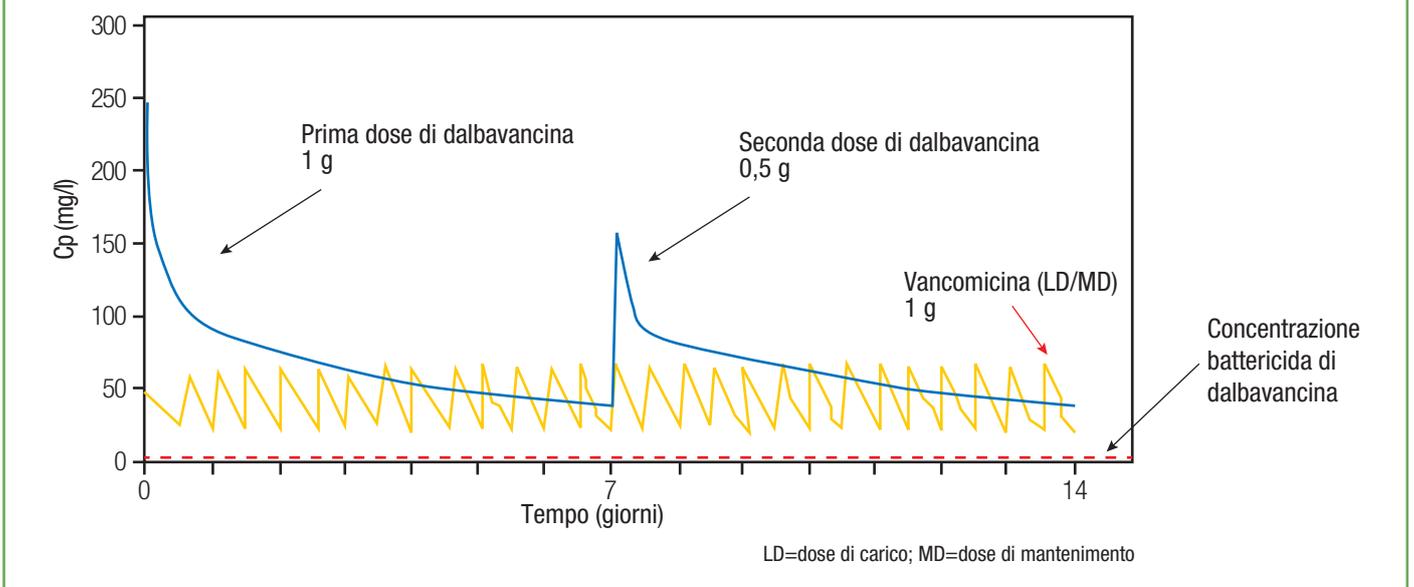
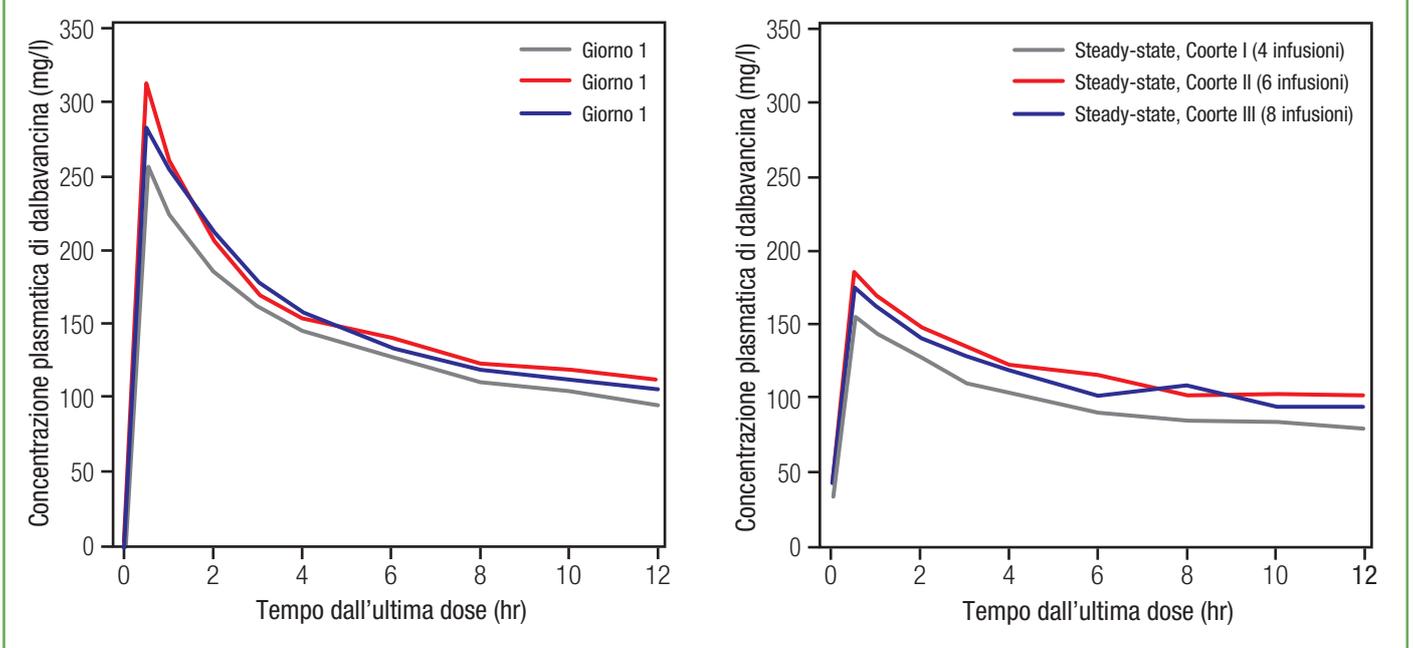


Figura 3. Concentrazione plasmatica media di dalbavancina al giorno 1 e allo steady state (da: Dunne M.W. et al. 2015; mod.).



500 mg in 7^a, 14^a, 21^a giornata) non determina rilevanti effetti di accumulo plasmatico (Fig. 3) (4).

L'attività battericida di dalbavancina si esplica nei confronti di nu-

merosi organismi aerobi Gram-positivi, con azione anche nei confronti di *Listeria* e degli enterococchi, anche se i dati di sicurezza ed efficacia a disposizione sono meno numerosi (Tab. II) (2).

Tabella II. Parametri farmacocinetici di dalbavancina in volontari sani (da: Leuthner K.D. 2015; mod.).

Microrganismi (n. di isolati)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	MIC range (µg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> (54.364)	0,06	0,06	<0,03-0,5
Meticillino sensibile (30.658)	0,06	0,06	<0,03-0,5
Meticillino resistente (23.706)	0,06	0,06	<0,03-0,5
<i>Staphylococcus</i> spp. coagulasi-negativo (13.525)	0,03	0,12	<0,03-1
Meticillino sensibile (3.054)	<0,03	0,06	<0,03-1
Meticillino resistente (10.471)	0,03	0,12	<0,03-0,5
<i>Streptococcus viridans</i> ; <i>Streptococcus</i> spp. (3.068)	<0,03	0,03	<0,03-0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (1.905)	<0,03	0,03	<0,03-0,12
<i>Listeria</i> spp.	0,06	0,12	<0,03-0,12
<i>Corynebacterium</i> spp. (30)	0,06	0,12	<0,03-0,25
Streptococco β-emolitico (Tutti) (5.330)	<0,03	<0,03	<0,03-0,25
Streptococco β-emolitico (Gruppo A) (2.333)	<0,03	<0,03	<0,03-0,25
Streptococco β-emolitico (Gruppo B) (2.399)	<0,03	0,03	<0,03-0,25
Streptococco β-emolitico (Non A/B) (598)	<0,03	<0,03	<0,03-0,12

Dalbavancina è stata confrontata in studi di non inferiorità per il trattamento di ABSSSIs con vancomicina somministrata per via endovenosa in regime di ricovero ospedaliero e sostituita successivamente con linezolid *per os* al momento della dimissione del paziente. Gli studi hanno mostrato una non inferiorità del trattamento con dalbavancina e un profilo di sicurezza sovrapponibile (3). Riguardo agli effetti collaterali e alla relativa gravità, i trial clinici hanno mostrato un ampio profilo di sicurezza con l'unica precauzione, assolutamente ragionevole, nell'impiego di dalbavancina in pazienti che hanno manifestato in precedenza reazioni allergiche nei confronti dei glicopeptidi e soprattutto di teicoplanina. Tuttavia il numero di reazioni anafilattoidi e di edema del volto è stato esiguo in una casistica di circa 1.800 casi di terapie somministrate (4).

Sulla base di queste caratteristiche specifiche è possibile ipotizzare uno scenario di utilizzo più ampio, che parta dalle indicazioni di impiego ufficiali dettate dalle linee guida FDA. Nell'ottica di una scelta di terapia antibiotica è necessaria una scelta ragionata delle molecole a disposizione, scegliendo la modalità di somministrazione e attendendo il tempo necessario per la valutazione della risposta precoce. Giova ricordare che purtroppo l'abitudine frequente di sostituire empiricamente e precocemente il trattamento antibiotico determina conseguenze rilevanti non solo nella gestione delle infezioni ma anche in generale sui costi complessivi diretti e indiretti della spesa sanitaria. Con molecole a lunga emivita d'azione si apre dunque un nuovo scenario terapeutico in setting gestionali di-

versi da quelli di immediato e comprensibile utilizzo, nel pieno rispetto delle indicazioni terapeutiche:

- terapia di pazienti ricoverati, anche in un periodo immediatamente precedente la dimissione;
- terapia in accettazione, pronto soccorso e day hospital (DH), su costante indicazione e supervisione infettivologica;
- pazienti provenienti da strutture di lungodegenza, con possibile dimissione precoce, anche in DEA (come nell'esempio precedente);
- pazienti tossicodipendenti per via endovenosa nei quali la compliance al ricovero e/o alla terapia sia difficoltosa;
- situazioni di impossibilità del ricovero per problematiche di vario tipo (familiari, socio-assistenziali ecc.).

Inoltre, dal punto di vista microbiologico ed ecologico, l'impiego di dalbavancina potrebbe avere un ulteriore razionale in pazienti a rischio di infezioni da parte di ceppi MRSA e/o stafilococchi coagulasi-negativi oxacillina-resistenti (MRSE), le cui condizioni cliniche ne permetterebbero la dimissione: ad esempio pazienti che abbiano presentato complicanze infettive post-cardiochirurgiche e post-chirurgiche, o con infezioni cutanee e dei tessuti molli che complicano il posizionamento di protesi impiantate.

La letteratura appare infine ricca di studi nei quali dalbavancina è stata utilizzata scondo modalità differenti rispetto alle indicazioni ufficiali, valutandone anche l'efficacia e la concentrazione tissutale raggiungibile, e dalle quali potrebbe essere utile prendere spunti per allargare le applicazioni cliniche e i campi di uti-

lizzo dei lipoglicopeptidi long-acting, soprattutto in pazienti che richiederebbero un percorso di ospedalizzazione per una terapia parenterale prolungata. Riportiamo qualche esempio dalla letteratura a disposizione.

In uno studio condotto da Dunne et al. è stata valutata la concentrazione di dalbavancina raggiungibile nell'osso e specificamente nella corticale ossea, dopo 12 ore dalla prima infusione di 1.000 mg somministrata per via endovenosa e dopo due settimane. I risultati hanno mostrato concentrazioni adeguate, oltre la MIC per *Staphylococcus aureus* e una prolungata esposizione tissutale fino ad 8 settimane, confermando lo schema terapeutico convenzionale (4).

In un case report pubblicato da Cho et al. dalbavancina è stata impiegata nel trattamento di una flebite settica sostenuta da MSSA e trattata inizialmente con cefazolina per sei giorni, alla quale è seguita la somministrazione di dalbavancina: si è osservata una negativizzazione delle emocolture al termine del trattamento senza recidiva della patologia (5).

In una case series è stato descritto l'utilizzo di dalbavancina nel trattamento delle infezioni delle protesi articolari come alternativa al più classico approccio combinato di revisione in due tempi, con un netto impatto sulla morbilità e sulla mortalità, ma anche sulla gestione di costi diretti e indiretti. Due pazienti sono stati pertanto sottoposti a un unico intervento di revisione con successivo trattamento antibiotico con lipoglicopeptide a lunga emivita, ottenendo risultati sovrapponibili al classico approccio ma con un impatto sensibilmente diverso in termini di costi e qualità di vita del paziente (6).

È possibile inoltre ritrovare numerosi studi in cui dalbavancina è stata utilizzata nel trattamento delle fasciti necrotizzanti sostenute da cocci Gram-positivi compresi ceppi di MRSA e strep-

tococchi (7), nelle infezioni del torrente circolatorio sostenute da ceppi emergenti con sensibilità intermedia (8), nelle infezioni di cute e tessuti molli in setting extraospedalieri (9), in casi selezionati di infezioni sostenute da enterococchi (10), nel trattamento delle polmoniti sostenute da MRSA (11), in alcuni casi di endocarditi come terapia di salvataggio (12), nelle infezioni protesiche sostenute da MRSE (13).

Inoltre, la terapia con dalbavancina in associazione con antibiotici quali daptomicina e linezolid nel trattamento di infezioni sostenute da ceppi MRSA ha mostrato un effetto sinergico delle differenti molecole senza effetti di antagonismo (14). È stata anche valutata la selezione in vitro da parte di differenti ceppi di *Enterococcus faecalis* ed *Enterococcus faecium* mettendo a confronto diversi lipoglicopeptidi ed è stato descritto un aumento delle MIC nel range intermedio, a sottolineare ancora una volta l'attività multistep dell'azione di questa classe di farmaci (10).

In conclusione è possibile affermare che dalbavancina è molto efficace e presenta un profilo di sicurezza elevato, essendosi dimostrata non inferiore alle molecole antibiotiche con le quali è stata confrontata. L'utilizzo di dalbavancina stimola una serie di considerazioni che vanno ad arricchire le nostre potenzialità terapeutiche per quanto riguarda le nuove possibilità di utilizzo in diversi setting, modificando la nostra attività prescrittiva, spesso empirica; cambiando in misura sostanziale i nostri atteggiamenti sulle modalità di ricovero e dimissione; confermando la necessità di valutazione clinica della risposta precoce; evitando precoci e spesso inopportune modifiche terapeutiche. In ambito locale e in un contesto multidisciplinare condiviso di antibiotic stewardship, tali opportunità vanno implementate anche al fine di ampliare le indicazioni cliniche di utilizzo dei lipoglicopeptidi con prolungata emivita, in nuovi scenari di particolare interesse clinico, infettivologico e internistico.

Bibliografia

1. Kaasch AJ, Seifert H. Oritavancin: a long-acting antibacterial lipoglycopeptide. *Future Microbiol* 2016;11:843-855.
2. Leuthner KD, Yuen A, Mao Y, Rahbar A. Dalbavancin (BI-387) for the treatment of complicated skin and skin structure infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13(2):149-159.
3. Chambers HF. Pharmacology and the treatment of complicated skin and skin structure infections. *N Engl J Med* 2014;370(23):2238-2239.
4. Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(4):1849-1855.
5. Cho JC, Estrada SJ, Beltran AJ, Revuelta MP. Treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia secondary to septic phlebitis using dalbavancin. *J Clin Pharm Ther* 2015 Jul 16.
6. Antony SJ, Cooper LG. Use of Oritavancin (Novel New Lipoglycopeptide) in the Treatment of Prosthetic Joint Infections (PJI): A Possible Alternative Novel Approach to a Difficult Problem. *Infect Disord Drug Targets* 2017;17(2):77-80.
7. Menichetti F, Giuliano S, Fortunato S. Are there any reasons to change our behavior in necrotizing fasciitis with the advent of new antibiotics? *Curr Opin Infect Dis* 2017;30(2):172-179.
8. Werth BJ, Jain R, Hahn A et al. Emergence of dalbavancin non-susceptible, vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) after treatment of MRSA central line-associated bloodstream infection with a dalbavancin- and vancomycin-containing regimen. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(4):429e.
9. Mischlinger J, Lagler H, Harrison N, Ramharter M. Dalbavancin for outpatient parenteral antimicrobial therapy of skin and soft tissue infections in a returning traveller: Proposal for novel treatment indications. *Wien Klin Wochenschr* 2017;129(17-18):642-645.
10. Arhin FF, Seguin DL, Belley A, Moeck G. In vitro stepwise selection of reduced susceptibility to lipoglycopeptides in enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;89(2):168-171.
11. Barber KE, Tirmizi A, Finley R, Stover K. Dalbavancin Use for the Treatment of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia. *J Pharmacol Pharmacother* 2017;8(2):77-79.
12. Steele JM, Seabury RW, Hale CM, Mogle BT. Unsuccessful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis with dalbavancin. *J Clin Pharm Ther* 2018;43(1):101-103.
13. Ramírez Hidalgo M, Jover-Sáenz A, García-González M, Barcenilla-Gaite F. Dalbavancin treatment of prosthetic knee infection due to oxacillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018;36(2):142-143.
14. Aktas G, Derbentli S. In vitro activity of daptomycin combined with dalbavancin and linezolid, and dalbavancin with linezolid against MRSA strains. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(2):441-443.