

## I ketolidi nell'evoluzione delle infezioni respiratorie

Le infezioni delle alte e basse vie respiratorie, sia acute che croniche, costituiscono ancora oggi un problema clinico a causa della diagnosi non sempre agevole e dell'aumentata frequenza delle resistenze batteriche a penicilline e macrolidi. L'introduzione della telitromicina fornisce una nuova arma. Il farmaco è attivo infatti sulla maggior parte dei patogeni respiratori anche resistenti a penicilline e macrolidi alla dose di 800 mg u.i.d. Inoltre il favorevole profilo di tollerabilità rende il suo impiego sicuro anche nei soggetti anziani senza aggiustamenti significativi del dosaggio. (*Trends Med* 2002; 2 (1):29-35).

© 2002 Pharma Project Group srl

**L**e infezioni del tratto respiratorio rimangono una causa molto importante di morbilità e mortalità nonostante il grande numero di antibiotici disponibili per l'uso clinico. Le infezioni delle basse vie respiratorie, come la polmonite e le riacutizzazioni di bronchite cronica, sono tra le dieci cause di morte per malattie infettive e, nei Paesi industrializzati, sono responsabili di oltre 250.000 morti/anno<sup>1</sup> (figura 1).

Le infezioni delle alte vie respiratorie, come le sinusiti, le otiti e le faringotonsilliti, anche se non fatali sono causa di notevole disabilità e possono, se non ben trattate, esitare in gravi complicanze. In ogni caso determinano elevati tassi di assenteismo dal lavoro con un alto impatto socio-economico. La gestione clinica delle infezioni respiratorie rappresenta una continua sfida per il medico. La selezione degli antibiotici di prima scelta diventa sempre più difficile, sia per l'epidemiologia dei patogeni responsabili di infezio-

ne sia per l'aumento delle resistenze batteriche, spesso crociate tra antibiotici anche di classe differente.

### Resistenza batterica

La resistenza agli antibiotici tra i patogeni respiratori ha mostrato un notevole aumento negli ultimi 15 anni, diventando un sostanziale problema nella gestione della terapia empirica delle infezioni respiratorie<sup>2</sup>. In particolare *Streptococcus pneumoniae* (figura 2) e *Streptococcus pyogenes* hanno mostrato una notevole capacità di acquisire resistenza. Ceppi batterici penicillino resistenti dei tre maggiori patogeni respiratori, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catharralis* sono stati isolati in tutto il mondo con frequenza crescente. La resistenza degli streptococchi ai macrolidi è in aumento in tutto il mondo e per quanto riguarda *S. pneumoniae* sta superando quella acquisita verso la penicillina<sup>3,4</sup>.

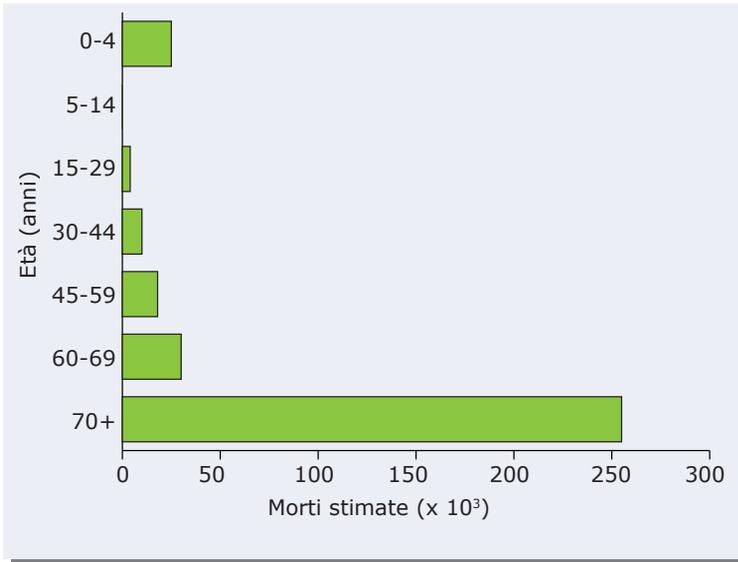
Nella scelta di una terapia empirica bisogna considerare nu-



**Francesco Scaglione**

Dipartimento di Farmacologia  
Università di Milano  
Via Vanvitelli, 32  
20129 Milano

**Figura 1.** Mortalità per infezioni respiratorie, distribuita per fascia di età, registrata nel 1990 in nove Paesi industrializzati. (Adattata da Murray et al 1994<sup>1</sup>).



merosi fattori, tra questi la resistenza batterica è uno dei più importanti. In particolare bisogna considerare:

- la percentuale di rischio che l'infezione sia causata da un ceppo resistente
- lo spettro di attività dell'antibiotico verso il patogeno po-

tenzialmente responsabile

- il rischio potenziale che l'antibiotico scelto induca resistenza semplice o crociata.

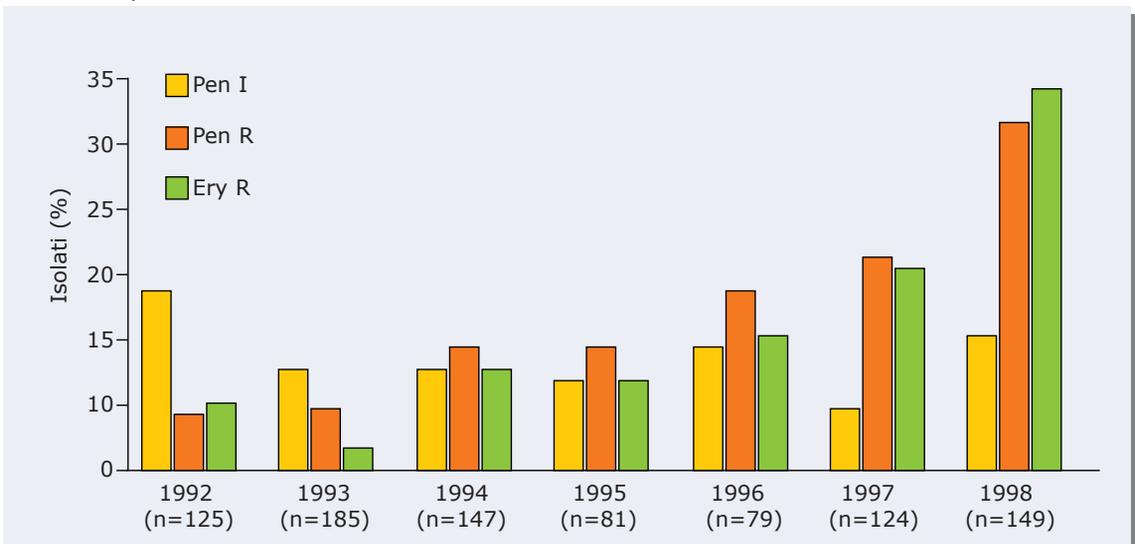
Purtroppo, allo stato attuale, molti degli antibiotici in uso non soddisfano questi criteri e la loro attività può risultare compro-

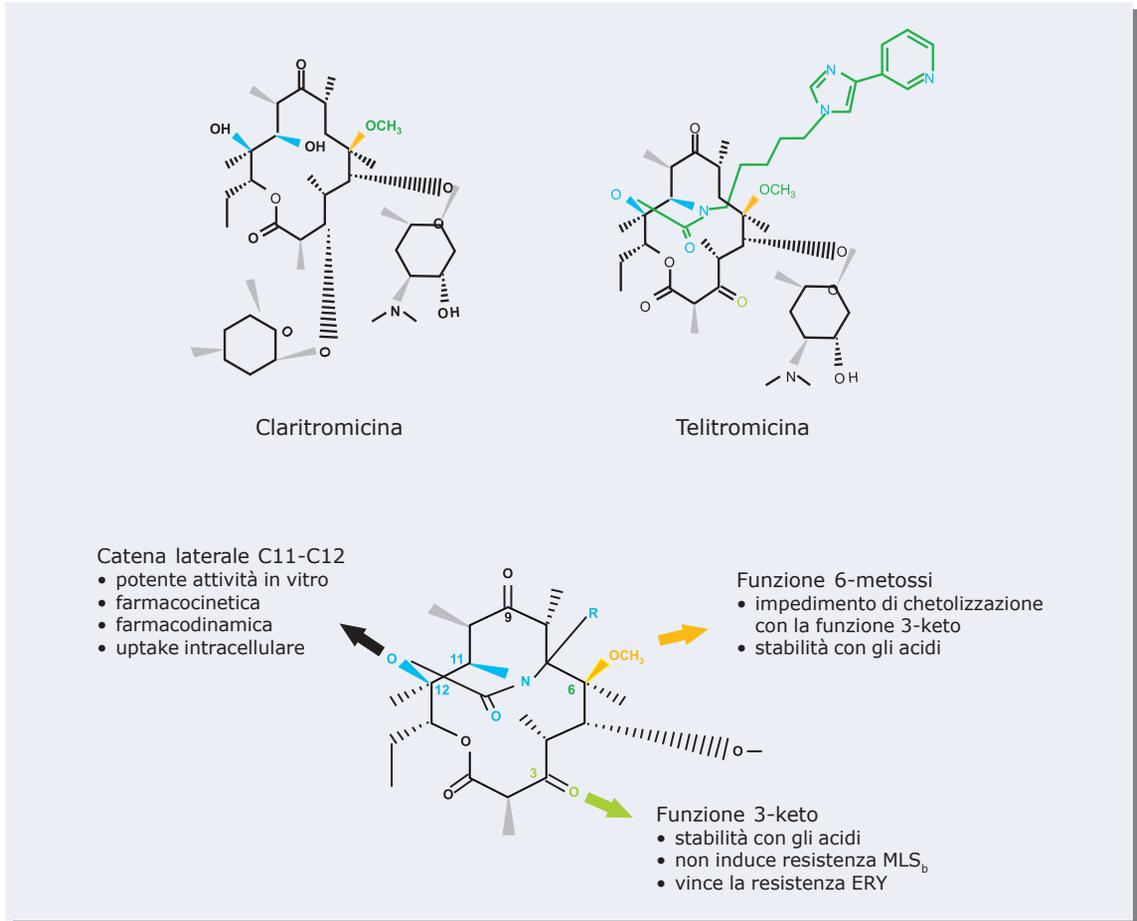
nessa. Ne consegue la necessità di sviluppare nuovi farmaci con bassa capacità di indurre resistenze. In questo senso, lo sviluppo di una nuova famiglia di antibiotici, denominati ketolidi, capace non solo di superare le resistenze batteriche dei comuni patogeni respiratori, ma anche di minimizzare il rischio di nuove resistenze, rappresenta un traguardo importante in antibiotico-terapia.

### Telitromicina

I ketolidi, di cui la telitromicina è il primo rappresentante ad avere completato lo sviluppo clinico, sono una nuova famiglia di antibiotici derivati dai macrolidi e sviluppati espressamente per le infezioni respiratorie. Dal punto di vista strutturale, la molecola si differenzia notevolmente dalla struttura originaria dei macrolidi. Le variazioni chimiche sono state concepite per risolvere i problemi dei macrolidi attualmente commercializzati (figura 3). Sono di seguito evidenziate le principali caratteristi-

**Figura 2.** Resistenza alla penicillina I ed R ed all'eritromicina registrata negli Usa nel periodo 1992-1998. Per l'eritromicina sono stati definiti resistenti i ceppi con MIC  $\geq 1$  mg/L. (Adattata da Felmingham D et al. 2000<sup>3</sup>).



**Figura 3.** Struttura chimica e correlazioni con l'attività farmacologica.

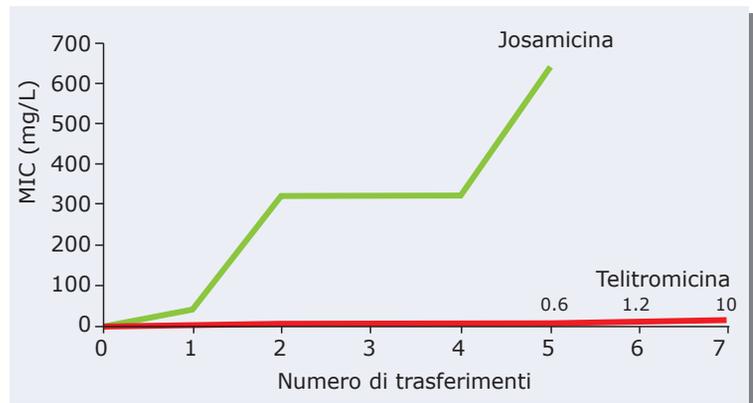
che strutturali:

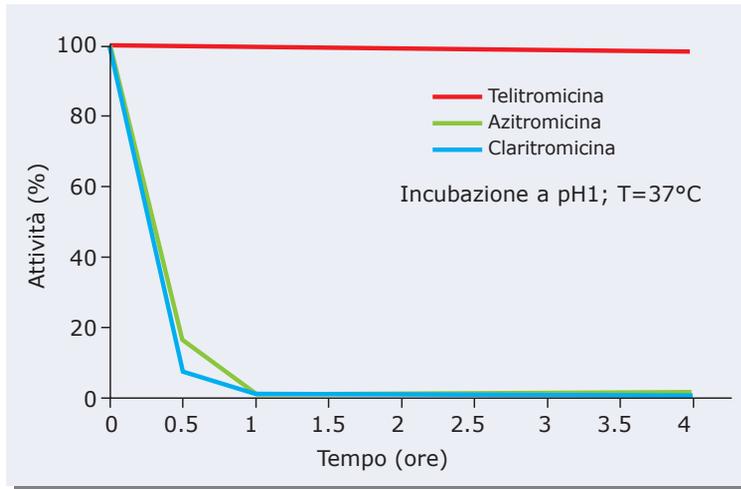
1. Presenza di una funzione "Keto" in posizione 3 al posto di un Cladinosio tipico dei macrolidi. Questa variazione riduce l'induzione di resistenza  $MLS_b$ <sup>5</sup> (figura 4).
2. In posizione 6 è stato mantenuto il gruppo metossilico, tipico della claritromicina, che aumenta la stabilità in ambiente acido e che, insieme al gruppo keto in posizione 3, conferisce alla telitromicina eccellente stabilità in ambiente acido<sup>6</sup> (figura 5).
3. L'aggiunta di una catena aromatica N-carbamato in posizione 11-12 aumenta l'affinità con i ribosomi batterici<sup>7</sup> e permette di superare fenomeni di resistenza<sup>8</sup>.

### Profilo microbiologico

La telitromicina presenta un profilo di attività che copre i comuni patogeni respiratori sia

tipici che atipici. Il farmaco mostra eccellente attività su streptococchi sia sensibili che resistenti a penicillina e macrolidi (tabelle 1 e 2). Per quanto

**Figura 4.** Selezione della resistenza verso *S. pneumoniae* di telitromicina e josamicina.

**Figura 5.** Stabilità in ambiente acido.

riguarda *Moraxella catarrhalis* l'attività è molto elevata ma ancora paragonabile a quella dei macrolidi tradizionali. Su *Haemophilus influenzae* si dimostra molto più attiva di eritromicina e claritromicina e sovrapponibile ad azitromicina. La produzione di  $\beta$ -lattamasi non influenza l'attività del farmaco.

### Profilo farmacocinetico

Gli studi di farmacocinetica hanno mostrato che il farmaco alla dose di 800 mg è ben assorbito ed i livelli plasmatici copro-

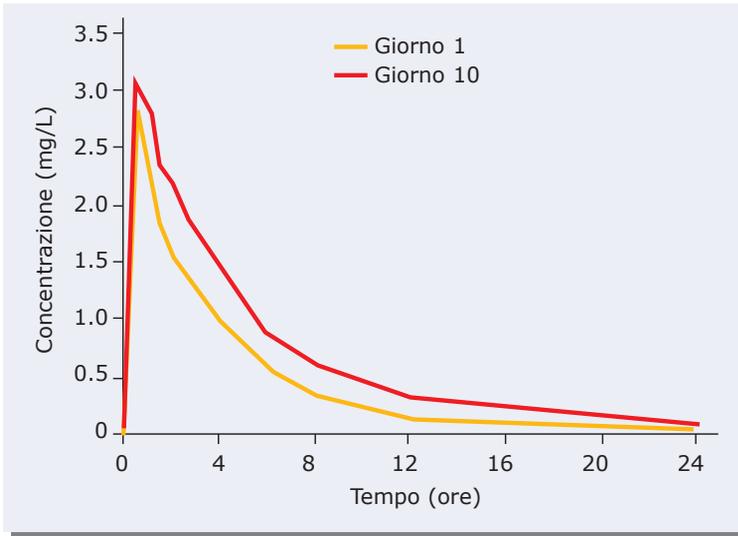
**Tabella 1.** Attività farmacologica verso *S. pneumoniae* con differenti gradi di sensibilità ai macrolidi.

	MIC (mg/L)			
	Eritromicina	Claritromicina	Azitromicina	Telitromicina
<b>Eritromicina-S (n=43)</b>				
MIC <sub>50</sub>	0.02	0.01	0.08	0.001
MIC <sub>90</sub>	0.04	0.02	0.08	0.001
MIC range	0.001-0.06	0.001-0.3	0.005->2.5	≤0.001-0.001
<b>Eritromicina R ind (n=32)</b>				
MIC <sub>50</sub>	5	1.2	10	0.005
MIC <sub>90</sub>	>40	>40	>40	0.02
MIC range	1.2->40	0.03->40	0.3->40	0.001-0.08
<b>Eritromicina R con (n=40)</b>				
MIC <sub>50</sub>	>40	>40	>40	0.04
MIC <sub>90</sub>	>40	>40	>40	0.3
MIC range	5->40	1.2->40	40->40	0.005-0.6

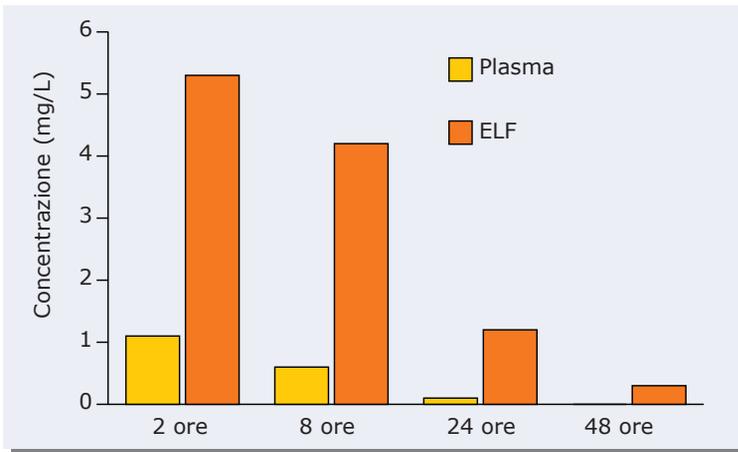
**Tabella 2.** Attività di telitromicina su *H. influenzae*, *M. catarrhalis* e su patogeni atipici.

	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Range
<b><math>\beta</math>-lattamasi negativi</b>			
<i>H. influenzae</i>	1	2	0.5-2
<i>M. catarrhalis</i>	0.06	0.06	0.008-0.06
<b><math>\beta</math>-lattamasi positivi</b>			
<i>H. influenzae</i>	1	2	0.5-2
<i>M. catarrhalis</i>	0.06	0.06	0.008-0.12
<i>M. pneumoniae</i>	0.001	0.004	0.00025-0.015
<i>C. pneumoniae</i>	0.06	0.25	0.03-2
<i>Legionella P.</i>	0.015	0.03	≤0.004-0.12

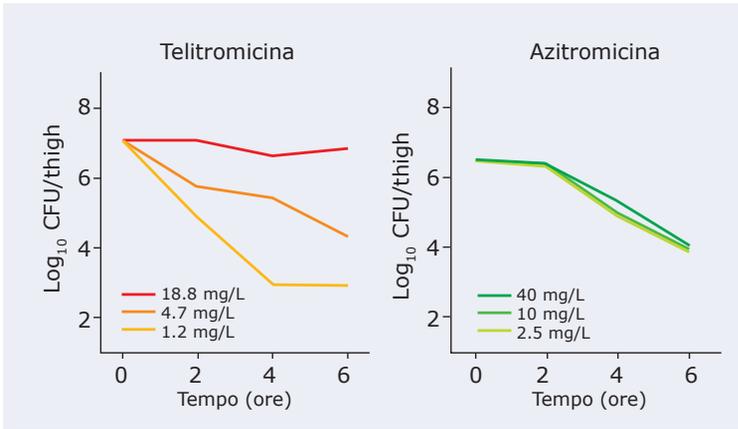
**Figura 6.** Concentrazioni plasmatiche di telitromicina dopo dose singola e dosi ripetute (800 mg/die).



**Figura 7.** Concentrazioni di telitromicina nel plasma e nel fluido dell'epitelio polmonare (ELF) dopo dosi ripetute di 800 mg.



**Figura 8.** Attività killing verso *S. pneumoniae*: rispetto ai macrolidi, anche di più recente introduzione, telitromicina mostra un profilo dose-dipendente.



**Telitromicina si dimostra una molecola dotata di elevata efficacia ed ottimale profilo di sicurezza, anche nei pazienti anziani ed in quelli con malattie renali ed epatiche. Allo stato attuale vi è assenza di resistenze verso ceppi resistenti a penicilline e macrolidi.**

pazienti affetti da insufficienza epatica, hanno mostrato che il farmaco non presenta variazioni cinetiche particolarmente ampie<sup>13,14</sup>. Si tratta di un aspetto di significativa rilevanza clinica poichè in questi pazienti non sono necessari aggiustamenti posologici.

### Farmacodinamica

La relazione tra la concentrazione di farmaco e la sua potenza in vivo differisce a seconda del farmaco e dipende dal modo in cui questo inibisce il batterio. La telitromicina ha mostrato un effetto concentrazione-dipendente a differenza dei macrolidi che hanno un effetto tipicamente concentrazione-indipendente (figura 8). Numerosi studi condotti sia sugli animali sia sull'uo-

mo hanno mostrato che la risposta clinica e microbiologica dipende dalla concentrazione e non dal tempo<sup>15</sup>. I dati di farmacodinamica supportano

quindi l'osservazione che una dose di 800 mg raggiunge livelli di picco e di AUC che coprono ampiamente i maggiori patogeni respiratori. **TiM**

### Key Message

**La terapia empirica delle infezioni respiratorie rappresenta ancora oggi un problema per il medico.**

**La definizione diagnostica non è sempre agevole e l'aumento delle resistenze batteriche può vanificare l'uso di penicilline o macrolidi. L'introduzione della telitromicina fornisce al medico una nuova ed efficace arma. Il farmaco è attivo su *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, intracellulari quali *Chlamydia pneumoniae* e legionella, nonché su altri atipici come *Mycoplasma pneumoniae*. Il farmaco è efficace sia su ceppi sensibili che resistenti a macrolidi e penicilline. Allo stato attuale non sono noti fenomeni di resistenza. La dose di 800 mg/die determina livelli plasmatici e tissutali attivi sulla maggior parte dei patogeni respiratori.**

## Ketolides in evolving respiratory infections

### Summary

Chronic and recurrent respiratory tract infections still represent a clinical challenge for clinicians because of insidious diagnosis and increasing frequency of resistant strains to macrolides and penicillins. The recent introduction of telithromycin, an antimicrobial agent of the ketolides' family, is a new and effective bullet against most respiratory bacterial pathogens at a single dose of 800 mg/day. Moreover, due to its safe pharmacokinetic profile, telithromycin does not require dosage adjustments in older patients and in individuals with hepatic impairment.

Scaglione F. Ketolides in evolving respiratory infections. *Trends Med* 2002; 2 (1):29-35.

### Bibliografia

1. Murray CJL, Lopez AD, Eds. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard University Press, 1998.
2. Baquero F, Barrett Jf, Courvalin P, et al. Epidemiology and mechanisms of resistance among respiratory tract pathogens. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4 (Suppl 2):19-26.
3. Felmingham D, Gruneberg RN, And The Alexander Project Group. The Alexander Project 1996-97: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:191-203.
4. Felmingham D, Harding I. Propekt, and international antimicrobial surveillance study of community-acquired respiratory tract pathogens. 10<sup>th</sup> Eur Congr Clinical Microbiology Infectious Diseases, Stockholm, Sweden, 28-31 May 2000. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6 (Suppl 1):106, Abst WeP193.
5. Bonnefoy A, Girard AM, Agouridas C, et al. Ketolides lack in-

- ducibility properties of  $MSL_B$  resistance phenotype. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:85-90.
6. **Agouridas C, Benedetti Y, Bonnefoy A, et al.** Ketolides: a new class of macrolide antibacterials - structural characteristics and biological properties of RU 64004. *Curr Infect Dis Ther* 1997; 21:279-295.
  7. **Hansen HI, Mauvais P, Douthwaite S.** The macrolide-ketolide antibiotic binding site is formed by structures in domains II and V of 23S ribosomal RNA. *Mol Microbiol* 1999; 31:623-631.
  8. **Douthwaite S, Hansen LH, Mauvais P.** Macrolide-ketolide inhibition of MLS-resistant ribosome is improved by alternative drug interaction with domain II of 23S rRNA. *Mol Microbiol* 2000; 36:183-193.
  9. **Lenfant B, Sultan E, Wable C, et al.** Pharmacokinetics of 800 mg once-daily oral dosing of the ketolide antimicrobial telithromycin (HMR 3647) in healthy young subjects. In: *Abst 38<sup>th</sup> Intersc Conf Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 24-27 September 1998, San Diego, USA. Washington DC: American Soc. Microbiology, 16, Abst A49, 1998.
  10. **Lenfant B, Perret C, Pascual MH.** The bioavailability of telithromycin (HMR 3647), a new once-daily ketolide antimicrobial, is unaffected by food. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (Suppl A):55.
  11. **Muller-Serieys C, Catallobe C, Soler P, et al.** The ketolide antimicrobial, telithromycin (HMR 3647), achieves high and sustained concentration in bronchopulmonary tissues. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (Suppl A): 57.
  12. **Pham Gia H, Roeder V, Namour F, et al.** Telithromycin (HMR 3647) achieves high and sustained concentrations in white blood cells in man. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (Suppl A):57.
  13. **Perret C, Wessels DH.** Oral bioavailability of the ketolide telithromycin (HMR 3647) is similar in both elderly and young subjects. 10<sup>th</sup> Eur Congr Clinical Microbiology Infectious Diseases, Stockholm, Sweden, 28-31 May, 2000. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6 (Suppl 1):203.
  14. **Sultan E, Cantalloube C, Patat A, et al.** Telithromycin (HMR 3647) the first ketolide antimicrobial, does not require dosage adjustment in individuals with hepatic impairment. 10<sup>th</sup> Eur Congr Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Stockholm, Sweden, 28-31 May 2000. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6 (Suppl 1):203.
  15. **Drusano GI, Preston SI, Decosta P, et al.** Pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamics (PD) of telithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia (CAP). In: *Abst 40<sup>th</sup> Intersc Conf Antimicrobial Agents Chemotherapy*, Toronto, Canada, Washington, DC, 17-20 September 2000. American Soc Microbiology 2000; 28, abstr 1388.

# ***Publicità Yovis***