

Infezioni da Gram-positivi multiresistenti Focus on quinupristin/dalfopristin

I cocci Gram-positivi multiresistenti, tra cui spiccano *Staphylococcus aureus*, stafilococchi coagulasi-negativi, *Enterococcus faecalis* ed *Enterococcus faecium*, rappresentano patogeni emergenti nel paziente immunocompromesso ospedalizzato, soprattutto nel caso in cui siano in causa interventi chirurgici o procedure invasive e soggetti degenti presso unità di terapia intensiva. Lo spettro dei composti disponibili per una terapia efficace di queste infezioni è minacciato dal timore della diffusione di ceppi resistenti agli antibiotici glicopeptidici. Quinupristin/dalfopristin è una nuova associazione di streptogramine dotata di innovativo meccanismo d'azione, attività mantenuta nei confronti di patogeni divenuti multiresistenti e possibilità di sinergismo con altri composti. Le potenziali indicazioni cliniche di quinupristin/dalfopristin ed i dati relativi all'efficacia ed alla tollerabilità di questo composto sono presentati sulla base delle più recenti evidenze disponibili.

Multi-resistant Gram-positive infection Focus on quinupristin/dalfopristin

Summary

Multi-resistant Gram-positive cocci, including *Staphylococcus aureus*, Coagulase-negative Staphylococci, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*, are emerging pathogens in immuno-compromised hospitalised cases, especially where surgery or invasive procedures are involved, and for patients admitted to intensive care units. The spectrum of anti-microbial compounds available for effective treatment of these infections is significantly undermined by the spread of glycopeptide-resistant strains. quinupristin/dalfopristin is a new streptogramine featuring an innovative action mechanism, maintained effectiveness vis-à-vis multi-resistant pathogens, and synergistic possibilities in conjunction with other compounds. The clinical potential of quinupristin/dalfopristin, together with efficacy and tolerability data for this compound, are presented in terms of the most up-to-date casework available.

Manfredi R, Bertei L. Multiresistant Gram-positive infection. Focus on quinupristin/dalfopristin. *Trends Med* 2003; 3(2):185-192.

© 2003 Pharma Project Group srl

Roberto Manfredi¹, Lucia Bertei²

¹Dipartimento di Medicina Clinica
Specialistica e Sperimentale
Sezione di Malattie Infettive

²Istituto di Ematologia "L. e A. Seràgnoli"
Università degli Studi di Bologna
"Alma Mater Studiorum"

Azienda Ospedaliera di Bologna
Policlinico "S. Orsola-Malpighi", Bologna

Key words:

**Gram-positive cocci
hospital-acquired infection**

Roberto Manfredi

Sezione di Malattie Infettive
Policlinico "S. Orsola-Malpighi"
Via Massarenti, 11 - 40138 Bologna
Tel: 051-6363355 - Fax: 051-343500
E-mail: manfredi@med.unibo.it

Già dai primi anni '80 si è registrata tra i patogeni ospedalieri una significativa inversione di tendenza a vantaggio dei Gram-positivi sui Gram-negativi, che avevano rappresentato gli avversari più temuti nelle due decadi precedenti¹. L'aumento dell'aspettativa di vita, l'accresciuta sopravvivenza di pazienti immunocompromessi per le più varie cause, i progressi realizzatisi nella chirurgia e nell'applicazione di tecniche diagnostiche e terapeutiche di natura invasiva, la diffusione degli impianti protesici e dell'impiego di linee endovascolari, l'ospedalizzazione prolungata, l'eleva-

ta tendenza a sviluppare una colonizzazione massiva (soprattutto in area critica) e, non ultimo, il frequente ricorso alla somministrazione di antibiotici o di associazioni di antibiotici ad ampio spettro, hanno largamente contribuito al riemergere dei Gram-positivi. Tra questi si segnalano, per frequenza e gravità delle patologie ad essi connesse, streptococchi, pneumococchi, stafilococchi ed enterococchi¹⁻³. Alle mutate condizioni ambientali, dell'ospite, della flora microbica e degli agenti anti-infettivi disponibili (tabella 1), si aggiungono problematiche cliniche emergenti, connesse alla

patomorfosi dei quadri clinici propri di alcune di queste infezioni: basti pensare alla virtuale scomparsa della scarlattina o alla ridotta incidenza della malattia reumatica, all'accresciuta importanza di altre patologie streptococciche, tra cui la sindrome da shock tossico (*toxic shock syndrome*, SST) e le fasciti necrotizzanti nel caso dello streptococco; al rilievo dell'elevata morbilità e mortalità connessa alle infezioni da stafilococchi coagulasi-negativi (es. *Staphylococcus epidermidis*) nei pazienti portatori di cateteri centrali o di protesi vascolari o articolari ed ai "nuovi" quadri clinici che vedono in causa *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcal Scalded Skin Syndrome* o SSSS, sindromi tossiemiche). Nei Paesi industrializzati, la percentuale di stafilococchi meticillino (oxacillino)-resistenti tra i pazienti ospedalizzati nel loro complesso supera il 20-25%, con punte superiori al 50-70% nelle unità di terapia intensiva (UTI) e nei centri trapiantologici⁴. Un importante studio multicentrico riguardante le batteriemie nosocomiali, effettuato in 49 ospedali statunitensi per un periodo di tre anni, ha registrato una prevalenza di patogeni Gram-positivi pari al 64% su oltre 10.000 microorganismi identificati⁴. Tra essi, gli stafilococchi coagulasi-negativi (32%) precedevano in ordine di frequenza *S. aureus* (16%) ed enterococchi (11%). Il livello generale di meticillino-resistenza si attestava intorno al 29%, con punte fino all'80% nel caso specifico degli stafilococchi coagulasi-negativi⁴.

Tra questi microorganismi a prevalente isolamento ospedaliero, il manifestarsi di meticillino-resistenza si associa in genere ad un'insensibilità pressoché completa a tutti i composti beta-lat-

Tabella 1. Evoluzione delle patologie infettive batteriche: fattori implicati, a carico dell'ospite, dell'ambiente, degli agenti microbici, e dei farmaci antiinfettivi.

- **caratteristiche dell'ospite**
 - aumentata età media pazienti
 - immunodepressione
 - patologie concomitanti
 - ospedalizzazione
 - procedure diagnostiche e terapeutiche invasive
- **ambiente**
 - monitoraggio microbiologico da implementare e da mantenere su base locale, in confronto con i dati di sorveglianza nazionali ed internazionali
 - studio colonizzazione, *reservoirs* ambientali, diffusione comunitaria di patogeni ospedalieri
- **agenti patogeni**
 - emergere e ri-emergere di microorganismi diversi
 - sviluppo e trasmissione di determinanti di resistenza dovuti alla "pressione" selettiva esercitata dall'impiego di antibiotici ad ampio spettro
- **farmaci antimicrobici**
 - presidi farmacologici in assoluto più prescritti
 - ampliamento dell'armamentario disponibile (circa 100 molecole!)
 - modesta diffusione delle conoscenze su aspetti farmacocinetici e farmacodinamici
 - eccessivo uso di molecole ad ampio spettro (percezione distorta del concetto, incremento resistenze, falsa sensazione di sicurezza, costi aumentati)

tamici e ai loro derivati, ma anche ai macrolidi, alle lincosamidi e ad una larga parte degli aminoglicosidi e dei fluorochinoloni, rendendo quindi la scelta terapeutica particolarmente ristretta^{1-3,5}. Pur essendo estremamente variegato e complesso lo spettro di condizioni che possono limitare l'efficacia clinica e microbiologica di una terapia antibiotica, la selezione e la diffusione di ceppi microbici farmaco-resistenti costituisce tuttora la principale caratteristica in grado di inficiarne gravemente l'attività (figura 1).

Anche le Linee-Guida per la terapia antimicrobica empirica nel paziente immunocompromesso e/o neutropenico hanno tenuto conto dello *shift* eziologico tra patogeni Gram-negativi e Gram-positivi lentamente con-

cretizzatosi nel corso delle ultime due decadi, proponendo sempre più spesso l'inclusione di farmaci altamente efficaci verso i cocci Gram-positivi meticillino-resistenti, con il rischio tuttavia di comparsa di ceppi resistenti alla vancomicina^{1,3}. In un'indagine italiana riferita agli anni 1997-1998⁶, i microorganismi Gram-positivi risultavano responsabili di poco più del 50% delle infezioni respiratorie e delle sepsi riscontrate in tre diverse unità di terapia intensiva italiane, con prevalenza di *S. aureus* (29,2%), seguito da stafilococchi coagulasi-negativi (9,5%), *Streptococcus pneumoniae* (4,1%) ed *Enterococcus faecalis* (2,9%). I livelli di meticillino-resistenza sono risultati pari al 46% circa per *S. aureus* ed al 64% per gli stafilococchi coagulasi-negativi⁶. Valu-

Figura 1. Fattori che insieme concorrono alla scelta ed all'esito di una terapia antibiotica.

| Paziente | Farmaco | Ambiente |
|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| Condizioni generali | Prescrizione corretta | Epidemiologia |
| Stato immunitario | Interferenze | Resistenze |
| Diagnosi eziologica | Tollerabilità | Monitoraggio |
| Fattori predisponenti | Farmacocinetica | |
| Compliance | Farmacodinamica | |
| | Costi | |

tando gli episodi di sepsi in ambiente ospedaliero, uno studio del 1998⁷ ha individuato la massima incidenza a carico di stafilococchi coagulasi-negativi, seguiti da *S. aureus* e da *Enterococcus* spp., con tassi di mortalità rispettivamente nell'ordine del 21%, 25%, e 32% dei casi riportati. La specie *Enterococcus* propone un profilo di antibiotico-sensibilità notevolmente differente tra *E. faecalis* ed *E. faecium*: quest'ultimo patogeno vede negli anni più recenti un sensibile incremento degli isolamenti associato a livelli di resistenza alla meticillina spesso superiori al 50%. Ancor più elevata (anche superiore al 60-80%) è l'incidenza di meticillino-resistenza tra gli stafilococchi coagulasi-negativi, di cui *S. epidermidis* costituisce il ceppo di più frequente isolamento. Aperto è infine il dibattito intorno a ceppi di stafilococco con resistenza "intermedia" alla vancomicina ed ai glicopeptidi in genere ("Glycopeptide-Intermediate *S. aureus* o GISA"). Questi stipiti sono stati identificati per la prima volta nel 1996 in Giappone⁸, hanno incidenza ancora contenuta e più comunemente riconosciuta nei Paesi in cui il frequente impiego di vancomicina ha creato una specifica azione selettiva.

Nella nostra esperienza clinico-microbiologica, focalizzata nell'ultima decade sul prevalente trattamento di pazienti con in-

fezione da HIV e patologie correlate, fin dall'epoca antecedente l'introduzione delle terapie antiretrovirali ad elevata attività (HAART), abbiamo osservato un profilo di resistenza di *S. aureus* e di *E. faecalis* più favorevole di quello riscontrato nell'insieme delle Unità Operative del nostro Policlinico, con modeste variazioni temporali e totale suscettibilità ai glicopeptidici. Nei 6 anni intercorsi tra il 1990 ed il 1995, i livelli di meticillino-resistenza dei ceppi di *S. aureus* isolati dai nostri pazienti HIV-positivi si assestavano infatti intorno al 17%, contro il 39% osservato nei soggetti ospedalizzati in altri reparti⁹. Anche dopo la brusca caduta di frequenza di tutte le infezioni opportunistiche successiva all'introduzione su larga scala dell'HAART (da 16,5 a 7,9 episodi di infezione batterica/100 pazienti/anno nella nostra casistica, nel confronto tra il biennio 1994-1995, ed il biennio 1997-1998)¹⁰, le patologie batteriche hanno mantenuto una frequenza apprezzabile. Ciò è evidente per esempio nel caso delle infezioni cutanee¹¹, in cui tra i molteplici fattori favorenti gioca un ruolo essenziale anche lo "stile di vita" del paziente stesso (es. tossicodipendenza). In questo studio retrospettivo, *S. aureus* risultava il patogeno predominante con il 50% degli episodi documentati, ma il tasso di meticillino-resistenza si limitava

al 21,7%, come atteso per infezioni ad origine prevalentemente comunitaria, quali quelle della cute e dei tessuti molli¹¹. Sempre in corso di infezione da HIV, l'eziologia enterococcica di numerose complicazioni (prevalentemente infezioni delle vie urinarie e batteriemia) è frequentemente sottostimata: in un'analisi di 148 episodi occorsi in un decennio, abbiamo notato una netta prevalenza di *E. faecalis* ed una potenziale mortalità nei pazienti più severamente immunodepressi e con altre affezioni AIDS-correlate¹². Lo spettro di farmaco-sensibilità mostrava completa efficacia dei glicopeptidi e livelli di attività superiori al 90% dei ceppi testati anche per penicillina G, ampicillina e piperacillina, mentre eritromicina, cloramfenicolo e clindamicina si attestavano poco al di sotto del 70%¹².

Prendendo infine in esame 1.249 ceppi consecutivi di *E. faecalis* isolato dalle urine di pazienti afferenti all'intero nostro Ospedale, si notava una sostanziale stabilità o addirittura una ridu-

L'infezione da HIV, i trapianti d'organo e di midollo e l'impiego di protocolli immunosoppressivi hanno favorito l'emergenza di specie batteriche multiresistenti.

zione dei livelli di antibiotico-resistenza osservati nell'arco di un triennio (1999-2001), con confermata efficacia anche di penicillina, ampicillina, piperacillina e nitrofurantoina, oltre alla scontata e completa attività espressa da teicoplanina e vancomicina¹³. Sempre a livello dell'intero Policlinico, uno studio di sorveglianza della durata di due anni (2000-2001) condotto su oltre 5.500 isolati, ha mostrato un incremento temporale dell'indice di isolamento di *E. faecium* ed una completa sensibilità ai glicopeptidi, confermando nel contempo il diverso profilo di resistenza tra *E. faecalis* (altamente sensibile a penicilline semisintetiche, nitrofurantoina, levofloxacina, e linezolid), ed *E. faecium* (susceptibile in misura clinicamente efficace soltanto a gentamicina, quinupristin/dalfopristin e linezolid)¹⁴.

Focalizzando nuovamente l'attenzione su *S. aureus* isolato in UTI, un nostro studio prospettico ha elaborato soltanto gli isolati provenienti da sangue o secrezioni respiratorie "protette", responsabili di sepsi o pneumopatie confermate, in un arco di tempo compreso tra il 1998 ed il 2000¹⁵. Su 535 ceppi esaminati, di cui 49 provenienti da emocolture, il livello medio di meticillino-resistenza si è attestato sul 62,2%, risultando più elevato in terapia intensiva pneumologica e nettamente inferiore in terapia intensiva neonatale-pediatria, in assenza di significative variazioni temporali. Esaminando i soli ceppi meticillino-resistenti (333 isolati) si nota il persistere di una completa efficacia *in vitro* da parte dei glicopeptidi ed il mantenimento di un'attività significativa anche ad opera di netilmicina, rifampicina, cloramfenicolo e cotrimoxazolo: questi sono risul-

tati efficaci *in vitro* sul 46-80% dei ceppi testati e ciò potrebbe risultare utile nelle terapie di associazione¹⁵.

Quinupristin/dalfopristin: quale ruolo?

Attività antibiotica

La streptogramina iniettabile quinupristin/dalfopristin è un antibiotico innovativo, costituito da due molecole combinate in proporzione 30:70, che esprimono un'azione altamente sinergica nei confronti dei patogeni suscettibili. L'attività è determinata da un duplice blocco della catena polipeptidica in allungamento, estesa ad un ampio spettro di patogeni Gram-positivi divenuti multiresistenti anche nei confronti dei glicopeptidi: streptococchi, pneumococchi e, soprattutto, stafilococchi coagulasi-positivi e coagulasi-negativi, *Clostridium* e *Peptostreptococcus* spp., ed enterococchi, con la parziale eccezione di *E. faecalis* multiresistente, la cui suscettibilità è comunque prossima al 20%^{6,16}. Lo spettro di attività *in vitro* si estende inoltre ad alcuni importanti patogeni Gram-negativi, tra cui *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis* e *Mycoplasma pneumoniae*^{3,5}. I valori di *breakpoint* propri di quinupristin/dalfopristin raccomandati per la tecnica di diluizione *in vitro* (MIC) sono $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ per i microorganismi sensibili, $2 \mu\text{g/mL}$ per i germi moderatamente sensibili o "intermedi" e $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ per gli isolati da definire come resistenti⁵. Lo sviluppo di resistenza indotta nei confronti di quinupristin/dalfopristin è considerato un evento estremamente raro: la frequenza di mutazioni che intervengono in ceppi di stafilococchi ed enterococchi appare

compresa tra 10^{-9} e 10^{-11} ⁵, mentre la conferma di resistenze rilevate *in vivo* si approssima al 2% dei casi trattati³.

Dotata di un prolungato effetto post-antibiotico, variabile tra un minimo di 2-6 ore per *S. aureus* meticillino-resistente, ed oltre 18 ore per *Streptococcus pyogenes*^{3,5,16}, l'associazione quinupristin/dalfopristin presenta attività sinergica *in vitro*, spesso confermata anche *in vivo*, con numerosi altri composti: rifampicina, glicopeptidi, ciprofloxacina, ampicillina, ed alcune cefalosporine nei confronti degli stafilococchi meticillino-resistenti; glicopeptidi, tetracicline e penicilline protette da inibitori delle beta-lattamasi, nei confronti di ceppi di *E. faecalis* resistenti alla vancomicina^{3,5}.

Sulla base dello spettro di attività dimostrato *in vitro*, le indicazioni cliniche all'impiego del quinupristin/dalfopristin comprendono attualmente infezioni delle basse vie respiratorie, infezioni della cute e dei tessuti molli e patologie da *E. faecium* vancomicino-resistenti, a prescindere dalla sede interessata, vista la difficoltà di disporre di un trattamento efficace per queste gravi patologie determinate da ceppi multiresistenti^{3,6,16}. La posologia di base (7,5 mg/Kg t.i.d.), necessita di somministrazione endovenosa in ampi volumi di soluzioni glucosate, preferibilmente tramite una via di accesso centrale e con una durata d'infusione non inferiore a 60 minuti a causa della scarsa tollerabilità locale all'infusione protratta attraverso vene periferiche.

In base alle evidenze finora disponibili, le infezioni severe rilevate nel paziente in area critica sembrano meritare un trattamento con quinupristin/dalfopristin in caso di isolamento di

cocchi Gram-positivi documentatamente resistenti ai glicopeptidi, qualora vi sia un alto rischio di presenza di batteri Gram-positivi multiresistenti, o nel caso di infezioni che non abbiano risposto sul versante clinico e/o microbiologico ad almeno tre giorni di trattamento antibiotico comprendente teicoplanina o vancomicina alle dosi corrette, dopo verifica delle concentrazioni plasmatiche. Una terapia di associazione (con gli stessi glicopeptidi, con la rifampicina, con aminoglicosidi, etc.) può essere tentata in prima battuta, o dopo conferma ottenuta dall'antibiogramma allo scopo di sfruttare l'effetto sinergico sopra ricordato^{3,5,7}. La scelta terapeutica potrà ricadere su quinupristin/dalfopristin anche qualora siano presenti fattori di rischio che rendano complesse o scarsamente tollerate altre combinazioni: es. intolleranza, allergia o tossicità dimostrata nei confronti di altri farmaci o concomitanza di patologie sistemiche, quali diabete ed insufficienza renale. Se per quest'ultima affezione non appare necessario modificare la posologia di quinupristin/dalfopristin se non nei casi di grave sofferenza renale, in caso di insufficienza epatica può essere opportuno ridurre il dosaggio giornaliero e controllare frequentemente l'assetto epatico, mentre in caso di grave epatopatia il farmaco risulta formalmente controindicato.

Metabolismo ed interazioni

Sia quinupristin sia dalfopristin vengono trasformati a livello epatico in diversi metaboliti principali, che contribuiscono all'azione antimicrobica del farmaco, grazie ad una loro attività intrinseca, e al sinergismo tra loro stessi e le molecole d'origi-

ne^{3,5}. Stante il metabolismo operato prevalentemente ad opera del sistema dei citocromi epatici P450-3A4, sono possibili interazioni farmacologiche con le molecole che interagiscono con lo stesso isoenzima, tra cui terfenadina, astemizolo, cisapride, disopiramide, chinidina, lidocaina, nifedipina e midazolam, nonché indirettamente con farmaci noti per la loro azione di prolungamento dell'intervallo QT (antiaritmici, neurolettici, antidepressivi, alcuni antimalarici, fluorochinoloni, antimicotici azolici, e macrolidi). Il monitoraggio costante dei livelli di questi ultimi farmaci, un'estrema attenzione clinica ad eventi avversi ed eventuali aggiustamenti posologici si impongono per i pazienti in cui sia indispensabile la somministrazione concomitante a quella del quinupristin/dalfopristin^{3,5}. Per i pazienti ospedalizzati in area critica e trapiantati è giunta inoltre dimostrazione di possibili interazioni tra quinupristin/dalfopristin e ciclosporina, i cui livelli ematici e la cui posologia devono essere oggetto di particolare attenzione^{3,17}.

Gli eventi avversi registrati all'atto della somministrazione di quinupristin/dalfopristin comprendono in prevalenza disturbi a carico dell'apparato gastrointestinale (nausea, vomito, e diarrea), seguiti da iperbilirubinemia, rash cutaneo, ed artromialgie^{3,5}. Queste ultime sembrano più frequenti in pazienti epatopatici, trapiantati, o trattati con ciclosporina, anche se il meccanismo d'azione di questo evento indesiderato appare tuttora ignoto¹⁸. La somministrazione in ambiente ospedaliero, effettuata attraverso linee centrali e in adatti volumi di infusione, scongiura fenomeni di flogosi relativi in sede di infu-

La combinazione quinupristin/dalfopristin si rivela altamente efficace in presenza di cocchi Gram+ resistenti ai glicopeptidi e ad altre molecole.

sione (tromboflebiti). Nonostante le difficoltà pratiche connesse alle impegnative modalità di somministrazione, in uno studio pilota statunitense la terapia con quinupristin/dalfopristin è stata praticata a 37 pazienti affetti da osteomielite, batteriemia, ascessi e cellulite da *E. faecium*, *S. aureus* e stafilococchi coagulasi-negativi in ambiente extraospedaliero, come proseguimento di cure intraprese in regime di ricovero ordinario: in 16 pazienti su 37 si sono verificati fenomeni di intolleranza di entità lieve o moderata nella sede dell'infusione¹⁹.

Gli studi clinici

Importanti studi clinici multicentrici randomizzati e un'estesa raccolta di casi specifici in cui il farmaco è stato concesso per uso compassionevole, hanno confermato l'elevata efficacia di quinupristin/dalfopristin nel trattamento delle polmoniti e delle infezioni cutanee e dei tessuti molli, nonché nelle ferite chirurgiche e posttraumatiche registrate in ambiente ospedaliero^{3,5,20-22}. Tra i trial randomizzati, spiccano quelli di confronto con la vancomicina nelle polmoniti ospedaliere da Gram-positivi nell'area critica²⁰, quello relativo al trattamento delle infezioni cutanee e dei tessuti molli (condotto *versus* cefazolina, oxacillina, e vancomicina)²¹ e quello incentrato sulle patologie da *E. faecium*²². I lusinghieri risultati ottenuti in queste esperienze hanno fatto ipotizzare l'inseri-

mento di quinupristin/dalfopristin in protocolli sperimentali di eradicazione della colonizzazione da stafilococchi meticillino-resistenti²³, nonché nei regimi di terapia di pazienti neoplastici con neutropenia febbrile²⁴.

Come ricordato sopra, in fase pre-registrazione il farmaco è stato concesso per uso compassionevole per il trattamento di numerosi casi clinici di infezioni severe determinate da patogeni Gram-positivi multiresistenti e spesso coinvolgenti pazienti gravemente immunodepressi. Tra le localizzazioni oggetto dei primi *report*, spiccano le endocarditi enterococciche su protesi valvolare²⁵, quelle causate da *S. epidermidis* multiresistenti²⁶, quelle da *S. aureus* multiresistente su protesi valvolare inoperabile²⁷, nonché le endocarditi da *Enterococcus faecium*, in cui è stata sperimentata una combinazione con doxiciclina e rifampicina risultata sinergistica²⁸. Date le ridotte concentrazioni liquorali ottenute dopo somministrazione parenterale, casi di grave infezione del sistema nervoso centrale da *E. faecium* (ventricolite, infezione di drenaggio ventricolare, meningite), sono stati trattati favorevolmente tramite somministrazione intratecale o intraventricolare, al dosaggio medio di 2 mg ed in assenza di significativi eventi indesiderati²⁹⁻³¹. In un caso di meningite, quinupristin/dalfopristin è stato somministrato contemporaneamente anche per via endovenosa a dosaggio pieno³¹. *E. faecium* si rende raramente protagonista di infezioni ossee: anche in questo caso, un interessante *case report* ha dimostrato l'efficacia di quinupristin/dalfopristin in un'osteomielite vertebrale inveterata, determinata da ceppi vancomicina-resistenti³². Ulteriori serie cliniche hanno

confermato il ruolo di quinupristin/dalfopristin nel trattamento di sepsi da *E. faecium* nell'ospite immunocompromesso³³. Anche in età pediatrica, osservazioni preliminari condotte su 11 pazienti hanno sottolineato l'efficacia clinica e microbiologica ed il favorevole profilo di sicurezza di quinupristin/dalfopristin in corso di infezioni intraddominali e di batteriemia da *E. faecium* vancomicina-resistente in piccoli pazienti che avevano subito un trapianto di midollo osseo o gravemente immunocompromessi^{34,35}. L'associazione con teicoplanina ha mostrato anche in questi casi un efficace effetto sinergico³⁴. La concomitanza di un'insufficienza renale seguita da relativo trapianto d'organo non ha ostacolato l'efficacia della streptogramina in infezioni poliviscerali e disseminate causate da ceppi multiresistenti di *S. epidermidis*, in combinazione con cloramfenicolo, dopo il fallimento di cicli di trattamento effettuati con glicopeptidi³⁶. Una più recente esperienza dello stesso gruppo di ricerca, ampliata a sei pazienti dializzati, di cui uno sottoposto a trapianto di rene e quattro con concomitante insufficienza epatica, ha confermato l'efficacia e la sicurezza clinica di quinupristin/dalfopristin anche in pazienti con emuntori compromessi, senza necessità di aggiustare le dosi del farmaco e determinandone il profilo farmacocinetico in queste particolari condizio-

Quinupristin/dalfopristin si è rivelato efficace e ben tollerato nelle sepsi, nelle infezioni post-chirurgiche ed intraaddominali e nelle osteomieliti.

ni³⁷. Tuttavia, soprattutto nel caso di pazienti con trapianti di organi solidi sottoposti a terapia immunosoppressiva, si conferma la necessità di monitorare il dosaggio ed i livelli plasmatici della ciclosporina in corso di terapia con quinupristin/dalfopristin, ed alla sua eventuale sospensione come osservato già nelle prime esperienze cliniche¹⁷. Infine, la diffusione di cocchi Gram-positivi multiresistenti dovuta alla pressione selettiva determinata dall'aumentato e prolungato impiego di agenti antimicrobici ad ampio spettro, ha determinato l'emergenza seppur rara di alcuni ceppi di stafilococco, streptococco (*Streptococcus mitis* e *Streptococcus pneumoniae*)³⁸ e di *E. faecium*³⁹ intrinsecamente resistenti anche alle streptogramine, indipendentemente dal pregresso impiego di antibiotici di classi affini. In recenti *report*, la resistenza ai glicopeptidi ha indotto all'impiego di linezolid come alternativa terapeutica³⁹⁻⁴¹. Come si evince dai risultati degli studi controllati e dai numerosi *case report* e *case series* sopra brevemente citati, quinupristin/dalfopristin si dimostra efficace e ben tollerato nelle sepsi, nelle infezioni cardiotoraciche, nelle infezioni intraddominali e nelle osteomieliti post-traumatiche causate da stafilococchi meticillino-resistenti, in combinazione con un glicopeptide, nonostante la pregressa somministrazione del solo glicopeptide possa essere risultata inefficace⁴¹. La stessa combinazione è risultata attiva in ulteriori cinque casi, recentemente riportati, di grave infezione stafilococcica⁴². Lo spettro d'azione di questa streptogramina, ristretto ai cocchi Gram-positivi, ne consiglia in ogni caso l'associazione con altri antibiotici a spettro allargato, qualora si sospetti un'infezio-

ne polimicrobica, causata da una flora mista contenente microorganismi Gram-positivi e Gram-negativi^{3,5,40}.

Poiché l'azione antimicrobica di quinupristin/dalfopristin si fonda sul sinergismo fra le due molecole, gli aspetti farmacocinetici e farmacodinamici dell'associazione acquistano particolare importanza: i rapporti tra le concentrazioni delle due molecole osservati a livello plasmatico sono compresi nel *range* di attività del farmaco nei confronti dei diversi microorganismi sensibili⁵. L'emivita dei composti biologicamente attivi è pari a 2-3 ore per il quinupristin, e a circa un'ora per il dalfopristin. Il rapporto AUC/MIC si mantiene quindi a lungo al di sopra

delle MIC dei patogeni-bersaglio (1 µg/mL), mentre la copertura plasmatica è rafforzata dal prolungato effetto post-antibiotico.

Conclusioni

Il recente avvento del quinupristin/dalfopristin e del linezolid ha determinato una svolta significativa nel trattamento delle gravi infezioni da patogeni Gram-positivi multiresistenti, contratte per lo più in ambiente ospedaliero e dall'ospite immunocompromesso. Per il futuro, la ricerca promette lo sviluppo di nuovi composti in grado di far fronte all'inevitabile incremento della farmaco-resistenza nei confronti dei farmaci di attuale riferimento (i glicopeptidi),

nonché delle due molecole sopra ricordate³. Tra gli agenti più promettenti in fase di studio all'inizio dell'anno 2003 si annoverano nuove cefalosporine che superano i meccanismi alla base della meticillino-resistenza (BAL-9141 e RWJ-54428), ulteriori derivati glicopeptidici quali oritavancina e dalbavancina, ed il lipopeptide daptomicina. Tra gli inibitori della topoisomerasi, sono da tenere in considerazione alcuni fluorochinoloni, tra cui la gemifloxacina, la sitafloxacina e la garenoxacina. Tra gli inibitori della protido-sintesi batterica campeggiano invece i ketolidi telitromicina e cetroamicina, i nuovi oxazolidinoni, e le glicilciline (di cui è prototipo la tigeciclina)⁴³. **TiM**

Bibliografia

1. Karchmer AW. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors, and implications. Clin Infect Dis 2000; 31 (Suppl 4):S139-S143.
2. Wenzel RP, Edmond MB. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: infection control considerations. Clin Infect Dis 1998; 27:245-249.
3. Linden PK. Treatment options for vancomycin-resistant enterococcal infections. Drugs 2002; 62:425-441.
4. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals. A three-year analysis. Clin Infect Dis 1999; 29:239-244.
5. Lamb HM, Figgitt DP, Faulds D. Quinupristin/dalfopristin: a review of its use in the management of serious Gram-positive infections. Drugs 1999; 58:1061-1097.
6. Nicoletti G, Bonfiglio G, Bartoloni A, et al. Distribution and antibiotic resistance of isolates from lower respiratory tract and blood cultures from patients in three Italian intensive care units: a 2-year comparison. Int J Antimicrob Agents 2000; 15:265-269.
7. Marshall SA, Wilke WW, Pfaller

8. Anonymous. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin - Japan 1996. MMWR 1997; 46:624-626.
9. Manfredi R, Nanetti A, Ferri M, et al. Profile and trend of antimicrobial resistance of non-opportunistic bacterial pathogens isolated from patients with HIV infection. J Antimicrob Chemother 1996; 38:910-913.
10. Manfredi R, Nanetti A, Ferri M, et al. HIV-associated non-mycobacterial sepsis-bacteraemia, before and during the highly active antiretroviral therapy era. AIDS 1999; 13:1274-1276.
11. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Epidemiology and microbiology of cellulitis and bacterial soft tissue infection during HIV disease: a 10-year survey. J Cutan Pathol 2002; 29:168-172.
12. Manfredi R, Nanetti A, Valentini R, et al. Frequency, epidemiology, risk factors, clinical and bacteriological features of enterococcal disease in patients with HIV infection in a decade survey. New Microbiologica 2002; 25:179-186.
13. Manfredi R, Nanetti A, Valentini R, et al. Reduction of antibiotic resistance of *Enterococcus faecalis* in infections of the genitourinary tract. Recent Progr Med 2002; 93:681-682.
14. Calza L, Nanetti A, Manfredi R, et al. Due anni di studio osservazionale degli isolati di *Enterococcus* spp. in un grande ospedale. Giorn It Mal Inf 2002; 8:141-149.
15. Manfredi R, Nanetti A, Valentini R, et al. A prospective surveillance study of methicillin resistance levels of *Staphylococcus aureus* strains isolated in selected high-risk wards of a large tertiary care hospital. Infect Dis Clin Pract 2003 (in stampa).
16. Speciale A, La Ferla K, Caccamo F, et al. Antimicrobial activity of quinupristin/dalfopristin, a new injectable streptogramin with a wide Gram-positive spectrum. Int J Antimicrob Agents 1999; 13:21-28.
17. Stamatakis MK, Richards JG. Interaction between quinupristin/dalfopristin and cyclosporine. Ann

- Pharmacother 1997; 31:576-578.
18. **Carver PL, Whang E, Vandenburg HL, et al.** Risk factors for arthralgias or myalgias associated with quinupristin/dalfopristin therapy. *Pharmacotherapy* 2003; 23:159-164.
 19. **Rehm SJ, Graham DR, Srinath L, et al.** Successful administration of quinupristin/dalfopristin in the outpatient setting. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:639-645.
 20. **Fagon J, Patrick H, Haas DW, et al.** Treatment of Gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:753-762.
 21. **Nichols RL, Graham DR, Barriere SL, et al.** Treatment of hospitalized patients with complicated Gram-positive skin and skin structure infections: two randomized, multicentre studies of quinupristin/dalfopristin versus cefazolin, oxacillin or vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:263-273.
 22. **Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, et al.** The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:251-261.
 23. **Loeb M, Main C, Walker C, et al.** Antimicrobial agents for eradicating methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003.
 24. **Paul M, Vidal L, Cohen M, et al.** Additional anti-Gram-positive antibiotic treatment for febrile neutropaenic cancer patients. *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003.
 25. **Furlong WB, Rakowski TA.** Therapy with RP 59500 (quinupristin/dalfopristin) for prosthetic valve endocarditis due to enterococci with VanA/VanB resistance patterns. *Clin Infect Dis* 1997; 25:163-164.
 26. **Larkin J, Busciglio L, Fontanet H, et al.** *Staphylococcus epidermidis* endocarditis treated with RP 59500 (quinupristin/dalfopristin). *Clin Infect Dis* 1998; 26:1239-1240.
 27. **Viale P, Scolari C, Colombini P, et al.** Sequential regimen for early post-surgical infective endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), unresponsive to standard antibiotic therapy: a case report. *J Chemother* 2002; 14:526-529.
 28. **Matsumura S, Simor AE.** Treatment of endocarditis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with quinupristin/dalfopristin, doxycycline, and rifampin: a synergistic drug combination. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1554-1556.
 29. **Garey KW, Tesoro E, Muggia V, et al.** Cerebrospinal fluid concentrations of quinupristin/dalfopristin in a patient with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ventriculitis. *Pharmacotherapy* 2001; 21:748-750.
 30. **Tan TY, Pitman I, Penrose-Stevens A, et al.** Treatment of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ventricular drain infection with quinupristin/dalfopristin and review of the literature. *J Infect* 2000; 41:95-97.
 31. **Williamson JC, Glazier SS, Peacock JE Jr.** Successful treatment of ventriculostomy-related meningitis caused by vancomycin-resistant *Enterococcus* with intravenous and intraventricular quinupristin/dalfopristin. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104:54-56.
 32. **Summers M, Misenhimer GR, Antony SJ.** Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* osteomyelitis: successful treatment with quinupristin-dalfopristin. *South Med J* 2001; 94:353-355.
 33. **Cassell J, Balakrishnan I, Samarasinghe D, et al.** RP59500 (Quinupristin/dalfopristin): three case reports of its use in infection due to *Enterococcus faecium*. *J Infect* 1998; 36:324-327.
 34. **Carretto E, Barbarini D, Locatelli F, et al.** Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection in three children given allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical and microbiological features. *Haematologica* 2000; 85:1158-1164.
 35. **Gray JW, Darbyshire PJ, Beath SV, et al.** Experience with quinupristin/dalfopristin in treating infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:234-238.
 36. **Mundlein E, Von Baum H, Geiss HK, et al.** Life-threatening infection with multiresistant *Staphylococcus epidermidis* in a patient with end-stage renal disease: cure with chloramphenicol and quinupristin/dalfopristin (RP 59500). *Infection* 1997; 25:252-254.
 37. **Schwenger V, Mundlein E, Dargosa EE, et al.** Treatment of life-threatening multiresistant staphylococcal and enterococcal infections in patients with end-stage renal failure with quinupristin/dalfopristin: preliminary report. *Infection* 2002; 30:257-261.
 38. **Kugler KC, Denys GA, Wilson ML, et al.** Serious streptococcal infections produced by isolates resistant to streptogramins (quinupristin/dalfopristin): case reports from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36:269-272.
 39. **McNeil SA, Clark NM, Chandrasekar PH, et al.** Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia with linezolid after failure of treatment with synergic (quinupristin/dalfopristin). *Clin Infect Dis* 2000; 30:403-404.
 40. **Eliopoulos GM.** Quinupristin/dalfopristin and linezolid: evidence and opinions. *Clin Infect Dis* 2003; 36:473-481.
 41. **Scotton PG, Rigoli R, Vaglia A.** Combination of quinupristin/dalfopristin and glycopeptide in severe methicillin-resistant staphylococcal infections failing previous glycopeptide regimens. *Infection* 2002; 30:161-163.
 42. **Sgarabotto D, Cusinato R, Narne E, et al.** Synergic plus vancomycin for the treatment of severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococcal infections: evaluation of 5 cases. *Scand J Infect Dis* 2002; 34:122-126.
 43. **Abbanat D, Macielag M, Bush K.** Novel antibacterial agents for the treatment of serious Gram-positive infections. *Expert Opin Invest Drugs* 2003; 12:379-399.