

Antibiotici

Opinion Paper

a cura di

Teresita Mazzei, Francesco Rossi e Francesco Scaglione

20 luglio 2016

Evoluzione dei farmaci antibatterici anti Gram-positivi

Le infezioni da batteri Gram-positivi, soprattutto MDR, rappresentano ancora un rilevante problema nella pratica clinica. Particolare attenzione meritano le infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli (ABSSSI) che sono tuttora responsabili di significativa morbilità a livello sia ospedaliero che ambulatoriale: a prescindere dalla frequenza elevata, infatti, esse possono oscillare da forme localizzate, quale per esempio l'erisipela, a quadri severi, come la cellulite in grado di porre a rischio la sopravvivenza del paziente e indurre estesi danni tissutali e batteriemia¹.

In considerazione della differente eziologia e delle altrettanto eterogenee manifestazioni, le ABSSSI coinvolgono una vasta platea di clinici, dal medico di medicina generale al chirurgo, dall'intensivista all'infettivologo e al microbiologo.

Le ABSSSI sono causate il più delle volte da batteri Gram-positivi, tra cui spiccano in particolare lo stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA)² e gli streptococchi beta-emolitici, e in una minore percentuale di casi, per lo più in un contesto polimicrobico, da bacilli Gram-negativi, enterococchi e anaerobi.

Le resistenze batteriche: una questione sanitaria di preoccupazione mondiale

Nella scelta del trattamento, oltre ai patogeni, si dovrebbero tenere in considerazione la distribuzione dell'antibiotico a livello tissutale, il suo profilo di sicurezza ed efficacia e, come sarà puntualizzato più avanti, la compliance: la non aderenza, infatti, oltre ad aumentare la probabilità di fallimento, concorre anche a promuovere lo sviluppo di batteri resistenti. A tale proposito va ricordato che la selezione su scala planetaria di MRSA, che è resistente a tutti i beta-lattamici convenzionali e spesso agli altri antimicrobici specifici (fluorochinoloni, macrolidi, clindamicina), ha reso sempre più ardua la terapia delle ABSSSI: alla progressiva diffusione di ceppi di MRSA in ambito ospedaliero, infatti, si è associata la disseminazione sul territorio di ceppi a elevata virulenza, responsabili di infezioni di comunità. Il fenomeno della resistenza, che negli ultimi tempi non sembra risparmiare nemmeno le molecole di più recente generazione, ha ristretto il ventaglio delle opzioni disponibili e ha imposto la necessità di individuare nuovi strumenti terapeutici.

Una definizione pratica di "resistenza agli antibiotici" nei batteri è intuitiva sia dal punto di vista microbiologico che clinico: un patogeno resistente è un batterio che non è inibito nella sua crescita o nella sua replicazione, da un particolare antibiotico somministrato alle dosi terapeutiche. Pertanto, un antibiotico potrebbe, per questo motivo, non essere efficace nel trattamento empirico di un'infezione causata da batteri resistenti. I batteri possono essere parzialmente o completamente resistenti agli antibiotici. Questa resistenza può essere intrinseca, cioè facente parte del corredo cromosomico batterico, oppure acquisita cioè ottenuta grazie a mutazioni geniche durante il processo di replicazione o tramite plasmidi contenenti il fattore di resistenza, che diventano a loro volta resistenti anche senza un'esposizione diretta all'antibiotico. La facilità di acquisizione della resistenza varia sia in funzione del batterio che dell'antibiotico. Ad esempio, la penicillina è stato uno dei primi antibiotici ad essere scoperto e, sebbene ampiamente utilizzata come agente terapeutico nell'uomo per oltre 60 anni, molti patogeni Gram-positivi, tra cui lo

Streptococcus pyogenes, sono rimasti altamente sensibili a questo farmaco, mentre altri, tra i quali lo stafilococco aureo, hanno espresso rapidamente resistenza. La ragione per cui alcuni microorganismi acquisiscono facilmente resistenza è legata alla capacità di mutare i bersagli degli antibiotici o di acquisire geni che codificano per altri meccanismi di resistenza.

La resistenza agli antibiotici si esprime principalmente attraverso quattro meccanismi differenti: il primo consiste in una modificazione dei recettori che porta ad una perdita di affinità dell'antibiotico per il bersaglio stesso, mentre il secondo è rappresentato dalla produzione di enzimi che inattivano il chemioterapico antibatterico. Un terzo meccanismo consiste nell'efflusso dell'antibiotico al di fuori della cellula batterica attraverso pompe energia-dipendenti. Questi tre meccanismi costituiscono le principali cause di resistenza nei batteri Gram-positivi, mentre i Gram-negativi possono anche mettere in atto un sistema di impermeabilizzazione della propria membrana esterna per diminuzione sia del numero che del diametro delle porine³.

In casi estremi, ma purtroppo oggi abbastanza frequenti, i batteri possono mostrare resistenza a tutte o quasi tutte le classi di antibiotici attraverso una diffusione clonale di più elementi genetici di resistenza (multi-resistenza)^{4,5}.

La resistenza antimicrobica costituisce una grande minaccia per la salute pubblica in quanto gran parte della medicina moderna si è evoluta soprattutto in base alla capacità di trattare con successo le infezioni. L'invecchiamento della popolazione, l'aumento dei tumori e quindi di pazienti sottoposti a trattamenti prolungati con chemioterapici o a procedure chirurgiche complesse, ha reso i pazienti sempre più vulnerabili alle infezioni batteriche.

L'indice terapeutico di molti antibiotici si è notevolmente ridotto negli ultimi dieci anni a causa della diffusione di nuovi ceppi batterici resistenti.

Tutto questo porta ad un allungamento del periodo di degenza ospedaliera per malattie infettive e ad un aumento di mortalità.

Il problema della multiresistenza

Nel 2009 è stato pubblicato un importante *report* in cui lo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e la *European Medicine Agency* (EMA) hanno stimato che ogni anno 25.000 cittadini europei muoiono come diretta conseguenza di una infezione da batteri multi-resistenti. La resistenza batterica non ha soltanto un significativo impatto sulla salute, ma anche grandi conseguenze economiche. Infatti, nella stessa relazione, l'impatto economico delle resistenze batteriche è stato stimato approssimativamente in una spesa di 1,5 miliardi di euro all'anno (Tabella 1), anche se con un ragionevole dubbio si stima che i costi reali legati al trattamento di un paziente con un'infezione sistemica multi-resistente siano in realtà più elevati.

Tabella 1 – Costi in Europa legati ad una infezione sistemica* da batteri resistenti⁶.

In ospedale	Nel territorio	Perdita di produttività		Totale
		Per assenza da lavoro	Per mortalità da malattie infettive	
927,8 milioni	10 milioni	150,4 milioni	445,9 milioni	1,5 miliardi

* Sepsis, infezioni delle basse vie respiratorie, urinarie e della cute e tessuti molli

La multi-resistenza ai farmaci antimicrobici è un problema globale in quanto i microrganismi resistenti diffondono facilmente attraverso i confini internazionali. Tutte le regioni del mondo stanno già sperimentando nella pratica clinica gli effetti della multi-resistenza e di conseguenza la

ricerca e lo sviluppo di nuovi antibiotici è diventato una necessità vitale ed un problema estremamente importante.

Se consideriamo i batteri Gram-positivi più comuni, emerge fra gli altri il grave problema dello *Staphylococcus aureus*⁵.

All'inizio degli anni '40, oltre il 90% dei ceppi clinici di tale germe si dimostrava sensibile alla benzilpenicillina, ma già alla fine degli anni '60, la capacità di sintetizzare beta-lattamasi, un enzima in grado di rendere il batterio resistente a questa classe di antibiotici, da parte di *S. aureus* comunitario e nosocomiale aveva già raggiunto il 90% in tutto il mondo. A partire dal 1970 circa, si è registrata la comparsa degli stipti MRSA che si sono rapidamente diffusi, causando gravi infezioni nosocomiali^{7,8}. La caratteristica più preoccupante dei ceppi MRSA è costituita dalla loro totale insensibilità ai beta-lattamici, associata a multi-resistenza nei confronti di antibiotici chimicamente non correlati quali i macrolidi, gli aminoglicosidici e le tetracicline.

Dal punto di vista genetico, la resistenza è legata all'acquisizione da parte di *S. aureus* primitivamente sensibili alla meticillina, di un elemento genetico mobile definito *mecA*, che codifica per una proteina legante la penicillina con bassa affinità per tutti i beta-lattamici e di cui, ad oggi, si ignora l'origine. Le popolazioni di MRSA tendono ad essere fortemente clonali, indicando che *mecA* ha scarsa propensione a diffondersi in modo orizzontale⁹.

I fattori di rischio specifici che sono correlati all'acquisizione di MRSA nelle popolazioni di pazienti ospedalizzati son ben noti: i principali sono una lunga degenza, il ricovero in Unità di Terapia Intensiva, malattie di base gravi, l'essere stati sottoposti a procedure invasive, la presenza di cateteri venosi centrali e la frequente esposizione a terapie antibiotiche prolungate.

La percentuale relativa di MRSA risulta estremamente variabile in diverse aree geografiche. In Europa esiste un chiaro gradiente Nord-Sud, per cui i Paesi Scandinavi risultano assai poco interessati al fenomeno (incidenze <1%) e, al contrario, nazioni come Portogallo, Spagna, Grecia e Italia sono fortemente colpite. L'incidenza media è pari al 33,6% nei reparti ospedalieri del nostro Paese, ma esistono grandi variabilità con le incidenze maggiori nei reparti di Terapia Intensiva (Tabella 2).

Tabella 2 – Sensibilità e resistenza alla meticillina per ceppi di Stafilococco aureo isolati in Italia.

Paese	Anno	Antibiotico	S	I	R	Totale n.	%S	%I	%R
Italia	2014	Meticillina	1417	0	716	2133	66,4	0,0	33,6

Nel sospetto o nella certezza di dover eradicare un ceppo di MRSA, i farmaci considerati vitali sono stati per molti anni i glicopeptidi, teicoplanina e vancomicina, nei cui confronti lo sviluppo di resistenza è stato particolarmente lento. Malgrado ciò, alla fine degli anni '90, è stata descritta una perdita iniziale di sensibilità di *S. aureus* a questa classe di farmaci. I fenotipi riscontrati comprendono le popolazioni di batteri che esprimono in modo eterogeneo una resistenza parziale alla vancomicina (hVISA etero-VISA) e gli stipti VISA (*Vancomycin Intermediate Staphylococcus Aureus*) che dimostrano in maniera omogenea una maggiore refrattarietà, ma sempre a basso livello. In entrambi i casi l'esito clinico del trattamento con glicopeptidi delle infezioni in causa risulta subottimale, anche se le dosi dei farmaci vengono aumentate. Per fortuna, almeno nel continente Europeo e in Italia, la frequenza con cui si possono isolare VISA nelle popolazioni di MRSA è rimasta abbastanza modesta.

Nel 2002 negli Stati Uniti (Michigan e Pennsylvania) sono stati descritti due ceppi di MRSA provenienti da pazienti con infezioni della cute e dei tessuti molli, le cui MIC nei confronti di vancomicina sono risultate pari o superiori a 32 mg/L, valore che di fatto ha attribuito a questi due microrganismi la definizione di *S. aureus* resistente a vancomicina (VRSA).

In Italia e più in generale in Europa non è mai stato isolato nessun VRSA, mentre negli USA ad oggi ne sono stati descritti 13 ceppi e qualcuno in India ed in Iran⁷. Tutti questi isolati avevano un meccanismo di resistenza che si basa sul gene *VanA*.

Da notare che i VRSA noti sono risultati tutti sensibili a numerosi altri farmaci utilizzabili in terapia: lincomicina, tetraciclina, cotrimossazolo, cloramfenicolo, quinupristin/dalfopristin, linezolid e daptomicina, e che le infezioni provocate da tali patogeni sono state debellate mediante l'impiego di alcune di queste molecole.

Questa disamina sull'evoluzione della resistenza agli antibiotici di *S. aureus* trova la sua giustificazione nella grande importanza di tale patogeno nell'eziologia delle infezioni ospedaliere da Gram-positivi o nelle infezioni associate all'assistenza sanitaria e nel fatto che esso rimane un germe difficile da eradicare per le forti limitazioni che i tratti di refrattarietà impongono alle usuali scelte terapeutiche, specie se assunte in modo empirico.

Per ciò che concerne altri microrganismi Gram-positivi, vi sono alcune problematiche, certo non paragonabili a quelle riscontrate per *S. aureus*, che meritano tuttavia un cenno.

Gli Enterococchi ad esempio, pur non manifestando gli stessi tassi di resistenza presenti per lo *S. Aureus*, hanno sviluppato alcuni ceppi resistenti. *E. Faecalis*, uno dei ceppi più rilevanti dal punto di vista clinico, ha un'incidenza dell'8% in Europa, che dipende in parte da episodi epidemici circoscritti. L'eradicazione di questa specie pone, inoltre, grandi problemi per la ben nota refrattarietà naturale a cotrimossazolo, cefalosporine e aminoglicosidi (a basso livello).

Per quanto riguarda *Enterococcus faecium* nel 2014 è stata comunque riportata una grande variabilità di resistenza alla vancomicina tra un paese europeo e l'altro con incidenze intorno all'1% in 14 paesi fino a più del 25% in Irlanda, Grecia e Portogallo, con pochissime variazioni significative nel corso degli anni. In Italia, la situazione è migliore della media europea con percentuali di resistenza pari allo 0,8% (Tabella 3).

Tabella 3 – Sensibilità e resistenza alla vancomicina per ceppi di *Enterococcus faecium* isolati in Italia.

Paese	Anno	Antibiotico	S	I	R	Totale n.	%S	%I	%R
Italia	2014	Vancomicina	657	0	5	662	99,2	0,0	0,8

Per quanto riguarda lo *S. pneumoniae* la resistenza media è stimata sia in Europa che in Italia intorno al 4% (Tabella 4).

Tabella 4 – Sensibilità e resistenza alla penicillina per ceppi di *Streptococcus pneumoniae* isolati in Italia.

Paese	Anno	Antibiotico	S	I	R	Totale n.	%S	%I	%R
Italia	2014	Penicillina	155	20	7	182	85,2	11,0	3,8

Per l'11% circa di stipiti con una resistenza intermedia alla penicillina, questa può essere superata da adeguate concentrazioni di farmaco raggiungibili con alte dosi di penicilline semisintetiche o cefalosporine di II o III generazione.

L'evoluzione dei farmaci

Vancomicina e teicoplanina

La vancomicina ha rappresentato una tappa importante nella lotta ai batteri Gram-positivi multi-resistenti. In uso clinico dal 1950, la sua struttura glicopeptidica è stata definita chimicamente solo nel 1983: è un farmaco ancora ampiamente prescritto anche se il suo basso indice terapeutico lo rende spesso di difficile utilizzo.

Si tratta di un antibiotico prodotto da *Streptomyces orientalis* che fa parte, insieme con la teicoplanina, della classe dei glicopeptidi. Ambedue i glicopeptidi sono molecole ad alto peso molecolare che agiscono inibendo la polimerizzazione della parete del peptidoglicano dei batteri Gram-positivi. L'alto peso molecolare non consente a tali molecole l'attraversamento della membrana cellulare esterna dei germi Gram-negativi, per cui i glicopeptidi sono inefficaci nei confronti di questi batteri con l'unica eccezione del *Flavobacterium*. Essendo stata la vancomicina diffusamente impiegata per debellare infezioni da *Staphylococcus aureus*, questo microrganismo ha rapidamente sviluppato resistenze, fino all'isolamento di ceppi resistenti come il VISA¹⁰.

Dal punto di vista cinetico, la vancomicina è assorbita solo in minima parte se somministrata per via orale e pertanto viene somministrata principalmente per via endovenosa: l'unica eccezione è costituita dal trattamento della colite pseudomembranosa sostenuta da *Clostridium difficile* in cui la somministrazione orale ha buoni effetti terapeutici. La posologia per via endovenosa nell'adulto è mediamente di 1 grammo ogni 12 ore¹¹.

Un'infusione di 1 g in un'ora produce livelli ematici di 15-30 µg/ml, con una ampia distribuzione in tutti i tessuti corporei. In presenza di infiammazione delle meningi, la concentrazione nel liquido cefalo-rachidiano raggiunge il 7-30% di quella plasmatica. L'antibiotico viene escreto per il 90% tramite filtrazione glomerulare e, di conseguenza, un'insufficienza renale può prolungare l'emivita del farmaco fino a 6-10 giorni, aumentando il rischio di gravi effetti collaterali. L'ototossicità e la nefrotossicità sono gli effetti avversi più comuni del farmaco che ne possono limitare l'impiego. La vancomicina può inoltre potenziare gli effetti nefrotossici di antibiotici aminoglicosidici come la gentamicina. Un effetto comune è anche la sindrome "dell'uomo rosso", una particolare reazione infusioneale scatenata dal rilascio sistemico di istamina in caso di somministrazione troppo rapida del farmaco¹².

La teicoplanina è un glicopeptide, prodotto da *Actinoplanes teichomyceticus*, che possiede un meccanismo d'azione ed uno spettro di attività antimicrobica simile a quello della vancomicina.

Teicoplanina ha un'emivita più lunga della vancomicina (45 - 70 ore) e ciò permette, dopo una iniziale posologia di attacco con 3 dosi ogni 12 ore, la somministrazione in singola dose quotidiana. La teicoplanina sembra inoltre avere una tollerabilità renale migliore di vancomicina. Per ambedue gli antibiotici glicopeptidici è consigliato un monitoraggio delle concentrazioni ematiche allo scopo, soprattutto nei pazienti critici, di evitare per la vancomicina il raggiungimento di livelli tossici o, nel caso della teicoplanina per avere la conferma di essere a livelli terapeutici (concentrazione alla valle ≥ 10 mg/l)¹³.

Quinupristina / dalfopristina (Q/D)

È il primo antibiotico semisintetico iniettabile appartenente al gruppo delle streptogramine formato da due composti, quinupristina e dalfopristina, in un rapporto di 30:70¹⁴. Le due molecole inibiscono la sintesi proteica batterica legandosi in due sedi diverse sulla subunità 50S del ribosoma: dalfopristina induce un cambiamento conformazionale della sub-unità 50S che aumenta l'affinità di legame di quinupristina determinando un effetto sinergico. La combinazione di entrambi i farmaci ha attività battericida contro i patogeni Gram-positivi con una MIC₉₀ di 0,25-1 mg/mL, 0,25-1 mg/mL, oppure 2,0-8,0 mg/ml rispettivamente nei confronti di stafilococchi, streptococchi ed enterococchi.

Q/D viene somministrato per infusione endovenosa alla dose di 7,5 mg/kg ogni 12 ore negli adulti, ma ogni 8 ore per il trattamento della batteriemia da *Enterococcus faecium* vancomicina-

resistente; Q/D ha una buona distribuzione tissutale con un volume di distribuzione (Vd) di quinupristina di 0,45 L/kg, mentre dalfopristina ha un Vd di 0,24 L/kg. La *clearance* (CL) di quinupristina e dalfopristina è 0,72 L/kg/h¹⁵. Il farmaco è principalmente eliminato dal fegato, con una escrezione biliare e recupero nelle feci di circa il 75% sotto forma sia di farmaco non modificato che di metaboliti attivi. L'escrezione renale varia dal 15 al 19% e l'emivita delle due molecole è praticamente sovrapponibile attestandosi intorno ad un'ora¹⁶.

Gli studi clinici di fase 3 hanno mostrato non inferiorità di Q/D nei confronti dei comparatori (cefazolina 1 g ogni 8 ore, oxacillina 2 g ogni 6 ore, o vancomicina 1 g ogni 12 ore)¹⁷. Sebbene però i risultati clinici siano stati comparabili ai farmaci di confronto, gli eventi avversi correlati al farmaco sono stati superiori rispetto ai soggetti trattati con il farmaco di confronto (21%, vs 13%, <0,001). In particolare, la nausea (6% vs 2%, p = 0,002), il dolore e l'infiammazione nel sito di iniezione (66% vs 28%, p <0,001) si sono verificati più spesso nei soggetti trattati con Q/D rispetto a quelli trattati con il comparatore. La sospensione inoltre del trattamento a causa di un evento avverso si è verificato più spesso nel gruppo Q/D rispetto al gruppo di confronto (19% vs 5%). Per la sua scarsa tollerabilità, oggi questa combinazione di farmaci è molto poco usata ed è stata abbandonata in molti ospedali a favore di farmaci più tollerati.

Linezolid

Linezolid ha rappresentato circa 15 anni fa un'importante novità, essendo il primo di una nuova classe di antibiotici, gli oxazolidinoni. Il farmaco si lega alla subunità 50S del ribosoma batterico impedendo la formazione del complesso di inizio 70S della sintesi proteica¹⁸. Linezolid è principalmente batteriostatico contro enterococchi e stafilococchi e battericida nei confronti della maggioranza degli streptococchi. Il farmaco è altamente efficace contro i batteri Gram-positivi con valori di MIC₉₀ pari a 1, 2, e 4 mg/ml rispettivamente verso streptococchi, enterococchi e stafilococchi¹⁹. Un vantaggio di linezolid rispetto alle altre molecole consiste nella sua disponibilità sia nella preparazione per via orale che per infusione endovenosa alla stessa dose di 600 mg ogni 12 ore. Questo consente la possibilità di passare da un iniziale trattamento endovenoso a quello orale facilitato anche dal fatto che linezolid è completamente e rapidamente assorbito dopo somministrazione orale con una biodisponibilità del 100%²⁰. Linezolid ha un profilo farmacocinetico ematico lineare sia dopo dose singola che ripetuta, il volume di distribuzione (Vd) è 0,65 L/kg e si trova nel plasma legato alle proteine plasmatiche per il 31%. È principalmente escreto per via renale con oltre il 35% del farmaco recuperato immodificato nell'urina e un ulteriore 50% sotto forma di metaboliti. L'emivita nell'adulto è di circa 4,9 ore²¹. Le caratteristiche cinetiche ne consentono un'ampia distribuzione in tutti i tessuti, incluso il SNC. La sicurezza e l'efficacia di linezolid negli adulti sono state valutate in vari grandi studi clinici controllati dove è stato evidenziato che gli effetti avversi sono comparabili ai farmaci di confronto. Tuttavia, sono emersi alcuni effetti collaterali che, seppur rari, sono tipici di questo farmaco: nei primi mesi di utilizzo si sono manifestati casi di trombocitopenia, anemia e pancitopenia. In base ai dati di farmacovigilanza, l'incidenza stimata di queste complicazioni è la seguente: trombocitopenia, 1/1.700 pazienti; anemia, 1/2.900 pazienti; pancitopenia, 1/6000 pazienti. Tali eventi sembrano collegati a periodi prolungati di trattamento²². Il problema delle resistenze agli antibiotici interessa anche linezolid²³. Sono state descritte alcune mutazioni sito-specifiche, che possono conferire resistenza a linezolid, modificando il sito di legame, sia in vitro che in vivo; tutte si localizzano nella regione compresa fra i nucleotidi 2042 e 2628 (secondo la numerazione in *E. coli*), della peptidil-transferasi sull'rRNA 23S. In ambito clinico la mutazione predominante è la transversione G2576T nel gene per l'rRNA 23S sia negli Enterococchi sia in *S. aureus*²⁴. Bisogna comunque rilevare che il fenomeno della resistenza a linezolid è meno dell'1% per gli stafilococchi e meno del 2% per gli enterococchi²⁵.

In caso di resistenza a linezolid, tedizolid, sulla base dei riscontri della letteratura scientifica, in virtù della potenza più elevata, potrebbe rappresentare l'opzione sostitutiva da considerare nel trattamento delle infezioni da Gram-positivi. Sono inoltre disponibili oggi altri farmaci come la dalbavancina, che si può proporre quale interessante alternativa.

Daptomicina

Daptomicina è il primo antibiotico della classe dei lipopeptidi, derivato dai prodotti di fermentazione dello *Streptomyces roseosporus*. Il meccanismo d'azione è innovativo ed interessante: il farmaco agisce inserendosi all'interno della membrana cellulare batterica e formando dei canali ionici che ne alterano il potenziale e inducono depolarizzazione, con conseguente inibizione della sintesi di DNA, RNA e proteine. Possiede una attività battericida molto rapida nei confronti di batteri Gram-positivi anche resistenti a molti antibiotici²⁶.

Le sue MIC₉₀ sono pari a 0,5 mg/mL contro stafilococchi e streptococchi e 2-4 mg/ml nei confronti dell'enterococco²⁷.

Daptomicina si somministra per via endovenosa alla dose di 4 mg/kg ogni 24 ore nelle infezioni della cute e dei tessuti molli o di 6 mg/kg nelle endocarditi; il farmaco non può essere impiegato nelle polmoniti perché viene inattivato dal surfactante polmonare. Nella pratica clinica, tuttavia, questi dosaggi sono aumentati fino a 8-10 mg/kg nei pazienti con infezioni gravi: in questo caso il farmaco mostra sia una clearance più elevata che un maggior volume di distribuzione²⁸. Negli adulti sani, daptomicina ha un profilo farmacocinetico lineare dopo dosi singole o multiple fino a 8 mg/kg, si distribuisce principalmente nel liquido extracellulare (Vd di 0,1 l/kg), ha un legame farmaco-proteico dell'87-93% ed una emivita di 8-9 ore²⁹. Il farmaco viene escreto per via renale e il dosaggio deve essere regolato nei soggetti che hanno compromissione della clearance della creatinina o che sono in dialisi³⁰.

Ceftarolina e Ceftobipprolo

Ceftobipprolo e ceftarolina sono due cefalosporine frutto di una interessante ricerca volta a superare la resistenza dell'MRSA ai beta-lattamici. Questi antibiotici, a differenza degli altri beta-lattamici, riescono a legare ed inibire la PBP2a codificata dal gene *mecA* che conferisce resistenza alla meticillina.

Ceftarolina è una cefalosporina ad ampio spettro recentemente approvata per l'uso clinico nelle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli e nella polmonite acquisita in comunità. Il farmaco è altamente efficace contro i batteri Gram-positivi con valori di MIC₉₀ pari a 0,5-2 mg/ml, 0,01-0,5 mg/mL, e 8 mg/ml nei confronti rispettivamente di MRSA, streptococchi ed enterococchi resistenti alla vancomicina^{31,32}. Ceftarolina presenta una farmacocinetica lineare in un *range* di dosi comprese tra 50 e 1000 mg: la distribuzione è quella tipica dei beta-lattamici e cioè confinata al liquido interstiziale. Il farmaco è legato alle proteine plasmatiche per il 20%, e presenta una emivita di circa 2,5 ore ed una clearance di 8,7-9,6 l/h³³. Ceftarolina viene somministrato per infusione IV al dosaggio di 600 mg ogni 12 ore.

Nelle infezioni della cute e dei tessuti molli ceftarolina ha mostrato una attività terapeutica simile a quella di vancomicina associata ad aztreonam, ottenendo una risposta clinica nel 91,6% dei pazienti^{34,35}. Negli studi sulla polmonite, ceftarolina si è dimostrata ugualmente efficace rispetto al ceftriaxone^{36,37}.

Ceftobipprolo, metabolita attivo del profarmaco ceftobipprole-medocaril, è una cefalosporina parenterale ad ampio spettro con attività inoltre nei confronti dello stafilococco aureo meticillino-resistente³⁸. Dal punto di vista antibatterico, farmacocinetico e farmacodinamico ceftobipprolo è

molto simile alla ceftarolina. Il dosaggio scelto per gli studi clinici di fase 3 è stato di 500 mg ogni 8 ore per via endovenosa.

Ceftobiprololo è stato approvato per l'impiego clinico in monoterapia per la polmonite acquisita in ospedale (HAP) ed in comunità (CAP). Negli studi di fase III, ceftobiprololo è risultato non inferiore in termini di guarigione clinica a ceftazidime più linezolid nei pazienti con HAP e a ceftriaxone ± linezolid in pazienti con CAP.

Nei pazienti con HAP, la non inferiorità di ceftobiprololo verso ceftazidime +linezolid non è stata dimostrata in un sottogruppo di pazienti con polmonite ventilatore-associata^{39,40}.

Dalbavancina

Dalbavancina è un lipoglicopeptide semisintetico derivato dalla teicoplanina che inibisce la sintesi della parete cellulare in batteri Gram-positivi, attraverso la formazione di un complesso stabile tra il farmaco e la porzione D-Ala-D-Ala della parete batterica. La dalbavancina possiede inoltre una catena laterale lipofila che aumenta l'affinità di legame al sito bersaglio determinando una potenza superiore rispetto al glicopeptide progenitore (Figura 1)⁴¹.

La capacità di indurre resistenza è molto bassa: esperimenti classici per indurre resistenza allo *Staphylococcus aureus*, *S. haemolyticus*, MRSA e VISA non hanno dato esito ad aumento significativo delle MIC. Dal punto di vista microbiologico, dalbavancina dimostra elevata attività contro patogeni Gram-positivi, compresi tutti gli stafilococchi (MSSA, MRSA, MSSE, MRSE) e gli enterococchi anche resistenti a vancomicina. Le MIC di dalbavancina per *Staphylococcus* spp. sono significativamente inferiori a quella di vancomicina e teicoplanina, con il 90% (MIC₉₀) degli isolati di *S. aureus* con valori inferiori a 0,06 mg/L, indipendentemente dalla resistenza alla meticillina. Anche l'attività contro *Streptococcus pneumoniae* è molto elevata (MIC₅₀ e MIC₉₀ di 0,015 e 0,03 mg/L, rispettivamente) e non è influenzata dalla presenza di resistenza alla penicillina tra gli isolati. Dalbavancina è efficace contro VISA (MIC₅₀ e MIC₉₀ di 0,25 e 2 mg/L, rispettivamente) e la sua attività nei confronti di *Clostridium* spp. (MIC₉₀ 2 mg/L) è paragonabile a vancomicina⁴².

Dalbavancina possiede una farmacocinetica lineare, con dosi da 140 a 1120 mg. Come altri glicopeptidi, dalbavancina è scarsamente assorbito quando somministrato per via orale. La dose raccomandata per la dalbavancina è di 1.000 mg seguiti, una settimana dopo, da 500 mg oppure di 1.500 mg somministrati come singola infusione⁴³. Dopo una dose singola di 1000 mg nel volontario sano, la concentrazione massima nel plasma (C_{max}) è 278,3-301 mg/L e l'area media sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) è 23 843 mg/h/L. L'eliminazione terminale di dalbavancina avviene con una emivita da 333 a 405 ore, permettendo la somministrazione una volta alla settimana. La lunga emivita di dalbavancina è il risultato del suo ampio legame alle proteine plasmatiche (93-98%) e del suo lento rilascio dalle cellule⁴⁴. Nonostante l'alto legame farmaco-proteico, dalbavancina esercita elevata attività battericida *in vivo*, perché il legame alle proteine è a bassa affinità per cui il farmaco si dissocia velocemente e diffonde rapidamente nei tessuti.

Il farmaco penetra bene nei tessuti con concentrazioni pari al 60% di quelle plasmatiche⁴⁵. Studi effettuati sul liquido interstiziale hanno mostrato livelli allo stato stazionario di 30,3 mg/L, che superano abbondantemente le MIC per batteri Gram-positivi. Dalbavancina ha dimostrato concentrazioni nel liquido interstiziale più elevate rispetto a quelle di oritavancina (60% contro il 19%)⁴⁶.

Dalbavancina non viene metabolizzata a livello epatico e non ha attività inducente e inibente i citocromi del complesso P450, per cui il suo potenziale di interazione con altri farmaci è trascurabile. L'eliminazione del farmaco avviene sia per via renale che non renale. L'eliminazione è al massimo del 42% della dose somministrata. In seguito ad una analisi farmacocinetica di popolazione, si è stabilito che la clearance media di dalbavancina è 0,0571 L/h⁴⁷. È stato dimostrato, inoltre, che non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con insufficienza

renale lieve e moderata o insufficienza epatica. Aggiustamenti del dosaggio potrebbero essere invece necessari nei pazienti con insufficienza renale grave, definita come creatinina *clearance* <30 ml/min, anche se raccomandazioni specifiche non sono attualmente disponibili⁴⁸. Sesso, età, razza e albumina sierica non sembrano essere fattori influenti sulla farmacocinetica di dalbavancina.

Dal punto di vista farmacodinamico, dalbavancina mostra attività battericida concentrazione-dipendente, con conseguente aumento dell'attività direttamente proporzionale alla crescita delle concentrazioni del farmaco. I parametri farmacodinamici che correlano bene con l'attività di dalbavancina sono AUC/MIC e C_{max}/MIC . Di questi due parametri, l'AUC/MIC è considerato il parametro primario, come è stato dimostrato in un modello farmacodinamico *in vitro* con simulazione delle concentrazioni libere di dalbavancina contro isolati clinici di *S. aureus* (compresi MSSA, MRSA e VISA). Questo studio ha dimostrato che AUC/MIC ha una migliore correlazione con l'attività battericida e che tale rapporto debba essere compreso tra 214 e 331⁴⁹. Se si considerano i parametri farmacocinetici ottenuti nell'uomo e le MIC dei patogeni incluso lo stafilococco aureo, tale valore è raggiunto facilmente in seguito a somministrazione di 1000 mg.

Dal punto di vista clinico, sono stati condotti due studi di fase III con dalbavancina verso vancomicina con l'opzione di uno switch a Linezolid per via orale nel trattamento delle ABSSSI^{50,51}. Entrambi gli studi erano randomizzati in doppio cieco, multicentrici internazionali. I pazienti sono stati assegnati in maniera casuale a ricevere la dalbavancina 1000 mg al giorno 1 seguito da 500 mg al giorno 8, o vancomicina 1 g o 15 mg/kg per via endovenosa ogni 12 ore per un minimo di 3 giorni, con un'opzione per passare alla somministrazione orale di linezolid 600 mg ogni 12 ore per completare 10-14 giorni di terapia.

In entrambi gli studi, dalbavancina ha conseguito risultati di non inferiorità rispetto a vancomicina/linezolid. Inoltre gli eventi avversi compresi quelli correlati al trattamento si sono verificati più frequentemente nel gruppo vancomicina-linezolid rispetto a quello dei pazienti trattati con dalbavancina ($p = 0,05$).

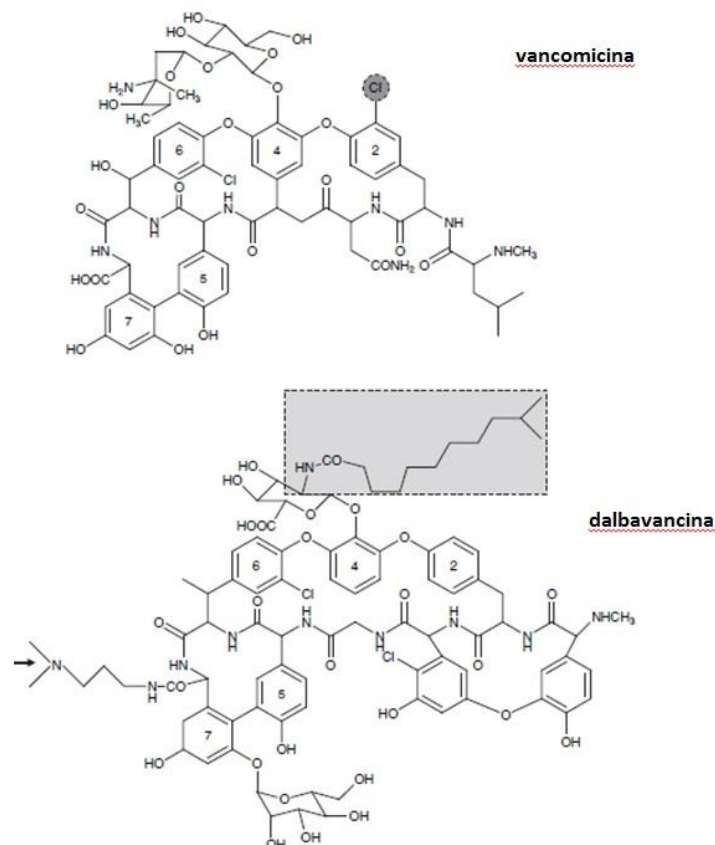


Figura 1. Formule di struttura di vancomicina e dalbavancina.

Oritavancina

Oritavancina è un derivato semisintetico del glicopeptide naturale *chloroeremomycin* che inibisce sia la transglicosilazione che la transpeptidazione della parete cellulare tramite la formazione di complessi con il terminale D-Ala-D-Ala del peptidoglicano nascente e con il ponte pentaglicinico⁵². A differenza di altri glicopeptidi, oritavancina è in grado di legarsi a depsipeptidi compreso il D-Ala-D-Lattato, per cui è attiva anche su organismi che presentano resistenza di tipo VanA-.

Oltre al già citato meccanismo d'azione, è stato anche ipotizzato una possibile inibizione della sintesi di RNA, della quale non si conosce ancora il significato clinico.

Dal punto di vista microbiologico, il farmaco mostra un'attività potente contro MSSA, MRSA, MSSE e MRSE con valori di MIC₉₀ nei confronti di VISA pari a 1 mg/l. Oritavancina mostra un'attività simile a vancomicina contro *Clostridium spp*⁵³.

Anche se alcuni ceppi di enterococchi VanA, VanB e VanC sono sensibili all'oritavancina, moderati livelli di resistenza al farmaco possono evidenziarsi in enterococchi con fenotipi VanA o VanB, soprattutto in seguito a trattamento con teicoplanina⁵⁴.

Oritavancina somministrata per via endovenosa mostra una farmacocinetica lineare per dosi comprese tra 0,02 e 10 mg/kg e possiede un alto grado di legame alle proteine plasmatiche (86-90%). Sulla base della farmacocinetica di popolazione, oritavancina possiede una emivita terminale di 393 ore, che, combinata con il suo elevato legame alle proteine plasmatiche, permette una somministrazione una volta al giorno o, potenzialmente, una dose per un intero trattamento⁵⁵.

Negli studi nell'uomo solo meno del 5% della dose somministrata viene recuperata nelle urine e circa l'1% nelle feci. Anche se sono disponibili dati limitati sul suo destino nell'organismo, oritavancina non viene metabolizzata a livello epatico nell'uomo. Nonostante sia stata evidenziata in soggetti con Classe B del Punteggio *Child-Pugh* una riduzione dell'AUC e della C_{max}, nessun aggiustamento della posologia è attualmente raccomandato per i pazienti con disfunzione epatica lieve-moderata ed è improbabile anche che un aggiustamento del dosaggio sia necessario per pazienti con insufficienza renale vista la minima quantità di farmaco recuperato nelle urine.

Dal punto di vista farmacodinamico, oritavancina mostra un'attività battericida concentrazione-dipendente: nei modelli animali il parametro farmacodinamico che meglio correla con l'efficacia del farmaco risulta essere C_{max}/MIC⁵⁶.

Dati di farmacodinamica nell'uomo sono limitati alle informazioni raccolte durante la conduzione di un studio clinico di fase II su 86 pazienti con batteriemia da *S. aureus*. Gli autori dello studio hanno riportato che AUC 0-24/MIC e C_{max}/MIC sono i parametri farmaco-dinamici predittivi della risposta clinica⁵⁷.

Sono stati effettuati due studi di non inferiorità di fase III, multicentrici e randomizzati, in doppio cieco, per valutare l'efficacia clinica di una singola dose di oritavancina 1200 mg nei confronti di vancomicina (1000 mg o 15 mg/kg due volte al giorno, per 7-10 giorni) nelle ABSSSIs⁵⁸.

In entrambi gli studi, oritavancina ha soddisfatto i criteri predeterminati di non inferiorità rispetto a vancomicina. In entrambi gli studi, gli eventi avversi sono stati simili con una tendenza a favore di oritavancina negli effetti avversi correlati al trattamento. Tuttavia, le percentuali di pazienti con effetti avversi gravi sono state evidenziate in entrambi i gruppi in modo sovrapponibili, con il 7,3 e 7,4% nei due gruppi.

Tedizolid

Tedizolid (precedentemente noto come TR-700 o torezolid) è un ossazolidinone di seconda generazione che ha mostrato possedere una maggiore potenza *in vitro* rispetto a linezolid ed un profilo di tollerabilità ematologica più favorevole⁵⁹.

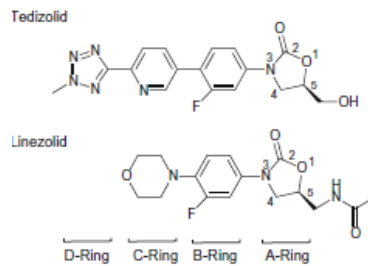


Figura 2. Formule di struttura di tedizolid e linezolid

Tedizolid è strutturalmente simile al linezolid dal quale differisce per la presenza di un anello tetrazolico (D-Ring) (Figura 2).

Tedizolid (sviluppato come il profarmaco fosfato) è stato recentemente approvato per il trattamento delle ABSSSIs causate da patogeni Gram-positivi sensibili, tra cui MRSA.

Come linezolid, tedizolid determina la sua azione antibatterica attraverso l'inibizione della sintesi proteica, specificamente attraverso il legame al RNA ribosomiale 23S (rRNA) della Subunità 50S del ribosoma. Questo legame impedisce la formazione del complesso di inizio ribosomiale 70S e blocca pertanto la sintesi delle proteine batteriche⁶⁰.

Dal punto di vista microbiologico tedizolid è da quattro a otto volte più potente del linezolid contro tutte le specie di stafilococchi, enterococchi, e streptococchi, inclusi fenotipi farmacoresistenti come MRSA e VRE.

Tedizolid può essere somministrato sia per via orale sia per via endovenosa. La somministrazione per via orale ha una ottima biodisponibilità (>90%)⁶¹.

Dosi orali (200 mg) di tedizolid producono concentrazioni plasmatiche massime di 1,8-2,4 mg/l dopo 2-3 ore, mentre la somministrazione endovenosa della durata di 60 minuti porta a concentrazioni di picco pari a 2,62-3,45 mg/L. L'emivita media di tedizolid dopo somministrazione orale è 9.2-11.8 h, simile alle 10.8-12.4 h osservate con la formulazione endovenosa. Il volume medio di distribuzione è pari a 80-100 L. La clearance totale è pari in media a 5,8 l/h, ed il legame alle proteine plasmatiche è stimato essere 87-89%⁶².

Tedizolid è escreto principalmente dal fegato come solfato coniugato inattivo, con solo il 18% escreto immodificato nelle urine.

Il farmaco non richiede aggiustamenti posologici nei pazienti con qualsiasi grado di insufficienza renale o epatica e il farmaco non viene rimosso in modo significativo dalla dialisi.

La farmacodinamica di tedizolid è stata studiata in modelli animali di infezione. Il parametro maggiormente associato all'attività terapeutica di tedizolid risulta essere AUC_{0-24h}/MIC⁶³.

Dal punto di vista clinico, due studi di fase III hanno dimostrato la non inferiorità di tedizolid 200 mg una volta al giorno nei confronti di linezolid 600 mg due volte al giorno nel trattamento di ABSSSIs⁶⁴. Entrambi gli studi hanno utilizzato l'*endpoint* primario di risposta clinica precoce a 48-72 ore. In questi studi tedizolid ha dimostrato essere ben tollerato con minori effetti collaterali sia ematologici che gastrointestinali rispetto al farmaco comparatore.

Teixobactina

L'ultimo antibiotico scoperto è la teixobactina, un depsipeptide ciclico contenente un amminoacido inusuale l'enduracididina, risultato efficace anche contro *C. difficile* e *Bacillus anthracis* (MIC rispettivamente di 5 e 20 ng/mL). Teixobactina ha mostrato attività, battericida su MRSA superiore alla vancomicina in fase esponenziale tardiva e contro VISA. La teixobactina ha mostrato un basso potere nello sviluppo di resistenze all'antibiotico; non sono state ottenute, infatti, specie mutanti di *S. aureus* e *M. tuberculosis* resistenti alla teixobactina, neanche quando sono state applicate basse dosi del farmaco. Il meccanismo d'azione della teixobactina è

peculiare; essa ha dimostrato inibire la sintesi del peptidoglicano, ma senza incorporarsi nel DNA, RNA e proteine. Questo suggerisce, in virtù anche della scarsa resistenza sviluppata a questo composto, che la teixobactina è un nuovo inibitore della sintesi del peptidoglicano, il cui bersaglio farmacologico non è una proteina. La teixobactina sembrerebbe legare un componente non peptidico altamente conservato del peptidoglicano (lipide II) e il precursore degli acidi teicoici (lipide III)⁶⁵.

Conclusioni

Le infezioni ospedaliere e quelle associate all'assistenza sanitaria ed in particolare le infezioni causate da microrganismi multi-resistenti, sono una crescente preoccupazione per la salute pubblica. In Europa, le problematiche legate alle infezioni da batteri Gram-positivi rappresentano un rilevante problema clinico, sociale, economico ed etico. *Staphylococcus aureus* è comunemente riportato come il patogeno più frequentemente isolato ed il microrganismo che ha creato nel tempo i maggiori ostacoli al successo dell'approccio terapeutico: questo microorganismo è oggi associato ad alti tassi di resistenza, con oltre il 22% di insensibilità alla meticillina in Europa ed oltre il 30% in Italia. In aggiunta, infezioni da MRSA, un tempo tipiche solo in pazienti ad alto rischio, si segnalano anche in giovani e adulti sani senza fattori di rischio. Basti pensare all'MRSA acquisito in comunità (CA-MRSA), comunemente associato alle infezioni della cute e dei tessuti molli. L'incidenza di questo tipo di infezioni è aumentata significativamente negli ultimi anni, diventando una delle più comuni infezioni riscontrate in ambito sanitario, associata a periodi lunghi di terapia e alto costo. L'approccio terapeutico è inizialmente empirico e deve essere diretto alla eradicazione degli usuali patogeni Gram-positivi esogeni che colonizzano la cute, quali principalmente lo Stafilococco aureo e gli streptococchi β -emolitici.

L'immissione in uso clinico della vancomicina, avvenuto più di 60 anni fa, ha rappresentato sicuramente un grande valore in terapia. Tuttavia, nel corso degli anni, sono emersi i limiti nella pratica clinica di questo farmaco: una scarsa tollerabilità oto-renale, una insufficiente distribuzione nei tessuti e la crescente riduzione dell'attività antibatterica sono tra i più rilevanti. Negli ultimi 15 anni abbiamo assistito ad una crescente immissione in clinica di antibiotici attivi verso i batteri Gram-positivi, ognuno dei quali con almeno un vantaggio verso vancomicina: linezolid dotato di grande diffusibilità tissutale e daptomicina di elevata potenza e possibilità di mono-somministrazione giornaliera. Interessanti sono anche le cefalosporine ad attività anti-MRSA (ceftarolina e ceftobiprole) che, tuttavia, per la bassa posologia con la quale sono state registrate possono mostrare dei limiti nel paziente critico.

Interessanti appaiono le prospettive terapeutiche di tedizolid, oritavancina e dalbavacina. Tedizolid è più potente del linezolid, con la possibilità della mono-somministrazione giornaliera ed un migliore indice terapeutico⁶⁶. Alcuni dati, peraltro ancora preliminari e frammentari, sembrano tuttavia sottolineare l'emergenza di resistenze a linezolid e lasciano ipotizzare lo scenario di una futura possibile multiresistenza plasmidica nei confronti degli oxazolidinoni.

I due lipoglicopeptidi oritavancina e dalbavancina rappresentano comunque una vera rivoluzione farmacologica nella terapia medica delle infezioni da microrganismi Gram-positivi. Questi farmaci introducono il concetto della singola somministrazione settimanale grazie alle loro caratteristiche farmacocinetiche che vedono in *primis* una lunghissima emivita di eliminazione⁶⁷.

I due farmaci hanno molte analogie in termini di meccanismo di azione, di farmacocinetica ed attività microbiologica, portando a potenziali ruoli simili nella terapia. Ciononostante, dalbavancina presenta, rispetto ad oritavancina, il vantaggio di avere a suo supporto un maggior numero di studi clinici e pre-clinici; tali studi ne hanno delineato le caratteristiche di una migliore distribuzione tissutale e di un superiore profilo di tollerabilità.

Oritavancina ha infatti dimostrato di provocare interazioni farmacologiche per induzione del CYP3A4 con warfarin (potenziale rischio di sanguinamento), omeprazolo, midazolam e destrometorfano. Oritavancina deve inoltre essere somministrata in infusione lenta della durata di 3-4 ore per evitare al paziente caldane, orticaria, prurito e rash cutaneo.

Al contrario Dalbavancina non ha interazioni farmacologiche e può essere somministrata con una infusione di 30 minuti⁶⁸. Inoltre la recente autorizzazione del regime che prevede una sola infusione endovenosa semplifica e agevola la gestione clinica e la qualità di vita del paziente.

La necessità di un'unica somministrazione settimanale per debellare infezioni causate da microrganismi sempre più insensibili anche ad antibiotici di recente introduzione clinica quali la daptomicina o il linezolid costituisce indubbiamente il parametro farmacologico-clinico più innovativo ed interessante per le due molecole.

In ogni caso, questi due nuovi lipoglicopeptidi forniscono ulteriori opzioni terapeutiche vantaggiose per alcune popolazioni di pazienti (pazienti ambulatoriali o pazienti delle Residenze Assistite), così come la teixobactina che sembrerebbe determinare, almeno negli studi preclinici, minori resistenze batteriche.

Bibliografia

¹ Pallin DJ, Egan DJ, Pelletier AJ, et al. Increased US emergency department visits for skin and soft tissue infections, and changes in antibiotic choices, during the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Emerg Med* 2008; 51:292–8

² David MZ, Daum RS, Bayer AS, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia at five U.S. academic medical centers, 2008–2011: significant geographic variation in community-onset infections. *Clin Infect Dis* 2014; 15:798–807

³ Courvalin P. Predictable and unpredictable evolution of antibiotic resistance. *J Intern Med* 2008;264(1):4-16.

⁴ De Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, et al. (2011) Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 1598–1605.

⁵ Antimicrobial resistance interactive database. EARS-Net 2015. European Centre for Disease, Prevention and Control. Available: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx.

⁶ The bacterial challenge: time to react, Joint Technical Report from ECDC and EMA, Stockholm, September 2009. Available online at: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DisForm.aspx?ID=444

⁷ Stefani S, Campanile F, Santagati M, Mezzatesta ML, Cafiso V, Pacini G. Insights and clinical perspectives of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: a review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46(3): 278-289.

- ⁸ Edwards B, Andini R, Esposito S, Grossi P, Lew D, Mazzei T, Novelli A, Soriano A, Gould IM. Treatment options for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection: Where are we now? *JGAR* 2014;2(3): 133-140.
- ⁹ Levine, D. "Vancomycin: A History". *Clin Infect Dis* 2006; 42: S5–S12.
- ¹⁰ Moellering, RC Jr. "Vancomycin: a 50-year reassessment". *Clin Infect Dis*. 2006; 42 Suppl 1: S3–4.
- ¹¹ Cantú TG, Yamanaka-Yuen NA, Lietman PS "Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value". *Clin Infect Dis* 1994; 18 (4): 533–43.
- ¹² Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL "Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity (toxic to the kidneys) among hospitalized patients". *Clin Infect Dis* 2009; 49 (4): 507–514.
- ¹³ Roberts JA, Stove V, De Waele JJ, Sipinkoski B, McWhinney B, Ungerer JP, et al. Variability in protein binding of teicoplanin and achievement of therapeutic drug monitoring targets in critically ill patients: lessons from the DALI Study. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 May;43(5):423-30.
- ¹⁴ Cocito C, Di Giambattista M, Nyssen E, Vannuffel P. Inhibition of protein synthesis by streptogramins and related antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 1997; 39(Suppl A):7–13.
- ¹⁵ Bergeron M, Montay G. The pharmacokinetics of quinupristin/dalfopristina in laboratory animals and in humans. *J. Antimicrob. Chemother.* 1997; 39(Suppl A):129–138.
- ¹⁶ Chevalier P, Rey J, Pasquier O, Rouzier-Panis R, Harding N, Montay G. Multiple-dose pharmacokinetics and safety of two regimens of quinupristin/dalfopristina (Synercid) in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 2001; 41(4):404–414.
- ¹⁷ Nichols RL, Graham DR, Barriere SL, et al. Treatment of hospitalized patients with complicated gram-positive skin and skin structure infections: two randomized, multicentre studies of quinupristin/dalfopristina versus cefazolin, oxacillin or vancomycin. Synercid Skin and Skin Structure Infection Group. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44(2):263–273.
- ¹⁸ Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998; 42(12):3251–3255.
- ¹⁹ Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD, et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996; 40(4):839–845.
- ²⁰ Welshman IR, Sisson TA, Jungbluth GL, Stalker DJ, Hopkins NK. Linezolid absolute bioavailability and the effect of food on oral bioavailability. *Biopharm. Drug Dispos.* 2001; 22(3): 91–97.
- ²¹ Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin. Pharmacokinet.* 2003; 42(13):1129–1140.
- ²² Leach KL, Brickner SJ, Noe MC, Miller PF. Linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011; 1222:49–54.
- ²³ Sahm DF, Deane J, Bien PA, Locke JB, Zuill DE, Shaw KJ, Bartizal KF. Results of the surveillance of Tedizolid activity and resistance program: in vitro susceptibility of gram-positive pathogens collected in 2011 and 2012 from the United States and Europe. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015; 81:112-8.
- ²⁴ Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68:4-11
- ²⁵ Mendes RE, Deshpande LM, Jones RN. Linezolid update: stable in vitro activity following more than a decade of clinical use and summary of associated resistance mechanisms. *Drug Resist Updat.* 2014 Apr;17(1-2):1-12.
- ²⁶ Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious gram-positive infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 55(3):283–288.

- ²⁷ Critchley IA, Draghi DC, Sahn DF, Thornsberry C, Jones ME, Karlowsky JA. Activity of daptomycin against susceptible and multidrug-resistant gram-positive pathogens collected in the SECURE study (Europe) during 2000–2001. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 51(3):639–649.
- ²⁸ Falcone M, Russo A, Cassetta MI, Lappa A, Tritapepe L, d'Ettorre G, et al. Variability of pharmacokinetic parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is therapeutic drug monitoring necessary? *J Infect Chemother.* 2013 Aug;19(4):732-9
- ²⁹ Dvorchik B, Damphousse D. Single-dose pharmacokinetics of daptomycin in young and geriatric volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 2004; 44(6):612–620.
- ³⁰ Dvorchik B, Arbeit RD, Chung J, Liu S, Knebel W, Kastrissios H. Population pharmacokinetics of daptomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48(8):2799–2807.
- ³¹ Biek D, Critchley IA, Riccobene TA, Thye DA. Ceftarolinefosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with expanded anti-gram-positive activity. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; 65(Suppl 4):iv9–16.
- ³² Sader HS, Fritsche TR, Kaniga K, Ge Y, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of PPI-0903M (T-91825), a novel cephalosporin, tested against a worldwide collection of clinical strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49(8):3501–3512.
- ³³ Riccobene TA, Su SF, Rank D. Single- and multiple-dose study to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetics of ceftarolinefosamil in combination with avibactam in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57(3):1496–1504.
- ³⁴ Talbot GH, Thye D, Das A, Ge Y. Phase 2 study of ceftaroline versus standard therapy in treatment of complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51(10):3612–3616
- ³⁵ Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, et al. Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51(6):641–650.
- ³⁶ File TM Jr, Low DE, Eckburg PB, et al. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community acquired pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66(Suppl 3):iii19–32.
- ³⁷ Low DE, File TM Jr, Eckburg PB, et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community acquired pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011; 66(Suppl 3):iii33–44. [
- ³⁸ Zhanel GG, Lam A, Schweizer F, et al. Ceftobiprole: a review of a broad-spectrum and anti-MRSA cephalosporin. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(4):245–54.
- ³⁹ Awad SS, Rodriguez AH, Chuang YC, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2014.
- ⁴⁰ Nicholson SC, Welte T, File TM Jr, et al. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprolemedocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(3):240–6.
- ⁴¹ Bailey J, Summers KM. Dalbavancin: a new lipoglycopeptide antibiotic. *Am J Health Syst Pharm* 2008 Apr; 65 (7): 599-610
- ⁴² Leighton A, Gottlieb AB, Dorr MB, et al. Tolerability, pharmacokinetics, and serum bactericidal activity of intravenous dalbavancin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(3):940–5
- ⁴³ Nicolau DP, Sun HK, Seltzer E, et al. Pharmacokinetics of dalbavancin in plasma and skin blister fluid. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60(3):681–4.

- ⁴⁴ Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, et al. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(4):1849–55.
- ⁴⁵ Zhanel GG, Trapp S, Gin AS, et al. Dalbavancin and telavancin: novel lipoglycopeptides for the treatment of Gram-positive infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008 Feb; 6 (1): 67-81
- ⁴⁶ Buckwalter M, Dowell JA. Population pharmacokinetic analysis of dalbavancin, a novel lipoglycopeptide. *J Clin Pharmacol.* 2005; 45(11):1279–87.
- ⁴⁷ Marbury T, Dowell JA, Seltzer E, Buckwalter M. Pharmacokinetics of dalbavancin in patients with renal or hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2009; 49(4):465–76.
- ⁴⁸ Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of the glycopeptide dalbavancin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(5):1633–42. [PubMed: 17307987]
- ⁴⁹ Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(10):1407–15. [PubMed: 16231250] Phase III study which found that dalbavancin is comparable to linezolid in tolerability and efficacy.
- ⁵⁰ Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, et al. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med.* 2014; 370(23):2169–79.
- ⁵¹ Zhanel GG, Schweizer F, Karlowsky JA. Oritavancin: mechanism of action. *Clin Infect Dis.* 2012;54(Suppl 3):S214–9.
- ⁵² Mendes RE, Farrell DJ, Sader HS, et al. Activity of oritavancin against Gram-positive clinical isolates responsible for documented skin and soft-tissue infections in European and US hospitals (2010–13). *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(2):498–504.
- ⁵³ Arhin FF, Draghi DC, Pillar CM, et al. Comparative in vitro activity profile of oritavancin against recent gram-positive clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(11):4762–71.
- ⁵⁴ Rubino CM, Van Wart SA, Bhavnani SM, et al. Oritavancin population pharmacokinetics in healthy subjects and patients with complicated skin and skin structure infections or bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(10):4422–8.
- ⁵⁵ Belley A, Arhin FF, Sarmiento I, et al. Pharmacodynamics of a simulated single 1200-milligram dose of oritavancin in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(1):205–11.
- ⁵⁶ Rubino CM, Bhavnani SM, Moeck G, et al. Population pharmacokinetic analysis for a single 1200-milligram dose of oritavancin using data from two pivotal phase 3 clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3365–72.
- ⁵⁷ Corey GR, Kabler H, Mehra P, et al. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med* 2014;370:2180-90.
- ⁵⁸ Moellering RC Jr. Tedizolid: a novel oxazolidinone for Gram-positive infections. *Clin Infect Dis.* 2014;58(Suppl 1):S1–3.
- ⁵⁹ Kisgen JJ, Mansour H, Unger NR, et al. Tedizolid: a new oxazolidinone antimicrobial. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(8):621–33.
- ⁶⁰ Flanagan SD, Bien PA, Munoz KA, et al. Pharmacokinetics of tedizolid following oral administration: single and multiple dose, effect of food, and comparison of two solid forms of the prodrug. *Pharmacotherapy.* 2014;34(3):240–50.
- ⁶¹ Flanagan S, Fang E, Munoz KA, et al. Single and multiple-dose pharmacokinetics and absolute bioavailability of tedizolid. *Pharmacother.* 2014;34(9):891–900
- ⁶² Lepak AJ, Marchillo K, Pichereau S, et al. Comparative pharmacodynamics of the new oxazolidinone tedizolid phosphate and linezolid in a neutropenic murine *Staphylococcus aureus* pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(11):5916–22.

- ⁶³ Prokocimer P, De Anda C, Fang E, et al. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA*. 2013;309(6):559–69.
- ⁶⁴ Moran GJ, Fang E, Corey GR, et al. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(8):696–705.
- ⁶⁵ Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*. 2015 Jan 22;517 (7535):455-9.
- ⁶⁶ Sahm DF, Deane J, Bien PA, Locke JB, Zuill DE, Shaw KJ, Bartizal KF. Results of the surveillance of Tedizolid activity and resistance program: in vitro susceptibility of gram-positive pathogens collected in 2011 and 2012 from the United States and Europe. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015; 81:112-8
- ⁶⁷ Morata L, Mensa J, Soriano A. New antibiotics against gram-positives: present and future indications. *Curr Opin Pharmacol* 2015;24:45-51.
- ⁶⁸ Roberts KD, Sulaiman RM, Rybak MJ. Dalbavancin and Oritavancin: AN Innovative Approach to the Treatment of Gram-Positive Infections. *Pharmacother* 2015;35(10):935-948.