UNIVERSITÀ DEGLI STUDI FIRENZE

FLORE
Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

Nuove prospettive terapeutiche: fra presente e futuro

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

Original Citation:
Nuove prospettive terapeutiche: fra presente e futuro / F. Paradisi; G. Corti. - STAMPA. - (2006), pp. 51-56.

Availability:
This version is available at: 2158/330685 since:

Publisher:
Percorsi Editoriali di Carocci editore

Terms of use:
Open Access
La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf)

Publisher copyright claim:

(Article begins on next page)

12 October 2024

SITA

SITA

Società Italiana di Terapia Antinfettiva
Antibatterica – Antivirale – Antifungina

A cura di
Ercole Concia

le infezioni complicate della cute e dei tessuti molli

NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE: FRA PRESENTE E FUTURO

Franco Paradisi, Giampaolo Corti
Clinica Malattie Infettive
Università degli Studi di Firenze

Le infezioni della cute e dei tessuti molli sono notevolmente frequenti [1], e rappresentano di conseguenza una delle più comuni indicazioni alla terapia antibiotica essendo responsabili di quasi il 10% dei ricoveri ospedalieri. Inoltre, la loro incidenza appare in aumento, in particolare in alcune categorie di soggetti quali i pazienti diabetici ed arteriopatici [2].

Tuttavia va sottolineato che si tratta di una classe particolarmente eterogenea di eventi infettivi al cui interno si collocano patologie molto diverse per eziologia ed espressione clinica e ciò rende molto complesso l'approccio attuale alla terapia antinfettiva.

Come è stato già ampiamente trattato nel capitolo sull'eziologia, la maggioranza di queste infezioni è causata da cocchi Gram-positivi quali stafilococchi (*Staphylococcus aureus*) e streptococchi beta-emolitici sia di gruppo A (*Streptococcus pyogenes*) che, con minor frequenza, di gruppo B (*Streptococcus agalactiae*) [3], anche se in pazienti diabetici o arteriopatici possono giocare un ruolo importante molti altri patogeni, come ad esempio altri cocchi Gram-positivi, in primo luogo *Enterococcus faecalis* ed *Enterococcus faecium,* bacilli Gram-negativi aerobi come *Escherichia coli,* anaerobi Gram-negativi come *Bacteroides fragilis* e Gram-positivi del genere *Clostridium* [4].

Al di là dei problemi terapeutici posti da una eziologia così variegata, a complicare il quadro sono venute nel tempo l'emergenza prima e la diffusione poi di stipiti batterici multiresistenti.

Ormai scontata da decenni la pressoché totale penicillino-resistenza di *S. aureus* anche a livello di infezioni comunitarie [5], preoccupa oggi la vastità del problema della meticillino-resistenza (MRSA), che in Italia ha superato valori del 40% dei ceppi isolati in ospedale [6] e che in alcune aree degli Stati Uniti e in Australia sta raggiungendo valori del 30% anche in ambito domiciliare [7], rendendo così sempre più frequentemente necessario il ricorso ad antibiotici glicopeptidici con il conseguente rischio della emergenza di ceppi resistenti anche nei loro confronti, in particolare di enterococco.

D'altra parte, se *S. pyogenes* rimane tuttora squisitamente sensibile alla penicillina, crescenti sono le resistenze di questo patogeno ai macrolidi che hanno classicamente rappresentato le molecole alternative alla penicillina nelle infezioni streptococciche.

In Italia, dopo che alla fine degli anni '90 le percentuali di eritromicino-resistenza variavano dal 40% al 50% degli isolati, si assiste ora ad un

ridimensionamento del problema ma le percentuali di stipiti resistenti permangono comunque intorno al 25% [8]. Infine un dato particolarmente allarmante è rappresentato dalla comparsa di enterococchi resistenti ai glicopeptidi (VRE) (VanA resistenti a vancomicina e teicoplanina, VanB resistenti alla sola vancomicina) nei cui confronti l'armamentario terapeutico a nostra disposizione è estremamente limitato. Accanto a questi dati che riguardano i patogeni più frequentemente isolati va ricordato che il 20% dei ceppi di *Bacteroides fragilis* nel nostro paese è resistente alla clindamicina e che *Escherichia coli*, specialmente in ambiente nosocomiale, è multiresistente talora in grado estremo.

Il panorama terapeutico si è quindi presentato sinora costretto entro limiti ben precisi e le opzioni sono tanto numerose quanto opinabili. Esse sono rappresentate:

a) dai carbapenemici imipenem, meropenem ed ertapenem. Queste molecole, pur appartenenti alla stessa famiglia, presentano alcune differenze fra di loro nel senso che le prime due possiedono uno spettro che include un notevole numero di patogeni Gram-negativi aerobi comprese le specie non-fermentanti come molti ceppi di *P. aeruginosa* e di *Acinetobacter* anche se ESBL-produttori e molte specie anaerobie ma non i batteri Gram-positivi multiresistenti e cioè gli stafilococchi, sia coagulasi-positivi che coagulasi-negativi (MRSA e MRSE) ed enterococco, in particolare gli stipiti vancomicino-resistenti (VRE). Ertapenem, invece, possiede uno spettro nel complesso meno esteso nel quale sono comprese molte *Enterobacteriaceae* anche ESBL-produttori e diverse specie anaerobie ma dal quale sono invece esclusi MRSA, MRSE, VRE e *P. aeruginosa* e *Acinetobacter*. Ciò rende l'ertapenem adatto soprattutto al trattamento delle infezioni domiciliari anche gravi ma non delle infezioni nosocomiali nelle quali i patogeni esclusi dal suo spettro d'azione svolgono un ruolo di primo piano;

b) dalle penicilline semi-sintetiche protette (amoxicillina/clavulanato; ampicillina/sulbactam) con problemi anche più gravi perché, oltre a non essere attive verso *P. aeruginosa*, sono anche altamente suscettibili alle ESBL;

c) da alcuni fluorochinoloni di nuova generazione a somministrazione orale (moxifloxacina) anch'essi attivi verso i Gram-negativi multiresistenti e alcune specie anaerobie ma non verso enterococco e MRSA;

d) da agenti vari a somministrazione orale (cotrimossazolo, doxiciclina, clindamicina) tutti caratterizzati da vistose lacune nello spettro antibatterico richiesto da queste infezioni e dalla presenza di percentuali elevatissime di patogeni resistenti;

e) infine dalle molecole anti-Gram-positivi "difficili" (glicopeptidi, quinupristin/dalfopristin, linezolid), tutte a loro volta inattive verso i patogeni Gram-negativi sia aerobi che anaerobi e che devono necessariamente essere impiegate in associazione ad altri antibiotici attivi verso i bacilli Gram-negativi aerobi (aztreonam, ceftazidime) ed anaerobi (metronidazolo) [9].

A queste lacune nello spettro d'azione si aggiungono talora altri problemi, come le gravi difficoltà di somministrazione del quinupristin-dalfopristin che è somministrabile di fatto esclusivamente attraverso catetere venoso centrale in ragione della pressoché costante insorgenza di tromboflebite se si impiega una vena periferica. Anche i glicopeptidi in fasi più o meno avanzate di studio (oritavancina, dalbavancina, telavancina) presentano sicuramente vantaggi in termini di attività verso i ceppi multiresistenti dei patogeni Gram-positivi ma possiedono uno spettro ed un meccanismo d'azione identici ai vecchi glicopeptidi vancomicina e teicoplanina.

Del tutto diversa è invece la collocazione della tigeciclina che entra a far parte del nostro armamentario terapeutico diretto contro i patogeni Gram-positivi, Gram-negativi, aerobi, anaerobi e multiresistenti.

Dopo un lungo periodo caratterizzato dallo sviluppo di antibiotici "di nicchia", rivolti di fatto solo verso un limitato numero di specie Gram-positive, abbiamo a disposizione una nuova molecola, la tigeciclina, caratterizzata da un amplissimo spettro e, nel contempo, attiva verso le principali specie multiresistenti nei cui confronti si richiedeva sinora una terapia di associazione con due o più farmaci.

Questa glicilciclina è caratterizzata, infatti, da una elevata attività verso i principali patogeni aerobi Gram-negativi alla quale fa riscontro una altrettanto elevata efficacia nei confronti dei microrganismi anaerobi sia Gram-positivi (*Clostridia*) che Gram-negativi (in particolare *Bacteroides* spp. con l'eccezione di *B. fragilis* nei cui confronti le MIC sono elevate) [10] (**tabella 1**).

Tabella 1 *Attività* in vitro *(MIC_{90} range in mg/l) della tigeciclina* [12]

Staphylococcus aureus meticillino-sensibile e -resistente	0,25-0,5	*Salmonella* spp.	0,5-1
Stafilococchi coagulasi-negativi meticillino-sensibili	0,25-1	*Shigella* spp.	0,25-0,5
Stafilococchi coagulasi-negativi meticillino-resistenti	0,5-1	*Yersinia enterocolitica*	0,5
Streptococcus pyogenes	0,06-0,25	*Haemophilus influenzae*	1-2
Streptococcus pneumoniae	0,03-0,5	*Moraxella catarrhalis*	≤0,06-0,12
Enterococcus faecalis	0,25-0,5	*Neisseria meningitidis*	0,015-0,12
Enterococcus faecium	0,12-0,25	*Neisseria gonorrhoeae*	0,5-1
Listeria monocytogenes	0,5	*Bacteroides fragilis*	8-16
Corynebacterium jeikeium	0,03-2	*Bacteroides* spp.	0,12-4
Escherichia coli	0,25-2	*Fusobacterium* spp.	0,06
Citrobacter freundii	1-2	*Prevotella* spp.	0,25-1
Enterobacter spp.	2-4	*Eikenella corrodens*	2-4
Klebsiella spp.	0,5-2	*Peptostreptococcus* spp.	0,12-0,25
Proteus spp.	8	*Clostridium perfringens*	0,25-1
Serratia marcescens	2-4	*Clostridium difficile*	0,12-≤0,25
		Propionibacterium acnes	0,12

Se si uniscono alcuni favorevoli parametri farmacocinetici (elevato grado di penetrazione tissutale legato anche al legame sieroproteico intorno al 68%, una emivita prolungata, circa 36 ore, che permette la somministrazione parenterale bigiornaliera) [11] allo spettro d'azione che, come abbiamo visto, comprende tutti i principali agenti di infezioni anche gravi e gravissime della cute e dei tessuti molli (**tabella 2**), si può facilmente comprendere come in questo campo la tigeciclina possa rappresentare in un prossimo futuro una validissima alternativa terapeutica alle opzioni disponibili, ed alcuni studi clinici internazionali in fase II e III stanno a confermarlo.

Tabella 2 *Spettro d'azione comparativo della tigeciclina*

	MRSA VISA VRSA	VRE	*Enterobacteriaceae ESBL+*	*Acinetobacter*	*P. aeruginosa*
Linezolid	suscettibile	suscettibile	resistente	resistente	resistente
Quinu/dalfo	suscettibile	suscettibile	resistente	resistente	resistente
Daptomicina	suscettibile	suscettibile	resistente	resistente	resistente
Oritavancina	suscettibile	suscettibile	resistente	resistente	resistente
Ertapenem	resistente	resistente	suscettibile	resistente	resistente
Tigeciclina	suscettibile	suscettibile	suscettibile	suscettibile	resistente

Un trial clinico aperto randomizzato in fase II condotto negli Stati Uniti ha studiato l'efficacia di due diversi dosaggi della tigeciclina (25 mg bid dopo dose di carico di 50 mg, 50 mg bid dopo dose di carico di 100 mg) per 7-14 giorni in 160 pazienti ospedalizzati per infezioni complicate (per lo più ulcere acutamente infette e grossi ascessi aventi come principale agente causale *S. aureus* meticillino-sensibile, MSSA). Il dosaggio doppio risultava sempre associato ai migliori risultati (efficacia clinica a fine terapia, 85% vs. 78%; efficacia clinica al follow-up, 74% vs. 67%; efficacia microbiologica a fine terapia, 74% vs. 62%; efficacia microbiologica al follow-up, 69% vs. 56%; efficacia microbiologica su MSSA, 70% vs. 68%), anche se non in modo statisticamente significativo (p>0,1). Per quanto concerne la tollerabilità, il dosaggio doppio di tigeciclina era associato ad una maggior incidenza di nausea (35% vs. 22%) e vomito (19% vs. 13%), ma senza raggiungere anche in questo caso la significatività statistica [12].

Un trial multinazionale controllato randomizzato in doppio cieco in fase III ha confrontato l'efficacia della tigeciclina 50 mg bid (dopo dose di carico di 100 mg) con l'associazione vancomicina 1 g bid + aztreonam 2 g bid per un massimo di 14 giorni (media 8 giorni) in 543 pazienti ospedalizzati per infezioni complicate (per lo più celluliti e grossi ascessi aventi come principale agente causale MSSA e secondariamente *S. pyogenes*). L'efficacia clinica al follow-up era del 90% per tigeciclina e del 94% per l'associazione (p=0,1), mentre l'eradicazione microbiologica si attestava all'85% ed al 93% (p=0,024), rispettivamente, seppure con differenze in base al micror-

ganismo responsabile: MSSA e *S. pyogenes* venivano eradicati più frequentemente dall'associazione (95% vs. 87% per il primo, p=0,25; 100% vs. 96% per il secondo, p=0,87), con MRSA quale agente causale aveva più successo la tigeciclina (83% vs. 50%, p=0,54), mentre nelle infezioni causate da *Escherichia coli* le percentuali di eradicazione erano simili (94% per tigeciclina, 93% per l'associazione, p=1). Per quanto riguarda i dati sulla sicurezza, nei pazienti trattati con tigeciclina erano statisticamente più frequenti nausea (25% vs. 5%, p<0,001), vomito (12% vs. 2%, p<0,001) e piastrinosi (15% vs. 9%, p=0,024), mentre in quelli trattati con vancomicina + aztreonam risultavano maggiormente presenti rash cutaneo (14% vs. 7%, p=0,014) e linfopenia (14% vs. 4%, p<0,001) [13].

Un simile studio ha confrontato le due terapie in 573 pazienti ospedalizzati, per lo più per infezioni profonde dei tessuti molli e grossi ascessi causati da MSSA e, secondariamente, da MRSA. L'efficacia clinica al follow-up era dell'83% per tigeciclina e dell'82% per l'associazione (p=0,87), mentre l'eradicazione microbiologica si attestava al 78% ed al 77% (p=0,81), rispettivamente, arrivando tuttavia al 76% ed 81% per MRSA ed all'86% ed 84% per MSSA (differenze statisticamente non significative). Anche in questo studio i pazienti trattati con tigeciclina hanno presentato una maggior incidenza di disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, dispepsia, anoressia), seppur così lievi da non determinare quasi mai la necessità di sospendere la terapia, mentre quelli del gruppo vancomicina/aztreonam hanno evidenziato una maggior tendenza all'insorgenza di rash cutanei e di ipertransaminasemia [14].

I dati di questi ultimi due studi sono stati poi usati mediante un modello di regressione multipla per esaminare i fattori di rischio associati ad un'aumentata durata della degenza ospedaliera: tali fattori sono risultati essere il sesso femminile, la preesistenza di diabete mellito, la presenza di un'ulcera infetta, l'isolamento di un patogeno Gram-negativo, il concomitante impiego di antibiotici e l'inizio del trattamento in unità di terapia intensiva. Usando queste variabili in un'analisi stratificata, la tigeciclina si è dimostrata capace di abbreviare la durata della degenza di circa 1 giorno (p=0,019) rispetto all'associazione vancomicina + aztreonam [15].

Concludendo, gli studi sin qui presentati in forma di abstract a congressi internazionali e/o pubblicati su riviste impattate hanno dimostrato che la tigeciclina rappresenta un'importante opzione terapeutica nel campo delle infezioni cutanee e dei tessuti molli, in particolare di quelle complicate (infezioni profonde, ascessi estesi) che richiedono il ricovero ospedaliero per l'effettuazione di un trattamento parenterale infusivo. Grazie al suo ampio spettro d'azione comprendente i principali agenti d'infezione cutanea (cocchi Gram-positivi, compresi gli stipiti multiresistenti; bacilli aerobi Gram-negativi; microrganismi anaerobi) ed alla favorevole farmacocinetica (elevata distribuzione tissutale, prolungata emivita d'eliminazione), essa risulta essere ugualmente efficace, sia sul piano clinico che su quello microbiologico, rispetto a terapie standard come le associazioni comprendenti un antibiotico attivo sulla componente Gram-positiva (glicopeptide) ed uno su quella Gram-negativa (aztreonam). Infine, la sostanziale maneggevolezza

della molecola – compendiandosi le principali reazioni avverse in manifestazioni gastrointestinali quali nausea e vomito che quasi mai richiedono la cessazione della terapia – ne fanno un agente ideale nella terapia delle infezioni in generale e di quelle cutanee e dei tessuti molli in particolare.

Bibliografia

[1] Nichols RL, Florman S. *Clinical presentations of soft-tissue infections and surgical site infections.* Clin Infect Dis 2001; 33 (Suppl 2): S84-93.

[2] Centers for Disease Control. *Incidence of soft tissue infections: San Francisco General Hospital, 1996-2000.* MMWR 2001; 50: 381-4.

[3] Fung HB, Chang JY, Kuczynski S. *A practical guide to the treatment of complicated skin and soft tissue infections.* Drugs 2003; 63: 1459-80.

[4] Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. *Wound microbiology and associated approaches to wound management.* Clin Microbiol Rev 2001; 14: 244-69.

[5] Chambers HF. *The changing epidemiology of Staphylococcus aureus?* Emerg Infect Dis 2001; 7: 178-82.

[6] Tiemersma EW, Bronzwaer SLAM, Lyytikäinen O, *et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Europe, 1999-2002.* Emerg Infect Dis 2004; 10: 1627-34.

[7] Charlebois ED, Perdreau-Remington F, Kreiswirth B, *et al. Origins of community strains of methicillin-resistant Staphylococcus aureus.* Clin Infect Dis 2004; 39: 47-54.

[8] Cantón R, Loza E, Morosini MI, *et al. Antimicrobial resistance amongst isolates of Streptococcus pyogenes and Staphylococcus aureus in the PROTEKT antimicrobial surveillance programme during 1999-2000.* J Antimicrob Chemother 2002; 50 (Suppl S1): 9-24.

[9] DiNubile MJ, Lipsky BA. *Complicated infections of skin and skin structures: when the infection is more than skin deep.* J Antimicrob Chemother 2004; 53 (Suppl 2): ii37-50.

[10] Felmingham D. *Tigecycline – the first glycylcycline to undergo clinical development: an overview of in vitro activity compared to tetracycline.* J Chemother 2005; 17 (Suppl 1): 5-11.

[11] Rello J. *Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of tigecycline.* J Chemother 2005; 17 (Suppl 1): 12-22.

[12] Postier RG, Grenn SL, Klein SR, *et al. Results of a multicenter, randomized, open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for complicated skin and skin-structure infections in hospitalized patients.* Clin Ther 2004; 26: 704-14.

[13] Breedt J, Teras J, Gardovskis J, *et al. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin/aztreonam.* Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 4658-66.

[14] Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM, *et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: results of a phase 3, randomized, double-blind trial.* Int J Infect Dis 2005; 9: 251-61.

[15] Mallick R, Solomon S. *The duration of hospitalization in patients hospitalized with complicated skin and skin structure infections (cSSSI): identifying clinical and microbiological risk factors in a comprison of tigecycline with vancomycin/aztreonam.* Abstracts 15th ECCMID, Copenhagen 2005, p. 372.

1ª edizione novembre 2006
© Copyright 2006 by Percorsi Editoriali di Carocci editore, Roma

Finito di stampare nel novembre 2006
da Eurolit, Roma

Grafica: Vito Eletti

RIPRODUZIONE VIETATA AI SENSI DI LEGGE
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)
Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume,
anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia,
neppure per uso interno o didattico.

QUADERNISITA

QUADERNI SITA

Copia omaggio per la Classe medica.
Vietata la vendita
COD. TY008-TG6151

Con il contributo educazionale di

Wyeth

www.wyeth.it