

# Infezioni da Gram positivi: nuove prospettive terapeutiche

*Francesco G. De Rosa*

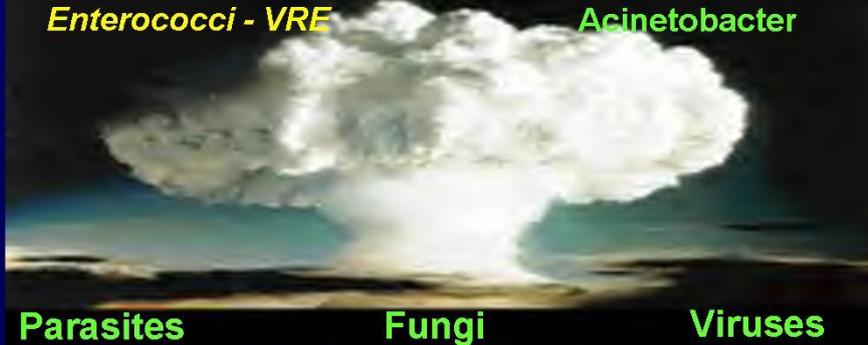
Clinica Malattie Infettive

Università degli Studi di Torino

## The silent epidemic

*S. pneumoniae* – PRSP & MDR  
*S. aureus* – MRSA (MDR), VRSA  
Enterococci - VRE

*Pseudomonas*  
Klebsiella - ESBL  
Acinetobacter



Parasites

Fungi

Viruses

**Antimicrobial Resistance Bomb**

Il panorama dell'antibiotico-resistenza è sempre più attuale e si compone di sempre nuovi elementi dinamici nelle malattie infettive di origine batterica, fungina, parassitaria e virale. Nel complesso tale panorama viene meglio descritto come dinamismo esistente in natura tra gli agenti etiologici e la somministrazione di antibiotici a scopo terapeutico. La diapositiva sintetizza solo alcune delle tematiche più attuali per i batteri Gram-positivi e Gram-negativi.

Nel complesso, sono sempre documentate nuove resistenze, secondarie all'utilizzo degli antibiotici. La risposta ad un fenomeno di dimensioni talvolta allarmanti non può risiedere solamente nell'utilizzo di nuovi antibiotici o di molecole ad ampio spettro.

Scopo di questa presentazione è quello di illustrare il contesto epidemiologico delle infezioni da Gram-positivi nel quale si inserisce una nuova molecola lipopeptidica, la daptomicina.

## Cosa è cambiato

### ∅ *S. aureus*:

- CA-MRSA
- hVISA & VISA
- Resistenza a linezolid, a quinopristin / dalfopristin

### ∅ *S. coagulans* negativi:

- Resistenza ai glicopeptidi

### ∅ Enterococchi:

- VRE resistente a linezolid

Disponibilità di nuovi antibiotici

Scopo della presentazione è quello di illustrare il panorama delle infezioni da Gram-positivi per quanto riguarda i meccanismi di resistenza più comuni. Particolare attenzione è dedicata al tentativo di offrire una contestualizzazione epidemiologica che consenta di prendere spunto per sottolineare l'estrema necessità, in situazioni particolari, di avere a disposizione antibiotici che offrano un consistente margine di sicurezza nei confronti dei ceppi antibiotico-resistenti e -sensibili.

## Infezioni gravi da cocchi Gram-positivi

- ü Cute e tessuti molli
- ü Sepsi & endocardite
- ü Meningite & neutropenia febbrile
- ü Osteomielite & infezioni protesiche
- ü Infezioni urinarie
- ü Polmonite comunitaria, polmonite nosocomiale, polmonite associata a ventilazione meccanica

La diapositiva illustra le infezioni gravi da cocchi Gram-positivi, secondo i vari organi ed apparati: cute e tessuti molli, torrente circolatorio, endocardite infettiva, meningiti, infezioni del neutropenico, osteomieliti, infezioni protesiche, infezioni complicate delle vie urinarie, polmoniti e broncopolmoniti.

Una corretta diagnosi è sempre il primo passo nella corretta gestione del paziente, ed è quindi seguita da una corretta scelta terapeutica che classicamente si fondava, almeno come criterio di base, sull'attribuzione epidemiologica delle infezioni, distinte in comunitarie e nosocomiali.

## Streptococcal Cellulitis



La diapositiva illustra un esempio classico di patologia comunitaria: presentazione acuta di cellulite del volto ad eziologia streptococcica, sensibile alla penicillina.

La diagnosi e la terapia di questa sindrome non pongono in genere particolari problemi, stante la sensibilità del microrganismo a penicilline e cefalosporine. Levofloxacin e moxifloxacin possono essere somministrate in pazienti allergici alle penicilline, mentre i glicopeptidi sono in generale meno attivi.

## Fascite necrotizzante Tipo II, da Streptococcus gruppo A



Altro esempio di patologia comunitaria, invasiva, causata dallo stesso microrganismo illustrato nella diapositiva precedente (streptococco di gruppo A): fascite necrotizzante.

Clinicamente si caratterizza, specie nelle fasi iniziali, per la paucità del reperto obiettivo rispetto alla sintomatologia lamentata. La terapia di una fascite necrotizzante è sempre medica e chirurgica, con adeguata fasciotomia e drenaggio.

Patologia infettiva comunitaria non è sinonimo di minore virulenza dei microrganismi.

## Epidemiologia

Acquisita  
in comunità

"Health-Care  
Associated"

Acquisita  
in ospedale

Nelle diapositive precedenti sono stati illustrati due esempi di patologia comunitaria da Gram-positivi. Qui si offre a considerare la presenza di almeno tre contesti epidemiologici:

- A) Comunitario: caratterizzato da bassa incidenza di antibiotico-resistenza, ma anche dalla possibilità di quadri clinici gravi (diapositive precedenti);
- B) Nosocomiale: da alta ad elevata incidenza di antibiotico-resistenza, presenza di co-morbidità e complessità diagnostica (diapositive successive). Più frequente se non necessario è il ricorso ad esami colturali del sangue o di altro materiale biologico.
- C) "Health-care associated" ("associata alla fornitura di servizi sanitari"): categoria a ponte tra le due precedenti, più simile alla nosocomiale per caratteristiche di antibiotico-resistenza. Possibile è l'insorgenza dell'infezione in comunità, ma con caratteristiche di antibiotico-resistenza, co-morbidità, pregresse terapie antibiotiche e contatto con le strutture sanitarie simili alla nosocomiale.

## Infezione del “tunnel” da *Staphylococcus coagulasi negativo*



Esempio di infezione a possibile presentazione nosocomiale o anche come “health-care associata”: Sepsì associata alla presenza di catetere venoso centrale (CVC), diagnosticata con emocolture periferiche e centrali (positive entrambe) e con isolamento dello stesso microrganismo dal tampone del sito di inserzione: *Staphylococcus epidermidis* meticillino-resistente.

La terapia consiste nella somministrazione di antibiotici adeguati per spettro d’azione, tempistica e dosaggio, ed è quasi sempre associata alla necessità di rimuovere il CVC (che è invece sempre necessaria per microrganismi come *S. aureus* o Gram-negativi).

L’ “antibiotic-lock-therapy” è talvolta praticabile: consiste nella instillazione nel lume del CVC di una soluzione di antibiotico ad alta concentrazione, talora associato ad eparina, nel tentativo di avere un effetto terapeutico sui microrganismi indovati sotto forma di biofilm sulla superficie interna del CVC.

## Infezione del Port-A-Cath da *Staphylococcus aureus*



La diapositiva illustra un caso di infezione grave da *S. aureus* meticillino-resistente a partenza da un "port-a-cath" (dispositivo per accesso venoso centrale permanente).

Dal punto di vista epidemiologico tale infezione, causata da un microrganismo tipicamente nosocomiale, può appartenere alla categoria nosocomiale o anche "health-care associata".

La diapositiva sopra illustrata e la precedente sottolineano come sia importante considerare nella terapia empirica di questi pazienti l'utilizzo di antibiotici con attività anche su MRSA e non solamente contro gli Stafilococchi meticillino-sensibili.

## Infezioni da microrganismi Gram-positivi: decorso clinico

- ü **Decorso clinico subacuto** (abituamente da CNS, *C. jeikeium*): la terapia mirata dopo accertamento microbiologico dell'agente patogeno è solitamente efficace
- ü **Decorso acuto o iperacuto (ad evoluzione rapida o fulminante)** (abituamente da *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, streptococchi viridanti nel paziente neutropenico): necessario un trattamento tempestivo (terapia empirica)

Nelle diapositive precedenti la problematica delle infezioni da Gram-positivi è stata illustrata dal punto di vista del coinvolgimento di vari organi ed apparati e dei due principali contesti epidemiologici.

Dal punto di vista clinico le infezioni da Gram positivi possono avere un decorso clinico subacuto o acuto:

- A) Il decorso subacuto sembra essere più tipico delle infezioni sostenute da Stafilococchi coagulasi-negativi e Corinebatteri, poco virulenti. La terapia antibiotica, anche aggiustata dopo l'identificazione microbiologica, può non essere associata ad un aumento della mortalità; in questo senso, offre più margine al clinico.
- B) Il decorso acuto, iperacuto o fulminante è più spesso associato alla presenza di *S. aureus* o anche infezioni pneumococciche o streptococciche. Di fondamentale importanza è quindi una terapia empirica precoce ad ampio spettro con farmaci dotati di attività battericida: spesso si basa su una terapia antibiotica in combinazione.

## Resistenza ai glicopeptidi negli SCN nel Regno Unito (2002)

### Stafilococchi coagulasi negativi

- Vancomicina-resistenti: 1,2%
- Teicoplanina-resistenti: 13,7%

(Johnson et al., J. Hosp. Infect., 2003)

Per quanto riguarda le infezioni da Stafilococchi coagulasi-negativi (SCN), tipicamente nosocomiali o “health-care associate” dal punto di vista epidemiologico e spesso subacute come decorso clinico, si segnala una modificazione recente del pattern di suscettibilità ai glicopeptidi.

Già nel 2002 in Gran Bretagna l'epidemiologia delle resistenze ai glicopeptidi degli Stafilococchi coagulasi-negativi (CNS), microrganismi causa di infezioni nosocomiali e “health-care-related”, risultava in aumento, soprattutto per quanto riguarda la teicoplanina.

Fino al 13.7% degli stafilococchi coagulasi-negativi sono resistenti alla teicoplanina (per lo più *Staphylococcus haemolyticus*), una percentuale presente anche in alcuni ospedali italiani.

Si sottolinea inoltre come siano stati rivisti i *breakpoint* di sensibilità per la vancomicina (diapositive successive) solo per *S. aureus*, ma non quelli della teicoplanina.

Vancomicina: nuovi valori di breakpoints  
(mcg/ml) per *Staphylococcus aureus*

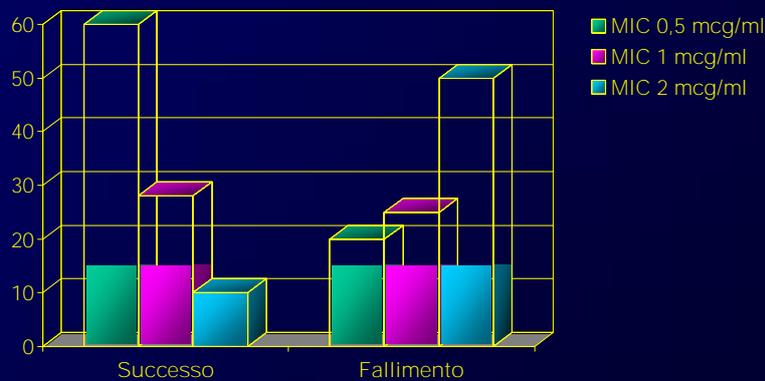
	Vecchio	Nuovo
Sensibile	$\leq 4$	$\leq 2$
Intermedio	8 - 16	4 - 8
Resistente	$\geq 32$	$\geq 16$

(Report: Clinical and Laboratory Standards Institute, January 2006)

Contestualizzazione epidemiologica: nel 2006 il CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) ha proposto una riduzione dei valori dei *breakpoints* di sensibilità per la vancomicina abbassandoli da 4 mcg/ml a 2 mcg/ml.

Non c'è stata invece alcuna modifica per il *breakpoints* della teicoplanina (non in commercio negli Stati Uniti d'America) e per gli Stafilococchi coagulasi-negativi.

## Risultati terapeutici nelle infezioni da MRSA trattate con vancomicina in relazione ai valori delle MIC



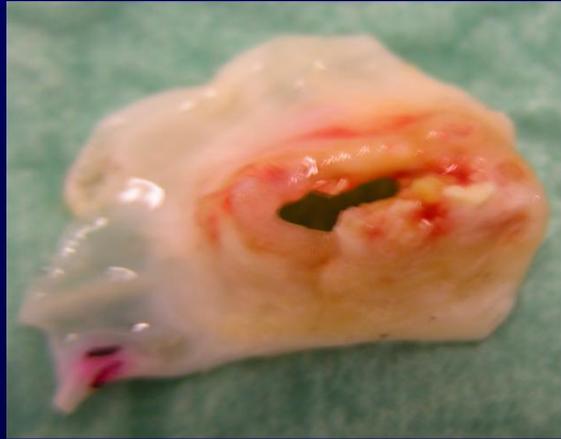
(Moise-Broder P.A. et al., Clin. Infect. Dis., 2004)

Lo studio di Moise-Broder mostra in maniera chiara come il risultato terapeutico nei pazienti con infezioni da MRSA trattati con vancomicina sia strettamente correlato alla sensibilità in vitro del microrganismo responsabile.

La vancomicina è un tempo-dipendente dal punto di vista farmacodinamico e quindi sarebbe sufficiente mantenere le concentrazioni ematiche a livelli 4-5 volte superiori la MIC per soddisfare la tempo-dipendenza; tuttavia sembra importante anche l'area sotto la curva (AUC) sottesa dalle concentrazioni ematiche sulla MIC del microrganismo (con valori di 345 per il successo clinico e di 428 per l'eradicazione batterica; Moise PA (Am J Health Syst Pharm 2000). Si sottolinea come un aumento della MIC abbia sempre come conseguenza una diminuzione dell'AUC delle 24 ore e quindi un mancato raggiungimento del target farmacodinamico.

Dal 2006 il CLSI ha rivisto il breakpoint di sensibilità per la vancomicina abbassandolo a 2 mcg/ml per *S. aureus*, mentre non è variato quello per gli Stafilococchi coagulasi-negativi (4mcg/ml) né è variato il breakpoint per la teicoplanina sia per *S. aureus* che per i coagulasi-negativi.

## Endocardite infettiva della valvola aortica da *E. faecalis* HLR-GM



In una overview sulle infezioni da Gram-positivi non possono mancare gli enterococchi, microrganismi poco virulenti ma che si caratterizzano per una resistenza intrinseca a svariate classi di antibiotici e per la possibilità di acquisire resistenza anche agli antibiotici in genere attivi.

Le endocarditi enterococciche sono un esempio di difficoltà terapeutica sia quando è presente sensibilità ad ampicillina e gentamicina (per la durata della terapia con la gentamicina) che quando sono presenti dati in vitro che dimostrano resistenza verso gentamicina, streptomina (peraltro solo somministrabile per via intramuscolare), vancomicina e teicoplanina.

Nella diapositiva è illustrato un'endocardite da *E. faecalis* con resistenza di alto livello (HLR) alla gentamicina. In questo caso le possibilità terapeutiche sono grandemente ridotte perché non si può sfruttare il sinergismo beta-lattamina-aminoglicoside; il linezolid può rappresentare una scelta anche se non ci sono evidenze conclusive da dati di letteratura e perché è un antibiotico batteriostatico.

## Opzioni terapeutiche per i Gram-positivi

ü Oxacillina / Ampicillina-gentamicina

ü Glicopeptidi

ü Quinupristin/Dalfopristin

ü Linezolid

ü Tigeciclina

ü Daptomicina

La disponibilità di questi antibiotici suggerisce un tentativo di sintesi di utilizzo clinico:

Oxacillina per le infezioni da Stafilococchi meticillino-sensibili in pazienti senza allergia alle penicilline;

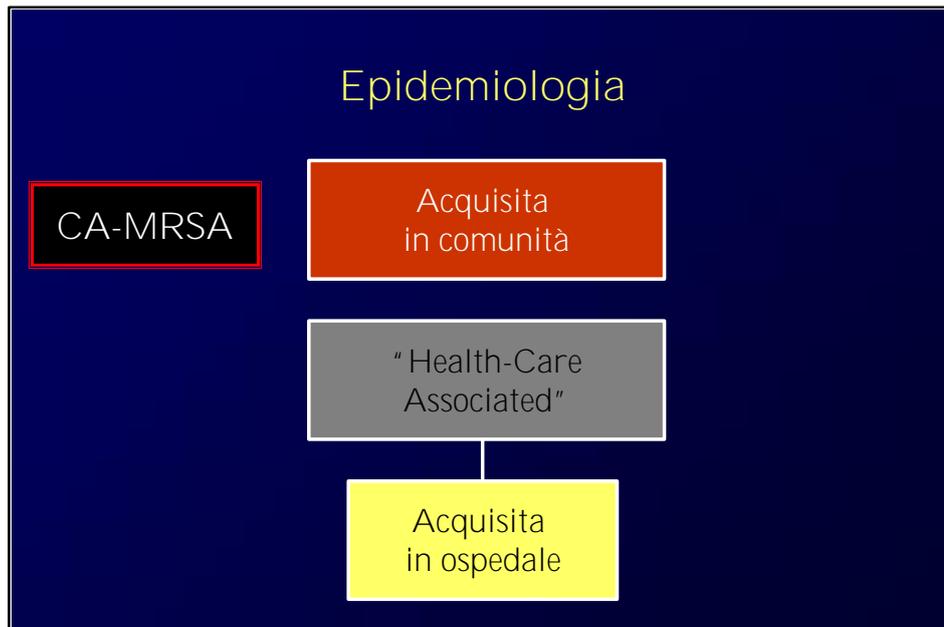
Ampicillina-gentamicina sempre di scelta per i pazienti con sepsi ed endocarditi enterococciche (se presenti beta-lattamasi si utilizza ampicillina-sulbactam);

Quinopristin-dalfopristin viene utilizzato per lo più per le infezioni da *E. faecium* multi-resistente.

Il linezolid è utilizzato per le infezioni sia da stafilococchi che per quelle da enterococchi soprattutto multiresistenti e l'effetto collaterale più significativo è una piastrinopenia, reversibile alla sospensione del trattamento. Ha un campo di utilizzo elettivo in terapia intensiva: VAP stafilococciche.

Tigeciclina è approvata per l'utilizzo nella terapia delle infezioni di cute e tessuti molli e addominali: è l'unico attivo anche verso Gram-negativi, anche produttori di ESBL, con l'eccezione di *Proteus spp.* e *P. aeruginosa*.

Daptomicina è il prototipo di una nuova famiglia, quella dei lipopeptidi, con meccanismo d'azione peculiare battericida, senza evidenti fenomeni di lisi batterica. E' attualmente indicato per le infezioni gravi di cute e tessuti molli (4 mg/Kg/die ev) e sepsi ed endocarditi destre stafilococciche (6 mg/Kg/die ev). Essendo inattivata dal surfattante alveolare non va somministrata nelle broncopolmoniti.



Si ritorna alla contestualizzazione epidemiologica, arricchendo il contesto con un aspetto di antibiotico-resistenza “comunitaria”, non riscontrato in ospedale in precedenza: la meticillino-resistenza acquisita in comunità (CA: community-acquired), con la risultante problematica, peraltro ancora non molto diffusa, di avere a disposizione antibiotici che siano ugualmente attivi su MSSA e MRSA.

Le infezioni da CA-MRSA sono per lo più cutanee, con ascessi e necrosi, oppure si manifestano con quadri di broncopolmonite necrotizzante o anche con quadri clinici gravi, anche iperacuti e polidistrettuali (es. meningite e polmonite: Valentini P et al, Ann Clin Microbiol Antimicrob 2008).

## Torino, 2004



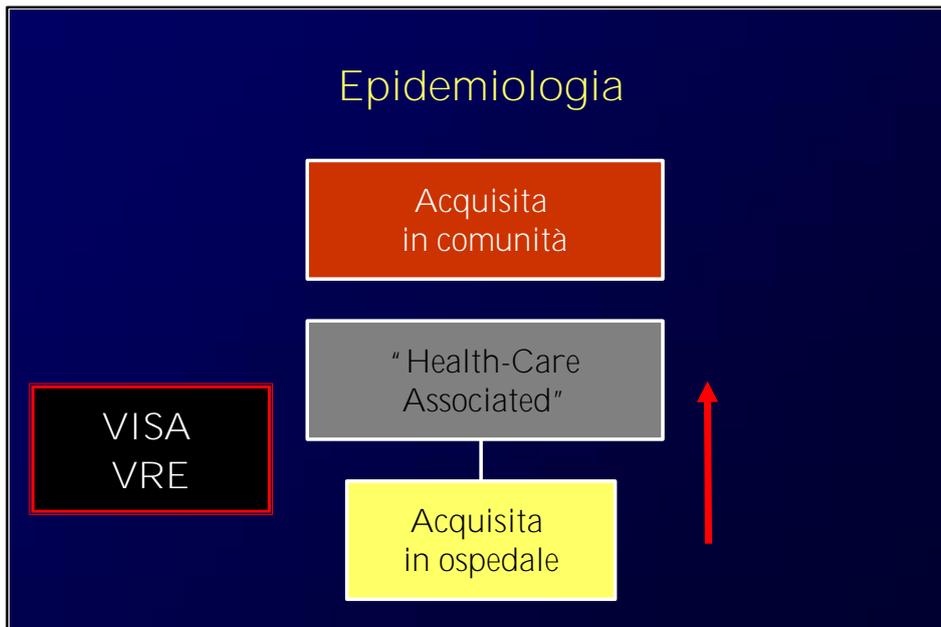
Esempio dell'evoluzione della patologia infettiva ad esordio comunitario. Un paziente giovane che si presenta con lesioni ascessuali cutanee la cui eziologia risulta essere causata da CA-MRSA (*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente di origine comunitaria). L'antibiogramma era degno di nota per la presenza di resistenza alla meticillina in presenza di sensibilità a macrolidi, tetracicline, cotrimossazolo, fluorochinoloni.

La terapia pur basandosi su antibiotici anti-MRSA (glicopeptidi, linezolid, daptomicina, tigeciclina) può essere guidata dalla sensibilità *in vitro*, ai fuoroquinoloni, cotrimossazolo, tetracicline.

## Fascite necrotizzante da CA-MRSA (Waterhouse-Friedricksen)



Altro esempio di infezione da CA-MRSA che si manifesta con dei quadri di estrema gravità caratterizzati da fascite necrotizzante, sepsi di Waterhouse-Friedricksen, con rapida evolutività e elevata mortalità.



Nella diapositiva si illustra un altro concetto epidemiologico: la tendenza alla fusione dei classici contenitori epidemiologici per evidenti fenomeni di drenaggio da un contenitore all'altro di microrganismi antibiotico-resistenti.

Ci sono multiple segnalazioni di patologia causata da ceppi VISA (*S. aureus* con sensibilità intermedia ai glicopeptidi) e VRE (enterococchi vancomicina-resistenti) al di fuori dall'ospedale, in pazienti che hanno ricevuto una recente ospedalizzazione o che hanno caratteristiche di comorbidità complesse; spesso sono accomunate dall'aver ricevuto terapie antibiotiche recenti.

## Trattamento di 10 pazienti con infezione da GISA

Età	Infezioni e malattie concomitanti	Antibiotici	Terapia (giorni)	Outcome
79 anni	Batteriemia, BPCO, insufficienza cardiovascolare	Vancomicina, ceftriaxone, tobramicina	0,5	Deceduto
63anni	Sepsi associata a catetere venoso centrale, endocardite, insufficienza cardiovascolare	Vancomicina, rifampicina, tobramicina	10	Deceduto
45 anni	Ascesso pelvico, cancro del colon	Vancomicina, ciprofloxacina, metronidazolo	15	Deceduto
66 anni	Batteriemia, diabete, insufficienza renale, dialisi peritoneale	Vancomicina, gentamicina, rifampicina	28	Infezione guarita, deceduto al 34 giorno
56 anni	Osteomielite vertebrale, insufficienza cardiovascolare	Vancomicina, nafcillina, gentamicina	Non noto	Guarito, ma deceduto successivamente
2 anni	Sepsi associata a catetere venoso centrale, leucemia	Quinopristin/ dalbopristin	10	Guarito in seguito a drenaggio
27 anni	Ascesso epatico	Linezolid, TMP/SMZ, doxiciclina	6 settimane	Guarito in seguito a drenaggio
59 anni	Peritonite associata a dialisi peritoneale, diabete, carcinoma	Aminoglicosidi, rifampicina, cotrimoxazolo	49	Guarito, ma deceduto dopo 4 mesi
4 mesi	Infezione delle ferite dopo chirurgia cardiaca	Amp/sulbactam, arbekacina	23 d	Guarito in seguito a debridement
AN	Batteriemia	AN	14	Deceduto

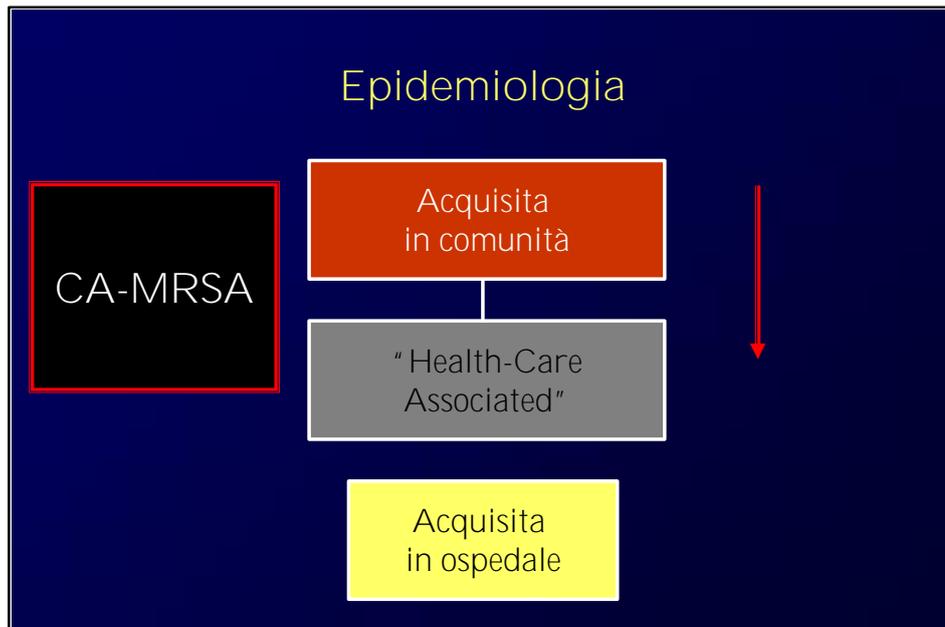
(Linares J., Clin. Microbiol. Infect., 7 (S5):8-15, 2001 & Wilson APR, in Gillespie SH, MDR Infections 2004)

La diapositiva illustra le caratteristiche cliniche e terapeutiche di alcuni casi di infezioni causate da ceppi VISA.

Sono evidenti:

- La co-morbidity
- Le plurime terapie antibiotiche
- L'estrema varietà dell'età dei pazienti
- L'alta mortalità

Stimolo predominante per la selezione di tali ceppi consiste nella prolungata somministrazione di terapie empiriche con glicopeptidi nel contesto di un ospite particolarmente vulnerabile e con co-morbidity spiccata.



La diapositiva illustra la possibilità di drenaggio in ambito "health-care correlato" di patologia infettiva comunitaria da ceppi di CA-MRSA.

Tale modalità epidemiologica, ancora evidente solo negli Stati Uniti d'America, si traduce in quadri clinici complessi, con antibiotico-resistenza e virulenza (produzione della leucocidina di Panton-Valentine).

E' evidente che i primi casi osservati potrebbero essere poco inquadrabili e quindi potenzialmente associati a somministrazione di terapia empirica inappropriata.

Emergence of community-associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus USA 300 Genotype as a Major Cause of Health Care-Associated Blood Stream Infections

Ulrich Seybold<sup>1,2</sup>, Ekaterina V. Kourbatova<sup>1</sup>, Janes G. Johnson<sup>1</sup>, Sue J. Halvesa<sup>2</sup>, Yun F. Wang<sup>1,2</sup>, Mark D. King<sup>1,2</sup>, Susan M. Ray<sup>1,2</sup>, Henry M. Blumberg<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases of Medicine, Emory University School of Medicine, and  
<sup>2</sup>Epidemiology Department, Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia

Clinical Infectious Diseases, 42:647-56, 2006

Esempio del concetto illustrato nella diapositiva precedente: sepsi da ceppi di CA-MRSA (*S. aureus* community-acquired) in ambito "health-care-associated".

Nel 2006 viene pubblicato su Clinical Infectious Diseases questo dato su un nuovo fenomeno: fenotipo comunitario in pazienti che hanno fattori di rischio tipicamente nosocomiali.

	Vancomicina	Quinipristin/ dalfopristin	Linezolid	Tigeciclina	Daptomicina
Batteriocidia	si	si	no	no	si
Resistenza	++/-	++/-	++/-	+/-	+/-
Via di somministrazione	ev	ev (CVC)	ev / os	ev	ev
Numero di somministrazioni	bid	bid/tid	bid	bid	od
Effetti collaterali	++/-	++/-	++/-	+/-	+/-
Interazioni	+/-	+/-	++/-	+/-	+/-

(MOD. da Anstead GM *Methods Mol. Biol.* 2007)

Le molecole dotate di attività terapeutica verso i microrganismi Gram-positivi anche resistenti presentano caratteristiche molto diverse tra loro sia per il meccanismo d'azione, che per le modalità di somministrazione che per il numero di somministrazioni giornaliere.

E' di particolare rilievo il fatto che:

- I glicopeptidi non sono antibiotici di scelta nelle infezioni da MSSA (lenta batteriocidia)
- Quinopristin/dalfopristin deve essere somministrato per via venosa centrale
- Il linezolid e la tigeciclina sono batteriostatiche (anche se hanno un'elevatissima concentrazione tissutale)
- Il linezolid è somministrabile sia per via parenterale che orale, facendone un antibiotico ottimale come candidato ad uno switch alla terapia per os in previsione di una dimissione
- La daptomicina è dotata di una rapida batteriocidia, senza fenomeni di lisi batterica e si somministra una sola volta al giorno.

## Parametri farmacocinetici di daptomicina in volontari sani al giorno 7 (valori medi)

Dose, mg/kg (n. pz)	C <sub>max</sub> (mg/L)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (mg/h/L)	T <sub>1/2</sub> (h)	V (L/kg)	CL <sub>T</sub> (mL/h/kg)	CL <sub>R</sub> (mL/h/kg)	Ae <sub>24</sub> (%)
4 (n=6)	57,8 (3,0)	0,8 (0,5/1,0)	494 (75)	8,1 (1,0)	0,096 (0,009)	8,3 (1,3)	4,8 (1,3)	53,0 (10,8)
6 (n=6)	98,6 (12)	0,5 (0,5/1,0)	747 (91)	8,9 (1,3)	0,104 (0,013)	8,1 (1,0)	4,4 (0,3)	47,4 (11,5)
8 (n=6)	133 (13,5)	0,5 (0,5/1,0)	1130 (117)	9,0 (1,2)	0,092 (0,012)	7,2 (0,8)	3,7 (0,5)	52,1 (5,19)

C<sub>max</sub>, concentrazione plasmatica massima; T<sub>max</sub> tempo a C<sub>max</sub>; AUC<sub>0-24</sub> area sotto la curva concentrazione/tempo da 0 a 24h; t<sub>1/2</sub> emivita di eliminazione; V, volume di distribuzione apparente; CL<sub>T</sub> clearance sistemica; CL<sub>R</sub> clearance renale; Ae<sub>24</sub> percentuale della dose imm modificata nelle urine dopo 24h

La daptomicina è caratterizzata da una lunga emivita che ne consente una singola somministrazione giornaliera per via endovenosa:

- 4 mg/Kg/die in monosomministrazione nelle infezioni di cute e tessuti molli;
- 6 mg/Kg/die in monosomministrazione nelle sepsi ed endocarditi.

La monosomministrazione giornaliera riduce di gran lunga gli effetti tossici osservati nei primi anni novanta sul muscolo scheletrico con la somministrazione bis in die.

## Daptomicina: farmacologia

- Farmacocinetica lineare
- Alto legame proteico (92%)
- Basso volume di distribuzione
  - 78% di escrezione renale
  - 50% come farmaco immodificato
- Aggiustamento posologico, se clearance della creatinina < 30 ml/min

La daptomicina possiede ottime caratteristiche farmacologiche: una farmacocinetica lineare con l'aumento delle dosi, una elevata eliminazione urinaria, non necessita di alcun aggiustamento posologico in caso di insufficienza renale lieve o moderata, che è richiesto solo con *clearance* della creatinina < 30 ml/min.

## Daptomicina: caratteristiche farmacodinamiche

- ü Batteriocidia rapida
- ü Attività concentrazione-dipendente
- ü Effetto post-antibiotico
- ü Mono-somministrazione giornaliera endovenosa

Come risulta anche dai risultati degli studi clinici, la daptomicina ha un'attività battericida particolarmente rapida, che si traduce in una più rapida risoluzione della sintomatologia clinica, una più rapida guarigione, con una durata di terapia più breve rispetto ai farmaci comparatori utilizzati negli studi registrativi.

Anche l'effetto post-antibiotico è degno di nota.

## Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*

Fowler V.G. Jr, Boucher H.W., Corey G.R., Abrutyn E., Karchmer A.W., Rupp M.E., Levine D.P., Chambers H.F., Tally F.P., Vigiiani G.A., Cabell C.H., Link A.S., DeMeyer I., Filler S.G., Zeryos M., Cook P., Parsonnet J., Bernstein J.M., Price C.S., Forrest G.N., Fätkenheuer G., Gareca M., Rehm S.J., Brodt H.R., Tice A., Cosgrove S.E.; *S. aureus* Endocarditis and Bacteremia Study Group.

N. Engl. J. Med. 17;355(7):653-65, 2006

Nel 2006 Fowler pubblicava sul *New England Journal of Medicine* i risultati di uno studio registrativo relativo al trattamento delle sepsi e dell'endocardite (per lo più destra; pochi erano i casi inclusi di endocardite sinistra) sostenute da *Staphylococcus aureus*.

Pur trattandosi di uno studio condotto su un numero relativamente limitato di pazienti i risultati hanno portato alla registrazione della daptomicina in questa indicazione.

Si tratta di un evento "storico" poiché da decenni nessun antibiotico era stato mai registrato per questa indicazione.

Lo studio non è esente da critiche metodologiche, ma illustra chiaramente che la daptomicina può essere una validissima scelta terapeutica nelle patologie oggetto dello studio e soprattutto in quelle causate da MRSA.

## Patient Disposition



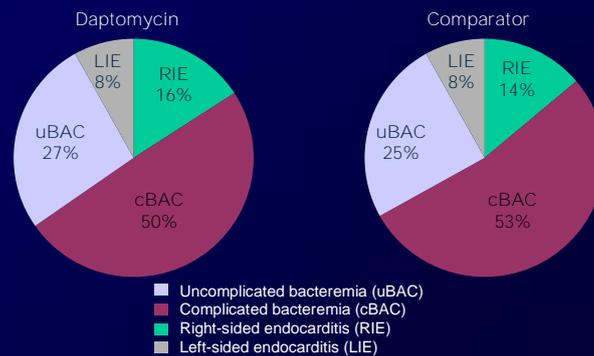
ITT=intent-to-treat; PP=per protocol.

Fowler VG Jr, Cosgrove S, Douber H, et al. An international, multi-center, randomized, controlled trial of daptomycin vs. antistaphylococcal penicillin or vancomycin for *S. aureus* infective endocarditis and bacteremia. Presented at: The 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16, 2005; Washington, DC.

Un totale di 246 pazienti veniva randomizzato al trattamento con daptomicina (n=124) o con comparatore (n=122). Di questi, 10 pazienti non ricevevano alcun trattamento cosicché la popolazione valutabile finale per la sicurezza comprendeva 120 pazienti nel gruppo daptomicina e 116 nel gruppo comparatore.

La popolazione *per protocol* includeva tutta la popolazione *intent to treat* con documentata aderenza al protocollo e comprendeva 79 pazienti nel gruppo daptomicina e 60 nel gruppo comparatore.

## Distribution of Final Diagnoses\*



- Over 25% of patients with documented endocarditis

\*Assessed retrospectively by the Adjudication Committee.  
Data on file. Cubist Pharmaceuticals, Lexington, Mass; Fowler VG Jr, Olsen MK, Corey R, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med*. 2003;163:2056-2072.

La distribuzione delle diagnosi finale comprendeva batteriemie non complicate, batteriemie complicate, endocarditi del cuore destro, endocarditi del cuore sinistro. Per batteriemia complicata si intendeva una batteriemia con emocoltura positiva per *Staphylococcus aureus*. Nel 25% veniva documentata una endocardite.

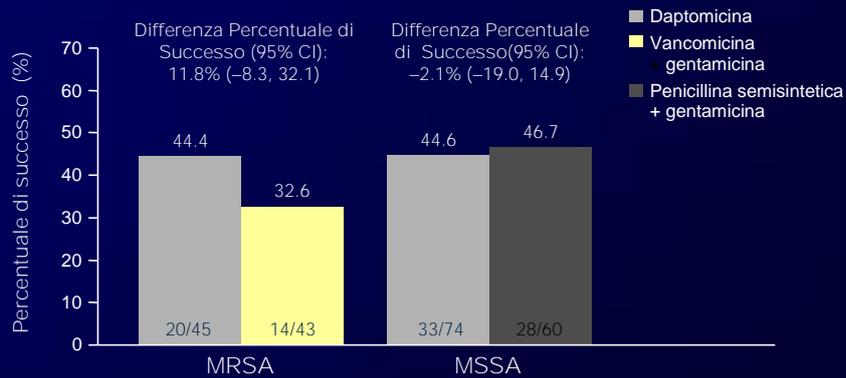
LIE = endocardite sinistra;

RIE = endocardite sinistra;

uBAC = batteriemia non complicata;

cBAC = batteriemia complicata.

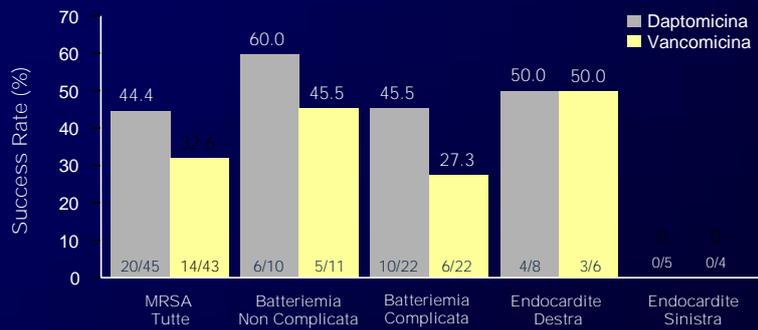
## Percentuali di Successo alla Visita a 42 giorni (Valutazione della Guarigione) in MRSA and MSSA: Popolazione ITT



Daptomicina è risultata parimenti efficace nel trattamento dei pazienti affetti da patologia sostenuta da MRSA e da MSSA.

Il successo terapeutico con daptomicina è risultato superiore rispetto alla terapia con vancomicina-gentamicina nelle infezioni sostenute da MRSA.

## Percentuale di Successo al test di Guarigione a 42 giorni (Analisi ITT): Infezioni da MRSA Stratificate per Diagnosi



Nei pazienti con batteriemia ed endocardite da MRSA, il successo clinico a 6 settimane dal *test of cure* nella popolazione *intent to treat* è risultato superiore nel gruppo trattato con daptomicina, ma tale differenza non è risultata statisticamente significativa.

Pochi sono i casi di endocardite sinistra inclusi nello studio: non è possibile fare alcun commento.

## Conclusioni

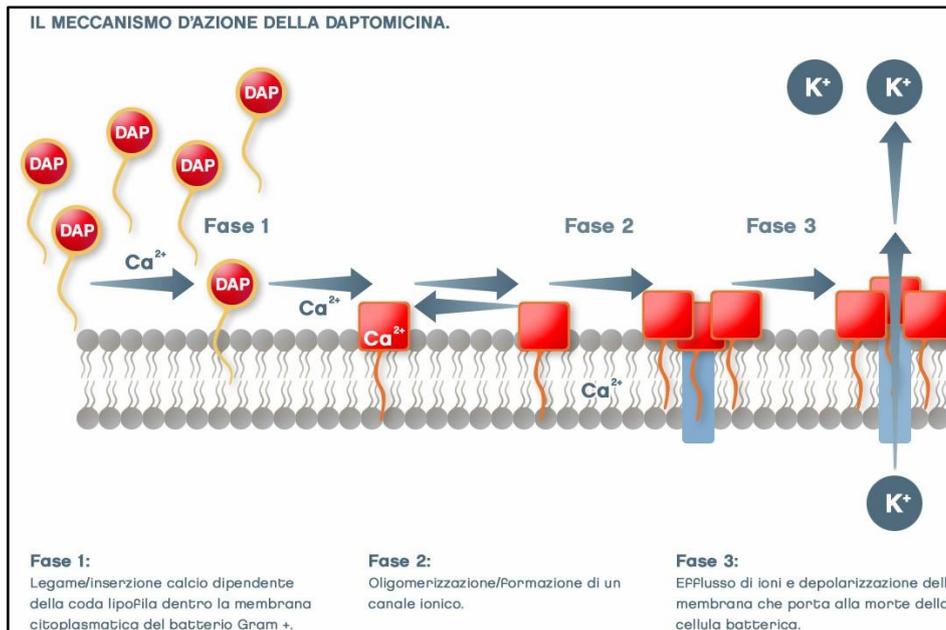
Daptomicina al dosaggio di 6 mg/kg/die ev

- Efficace nelle batteriemie ed endocarditi destre da *S. aureus*
- Risposta maggiore della terapia di controllo su infezioni causate da MRSA (44.4% vs 31.8%; 95% CI: -7.4, 32.6)
- Ugualmente efficace contro MRSA & MSSA (44.4% vs 44.6%)
- Risultati consistenti in tutti I sottogruppi
  - Pochi casi con endocardite sinistra

In conclusione, daptomicina ha dimostrato un tasso di successo superiore a quello del gruppo dei comparatori nelle infezioni sostenute da MRSA (44.4% versus 31.8% (95% confidence interval: -7.4, 32.6)). Si è dimostrata parimenti efficace invece nelle infezioni sostenute da MSSA.

Ulteriori incoraggianti dati vengono forniti dal CORE (Cubicin Outcomes Registry and Experience), uno studio di sorveglianza post-marketing, (Am J Med 2007 oct 120 (10 S1): S21-7), che raccoglie l'esperienza clinica negli Stati Uniti. Attualmente sono disponibili dati su 168 pazienti con batteremia di cui 126 clinicamente valutabili con un successo terapeutico del'89% dei pazienti.

L'utilizzo di daptomicina andrebbe contestualizzato alla luce delle già illustrate caratteristiche epidemiologiche contemporanee, tenendo conto che l'antibiotico è disponibile in un momento in cui i glicopeptidi sono spesso utilizzati in infezioni causate da microrganismi con MIC più elevate rispetto a qualche anno orsono.



La daptomicina svolge la propria attività battericida inserendosi nella membrana batterica, polimerizzando e causando una depolarizzazione con rapida morte cellulare senza lisi.

## Revisione dei dati di Fowler et al.

Successo terapeutico valutato dopo 6 settimane dal termine del trattamento con daptomicina o vancomicina nei pazienti con batteriemia ed endocardite da *S. aureus* meticillino-resistente

Precedenti terapie con vancomicina	Percentuale di pazienti	
	Daptomicina	Vancomicina
No	3/9 (33,3)	5/14 (35,7)
Sì	17/36 (47,2)	9/29 (31,0)

Boucher and Sakoulas CID 2007

(Fowler VG Jr, Cosgrove S, Douber H, et al. An international, multi-center, randomized, controlled trial of daptomycin vs. antistaphylococcal penicillin or vancomycin for *S. aureus* infective endocarditis and bacteremia. Presented at: The 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16, 2005; Washington, DC.)

L'articolo di Fowler è stato criticato per la numerosità e per la comparsa di resistenza alla daptomicina in corso di terapia.

Alcune domande sono dunque state poste dalla comunità scientifica: considerato il meccanismo d'azione della daptomicina, vi è la possibilità di riduzione della sensibilità alla daptomicina nelle infezioni da ceppi VISA, che hanno un ispessimento del glicocalice? Se questo è vero, considerato che il principale fattore che favorisce lo sviluppo della sensibilità intermedia ai glicopeptidi è la somministrazione di glicopeptidi, quanti pazienti nello studio di Fowler erano stati già trattati con la vancomicina?

La risposta è illustrata nella tabella e si evince come gran parte dei pazienti inclusi nello studio siano stati già trattati in precedenza con vancomicina.

La domanda successiva si basa sulla considerazione che questo studio, è stato effettuato su una popolazione di pazienti a rischio di patologia stafilococcica, come dimostrato dalla pregressa somministrazione di vancomicina.

La domanda è quindi: perché non considerare la daptomicina in prima linea nelle sepsi stafilococciche piuttosto che come ripiego di una terapia con glicopeptidi, non ottimale contro MSSA e a rischio di selezione per ceppi VISA?

## MIC di vancomicina & daptomicina

- ü Diverse segnalazioni hanno documentato un aumento delle MIC per vancomicina associato con quello per daptomicina
- ü Meccanismo non ancora ben definito
- ü Ispessimento della parete cellulare indotto dal glicopeptide con limitata diffusione della daptomicina (pm 1600D) ai siti bersaglio nella membrana cellulare?
- ü Mutazioni in geni selezionati?

*(Boucher and Sakoulas Clin. Infect. Dis., 2007)*

La risposta alla domanda posta dalla diapositiva precedente non è univoca perché non univoca è la relazione tra la presenza di ceppi VISA e l'aumento della MIC per la daptomicina.

Alcuni lavori riportano una potenziale correlazione del fenomeno dell'aumento delle MIC per la vancomicina e per la daptomicina sulla base dell'interferenza provocata dall'ispessimento del glicocalice dei ceppi VISA sul meccanismo d'azione della daptomicina, ma il meccanismo della resistenza non è ancora completamente elucidato.

Non ci sono conclusioni definitive al riguardo e sono diverse le ipotesi allo studio per documentare i pochi casi riportati di resistenza alla daptomicina.

## Considerazioni

- ü Limitare l'utilizzo della terapia empirica con glicopeptidi in pazienti con polimorbidity
- ü Considerate le mutate condizioni epidemiologiche, c'è un'indicazione alla terapia precoce/elettiva con daptomicina nelle sepsi gravi stafilococciche?

Queste considerazioni a voce alta sono quindi direttamente correlate all'epidemiologia attuale delle infezioni stafilococciche, in un'epoca caratterizzata da frequente somministrazione di terapia antibiotica empirica, crescente fenomeno di antibiotico-resistenza, complesse comorbidity e tendenza alla fusione dei classici contenitori epidemiologici:

- 1) Una riflessione sull'utilizzo dei glicopeptidi in terapia empirica;
- 2) Una riflessione sulla precocità/elettività di utilizzo della daptomicina nella terapia empirica delle sepsi.

## Storia dell'antibiotico resistenza in *S. aureus*

Antibiotico	Anno di introduzione o primo anno significativo di utilizzo	Anno della scoperta della resistenza	Intervallo, anni
Penicillina	1944	1945	1
Meticillina	1969	1961	2
Linezolid	2000	2001	1
Daptomicina	2003	2006	2
Vancomicina			
Intermedio	1958; 1985	1997	39; 12
Resistente	1958; 1985	2002	44; 17

(Fowler and Sakoulas, *Clin. Infect. Dis.*, 2007)

La storia ci insegna che antibiotico-resistenza è stata sempre osservata dopo l'introduzione in commercio di un nuovo antibiotico.

L'intervallo di tempo necessario ad osservare antibiotico-resistenza dopo l'inizio del suo impiego terapeutico è stato di 1-2 anni per tutti gli antibiotici che stiamo considerando, ad esclusione della vancomicina.

Quest'ultima ha presentato il fenomeno dell'antibiotico-resistenza solo dopo decenni dalla sua introduzione nel mercato terapeutico, ma poco tempo dopo l'utilizzo su larga scala.

## Prospettive future: Gram-positivi

- ü Prevenire o superare il fenomeno della resistenza mediante
  - corretta durata e corretto dosaggio della terapia
  - controllo delle infezioni
  
- ü Nuovi antibiotici
  
- ü Terapia di associazione

La diapositiva offre alcune considerazioni conclusive sulla terapia delle infezioni da Gram-positivi.

La durata della terapia è intesa come quella minima efficace per garantire la guarigione e ridurre al minimo la percentuale di recidive, limitando al tempo stesso la comparsa di ceppi con sensibilità ridotta o assente agli antibiotici utilizzati: ad esempio i ceppi VISA, spesso secondari all'utilizzo prolungato di glicopeptidi.

Il controllo delle infezioni va sempre ottimizzato, alla luce della crescente complessità dei nostri pazienti: esempio pratico sono i pazienti colonizzati o infetti da MRSA o VRE.

Il problema della gestione terapeutica di pazienti complessi con patologie potenzialmente associate a batteri resistenti non può essere unicamente affrontato con gli antibiotici più recenti perché inevitabilmente comparirà resistenza anche verso di essi.

La terapia di combinazione va conosciuta ed applicata in casi selezionati, con il rationale di aumentare lo spettro d'azione, limitare la tossicità o diminuire la comparsa di resistenza in corso di terapia (vedasi diapositive successive per la rifampicina)

## MRSA: esempi di possibili associazioni terapeutiche

• vancomicina-rifampicina-gentamicina

• linezolid-rifampicina

• daptomicina-gentamicina

• daptomicina-rifampicina

• daptomicina-rifampicina-gentamicina

• teicoplanina-rifampicina

• teicoplanina-rifampicina-gentamicina

Varie sono le combinazioni possibili per la terapie delle infezioni gravi da Gram-positivi:

- vancomicina-rifampicina-gentamicina per le endocarditi su valvola protesica;
- daptomicina-gentamicina sono spesso sinergiche contro stafilococchi
- daptomicina-rifampicina può essere utilissima nella terapia di infezioni gravi da *E. faecium* (vedasi diapositive successive)
- la combinazione linezolid-rifampicina è oggi “sotto osservazione” per la possibile riduzione dei livelli di linezolid ad opera della rifampicina: il dato va tuttavia confermato.

Comparsa di resistenza alla rifampicina in corso di  
terapia: stafilococchi coagulasi-negativi

Endocardite su valvola protesica

Terapia iniziale	Pz con ceppi resistenti	Totale trattati	Percentuale
Vancomicina-rifampicina	7	19	37%
Vancomicina-rifampicina-gentamicina	0	13	0%

(Eliopoulos & Moellering, Rev. Inf. Dis., 1982)

In uno studio pubblicato molti anni fa, Eliopoulos e Moellering dimostravano una elevata percentuale di insorgenza di resistenza alla rifampicina in soggetti affetti da endocardite da CNS allorquando i pazienti erano trattati con una duplice associazione (vancomicina + rifampicina). Viceversa non si osservavano resistenze nei pazienti trattati con una triplice associazione (vancomicina + rifampicina + gentamicina).

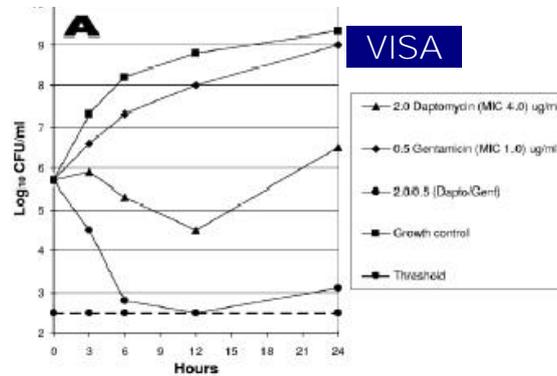
## Activity of Daptomycin Alone and in Combination with Rifampin and Gentamicin against *S. aureus* Assessed by Time-Kill Methodology

Kim Credito, Gengrong Lin, and Peter C. Appelbaum\*

Department of Patology, Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania 17033

Received 20 November 2006, returned for modification 2 January 2007, accepted 4 January 2007

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007



Esempio di uno studio sull'attività della daptomicina in combinazione con rifampicina e gentamicina su ceppi di *S. aureus*. Nel grafico è evidente la maggiore attività di killing della daptomicina + gentamicina (testati in associazione) rispetto a quanto si osserva con gli antibiotici testati singolarmente

## Daptomicina-Rifampicina & *E. faecium*

- 24 isolati di *E. faecium* resistenti a linezolid e vancomicina

	<i>Sinergia</i>	<i>Indifferenza</i>
Etest	21/24 (88%)	3/24 (12%)
Time-kill assays	18/24 (75%)	6/24 (25%)

(Pankey G, *Antimicrob. Agents Chemother.* 49 (12): 5166-68, 2005)

Daptomicina sia con metodica E-test che con il metodo delle *killing curves* dimostra una attività sinergica con la rifampicina in percentuali molto alte di *E. faecium* resistenti a vancomicina e linezolid.

## Conclusioni: Gram-positivi

- ü Dinamicità & continuità del concetto di resistenza
  - Comunità – Health-care & Nosocomiale
- ü Efficacia (residua, parziale o completa) dei glicopeptidi
  - Setting particolari
- ü Disponibilità di nuovi antibiotici:
  - Efficacia nel “continuum” epidemiologico
  - Precocità /elettività di utilizzo?

In conclusione, l'utilizzo di un nuovo antibiotico per la terapia delle infezioni da Gram-positivi deve tener conto della tendenza alla fusione dei classici contenitori epidemiologici, dell'efficacia residua dei glicopeptidi soprattutto in contesti caratterizzati dalla co-morbilità e dalla frequente somministrazione di terapie antibiotiche empiriche.

La flessibilità di utilizzo della daptomicina nelle infezioni del torrente circolatorio da MRSA e MSSA e l'efficacia nei diversi contenitori epidemiologici offrono al clinico delle basi razionali importanti sulla possibilità di una sua precocità di utilizzo, almeno nelle sepsi da *S. aureus*.