

## Prulifloxacin Un nuovo antibiotico per la pratica clinica

**Giancarlo Schito**  
Istituto di Microbiologia  
Università di Genova



Nel Novembre 2004 è stata introdotta sul mercato italiano una nuova molecola antibiotica; la prulifloxacin, fluorochinolone di ultima generazione. La disponibilità di una nuova molecola costituisce un fatto certamente positivo per il clinico, in quanto il contesto in cui stiamo vivendo è caratterizzato da due fatti contrastanti: da un lato, la costante riduzione - anno dopo anno - della disponibilità di nuove molecole per il progressivo abbandono di questo filone di ricerca da parte delle aziende farmaceutiche, dall'altro la crescita in maniera importante del fenomeno delle resistenze batteriche a livello nosocomiale e comunitario. Per una serie di circostanze contingenti la ricerca farmaceutica sta sviluppando sempre meno nuove molecole antibiotiche. Le principali aziende farmaceutiche stanno studiando 315 farmaci, di cui 67 antitumorali, 33 antidolorifici e 34 metabolici. I farmaci antifettivi in studio sono 31 (10%), ma nello specifico 12 sono farmaci per l'AIDS, 5 sono antivirali e solo 5 antibiotici (1,5%)<sup>1</sup>.

Per contro, la rilevanza clinica delle resistenze è un problema reale: una popolazione di patogeni resistenti può essere eradicata meno efficacemente da un antibiotico non attivo in vitro, aumentando in tal modo il rischio di fallimento clinico.

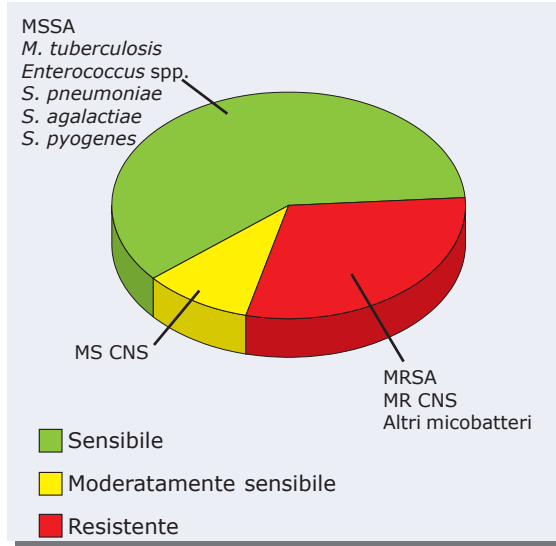
Il Progetto PROTEKT Italia, che ha valutato la sen-

sibilità a diversi antibiotici dei principali patogeni respiratori (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) ha mostrato che, per quanto riguarda *H. influenzae*, la produzione di beta-lattamasi, principale meccanismo di resistenza di questo patogeno, ha raggiunto in Italia nel periodo 2002 - 2004 una quota prossima al 24% dei ceppi testati, mostrando un trend di progressiva crescita a partire dagli anni '90 e, compromettendo l'uso terapeutico delle aminopenicilline e di alcune cefalosporine non in grado di superare questo tipo di resistenza<sup>2</sup>.

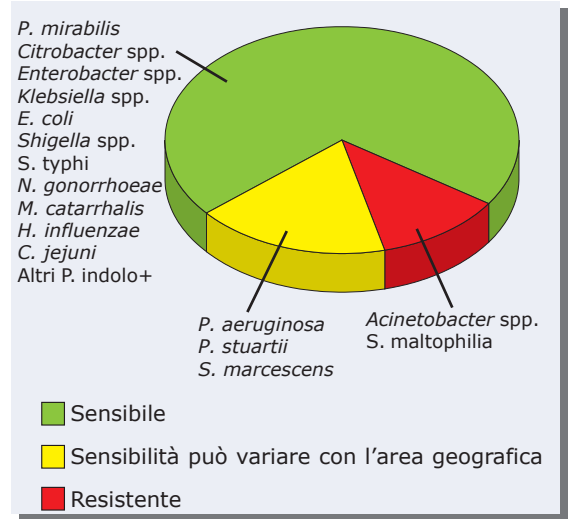
### Prulifloxacin

La prulifloxacin è il profarmaco della ulifloxacin, il metabolita attivo che si libera, in seguito all'assorbimento intestinale, grazie all'azione idrolitica di un enzima, la paraoxonasi, molto diffuso nella parete intestinale e nel sangue. L'ulifloxacin è un fluorochinolone tricyclico caratterizzato, oltre che dall'atomo di fluoro ormai distintivo della maggior parte dei nuovi chinoloni, dalla presenza di un altro anello con un atomo di zolfo responsabile della migliore penetrazione del farmaco nei microrganismi Gram-negativi. Per poter spiegare la sua attività antibatterica, l'ulifloxacin, deve

**Figura 1.** Attività di Prulifloxacin su batteri aerobi Gram-positivi. (Dati da Montanari MP et al 2001<sup>6</sup>).



**Figura 2.** Attività di Prulifloxacin su batteri aerobi gram-negativi. (Dati da Prats G et al 2002<sup>5</sup>, Montanari MP et al 2001<sup>6</sup>, Yoshida T et al 1993<sup>7</sup>).



penetrare nella cellula batterica fino a raggiungere il sito bersaglio, localizzato a livello del DNA batterico. È stato dimostrato che ulifloxacin è caratterizzata da una migliore penetrazione batterica rispetto ad altri fluorochinoloni (ciprofloxacina e levofloxacina)<sup>3</sup>. Come tutti i Fluorochinoloni, anche la ulifloxacin si lega ai due enzimi nucleari (DNA girasi e topoisomerasi IV), inibendo la replicazione del DNA ed ottenendo un forte effetto battericida<sup>4</sup>.

**Spettro d'azione - proprietà farmacologiche**

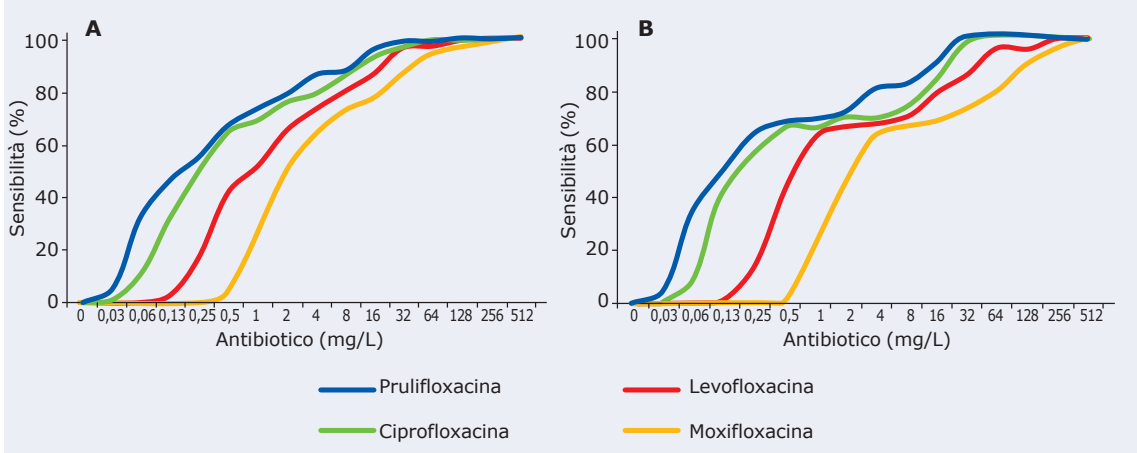
Ulifloxacin possiede un ampio spettro d'azione esteso ai principali patogeni respiratori ed urinari,

sia Gram positivi (figura 1), con l'esclusione degli stafilococchi meticillino resistenti, che Gram negativi (figura 2), con l'esclusione di *Acinetobacter*<sup>5-7</sup>. Nella tabella 1 sono riportati i valori delle MIC determinate su microrganismi Gram-negativi isolati in Italia tra il 1998 e il 2000 e relativi a ulifloxacin, ciprofloxacina e levofloxacina. Si può osservare che ulifloxacin manifesta un'eccellente attività *in vitro* nei confronti di tutti i patogeni considerati, con valori di MIC inferiori di 1-2 volte rispetto a quelli dei fluorochinoloni di confronto<sup>6</sup>. Da un punto di vista battericida, ulifloxacin è dotata di un'elevata velocità di batteriocidia che, su ceppi di *P. aeruginosa*, si manifesta in 2 ore rispetto alle 6 ore di ciprofloxacina<sup>3</sup>. In uno studio micro-

**Tabella 1.** Attività antibatterica *in vitro* su singoli ceppi Gram- isolati in Italia tra il 1998 e il 2000. (Dati da Montanari MP et al 2001<sup>6</sup>).

Microorganismo	Farmaco	MIC (range mg/ml)	MIC <sub>90</sub> (mg/ml)
<i>Escherichia coli</i> (37)	ulifloxacin	≤0.015 - 1	0.12
	ciprofloxacina	≤0.015 - 8	0.5
	levofloxacina	≤0.015 - 4	0.25
<i>Klebsiella</i> spp. (15)	ulifloxacin	≤0.015 - 0.25	0.12
	ciprofloxacina	≤0.015 - 0.5	0.25
	levofloxacina	0.03 - 0.5	0.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (16)	ulifloxacin	0.06 - 64	1
	ciprofloxacina	0.06 - 128	2
	levofloxacina	0.12 - >128	4
<i>Proteus, Providencia, Morganella</i> spp.	ulifloxacin	≤0.015	0.5
	ciprofloxacina	0.03	1
	levofloxacina	0.06	0.5

**Figura 3.** Distribuzione dei valori di MIC in 100 ceppi di *P. aeruginosa* isolati da infezioni delle basse vie respiratorie (A) e in 50 ceppi di *P. aeruginosa* isolati da infezioni complicate delle vie urinarie (B).

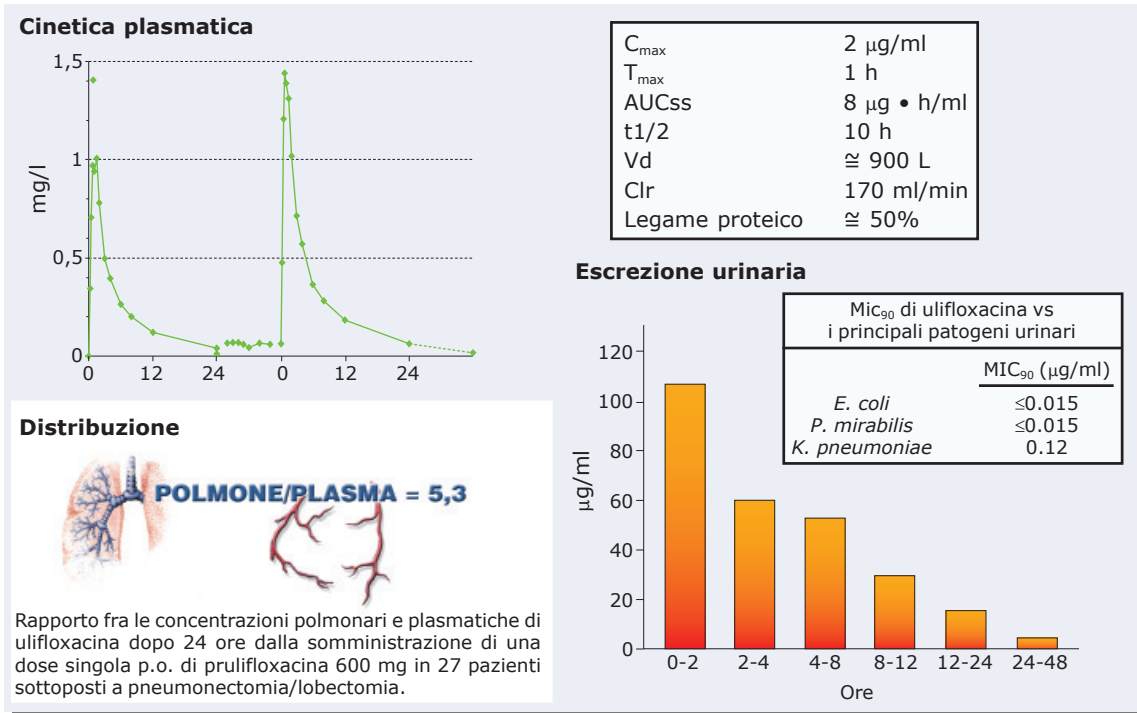


biologico italiano eseguito su 100 ceppi di *P. aeruginosa* isolati da pazienti con infezioni respiratorie e su 50 ceppi di *P. aeruginosa* isolati da pazienti con infezioni urinarie, prulifloxacin ha mostrato una distribuzione dei valori di MIC migliore rispetto ad altri fluorochinoloni (figura 3)<sup>8</sup>. Infine, prulifloxacin è attiva *in vitro* anche nei confronti di alcuni patogeni intracellulari, tra cui *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *U. urealyticum* e *M. hominis*.

Nell'uomo, la somministrazione di 600 mg per via orale ha evidenziato un rapido assorbimento, con

un veloce raggiungimento (1 ora) della C<sub>max</sub> (pari a 1.6 mcg/mL), una lunga emivita (circa 10 ore) ed un legame sieroproteico di circa il 50% (figura 4). Il volume di distribuzione è elevatissimo, indice dell'ottima diffusibilità tissutale. Infatti, le concentrazioni polmonari sono più elevate rispetto a quelle plasmatiche (rapporto polmone/plasma pari a 5.3). Di particolare interesse sono le concentrazioni che ulifloxacin raggiunge nelle urine, sempre superiori alle MIC dei più frequenti uropatogeni (ad esempio, a 48 ore dalla somministrazione, le concentrazioni urinarie di ulifloxacin sono

**Figura 4.** Profilo farmacocinetico di prulifloxacin 600 mg od. (Dati da Picollo R et al 2003<sup>9</sup>).



superiori di oltre 200 volte la MIC per *Escherichia coli*)<sup>9</sup>.

L'escrezione avviene principalmente per via fecale (57%); la concentrazione a livello del SNC è trascurabile, a garanzia di una bassa potenzialità per effetti indesiderati di tipo centrale. Non sono state osservate interazioni con il cibo, ma l'assorbimento di prulifloxacina diminuisce con l'assunzione concomitante di antiacidi, ferro, calcio e cimetidina<sup>10</sup>. Contrariamente a quanto è stato osservato con altri fluorochinoloni, l'interazione con la teofillina è molto modesta e clinicamente non significativa<sup>11</sup>. Le favorevoli caratteristiche microbiologiche e farmacocinetiche rendono prulifloxacina un antibiotico interessante nella pratica clinica, per il trattamento di due condizioni cliniche:

- riacutizzazioni della bronchite cronica;
- infezioni urinarie non complicate e complicate.

La terapia empirica delle infezioni deve essere impostata in modo adeguato, utilizzando in primo impiego antibiotici ben tollerati, attivi nei confronti dei patogeni predominanti (compresi quelli resistenti), che abbiano basse percentuali di resistenza, e che siano dotati di una comoda modalità di somministrazione (unica dose giornaliera e breve durata del trattamento). La terapia appropriata non solo è efficace, ma consente anche di ridurre i costi legati al fallimento terapeutico ed all'eventuale ospedalizzazione<sup>12</sup>.

### Prulifloxacina nell'AECB

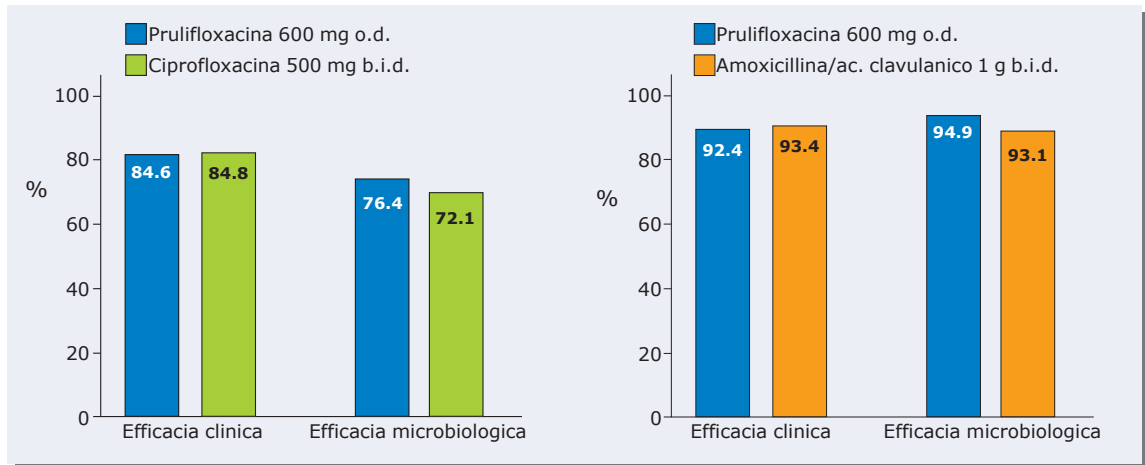
La riacutizzazione batterica di bronchite cronica (AECB) è un'importante patologia infettiva delle

basse vie aeree, sia in termini di frequenza che di cronicizzazione ed evoluzione del processo ostruttivo di base. I patogeni principali coinvolti nelle AECB sono rappresentati da *H. influenzae*, *S. pneumoniae* e *M. catarrhalis*. L'eziologia si modifica specialmente in relazione allo stadio di bronchite cronica. Infatti, nelle bronchiti non complicate (stadio I), *S. pneumoniae* è l'agente eziologico predominante, mentre nei quadri complicati (stadio II) *H. influenzae* e *M. catarrhalis* hanno la maggiore frequenza. Nei pazienti più gravi e compromessi (stadio III), il ruolo eziologico degli Enterobatteri, e in particolare di *P. aeruginosa*, si fa preminente<sup>13</sup>. I pazienti che hanno episodi multipli e disabilitanti di riacutizzazione nell'arco di un anno e sintomatologia di grado moderato - severo beneficiano sicuramente della terapia antibiotica, efficace nell'accorciare la durata dell'episodio infettivo, nel rallentare il deterioramento della funzionalità respiratoria e nel ridurre il ricorso all'ospedalizzazione. La terapia empirica delle AECB deve coprire l'intero spettro di agenti eziologici coinvolti (patogeni Gram positivi, Gram negativi ed atipici), ed essere in grado di superare le resistenze presenti in questi batteri. L'efficacia di prulifloxacina 600 mg/die per via orale è stata valutata in due studi di confronto (uno versus ciprofloxacina e l'altro versus amoxiclavulanato). Come si evince dalla figura 5, l'efficacia clinica e microbiologica di prulifloxacina era elevata e sovrapponibile rispetto ai farmaci di confronto<sup>14,15</sup>. Prendendo in considerazione l'eradicazione per patogeno elaborata dai due studi, l'efficacia globale di prulifloxacina era

**Tabella 2.** Efficacia clinica e microbiologica di Prulifloxacina nelle infezioni complicate e non delle vie urinarie. (Dati da Cervigni M 2003<sup>18</sup>).

Cistite acuta non complicata: Prulifloxacina 600 mg single shot						
Disegno	Farmaci di confronto	N. pz.	Efficacia clinica		Efficacia microbiologica	
			Pruli	FC	Pruli	FC
R, DC	Cipro	251	98,1	98,2	97,2	97,2
R	Peflo	214	92,5	86,9	98,1	96,3
IVU complicate: Prulifloxacina 600 mg per 10 giorni						
Disegno	Farmaci di confronto	N. pz.	Efficacia clinica		Efficacia microbiologica	
			Pruli	FC	Pruli	FC
R, DC	Cipro	257	94,9	92,0	90,4*	80,8
R	AMX	225	96,1	97,1	93,1	95,1

\*P=0,008 ITT. AMX=amoxicillina/acido clavulanico; CIPRO=ciprofloxacina; FC=farmaco di confronto; DC=doppio cieco; PEFLO=pefloxacina; PRULI=prulifloxacina; R=randomizzato.

**Figura 5.** Efficacia clinica e microbiologica di prulifloxacin nelle riacutizzazioni di BPCO. (Dati da Grassi C 2002<sup>14</sup>, Paradisi F 2004<sup>15</sup>).

maggiore (92.5%) sia rispetto a quella di ciprofloxacina (85.3%) che a quella di amoxiclavulanato (86.7%). Questa superiorità è stata riscontrata anche nell'eradicazione di *P. aeruginosa* (93.6% vs 77.8% vs 50.5%, rispettivamente).

### Prulifloxacin nelle UTI

Per quanto riguarda i patogeni responsabili di infezioni delle vie urinarie, *E. coli* rimane il patogeno più frequente, sia nelle cistiti semplici che nelle forme più complicate da catetere o che coinvolgono il rene (pielonefriti), seguito da altri Enterobatteri. *S. saprophyticus* è importante nelle cistiti non complicate nella donna, mentre Enterococchi e *P. aeruginosa* hanno un ruolo nelle forme complicate<sup>16</sup>. Riguardo alla sensibilità dei patogeni urinari agli antibiotici, occorre notare che gli antibiotici iniettivi sono generalmente più attivi rispetto a quelli orali. Fluorochinoloni, cefalosporine di III generazione, carbapenemici e aminoglicosidi sono i farmaci più attivi nei confronti di *E. coli* e, anche

se in misura minore, di *P. aeruginosa*, mentre aminopenicilline orali, nitrofurantoina ed imipenem sono attive nei confronti degli Enterococchi<sup>17</sup>. Nelle cistiti acute della donna, prulifloxacin alla posologia di 600 mg/die per via orale in singola dose, ha mostrato un'efficacia clinica e microbiologica equivalente ai fluorochinoloni di confronto (ciprofloxacina e pefloxacina), così come, somministrata alla stessa posologia giornaliera ma per un periodo di 10 giorni, nelle infezioni complicate versus ciprofloxacina e amoxiclavulanato (tabella 2)<sup>10,18</sup>.

### Profilo di sicurezza

Gli studi di fase III con prulifloxacin hanno evidenziato che gli effetti collaterali sono poco frequenti e soprattutto a carico dell'apparato gastrointestinale (epigastralgia e nausea), mentre cefalea, diarrea, dolori addominali, gastrite, vomito, prurito ed eruzioni cutanee sono meno comuni. La percentuale di comparsa di eventi avversi negli

**Tabella 3.** Incidenza di eventi avversi a carico del sistema gastrointestinale (studi europei - 10 giorni di trattamento).

	PRULI 600 mg/die (n=463)	CIPRO 500 mg/bid (n=248)	AMX 1g/bid (n=220)
Epigastralgia	5.4%	6%	6,8%
Nausea	1.5. %	<1%	2.3%
Gastrite	<1%	<1%	<1%
Dolori addominali	1.1%	-	<1%
Diarrea	<1%	<1%	2.3%

AMX=amoxicillina/acido clavulanico; CIPRO=ciprofloxacina; PRULI=prulifloxacin.

studi clinici è risultata paragonabile a quella degli altri farmaci di confronto comunemente utilizzati nel trattamento delle infezioni delle vie respiratorie ed urinarie (tabella 3). La elevata sicurezza di prulifloxacin è inoltre garantita da scarse interazioni di rilevanza clinica con la teofillina e di effetti irrilevanti sull'intervallo QTc, scarso passaggio attraverso le meningi, potenziale di fototossicità sovrapponibile a ciprofloxacina ed esperienze post-marketing che rivelano un rischio di eventi avversi gravi inferiori a 2/10.000 pazienti.

I fluorochinoloni rappresentano una valida opzione terapeutica nel trattamento delle infezioni urinarie, oltre che costituire gli antibiotici di scelta nelle riacutizzazioni di bronchite cronica. In questo contesto prulifloxacin è dotata di alcune caratteristiche peculiari:

- elevata penetrazione cellulare e maggiore affinità per gli enzimi target (DNA girasi e topoisomerasi IV);
- elevate concentrazioni tissutali, 2-5 volte superiori a quelle plasmatiche;
- spettro d'azione esteso, che comprende *Pseudomonas aeruginosa* con attività antibatterica sui Gram + paragonabile a quella di levofloxacina ed attività sui Gram- superiore a quella di ciprofloxacina;
- lunga emivita con possibilità di monosomministrazione giornaliera;
- possibilità di single shot treatment nelle UTI non complicate;
- ottima tollerabilità generale.

Grazie a queste caratteristiche, prulifloxacin, con cui sono stati trattati in Italia 690.000 pazienti circa dal momento della commercializzazione (dati Agosto 2005), può diventare un farmaco importante e di prima scelta per il trattamento delle infezioni non complicate o complicate sia in ambito respiratorio che urinario. **T.M**

## Bibliografia

1. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, et al. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. Clin Infect Dis 2004; 38:1279-1286.
2. Marchese A, Ardito F, Fadda G, et al. Studio di monitoraggio microbiologico per il rilevamento delle resistenze ai farmaci antimicrobici nei patogeni batterici delle vie respiratorie. PROTEKT ITALIA: risultati degli anni 2002-2003. Giornale Italiano di Microbiologia Medica, Odontoiatrica e Clinica, 2004; VII (4):193-256.
3. Shimizu M, Tabata M, Hara T, et al. [In vitro short-term bactericidal activity and accumulation of NM394, the active metabolite of prulifloxacin, for *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*: comparison with ciprofloxacin, levofloxacin, and gatifloxacin. Jpn J Antibiot 2002; 55:791-799.
4. Zhanel GG, Walkty A, Vercaigne L, et al. The new fluoroquinolones: A critical review. Can J Infect Dis 1999; 10:207-238.
5. Prats G, Roig C, Mirò E, et al. In vitro activity of AF3013, the active metabolite of prulifloxacin: a comparison with other fluoroquinolones. Eur J Microbiol Infect Dis 2002; 31:328-334.
6. Montanari MP, Mingoia M, Varaldo PE. In vitro antibacterial activities of AF3013, the active metabolite of prulifloxacin, against nosocomial and community Italian isolates. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:3616-3622.
7. Yoshida T., Mitsuashi S. Antibacterial activity of NM394, the active form of prodrug NM441, a new quinolone. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:793-800.
8. Nicoletti G, et al. Prulifloxacin: un nuovo fluorochinolone ad ampio spettro", GIMMOC Vol.VIII C&M 2, 2004
9. Picollo R, Brion N, Gualano V, et al. Pharmacokinetics and tolerability of prulifloxacin after single oral administration. Arzneimittelforschung 2003; 53:201-205.
10. Keam SJ, Perry CM. Prulifloxacin. Drugs 2004; 64:2221-2234; discussion 2235-2236.
11. Fattore C, Cipolla G, Gatti G, et al. Pharmacokinetic Interactions between Theophylline and Prulifloxacin in Healthy Volunteers. Clin Drug Invest 1998; 16:387-392.
12. Martinez FJ, Anzueto A. Appropriate outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Am J Med 2005; 118 (Suppl 7A):39S-44S.
13. Eller J, Ade A, Schaberg T, et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. Chest 1998; 113:1542-1548.
14. Grassi C, Salvatori E, Rosignoli MT, et al. Randomized, double-blind study of prulifloxacin versus ciprofloxacin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. Respiration 2002; 69:217-222.
15. Paradisi F. 3° Forum ACTA - Attualità e Controversie in Terapia Infettiva - Ed. Adis 2004.
16. Falagas, et al. Infect Dis Clin Pract 2002.
17. Fadda G, Nicoletti G, Schito GC, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of contemporary pathogens from uncomplicated urinary tract infections isolated in a multicenter Italian survey: possible impact on guidelines. J Chemother 2005; 17:251-257.
18. Cervigni M, et al. Single-dose prulifloxacin versus single-dose pefloxacin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. Urogynaecol Int J 2003; 17:69-77.