

Β' Παθολογική Κλινική, Θριάσιο Γενικό Νοσοκομείο

Νέοι Αντιμικροβιακοί Παράγοντες για τη Θεραπεία Ανθεκτικών Gram – Θετικών Λοιμώξεων

Μέρος 1

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Γ. ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ Χ. ΓΡΗΓΟΡΙΑΔΗΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ν. ΚΑΡΑΧΑΛΙΟΣ

*Η εμφάνιση νοσοκομειακών λοιμώξεων σε αυξημένη συχνότητα από Gram – θετικά βακτήρια στη βανκομυκίνη και τετρακυκλίνη αποτελεί σημαντικό πρόβλημα. Αντίσταση στη βανκομυκίνη εμφανίστηκε για πρώτη φορά έναντι του εντερόκοκκου αλλά η MIC της βανκομυκίνης είναι επίσης αυξημένη για το *Stafylococcus aureus*. Η έρευνα προχώρησε στην ανάπτυξη αντιμικροβιακών παραγόντων σε δραστικότητα έναντι των εν λόγω μικροοργανισμών. Αυτή η ανασκόπηση εστιάζει στην αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των νεότερων αντιβιοτικών με δραστικότητα έναντι των Gram – θετικών βακτηρίων ανθεκτικών στη βανκομυκίνη και μεθικιλίνη. Αυτοί οι νέοι παράγοντες παρέχουν ελπίδες για καλύτερη αντιμετώπιση των εν λόγω λοιμώξεων.*

Εισαγωγή

Ο επιπολασμός της αντοχής των βακτηρίων στα αντιβιοτικά και ιδιαίτερα των κατά Gram βακτηρίων συνήθως επιπλεγμένες έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Οι Gram – θετικοί μικροοργανισμοί αποτελούν μεγάλη και συνεχώς αυξανόμενη αιτία πρόκλησης νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Η αντιμετώπιση των σοβαρών λοιμώξεων που προκαλούνται από Gram – θετικά βακτήρια γίνεται ολοένα δυσκολότερη εξαιτίας της παρουσίας παθογόνων, όπως τα MRSA, VISA, hVISA και VRE. Η εξαπλώση της αντοχής έχει μειώσει την αποτελεσματικότητα των συμβατικών θεραπευτικών επιλογών, ενώ επιπλέον αυξάνεται ο αριθμός των αναφορών περί αντοχής στα νεότερα αντιβιοτικά, όπως η λινεζολίδα και η κουινοπριστίνη/δαλφοπριστίνη. Επί πλέον, πολλές τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές συνδέονται με σύνθετα σχήματα χορήγησης και παρακολούθησης ή με ευνοϊκή μορφή ανοχής. Επομένως, προκύπτει επείγουσα ανάγκη για νέα αντιβιοτικά με κατάλληλες φαρμακοκινητικές ιδιότητες και καλή ανοχή, καθώς και δραστικότητα έναντι των ανθεκτικών Gram – θετικών παθογόνων. Κατά τον Menichetti¹ είναι επείγουσα η κλινική ανάγκη για νέα αντιβιοτικά με δράση έναντι ανθεκτικών Gram – θετικών παθογόνων.

Λοιμώξεις οφειλόμενες σε Gram – θετικούς κόκκους

Η επανεμφάνιση των Gram – θετικών κόκκων έχει καλώς καταχωρηθεί σε ασθενείς με νοσοκομειακές λοιμώξεις, αλλά οι λοιμώξεις της κοινότητας οφειλόμενες στον MRSA έχουν καταστεί σημαντικός προβληματικός²⁻⁴. Οι λοιμώξεις από ξένα σώματα και βακτηριαμία προκαλούμενες από κοαγκουάλαση – αρνητικό σταφυλόκοκκο έχουν επίσης αυξηθεί⁵. Αυτά είχαν ως

αποτέλεσμα την αυξημένη χρήση της βανκομυκίνης. Αν και τα πλείστα στελέχη *S. aureus* εξακολουθούν να παραμένουν ευαίσθητα η *in vitro* στην βανκομυκίνη αυτή είναι πλέον αποτελεσματική εναντίον του *S. aureus* ευαίσθητου στη μεθικιλίνη (MSSA) έναντι των πενικιλινών ανθεκτικών στην πενικιλιλιάση⁶.

Ο MRSA είναι πολυανθεκτικό παθογόνο. Αντίσταση του MRSA έχει περιγραφεί για τις μακρολίδες, λινκοσαμίδες, αμινογλυκοσίδες και όλες τις β – λακτάμες. Η ριφαμπικίνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία λόγω της ταχείας εμφάνισης αντιστάσεως, ενώ η δοξκυκλίνη και τριμεθοπρίμη – σουλφαμεθοξαζόλη είναι βακτηριοστατικά παρά βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά⁷.

Ο *Staphylococcus aureus* είναι μολυσματικό και διεισδυτικό παθογόνο. Αυτός παράγει διάφορες πυογενείς τοξίνες και υπεραντιγόνα τα οποία συμβάλλουν στην κλινική μολυσματικότητα⁸. Η παρουσία της Panton – Valentine λευκοσιδίνης μπορεί να προδιαθέσει σε διεισδυτικές λοιμώξεις του δέρματος, μαλακού ιστού και νεκρωτικών πνευμονιών. Η λοίμωξη συχνά αρχίζει δια εντοπισμένης δερματικής λοίμωξης με επακόλουθη την τοπική ή αιματογενή διασπορά στους πνεύμονες, καρδιά (ενδοκαρδίτιδα), κεντρικό νευρικό σύστημα, οστά και αρθρώσεις⁹. Η παρατεταμένη διάρκεια χορηγήσεως της βανκομυκίνης για ενδοκαρδίτιδα και οστεομυελίτιδα μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες (ιδιαίτερως ουδετεροπενία). Με την παρατεταμένη διάρκεια χορηγήσεως της βανκομυκίνης, ενώ σπανίως έχουν αναφερθεί λοιμώξεις με VISA/GISA και VRSA, έχουν σημειωθεί ανθεκτικές περιπτώσεις με VISA (MIC >4-6mcg/ml).

Ο σταφυλόκοκκος-κοαγκουάλαση αρνητικός έχει τη δυνατότητα να παράγει γλυκοσαλιξικό πράγμα που

τον καθιστά ικανό να προσκολλάται στα προσθετικά υλικά. Ο σχηματισμός βιομεμβρανών στις επιφάνειες των προσθετικών συσκευών παρέχει περιβαλλοντική προστασία για τον σταφυλόκοκκος- κοαγκουλάση αρνητικό. Οι βιομεμβράνες εμποδίζουν την έκκριση των αντιβιοτικών και ελαττώνουν τον σχηματισμό της στοχευόμενης περιοχής¹⁰. Συνήθεις λοιμώξεις προκαλούμενες από τον σταφυλόκοκκος- κοαγκουλάση αρνητικό είναι οι λοιμώξεις των ενδοαγγειακών καθετήρων, λοιμώξεις προσθετικών αρθρώσεων και ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας. Αυτοί οι οργανισμοί είναι ανθεκτικοί στην μεθικιλίνη. Σε αντίθεση με τον *S. aureus* οι λοιμώξεις από τον σταφυλόκοκκος-κοαγκουλάση αρνητικό στις προσθετικές μεταλλικών κατασκευών τεινών να είναι ύπουλες και πλέον χρόνιες. Η θεραπεία συχνά χρειάζεται τον συνδυασμό παθολογικής και χειρουργικής προσεγγίσεως με αφαίρεση της συσκευής και στη συνέχεια παρατεταμένης διάρκειας (> 4 εβδομάδες) αντιβιοτικής θεραπείας.

Ο εντερόκοκκος ανθεκτικός στη βανκομυκίνη (VRE) προκαλεί κυρίως λοιμώξεις σε ασθενείς με σύνοδες καταστάσεις. Αν και η μεγίστη επίπτωση υπήρξε το 2000, στην κλινική πράξη έχει εισαχθεί σειρά νέων αντιβιοτικών με εξαιρετική δραστηριότητα εναντίων του VRE.

Ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας είναι η πλέον συχνή αιτία της πνευμονίας της κοινότητας και ενδίδετε για τουλάχιστον του ενός τρίτου των ασθενών. Η συχνότητα αυξήθηκε και είναι μεγαλύτερη του 50% αν γίνεται εξέταση αναπνευστικών καλλυμνίων με Gram – χρώση και των ούρων για αντιγόνο του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας. Η πνευμονιοκοκκική πνευμονία συνδυάζεται με 20% βακτηριαιμία και η θνησιμότητα είναι υψηλότερη συγκριτικά με άλλα αναπνευστικά παθογόνα. *In vitro* έχει διαπιστωθεί αντίσταση του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας στην πενικιλίνη, αλλά αυτή δε σχετίζεται με κλινική αποτυχία. Ειδικότερα οι πενικιλίνες έχουν αποτελεσματικότητα για την πνευμονία προκαλούμενη από πνευμονιόκοκκο ανθεκτικό στην πενικιλίνη. Τα απομονωθέντα ανθεκτικά στελέχη είναι συχνά ανθεκτικά στις μακρολίδες και η *in vitro* αντίσταση στις μακρολίδες φαίνεται ότι σχετίζεται με την έκβαση. Στους ενήλικες ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας είναι η πλέον συχνή αιτία της μηνιγγίτιδας. Διάφορα δεδομένα έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός της κεφτριαξόνης με βανκομυκίνη μπορεί να είναι ανώτερος της μονοθεραπείας¹¹.

Η ομάδα A του στρεπτόκοκκου (*Streptococcus pyogenes*) όπως επίσης βήτα αιμολυτικοί στρεπτόκοκοι συχνά συνδέονται με επικίνδυνες επιπτώσεις για τη ζωή, ειδικότερα του δέρματος και μαλακού ιστού. Οι αιμολυτικοί στρεπτόκοκοι των ομάδων B, C, F και G μπορεί επίσης να προκαλέσουν διεισδυτικές λοιμώξεις και βακτηριαιμία. Ο *S. agalactiae* (ομάδα B) είναι συνήθης αιτία της νεογνικής σήψεως. Ευτυχώς η ευαισθησία στην πενικιλίνη εξακολουθεί να παραμένει σταθερή για τους πλείστους των στρεπτόκοκκων.

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, τα Gram – θετικά βακτήρια έχουν καταστεί συχνές αιτίες των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Κατά τα τελευταία χρόνια, η αντίσταση στα αντιβιοτικά συνεχώς αυξάνεται με

συνέπεια να περιορίζονται οι θεραπευτικές επιλογές. Αυτά οδηγούν στην εξαγωγή ορισμένων συμπερασμάτων¹².

1. Οι Gram – θετικοί μικροοργανισμοί αποτελούν μεγάλη και συνεχώς αυξανόμενη αιτία προκλήσεως νοσοκομειακών λοιμώξεων.
2. Ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκος (MRSA) και ο ανθεκτικός στην πενικιλίνη στρεπτόκοκκος της πνευμονίας (PRSP) εμφανίζονται ως σημαντικά παθογόνα παγκοσμίως.
3. Ανεπαρκής αντιβιοτική θεραπεία οδηγεί σε αυξημένη θνητότητα.
4. Οι λοιμώξεις που οφείλονται σε ανθεκτικό σε μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκο (MRSA) μπορεί να σχετίζονται με υψηλότερη θνητότητα απ' ό,τι σε λοιμώξεις που οφείλονται σε ευαίσθητο σε μεθικιλίνη χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (M'SSA).
5. Η βακτηριαιμία που οφείλεται σε ανθεκτικό στη βανκομυκίνη εντερόκοκκο (VRE) μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερη θνητότητα απ' ό,τι η βακτηριαιμία που οφείλεται σε ευαίσθητο στη βανκομυκίνη εντερόκοκκο.

Επομένως, η αντιμετώπιση των σοβαρών λοιμώξεων που προκαλούνται από Gram – θετικά βακτήρια γίνεται ολοένα δυσκολότερη, η δε εξάπλωση της αντοχής έχει μειώσει την αποτελεσματικότητα των συμβατικών θεραπευτικών επιλογών. Δεν προκύπτει επείγουσα κλινική ανάγκη για νέα αντιβιοτικά με κατάλληλες φαρμακοκινητικές ιδιότητες, υψηλή τοξικότητα και υψηλή δραστηριότητα έναντι των ανθεκτικών Gram – θετικών παθογόνων¹.

Νεώτερα Αντιβιοτικά με Αυξημένη Δραστηριότητα Έναντι των Gram – Θετικών Κόκκων

Αν και η βανκομυκίνη εξακολουθεί να παραμένει ανθεκτική, διάφορα νέα αντιβιοτικά είναι διαθέσιμα για να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση των σοβαρών Gram – θετικών λοιμώξεων. Σε αυτό το άρθρο, θα προσπαθήσουμε να καλύψουμε τους νεοεισαχθέντες αντιμικροβιακούς παράγοντες και οι οποίοι είναι οι ακόλουθοι:

1. Δαπτομυκίνη
2. Λινεζολίδη
3. Τιγεγλυκίνη
4. Κινουπριστίνη – Δαλφοπριστίνη
5. Τελαβασίνη

1. Δαπτομυκίνη

Η δαπτομυκίνη είναι ο πρώτος παράγοντας μιας νέας κλάσης αντιβιοτικών που ονομάζεται κυκλικό λιποπεπτιδικό αντιβιοτικό. Η δαπτομυκίνη παράγεται από τον *Streptomyces roseosporus*, είναι ένα βακτήριο που βρίσκεται στο έδαφος. Η δαπτομυκίνη, έχει μοναδική χημική δομή και πρόκειται για ένα λιποπεπτίδιο 13 αμινοξέων που αποτελείται από υδατοδιαλυτό (υδρόφιλο) πυρήνα και λιποστατικό (λιπόφιλο) άκρο.

Μηχανισμός δράσεως

Η δαπτομυκίνη χαρακτηρίζεται από καινοτόμο μηχανισμό ταχείς βακτηριοκτόνου δράσεως που οφεί-

λεται στη μοναδική της χημική δομή. Ο μηχανισμός δράσεως της δαπτομυκίνης είναι μοναδικός, αλλά δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα, το λιπόφιλο άκρο της δαπτομυκίνης εισέρχεται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη του κυτταρικού τοιχώματος των Gram – θετικών βακτηρίων, μία διαδικασία που εξαρτάται από την παρουσία ιόντων ασβεστίου, τα οποία φαίνεται ότι προκαλούν μία δομική αλλαγή στο μόριο της δαπτομυκίνης που επιτρέπει στο αντιβιοτικό να αλληλεπιδρά με τη μεμβράνη του βακτηρίου. Συνεπεία τούτων επέρχεται εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης προκαλώντας αναστολή της συνθέσεως του RNA, DNA και πρωτεϊνών, απελευθέρωση του ενδοκυτταρικού καλίου και θάνατο του κυττάρου²¹. Αυτό που είναι σημαντικό είναι ότι η βακτηριοκτόνος δράση της δαπτομυκίνης διατηρείται στη στατική φάση της βακτηριακής ανάπτυξης, ενώ προκαλεί ελαχίστη κυτταρική λύση²².

Αντιβακτηριακό φάσμα

Η δαπτομυκίνη είναι δραστική *in vitro* έναντι ευρέως φάσματος Gram – θετικών βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων των σταφυλόκοκκων, στρεπτόκοκκων και εντερόκοκκων. Επί πλέον, σημαντικό είναι ότι η δαπτομυκίνη είναι δραστική *in vitro* έναντι Gram – θετικών στελεχών που είναι ανθεκτικά σε πολλά αντιβιοτικά πρώτης γραμμής, όπως είναι ο MRSA και ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), ο ενδιάμεσος αντοχή στα λυκοπεπίδια *S. aureus* (GISA) και *S. epidermidis* (GISE), ο ανθεκτικός στη βανκομυκίνη *S. aureus* (VRSA) και ο ανθεκτικός στη βανκομυκίνη εντερόκοκκος (VRE)²³.

Η δαπτομυκίνη ήταν επίσης δραστική εναντίον όλων των εξετασθέντων στελεχών του *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* και *Corynebacterium jeikeium*. Η δαπτομυκίνη σε συνδυασμό με τη γενταμυκίνη είναι συνεργιστική στη θανάτωση του σταφυλόκοκκου και του εντερόκοκκου²⁴.

Η δαπτομυκίνη δεν είναι δραστική έναντι των Gram – αρνητικών βακτηρίων επειδή δε δύναται να διεισδύσει στην εξωτερική μεμβράνη των εν λόγω μικροοργανισμών²⁴.

Αντίσταση

Γενικότερα, η οποία χρήση των αντιβιοτικών αντιπροσωπεύει τον κύριο παράγοντα για την ανάπτυξη της αντίστασης. Ο κίνδυνος της βακτηριακής αντίστασης στη δαπτομυκίνη είναι πάρα πολύ μικρός έναντι των συμβατικών αντιβιοτικών οφειλομένου στο μοναδικό μηχανισμό δράσεως. Τα Gram – θετικά βακτήρια έχουν χαμηλή πιθανότητα για την ανάπτυξη αντιστάσεως έναντι της δαπτομυκίνης *in vitro*. Προσφάτως, ο Kaatz και συν.²⁵ προσδιόρισαν ότι η *in vitro* ανάπτυξη αντιστάσεως του *S. aureus* στη δαπτομυκίνη η οποία σχετίζεται με την απώλεια στην 81K0a πρωτεΐνη της μεμβράνης. Σε κλινικό επίπεδο η εμφάνιση αντιστάσεως στη δαπτομυκίνη είναι χαμηλή μέχρι τώρα. Σε μία αναδρομική μελέτη που περιλάμβανε 120 ασθενείς θεραπευόμενους με δαπτομυκίνη για βακτηριαμία και ενδοκαρδίτιδα προκαλούμενες από *S. aureus*, ανθεκτικά στελέχη απομονώθηκαν σε

έξι περιπτώσεις (5%) με MIC αυξανόμενης κατά τη διάρκεια της θεραπείας²⁶. Μετά την από αρκετά έτη εμπειρίας σε πειραματικό επίπεδο, έχει παρατηρηθεί ανάπτυξη αντιστάσεως έναντι της δαπτομυκίνης σε κλινικά απομονωθέντα στελέχη του MRSA κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δαπτομυκίνη²⁷. Σημαντικό ζήτημα προκύπτει από την αυξημένη πιθανότητα της διασταυρούμενης αντιστάσεως μεταξύ βανκομυκίνης και δαπτομυκίνης που περιγράφει στην περίπτωση του *S. aureus* μολονότι αυτά τα στελέχη δεν είχαν εκτεθεί στη δαπτομυκίνη. Ο υποκείμενος μηχανισμός δεν είναι γνωστός αλλά μπορεί να οφείλεται στην πάχυνση του τοιχώματος των ανθεκτικών στη βανκομυκίνη στελεχών, προλαμβάνουσα τη δαπτομυκίνη να φτάσει στην πλασματική μεμβράνη²⁸.

Βακτηριοκτόνος Δράση

Οι βακτηριοκτόνοι παράγοντες μπορεί να προσφέρουν τα παρακάτω σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των βακτηριοστατικών παραγόντων²⁸.

Οι βακτηριοκτόνοι παράγοντες μπορεί να προσφέρουν τα παρακάτω σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των βακτηριοστατικών παραγόντων:

1. Ταχεία βακτηριοκτόνο δράση, ανεξάρτητα από την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή
2. Ενδεχόμενη καταστολή της εμφάνισης και επιλογής αντοχής.

Μεσω της αναλογίας της ελάχιστης βακτηριοκτόνου συγκέντρωσης (MBC) προς την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) και τις χαμηλές χρόνους – θανάτωσης (time – kill curves), η δαπτομυκίνη έχει αποδειχθεί ότι έχει ταχεία εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση βακτηριοκτόνο δράση έναντι των Gram – θετικών μικροοργανισμών *in vitro*.

Μετά – Αντιβιοτική Δράση

Ο όρος μετά – αντιβιοτική δράση (post – antibiotic effect – PAE) αναφέρεται στη συνέχιση της καταστολής της αύξησης του βακτηριακού πληθυσμού μετά από σύντομη έκθεση σε κάποιο αντιβιοτικό. Οι PAEs προσδιορίζονται γενικά *in vitro* και η κλινική τους σημασία δεν είναι απόλυτα σαφής. Ωστόσο, μιας μακράς διάρκειας PAE μπορεί να προσφέρει το πλεονέκτημα της λιγότερο συχνής (π.χ. άπαξ ημερησίως) χορήγησης για παράγοντες με βακτηριοκτόνο δράση που εξαρτάται από τη συγκέντρωση (π.χ. αμινογλυκοσίδες, φθοριοκινολόνες και δαπτομυκίνη). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η PAE μπορεί να βοηθήσει στην αποτροπή της εκ νέου αύξησης του βακτηριακού πληθυσμού όταν η συγκέντρωση του αντιβιοτικού στον ορό πέφτει κάτω από την MIC. Αντιθέτως, οι β – λακτάμες και η βανκομυκίνη τείνουν να χαρακτηρίζονται από βακτηριοκτόνο δράση εξαρτώμενη από το χρόνο και από καθόλου (ή βραχείες) PAEs.

Η δαπτομυκίνη επιδεικνύει παρατεταμένη, δόσο-εξαρτώμενη PAE έναντι των Gram – θετικών βακτηρίων. Σε κλινικά επιτεύξιμες συγκεντρώσεις (16μg/ml με έκθεση 2 ωρών), η δαπτομυκίνη επέδειξε PAE διάρκειας πάνω από 6 ώρες έναντι των *E. Faecalis* και *S. aureus* παρουσία φυσιολογικών συγκεντρώσε-

ων ελεύθερου ασβεστίου. Σε μία δεύτερη μελέτη, η έκθεση στη δαπτομυκίνη (15 µg/ml για 2 ώρες) οδήγησε σε PAE διάρκειας 3,1- 3,9 ωρών έναντι δύο απομονωθέντων στελεχών του *E. Faecalis*. Και στις δύο μελέτες, η δαπτομυκίνη είχε μεγαλύτερη PAE από αυτή της βανκομυκίνης.

Φαρμακοδυναμική

Μια σειρά μελετών σε ζώα προσδιόρισαν τα καθοριστικά χαρακτηριστικά φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής που προκαθορίζουν την αντιμικροβιακή αποτελεσματικότητα της δαπτομυκίνης *in vitro* έναντι των cSSTIs. Μοντέλα με ποντικούς με λοίμωξη από µηρό απέδειξαν ότι ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας της *in vivo* αποτελεσματικότητας της δαπτομυκίνης έναντι των λοιμώξεων από *S. aureus* και εντερόκοκκους είναι είτε ο λόγος της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα (AUC) προς την MIC είτε ο λόγος της μέγιστης συγκέντρωσης προς την MIC.

Χρησιμοποιώντας δεδομένα φαρμακοκινητικής στον άνθρωπο και δεδομένα MIC από μελέτες παρακολούθησης, οι προσομοιώσεις με τη μέθοδο Monte Carlo προβλέπουν ότι η πιθανότητα επιτυχούς θεραπείας για τα επί του παρόντος υπάρχοντα στελέχη του *S. aureus* με δόση 4mg/kg είναι > 99,9%.

Φαρμακοκινητική

Η δαπτομυκίνη είναι διαθέσιμη σε ενδοφλέβια μορφή. Χορηγείται άπαξ ημερησίως και εμφανίζει γαμματική φαρμακοκινητική σε δόσεις μεγαλύτερες των 6mg/kg²². Η χορήγηση μιας δόσεως ημερησίως αυξάνει τη αντιβακτηριακή αποτελεσματικότητα και ελαχιστοποιεί ανεπιθύμητες ενέργειες²². Η δαπτομυκίνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες σε υψηλό βαθμό (92%) με τρόπο που δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωσή²⁹ και ο χρόνος ημερήςιας ζωής είναι μακρός περίπου 8 ώρες και προκαλεί μετά – αντιβιοτική δράση πλέον των 6,8 ωρών²⁹. Η άπαξ ημερήσια δόση της δαπτομυκίνης εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική με ελάχιστη συσσώρευση του φαρμάκου. Η δαπτομυκίνη έχει χαμηλό όγκο κατανομής, γεγονός που υποδεικνύει ότι η κατανομή της περιορίζεται κατά κύριο λόγο στον ορό και στον εξωκυττάριο χώρο. Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η δαπτομυκίνη κατανέμεται κατά προτίμηση σε ιστούς με υψηλή αγγείωση και διαπερνά σε μικρότερο βαθμό τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό του πλακούντα²⁹. Η δαπτομυκίνη διεισδύει αποτελεσματικά στο φλεγμονώδες υγρό των φλυκταινών.

Η δαπτομυκίνη αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς μέσω σπειραματικής διήθησεως με μη σωληναριακή απέκκριση. Επειδή η νεφρική απέκκριση είναι η κύρια οδός αποβολής, προσαρμογή της δοσολογίας είναι απαραίτητη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 30ml/min)³⁰. Όταν, δε χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, υπερήλικες ή παχύσαρκους ασθενείς³⁰. Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης, επειδή δε μεταβάλλεται φαρμακοκινητική της δαπτομυκίνης.

Η δαπτομυκίνη έχει μηδενική δυνατότητα για την πρόκληση φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων επειδή δεν έχει ανασταλτική ή διεγερτική επίδραση επί των P450 ενζύμων του κυτταροχρώματος. Επειδή εμφανίζει μυϊκή τοξικότητα, είναι αναγκαία η προειδοποίηση των ασθενών για την αποφυγή ασκήσεων όταν χαρακτηριστικά συγχορηγείται με άλλα φάρμακα συνοδευόμενα με μυοπάθεια.

Κλινικές Μελέτες και Χρήση

Η δαπτομυκίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των επιπλεκόμενων λοιμώξεων του δέρματος και μαλακού ιστού προκαλούμενων από ευαίσθητα Gram – θετικά βακτήρια προκειμένου να ελαττωθεί η ανάπτυξη αντιστάσεως των βακτηρίων και να διατηρηθεί η αποτελεσματικότητα της δαπτομυκίνης, το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για τη θεραπεία ή πρόληψη λοιμώξεων από ευαίσθητα βακτήρια. Σε δύο διεθνείς τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες φάσης III, τυφλές ως προς τον ερευνητή, που συμπεριέλαβαν 1.092 ασθενείς με επιπλεκόμενες λοιμώξεις του δέρματος και μαλακού ιστού έλαβαν θεραπεία με δαπτομυκίνη 4mg/kg άπαξ ημερησίως με ενδοφλέβια έγχυση 30 λεπτών (534 ασθενείς) είτε συμβατική θεραπεία με βανκομυκίνη 1g κάθε 12 ώρες ή ημισυνθετική πενικιλίνη 4-12g ημερησίως (οξακιλλίνη, νασκελλίνη, κλοξακυλλίνη, φλουλοξικυλλίνη) ενδοφλέβιας (558 ασθενείς) για 7-14 ημέρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι κλινική επιτυχία επετεύχθη στα 63-90% των ασθενών που έλαβαν δαπτομυκίνη και 61-81% αυτών που έλαβαν τους άλλους παράγοντες. Πραγματικά, η ομάδα με τη δαπτομυκίνη εμφάνισε μεγαλύτερη βελτίωση και κλινικών σημείων και συμπτωμάτων κατά την τρίτη ή τέταρτη ημέρα παρά η συγκριτική ομάδα και η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 1 ημέρα βραχύτερη με τη δαπτομυκίνη στις μία από τις δύο μελέτες^{21,31}.

Σε μία πρόσφατη μετά – ανάλυση ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της δαπτομυκίνης σε ασθενείς με λοιμώξεις των οστών και αρθρώσεων η θεραπευτική ίαση ήταν περίπου 81%³².

Προσφάτως, έγιναν δύο περεταίρω μελέτες της φάσης III στις οποίες εκτιμήθηκε η δαπτομυκίνη σε νοσοκομειακούς ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας. Η ανάλυση έδειξε ότι η δαπτομυκίνη δεν ήταν ανώτερη συγκριτικά με την κεφτριαξόνη^{33,34}. Η αιτία της αποτυχίας της δαπτομυκίνης στην πνευμονία της κοινότητας πιθανώς, οφείλεται στην απομόνωση και αδρανοποίηση της δαπτομυκίνης από τον πνευμονικό επιφανειοδραστικό παράγοντα³⁵.

Η δαπτομυκίνη επίσης έχει συγκριθεί με τον FDA για τα τη θεραπεία της βακτηριαμίας και ενδοκαρδίτιδας των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων προκαλούμενες από MRSA ή MSSA με βάση τα δεδομένα από ανοικτή τυχαίοποιημένη μελέτη³⁶. Επίσης, έχει συγκριθεί και για τη θεραπεία της βακτηριαμίας από Gram – θετικά βακτήρια. Εν τούτοις τα υπάρχοντα κλινικά στοιχεία είναι περιορισμένα και είναι απαραίτητη η ύπαρξη περισσότερων δεδομένων. Η συνήθως *de novo* ανάπτυξης αντιστάσεως είναι ο κύριος παράγοντας που μπορεί να περιορίσει τη χρήση. Η πραγματοποίηση

περισσότερων ελεγχόμενων κλινικών μελετών είναι αναγκαία, ειδικότερα για ασθενείς μολυνθέντες με πολυανθεκτικό Gram – θετικό κόκκο, συγκρίνοντας τη δαπτομυκίνη με άλλες διαθέσιμες θεραπείες, περιλαμβανομένων των γλυκοπεπτιδίων και οξοζολιδινών.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Η πλέον συνήθης αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια με τη δαπτομυκίνη είναι η αύξηση της κρεατινής κινάσης (CPK) του ορού που παρατηρήθηκε στο 2,8% των ασθενών που έλαβαν δαπτομυκίνη συγκριτικά με 1,8% των ασθενών που έλαβαν συγκριτικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμασιών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν δαπτομυκίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη μυϊκού άλγους ή αδυναμίας, ιδιαίτερος των κάτω άκρων και να γίνεται προσδιορισμός της CPK μία φορά την εβδομάδα. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν ανεξήγητες αυξήσεις της CPK (>10 των φυσιολογικών τιμών) θα πρέπει να διακόπτουν τη δαπτομυκίνη. Η δαπτομυκίνη θα πρέπει επίσης να διακόπτεται στους ασθενείς που έχουν ανεξήγητα συμπτώματα μυοπάθειας και αυξημένης CPK³¹.

Μία άλλη σπάνια αλλά σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η νευροπάθεια (π.χ. παραισθήσεις, παράλυση Bell). Αυτή παρατηρήθηκε μόνο στη φάση II αλλά όχι στη φάση III. Παρά ταύτα, οι κλινικοί θα πρέπει να είναι ενήμεροι επί αυτού³¹.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (πυρετός, εξάνθημα και/ή κνίδωση) παρατηρούνται σπανίως σε ασθενείς θεραπευόμενους με δαπτομυκίνη και μάλιστα λιγότερο συχνά συγκριτικά με τις ημισυνθετικές πενικιλίνες ή βανκομυκίνη³¹.

Κατά τη θεραπεία με δαπτομυκίνη έχει αναφερθεί η ανάπτυξη ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας³¹.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της δαπτομυκίνης δεν έχει κατοχυρωθεί στα παιδιά.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία για τη δαπτομυκίνη σχετικά με την κύηση και τη γαλουχία, πάντως δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κυήσεως εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο, δηλαδή μόνο εάν το δυνητικό όφελος υπερτερεί τον πιθανόν κίνδυνο.

Δόση

Η δόση της δαπτομυκίνης είναι 4mg/kg άπαξ ημερησίως για 7-14 ημέρες. Ασθενείς με κάθαρσης κρεατινίνης <30μl/min, περιλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν αιμοδιάλυση ή συνεχή περιτοναϊκή διάλυση, θα πρέπει να λαμβάνουν 4 mg/kg κάθε 48 ώρες³⁰.

Πρακτικά Σημεία

1. Η δαπτομυκίνη έχει καινοτόμο μηχανισμό βακτηριοκτόνου δράσεως που έγκειται στην εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης των Gram – θετικών βακτηρίων.
2. Η δαπτομυκίνη είναι δραστική εναντίον των βακτηρίων που ευρίσκονται σε φάση αναπτύξεως και αυτών

που ευρίσκονται σε στατική φάση, ενώ προκαλεί ελάχιστη κυτταρική λύση.

3. Είναι ιδιαίτερα δραστική έναντι πολυανθεκτικών Gram – θετικών βακτηρίων, περιλαμβανομένων των MRSA και VRE.
4. Η δαπτομυκίνη έχει μετά – αντιβιοτική επίδραση μεγαλύτερη των 6 ωρών.
5. Απεκκρίνεται αποτελεσματικά στο φλεγμονώδες υγρό των φλυκταινών.
6. Έχει μακρό χρόνο ημίσειας ζωής και παρέχει τη δυνατότητα χορηγήσεως άπαξ ημερησίως.
7. Έχει ελάχιστη τοξικότητα και χαμηλή αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα.
8. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία των επιπλεκόμενων ή μη λοιμώξεων του δέρματος και δερματικών καταστάσεων και της πνευμονίας. Υψηλές δόσεις δαπτομυκίνης 12mg/kg το 24ωρο έχουν χρησιμοποιηθεί για την MSSA και MRSA βακτηριαμία και ενδοκαρδίτιδα μη απαντώσες στα άλλα αντισταφυλοκοκκικά φάρμακα χωρίς τοξικότητα.

Δαπτομυκίνη – Εμπορικό όνομα: Cubicin 350mg για ενδοφλέβιο χορήγηση.

ABSTRACT

New Antimicrobial Agents in the Treatment of Resistant Gram – Positive Bacterial Infections

KARACHALIOS NG, GRIGORIADIS GCN, KARACHALIOS GN.

Vancomycin and methicillin resistance Gram – positive cocci have emerged as an increasingly problematic cause of hospital – acquired infections. Vancomycin resistance has emerged primarily among Enterococci but the MIC's of vancomycin are also increasing for Staphylococcus species. Resource have been committed to the development of antimicrobial agents with activity against the organisms. This review will focus on the evaluation the safety and efficacy of newer antibiotics with activity against vancomycin – resistant and methicillin – resistant Gram – positive cocci. Included in this work are the agents linezolid, daptomycin, quinupristine – dalfopristine and tigecycline. These new compounds on the horizon promise to provide important new additions to our armamentarium in the fight against resistant Gram – positive bacteria.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Menichetti F. Current and emerging serious Gram – positive infections. Clin Microbial Infect 2005; 11 (suppl 3): 22-28.
2. Baquero F. Gram – positive resistance : challenge for the development of new antibiotics. J. Antimicrob Chemother 1997; 39 (suppl A): 1-6.
3. Witte W. Antibiotic resistance in Gram – positive bacteria: epidemiological aspects. J Antimicrob Chemother 1999; 44 (Topic A): 37-46.
4. Elsayed S, Laupland KB. Emerging gram – positive bacterial infections. Clin Lab Med 2004; 24: 587-603.
5. Rupp ME, Archer GL. Coagulase – negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. Clin Infect Dis 1994; 19: 231-243.
6. Moellering RC, Jr. The growing menace of community – acquired methicillin – resistant Staphylococcus aureus. An n Intern Med 2004; 144: 368-370.

7. Appelbaum PC. MRCA – the tip of the iceberg. *Clin Microbial Infect* 2006; 12(suppl 2): 3-10.
8. Chang FY, Peacock J, Jr, Musher DM, et al. Staphylococcus aureus bacteraemia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicentre study. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 333-339.
9. Kollet MH. Broad – spectrum antibacterials and treatment of serious bacterial infections: Getting in right up front. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (suppl 1) : ss13.
10. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 167-193.
11. Peterson LR. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter? *Clin Infect Dis* 2006; 42: 224-233.
12. Maschmeyer G, Noskin GA, Riband P, et al. Changing patterns of infections and antimicrobial susceptibilities – oncology 2000; (suppl 6) : 9-16.
13. Swaner SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3251-3255.
14. Brickner SJ. Oxazolidinone antibacterial agents. *Curr Pharm Desing* 1996; 2: 175-194.
15. Stalker DJ, Jungbluth CL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinetic* 2003; 42: 1129-1140.
16. Clement D, Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000; 59: 815-827.
17. Plouffe JE. Emerging therapies for serious gram – positive bacterial infections: a focus on linezolid. *Clin Infect Dis* 2000; 31(suppl 4): 144-149.
18. Young LS. Hematologic effects of linezolid versus vancomycin. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1065-1066.
19. Bernard L, Stern, Lew D, Hoffmeyer F. Serotonin syndrome after concomitant treatment with linezolid and citalopram. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1197.
20. Graig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical application to the use of β – lactam, glycopeptides and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 479-501.
21. Kern WV. Daptomycin: first in a new class of antibiotics for complicated skin and soft – tissue infections. *Int T. Clin Pract* 2006; 60: 370-378.
22. Cottagnend P. Daptomycin : a new treatment for insidious infections due to gram – positive infections. *Swis Med Wkly* 2008; 138: 93-99.
23. Woodford N. Novel agents for the treatment of resistant gram – positive infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 117-137.
24. Abbanat D, Maclelag M, Bush K. Novel antibacterial agents for the treatment of serious gram – positive infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 379-399.
25. Kaatz GW, Lundstrom TS, Seo SM. Mechanisms of daptomycin resistance in Staphylococcus aureus. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 280-287.
26. Friedman I, Alter JD, Silverman JA. Genetics changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2137-2145.
27. Fowler V G Jr, Boucher H W, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteraemia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. *N Engl J Med* 2006; 355: 653-665.
28. Marry FM, Yeh WW, Wennersten CB, et al. Emergence of a clinical daptomycin - resistant Staphylococcus aureus isolate during treatment of methicillin – resistant Staphylococcus aureus bacteraemia and osteomyelitis. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 595-597.
29. Wise R, Gee T, Andrews JM, et al. Pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of intravenous daptomycin in volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 31-33.
30. Turner GM, Alder J. Daptomycin: a novel lipopeptide antibiotic. *Clin Microbiol Newslett* 2002; 24: 63-71.
31. Archer RF, Makin D, Tall P, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin – structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1673-1681.

□