



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**EFFICACIA CLINICA DI UN NUOVO
ANTIBIOTICO LONG ACTING NELLE INFEZIONI
DA GERMI GRAM + MULTIRESISTENTI:
ESPERIENZA DEGLI OSPEDALI RIUNITI DI
ANCONA**

Relatore: Chiar.mo

Prof. Andrea Giacometti

Tesi di Laurea di:

Filippo Della Martera

Correlatore: Chiar.mo

Prof. Lucia Brescini

A.A. 2019/2020

INDICE

INTRODUZIONE	1
Capitolo 1: INFEZIONI DA GRAM + MULTIRESISTENTI.....	2
1.1 Batteri Gram + ...	2
1.1.1 Staphylococcus Aureus	3
1.1.2 Staphylococcus Epidermidis.....	4
1.1.3 Streptococchi	5
1.1.4 Enterococcus Faecalis e Enterococcus Faecium	5
1.2 Tipologie di infezioni	7
1.2.1 Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections	7
1.2.2 Osteomieliti e infezioni di protesi articolari	10
1.2.3 Endocardite infettiva	12
1.3 Antibiotici maggiormente utilizzati contro infezioni da Gram + ...	14
1.3.1 Vancomicina	14
1.3.2 Teicoplanina.....	16
1.3.3 Daptomicina	17
1.3.4 Linezolid	18
1.3.5 Ceftarolina	19
1.3.6 Tigeciclina	20
1.3.7 Betalattamici: penicilline e cefalosporine	21
Capitolo 2: DALBAVANCINA: NUOVO ANTIBIOTICO LONG ACTING	23
2.1 Farmacocinetica e farmacodinamica	23
2.2 Efficacia e sicurezza	24
2.3 L'utilizzo nella pratica clinica	29
Capitolo 3: DESCRIZIONE DELLO STUDIO	30
3.1 Lo scopo dello studio.....	30
3.2 Materiali e metodi.....	30

3.3 Risultati	33
3.3.1 Caratteristiche generali dei pazienti	33
3.3.2 Tipo di infezione e microorganismi responsabili	36
3.3.3 Infezioni di protesi articolari.....	39
3.3.4 Trattamenti antibiotici precedenti	40
3.3.5 Sicurezza e tollerabilità di dalbavancina.....	40
3.3.6 Efficacia clinica	42
3.3.7 Confronto tra l'utilizzo "in label" e "off label" di dalbavancina	45
Capitolo 4: CONCLUSIONI.....	48
BIBLIOGRAFIA	51
RINGRAZIAMENTI	57

INTRODUZIONE

Le infezioni da batteri Gram positivi si distinguono in diverse entità cliniche a seconda della sede anatomica colpita, dell'agente microbiologico che le determina, dell'estensione e della gravità della patologia. Tra le più frequenti trattate in ambito ospedaliero ci sono sicuramente le ABSSSI (Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections), gruppo eterogeneo di patologie che colpisce cute e tessuto sottocutaneo con una superficie di lesione di minimo 75 cm², e che include gli ascessi maggiori, la cellulite, le infezioni di ferite chirurgiche e l'erisipela. Meno frequentemente, tali batteri possono essere causa anche di osteomieliti, infezioni di protesi articolari e endocarditi. Tra i batteri Gram positivi, responsabili di queste patologie, abbiamo varie specie di stafilococchi, streptococchi ed enterococchi. Al primo posto c'è sicuramente lo *Staphylococcus Aureus* Meticillino-Resistente (MRSA) che ha mostrato negli ultimi anni un aumento dell'incidenza, elevati tassi di complicanze, di morbosità, di mortalità e conseguente aumento dei costi e dei giorni di degenza. La variabilità dunque di questo spettro di patologie richiede un approccio attento e mirato, una diagnosi precoce con annesso esame colturale per la ricerca del germe eziologico responsabile e un trattamento il più possibile efficace e sicuro per il paziente. Gli antibiotici fino ad oggi maggiormente utilizzati, tra cui vancomicina, linezolid, daptomicina o ceftarolina, stanno diventando via via sempre meno efficaci nel far fronte a questo tipo di infezioni, per la comparsa di ceppi multi-resistenti che richiedono, di conseguenza, la scoperta e l'utilizzo di nuovi trattamenti che consentano di migliorare i risultati in termini di guarigione e sopravvivenza. Coerentemente con questa necessità, in questo studio si è analizzata l'efficacia e la sicurezza di un nuovo antibiotico long acting, la Dalbavancina, lipoglicopeptide con effetto battericida sui batteri Gram + multiresistenti somministrato per via endovenosa. Indagare costi e benefici dell'utilizzo di questo farmaco potrebbe portare a un miglioramento della qualità della vita di questi pazienti, inteso come guarigione clinica, diminuzione degli effetti avversi e della mortalità e riduzione dei giorni di ospedalizzazione e aumento della compliance del paziente, permettendo di trovare nuove prospettive terapeutiche sempre più efficaci verso questo ampio gruppo di infezioni.

Capitolo 1: INFEZIONI DA GRAM + MULTIRESISTENTI

Le infezioni causate da batteri Gram + possono colpire diversi organi e apparati: cute e tessuti molli, torrente circolatorio, endocardite infettiva, meningiti, infezioni del neutropenico, osteomieliti, infezioni di protesi articolari, infezioni complicate delle vie urinarie, polmoniti e broncopolmoniti. Dal punto di vista epidemiologico, le infezioni da batteri Gram + vengono suddivise in tre categorie:

- Comunitarie: le infezioni acquisite in comunità, caratterizzate da bassa incidenza di antibiotico resistenza ma dalla possibilità di quadri clinici gravi;
- Nosocomiali: infezioni acquisite in ambito ospedaliero, caratterizzate da un'elevata incidenza di antibiotico resistenza, presenza di comorbidità e complessità diagnostica e terapeutica;
- "Health Care Associated": infezioni associate all'assistenza, che possono svilupparsi come risultato diretto di interventi terapeutici medici o chirurgici; esse includono infezioni del sito chirurgico, infezioni urinarie correlate al catetere vescicale, le batteriemie correlate all'uso di cateteri venosi centrali, infezioni che colpiscono pazienti dializzati o in chemioterapia.

I batteri Gram + multiresistenti, tra cui spiccano *Staphylococcus aureus*, stafilococchi coagulasi negativi, *Enterococcus faecalis* ed *Enterococcus faecium*, rappresentano patogeni emergenti nel paziente immunocompromesso ospedalizzato, soprattutto nei soggetti degenti presso unità di terapia intensiva. Lo spettro degli antibiotici disponibili per una terapia efficace di queste infezioni sta diventando sempre più ristretto a causa della diffusione esponenziale dell'antibioticoresistenza. (<https://www.oatext.com/pdf/TiM-3-158.pdf>)

1.1 Batteri Gram +

I batteri Gram-positivi sono batteri così definiti perché si colorano di violetto se sottoposti alla colorazione di Gram e osservati al microscopio. Hans Christian Gram ha sviluppato il metodo di colorazione Gram nel 1884 e consiste nell'utilizzo di un colorante violetto, che si lega e viene trattenuto dal peptidoglicano, strato

fondamentale che costituisce la parete cellulare degli organismi gram-positivi. Il peptidoglicano è costituito da tanti monomeri composti da tre molecole (N-acetilglucosammina, acido N-acetil-muramico e tetrapeptide) e legati tra loro attraverso reazioni di transpeptidazione ad opera degli enzimi transpeptidasi (o Penicillin Binding Protein). Nei batteri Gram positivi rappresenta il principale componente della parete cellulare mentre negli organismi gram-negativi costituisce uno strato molto sottile nello spazio periplasmico, spazio compreso tra la membrana esterna e la membrana interna. Per questo motivo, i batteri Gram positivi si colorano mentre i Gram negativi avendo così poco peptidoglicano ed essendo diversamente strutturata la loro parete cellulare, non trattengono il colorante violetto utilizzato. (Mainous III et al., 2003)

I batteri Gram-positivi si possono classificare in base alla forma che assumono al microscopio in cocci, bacilli o filamenti ramificati. I cocci Gram-positivi includono lo *Staphylococcus* (catalasi-positivo), che cresce a grappoli e lo *Streptococcus* (catalasi-negativo), che cresce in catene. Gli stafilococchi si suddividono ulteriormente in specie coagulasi positive (*S. aureus*) e coagulasi negative (*S. epidermidis* e *S. saprophyticus*); Gli streptococchi si suddividono in *Strep. pyogenes* (Gruppo A), *Strep. agalactiae* (Gruppo B), enterococchi (Gruppo D), *Strep. viridans* e *Strep. pneumoniae*. I bacilli (bastoncelli) si suddividono in base alla loro capacità di produrre spore e quindi di sopravvivere negli ambienti per molti anni: *Bacillus* e *Clostridia* sono bacilli sporigeni mentre *Listeria* e *Corynebacterium* non lo sono. I filamenti ramificati infine comprendono *Nocardia* e *actinomyces*.

1.1.1 Staphylococcus Aureus

Staphylococcus aureus, patogeno Gram-positivo, coagulasi-positivo appartenente alla famiglia delle *Staphylococcaceae*, è un batterio sferico di circa 1 µm di diametro che forma grappoli simili all'uva. *S. aureus* è un commensale presente sulla cute e sulle mucose; studi hanno dimostrato infatti che circa il 20% degli individui è portatore nasale persistente di *S. aureus* (Lakhundi & Zhang, 2018). *S. aureus* è stato uno dei primi patogeni descritti ma è ancora oggi una delle cause più comuni di infezioni negli esseri umani. Costituisce una delle principali cause di infezioni

ospedaliere e acquisite in comunità, tra cui batteriemie, ABSSSI, endocarditi e osteomieliti. (Kong et al., 2016) Clinicamente, nel corso degli anni un problema sempre più rilevante e preoccupante è stato lo sviluppo di meticillino resistenza, essendo le penicilline gli antibiotici maggiormente utilizzati contro le infezioni sostenute da S. Aureus: le infezioni dovute a ceppi di S. aureus resistenti alla meticillina (MRSA) sono associate a maggiori tassi di mortalità, si traducono in una maggiore durata dei ricoveri ospedalieri e in un aumento dei costi sanitari. (Chambers & Deleo, 2010) I dati del sistema nazionale di sorveglianza delle infezioni nosocomiali suggeriscono che, negli Stati Uniti, l'incidenza delle infezioni nosocomiali da MRSA è in costante aumento e che queste infezioni rappresentano più del 60% dei ricoveri in unità di terapia intensiva. (Kumar, 2016) Questa antibiotico-resistenza ha rappresentato, e lo è tuttora, una sfida per il mondo medico e scientifico per quanto riguarda il trattamento e il controllo delle infezioni soprattutto nosocomiali, portando la ricerca alla scoperta di nuovi antibiotici efficaci e sicuri.

1.1.2 Staphylococcus Epidermidis

Lo Staphylococcus epidermidis è un batterio facente parte del microbioma umano, ampiamente presente sulla cute dell'uomo. Attraverso studi di genomica si è visto però che alcune linee di S. Epidermidis si sono adattate in ambiente nosocomiali, sono divenute resistenti ai farmaci e sono quindi diventate capaci di dare patologia. (Penelitan, 2008) Questo si pensa sia stato favorito dalla diffusione dell'utilizzo di procedure invasive e di dispositivi protesici e dalla capacità del microorganismo di formare biofilm su questi corpi estranei, capaci di resistere anche ai più potenti antibiotici e al sistema immunitario dell'ospite. La prima resistenza dimostrata è stata quella verso la rifampicina ma poi si è visto che la stessa mutazione (rpoB) gli conferiva resistenza anche verso gli antibiotici glicopeptidici di ultima linea, come vancomicina e teicoplanina. (Penelitan, 2008) Le principali infezioni causate da S. Epidermidis sono infezioni di ferita chirurgica e batteriemie associate a catetere venoso centrale.

1.1.3 Streptococchi

Gli streptococchi sono un grande gruppo eterogeneo di batteri gram-positivi di forma sferica ampiamente distribuiti in natura di cui se ne conoscono 104 specie diverse. Quelli noti per la capacità di causare malattie umane comprendono due grandi categorie: in primo luogo ci sono gli streptococchi piogeni, inclusi i familiari streptococchi β -emolitici e lo *Streptococcus Pneumoniae* (o pneumococco). Questi organismi non fanno generalmente parte della flora commensale ma causano infezioni acute e spesso gravi negli ospiti, che rappresentano un'importante causa di morbidità e mortalità, associate a costi economici e sanitari elevati e ad un aumento della degenza ospedaliera.(Andam & Hanage, 2015) . I secondi sono gli streptococchi enterici e orali, che fanno quasi sempre parte della flora commensale dell'individuo e che quindi sono più frequentemente associati a infezioni opportunistiche in paziente immunodepressi e defedati. Per quanto riguarda lo *S. Pneumoniae* (o pneumococco), è un colonizzatore quiescente del tratto respiratorio superiore ed è trasportato in modo asintomatico da una frazione della popolazione variabile, che va dal 21% al 94% in contesti ad alto carico come l'Africa subsahariana.(Usuf et al., 2014) L'introduzione della vaccinazione e l'utilizzo smisurato degli antibiotici assieme alla eccezionale variabilità genetica e fenotipica dello pneumococco, hanno causato la comparsa di ceppi multiresistenti dotati di un'elevata capacità di eludere gli antibiotici e le difese dell'ospite.(Rezaei Javan et al., 2019) Le patologie infettive più importanti causate dallo *Streptococcus Pneumoniae* sono la polmonite, l'otite media, la congiuntivite, la batteriemia e la meningite.(Gray & Stevens, 2009)

1.1.4 Enterococcus Faecalis e Enterococcus Faecium

Gli enterococchi sono batteri Gram-positivi ubiquitari che sono stati isolati in ogni luogo: nel suolo, nelle acque superficiali e di mare, in associazione con le piante, negli alimenti fermentati, come parte del microbiota intestinale di vertebrati e invertebrati, come agenti causali di patologie e infezioni umane.(García-Solache & Rice, 2019) Il termine "enterococco" fu coniato per la prima volta da Thiercelin nel

1899, quando descrisse batteri intestinali commensali ma con la capacità di diventare patogeni. Sono soprattutto due specie a causare la maggior parte delle infezioni da enterococco: *Enterococcus Faecalis* e *Enterococcus Faecium*. Questi enterococchi hanno una resistenza intrinseca ai più comuni antibiotici, come tutte le cefalosporine, gli aminoglicosidi, la clindamicina e trimetoprim-sulfametossazolo. Inoltre, la straordinaria variabilità e plasticità del loro genoma ha consentito a queste due specie di acquisire negli anni resistenza anche verso gli aminoglicosidi di ultima generazione, l'ampicillina e la vancomicina (VRE). (Gorrie et al., 2019) (Golob et al., 2019) Le principali patologie causate da queste due specie di enterococchi sono infezioni nosocomiali e associate all'assistenza sanitaria (HAI), in particolare infezioni del tratto urinario, endocarditi, infezioni di cute e tessuti molli e infezioni associate all'utilizzo di dispositivi medici, come devices, cateteri e protesi articolari. (Yuen & Ausubel, 2014)

1.2 Tipologie di infezioni

Le principali patologie causate da batteri Gram positivi sono le infezioni di cute e tessuti molli, meglio conosciute con l'acronimo ABSSSI ("Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections"), le infezioni osteoarticolari, tra cui le osteomieliti e le infezioni protesiche, e le endocarditi.

1.2.1 Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections

Le patologie della cute colpiscono circa il 30-70% degli individui e presentano tassi molto più elevati in alcuni sottogruppi di popolazione a rischio.(Roderick James Hay & Fuller, 2011) (Johnson & Roberts, 1978) In particolare, le infezioni batteriche della cute e della struttura cutanea rappresentano alcune tra le più frequenti infezioni trattate in ambito ospedaliero. Tali patologie sono quindi una sfida per la medicina moderna, in quanto spesso richiedono terapia antibiotica endovenosa e/o la necessità di un intervento chirurgico, e sono associate ad elevati costi diretti ed indiretti sia per il sistema sanitario che per la società.(Falcone et al., 2016) (Moran et al., 2013) Le infezioni causate da MRSA, che mostrano negli anni un aumento dell'incidenza ed elevati tassi di complicanze, costituendo le infezioni prevalenti nelle ABSSSI, sono più spesso resistenti ad un'ampia varietà di antibiotici e, se paragonate alle infezioni causate da microrganismi non-MRSA, sono associate a tassi di morbosità e mortalità significativamente più alti, costi più elevati e ricoveri più lunghi.(P. et al., 2007)

Dal punto di vista epidemiologico, uno studio pubblicato da Hay e colleghi nel 2013 mostra l'impatto di 15 categorie di malattie della cute in 187 Paesi, nel periodo tra il 1990 ed il 2010.(Roderick J. Hay et al., 2014) Lo studio sottolinea come le patologie della cute siano, a livello globale, la quarta causa di burden "non fatale" espresso in termini di anni persi a causa della disabilità. Risultano inoltre costituire, nei diversi Paesi, tra la seconda e undicesima causa di "anni di vita vissuti con disabilità". Grazie a tale studio, che include alcune delle condizioni che si ritrovano nella definizione di ABSSSI, è dunque possibile evidenziare i tassi di prevalenza delle singole patologie nelle diverse regioni del mondo. Estrapolando da tale studio i dati

relativi all'Europa, appare evidente come le celluliti, gli ascessi ed altre infezioni batteriche della cute siano più frequenti nella regione dell'Est Europa. Per quanto riguarda gli anni di vita persi aggiustati per la disabilità, il risultato per le condizioni sopra descritte è sovrapponibile al dato di prevalenza e quindi maggiore nella regione Est europea. Se si considera il dato con dettaglio per fasce d'età, l'impatto maggiore è evidente nel periodo post-neonatale e nelle fasce di età più avanzate.

Lo "Studio di prevalenza europeo su infezioni correlate all'assistenza e uso di antibiotici negli ospedali per acuti" condotto dalla Regione Emilia-Romagna nell'ambito del Progetto CCM "Supporto alle attività di integrazione dei sistemi di sorveglianza delle infezioni correlate all'assistenza" (2010-2012) mostra come, tra le infezioni correlate all'assistenza (ICA), le infezioni di cute e tessuti molli rappresentino il 3,2% (in tale studio non definite come ABSSSI e quindi separate dalle infezioni del sito chirurgico), accanto alle più frequenti infezioni respiratorie (24,1%), del tratto urinario (20,8%), del sito chirurgico (16,2%), del sangue confermate dal laboratorio (15,8%).(Ricchizzi E et al, 2013) Ancora l'Emilia Romagna pubblica nel 2014 i risultati nazionali di uno studio europeo, condotto sulla base del protocollo di studio messo a punto dal Progetto Europeo HALT (Healthcare-Associated infections in Long-Term care facilities in Europe), finanziato e promosso dall'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), al quale hanno aderito, nel 2013, 19 paesi dell'Unione Europea per un totale di oltre 1.000 strutture. In termini di prevalenza di infezione, la cute (e la ferita) risulta essere il terzo sito più colpito dopo il tratto respiratorio ed urinario, con una prevalenza del 16% di tutte le infezioni (paragonata al 23% a livello europeo). (Ricchizzi E, Moro ML, 2013) Per quanto riguarda la prevalenza di infezioni dovute a ceppi di MRSA, è stato dimostrato come essa vari considerevolmente nei diversi Paesi europei. I dati disponibili sulla frequenza delle infezioni da MRSA, rilevati nell'ambito del Progetto AR-ISS in Italia e del Progetto EARSS a livello europeo, vedono l'Italia come uno tra i Paesi europei nei quali la diffusione di questo profilo di resistenza è più elevata.(ISS, Raccomandazioni sul controllo della diffusione nosocomiale dello *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) 2011) Nel 2014 nel Paese la percentuale di MRSA è stata pari al 33,6% di tutti gli isolati invasivi di *Staphylococcus aureus*, a fronte di una media europea del 17,4%, e, sebbene il trend, tra il 2011-2014 mostri valori in lenta diminuzione, rimane tra i più elevati nei

Paesi europei. Questo indica che la circolazione di MRSA negli ospedali italiani ha raggiunto livelli di vero allarme per la sanità pubblica. Le infezioni batteriche acute della cute e della struttura cutanea (ABSSSI) costituiscono dunque uno spettro di patologie provocate da differenti microrganismi (sebbene prevalentemente Gram+), la cui gestione diagnostica e terapeutica assume caratteristiche diverse in base all'agente eziologico, alla patologia stessa, alla gravità dell'infezione. Tale variabilità richiede dunque un approccio attento, in particolar modo nella valutazione del farmaco da somministrare e nella scelta della tempistica di somministrazione. Un approccio "empirico ragionato", con un farmaco a spettro d'azione "mirato", di fronte a patologie che riconoscono un'eziologia per lo più da Gram+, compreso l'MRSA, potrebbe permettere un'appropriatezza terapeutica fin dalla diagnosi in prima giornata, garantendo un risparmio di farmaci a spettro più ampio, da utilizzarsi in altri tipi di infezione cutanea, ad eziologia più tipicamente "mista". Le Linee Guida dell'IDSA, Società Americana di Malattie Infettive (2014) raccomandano una serie di specifici principi attivi senza stabilire una priorità nel loro utilizzo lasciando al clinico libera scelta della migliore molecola in relazione alla sua esperienza, alle condizioni del paziente, all'agente infettivo e al quadro clinico. Tali raccomandazioni attualmente di riferimento, prevedono un utilizzo, in caso di infezione da sospetto o provato MRSA, di Vancomicina, Daptomicina, Linezolid, Ceftarolina, Telavancina, (no indicazioni infezioni cutanee in Europa). A questi si aggiungono, disponibili in Italia, Tigeciclina, Teicoplanina e Dalbavancina. (Stevens et al., 2014) A motivo della frequenza di tali infezioni e della loro gestione iniziale o totale in ambito ospedaliero, l'utilizzo di strategie di trattamento più efficaci, che garantiscano una miglior compliance/aderenza del paziente alla terapia a dimissione avvenuta, una riduzione della degenza ospedaliera e dei costi sanitari, consentirà di migliorare i risultati in termini di morbosità, sopravvivenza e qualità di vita.

Infezione della ferita chirurgica

L'infezione della ferita chirurgica, che rientra tra le infezioni del sito chirurgico (SSIs) e che dal 2013 rientrano nelle ABSSSI, sono tra le più comuni e serie complicanze per i pazienti sottoposti a procedure chirurgiche. Rientrano all'interno delle infezioni associate all'assistenza sanitaria ("hospital acquired infections" o HAIs), costituendo

circa il 14-17% di tutte le HAIs ed il 38% delle infezioni nosocomiali in pazienti chirurgici. Il Centers for Disease Control and Prevention (CDC) stima che tali infezioni complichino approssimativamente il 5% delle quasi 30 milioni di procedure chirurgiche effettuate ogni anno.(J. A. Weigelt et al., 2010) Tali infezioni duplicano la durata della permanenza in ospedale dei pazienti e aumentano la probabilità di ricorso alla terapia intensiva, con un rischio di riammissione 6 volte maggiore (se comparati a coloro che non contraggono l'infezione). Lo *Staphylococcus aureus* è il principale responsabile delle infezioni nosocomiali (incluse le HAIs) ed è costantemente in aumento l'incidenza delle infezioni da MRSA (circa 2/3 delle infezioni da *S. aureus*). (J. A. Weigelt et al., 2010)

1.2.2 Osteomieliti e infezioni di protesi articolari

L'osteomielite è un'infezione dell'osso che determina una reazione infiammatoria locale, caratterizzata da una progressiva distruzione dell'osso. Può essere causata da batteri, micobatteri o funghi. I batteri che causano osteomielite, di cui al primo posto per frequenza vi è sicuramente lo *Staphylococcus Aureus*, possono infettare le ossa diffondendosi per diffusione ematica, per diffusione contigua da tessuti vicini o per inoculazione diretta del microorganismo nell'osso. I pazienti manifestano dolore nella porzione di osso colpita, associato a febbre e perdita di peso. Sono patologie molto complesse e difficili da gestire: è opportuno sottoporre il paziente ad emocromo, emocoltura e esami radiologici, associati a prelievo biotico per giungere ad una diagnosi accurata e definitiva. Dal punto di vista terapeutico, l'osteomielite negli adulti rappresenta oggi una sfida per il mondo medico ed ospedaliero: sono infezioni importanti che richiedono lunghi periodi di trattamenti antibiotici combinati (di almeno 4 - 6 settimane), talora affiancati a debridement e resezione chirurgica dell'osso necrotico. La crescente incidenza di infezioni causate da *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) e CoNS resistente alla meticillina complica ulteriormente la terapia, che richiede opzioni terapeutiche migliori, più sicure e più efficaci, che mirino a ridurre i giorni di ricovero e a migliorare l'aderenza del paziente alla terapia. (Rappo et al., 2019)

Allo stesso modo, sempre in ambito ortopedico, vi sono le infezioni protesiche, che costituiscono una complicanza non frequente ma potenzialmente devastante degli interventi chirurgici di posizionamento di protesi articolare. Tali infezioni, infatti, occorrono in circa l'1-2% di tutti i casi di sostituzione articolare.(Luca Lazzarini e Fausto de Lalla, 2003) La frequenza di tale evento è quantificabile in 1 caso per 100 interventi/anno per la protesi d'anca e 1,5 casi per 100 interventi/anno per quella di ginocchio; alcuni recenti studi epidemiologici dimostrano un tasso di infezione pari a 1,6% (*range* 1,2-2,4%) per la protesi d'anca e pari a 1,3% (*range* 1,1-1,6%) per quella di ginocchio. Sebbene si tratti di tassi di infezione ad oggi contenuti, il valore assoluto dei casi non è da sottovalutare, dato il numero elevato di interventi e il loro costante aumento. Pur non essendo una patologia frequente, la gravità clinica e la complessità del trattamento impongono di assicurare al paziente una gestione di eccellenza dell'evento infettivo garantendo una diagnosi tempestiva e un protocollo terapeutico efficace. La corretta diagnosi delle infezioni protesiche è particolarmente importante per diversi motivi:

- Normalmente queste infezioni necessitano di prolungati tempi di trattamento;
- Il mal utilizzo di antibiotici potrebbe essere causa dell'insorgenza di microorganismi antibioticoresistenti;
- Nelle infezioni precoci, la diagnosi tempestiva può evitare la necessità di ricorrere al reimpianto.

Sulla base del sospetto clinico viene avviato il percorso diagnostico, che include indagini laboratoristiche, strumentali e microbiologiche, con caratteristiche specifiche nei casi di infezioni precoci (si manifestano entro 4 settimane dall'intervento) o di infezioni ritardate/tardive (da 1 a 24 mesi dopo l'intervento).(Moro et al., 2017)

Il trattamento di questa patologia implica spesso una prolungata degenza, l'impiego di una adeguata e protratta terapia antibiotica e, in molti casi, la necessità di un nuovo intervento chirurgico. Appaiono evidenti le implicazioni di tutto ciò sia sulla prognosi del paziente che sull'aumento dei costi sanitari.

Sebbene le attuali linee guida sul trattamento delle osteomieliti e delle infezioni protesiche raccomandino almeno 6 settimane di trattamento antibiotico endovenoso, la terapia antimicrobica con alta biodisponibilità per via orale è ad oggi una valida alternativa alla somministrazione endovenosa.(Wunsch et al., 2019) In

letteratura sono riportati buoni tassi di successo clinico con la combinazione orale di fluorochinoloni e rifampicina, in particolare per le infezioni di protesi articolari. Tuttavia, una terapia antibiotica per via orale, avente una durata superiore alle due settimane, è associata ad una scarsa compliance e scarsa aderenza da parte del paziente, e di conseguenza ad una riduzione dei successi clinici. Pertanto è ragionevole auspicare ad alternative terapeutiche, soprattutto per quelle infezioni causate da stafilococchi resistenti ai fluorochinoloni e per i pazienti a rischio di scarsa aderenza come anziani, homeless e PWID. Un nuovo antibiotico long acting, la Dalbavancina, sembra essere una valida alternativa sia in termini di efficacia che di sicurezza e tollerabilità. Alcuni recenti studi hanno messo in evidenza come questo antibiotico sia in grado di raggiungere un'ottima concentrazione sia nell'osso che nelle strutture articolari, richiedendo solamente una singola somministrazione ogni 7 giorni o ogni 14 giorni, migliorando e facilitando notevolmente l'aderenza del paziente alla terapia. (Dunne et al., 2015)

1.2.3 Endocardite infettiva

L'endocardite infettiva è un'infezione endovascolare delle strutture cardiache (valvole native, endocardio atriale e ventricolare) che include l'endoarterite dei grossi vasi intratoracici (condizione che si può verificare nella pervietà del dotto arterioso, negli shunt arterovenosi, nella coartazione aortica) o di corpi estranei intracardiaci (protesi valvolari, cateteri di pacemaker e defibrillatori intracardiaci, condotti creati chirurgicamente), a contatto con il flusso sanguigno. Le alterazioni iniziali dell'endocardite infettiva sono rappresentate da vegetazioni di dimensioni variabili che contengono piastrine, eritrociti, fibrina, cellule infiammatorie, microrganismi. Tuttavia la distruzione di una valvola, l'ulcerazione, la formazione di ascessi possono essere le prime alterazioni rilevate all'esame ecocardiografico. Dal punto di vista epidemiologico, poiché l'endocardite infettiva non è soggetta a registrazione, come altre malattie infettive, e gli studi prospettici circa l'incidenza sono sporadici e con dati contrastanti (si passa da 1.9 a 6.2 infezioni/anno ogni 100.000 soggetti), c'è un considerevole grado di incertezza circa l'attuale incidenza di tale patologia.

Per quanto riguarda la patogenesi, diciamo che lo sviluppo dell'endocardite infettiva attraversa tre fasi:

- La formazione di microtrombi sterili localizzati a livello dell'endocardio leso, con sede preferenziale la rima di chiusura dell'orifizio valvolare dove un'emodinamica alterata, per esempio dovuta ad un danno valvolare preesistente, può predisporre allo sviluppo di lesioni dell'endocardio;
- Una batteriemia, ovvero l'ingresso di microrganismi nella circolazione sistemica come conseguenza di infezione focale o traumi;
- L'adesione e successiva moltiplicazione dei microrganismi alle vegetazioni trombotiche non batteriche, in cui la fibronectina, una glicoproteina che è il maggior costituente superficiale delle cellule di mammifero, ha un ruolo cruciale.

Gli agenti causali principali sono i batteri Gram positivi (come streptococchi e *S. Aureus*), in quanto sono caratterizzati da una maggior capacità di adesione e sono resistenti all'attività battericida del siero.

L'endocardite infettiva è una patologia molto complessa dal punto di vista diagnostico e terapeutico: il gold standard per la diagnosi è rappresentato dall'ecocardiografia, oggi giorno affiancata da TC multistrato e risonanza magnetica; per un trattamento efficace, occorre una terapia antibiotica aggressiva e prolungata, talora associata ad intervento chirurgico di rimozione del biofilm creatosi. Tra gli antibiotici di recente scoperta, la dalbavancina, un lipoglicopeptide a lunga emivita, ha mostrato sicuramente un tasso di successo elevato nel trattamento delle endocarditi, soprattutto quelle causate da batteri multiresistenti agli antibiotici tradizionali come la vancomicina. (Tobudic et al., 2018)

1.3 Antibiotici maggiormente utilizzati contro infezioni da Gram +

Gli antibiotici sono dei farmaci, di origine naturale o sintetica, in grado di rallentare o fermare la proliferazione batterica. Si distinguono in base alla loro attività in batteriostatici, ovvero antibiotici che bloccano la riproduzione del batterio impedendone la scissione, e battericidi, in grado di uccidere direttamente il batterio. Possono essere ulteriormente classificati in base al meccanismo d'azione e in base allo spettro d'azione; in questo studio, evidenziamo alcuni aspetti di alcuni degli antibiotici più utilizzati nella pratica clinica contro le infezioni da batteri Gram positivi.

1.3.1 Vancomicina

La vancomicina è un farmaco antibiotico somministrato per via endovenosa prodotto da *Streptococcus orientalis* che fa parte, insieme con la teicoplanina, della classe dei glicopeptidi. È un farmaco attivo nei confronti di batteri Gram-positivi, soprattutto stafilococchi, e quindi utilizzato nella pratica clinica in questo tipo di infezioni. La vancomicina è un glicopeptide idrosolubile di alto peso molecolare che agisce inibendo la polimerizzazione e la formazione del peptidoglicano dei batteri Grampositivi, legandosi al dipeptide D-Ala-D-Ala impedendo la reazione di transpeptidazione. Il risultato finale è la distruzione della parete batterica per lisi osmotica. I meccanismi alla base della resistenza sono analoghi per *Staphylococcus* e per *Enterococcus*; viene infatti sostituito l'aminoacido D-Ala terminale con un residuo di D-lattato, con perdita dell'affinità per la vancomicina e conseguente perdita di efficacia della stessa. Tra gli effetti collaterali più comuni sono riscontrati flebite e febbre con brividi, rash cutaneo con eosinofilia, nefrotossicità e sordità in via occasionale soprattutto nei pazienti con insufficienza renale. In tali pazienti si raccomanda un attento monitoraggio delle concentrazioni ematiche del farmaco e può essere necessaria una riduzione del dosaggio. Il dosaggio standard è di 500 mg e.v. ogni 6 h o 1 g ogni 12 h negli adulti e di 40 mg/kg/die e.v. in dosi frazionate ogni 6-12 h nei bambini, con infusione lenta che deve durare almeno 60 min.

Prove di efficacia

La vancomicina fu introdotta per l'utilizzo clinico nel 1958 nei confronti di *S. aureus* resistenti alla penicillina ma per i primi 25 anni dalla sua introduzione, il suo uso fu limitato ai pazienti con gravi allergie ai beta-lattamici e con infezioni da MRSA, che erano poco frequenti prima del 1980.(Scholar, 2007) In quel periodo, il dosaggio della vancomicina era condizionato dalla necessità di evitare nefrotossicità piuttosto che da ragioni di efficacia o di prevenzione dello sviluppo di ceppi resistenti, con una concentrazione target nel siero di 5-10 mg/L. Al contrario, recenti linee guida raccomandano concentrazioni fino a 15-20 mg/L nel trattamento da infezioni gravi da MRSA, non solo perché è stato dimostrato che l'aumento delle concentrazioni migliora l'efficacia in vivo ma anche per prevenire la selezione di ceppi di *S. aureus* con MIC più alti che sono stati riscontrati in vitro a concentrazioni di vancomicina <10 mg/L.(Rybak et al., 2009) Essendo stata diffusamente impiegata per debellare infezioni da *Staphylococcus aureus* si sono sviluppate resistenze, fino alla nascita di ceppi di *S. aureus* particolarmente resistenti come il VISA (Vancomycin Intermediate *S. aureus*) e il VRSA (Vancomycin Resistant *S. aureus*). (Hawser et al., 2011) I pochi fattori di rischio conosciuti che sembrerebbero predisporre i pazienti a VRSA includono: precedente esposizione a MRSA, infezioni o colonizzazioni di enterococchi vancomicina resistenti, patologie croniche in fase subclinica e precedenti trattamenti con vancomicina. I dati dello studio internazionale "Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.)" derivanti da 20000 isolati di *S. aureus* dimostrano che la proporzione di MRSA con MIC per la vancomicina ≥ 2 mg/L è cresciuta dal 5,6% nel 2004 all'11,1% nel 2009 ($p < 0.001$). Ceppi di MRSA con una MIC per vancomicina di 2 mg/L sono stati associati in diverse analisi prospettiche multivariate con un aumentato rischio di fallimento nel trattamento ed un tasso di mortalità aumentato in pazienti con batteriemia rispetto a ceppi con MIC più bassi. Recenti analisi retrospettive suggeriscono che ceppi VISA possono contribuire al fallimento terapeutico e alla morte in pazienti con batteriemia da MRSA.

1.3.2 Teicoplanina

La teicoplanina è un farmaco antibiotico che fa parte, insieme con la vancomicina, della classe dei glicopeptidi, estratto dall'*Actinoplanes teichomyceticus*. Essa si lega in maniera predominante (90%) alle proteine plasmatiche. La teicoplanina non è assorbita per via orale per cui viene somministrata per via endovenosa ed intramuscolare. La teicoplanina mostra un effetto battericida sui batteri Gram positivi. L'alto peso molecolare non consente l'attraversamento della membrana cellulare esterna dei germi Gram-negativi, per cui la teicoplanina, così come la vancomicina, è inefficace contro questi batteri. Tuttavia la teicoplanina ha un'emivita più lunga (45-70 ore) della vancomicina, e ciò può permettere una somministrazione in singola dose quotidiana di mantenimento. Questo farmaco è disponibile in Europa, ma il suo impiego non è stato approvato negli USA. Un regime standard di dosaggio di 6 mg/kg ogni 12 ore per 3 dosi, poi ogni 24, produce una concentrazione sierica terapeutica ≥ 10 mg/L nella maggior parte dei pazienti. Per raggiungere una concentrazione ossea e cartilaginea idonea ed efficace occorre innalzare la dose somministrata a 10 mg/kg. La penetrazione nel liquido cefalo/rachidiano o nell'umor acqueo/vitreo è scarsa. La clearance è ridotta nell'insufficienza renale, quindi in questo tipo di pazienti è necessario monitorare le concentrazioni ematiche e aggiustare il dosaggio, non tanto per evitare gli effetti collaterali quanto per assicurarsi che le dosi terapeutiche siano raggiunte.

Prove di efficacia

L'utilizzo della teicoplanina è considerata una valida alternativa alla vancomicina nelle infezioni da MRSA, come dimostrato da una recente meta-analisi di trial randomizzati condotta in Cina nel 2013 da Peng e colleghi. La stima di sintesi globale di 12 trial inseriti nella revisione sistematica di letteratura di articoli pubblicati dal 2002 al 2013 che confrontassero i due farmaci nella pratica clinica nella terapia di infezioni da MRSA non ha infatti indicato una differenza statisticamente significativa per i due gruppi di intervento. Altrettanto si può affermare per gli eventi avversi. È emerso in definitiva come la teicoplanina sia un'alternativa efficace e sicura alla vancomicina.(Peng et al., 2013)

1.3.3 Daptomicina

La Daptomicina è approvata per il trattamento delle infezioni di cute e tessuti molli e per le batteriemie dalla Food and Drug Administration (FDA) americana. Tale farmaco è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti:

- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (ABSSSI);
- Endocardite infettiva da *Staphylococcus aureus*;
- Batteriemia da *Staphylococcus aureus* quando è associata a endocardite infettiva o a ABSSSI.

La daptomicina ha una rapida azione battericida. Il suo meccanismo d'azione primario è la depolarizzazione calcio-dipendente della parete cellulare batterica. È un lipopeptide ciclico, attivo contro i microrganismi gram-positivi, quali streptococchi, enterococchi (inclusi enterococchi resistenti alla vancomicina), *S. aureus* meticillino-sensibili e meticillino-resistenti (MRSA). Nelle infezioni miste quindi, in cui si sospetta la presenza di batteri Gram-negativi e/o di alcuni tipi di anaerobi, la daptomicina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati. La resistenza a questo antibiotico si è vista essere associata a terapie prolungate per batteriemie da MRSA. Viene somministrato con un dosaggio standard di 4-6 mg/Kg una volta ogni 24 ore per via endovenosa o intramuscolare, vista la scarsa biodisponibilità orale. Una volta in circolo, la daptomicina lega rapidamente l'albumina sierica (90-95 per cento) e si distribuisce prevalentemente nello spazio vascolare, penetrando poco nelle cellule e nei tessuti dell'organismo. In pazienti con insufficienza renale di vario grado, vista la scarsità degli studi al riguardo, è necessario somministrarla solo quando il beneficio clinico superi il rischio potenziale, tenendo sotto stretto monitoraggio la risposta al trattamento, la funzionalità renale e i livelli di creatinfosfochinasi (CPK).

I più comuni eventi avversi riportati in uno studio di Fase III comprendono costipazione, nausea e reazioni al sito di iniezione. Meno frequentemente si sono evidenziati aumenti della creatinfosfochinasi (CPK) e miopatia.

Prove di efficacia

In due sperimentazioni cliniche sulle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, il 36% dei pazienti trattati con Daptomicina soddisfaceva i criteri di sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS). Il tipo più comune di infezione trattata era l'infezione delle ferite chirurgiche (38% dei pazienti), mentre il 21% presentava ascessi maggiori. In uno studio clinico randomizzato controllato in aperto su 235 pazienti con batteriemia da *Staphylococcus aureus* (dimostrata da almeno una coltura ematica positiva per *Staphylococcus aureus* prima di ricevere la prima dose) 19 pazienti, su 120 trattati con Daptomicina, rispondevano ai criteri per la endocardite infettiva e presentavano un tasso di successo del 50%. (Valent et al., 2011) Di questi 19 pazienti 11 erano affetti da *Staphylococcus aureus* sensibile alla meticillina e 8 da *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina. È stata osservata la mancata risposta al trattamento a causa di infezioni da *Staphylococcus aureus* persistenti o recidivanti in 19/120 pazienti trattati con Daptomicina (15,8%). La maggior parte dei pazienti che non hanno risposto alla terapia, a causa di infezione da *Staphylococcus aureus* persistente o recidivante, presentavano infezione profonda e non erano stati sottoposti ai necessari interventi chirurgici.

1.3.4 Linezolid

Il Linezolid è un oxazolidinone sintetico con un'attività selettiva contro microorganismi gram-positivi quali streptococchi, enterococchi (inclusi enterococchi resistenti alla vancomicina), stafilococchi coagulasi negativi, *S. aureus* meticillino-sensibile e meticillino-resistente (MRSA). (J. Weigelt et al., 2005) Linezolid è indicato per il trattamento delle polmoniti acquisite in comunità e delle polmoniti nosocomiali quando si sospetta o si ha la certezza che siano causate da batteri Grampositivi sensibili e per infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (ABSSSI). Pertanto, va utilizzato solo quando il test microbiologico abbia accertato l'eziologia da Gram positivi dell'infezione. Linezolid non è attivo infatti nelle infezioni causate da patogeni Gram negativi; nel caso in cui si accerti o si sospetti la presenza di patogeni Gram negativi, deve essere contemporaneamente avviata una terapia specifica per questi microrganismi. Il trattamento con linezolid deve essere iniziato solamente in ambito

ospedaliero e dopo consultazione con uno specialista qualificato, come un microbiologo o un infettivologo. Esistono due formulazioni per il linezolid che sono di pari efficacia: una per via endovenosa con sacche pronte all'uso da 300 ml contenenti 600 mg di principio attivo e l'altra per via orale con compresse da 600 mg. Linezolid non interagisce con il sistema ossidativo citocromo P450 ma subisce il metabolismo epatico ossidativo formando due metaboliti inattivi che vengono eliminati principalmente nelle urine. Per la somministrazione nei bambini e adolescenti non sono disponibili sufficienti dati e studi sulla sicurezza e sull'efficacia di linezolid, pertanto il suo utilizzo in questa fascia di età non è raccomandato.(Stein et al., 2005) Il linezolid non richiede la regolazione del suo dosaggio in caso di insufficienza epatica o renale ma nei pazienti sottoposti a terapia con linezolid per più di 7/10 giorni, è necessario il monitoraggio della conta ematica completa. Gli eventi avversi più comuni di linezolid constatati a seguito di studi clinici di fase III sono stati: lievi sintomi di diarrea (4,3%), nausea (3,4%), cefalea (2,2%) e alterazione del gusto (1,2%).(French, 2003) Altri importanti effetti avversi legati all'uso di linezolid comprendono mielosoppressione, neuropatia ottica, neuropatia periferica e acidosi lattica. Se viene somministrato per periodi più lunghi risulta associato ad effetti collaterali importanti quali soppressione del midollo osseo e trombocitopenia, in particolare se impiegato per più di due settimane. Se viene impiegato per un periodo di tempo ancora maggiore, potrebbe causare effetti irreversibili come neuropatia periferica farmaco-indotta e danneggiamento del nervo ottico. Il linezolid è un debole inibitore della monoamino-ossidasi (MAO) e può dar luogo a tossicità serotoninergica quando co-somministrato con gli inibitori non selettivi delle MAO, inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI), inibitori della serotonina noradrenalina (SNRI) o bupropione; pertanto risulta controindicato un suo utilizzo in associazione con questi farmaci.(Ramsey et al., 2013)

1.3.5 Ceftarolina

Nell'ottobre 2010, una nuova cefalosporina, il fosamil ceftarolina, è stata approvata dalla FDA americana per la terapia delle polmoniti batteriche acquisite in comunità e per le ABSSSI. Il metabolita attivo dimostra la sua efficacia in vitro contro i tipici patogeni più spesso associati con queste patologie, includendo patogeni Gram

positivi multi-resistenti quali lo *S. pneumoniae* e lo *S. aureus* meticillino-resistente. L'efficacia e la sicurezza del fosamil ceftarolina è stata dimostrata in studi clinici randomizzati su vasta scala di fase 2 e 3 in doppio cieco sia per le polmoniti batteriche acquisite in comunità che per le ABSSSI: è stato dimostrato che il fosamil ceftarolina è di pari efficacia rispetto agli antibiotici più comunemente utilizzati per queste patologie, come ceftriaxone e vancomicina.(File et al., 2012)

1.3.6 Tigeciclina

La tigeciclina è un antibiotico indicato negli adulti e nei bambini da otto anni di età in poi per il trattamento di:

- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (ABSSSI), escluse le infezioni del piede diabetico;
- Infezioni complicate intra-addominali.

Tigeciclina è un farmaco con azione antibatterica appartenente alla famiglia delle glicilcicline. La sua attività risiede nell'inibizione e nel blocco del trasporto di alcune proteine batteriche con un'azione batteriostatica. La tigeciclina deve essere utilizzata soltanto laddove gli altri antibiotici alternativi risultino non adeguati e inefficaci. Viene somministrata attraverso infusione endovenosa, per un periodo che va da 30 a 60 minuti con un dosaggio standard di 100 mg alla prima infusione, seguita da 50 mg ogni 12 ore per un periodo tra i 5 e 14 giorni. La durata del trattamento varia a seconda del sito in cui è localizzata l'infezione, della sua gravità e della risposta del paziente alla terapia.

Prove di efficacia

Nei diversi studi clinici condotti in relazione alle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli è stato riscontrato un più alto numero di decessi nei pazienti trattati con tigeciclina rispetto a quello riscontrato nei pazienti trattati con gli antibiotici confrontati. Le ragioni di tale riscontro tuttavia rimangono ancora poco chiare; di certo non può essere esclusa una minore efficacia e sicurezza di tigeciclina rispetto ai farmaci di confronto. Tigeciclina è indicato, pertanto, solamente nel trattamento

delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli e delle infezioni complicate intra-addominali, soltanto nei casi in cui sia noto o si sospetti che i trattamenti antibiotici alternativi non siano stati efficaci.

1.3.7 Betalattamici: penicilline e cefalosporine

Questi farmaci hanno come principale obiettivo la prevenzione e soprattutto il trattamento delle infezioni batteriche e delle loro complicanze, in quadri non severi. Perciò, le betalattamine vengono soprattutto utilizzate come terapia iniziale nelle forme di ABSSSI acquisite in comunità, senza fattori di rischio o sospetto di multi drug resistance (MDR). Costituiscono un'importante famiglia di antibiotici caratterizzata dalla presenza di un anello beta lattamico e da un'azione battericida nei confronti dei microorganismi Gram positivi. Il meccanismo d'azione è l'inibizione della sintesi della parete cellulare, in particolar modo del peptidoglicano nelle sue varie fasi. Le molecole che inibiscono la prima fase della sintesi del peptidoglicano parietale sono la fosfomicina e la cicloserina. La prima inibisce l'enzima fosfoenolpiruvato transferasi che attiva i monomeri precursori, mentre la cicloserina interferisce con l'utilizzo dell'alanina, che è un aminoacido essenziale alla costituzione dei peptidi facenti parte della struttura della parete. La seconda fase della sintesi del peptidoglicano, che consiste nel trasferimento e nella polimerizzazione del tetrapeptide parietale, viene inibita dai rappresentanti della classe dei glicopeptidi (vancomicina, teicoplanina e il lipoglicopeptide dalbavancina). Il numeroso gruppo dei beta-lattamici (penicilline, cefalosporine, non penicilline-non cefalosporine) è caratterizzato da farmaci che inibiscono le reazioni della terza ed ultima fase della formazione del peptidoglicano, ovvero le reazioni di transpeptidazione. È necessario precisare che anche i glicopeptidi inibiscono questa reazione di transpeptidazione (III stadio), mostrando un'attività biochimica molto ampia. I beta-lattamici quindi sono un vasto e numeroso gruppo di antibiotici ad azione battericida e sono, ad oggi, quelli maggiormente utilizzati. Proprio per questo motivo però sono stati i primi antibiotici verso cui i microorganismi hanno sviluppato resistenza, acquisendo geni codificanti delle proteine in grado di inattivarli, le cosiddette beta-lattamasi.

Penicilline

Le penicilline sono antibiotici appartenenti alla famiglia delle beta lattamine, insieme alle cefalosporine e i monobattami. Alcune sono utilizzabili esclusivamente per somministrazione parenterale poiché se assunte per via orale, sarebbero idrolizzate nell'ambiente acido dello stomaco; si tratta della penicillina G, delle carbossipenicilline, ureidopenicilline, sulfossipenicilline, amidinocilline e temocillina, che si presentano sotto forma di polvere di sali idrosolubili sodico, disodico e potassico dosate in U.I. Per la somministrazione esclusivamente orale disponiamo di capsule e compresse, bustine e polveri per soluzioni a base di penicillina V, dicloxacillina, bacampacillina, pivampicillina ed etacillina. Possono essere assunte sia per via orale sia per via parenterale ampicillina, amoxicillina, oxacillina, flucloxacillina, oxacillina e dicloxacillina. Per uso locale disponiamo di colliri contenenti meticillina e ampicillina.

Cefalosporine

Gli antibatterici appartenenti alla classe delle cefalosporine sono antibiotici ad ampio spettro e trovano impiego nel trattamento delle infezioni biliari, delle vie urinarie, della peritonite, della meningite, della setticemia, della peritonite e della polmonite. Le cefalosporine vengono secrete a livello renale e l'effetto indesiderato principale è rappresentato dall'ipersensibilità nei confronti di questi antibiotici. I soggetti allergici alle penicilline presentano allergia anche alle cefalosporine. In alcuni casi, le cefalosporine danno origine ad eventi emorragici, dovuti alla combinazione con i fattori di coagulazione per cui è necessario porre attenzione al loro concomitante uso.

Capitolo 2: DALBAVANCINA: NUOVO ANTIBIOTICO LONG ACTING

La dalbavancina è un antibiotico lipoglicopeptide derivato dalla teicoplanina, analogo della vancomicina con una buona penetrazione nei tessuti e un basso potenziale di insorgenza di resistenza batterica, con attività in vitro e in vivo verso un ampio spettro di patogeni Gram positivi, tra cui l'MRSA.(Scott, 2015)

2.1 Farmacocinetica e farmacodinamica

Xydalba è la denominazione commerciale dell'antibiotico dalbavancina ed ogni flaconcino è costituito da 500 mg in polvere per concentrato di dalbavancina per soluzione. È stato approvato per il trattamento delle ABSSSI, patologie che riconoscono una eziologia per lo più da Gram-positivi ed è stato registrato dalla FDA nel maggio 2014, e dalla EMA (European Medicines Agency) nel febbraio 2015 con una modalità di somministrazione endovenosa, che prevede una somministrazione di 1000 mg in prima giornata, seguita da una di 500 mg in 8 giornata per una dose totale di 1500 mg. A marzo 2016 ne è stato approvato anche l'uso in singola somministrazione da 1500 mg. Può essere richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale severa con GFR inferiore a 30 ml/min: in questo caso il regime posologico raccomandato per dalbavancina deve essere ridotto a 1.000 mg somministrati come singola infusione oppure a 750 mg per la prima dose, seguito una settimana più tardi da 375 mg, se si sceglie il regime a due somministrazioni. Le esposizioni sistemiche della dalbavancina sono proporzionali alla dose dopo singole dosi in un range di 140-1120 mg, indicando una farmacocinetica lineare della dalbavancina. La media relativa all'emivita di eliminazione era di 372 ore. Il volume di distribuzione allo stato stazionario era simile al volume del fluido extracellulare; la dalbavancina si lega reversibilmente alle proteine plasmatiche, soprattutto l'albumina (93%), e ciò non è influenzato dalla concentrazione del farmaco, da eventuale insufficienza renale o epatica. A seguito di una singola dose di 1000 mg in volontari sani, l'AUC nel fluido delle vescicole era pari al 60% della AUC plasmatica al giorno 7 dopo la somministrazione. Per quanto riguarda il metabolismo ancora si sa poco; sono stati rilevati nelle urine i metaboliti

idrossidalbavancina e aglicone mannosio, rappresentanti meno del 25% della dose somministrata. Dopo la somministrazione di una dose di 1000 mg, una media del 19% - 33% è stata escreta nelle urine come dalbavancina immodificata e una media dell'8% - 12% come metabolita idrossidalbavancina; circa il 20% della dose somministrata è stata escreta nelle feci. Il suo meccanismo d'azione comporta l'interruzione della sintesi della parete cellulare, legandosi con il terminale D-alanil-D-alanina dell'estremità del tetrapeptide nel peptidoglicano della parete cellulare nascente, prevenendo il cross-linking (transpeptidazione) delle sub-unità del disaccaride, che ha come esito la morte della cellula batterica.(H.W. et al., 2014) Dalbavancina ha una Concentrazione Minima Inibente (MIC) necessaria per inibire la crescita del 90% dei ceppi isolati (MIC90) per *S. aureus* pari a 0,06 µg/ml e un'emivita terminale di 2 settimane; essa inoltre è più efficace in modelli animali quando somministrata a dosi più elevate ma meno frequenti, rispetto a dosi inferiori ma più frequenti. I trial di fase 1 con somministrazione mono-settimanale hanno mostrato una media totale e concentrazioni plasmatiche libere superiori alla concentrazione battericida per *S. aureus* per 7-14 giorni.(Dunne, Puttagunta, et al., 2016).

2.2 Efficacia e sicurezza

DISCOVER 1 e 2 sono trial randomizzati, multicentrici, internazionali, in doppio cieco, condotti dal 2011 al 2012, in 54 e 86 centri rispettivamente, che hanno permesso di stabilire la non-inferiorità di dalbavancina nei confronti di un regime terapeutico basato su vancomicina più linezolid, nel caso in cui fosse ritenuto possibile lo switch a terapia orale. Per quanto riguarda le valutazioni relative alla sicurezza, durante il periodo dello studio sono stati registrati gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi. Gli eventi avversi manifestatisi durante il trattamento sono stati quelli con insorgenza o peggioramento al momento oppure dopo la somministrazione della prima infusione di 1 gr del farmaco in studio. In entrambi i bracci in studio, gli eventi avversi più comuni legati al trattamento sono stati nausea (2,5% dei pazienti con dalbavancina e 2,9% di quelli con vancomicina-linezolid), diarrea (0,8% vs 2,5%) e prurito (0,6% vs 2,3%). Una reazione nel sito di iniezione si è manifestata in 9 pazienti (1,4%) del gruppo dalbavancina e in 11 (1,7%) del

gruppo vancomicina-linezolid; il flushing si è osservato in 1 (0,2%) e 4 (0,6%) pazienti rispettivamente.(H.W. et al., 2014) (Dunne, Puttagunta, et al., 2016) La maggior parte degli eventi avversi correlati all'infusione nel gruppo dalbavancina, non si sono verificati per la somministrazione del farmaco al giorno 1 o al giorno 8, ma per il catetere necessario per l'infusione del placebo. Gli eventi avversi a 28 giorni od oltre dopo l'inizio del trattamento si sono verificati in 40 dei 652 pazienti (6,1%) nel gruppo dalbavancina e in 59 di 651 (9,1%) nel gruppo vancomicina-linezolid. Un evento avverso grave è stato riportato in 17 pazienti su 652 (2,6%) nel gruppo sperimentale e in 26 su 651 (4,0%) nel gruppo di controllo. Gli eventi avversi gravi correlati al trattamento sono stati cellulite e reazione anafilattoide nel gruppo di dalbavancina e cellulite, disturbi gastrointestinali, nefropatia tossica e insufficienza renale acuta nel gruppo vancomicina-linezolid.

La sicurezza di dalbavancina è stata confermata anche da un'analisi pooled di tutti gli eventi avversi registrati nei trial condotti durante le fasi di sviluppo del farmaco. In questa analisi sono stati inclusi i dati derivanti da tutti gli studi di fase 2 e 3 del programma di sviluppo clinico di dalbavancina, condotto dal 2002 al 2013.(Dunne, Talbot, et al., 2016) Tutti gli studi erano trial randomizzati controllati di non inferiorità di dalbavancina rispetto ai principali antibiotici alternativi. Dall'analisi pooled è emerso che, rispetto a coloro che sono stati trattati con antibiotici alternativi, i pazienti che hanno ricevuto dalbavancina hanno riscontrato un minor numero di eventi avversi emergenti dal trattamento (44,9% vs 46,8%), eventi avversi legati al trattamento (18,4% vs 20,1%) ed eventi avversi gravi legati al trattamento (0,2 vs 0,7 %).

Dopo l'approvazione dell'utilizzo di dalbavancina in doppia somministrazione per il trattamento delle ABSSSI, è stato condotto uno studio per confrontare efficacia e sicurezza di un regime a singola somministrazione rispetto al regime a due somministrazioni, già approvato. Si tratta di un trial randomizzato, in doppio cieco, unblinded per il farmacista, condotto nel periodo compreso tra aprile 2014 e marzo 2015, in 60 centri negli Stati Uniti, Europa dell'Est, Russia e Sud Africa.(Dunne, Puttagunta, et al., 2016) La risposta clinica, valutata dopo 48-72 ore dall'inizio del trattamento antibiotico, è stata dimostrata nell'81,4% dei pazienti randomizzati ad assumere la dose singola di 1.500 mg e nell' 84,2% nei pazienti trattati con il regime a due somministrazioni, raggiungendo l'obiettivo della non inferiorità, con una

differenza assoluta pari a -2,9% (IC 95%: da - 8,5 a 2,8). I tassi di successo clinico così come la valutazione della risposta da parte del ricercatore ai giorni 14 e 28 sono stati simili in entrambi i regimi considerati, con una risposta clinica al giorno 28 pari al 97% in ambedue i gruppi. In conclusione, lo studio pubblicato da Dunne e colleghi ha confermato la non inferiorità di dalbavancina in regime a singola somministrazione rispetto a quello a due somministrazioni, mostrando anche un profilo di sicurezza sovrapponibile.(Dunne, Puttagunta, et al., 2016) Nei sistemi sanitari attuali un ruolo sempre più importante nell'orientare la scelta della terapia farmacologica è svolto dalle considerazioni di carattere farmaco-economico. A tal proposito, in riferimento a quanto finora discusso, non è trascurabile l'impatto considerevole che ha l'aumento della prevalenza di infezioni batteriche multi-resistenti su morbidità e mortalità e il conseguente significativo aumento dei costi legati dell'assistenza sanitaria associata. Data la recente approvazione del farmaco, ancora non esistono robusti studi farmaco-economici che valutino il trattamento delle ABSSSI con dalbavancina; tuttavia, la somministrazione dell'antibiotico come infusione single shot o come somministrazione monosettimanale per 2 settimane consecutive permette l'utilizzo della molecola in regime alternativo al ricovero ordinario e ciò potrebbe ridurre i costi ospedalieri e rendere il trattamento più accettabile per i pazienti. Il vantaggio sarebbe maggiormente evidente nel caso della somministrazione single shot. Come discusso precedentemente, infatti, la prolungata fase di distribuzione fa sì che la concentrazione plasmatica di dalbavancina resti al di sopra della MIC dei comuni patogeni responsabili delle ABSSSI per almeno 7 giorni; questo consente uno schema di somministrazione di due infusioni (1000 mg in prima giornata e 500 mg in 8 giornata), o di una somministrazione da 1.500 mg single shot, senza necessità di monitoraggio della terapia, in virtù anche del basso potenziale di interazione farmacologica della molecola. Al contrario, la maggior parte dei farmaci attualmente disponibili per il trattamento delle infezioni da MRSA, come già ampiamente discusso, richiede una somministrazione ogni 12 o 24 h per più giorni consecutivi.(Rodvold & Mcconeghy, 2014) Questo schema posologico necessita, pertanto, di un regime di ricovero ordinario oltre che di un accesso venoso costante. Lo schema terapeutico di dalbavancina, invece, potrebbe sostenere un nuovo assetto organizzativo per il trattamento delle ABSSSI. La terapia con dalbavancina, infatti, in virtù soprattutto

della possibilità di scegliere tra due differenti regimi di somministrazione e della maggiore flessibilità di una somministrazione endovenosa di durata nettamente inferiore rispetto alle attuali alternative terapeutiche, rende possibile la scelta di setting assistenziali differenti. Il livello di assistenza più adatto, corrispondente al livello di complessità della patologia e del bisogno assistenziale, andrà identificato in considerazione della gerarchia dei livelli dell'assistenza sanitaria basata sull'intensità e sulla complessità delle prestazioni, al fine di garantire l'appropriatezza organizzativa dell'assistenza erogata. Appropriatezza organizzativa che concerne, appunto, la scelta delle modalità di erogazione più idonee ai fini di massimizzare la sicurezza e il benessere del paziente e di ottimizzare l'efficienza produttiva e il consumo di risorse. Quella organizzativa rappresenta uno degli elementi dell'appropriatezza delle cure la cui valutazione, nell'ambito del monitoraggio dell'attività ospedaliera, è al centro delle politiche sanitarie nazionali, regionali e locali, nell'ottica di garantire qualità e sicurezza dell'assistenza sanitaria e, contestualmente, contenere i costi sanitari; elemento, quest'ultimo, che appare di rilevanza primaria in un momento storico in cui la sanità si trova a gestire un incremento stabile dei bisogni e della domanda, che non riesce a essere soddisfatto dalle risorse economiche a disposizione. (Ministero della Salute. Dipartimento della Qualità. Direzione Generale della programmazione sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema. Indicatori di Appropriatezza organizzativa. Patto per la Salute 2010-2012)

Nel caso della terapia con dalbavancina, il fattore principale da tenere in considerazione nella scelta del setting assistenziale più adatto è rappresentato dalle condizioni cliniche del paziente. In un paziente con ABSSSI - provata o altamente sospetta da MRSA sulla base dei fattori di rischio - l'uso di dalbavancina in mono o doppia somministrazione potrebbe essere particolarmente indicato. Nei casi in cui si sospetti una eziologia polimicrobica, sarebbe auspicabile una terapia di combinazione con farmaci attivi verso i gram negativi/anaerobi, come nel caso ad esempio di un'infezione di ferita chirurgica dopo una chirurgia addominale. Appare evidente, quindi, che qualora si scelga un regime di somministrazione a due infusioni e non sia possibile una dimissione precoce, anche la seconda infusione del farmaco sarà erogata in regime di ricovero ordinario, sebbene si potrebbe ipotizzare il trasferimento del paziente verso un reparto con livello di intensità assistenziale inferiore, con presumibile

riduzione dei costi ospedalieri.(Descovich & Siena, 2013) D'altro canto, se le condizioni cliniche del paziente non richiedono ulteriore permanenza in ospedale, se non per la sola somministrazione della terapia antibiotica, la disponibilità di dalbavancina, data la flessibilità del regime di somministrazione monosettimanale per due settimane o a single shot, consente di poter dimettere il paziente precocemente. In tal caso, poi, ove si sia scelto il regime di somministrazione a due infusioni, sarà possibile programmare un accesso per la seconda infusione endovenosa in regime di Day Hospital (DH), Day Service Ambulatoriale (DSA), ambulatorio ospedaliero, oppure dove presente, soluzione OPAT (Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy – OPAT), secondo quanto previsto dall'organizzazione sanitaria regionale. Il DH e il DSA, nello specifico, per le caratteristiche dei modelli stessi, potrebbero essere destinati a pazienti con un grado di complessità intermedio. DH e DSA, infatti, rappresentano setting alternativi al ricovero ordinario, che si differenziano da quest'ultimo per la minore durata, l'assenza della permanenza notturna e la maggiore concentrazione degli atti assistenziali, ma che con il ricovero ordinario condividono l'elevato livello di coordinamento clinico-organizzativo da parte della struttura e dei singoli professionisti. Rispetto all'attività ambulatoriale, invece, DH e DSA si differenziano per maggiore durata, per la contemporaneità e soprattutto per la complessità delle singole prestazioni multiprofessionali e polispecialistiche e, quindi, l'intervento del professionista è orientato al problema clinico del paziente e non alla singola prestazione. Tuttavia, come sottolineato anche da Scott, la terapia con dalbavancina potrebbe essere somministrata in un setting ambulatoriale, proprio in virtù della singola somministrazione settimanale per due settimane consecutive e/o della single shot e della mancanza di monitoraggio. Pertanto, laddove possibile, dalbavancina potrebbe essere erogata in ambulatorio, permettendo una delocalizzazione delle attività dall'ospedale verso il territorio, con conseguente possibilità di contenimento dei costi assistenziali. La precoce dimissione del paziente, inoltre, potrebbe ridurre il rischio di contrarre infezioni nosocomiali, che comporterebbero un ulteriore prolungamento della durata di degenza e aumento di morbidità, mortalità e costi sanitari.(Vincent, 2003) In considerazione, dunque, del profilo di efficacia e sicurezza di dalbavancina e della sua modalità di somministrazione, diverse sono le modalità organizzative potenzialmente

appropriate. Sarà, pertanto, il quadro clinico del singolo caso a orientare la scelta del livello assistenziale più adatto. In conclusione, in virtù di quanto finora discusso, appare evidente come la disponibilità di un nuovo antibiotico per il trattamento delle ABSSSI apra la strada a nuovi possibili scenari di gestione di patologie che comportano un carico assistenziale notevole. L'introduzione di dalbavancina tra le alternative terapeutiche disponibili, infatti, potrebbe portare a un nuovo approccio nel trattamento delle ABSSSI, con un considerevole impatto positivo, in termini sia organizzativi che economici, sul nostro sistema sanitario.

2.3 L'utilizzo nella pratica clinica

Nella vita reale le prime esperienze europee documentano che solo nel 21-23% dei casi viene impiegata per l'indicazione registrata nelle linee guida. Nella stessa percentuale di casi vengono trattate infezioni endovascolari quali batteriemie associate a catetere venoso centrale ed endocarditi a basso rischio embolico, in quest'ultimo caso come terapia di mantenimento che consente una dimissione ospedaliera precoce del paziente. In più della metà dei casi vengono trattate con questo farmaco infezioni dell'osso e articolazioni, comprese (nuovamente in circa la metà dei casi) infezioni di protesi ortopedica: i risultati preliminari sono assolutamente favorevoli a questo uso "off label" di Dalbavancina con successi clinici superiori al 85-90%.

In conclusione, oggi disponiamo di farmaci realmente long acting con intensa attività battericida verso i Gram-positivi, come dalbavancina. Il valore aggiunto di questi farmaci non risiede solo nella efficacia terapeutica, ma anche nella opportunità di gestione extraospedaliera di infezioni di difficile trattamento con gli intuibili risparmi della spesa sanitaria e la ridotta esposizione dei pazienti più fragili ai patogeni nosocomiali.

Capitolo 3: DESCRIZIONE DELLO STUDIO

3.1 Lo scopo dello studio

Lo scopo di questo studio retrospettivo osservazionale è stato quello di valutare l'efficacia della dalbavancina, nuovo antibiotico long acting, che è stato utilizzato in pazienti ricoverati presso l'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Umberto I di Ancona dal febbraio 2017 a maggio 2020, con infezioni sostenute da batteri Gram positivi, in particolar modo "Acute Bacterial Skin and Skin Structures Infections" (ABSSSI), osteomieliti, infezioni di protesi articolari ed endocarditi. Secondariamente, ci si è soffermati anche sulla sicurezza e tollerabilità del farmaco e sul confronto tra il suo utilizzo in label (secondo le linee guida) e off label, individuando eventuali benefici che possano ampliare le indicazioni ad un suo utilizzo in futuro.

3.2 Materiali e metodi

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo nel periodo compreso tra febbraio 2017 e maggio 2020 all'interno dell'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Umberto I di Ancona. In tale studio sono stati arruolati i pazienti che avessero fatto almeno una dose di dalbavancina ricoverati nel lasso di tempo considerato: 9 pazienti del 2017, 17 pazienti del 2018, 21 pazienti del 2019 e 8 pazienti del 2020, come riportato in figura 1. I dati sono stati raccolti consultando le cartelle cliniche e i dati laboratoristici e radiologici presenti sul sistema informatico aziendale. Le variabili legate al paziente che sono state prese in considerazione sono stati i dati demografici (età e sesso), la presenza di comorbidità (BPCO, HIV, patologie cardiovascolari, diabete mellito, patologie di carattere neurologico, tumori solidi, patologie ematologiche, insufficienza renale cronica e dialisi, epatopatia e cirrosi, trapianto di organo solido), l'eventuale uso di immunosoppressori, cortisonici e chemioterapici e la presenza di complicanze in acuto, come ad esempio shock settico, polmonite, insufficienza renale acuta, perforazione gastrointestinale e altre.

Come variabili legate all'ospedalizzazione, oltre ad aver definito il tipo di infezione (ABSSSI, osteomielite, infezione di protesi articolari, endocarditi e altro) e l'agente microbiologico responsabile, abbiamo riportato il tipo di reparto di degenza del

paziente (suddividendolo in reparto chirurgico, medico o di terapia intensiva) e i giorni complessivi di ospedalizzazione.

Le variabili legate al trattamento antibiotico prese in considerazione in questo studio sono state l'aver effettuato altre linee antibiotiche precedenti all'utilizzo della dalbavancina e la durata del trattamento (riportando il numero di linee e la tipologia), il tempo intercorso tra la somministrazione dell'ultima linea di antibiotici alternativi e la prima dose di dalbavancina, il razionale dell'uso di dalbavancina, il dosaggio, il numero di somministrazioni complessive e il tempo intercorso tra le stesse, eventuali effetti collaterali ed eventuale terapia antibiotica concomitante. Il dosaggio di dalbavancina è stato sempre lo stesso in tutti i pazienti, ovvero 3 flaconi da 500 mg infusi in 2 ore per un totale di 1500 mg di farmaco. Il numero di somministrazioni e l'intervallo tra le stesse variava a seconda della condizione clinica del paziente:

- 1500 mg in singola somministrazione;
- 2 somministrazioni intervallate da 7 giorni;
- 2 somministrazioni intervallate da 14 giorni;
- 2 somministrazioni intervallate da 20 giorni;
- 2 somministrazioni intervallate da 25 giorni;
- 2 somministrazioni intervallate da 40 giorni;
- 3 o più somministrazioni intervallate da 14, 20, 25, 30 giorni;
- 3 o più somministrazioni intervallate anche da mesi (nei pazienti portatori di protesi articolari).

Tutti i pazienti dopo la fine del trattamento sono stati seguiti con un follow up di 30 giorni. In accordo con la US Food and Drug Administration (FDA), le ABSSSI sono definite come infezioni batteriche della cute e dei tessuti molli con un'area della lesione di diametro maggiore a 75 cm². Sono stati considerati come ABSSSI solamente i pazienti con cellulite, erisipela, infezione della ferita chirurgica, ulcera vascolare, fascite necrotizzante e ascessi.

È stata quindi valutata l'efficacia o il fallimento della terapia con dalbavancina: i pazienti venivano considerati guariti quando, nel periodo di follow up, mostravano un miglioramento delle lesioni, il miglioramento dei dati di laboratorio e la scomparsa di segni e sintomi correlati all'infezione; il fallimento terapeutico è stato definito come la persistenza dei segni e sintomi di infezione, la sostituzione protesica nei pazienti

con infezioni di protesi articolati, l'interruzione della dalbavancina per tossicità e la morte del paziente.

Analisi statistica

I risultati ottenuti sono stati analizzati tramite un software statistico disponibile in commercio (SPSS 20.0; IBM, Armonk, NY, USA). Le variabili qualitative sono state espresse come frequenza dei casi; per le variabili quantitative è stata calcolata la mediana e il range interquartile. Le variabili qualitative sono state confrontate all'analisi univariata attraverso il test del chi-quadro e il test di Fisher, mentre per le variabili quantitative sono stati utilizzati il test di Wilcoxon e il Mann-Whitney U test. Sono state considerate statisticamente significative le variabili per cui risultava una $p < 0.05$. Tali variabili sono state quindi incluse nell'analisi multivariata che è stata condotta attraverso il test di regressione logistica lineare.

3.3 Risultati

Nel nostro studio retrospettivo osservazionale sono stati inclusi 55 pazienti adulti (34 di sesso maschile e 21 di sesso femminile con un'età mediana di 61 anni) che hanno ricevuto almeno una dose di dalbavancina da gennaio 2017 a maggio 2020 nell'azienda ospedaliera Ospedali Riuniti Umberto I di Ancona. (vedi figura 2)

3.3.1 Caratteristiche generali dei pazienti

Le caratteristiche demografiche e le condizioni cliniche dei pazienti inclusi nello studio sono riportate nella tabella 1. Le condizioni cliniche preponderanti nella popolazione di studio sono state di gran lunga le patologie cardiovascolari, presenti in 34/55 casi (62%), seguite da diabete mellito e patologie ematologiche, presenti in 9/55 casi (16%). Condizioni cliniche come BPCO, epatopatia, tumore di organo solido, patologie neurologiche e precedente trattamento steroideo si sono visti in 6/55 casi (11%). In un discreto numero di pazienti erano presenti più comorbidità contemporaneamente con un Charlson comorbidity index mediano pari a 3 (con IQR 2-5).

Figura 1: Anno di trattamento con dalbavancina dei 55 pazienti inclusi



Figura 2: Percentuali di maschi e femmine reclutati nello studio

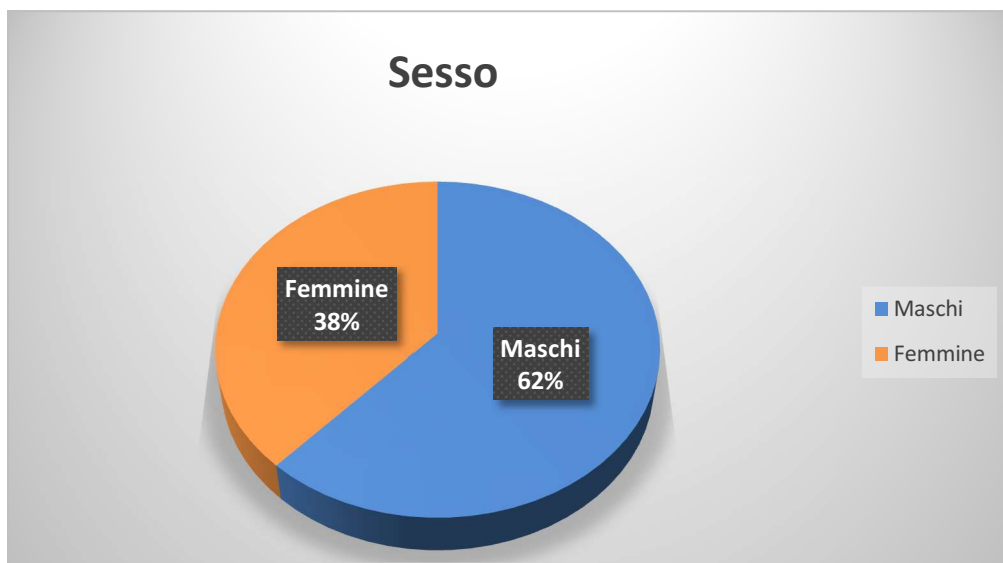


Figura 3: Reparto di degenza dei 55 pazienti inclusi nello studio

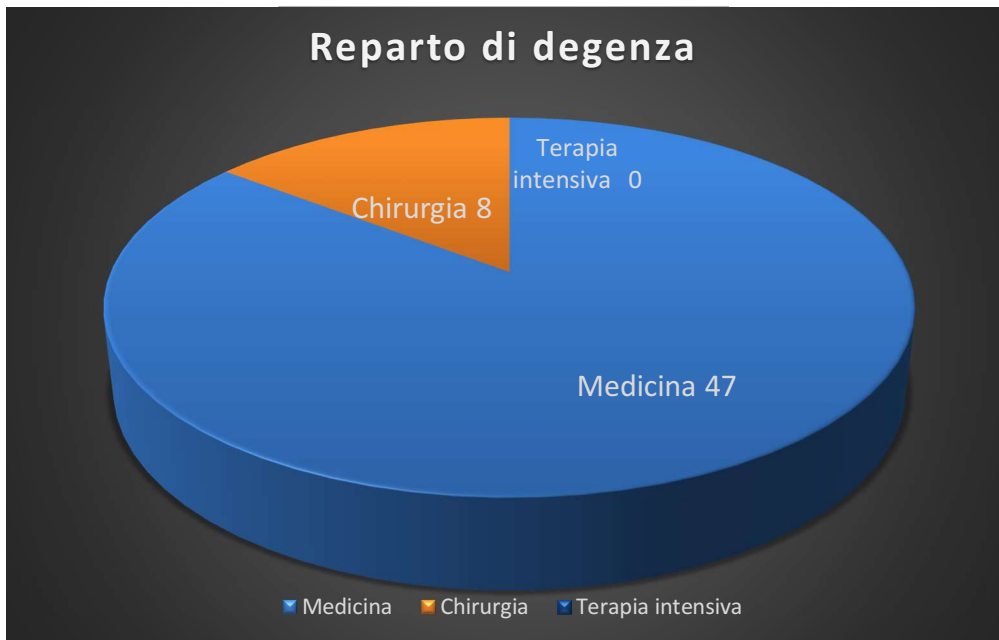


Tabella 1: Caratteristiche dei pazienti (n=55)

Characteristic	N° (%)
Age (years) median (IQR)	61 (52-73)
Sex	
male	34 (62)
Female	21 (38)
Department	
Medical	47 (85)
ICU	0 (0)
Surgical	8 (15)
Underlying diseases	
Diabetes mellitus	9 (16)
Cardiovascular disease	34 (62)
COPD	6 (11)
Neurological disease	6 (11)
Solid-organ malignancy	6 (11)
Gastrointestinal disease	0 (0)
Haematological malignancy	9 (16)
Chronic renal failure	5 (9)
Liver disease	6 (11)
Chemioteraphy	3 (5)
Immunosuppressive therapy	3 (5)
Steroid therapy	6 (11)
Solid-organ transplant	0 (0)
Bone marrow transplant	2 (4)
Acute comorbidity	0 (0)
Charlson comorbidity index (median IQR)	3 (2-5)
Infection Type	
Prosthetic joint infection	13 (24)
ABSSSI	28 (51)
Osteomyelitis	8 (14)
Endocarditis	1 (2)
Other	5 (9)
Pathogens	
MSSA	1 (2)
MRSA	9 (16)
Enterococcus faecalis	2 (4)
Enterococcus faecium	0 (0)
S.epidermidis	3 (5)
MRSE	1 (2)
>1 gram-positive pathogen	1 (2)
Mixed infection (gram-positive plus gram-negative)	5 (9)
Other	8 (15)
Empiric	25 (45)

3.3.2 Tipo di infezione e microorganismi responsabili

Le condizioni cliniche trattate con dalbavancina sono state le infezioni batteriche acute di cute e tessuti molli o ABSSSI (51%) seguite da infezioni di protesi articolari (24%) e osteomieliti (14%) (vedi figura 4). Tra le ABSSSI (28/55 casi), sono stati riscontrati 11 casi di infezione di ferita chirurgica (39%), 10 casi di erisipela (36%), 5 casi con ascessi, 1 caso con ulcera vascolare e 1 caso con fascite necrotizzante, come riportato in figura 5. Un paziente trattato con dalbavancina presentava un'endocardite su valvola mitrale nativa (2%). I restanti 5 pazienti trattati erano caratterizzati da artrite settica (3 pazienti) e spondilodiscite (2 pazienti), classificate come "altro" nella Tabella 1.

Per quanto riguarda i microorganismi responsabili, i patogeni isolati con maggior frequenza sono stati: lo *Staphylococcus Aureus* Meticillino Resistente o MRSA (9/55 casi, 16%), seguito da *Staphylococcus Epidermidis* (3/55 casi, 5%) e *Enterococcus Faecalis* (2/55 casi, 4%). Si è rilevato un singolo caso di *Staphylococcus Epidermidis* meticillino resistente o MRSE, un singolo caso di *Staphylococcus Aureus* meticillino sensibile o MSSA e un singolo caso in cui sono stati isolati più di un batterio gram positivo (*Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus epidermidis*). In 8/55 casi (15%) sono stati isolati altri tipi di batteri (*Corynebacterium striatum*, *Streptococcus mitis* ecc.) e in 5/55 casi (9%) si trattava di infezioni miste, con la concomitante presenza di un batterio gram negativo. Nei restanti casi (25/55, 45%) non è stato isolato alcun patogeno (vedi Tabella 1, Tabella 2 e Figura 6).

Figura 4: Tipi di infezione trattate con dalbavancina

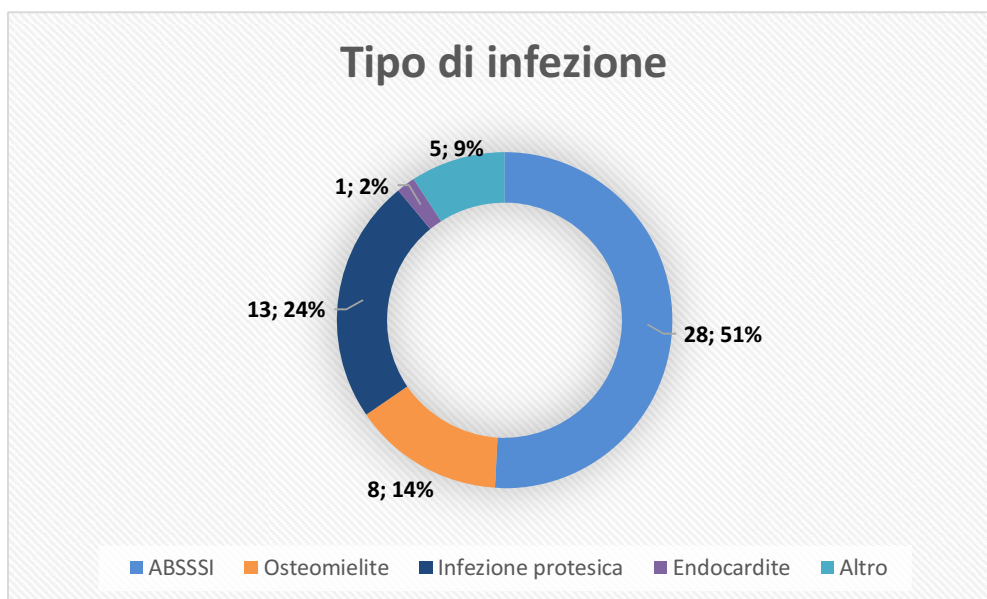


Figura 5: Tipologie di ABSSSI riscontrate nello studio

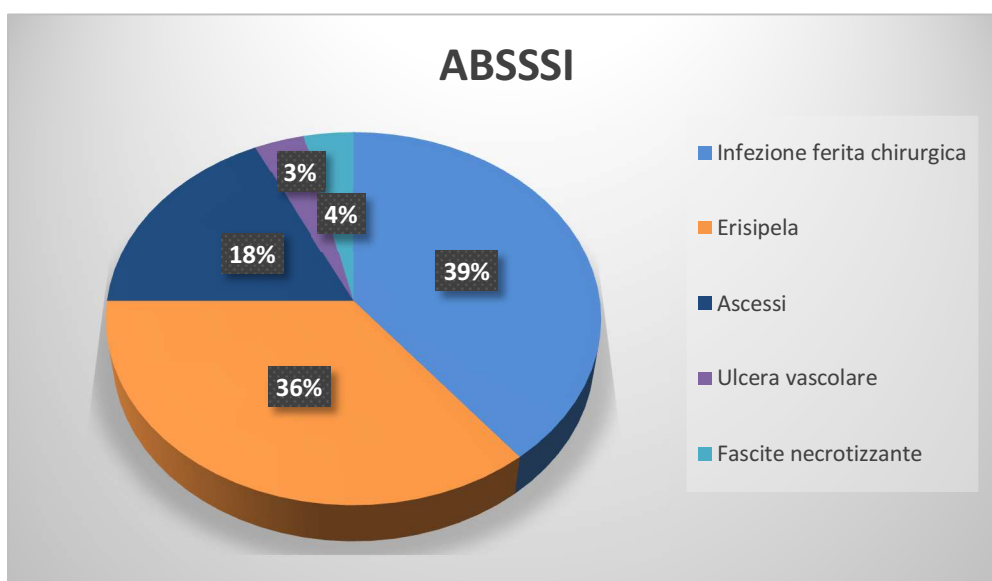
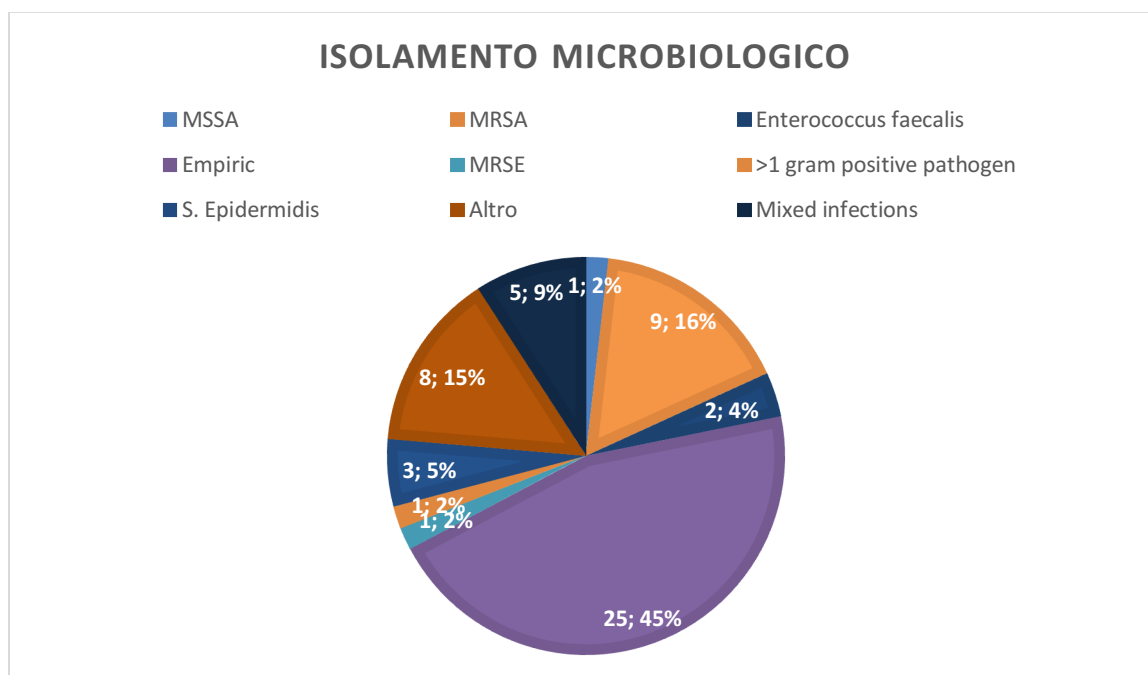


Tabella 2: Tipo di infezione e microrganismo responsabile

Tipo di infezione	Tutte n (%)	MRSA	MSSA	S. Epidermidis	MRSE	E. Faecalis	>1 gram-positive pathogen	Mixed infections	Other	Empiric
ABSSSI	28 (51)	3	0	1	1	0	0	2	6	15
Osteomielite	8 (14)	2	0	0	0	1	0	1	1	3
Infezioni di protesi articolari	13 (24)	1	0	2	0	0	1	2	1	6
Endocardite	1 (2)	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Altro	5 (9)	2	1	0	0	1	0	0	0	1
Tutte	55 (100)	9	1	3	1	2	1	5	8	25

Figura 6: Isolamento microbiologico e percentuali dei batteri isolati



3.3.3 Infezioni di protesi articolari

I pazienti con infezione di protesi articolari trattati con dalbavancina sono stati 13/55 casi (24%). Di queste, 5 erano protesi d'anca e 8 protesi di ginocchio come si può vedere dalla Tabella 3. È interessante notare inoltre come sia notevole il lasso di tempo intercorso tra l'intervento chirurgico di posizionamento della protesi e l'inizio della terapia con dalbavancina: in 4 pazienti è stata fatta l'infusione entro i 5 mesi successivi ma nei restanti pazienti il tempo intercorso tra l'intervento chirurgico e l'infusione è stato minimo di un anno fino ad un massimo di 7 anni. Per quanto riguarda il numero di somministrazioni di dalbavancina, si nota come siano state differenti a seconda dei pazienti, raggiungendo perfino le 7 somministrazioni in un paziente con protesi di ginocchio dx e le 9 somministrazioni in un paziente con protesi d'anca dx. Infine, guardando la tabella 3 si evince come la guarigione e il successo terapeutico, inteso come miglioramento dei dati di laboratorio e scomparsa dei segni e sintomi d'infezione, sia stato ottenuto in 9/13 casi (69%) mentre nei restanti 4/13 casi (31%) è stato rilevato il fallimento terapeutico, inteso come persistenza dei segni e sintomi d'infezione o sostituzione protesica.

Tabella 3: Tipo di protesi e tempo intercorso tra intervento e inizio di dalbavancina

Type of bone joint infections	Tempo intercorso tra intervento di protesi articolare e inizio dalbavancina (mesi)	Numero di somministrazioni di dalbavancina	outcome
1 Protesi ginocchio dx	5 mesi	2	Persistenza
2 Protesi anca sx	11 mesi	2	Dimissioni
3 Protesi ginocchio dx	12 mesi	7	Dimissioni
4 Protesi anca sx	10 mesi	1	Persistenza
5 Protesi anca sx	12 mesi	2	Dimissioni
6 Protesi ginocchio sx	2 mesi	4	Dimissioni
7 Protesi ginocchio sx	10 mesi	4	Dimissioni
8 Protesi anca dx	12 mesi	3	Persistenza
9 Protesi ginocchio sx	84 mesi	2	Dimissioni
10 Protesi anca dx	84 mesi	9	Sostituzione protesica
11 Protesi ginocchio dx	4 mesi	1	Dimissioni
12 Protesi ginocchio sx	5 mesi	4	Dimissioni
13 Protesi ginocchio dx	48 mesi	2	Dimissioni

3.3.4 Trattamenti antibiotici precedenti

Dei 55 pazienti considerati nello studio 53 avevano assunto altri antibiotici nei 30 giorni antecedenti la somministrazione di dalbavancina (come riportato nella tabella 4). Quelli più utilizzati sono stati la Teicoplanina e Piperacillina/tazobactam. Le ragioni più comuni che hanno i clinici allo switch a dalbavancina sono state una miglior compliance del paziente e una più precoce dimissione dello stesso (49%) e il fallimento clinico e microbiologico delle precedenti linee antibiotiche. Solamente in 2 casi è stata introdotta la dalbavancina per batteri multiresistenti e in unico caso per il verificarsi di effetti collaterali con l'uso dei precedenti antibiotici.

La dalbavancina è stata somministrata sempre con la dose di 3 flaconi da 500 mg in due ore per un totale di 1500 mg di farmaco per ogni somministrazione. Il numero delle somministrazioni è stato variabile così come l'intervallo tra una somministrazione e l'altra. L'uso di antibiotici concomitanti è stato rilevato in 11/55 casi (20%) e le molecole più spesso utilizzate sono state la levofloxacin, ciprofloxacina e cotrimossazolo.

3.3.5 Sicurezza e tollerabilità di dalbavancina

Come si può vedere nella tabella 4, soltanto in un paziente dei 55 analizzati è stata osservata la comparsa di eritema e prurito periorale dopo una singola somministrazione di dalbavancina, trattato con cortisonici. Nei restanti pazienti non è stato rilevato alcun tipo di effetto collaterale tra quelli riportati in letteratura (rialzo della creatinina, insufficienza renale ecc.) consentendoci di sottolineare come dalbavancina sia un farmaco sicuro e molto ben tollerato.

Tabella 4: Trattamenti antibiotici precedenti e caratteristiche del trattamento con dalbavancina

Variable	N° (%)
Previous antibiotic therapy	
Received previous antibiotic	53 (96)
Number of antibiotic received before dalbavancin therapy (median IQR)	1 (1-2)
Days of antibiotics before dalbavancin therapy (median IQR)	7 (1-13)
Total time of previous antibiotic (median IQR)	14 (7-30)
Reasons for dalbavancine use	
Clinical and/or microbiological failure of previous antibiotic therapy	25 (45)
Side effects of previous antibiotic therapy	1 (2)
Multidrug bacteria	2 (4)
Poor compliance/early discharge	27 (49)
Dalbavancin therapy	
1x1500 mg	29 (53)
1x1500 mg d1+d8	3 (5)
1x1500 mg d1+d14	10 (18)
Other regimens (multiple administrations)	13 (24)
Number of dalbavancin administrations (median)	1 (1-9)
Concomitant antibiotic therapy	11 (20)
Adverse events	1 (2)
Outcome	
Successful clinical outcome	50 (91)
Treatment failure	5 (9)

3.3.6 Efficacia clinica

In totale 50 pazienti (91%) hanno raggiunto il successo clinico con dalbavancina, inteso come miglioramento o scomparsa dei segni e sintomi di infezione e dimissioni del paziente. La figura 7 mostra i tassi di successo clinico in base al tipo di infezione. Tra i 28 pazienti con ABSSSI (indicazione “in label” per cui dalbavancina è approvata dalla FDA), 27 (96%) hanno raggiunto la guarigione clinica e le dimissioni. Il successo clinico è stato raggiunto nel 69% dei pazienti con infezione di protesi articolare, nel 100% dei casi con osteomielite, endocardite e altre infezioni (due casi di spondilodiscite e tre di artrite settica). Per quanto riguarda le infezioni protesiche, sono le infezioni per cui si è riscontrato un maggior tasso di fallimento clinico (31%), inteso come la persistenza dell’infezione (3 casi) o la sostituzione protesica (1 caso). L’outcome clinico in base al tipo di microorganismo è riportato in figura 8. Dei 9 pazienti con MRSA, 8 (89%) hanno ottenuto il successo clinico. Tassi ancora maggiori si sono osservati nei pazienti in cui non è stato isolato alcun patogeno (96%), MSSA (100%), *S. epidermidis* (100%), MRSE (100%), *E. faecalis* (100%). Un tasso di successo del 100% è stato anche ottenuto in quei pazienti con l’isolamento di più di un batterio gram positivo e in quei pazienti in cui sono stati isolati altri germi gram positivi (*Corynebacterium striatum*, *Streptococcus mitis* ecc.). Si può infine notare come nelle infezioni ad eziologia mista, ovvero sostenute sia da batteri gram positivi che da batteri gram negativi, il tasso di fallimento clinico (60%) sia stato maggiore del tasso di successo (40%); ciò concorda con quello che è lo spettro d’azione di questo antibiotico, ovvero i gram positivi, e suggerisce di affiancare alla dalbavancina antibiotici specifici verso i gram negativi.

Figura 7: Outcome clinico in base al tipo di infezione

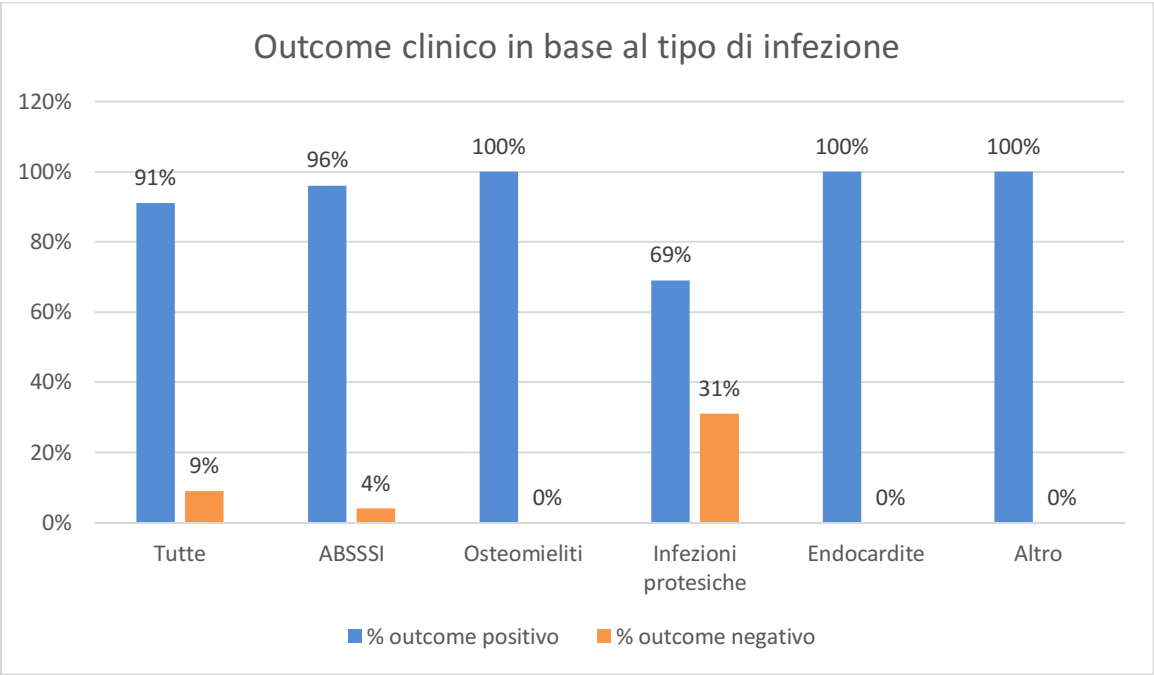
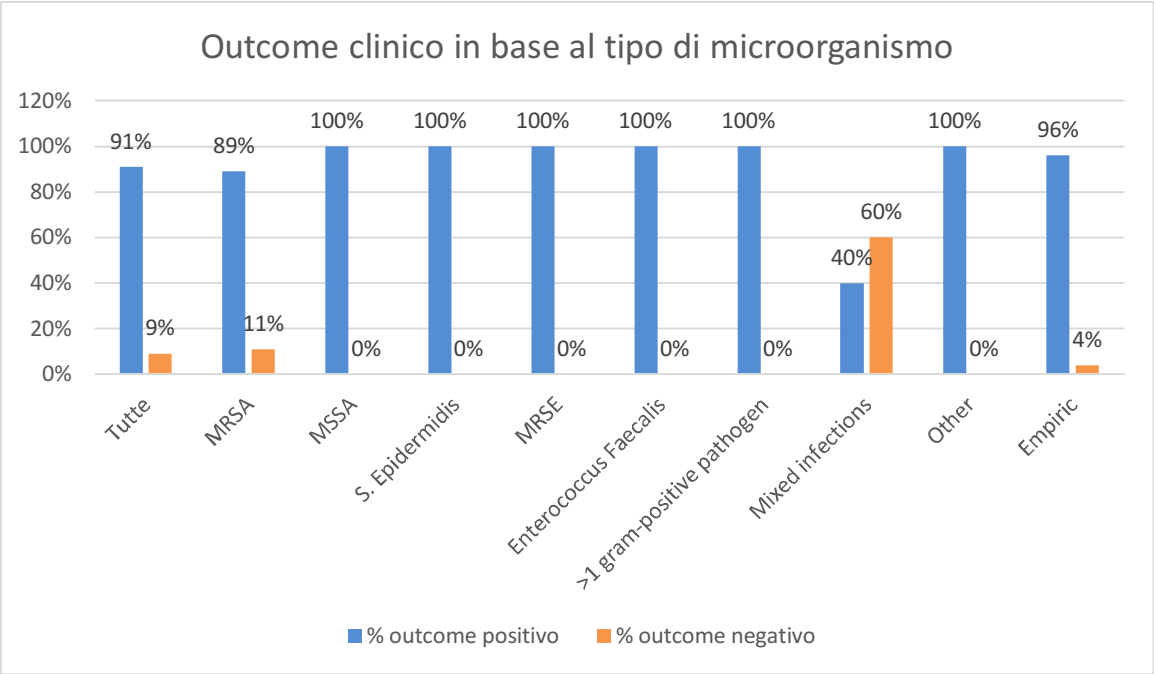


Figura 8: Outcome clinico in base al tipo di microorganismo isolato



Per quanto riguarda i 5 pazienti (9%) in cui è stato osservato il fallimento clinico e terapeutico della dalbavancina, 4 casi sono infezioni di protesi articolari, di cui una ad eziologia sconosciuta, una da MRSA e due ad eziologia mista, con la concomitante presenza di un gram negativo. Il restante paziente con outcome negativo è un caso di ABSSSI ad eziologia mista. (vedi Tabella 5)

Tabella 5: Caratteristiche dei pazienti con fallimento clinico

Età	Tipo di infezione	Microorganismo	Numero di somministrazioni	Antibiotici concomitanti	Descrizione
72	Infezione protesica	Non determinato	2	No	Protesi ginocchio dx
68	Infezione protesica	MRSA	1	No	Protesi anca sx
59	Infezione protesica	Mista	3	Si	Protesi anca dx
65	Infezione protesica	Mista	9	SI	Protesi anca dx
59	ABSSSI	Mista	1	Si	Inf. Ferita chirurgica sternale per rivascolarizzazione miocardica con Y graft

3.3.7 Confronto tra l'utilizzo "in label" e "off label" di dalbavancina

La dalbavancina è un antibiotico long acting specifico per batteri gram positivi che è stato approvato dalla Food and Drug Administration americana nel maggio 2014 per le infezioni batteriche acute di cute e tessuti molli, meglio conosciute come ABSSSI. Ciononostante, è molto diffuso a livello ospedaliero un suo utilizzo "off label" per infezioni come osteomieliti, infezioni di protesi articolari, endocarditi, spondilodisciti, artriti settiche. In questo studio abbiamo voluto porre a confronto i due casi, l'utilizzo del farmaco secondo le linee guida e al di fuori delle stesse, per valutare l'efficacia e la sicurezza della dalbavancina e per porre le basi per un ampliamento delle indicazioni cliniche in futuro. Dei 55 pazienti analizzati, 28 erano pazienti ABSSSI e 27 erano pazienti con altri tipi di infezione (non ABSSSI). Confrontando le due popolazioni (vedi tabella 6), si può notare come l'età mediana dei pazienti ABSSSI era di 56 (con IQR 52-73) mentre l'età mediana dei pazienti non ABSSSI era di 67 (con IQR 52-73) con una differenza statisticamente significativa ($p=0,04$). I pazienti di sesso maschile erano 16/28 nei casi ABSSSI mentre 18/27 nei casi non ABSSSI, con una differenza non statisticamente significativa ($p=0,47$). Per quanto riguarda le comorbidità e la loro distribuzione, sono stati confrontati i pazienti con Charlson comorbidity index maggiore o uguale a 3: 18/28 (64%) nei casi ABSSSI e 22/27 (81%) nei casi non ABSSSI, con una differenza non statisticamente significativa ($p=0,15$).

La conta WBC mediana era di 8050 (con IQR 5610-9197) nei casi ABSSSI mentre era di 6220 (con IQR 5645-9147) nei casi non ABSSSI, con una differenza statisticamente significativa ($p=0,02$). Il valore della PCR mediano era di 3 in entrambi i gruppi con differenza non statisticamente significativa.

Per quanto riguarda il reparto di degenza, possiamo vedere come nei pazienti ABSSSI, 8 casi (29%) erano della chirurgia e 20 casi (71%) erano della medicina; nei pazienti non ABSSSI tutti e 27 erano della medicina, con una differenza statisticamente significativa ($p=0,007$). Parametri come la lunghezza della degenza ospedaliera (15,5 con IQR 10-38,5 ABSSSI; 24 con IQR 10-38 non ABSSSI; $p=0,87$), l'utilizzo di precedenti linee di antibiotici (27/28, 96% ABSSSI; 26/27, 96% non ABSSSI; $p=0,97$), la durata totale dei precedenti antibiotici (10 con IQR 8-30 ABSSSI; 15 con IQR 7,5-30 non ABSSSI; $p=0,18$) e il tempo intercorso tra l'ultima linea e l'inizio di dalbavancina (5,5 con IQR 1-12 ABSSSI; 10 con IQR 1-13 non

ABSSSI; $p=0,39$) hanno mostrato una differenza tra le due popolazioni confrontate non statisticamente significativa.

Per quanto riguarda le somministrazioni di dalbavancina, nei pazienti ABSSSI il valore mediano era 1 (IQR 1-2) mentre nei casi non ABSSSI il valore mediano era 2 (IQR 1-2), con una differenza statisticamente significativa ($p=0,0002$). Terapie antibiotiche concomitanti sono state fatte in 5/28 (18%) casi ABSSSI e in 6/27 (22%) casi non ABSSSI, con una differenza non statisticamente significativa.

Infine, per quanto riguarda l'outcome, dei 28 pazienti ABSSSI, 27 (96%) hanno ottenuto un successo clinico e le dimissioni; in un solo caso (4%) c'è stato fallimento terapeutico per la persistenza dei segni e sintomi d'infezione (vedi figura 9). Dei 27 pazienti non ABSSSI (infezioni di protesi articolari, osteomieliti, endocarditi, spondilodisciti e artriti settiche), 23 (85%) hanno avuto un outcome positivo mentre 4 casi (15%) hanno ottenuto un fallimento (3 casi di persistenza dell'infezione e 1 caso di sostituzione protesica). La differenza però non è stata statisticamente significativa ($p=0,96$).

Figura 9: Confronto degli outcome tra l'uso "in label" e "off label" di dalbavancina

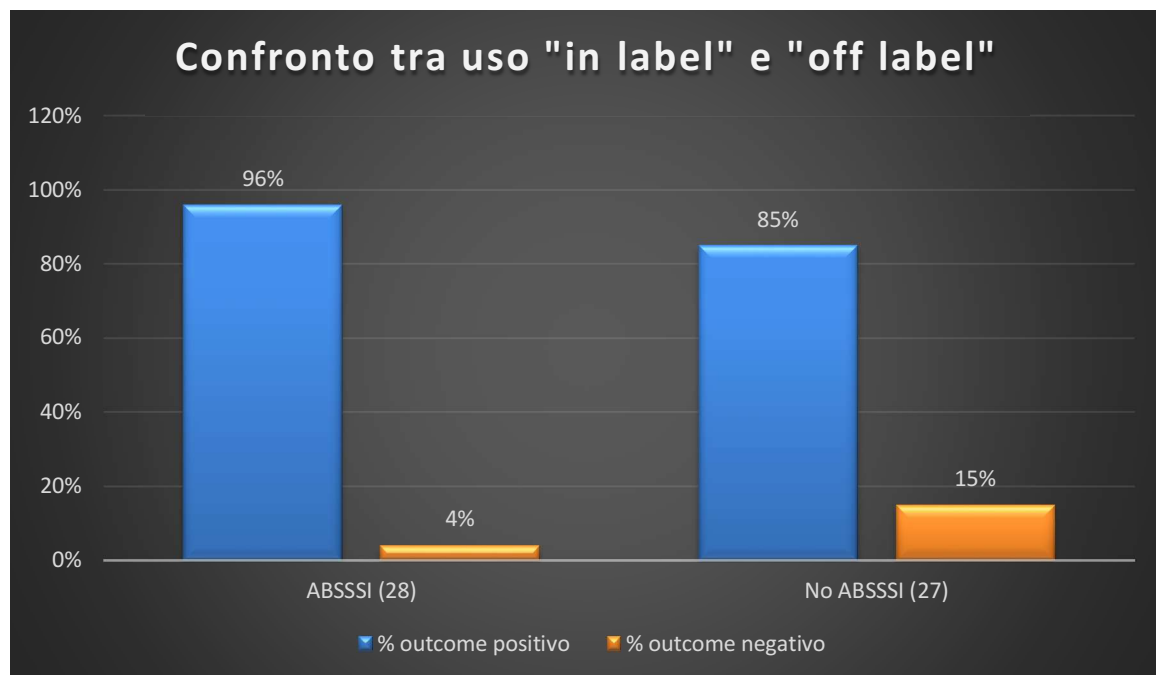


Tabella 6: Caratteristiche dei pazienti ABSSSI e dei pazienti non ABSSSI a confronto

Variable	ABSSSI (28)	Other sites infections (27)	p
Age, median (IQR)	56 (52-73)	67 (52-73)	0.04
Gender (male)	16 (57%)	18 (67%)	0.47
Charlson comorbidity index ≥ 3	18 (64%)	22 (81%)	0.15
WBC, cells $\times 10^9$, median (IQR)	8050 (5610-9197)	6220 (5645-9147)	0.02
CRP, mg/L, median (IQR)	3 (1,2-5,17)	3 (1,07-5,12)	0.46
Department			0.007
Surgery	8 (29%)	0 (0%)	
Medicine	20 (71%)	27 (100%)	
ICU			
Length of hospital stay	15.5 (10-38,5)	24 (10-38)	0.87
Previous antibiotic therapies	27 (96%)	26 (96%)	0.97
Days of previous antibiotic therapies	10 (8-30)	15 (7,5-30)	0.18
Days of antibiotics before dalbavancin therapy (median IQR)	5.5 (1-12)	10 (1-13)	0.39
Number of dalbavancin somministrations (median)	1 (1-2)	2 (1-2)	0.0002
Concomitan antibiotic therapy	5 (18%)	6 (22%)	0.78
Outcome			
Succesful clinical outcome	27 (96%)	23 (85%)	0.96
Treatment failure	1 (4%)	4 (15%)	

Capitolo 4: CONCLUSIONI

In questo studio abbiamo valutato retrospettivamente l'utilizzo di dalbavancina in 55 pazienti dell'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Umberto I di Ancona, che avessero fatto almeno un'infusione nel periodo compreso tra febbraio 2017 e maggio 2020. Di questi 55 pazienti, solamente 28/55 erano affetti da ABSSSI, ovvero l'indicazione clinica presente nelle linee guida approvate dalla FDA americana nel 2014; i restanti 27/55 casi erano osteomieliti, infezioni di protesi articolari, endocarditi, artriti settiche e spondilodisciti, tutte patologie che non rientrano nelle linee guida per cui è stato fatto un uso "off label" di dalbavancina. Lo scopo principale è stato quello di valutarne l'efficacia e la sicurezza in tutti i pazienti che avessero ricevuto almeno una somministrazione di dalbavancina. Secondariamente, si è voluto porre a confronto l'utilizzo "in label" e "off label" della dalbavancina, confrontando i due gruppi di pazienti (ABSSSI e non-ABSSSI).

Per quanto riguarda il primo obiettivo, nel nostro studio 50/55 casi (91%) hanno raggiunto il successo clinico con dalbavancina, inteso come miglioramento dei segni e sintomi di infezione e le dimissioni; solamente in 5/55 pazienti (9%) si è registrato un fallimento terapeutico, ovvero il mancato miglioramento e la persistenza dell'infezione e la sostituzione dell'impianto protesico nei portatori di protesi articolari. Un solo paziente ha manifestato eritema e prurito periorale come reazione avversa in seguito all'infusione di dalbavancina. Il numero di campioni era sicuramente esiguo e questo ha rappresentato un limite di cui bisogna tenere conto, soprattutto dal punto di vista della significatività statistica. Ciononostante si può evincere come la dalbavancina sia un antibiotico long acting molto efficace e allo stesso tempo sicuro e ben tollerato per il trattamento delle infezioni sostenute da gram positivi, coerentemente con quanto riportato in letteratura. I fallimenti terapeutici si sono registrati soprattutto in quei pazienti con protesi articolari, infezioni senz'altro più difficili da eradicare per la presenza di biofilm, e in quei pazienti con infezione ad eziologia mista; la concomitante presenza di un batterio gram negativo (batterio che non rientra nello spettro d'azione della dalbavancina) si presume sia stata la causa principale della non guarigione e della persistenza dell'infezione. Occorre precisare inoltre che diversamente da altri centri, in cui la dalbavancina viene utilizzata in preparazione all'intervento di sostituzione protesica,

in questo studio è stata adottata una strategia di conservazione della protesi, con l'eventuale sostituzione protesica considerata come fallimento terapeutico.

Emerge un altro dato su cui riflettere per il futuro: nella quasi totalità dei pazienti, la dalbavancina è stata sempre preceduta da almeno una linea di antibiotici alternativi ed è stata utilizzata come ultima opzione terapeutica con l'obiettivo di migliorare la compliance dei pazienti e permetterne delle dimissioni precoci o per fallimento delle terapie antibiotiche precedenti. Vista l'efficacia, la sicurezza e la lunga emivita della molecola (che consente di effettuare una somministrazione ogni 14 giorni), l'utilizzo in prima istanza della dalbavancina come prima linea antibiotica potrebbe essere un'opzione per il futuro.

Per quanto concerne il secondo scopo di questo studio, ovvero il confronto tra l'utilizzo "in label" e "off label" della dalbavancina, è emerso che il 96% dei pazienti ABSSSI ha avuto un outcome favorevole, con solo un paziente con fallimento terapeutico; tra i pazienti non ABSSSI invece l'efficacia terapeutica è stata ottenuta nell'85% dei casi contro il 15% dei fallimenti. Nonostante il numero esiguo di pazienti analizzati, da ciò emerge come la dalbavancina sia efficace e abbia un tasso di successo elevato sia per quelle indicazioni cliniche per cui è stata approvata sia per altri tipi di infezione, purché siano causate da germi gram positivi. Tra i vari parametri analizzati nelle due popolazioni, sono risultati statisticamente significativi:

- L'età mediana (56 ABSSSI; 67 non ABSSSI); ciò suggerisce come, al di fuori delle linee guida, l'impiego della dalbavancina sia maggiormente rivolto alla popolazione anziana; in questo studio, questo dato è sicuramente dovuto in ai pazienti con infezioni di protesi articolari, perlopiù anziani sottoposti ad intervento chirurgico di impianto protesico per l'artrosi;
- La conta totale dei globuli bianchi o WBC (8050 ABSSSI; 6220 non ABSSSI); ciò è in linea con quello che sono le patologie a confronto: da un lato le infezioni di cute e tessuti molli, che richiamano numerosi globuli bianchi e cellule dell'infiammazione in situ e determinano spesso la produzione di pus; dall'altro osteomieliti, endocarditi, infezioni protesiche, che determinano sicuramente un innalzamento dei globuli bianchi ma sono meno associate alla formazione di pus;
- Il reparto di degenza (20 della medicina e 8 della chirurgia nei ABSSSI; tutti e 27 della medicina nei non ABSSSI); questo è in linea con la definizione

delle ABSSSI, che comprendono anche le infezioni di ferita chirurgica. I pazienti con protesi, nonostante l'intervento chirurgico subito, erano pazienti degenti in reparti di medicina al momento della somministrazione di dalbavancina, in quanto la stessa è stata fatta mesi o anni dopo l'intervento.

- Il valore mediano delle somministrazioni di dalbavancina (1 ABSSSI; 2 non ABSSSI); anche questo parametro è in linea con quanto osservato nella letteratura, in cui si è visto che infezioni come osteomieliti, endocarditi e infezioni protesiche richiedano periodi più lunghi di trattamento e MIC più elevate.

I limiti principali di questo studio sono la natura retrospettiva dello stesso, il fatto che è stato fatto in un singolo centro e il numero limitato di pazienti analizzati (55) che ha inciso notevolmente sulla significatività statistica.

In conclusione in questo lavoro i tassi di successo hanno confermato i dati di assoluta efficacia e sicurezza della dalbavancina, già ampiamente dimostrata in letteratura. Si è inoltre evidenziato come sia estremamente diffuso, sempre con ottimi risultati, l'utilizzo "off label" della molecola nella pratica clinica, sottolineando come ad oggi le linee guida e le indicazioni cliniche all'uso di dalbavancina siano ristrette.

BIBLIOGRAFIA

- Andam, C. P., & Hanage, W. P. (2015). Mechanisms of genome evolution of *Streptococcus*. *Infection, Genetics and Evolution*, 33, 334–342. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.11.007>
- Chambers, H. F., & Deleo, F. R. (2010). Waves of resis. *Nature Reviews Microbiology*, 7(9), 629–641. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2200.Waves>
- Descovich, C., & Siena, A. (2013). Health Technology Assessment: Principi, dimensioni e strumenti. *Italian Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.4081/itjm.2010.212>
- Dunne, M. W., Puttagunta, S., Giordano, P., Krievins, D., Zelasky, M., & Baldassarre, J. (2016). A Randomized Clinical Trial of Single-Dose Versus Weekly Dalbavancin for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/civ982>
- Dunne, M. W., Puttagunta, S., Sprenger, C. R., Rubino, C., Van Wart, S., & Baldassarre, J. (2015). Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. <https://doi.org/10.1128/AAC.04550-14>
- Dunne, M. W., Talbot, G. H., Boucher, H. W., Wilcox, M., & Puttagunta, S. (2016). Safety of Dalbavancin in the Treatment of Skin and Skin Structure Infections: A Pooled Analysis of Randomized, Comparative Studies. *Drug Safety*. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0374-9>
- Falcone, M., Concia, E., Giusti, M., Mazzone, A., Santini, C., Stefani, S., & Violi, F. (2016). Acute bacterial skin and skin structure infections in internal medicine wards: old and new drugs. *Internal and Emergency Medicine*, 11(5), 637–648. <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1450-6>
- File, T. M., Wilcox, M. H., & Stein, G. E. (2012). Summary of ceftaroline fosamil clinical trial studies and clinical safety. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/cis559>
- French, G. (2003). Safety and tolerability of linezolid. In *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg253>
- García-Solache, M., & Rice, L. B. (2019). The enterococcus: A model of adaptability to its environment. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(2), 1–28. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-18>
- Golob, M., Pate, M., Kušar, D., Dermota, U., Avberšek, J., Papić, B., Zdovc, I., & Bondi, M. (2019). Antimicrobial Resistance and Virulence Genes in

- Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis from Humans and Retail Red Meat. *BioMed Research International*, 2019, 14–16. <https://doi.org/10.1155/2019/2815279>
- Gorrie, C., Higgs, C., Carter, G., Stinear, T. P., & Howden, B. (2019). Genomics of vancomycin-resistant enterococcus faecium. *Microbial Genomics*, 5(7). <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000283>
- Gray, B. M., & Stevens, D. L. (2009). Streptococcal infections. In *Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control*. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09843-2_35
- H.W., B., M., W., G.H., T., S., P., A.F., D., & M.W., D. (2014). Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *New England Journal of Medicine*.
- Hawser, S. P., Bouchillon, S. K., Hoban, D. J., Dowzicky, M., & Babinchak, T. (2011). Rising incidence of Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin and susceptibility to antibiotics: A global analysis 2004-2009. *International Journal of Antimicrobial Agents*. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.10.029>
- Hay, Roderick J., Johns, N. E., Williams, H. C., Bolliger, I. W., Dellavalle, R. P., Margolis, D. J., Marks, R., Naldi, L., Weinstock, M. A., Wulf, S. K., Michaud, C., J.I. Murray, C., & Naghavi, M. (2014). The global burden of skin disease in 2010: An analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *Journal of Investigative Dermatology*. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.446>
- Hay, Roderick James, & Fuller, L. C. (2011). The assessment of dermatological needs in resource-poor regions. *International Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.04953.x>
- Johnson, M. L. T., & Roberts, J. (1978). Skin conditions and related need for medical care among person 1-74 years. *Vital and Health Statistics*.
- Kong, C., Neoh, H. M., & Nathan, S. (2016). Targeting Staphylococcus aureus toxins: A potential form of anti-virulence therapy. *Toxins*, 8(3), 1–21. <https://doi.org/10.3390/toxins8030072>
- Kumar, M. (2016). Multidrug-resistant Staphylococcus aureus, India, 2013–2015. *Emerging Infectious Diseases*, 22(9), 1666–1667. <https://doi.org/10.3201/eid2209.160044>
- Lakhundi, S., & Zhang, K. (2018). Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(4), 1–103. <https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18>
- Luca Lazzarini e Fausto de Lalla. (2003). Trattamento e prevenzione delle infezioni

- di protesi articolare. *Trends in Medicine*, 3, 75–82.
- Mainous III, A. G., Pomeroy, C., Stalder, T. S., & Preheim, L. C. (2003). Gram-Positive Bacteria. In *Management of Antimicrobials in Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1385/1-59259-036-5:29>
- Moran, G. J., Abrahamian, F. M., Lovecchio, F., & Talan, D. A. (2013). Acute bacterial skin infections: Developments since the 2005 Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines. *Journal of Emergency Medicine*, 44(6), e397–e412. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.11.050>
- Moro, M., Trombetti, S., Pan, A., Arlotti, M., Bianciardi, L., Catani, F., Girolami, M., Magnani, G., Martelli, G., Pedrazzini, G., Sambri, V., & Sabetta, E. (2017). *Infezioni di protesi articolari: percorso diagnostico e indicazioni per la profilassi antibiotica*.
- P., G., K., W., G., G., & J., K. (2007). Skin and skin structure infections: Treatment with newer generation fluoroquinolones. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. <https://doi.org/10.2147/tcrm.2007.3.2.309> LK - http://sfx.metabib.ch/sfx_locator?sid=EMBASE&issn=11766336&id=doi:10.2147%2Ftcrm.2007.3.2.309&atitle=Skin+and+skin+structure+infections%3A+Treatment+with+newer+generation+fluoroquinolones&stitle=Ther.+Clin.+Risk+Manage.&title=Therapeutics+and+Clinical+Risk+Management&volume=3&issue=2&spage=309&epage=317&aualast=Giordano&aufirst=Philip&auinit=P.&aufull=Giordano+P.&coden=&isbn=&pages=309-317&date=2007&auinit1=P&auinitm=
- Penelitian, K. (2008). Strategi Implementasi..., Baragina Widyaningrum, Program Pascasarjana, 2008. *Nat Rev Microbiol*, 7(8), 555–567. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2182>. Staphylococcus
- Peng, Y., Ye, X., Li, Y., Bu, T., Chen, X., Bi, J., Zhou, J., & Yao, Z. (2013). Teicoplanin as an effective alternative to vancomycin for treatment of MRSA infection in chinese population: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079782>
- Ramsey, T. D., Lau, T. T., & Ensom, M. H. (2013). Serotonergic and Adrenergic Drug Interactions Associated with Linezolid: A Critical Review and Practical Management Approach. *Annals of Pharmacotherapy*. <https://doi.org/10.1345/aph.1r604>
- Rappo, U., Puttagunta, S., Shevchenko, V., Shevchenko, A., Jandourek, A., Gonzalez, P. L., Suen, A., Mas Casullo, V., Melnick, D., Miceli, R., Kovacevic, M., De Bock, G., & Dunne, M. W. (2019). Dalbavancin for the treatment of osteomyelitis in adult patients: A randomized clinical trial of efficacy and safety. *Open Forum Infectious Diseases*, 6(1), 1–8. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy331>

- Rezaei Javan, R., Ramos-Sevillano, E., Akter, A., Brown, J., & Brueggemann, A. B. (2019). Prophages and satellite prophages are widespread in *Streptococcus* and may play a role in pneumococcal pathogenesis. *Nature Communications*, 10(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12825-y>
- Rodvold, K. A., & McConeghy, K. W. (2014). Methicillin-resistant staphylococcus aureus therapy: Past, present, and future. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/cit614>
- Rybak, M. J., Lomaestro, B. M., Rotschafer, J. C., Moellering, R. C., Craig, W. A., Billeter, M., Dalovisio, J. R., & Levine, D. P. (2009). Therapeutic monitoring of vancomycin in adults: Summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. In *Pharmacotherapy*. <https://doi.org/10.1592/phco.29.11.1275>
- Scholar, E. (2007). Vancomycin. In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.62843-0>
- Scott, L. J. (2015). Dalbavancin: A review in acute bacterial skin and skin structure infections. *Drugs*. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0430-x>
- Stein, G. E., Schooley, S. L., Peloquin, C. A., Kak, V., Havlichek, D. H., Citron, D. M., Tyrrell, K. L., & Goldstein, E. J. C. (2005). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in obese patients with cellulitis. *Annals of Pharmacotherapy*. <https://doi.org/10.1345/aph.1E484>
- Stevens, D., Bisno, A., & Chambers, H. (2014). Practice Guidelines - IDSA - SSTI. *Clinical Infectious Diseases*.
- Tobudic, S., Forstner, C., Burgmann, H., Lagler, H., Ramharter, M., Steininger, C., Vossen, M. G., Winkler, S., & Thalhammer, F. (2018). Dalbavancin as primary and sequential treatment for gram-positive infective endocarditis: 2-year experience at the general hospital of vienna. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy279>
- Usuf, E., Bottomley, C., Adegbola, R. A., & Hall, A. (2014). Pneumococcal carriage in sub-Saharan Africa - A systematic review. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085001>
- Valent, F., Cecchi, A., Mozzon, R., & Troncon, M. G. (2011). Monitoraggio degli antibiotici: Studio retrospettivo del consumo di daptomicina, linezolid e tigeciclina in un Ospedale Universitario Italiano. *Giornale Italiano Di Farmacia Clinica*.
- Vincent, J. L. (2003). Nosocomial infections in adult intensive-care units. In *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13644-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13644-6)

Weigelt, J. A., Lipsky, B. A., Tabak, Y. P., Derby, K. G., Kim, M., & Gupta, V. (2010). Surgical site infections: Causative pathogens and associated outcomes. *American Journal of Infection Control*.
<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2009.06.010>

Weigelt, J., Itani, K., Stevens, D., Lau, W., Dryden, M., & Knirsch, C. (2005). Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
<https://doi.org/10.1128/AAC.49.6.2260-2266.2005>

Wunsch, S., Krause, R., Valentin, T., Prattes, J., Janata, O., Lenger, A., Bellmann-Weiler, R., Weiss, G., & Zollner-Schwetz, I. (2019). Multicenter clinical experience of real life Dalbavancin use in gram-positive infections. *International Journal of Infectious Diseases*, 81, 210–214.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.02.013>

Yuen, G. J., & Ausubel, F. M. (2014). Enterococcus infection biology: Lessons from invertebrate host models. In *Journal of Microbiology*.
<https://doi.org/10.1007/s12275-014-4011-6>

Ricchizzi E et al. Studio di prevalenza europeo su infezioni correlate all'assistenza e uso di antibiotici negli ospedali per acuti. Rapporto nazionale. Ottobre 2013. Disponibile sul sito: http://www.inmi.it/progetto_CRIPA/report-prevalenza_italia_2011.pdf

Ricchizzi E, Moro ML. La prevalenza di infezioni e dell'uso di antibiotici nelle strutture residenziali per anziani. I risultati del Progetto HALT2 – 2013 Report nazionale. Disponibile sul sito: <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/rapporto-halt2>

Istituto superiore di sanità, Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, Ministero della salute, Ufficio V Malattie infettive, Direzione generale della prevenzione sanitaria. Raccomandazioni sul controllo della diffusione nosocomiale dello Staphylococcus aureus resistente alla meticillina (MRSA) 2011. Disponibile sul sito: <http://www.simi.it/media/mrsa.pdf>

http://www.agenziafarmaco.gov.it/wscs_render_attachment_by_id/111.101386.1173373778588520f.pdf?id=111.101393.1173373779762

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000644/human_med_001118.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=W00b01ac058001d125

Ministero della Salute. Dipartimento della Qualità. Direzione Generale della programmazione sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema.

Indicatori di Appropriatazza organizzativa. Patto per la Salute 2010-2012.
Disponibile online al link: [http:// www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1421_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1421_allegato.pdf)

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il professore e relatore Andrea Giacometti per avermi concesso di fare la tesi in Malattie Infettive e la dottoressa e correlatrice Lucia Brescini per avermi aiutato nella stesura e nella raccolta dei dati e per avermi mostrato sempre grande disponibilità.

Ringrazio la mia famiglia, in primis i miei genitori Paolo ed Emanuela e mio fratello Matteo, per avermi dato la possibilità economica di affrontare questo lungo percorso e per avermi dato il sostegno morale e i consigli giusti prima di ogni esame. Un ringraziamento anche ai nonni, gli zii e i cugini, in quanto durante tutti questi anni, seppur in piccoli sprazzi della vita quotidiana, mi hanno sostenuto, stimolato e gratificato ad ogni piccolo traguardo.

Un grazie speciale e di cuore va a Micaela, mia compagna di viaggio e di studio per diversi anni ma soprattutto mia compagna di vita. Ci siamo conosciuti grazie a questo percorso di studi e per questo sarò sempre grato a questa università; abbiamo iniziato a studiare insieme e poi a frequentarci, condividendo sino ad oggi ogni momento, sia quelli belli che quelli più difficili. Insieme però abbiamo sempre affrontato e superato tutto, dandoci forza e sostegno a vicenda e uscendone più forti di prima. Sei una persona con un cuore immenso e sei la sorpresa più bella che la vita mi abbia riservato.

Grazie a Matteo Malandrino, compagno di corso e di vita si può dire, in quanto abbiamo affrontato questi anni insieme, confrontandoci, stimolandoci e aiutandoci a vicenda. Siamo arrivati insieme a questo traguardo che sarà uno dei giorni più belli della nostra vita.

Grazia a Raimondo, Gaia e Marco, miei compagni di corso, per l'aiuto che ci siamo dati tutti insieme e la condivisione di tutte le fatiche. Sono grato di avervi conosciuto.

Grazie infine a tutti gli amici, ai compagni di calcio e a tutte quelle persone che mi hanno accompagnato in questi anni e mi hanno alleggerito e reso più facile questo lungo e faticoso percorso.



This document was created with the Win2PDF "print to PDF" printer available at
<http://www.win2pdf.com>

This version of Win2PDF 10 is for evaluation and non-commercial use only.

This page will not be added after purchasing Win2PDF.

<http://www.win2pdf.com/purchase/>