

VALUTAZIONE DELL'IMPATTO
CLINICO, ORGANIZZATIVO,
ECONOMICO ED ETICO
DELL'INTRODUZIONE DI
UNA NUOVA TECNOLOGIA
SANITARIA, DALBAVANCINA,
PER IL TRATTAMENTO DELLE
INFEZIONI BATTERICHE
ACUTE DI CUTE E STRUTTURA
CUTANEA IN ITALIA

AUTHORS' AFFILIATIONS

**Carlo Favaretti, Flavia Kheiraoui, Maria Luisa di Pietro, Anna Maria Ferriero,
Lanfranco Iodice, Marta Marino, Paolo Parente, Brunella Posteraro**
Per il Centro di ricerca in Valutazione delle tecnologie sanitarie,
Istituto di Sanità Pubblica Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

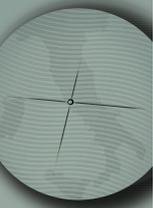
Andrea Belisari
Per la Fondazione Charta
Center for Health Associated Research & Technology Assessment, Milano

Lorenzo G. Mantovani
Per il Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica (CESP),
Università degli studi Milano-Bicocca, Monza

ADVISORY BOARD

Prof. Gabriele Sganga
Professore Associato di Chirurgia
Istituto di Clinica Chirurgica, Università Cattolica del Sacro Cuore,
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma

Prof. Mario Tumbarello
Professore Associato di Malattie Infettive
Istituto di Malattie Infettive, Università Cattolica del Sacro Cuore,
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma



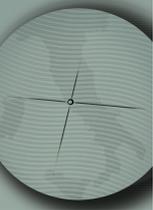
QIIPH - 2016, VOLUME 5, NUMBER 4

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



Indice

	INTRODUZIONE	
	<i>Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti, Brunella Posteraro</i>	1
1	CAPITOLO 1 INQUADRAMENTO CLINICO E “BURDEN OF DISEASE” DELLE INFEZIONI BATTERICHE ACUTE DELLA CUTE E DELLA STRUTTURA CUTANEA (ABSSEI) CAUSATE DA MICRORGANISMI GRAM-POSITIVI	
	<i>Marta Marino</i>	3
2	CAPITOLO 2 REVISIONE SUI TRATTAMENTI ANTIBIOTICI ATTUALMENTE DISPONIBILI (VANCOMICINA, TEICOPLANINA, LINEZOLID, DAPTOMICINA, TIGECICLINA E BETALATTAMICI)	
	<i>Lanfranco Iodice, Paolo Parente</i>	9
3	CAPITOLO 3 DALBAVANCINA: ASPETTI DI EFFICACIA E SICUREZZA E DESCRIZIONE DEGLI ASPETTI ORGANIZZATIVI LEGATI ALL’UTILIZZO	
	<i>Anna Maria Ferriero</i>	25
4	CAPITOLO 4 ASPETTI ECONOMICI DELLA GESTIONE DELLE INFEZIONI BATTERICHE ACUTE DI CUTE E STRUTTURA CUTANEA	
	<i>Andrea Belisari, Lorenzo G. Mantovani</i>	37
5	CAPITOLO 5 DALBAVANCINA: LA VALUTAZIONE ETICA IN UN PROCESSO DI HTA	
	<i>Maria Luisa Di Pietro</i>	46
6	CAPITOLO 6 ELEMENTI CHIAVE PER IL PROCESSO DECISIONALE	
	<i>Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti, Brunella Posteraro</i>	53



QIIPH - 2016, VOLUME 5, NUMBER 4

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Introduzione

Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti, Brunella Posteraro

Le infezioni batteriche della cute e della struttura cutanea ("skin and skin structure infection" o SSSI, anche definite come "skin and soft tissue infection" o SSTI) rappresentano alcune tra le più frequenti infezioni trattate in ambito ospedaliero [1]. Nel 2013, per individuare più chiaramente un sottoinsieme di cSSSI/cSSTIs di maggior gravità clinica, che in genere richiede il trattamento con antibiotici per via parenterale, la Food and Drug Administration (FDA) ha definito le "infezioni batteriche acute della cute e della struttura cutanea" (ABSSSI: acute bacterial skin and skin structure infections) come infezioni che includono cellulite/erisipela; infezione di ferita, inclusa quella chirurgica; ascessi cutanei maggiori, che presentino un'area di lesione di almeno 75 cm² misurata in base all'area di eritema arrossamento o edema [2]. Il razionale per lo sviluppo di questa terminologia è stato quello di fornire uno strumento coerente per identificare infezioni per le quali potesse essere stimato in modo quantificabile l'effetto di un trattamento farmacologico. La gravità della malattia viene valutata attraverso parametri quali la dimensione della lesione, presenza di leucocitosi, febbre e sindrome da risposta infiammatoria sistemica [3].

I batteri patogeni che comunemente causano ABSSSI includono microrganismi come *Streptococcus pyogenes* e i ceppi meticillino-sensibili (MSSA) e meticillino-resistenti (MRSA) di *Staphylococcus aureus* [4]. Negli ultimi anni, con la diffusione di ceppi di MRSA che colpiscono soprattutto pazienti ricoverati in ambiente ospedaliero (HA-MRSA) o soggetti che vivono in comunità (CA-MRSA) la gestione terapeutica di queste infezioni spesso monomicrobiche è divenuta complessa, poiché sono più spesso non responsive 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. La corretta

gestione di questo tipo di infezioni necessita di una diagnosi ed un trattamento tempestivi. Le Linee Guida della Infectious Diseases Society of America (IDSA, Società Americana di Malattie Infettive) pubblicate nel 2014 raccomandano una serie di specifici principi attivi ma non ne stabiliscono un preciso ordine di utilizzo, quanto piuttosto lasciano il clinico libero di decidere la molecola più adatta a seconda della sua esperienza, delle condizioni del paziente, dello specifico agente infettivo interessato e del quadro clinico della patologia.

DALBAVANCINA

La dalbavancina è un antibiotico lipoglicopeptide derivato dalla teicoplanina, analogo della vancomicina [5] 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. È stato approvato per il trattamento delle ABSSSI, patologie che riconoscono una eziologia per lo più da Gram-positivi [6] ed è stato registrato dalla FDA nel maggio 2014 [7], e dalla EMA (European Medicines Agency) nel febbraio 2015 [8] 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. [9].

OBIETTIVO E STRUTTURA DEL REPORT HTA SU DALBAVANCINA

L'obiettivo del progetto è stato quello di realizzare una valutazione dell'introduzione della dalbavancina nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale con l'indicazione al trattamento delle ABSSSI. La valutazione è stata articolata attraverso una revisione della

documentazione scientifica disponibile sul prodotto e sul contesto di cura e attraverso il coinvolgimento di clinici esperti per il rinvenimento dei dati mancanti nella letteratura scientifica.

La metodologia di valutazione HTA è tradizionalmente fondata su un approccio multidisciplinare, multiprofessionale e multi-settoriale orientato alla disamina degli aspetti clinici, di sicurezza, di efficacia e di efficienza di una tecnologia sanitaria, in questo caso di un nuovo antibiotico. L'HTA, strumento tecnico, scientifico e culturale, si è sviluppato e consolidato negli anni come meccanismo decisionale per le tecnologie sanitarie, orientato a dare una risposta operativa al divario tra le risorse limitate di cui il sistema sanitario dispone, la crescente domanda di salute e l'innovazione tecnologica [10,11].

L' HTA comprende in se l'analisi e la valutazione critica di tutte le aree sulle quali in questo caso l' introduzione, ma anche l' implementazione o la dismissione di una tecnologia sanitaria può determinare

conseguenze [12], strutturando un insieme di evidenze primarie e secondarie utili ai decisori, ma anche agli utilizzatori, clinici o pazienti che siano, di tutti gli aspetti medici ed economici legati alla tecnologia che è oggetto di valutazione.

Il Report in oggetto è costituito dai seguenti capitoli:

1. Introduzione e metodologia;
2. Inquadramento clinico e "burden of disease" delle infezioni batteriche acute della cute e delle strutture cutanee (ABSSSI) causate da microrganismi Gram-positivi;
3. Revisione sui trattamenti antibiotici attualmente disponibili;
4. Dalbavancina: aspetti di efficacia e sicurezza e descrizione degli aspetti organizzativi legati all'utilizzo;
5. Valutazione di impatto economico;
6. Analisi etica nel processo di HTA;
7. Elementi utili al processo decisionale.

Bibliografia

- [1] Pollack CV Jr, Amin A, Ford WT Jr, Finley R, Kaye KS, Nguyen HH, Rybak MJ, Talan D. Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): practice guidelines for management and care transitions in the emergency department and hospital. *J Emerg Med.* 2015 Apr;48(4):508-19.].
- [2] Food and Drug Administration. Guidance for industry acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment. 2013. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071185.pdf>
- [3] Russo A, Current and future trends in antibiotic therapy of acute bacterial skin and skin-structure infections. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: S27-S3
- [4] Dukic VM, Lauderdale DS, Wilder J, et al. Epidemics of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States: A meta-analysis. *PLoS ONE.* 2013; 8(1): e52722
- [5] Kim A, Kuti JL, Nicolau DP. Review of dalbavancin, a novel semisynthetic lipoglycopeptide. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007; 16:717-733.
- [6] Dalvance (dalbavancin) for injection [package insert]. Chicago, IL: Durata; Rev 05/1
- [7] Food and Drug Administration. FDA approves dalvance to treat skin infections [Internet]. 2014. Available from: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm398724.htm>
- [8] European Medicines Agency. Xydalba authorisation details [Internet]. 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002840/human_med_001848.jsp
- [9] European Medicines Agency (EMA). Xydalba. Riepilogo delle Caratteristiche del Prodotto. Disponibile online al link: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h986.htm>
- [10] Battista RN. Towards a paradigm for technology assessment. In: Peckham M, Smith R, Eds. *The scientific basis of health services.* London: BMJ Publishing Group, 1996.
- [11] Battista RN, Hodge MJ. The evolving paradigm of health technology assessment: reflections for the millennium. *CMAJ* 1999; 160: 1464-7.
- [12] Croce D. Valutazione delle tecnologie: quale futuro? Benchmarking delle tecnologie sanitarie in provincia di Varese: risultati dello studio AN.TE.VA. Liuc, Università Carlo Cattaneo, 2012.



Inquadramento clinico e “burden of disease” delle infezioni batteriche acute della cute e della struttura cutanea (ABSSSI) causate da microrganismi Gram-positivi

Marta Marino

Le patologie della cute, colpiscono circa il 30-70% degli individui e presentano tassi molto più elevati in alcuni sottogruppi di popolazione a rischio [1;2;3;4]. In particolare, le infezioni batteriche della cute e della struttura cutanea ("skin and skin structure infection" o SSSI, anche definite come "skin and soft tissue infection" o SSTI) 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 [5].

La presenza della lettera “c”, a precedere la sigla SSSI/SSTI (cSSSI/cSSTI) identifica le infezioni “complicate” della cute, che richiedono in genere una necessità di ricovero ospedaliero, procedure chirurgiche, o sono associate ad una co-morbilità di base come diabete, immunosoppressione sistemica, malattia vascolare periferica e obesità, che complicano la risposta alla terapia [6].

Nel 2013, per identificare più chiaramente un sottoinsieme di SSSI/cSSTIs di maggior gravità clinica, che in genere richiede il trattamento con antibiotici per via parenterale, la Food and Drug Administration (FDA) ha emesso delle Linee Guida da utilizzare nella valutazione di nuovi trattamenti antimicrobici per le infezioni della cute, adottando una nuova definizione, ossia “Infezioni Batteriche Acute di Cute e Struttura Cutanea” (“Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections” o ABSSSIs) [5,7,8].

Il razionale che ha portato a questa nuova definizione è stato quello di fornire uno strumento coerente per identificare infezioni per le quali potesse essere stimato in modo misurabile l'effetto di un trattamento farmacologico. La gravità della malattia del paziente viene valutata attraverso parametri quali la dimensione della lesione, presenza di leucocitosi, febbre e sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS). Secondo la definizione della Food and Drug Administration (FDA), quindi, le ABSSSI includono cellulite/erisipela, infezione di ferita (inclusa la ferita chirurgica), ascessi cutanei maggiori, con una superficie di lesione di minimo 75 cm². Sono escluse le infezioni meno gravi della cute, come l'impetigine e gli ascessi cutanei minori, così come le infezioni che necessitano di regimi di trattamento più complessi, come le infezioni in seguito a morso animale o umano, fascite necrotizzante, infezione del piede diabetico, infezione dell'ulcera da decubito, mionecrosi e ectima gangrenoso. I batteri patogeni che comunemente causano ABSSSI includono microrganismi come *Streptococcus pyogenes* e i ceppi meticillino-sensibili (MSSA) e meticillino-resistenti (MRSA) di *Staphylococcus aureus*. Meno frequenti sono le altre specie di *Streptococcus*, *Enterococcus faecalis*, e batteri Gram-negativi [8]. Sebbene vari termini compaiano in letteratura ed alcuni degli studi qui citati utilizzino termini come cSSSI o cSSTI, nel seguente capitolo verrà utilizzato il termine ABSSSI per descrivere queste infezioni complicate/severe, ossia cellulite, erisipela, ascessi cutanei maggiori, infezioni della ferita,

inclusa quella chirurgica [7].

Come anticipato, in termini generali, le ABSSSI sono spesso causate da *S. aureus* o da *S. pyogenes*, e si presentano generalmente come infezioni monomicrobiche. Negli ultimi anni, con la diffusione di ceppi di MRSA, che colpiscono soprattutto pazienti in regime di ricovero ospedaliero (HA-MRSA) o soggetti che vivono in comunità (CA-MRSA), la gestione terapeutica delle infezioni causate da tali batteri è divenuta complessa anche per le infezioni non complicate. 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 [5,9]. Una corretta gestione di questo tipo di infezioni necessita di una diagnosi ed un trattamento tempestivi. La vancomicina è stata per molti anni la terapia antibiotica più utilizzata per tali infezioni, ma gli effetti collaterali generati dalla somministrazione per via endovenosa, la sua lenta attività battericida e la comparsa di ceppi resistenti hanno generato una riduzione nell'utilizzo di tale terapia. Recenti studi evidenziano il fenomeno della riduzione della sensibilità alla Vancomicina in ceppi MRSA suscettibili, con cambiamenti nel pattern della concentrazione minima inibente (MIC) e, più propriamente, un aumento della stessa (vancomycin MIC creep) [10]. Le Linee Guida internazionali raccomandano quindi l'utilizzo di farmaci antimicrobici, con copertura anche dell'MRSA, come terapia empirica, qualora si sospetti essere l'agente eziologico [11,12].

Tra le patologie infettive della cute che rientrano nella definizione di ABSSSI ritroviamo la cellulite, infiammazione acuta, diffusa ed invasiva dei tessuti sottocutanei che si caratterizza per la presenza di iperemia, infiltrazione leucocitaria ed edema, senza necrosi né suppurazione. Più comunemente tale condizione è causata dallo *S. pyogenes* (streptococco beta-emolitico gruppo A), talvolta dallo *S. aureus* in associazione ad una ferita aperta o a un ascesso cutaneo,

meno frequentemente da bacilli aerobi Gram-negativi (come ad esempio *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*). Alcuni tra i segni principali della cellulite sono l'eritema locale, il gonfiore, linfadenopatia regionale, cute calda, rossa ed edematosa con cute a buccia d'arancia e bordi poco delimitati (a differenza dell'erisipela). Si possono riscontrare inoltre tachicardia, mal di testa, febbre, brividi, ipotensione e delirium. Dal momento che non sempre è possibile conoscere l'agente eziologico causante il processo infettivo, l'approccio terapeutico è guidato dalla manifestazione clinica. Se il quadro clinico del paziente è di entità lieve/moderata, il farmaco di scelta è il betalattamico seguito dal macrolide. Nelle forme moderate clindamicina per via parenterale, mentre nelle forme gravi, è previsto anche l'utilizzo dei glicopeptidi, in associazione con antibiotici a largo spettro, se si evidenzia o si sospetta la presenza di flora polimicrobica [12]. In presenza di *S. aureus* viene utilizzata dicloxacillina per le infezioni lievi e oxacillina o nafcillina per le gravi, con la vancomicina come farmaco di elezione nei casi in cui si sospetta un'infezione da MRSA [13].

Una seconda patologia che rientra nella definizione di ABSSSI è l'erisipela, infezione degli strati più superficiali della cute che presenta un marcato coinvolgimento dei vasi linfatici ed è causata più spesso da *S. pyogenes*. Le lesioni in tale condizione appaiono ben delimitate, lucide, eritematose, edematose, indurite e tese, ed è possibile lo sviluppo di vescicole e bolle, soprattutto nelle sedi più comuni come volto, braccia e gambe. Frequenti sono l'ipertermia, i brividi ed una sensazione di malessere generale. Solitamente efficaci risultano betalattamici o macrolidi, nelle forme lievi/moderate, mentre nelle forme più gravi è previsto l'uso di glicopeptidi associati a farmaci a largo spettro.

Anche gli ascessi cutanei, raccolte localizzate di pus che provocano un rigonfiamento del tessuto molle circondato da eritema, rientrano nella categoria delle ABSSSI. Negli ascessi cutanei vengono più spesso isolati batteri saprofiti dell'area cutanea interessata: negli ascessi del capo o collo, tronco, arti ed ascelle il batterio aerobico più comunemente

¹ "ABSSSI include cellulitis/erysipelas, wound infection, and major cutaneous abscess and have a minimum lesion surface area of approximately 75 cm². Common bacterial pathogens causing ABSSSI are *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* including methicillin-resistant *S. aureus*. Less common causes include other *Streptococcus* species, *Enterococcus faecalis*, or Gram-negative bacteria" [8].

isolato è lo *S. aureus*, mentre tra le specie anaerobiche è più frequente il *Peptococcus* e il *Propionibacterium*. Negli ascessi della regione perineale (inguinale, vaginale, dei glutei e perirettale), invece, sono isolati più spesso microrganismi anaerobi rinvenuti nelle feci, da soli o in combinazione con aerobi (streptococchi alfa-emolitici e streptococchi non emolitici) o anaerobi (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* e *Fusobacterium*) [13]. Gli ascessi cutanei compaiono solitamente in seguito a traumi cutanei di piccola entità ed il trattamento più comune nelle forme lievitermoderate consiste nella incisione dell'area fluttuante, drenaggio del pus ed esame colturale e successive irrigazioni con NaCl allo 0,9%. Nelle forme severe, è previsto l'uso in via empirica di vancomicina, daptomicina, ceftarolina e linezolid anche in caso di sospetto MRSA [12].

Infine, l'infezione della ferita chirurgica, che rientra tra le infezioni del sito chirurgico (SSIs). Proprio queste ultime 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 complicano approssimativamente il 5% delle quasi 30 milioni di procedure chirurgiche effettuate ogni anno [14]; ulteriori studi indicano percentuali sovrapponibili, come ad esempio de Lissoy e colleghi (che riportano valori del 20% in termini di frequenza tra le HAIs e del 2% di complicanze di procedure chirurgiche) [15] o Anderson e colleghi [16].

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*) [14].

In relazione a tale microrganismo responsabile, recenti evidenze scientifiche sostengono che una combinazione di antibiotici o la somministrazione per un periodo più lungo degli stessi possa non essere utile profilassi per la riduzione delle infezioni da MRSA [17]. D'altro canto, l'antibiotico di scelta per la profilassi in chirurgia sarà quello attivo contro i più probabili microrganismi infettanti presenti nella sede dell'intervento (e non diretto ad eradicare tutti i potenziali patogeni) [18], tenendo conto comunque dei tassi di infezione a livello della singola struttura di cura [19].

Spostando l'attenzione verso il Global Burden of Disease, uno studio pubblicato da Hay e colleghi nel 2013 [20] mostra l'impatto di 15 categorie di malattie della cute in 187 Paesi, nel periodo tra il 1990 ed il 2010. 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

TABELLA 1

TASSO DI PREVALENZA PER 100.000, PER REGIONI EUROPEE, STANDARDIZZATO PER ETÀ				
		Europa centrale	Europa orientale	Europa occidentale
Cellulite	M	51,6	191,2	69,0
	F	25,8	97,5	40,1
Ascessi e altre infezioni batteriche della cute	M	1094,8	1242,5	1061,3
	F	1038,1	1138,5	1023,2

Nota: Modificato da Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, Marks R, Naldi L, Weinstock MA, Wulf SK, Michaud C, J L Murray C, Naghavi M. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014 Jun;134(6):1527-34 [20].

TABELLA 2

DISABILITY-ADJUSTED LIFE YEARS (DALYS) PERSI PER 100.000, PER REGIONI EUROPEE, STANDARDIZZATO PER ETÀ				
		Europa centrale	Europa orientale	Europa occidentale
Cellulite	M	3,6	8,6	4,7
	F	2,2	5,4	3,4
Ascessi e altre infezioni batteriche della cute	M	10,7	11,3	10,7
	F	10,6	11,8	10,9

Nota: Modificato da Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, Marks R, Naldi L, Weinstock MA, Wulf SK, Michaud C, J L Murray C, Naghavi M. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014 Jun;134(6):1527-34 [20].

TABELLA 3

DISABILITY-ADJUSTED LIFE YEARS (DALYS) PERSI PER 100.000, PER ETÀ																					
		Early Neonatal	Late Neonatal	Post Neonatal	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80+
Cellulite	M	7,8	7,8	107,5	30,4	10,0	7,9	8,5	9,7	11,2	14,1	19,4	18,2	22,2	25,5	29,7	33,5	38,3	42,0	50,5	55,1
	F	7,3	7,3	91,2	31,1	9,2	7,9	10,5	10,3	11,4	11,6	13,1	17,1	16,7	18,9	21,0	25,3	28,2	34,4	37,1	41,1
Ascessi, e altre infezioni batteriche della cute	M	27,7	27,7	423,9	91,9	48,2	29,0	21,1	18,8	20,1	23,0	26,9	25,1	28,3	35,0	39,2	45,1	51,7	57,5	67,1	73,7
	F	34,0	34,0	349,7	101,8	53,4	32,9	25,3	19,2	19,4	19,2	20,9	26,6	24,7	28,0	31,2	37,0	41,6	49,6	54,0	62,2

Nota: Modificato da Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, Marks R, Naldi L, Weinstock MA, Wulf SK, Michaud C, J L Murray C, Naghavi M. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014 Jun;134(6):1527-34 [20].

regioni del mondo. Estrapolando da tale studio i dati relativi all'Europa (Tabella 1, indicante solamente le regioni europee), 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 (DALYs) (Tabella 2, indicante solamente le regioni europee), 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 dei DALY con dettaglio per fasce d'età (Tabella 3), l'impatto maggiore è evidente nel periodo post-neonatale e nelle fasce di età più avanzate.

Alcuni studi che hanno preceduto il lavoro di Hay e colleghi, hanno inoltre stimato i decessi attribuibili alle patologie della cute, identificando ad esempio come in un anno (precisamente nel 2010) vi siano stati circa 1,6 x 100.000 decessi per patologie della cute e, per infezioni batteriche della cute, 0,4 x 100.000 per

cellulite e 0,6 x 100.000 per ascesso, impetigine ed altre patologie batteriche della cute (tassi standardizzati per età) [21].

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) [22], 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%).

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 [23]. 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).

Per quanto riguarda la prevalenza di infezioni dovute a ceppi di MRSA, è stato dimostrato come essa vari considerevolmente nei diversi Paesi europei. Si stima che tali microrganismi causino 171.200 infezioni associate all'assistenza sanitaria (HAIs) ogni anno in Europa, corrispondenti al 44% di tutte le HAIs [24].

Tra gli studi di prevalenza di infezione da MRSA in Europa, a titolo di esempio, si riportano i valori di Schneider-Lindner e colleghi [25], che segnalano tra il 2002-2004 5,2 casi per 100.000 pazienti in un campione di popolazione Inglese, o anche Cuevas e colleghi [26], che riportano una percentuale del 30,5% in Spagna.

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 [27]. 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 [28]. Questo indica che la circolazione di MRSA negli ospedali italiani ha raggiunto livelli di vero allarme per la sanità pubblica [27].

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". 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 (garanzia di compliance/aderenza del paziente alla terapia a dimissione avvenuta) consentirà di migliorare i risultati in termini di morbosità, sopravvivenza e qualità di vita.

Bibliografia

- [1] NHANES. Skin conditions and related need for medical care among persons 1-74 years. NHANES. United States, 1971-1974 DHEW Publication 1978 No. (PHS), pp 79-1660
- [2] Bickers DR, Lim HW, Margolis D et al. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2006, 55:490-500
- [3] Scholfield JK, Grindlay D, Williams HC Skin Conditions in the UK: A Health Needs Assessment: University of Nottingham, Centre of Evidence Based Dermatology UK: 2009 Nottingham, UK
- [4] Hay RJ, Fuller LC. The assessment of dermatological needs in resource poor Regions. *Int J Dermatol* 2012, 50:552-7
- [5] Pollack CV Jr, Amin A, Ford WT Jr, Finley R, Kaye KS, Nguyen HH, Rybak MJ, Talan D. Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): practice guidelines for management and care transitions in the emergency department and hospital. *J Emerg Med*. 2015 Apr;48(4):508-19.
- [6] Paul D Santos, Amanda Davis, Alena Jandourek, Alexander Smith, H David Friedland. Ceftriaxone fosamil and treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: CAPTURE study experience. *J Chemother*. 2013 Dec; 25(6): 341-346
- [7] Russo A, "Current and future trends in antibiotic therapy of acute bacterial skin and skin-structure infections *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: S27-S36
- [8] U.S. Department of Health and Human Services Food

- and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment (October 2013)
- [9] Giordano P, Weber K, Gesin G et al. Skin and skin structure infections: treatment with newer generation fluoroquinolones. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:309-17 (Review)
- [10] Dhand A, Sakoulas G. Reduced vancomycin susceptibility among clinical *Staphylococcus aureus* isolates ('the MIC Creep'): implications for therapy. *F1000 Med Rep*. 2012;4:4. doi: 10.3410/M4-4.
- [11] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 1;52(3):e18-55.
- [12] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 15;59(2):e10-52. doi: 10.1093/cid/ciu444.
- [13] Manuale Merck. Afezioni dermatologiche. Infezioni batteriche cutanee. Disponibile sul sito: <http://www.msd-italia.it/altre/manuale/sez10/index.html>
- [14] Weigelt JA, Lipsky BA, Tabak YP, Derby KG, Kim M, Gupta V. Surgical site infections: Causative pathogens and associated outcomes. *Am J Infect Control*. 2010 Mar;38(2):112-20. doi: 10.1016/j.ajic.2009.06.010.
- [15] de Lissoyoy G, Fraeman K, Hutchins V, Murphy D, Song D, Vaughn BB. Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *Am J Infect Control*. 2009 Jun;37(5):387-97. doi: 10.1016/j.ajic.2008.12.010.
- [16] Anderson DJ, Podgorny K, Berrios-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, Nyquist AC, Saiman L, Yokoe DS, Maragakis LL, Kaye KS. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Jun;35(6):605-27.
- [17] Gurusamy KS, Koti R, Wilson P, Davidson BR. Antibiotic prophylaxis for the prevention of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) related complications in surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 19;8:CD010268. doi: 10.1002/14651858.CD010268.pub2.
- [18] Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie. Network per la prevenzione e la sanità pubblica. Linee guida per la profilassi antibiotica in chirurgia. Disponibile sul sito: http://www.ccm-network.it/documenti_Ccm/prg_area1/Inf_Oss/LG_reg/2.Puglia_Profilassi_antibiot_chirurgia_04.pdf
- [19] Antibioticoprofilassi perioperatoria nell'adulto. SNLG n.17. Settembre 2012. Disponibile sul sito: http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_AntibioticoP_Unico_2008.pdf
- [20] Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, Marks R, Naldi L, Weinstock MA, Wulf SK, Michaud C, J L Murray C, Naghavi M. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol*. 2014 Jun;134(6):1527-34.
- [21] Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. (2012) Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380:2095-128
- [22] 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
- [23] 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/servizi/pubblicazioni/rapporti-documenti/rapporto-halt2>
- [24] European Centre for Disease Prevention and Control/ European Medicines Agency (ECDC/EMA). Technical report. The bacterial challenge: time to react. Stockholm, Sweden: ECDC/EMA; 2009.
- [25] Schneider-Lindner V, Delaney JA, Dial S, Dascal A, Suissa S. Antimicrobial drugs and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2007;13:994-9.
- [26] Cuevas O, Cercenado E, Bouza E, Castellares C, Trincado P, Cabrera R, Vindel A; Spanish Group for the Study of *Staphylococcus aureus*. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain: a multicentre prevalence study (2002). *Clin Microbiol Infect*. 2007 Mar;13(3):250-6.
- [27] 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>
- [28] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>

Revisione sui trattamenti antibiotici attualmente disponibili (vancomicina, teicoplanina, linezolid, daptomicina, tigeciclina e betalattamici)

Lanfranco Iodice, Paolo Parente

INTRODUZIONE

Secondo la definizione delle Linee Guida FDA 2013, le ABSSSI includono cellulite/erisipela, ferite infette ed ascessi cutanei maggiori con lesioni di almeno 75 cm² di superficie. Le ulcere da piede diabetico e le infezioni di ferite da ustioni sono invece escluse, così come le lesioni croniche della cute. I batteri patogeni che comunemente sono causa di ABSSSI sono rappresentati sostanzialmente da Gram-positivi quali *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus*, includendo i ceppi MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). Altri batteri identificati meno comunemente comprendono altre specie di *Streptococcus*, *Enterococcus faecalis* e batteri Gram-negativi [1].

Per una descrizione più approfondita della patologia e delle sue cause si rimanda al capitolo 1. Scopo del seguente capitolo è di illustrare le attuali terapie disponibili per il trattamento delle ABSSSI.

I pazienti con infezioni cutanee che si rivolgono al PS presentano uno spettro di severità molto ampio, variando da infezioni del tessuto connettivo sottocutaneo (cellulite) fino a gravi infezioni necrotiche della cute che mettono a rischio la vita del paziente. Questi quadri clinici severi possono insorgere come il risultato di piccole infezioni derivanti da soluzioni di continuità della cute fino ad arrivare a ferite da armi da taglio o da fuoco; ovvero, possono insorgere senza alcuna causa scatenante manifesta [2].

Le infezioni batteriche acute di cute e struttura cutanea sono ricorrentemente motivo causa di accesso al pronto soccorso (PS). La maggior parte di questi pazienti può essere trattata ambulatorialmente con agenti antimicrobici orali, con o senza necessità di

interventi chirurgici minori. Per i pazienti che presentano manifestazioni più severe di ABSSSI, che richiedono terapia parenterale, una comunicazione tempestiva e corretta e l'organizzazione della *care transition* tra PS e strutture ospedaliere di ricovero rivestono particolare importanza.

L'etiologia delle celluliti in assenza di ferite o drenaggi non è chiara a causa della mancanza di materiale da sottoporre a test colturali, tuttavia si ritiene che sia prevalentemente a carico di specie di Streptococchi come *S. pyogenes*. In molti casi, i medici di PS instaurano inizialmente una terapia antibiotica empirica prima di conoscere i risultati di esami colturali e test di suscettibilità (antibiogrammi). Dal momento che in molti casi di ABSSSI non si ottengono tamponi di ferite o emocolture positive che forniscano un supporto decisionale definitivo, è fondamentale sapere che l'agente eziologico più comunemente presente è un Gran-positivo. La copertura empirica, pertanto, verso i Gram-negativi non è indicata nella quasi totalità dei casi di ABSSSI [3,4].

LINEE GUIDA

Le Linee Guida della Infectious Diseases Society of America (IDSA, Società Americana di Malattie Infettive) pubblicate nel 2014 raccomandano una serie di specifici principi attivi ma non ne stabiliscono un preciso ordine di utilizzo, quanto piuttosto lasciano il clinico libero di decidere la molecola più adatta a seconda della sua esperienza, delle condizioni del paziente, dello specifico agente infettivo interessato e del quadro clinico della patologia.

Le suddette raccomandazioni in presenza

di MRSA (sospetto o identificato) prevedono l'utilizzo dei seguenti antibiotici e relativi dosaggi [5]:

- Vancomicina, 15–20 mg/kg/dose intravenosa (i.v.) ogni 6–12 ore
- Linezolid, 600 mg per os (p.o.)/i.v. ogni 12 h
- Daptomicina, 4 mg/kg/dose i.v. ogni 24 h
- Telavancina, 10 mg/kg/dose i.v. ogni 24 h *
- Ceftarolina, 600 mg (i.v.) ogni 12 h
- Doxiciclina/Minociclina, 100 mg (p.o.) ogni 12 h **
- Trimethoprim-Sulfametoxazolo, 8–12 mg/Kg (p.o.) ogni 24 ore in 2 o 4 dosi **
- Clindamicina, 600 mg p.o./i.v. ogni 8 h **.

Vengono citati nelle medesime linee guida anche Tedizolid e Dalbavancina come nuovi agenti, i cui regimi terapeutici da scheda tecnica ad oggi approvati sono i seguenti:

- Tedizolid, 200 mg p.o./i.v. ogni 24 h
- Dalbavancina, 1000 mg i.v. il primo giorno, poi 500 mg i.v. all'ottavo giorno o 1500 mg i.v. singola somministrazione (single shot)

* in Europa ha indicazione solo per polmonite, mentre negli USA anche per le SSTIs

** tali farmaci sono indicati per infezioni cutanee lievi/moderate.

La Tabella 1 descrive alcune considerazioni riguardo alla scelta degli antibiotici parenterali con attività anti-MRSA per le ABSSSI di grado severo derivanti dall'expertise di clinici di PS ed ospedalieri. Sebbene queste non assurgano a dignità di Linee Guida o raccomandazioni ufficiali, esse possono fungere da *reminder* per la comprensione della prospettiva dei vari attori della continuità assistenziale del paziente e fornire un *driver* per cercare di ottenere una più agevole transizione dal PS alla struttura di ricovero ed un migliore coordinamento dell'assistenza, nell'ottica di una accurata "*stewardship antimicrobica*" [6]. Il regime di somministrazione su Dalbavancina riportato nella tabella è comunque precedente all'approvazione del single shot.

Quest'ultima si riferisce al coordinamento degli interventi progettati per migliorare e misurare l'appropriato utilizzo degli antibiotici, sostenendo la scelta di un regime terapeutico antimicrobico ottimale per dose, durata della terapia e modalità di

somministrazione [7].

Farmaci attualmente approvati in Europa e disponibili in Italia per il trattamento delle cSSTIs/ABSSSI.

VANCOMICINA

Meccanismo d'azione

La vancomicina è un farmaco antibiotico prodotto da *Streptococcus orientalis* che fa parte, insieme con la teicoplanina, della classe dei glicopeptidi. Con la sola eccezione di *Flavobacterium*, è attiva soltanto nei confronti di batteri Gram-positivi, particolarmente stafilococchi.

La vancomicina è glicopeptide di peso molecolare 1500 dalton, idrosolubile.

Essa agisce inibendo la polimerizzazione della parete del peptidoglicano dei batteri Gram-positivi. L'alto peso molecolare non consente l'attraversamento della membrana cellulare esterna dei germi Gram-negativi, per cui la vancomicina è inefficace contro questi batteri; unica eccezione sono i *Flavobacterium* [9].

La vancomicina è in grado di legarsi al dipeptide D-Ala-D-Ala che costituisce la parte terminale del pentapeptide del peptidoglicano. La modificazione sterica risultante comporta una compromissione dei meccanismi enzimatici (transpeptidasi) che stabiliscono i legami crociati della parete cellulare batterica. Il risultato finale è simile a quello provocato dalle penicilline, con distruzione della parete e lisi batterica. 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. Questo meccanismo permette di sviluppare una resistenza tale da aumentare la MIC (concentrazione minima inibente) per *Staphylococcus* e per *Enterococcus* fino a 32 µg/ml [8].

Posologia

- **Pazienti con funzione renale normale, adulti e bambini con più di 12 anni:** La dose abituale è 500 mg ogni 6 ore, o 1 g ogni 12 ore.
- **Come profilassi prima di un intervento chirurgico**

TABELLA 1

 CONSIDERATIONS FOR ANTIBIOTIC USE IN TREATING ABSSEI BY
EMERGENCY PHYSICIANS AND HOSPITALISTS (CONSENSUS OF AUTHORS) [2]

Drug	Considerations for Emergency Physician	Considerations for Hospitalist
Vancomycin	<ul style="list-style-type: none"> • Empiric treatment for suspected MRSA infections, particularly purulent infections, and for patients with severe sepsis 	<ul style="list-style-type: none"> • May not be indicated for pure cellulitis • Reevaluate empiric use after consideration of wound specimen rapid MRSA diagnostic test and culture and sensitivity results • Monitor for renal toxicity • Consider measuring MICs and vancomycin troughs to target higher levels for refractory infections
Clindamycin	<ul style="list-style-type: none"> • Consider in patients with vancomycin allergy or risk of renal impairment • Allows i.v. to p.o. transition • Consider avoiding if patient has risk for <i>Clostridium difficile</i> infection • Consider local drug resistance patterns 	<ul style="list-style-type: none"> • Adjunctive treatment in necrotizing fasciitis to reduce toxin production • Monitor for diarrhea and <i>Clostridium difficile</i> infection
Daptomycin	<ul style="list-style-type: none"> • Consider in patients with vancomycin allergy or risk of renal impairment 	<ul style="list-style-type: none"> • High drug cost • Monitor for myopathy and rhabdomyolysis • Consider higher-than-standard dosing in severely ill patients
Ceftaroline (includes Gram-negative coverage)	<ul style="list-style-type: none"> • Consider in patients with vancomycin allergy or risk of renal impairment • Consider in suspected polymicrobial infections 	<ul style="list-style-type: none"> • High drug cost • Evaluate need for broad spectrum coverage based on culture and susceptibility results
Linezolid	<ul style="list-style-type: none"> • Consider in patients with vancomycin allergy or risk of renal impairment • Allows i.v. to p.o. transition • Avoid in patients with low platelet counts and consider drug interactions 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitor blood counts, particularly platelets • High drug cost
Tigecycline (includes Gram-negative coverage)	<ul style="list-style-type: none"> • Consider in patients with vancomycin allergy or risk of renal impairment • Consider in polymicrobial infections • Boxed warning for increased all-cause mortality 	<ul style="list-style-type: none"> • High drug cost • Evaluate need for broad spectrum coverage based on culture and susceptibility results • Boxed warning for increased all-cause mortality • Monitor for GI intolerances, hepatic dysfunction, and pancreatitis
Tedizolid	<ul style="list-style-type: none"> • Can be administered either orally or as an i.v. infusion • Once-daily dosage of 200 mg for 6 days 	<ul style="list-style-type: none"> • High drug cost • Can be switched to i.v. infusion from oral if required • Patient can be switched from i.v. to oral at appropriate times • No boxed warning • Good tolerability profile
Dalbavancin	<ul style="list-style-type: none"> • Two doses, 1 week apart, may avert hospitalization • High drug cost balanced against savings from shorter or averted hospitalization 	<ul style="list-style-type: none"> • Consider as alternative to PICC and OPAT, or incorporate into less intensive (fewer visits) OPAT regimen • Will require new coordination of care processes, largely driven by emergency physicians and hospitalists
Oritavancin	<ul style="list-style-type: none"> • One single i.v. dose may avert hospitalization • 3-h infusion time • May be well suited for patients at risk of loss to follow-up 	<ul style="list-style-type: none"> • Consider as alternative to PICC and OPAT • Will require new coordination of care processes, largely driven by emergency physicians and hospitalists

ABSSEI = acute bacterial skin and skin structure infection; MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MIC = minimal inhibitory concentration; i.v. = intravenous; p.o. = per os (oral); GI = gastrointestinal; PICC = peripheral intravenous central catheter; OPAT = outpatient parenteral antibiotic therapy.

contro le infezioni batteriche

Gli adulti ricevono 1000 mg prima di un intervento chirurgico e, a seconda del tempo e del tipo di intervento, la dose di 1000 mg di vancomicina può anche essere somministrata 12 ore dopo l'intervento.

- **Bambini (da 1 mese a 12 anni)**
La dose abituale giornaliera è 40 mg/kg di peso corporeo, generalmente in 4 dosi singole, cioè 10 mg/kg di peso corporeo ogni 6 ore.
- **Bambini fino ad 1 anno**
Per i bambini più piccoli e per i neonati le dosi possono essere inferiori
0-7 giorni: dose iniziale di 15 mg/kg di peso corporeo e dose di mantenimento di 10 mg/kg di peso corporeo ogni 12 ore.
7-30 giorni: dose iniziale di 15 mg/kg di peso corporeo e dose di mantenimento di 10 mg/kg di peso corporeo ogni 8 ore.
- **Bambini prematuri e pazienti anziani**
Il dosaggio deve essere aggiustato per i bambini prematuri perché i loro reni non sono ancora completamente funzionanti. Negli anziani il dosaggio della vancomicina deve essere adattato poiché la funzione renale diminuisce naturalmente con l'età. Questo può richiedere il monitoraggio dei livelli di vancomicina nel sangue.

Durata del trattamento

La durata del trattamento dipende dalla gravità dell'infezione e dal progresso clinico e batteriologico [10].

Reazioni collaterali

Flebite e brividi con febbre sono effetti collaterali non comuni durante l'infusione e.v.. Talvolta si può verificare un rash. Rash da farmaco con eosinofilia e sintomatologia sistemica (sindrome DRESS) [11]. In via occasionale, con i livelli ematici più elevati, si sono verificate nefrotossicità e sordità, di solito in pazienti con insufficienza renale. Se la vancomicina si usa in pazienti con funzionalità renale compromessa, è necessario monitorare i livelli ematici per mantenere le concentrazioni plasmatiche al di sotto di 50 mg/ml (35 mmol/l).

L'infusione deve avvenire lentamente, per evitare la sindrome dell'uomo rosso caratterizzata da un arrossamento della cute delle regioni del collo e della spalla, malessere generale e uno stato simile allo shock.

Somministrazione e dosaggio: la terapia parenterale viene somministrata e.v.. Il dosaggio 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. L'infusione deve durare almeno 60 min.

Nei pazienti con insufficienza renale sottoposti a dialisi si possono somministrare 0,5-1 g (10 mg/kg nei bambini) di vancomicina i.v. una volta alla sett. per ottenere livelli terapeuticamente efficaci [12]. E' da sottolineare, inoltre, che nella pratica clinica, ad oggi, quando si usa la vancomicina, va effettuato il monitoraggio della concentrazione plasmatica di farmaco proprio per evitare eventuali effetti collaterali della stessa.

Controindicazioni

Ipersensibilità ai glicopeptidi; in pazienti con anuria acuta o precedente danno all'apparato cocleare, somministrare solo in caso di circostanze di pericolo di vita [9].

Pazienti con insufficienza renale e pazienti anziani

Al fine di ottimizzare la terapia, può essere d'aiuto un attento monitoraggio delle concentrazioni sieriche di Vancomicina, specialmente nei pazienti gravi con funzionalità renale instabile. Si raccomanda un adeguamento del dosaggio nei pazienti con funzionalità renale ridotta. Proprio a causa della ridotta funzionalità renale, nei nati prematuri e nei soggetti anziani può essere necessaria una ulteriore riduzione del dosaggio.

Tali misurazioni possono essere effettuate tramite metodi microbiologici, radioimmunologici, con l'immunofluorescenza a luce polarizzata, con l'immunofluorescenza o mediante cromatografia liquida ad alta pressione. Se il valore della clearance della creatinina viene valutato con accuratezza, il dosaggio della Vancomicina, nella maggior parte dei pazienti con funzione renale compromessa, può essere calcolato usando la seguente tabella.

Il dosaggio giornaliero di Vancomicina cloridrato è circa 15 volte il valore della

velocità di filtrazione glomerulare espressa in ml/min:

DOSAGGIO DELLA VANCOMICINA IN PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE	
CLEARANCE DELLA CREATININA ML/MIN	DOSE DI VANCOMICINA MG/24 H
100	1.545
90	1.390
80	1.235
70	1.080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

La dose iniziale non dovrebbe essere inferiore ai 15 mg/kg, anche nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata.

La suddetta tabella non è valida per i pazienti funzionalmente anefrici. In tali pazienti, andrebbe somministrata una dose iniziale di 15 mg/kg per raggiungere rapidamente le concentrazioni ematiche terapeutiche. La dose necessaria per mantenere invariate tali concentrazioni è di 1,9 mg/kg nelle 24 ore.

In pazienti con grave insufficienza renale, può essere più conveniente somministrare dosi di mantenimento da 250 a 1000 mg in dose unica intervallate da alcuni giorni, piuttosto che somministrare il farmaco giornalmente.

In caso di anuria, viene raccomandata una dose di 1 g ogni 7-10 giorni [13].

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. 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 [14].

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 [15].

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*), laddove la denominazione di VISA è riferita a *S. aureus* isolato con diluizione in brodo con MIC 4-8 µg/mL [16].

L'insorgenza di infezioni da VRSA è rara e sporadica. Dal primo caso riportato nel 2002, ci sono stati 13 casi confermati di VRSA dagli USA e due rispettivamente dall'India e dall'Iran [16].

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 [17].

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 ($p < 0.001$) [18].

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 batteriemici rispetto a ceppi con MIC più bassi. Soriano e colleghi hanno valutato in maniera prospettica l'effetto della MIC per vancomicina in 414 pazienti con batteriemia da MRSA. L'analisi multivariata ha evidenziato come la MIC per la vancomicina di 2 mg/L agisca in maniera statisticamente significativa come predittore indipendente di mortalità (OR = 6.39, 95% CI 1.68-24.3) [19].

Recenti analisi retrospettive suggeriscono che ceppi VISA possono contribuire al fallimento terapeutico e alla morte in pazienti con batteriemia da MRSA, laddove l'eteroresistenza può solo ridurre il tasso di risposta senza influenzare la mortalità [20-22].

TEICOPLANINA

Meccanismo d'azione

La teicoplanina è un farmaco antibiotico che fa parte, insieme con la vancomicina, della classe dei glicopeptidi, estratto dall'*Actinoplanes teichomyceticus* [8].

Essa si lega in maniera predominante (90%) alle proteine plasmatiche. La teicoplanina non è assorbita per via orale ma la somministrazione endovenosa ed intramuscolare sono ben tollerate. La teicoplanina è eliminata prevalentemente per via renale e solo dal 2 al 3% di una dose somministrata per via ev è metabolizzata. La clearance totale è di 11 ml/h/kg. Lo Steady state è raggiunto molto lentamente, il 93% circa 14 giorni dopo somministrazioni ripetute [23].

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 [8].

Posologia

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. Dosaggi più alti possono essere necessari in determinati pazienti, per esempio in tossicodipendenti o negli ustionati, a causa di una clearance non prevedibile. La concentrazione ossea raggiunge i 7 mg/L a 12 ore dalla somministrazione di teicoplanina a 6 mg/kg, tuttavia raggiunge soltanto 3.5 mg/L nella cartilagine. Al fine di raggiungere concentrazioni ottimali in questi tessuti, è necessario innalzare la dose somministrata a 10 mg/kg. La penetrazione nel liquido cefalo/rachidiano o nell'umor acqueo/vitreo è scarsa. Nel grasso, la concentrazione potrebbe essere sub-terapeutica (da 0.5 a 5 mg/L) dopo una dose di 400 mg. Una singola dose profilattica di 12 mg/kg è sufficiente a mantenere le condizioni terapeutiche durante un bypass cardiopolmonare o nella chirurgia delle ustioni.

L'utilizzo di dosi ad alto carico riducono il

ritardo nel raggiungimento della concentrazione terapeutica. I neonati prematuri richiedono una dose di carico di 15 mg/kg ed una dose di mantenimento di 8 mg/kg quotidianamente per assicurare la concentrazione sierica terapeutica. I bambini necessitano di una dose di attacco da 10 mg/kg ogni 12 ore per 3 volte ed una dose di mantenimento di 10 mg/kg/die.

La clearance è ridotta nell'insufficienza renale e gli aggiustamenti nel dosaggio possono basarsi sul rapporto della clearance modificata rispetto a quella normale. In pazienti in emodialisi, tre dosi di attacco da 6 mg/kg ad intervalli di 12 ore seguiti da dosi di mantenimento ogni 72 ore producono una concentrazione plasmatica di 8 mg/L nella maggior parte dei pazienti dopo 48 ore. Il monitoraggio delle concentrazioni sieriche non è necessario per evitare la tossicità ma può essere utile in determinati gruppi di pazienti per assicurare che le dosi terapeutiche siano effettivamente raggiunte, specialmente nei non rispondenti al trattamento [24].

La teicoplanina può essere somministrata sia per via endovenosa (bolo o perfusione) che per via intramuscolare o intraperitoneale. La frequenza di somministrazione è di una volta al giorno, dopo una o più dosi di attacco. Adulti con funzione renale normale. La posologia deve essere adattata a seconda della gravità dell'infezione: in prima giornata si consiglia una posologia di 6 mg/kg (generalmente 400 mg) per via endovenosa. Nei giorni successivi la dose potrà essere di 6 mg/kg/die (generalmente 400 mg) per via endovenosa o 3 mg/kg/die (generalmente 200 mg) per via endovenosa od intramuscolare, in somministrazione unica nella giornata. La dose più alta e la via endovenosa sono raccomandate per le infezioni più gravi. In infezioni potenzialmente fatali iniziare con 6 mg/kg (di solito 400 mg) due volte al giorno per 1-4 giorni; continuare con 6 mg/kg/die per via endovenosa (mantenimento) nei giorni seguenti [24].

Reazioni collaterali

Nefropatia minore e flush rispetto alla vancomicina; innalzamento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina e della concentrazione sierica della creatinina; sintomi gastrointestinali [9].

Controindicazioni

Ipersensibilità ai glicopeptidi [9].

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 (risk ratio [RR], teicoplanin vs vancomycin, 0.94; 95% CI, 0.74~1.19; P=0.60). Altrettanto dicasi per gli eventi avversi (risk ratio [RR], teicoplanin vs vancomycin, 0.86; 95% CI, 0.40~1.84; P=0.70) [25].

L'efficacia clinica e la sicurezza della teicoplanina nel trattamento di pazienti adulti affetti da batteriemie MRSA correlate all'assistenza, sono state confrontate con quelle della vancomicina in uno studio osservazionale multicentrico condotto in 15 ospedali coreani da Yoon e colleghi nel 2013, coevo alla meta-analisi appena descritta. La mortalità correlata ad MRSA, la durata della febbre e la durata della batteriemia non hanno evidenziato differenze statisticamente significative nei due gruppi. Non è stata rilevata nessuna differenza statisticamente significativa neanche nella frequenza di eventi avversi correlati alla somministrazione di farmaci. I MIC variavano da 0.5 a 2 µg/ml nel gruppo della vancomicina e da 0.5 a 8 µg/ml nel gruppo della teicoplanina, tra i 190 ceppi MRSA isolati. Nell'analisi multivariata, il tipo di antibiotico non risultava associato in maniera statisticamente significativa con l'outcome di trattamento. Lo studio ha quindi evidenziato il ruolo della teicoplanina come alternativa efficace e sicura alla vancomicina nelle batteriemie MRSA correlate all'assistenza [26].

DAPTOMICINA

La Daptomicina è approvata per il trattamento delle infezioni di cute e tessuti molli e per batteriemia dalla Food and Drug Administration (FDA) americana [27].

Tale farmaco è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti:

- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSTI).
- Endocardite infettiva del cuore destro

(RIE) da *Staphylococcus aureus*.

- Batteriemia da *Staphylococcus aureus* (SAB) quando è associata a RIE o a cSSTI [28].

Meccanismo d'azione

La daptomicina ha una rapida azione battericida. Il suo meccanismo d'azione primario è la depolarizzazione calcio-dipendente della parete cellulare batterica [29].

E' attiva solo contro i batteri Gram-positivi. Nelle infezioni miste, in cui si sospetta la presenza di batteri Gram-negativi e/o di alcuni tipi di anaerobi, Daptomicina deve essere somministrato in concomitanza con uno o più agenti antibatterici appropriati.

E' 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) [30,31].

La daptomicina-resistenza si è vista ad ogni modo essere associata a terapia prolungata di batteriemie da MRSA [32,33].

Tale principio attivo ha scarsa biodisponibilità orale e deve essere somministrata per via parenterale [27].

La daptomicina lega rapidamente l'albumina sierica (90-95 per cento) e si distribuisce prevalentemente nello spazio vascolare. L'alta affinità per le proteine del siero e un piccolo volume di distribuzione (0,1 l/kg) impedisce al farmaco di attraversare efficacemente le membrane delle cellule ospite o selezionare tessuti. Ad esempio, la daptomicina penetra poco nel tessuto polmonare e nelle ossa infette (rispetto alla sua concentrazione sierica, 9 e 6 per cento, rispettivamente) [34,35]. L'emivita è di circa otto ore ed il farmaco viene principalmente escreto immodificato per via renale (80 per cento) [36].

Posologia

- cSSTI senza concomitante batteriemia da *Staphylococcus aureus*: Daptomicina 4 mg/kg viene somministrato una volta ogni 24 ore per 7-14 giorni o fino alla risoluzione dell'infezione.
- cSSTI con concomitante batteriemia da *Staphylococcus aureus*: Daptomicina 6 mg/kg viene somministrato una volta

ogni 24 ore. Per l'aggiustamento della dose in pazienti con compromissione della funzionalità renale vedere di seguito. Può essere necessario prolungare la durata della terapia per più di 14 giorni in funzione del possibile rischio di complicazioni nel singolo paziente.

In caso di alterazioni della funzionalità renale, alla luce della limitata esperienza clinica Daptomicina deve essere utilizzato in pazienti con qualsiasi grado di compromissione della funzionalità renale (Cr Cl < 80 ml/min) solo quando si considera che il beneficio clinico previsto superi il rischio potenziale. La risposta al trattamento, la funzione renale e i livelli di creatinfosfochinasi (CPK) devono essere attentamente monitorati in tutti i pazienti con qualsiasi grado di compromissione della funzionalità renale [37].

Reazioni collaterali

I più comuni eventi avversi riportati in uno studio di Fase III comprendono costipazione, nausea, e reazioni al sito di iniezione (6 per cento) [36].

La somministrazione di daptomicina è risultata essere associata con aumenti della creatinfosfochinasi (CPK) e miopatia. Negli studi di fase III, la prevalenza di elevazione CPK asintomatico e miopatia erano 2,8 e 0,2 per cento, rispettivamente [38].

La somministrazione concomitante di inibitori della HMG-CoA reduttasi, quali simvastatina o atorvastatina può aumentare il rischio di elevazione CPK e miopatia. Per il trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, la dose da somministrare è di 4 mg / kg per via endovenosa (IV) una volta al giorno. Una dose più alta (cioè, 6 mg/kg una volta al giorno IV) può essere utilizzata nel trattamento delle infezioni del sangue ed endocardite destra [27].

A causa della sua attività concentrazione-dipendente, la somministrazione di dosi superiori (≥ 8 mg/kg/giorno, fino a un massimo di 12 mg/kg/giorno) è stata riportata, ma non ancora approvata dalla FDA.

Gli studi clinici sui pazienti sono stati condotti somministrando daptomicina mediante infusione della durata di 30 minuti. Non c'è esperienza clinica nei pazienti per la somministrazione di daptomicina mediante iniezione della durata di 2 minuti. Questo modo di somministrazione è stato studiato solo nei volontari sani. Tuttavia, se paragonato alle stesse dosi somministrate per infusione endovenosa della durata di 30 minuti, non ci sono state differenze clinicamente significative nella farmacocinetica e nel profilo di sicurezza della daptomicina [37].

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 lesioni (38% dei pazienti), mentre il 21% presentava ascessi maggiori. Nel decidere se utilizzare Daptomicina, vanno prese in considerazione queste limitazioni della popolazione di pazienti trattata.

In uno studio clinico randomizzato controllato in aperto su 235 pazienti con batteriemia da *Staphylococcus aureus* (ossia 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 RIE. Di questi 19 pazienti 11 erano infetti da *Staphylococcus aureus* sensibile alla meticillina e 8 da *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina.

Le percentuali di successo nei pazienti con RIE sono descritte nella tabella sottostante.

POPOLAZIONE	DAPTOMICINA N/N (%)	CONFRONTO N/N (%)	DIFFERENZE NEL SUCCESSO TASSO (IC 95%)
Popolazione ITT (intention to treat)			
RIE	8/19 (42,1%)	7/16 (43,8%)	-1,6% (-34,6; 31,3)
Popolazione PP (per protocollo)			
RIE	6/12 (50,0%)	4/8 (50,0%)	0,0% (-44,7; 44,7)

E' stata osservata la mancata risposta al trattamento a causa di infezioni da *Staphylococcus aureus* persistenti o recidivanti in 19/120 (15,8%) pazienti trattati con Daptomicina; in 9/53 (16,7%) pazienti trattati con vancomicina e in 2/62 (3,2%) pazienti trattati con penicillina semisintetica antistafilococco. Nell'ambito di queste mancate risposte sei pazienti trattati con Daptomicina ed un paziente trattato con vancomicina erano infetti da *Staphylococcus aureus* e avevano sviluppato un aumento della MICs di daptomicina durante o a seguito della terapia (vedere sopra "Meccanismi di resistenza"). 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.

LINEZOLID

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 Gram-positivi sensibili e per infezioni complicate della cute e dei tessuti molli.

Meccanismo d'azione

Il Linezolid è un oxazolidinone sintetico con un'attività elettiva contro microorganismi gram-positivi quali streptococchi, enterococchi (inclusi enterococchi resistenti alla vancomicina), stafilococchi coagulasi-negativi, meticillino-sensibile *S. aureus*, e meticillino-resistente *Staphylococcus aureus*

(MRSA) [39]. Linezolid non è attivo, quindi, 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. Occorre considerare i risultati dei test microbiologici o le informazioni sulla prevalenza della resistenza agli agenti batterici dei batteri Gram-positivi per determinare l'appropriatezza del trattamento con Linezolid.

Di conseguenza Linezolid è indicato per il trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli solo quando il test microbiologico ha accertato che l'infezione è causata da batteri Gram-positivi sensibili. Il trattamento con linezolid deve essere iniziato solamente in ambito ospedaliero e dopo consultazione con uno specialista qualificato, come un microbiologo o un infettivologo.

La Food and Drug Administration (FDA) ha approvato il linezolid per il trattamento della polmonite nosocomiale e per le infezioni complesse della cute e dei tessuti molli comprese le infezioni causate da streptococchi resistenti a meticilline o vancomicina [40].

Esistono due formulazioni per il Linezolid (sacche pronte per l'uso da 300 ml contenenti 600 mg di principio attivo e compresse da 600 mg) che sono bioequivalenti (stessa efficacia) [41].

Linezolid non interagisce con il sistema ossidativo citocromo P450 ma subisce il metabolismo epatico ossidativo formando due metaboliti inattivi. I metaboliti prodotti vengono eliminati principalmente nelle urine [42].

Per la somministrazione nei bambini e adolescenti non sono disponibili sufficienti dati sulla sicurezza e sull'efficacia di linezolid nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni) per stabilire raccomandazioni sul dosaggio.

POSOLOGIA SOLUZIONE PER INFUSIONE		
INFEZIONI	DOSAGGIO	DURATA DEL TRATTAMENTO
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	600 mg per via endovenosa due volte al giorno	10-14 giorni consecutivi

COMPRESSE/GRANULI PER SOSPENSIONE ORALE		
INFEZIONI	DOSAGGIO	DURATA DEL TRATTAMENTO
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli	600 mg per via orale due volte al giorno	10-14 giorni consecutivi

Pertanto, fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, l'uso di linezolid in questa fascia di età non è raccomandato [43].

Il linezolid non richiede la regolazione del suo dosaggio in caso di insufficienza epatica o renale. Per i pazienti in emodialisi, una delle due dosi giornaliere deve essere somministrata dopo la dialisi [44].

E' necessaria per i pazienti sottoposti a terapia con linezolid per più di 7/10 giorni il monitoraggio della conta ematica completa [45].

Effetti collaterali

Gli eventi avversi più comuni di linezolid constatati a seguito di studi clinici di fase III sono stati: lievi sintomi di diarrea (4,3 per cento), nausea (3,4 per cento), cefalea (2,2 per cento), e alterazione del gusto (1,2 per cento) [46].

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, può inoltre causare acidosi lattica dovuta alla tossicità mitocondriale

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 [47].

Controindicazioni

La somministrazione di linezolid con inibitori MAO o SSRI / SNRI dovrebbe essere evitata. Se sono somministrati contemporaneamente, uno stretto monitoraggio per segni e sintomi della sindrome serotoninergica è critica.

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 (CABP) e per le cSSTIs.

Il metabolita attivo dimostra la sua efficacia in vitro contro i tipici patogeni più spesso associati con queste patologie, includendo patogeni Gram+ 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 per CABP e ABSSSI. Per entrambe le indicazioni è stata osservata la non-inferiorità rispetto ai competitor (ceftriaxone per CABP e vancomicina in associazione con aztreonam per le infezioni della cute) [48].

TIGECICLINA

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

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

Meccanismo d'azione

Tigeciclina è un farmaco con azione antibatterica della famiglia delle glicilclicline. La sua attività conta nell'inibizione della traslazione di alcune proteine batteriche con un'azione condierata considerata batteriostatica.

Posologia

La Tigeciclina deve essere utilizzata soltanto laddove gli altri antibiotici alternativi risultino non adeguati. Viene somministrato attraverso infusione endovenosa, per un periodo da 30 a 60 minuti; mentre nei pazienti pediatrici, deve essere preferibilmente somministrata tramite un'infusione della durata di 60 minuti

La somministrazione di Tigeciclina è suggerita inizialmente con una dose di 100 mg, seguita da 50 mg ogni 12 ore per un periodo da cinque a 14 giorni. La durata del trattamento varia a seconda del sito in cui è localizzata l'infezione, dalla sua gravità e dalla risposta del paziente alla terapia. Nei pazienti con gravi problemi epatici le dosi sono necessariamente ridotte.

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, però, rimangono ancora poco chiare, ma 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. Il suo impiego deve essere preso in considerazione soltanto nei casi in cui sia noto o si sospetti che i trattamenti alternativi non siano adeguati [49].

ALTRI FARMACI ATTUALMENTE UTILIZZATI PER LA TERAPIA DELLE INFEZIONI CUTANEE

Tra i trattamenti delle infezioni della cute si ricordano alcune classi di farmaci caratterizzati da meccanismi d'azione molto differenti che rendono un univoco inquadramento molto complesso. Questi farmaci hanno come principale obiettivo la prevenzione e soprattutto il trattamento dell'infezione batterica e delle sue complicanze, in quadri non severi. Le betalattamine – va sottolineato – hanno un ruolo specie nella terapia iniziale delle forme di ABSSSIs acquisite in comunità, senza fattori di rischio o sospetto di MDR.

Beta Lattamici

Tra i farmaci storicamente impiegati nella terapia delle ABSSSIs vi è la famiglia dei beta lattamici, ovvero tutti quegli antibiotici che inibiscono la sintesi della parete cellulare

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 polimerizzazione del mucopeptide 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 fase terminale 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 costituiscono il gruppo più numeroso, sono maggiormente noti e, ad oggi, i più utilizzati.

Comprendono, come accennato:

- le penicilline (penicillina G, flucloxacillina, ampicillina, amoxicillina, ticarcillina e piperacillina);
- le cefalosporine (cefalexina, cefaclor, cefuroxima, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxone, etc.);
- i beta-lattamici non penicilline e non cefalosporine (aztreonam, imipenem, meropenem e ertapenem).

Le caratteristiche comuni sono:

- la presenza dell'anello beta-lattamico;
- identico meccanismo d'azione;
- carattere acido;
- determinazione di reazioni allergiche spesso crociate;
- l'azione è battericida;
- possibilità di inattivazione da parte di enzimi denominati beta-lattamasi.

Penicilline

Le penicilline sono antibiotici appartenenti alla famiglia delle beta lattamine, insieme alle cefalosporine e i monobattami; le beta lattamine sono caratterizzate dall'anello centrale β lattamico a quattro atomi e rappresentano gli antibiotici più impiegati, più diversificati e meno tossici.

Tra le penicilline, alcune sono utilizzabili esclusivamente per somministrazione parenterale poiché sarebbero idrolizzate nell'ambiente acido dello stomaco, si tratta penicillina G e sue forme retard (procaina, benzatina), carbossipenicilline, ureidopenicilline, sulfossipenicilline, amidinocilline, temocillina che si presentano sotto forma di polvere di Sali idrosolubili sodico, disodico e potassico dosate in U.I.

Per somministrazione esclusivamente

orale disponiamo di capsule e compresse, bustine e polveri per soluzioni a base di penicillina V, dicloxacillina, bacampicillina, pivampicillina, etacillina.

Possono essere assunte sia per via orale sia parenterale ampicillina, amoxicillina, oxacillina, flucloxacillina, oxacillina, dicloxacillina.

Per uso locale disponiamo di colliri contenenti meticillina e ampicillina.

E' consigliabile assumere lontano dai pasti, poiché gli alimenti ne ostacolerebbero l'assorbimento, ampicillina, etacillina, penicillina V e penicilline antistafilococciche; durante i pasti, al fine di migliorare la tolleranza gastrica; amoxicillina/ac. Clavulanico; indipendentemente dai pasti, poiché la biodisponibilità non è influenzata dal cibo, amoxicillina e pivmecillinam.

La posologia e la durata del trattamento sono in funzione dell'indicazione clinica e della sensibilità del germe isolato.

Tra le penicilline:

- **Benzilpenicillina** (Penicillina G): è un antibiotico molto utile nel trattamento delle infezioni del cavo orale, dell'otite media, dell'endocardite streptococcica, della meningite meningococcica, della polmonite, e nella profilassi dell'amputazione degli arti, anche se può essere inattivata dalle beta-lattamasi batteriche. Può causare reazioni di ipersensibilità: orticaria, febbre, dolore articolare, rash, angioedema, anafilassi, anemia emolitica, nefrite interstiziale, neutropenia, trombocitopenia, disturbi della coagulazione e disturbi al sistema nervoso centrale, parestesie da uso prolungato, diarrea e colite da antibiotico. Il suo impiego è sconsigliato in caso di insufficienza renale e di storia di allergia.
- **Fenossimetilpenicillina** (Penicillina V): indicata principalmente nel trattamento delle tonsilliti, dell'otite media, dell'erisipela, nella profilassi della febbre reumatica e nell'infezione pneumococcica. Le reazioni avverse sono le stesse della Benzilpenicillina.
- **Flucloxacillina**: è una penicillina penicillasi-resistente e, per questo, indicata nel trattamento delle infezioni da stafilococco penicillino-resistente. La sua resistenza agli ambienti acidi le consente di essere somministrata sia per os che per via parenterale.
- **Ampicillina**: è una penicillina ad ampio spettro, attiva contro i batteri Gram positivi e batteri Gram negativi, ma è inattivata dalla penicillasi, pertanto è necessario conoscere l'eziologia dell'infezione prima della sua somministrazione. Trova impiego nel trattamento dell'esacerbazioni della bronchite cronica, delle infezioni dell'orecchio medio, delle vie urinarie,

PENICILLINA G	Fl im, sale potassico.
CLOXACILLINA	Fl im e ev, sale sodico.
FLUCLOXACILLINA	Cpr, fl im e ev. Evercid, Faifloc, Fareclox.
AMOXICILLINA	Cpr, polv per sosp orale, cps, cpr orodisp, fl im e ev. Amoxina, Mopen, Oralmox, Velamox, Zimox.
AMPICILLINA	Cpr, cps, fl, coll. Amplital, Ampilux.
BACAMPICILLINA	Cpr. Bacasint.
TICARCILLINA + AC. CLAVULANICO	Fl. Timentin.
PIPERACILLINA	Fl, anche + tazobactam. Tazocin.
AMOXICILLINA + AC. CLAVULANICO	Cpr, bs, scir., fl. Abba, Anival, Aklav, Agmentin, Clavulin, Neoduplamox, Servamox.

della sinusite, della polmonite acquisita in comunità, dell'infezione da *Haemophilus influenzae*, della salmonellosi invasiva, dell'infezione meningococcica e della meningite. L'Ampicillina può essere somministrata anche per os, anche se ciò comporta un assorbimento inferiore al 50%, percentuale che diminuisce ulteriormente se assunta insieme ai cibi. L'antibiotico viene escreto a livello biliare ed urinario. L'uso di Ampicillina è controindicato in caso di accertata reazione allergica alle penicilline. Le reazioni avverse associate all'Ampicillina sono: nausea, vomito, diarrea, esantemi e, talvolta, colite da antibiotico. L'Ampicillina in associazione alla Flucloxacillina può trattare le infezioni da stafilococchi produttori di betalattamasi.

- **Amoxicillina:** è una penicillina ad ampio spettro, indicata nel trattamento nel trattamento dell'endocardite, delle infezioni meningococciche, e nell'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*. L'uso di Amoxicillina è controindicato in caso di accertata reazione allergica alle penicilline. Le reazioni avverse associate all'Amoxicillina sono: nausea, vomito, diarrea, esantemi e, talvolta, colite da antibiotico. L'Amoxicillina trova impiego anche in associazione all'Acido Clavulanico per contrastare le infezioni da batteri produttori di betalattamasi.
- **Piperacillina:** appartiene alla categoria delle penicilline anti-Pseudomonas e tratta le infezioni delle vie respiratorie inferiori, del tratto urinario, intraddominali, della cute, setticemia, appendicite complicata e le infezioni nei pazienti neutropenici in combinazione con un aminoglicoside. Oltre alle reazioni avverse tipiche della Benzilpenicillina, questo antibiotico può dar luogo a nausea, vomito, rari casi di stomatite, stitichezza, secchezza delle fauci, epatite, ittero colestatico, edema, ipotensione, affaticamento, mialgia, eritema multiforme, ipotensione.
- **Ticarcillina:** è anch'essa un antibiotico anti-Pseudomonas e presenta le stesse controindicazioni, avvertenze ed effetti collaterali della Benzilpenicillina.

- **Mecillina:** è il prodotto di metabolizzazione della Pivmecillina, attiva contro alcuni batteri Gram negativi e salmonelle, ma non svolge alcuna attività antibatterica contro *Pseudomonas aeruginosa* o enterococchi. E' controindicata nei casi di deficit di carnitina, stenosi esofagee, ostruzioni gastroenteriche, nei neonati al di sotto dei 3 mesi ed in tutti i casi per i quali è controindicata la Benzilpenicillina.

Prodotti a base di penicilline: Benzilpenicillina; Fenossimetilpenicillina; Flucloxacillina: Betabiotic, Cloxillin, Evercid, Faifloc, Fareclox, Flucacid, Flucef, Flucinal, Fluclox, Flucoxacillina, Fluxacil, Fluzerit, Liderclox, Nepenic, Pantaflox, Recaflox; Amoxicillina: Almamox, Amoflox, Amosol, Amox, Amoxicillina, Amoxillin, Amoxina, Bradimox Solutab, Dodemox, Erremox, Genimox, Hydramox, Ibiamax, Isimoxin, Mopen, Moxiren, Neo Ampiplus, Neo Tetranase, Oralmox, Pamocil, Simoxil, Simplamox, Sintopen, Velamox, Zimox; Ampicillina: Ampiplus simplex, Amplital, Amplizer, Ibimicyl, Pentrexyl; Amoxicillina + Acido Clavulanico: Augmentin, Clavulin, Neoduplamox; Ampicillina + Flucloxacillina: non commercializzata in Italia: Piperacillina: Avocin, Cilpier, Diperil, Ecosette, Eril, Farecilli, Peracil, Picillin, Piperacillina, Piperital, Pipersal, Pipertex, Reparacillin, Semipenil, Sintoplus, Viracillina; Piperacillina + Tazobactam: Tazocin; Ticarcillin + Acido Clavulanico: Clavucar, Timentin; Mecillina: non commercializzata in Italia.

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.

L'effetto indesiderato principale è rappresentato dall'ipersensibilità nei confronti delle cefalosporine.

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.

Prodotti a base di cefalosporine: Cefacloro: Bacticef, Bactigram, Cefaclor, Cefulton, Citiclor, Clorad, Dorf, Erreclor, Eurocefix, Fuclode, Geniclor, Kliacef, Lafarclor, Necloral, Oralcef, Panacef, Performer, Selviclor, Takecef, Tibifor; Cefadroxil: Cefadril, Ceoxil, Cephos, Foxil, Oradroxil; Cefalexina: Ceporex, Keforal, Lafarin; Cefamandolo: Cefam, Cemado, Lampomandolo, Mancef, Mandokef, Mandolsan, Septomandolo; Cefazolina: Acef, Cefabiozim, Cefazil, Cefazolina, Nefazol, Recef, Sicef, Silzolin, Totacef; Cefixima: Cefixoral, Suprax, Unixime; Cefotaxima: Aximad, Batixim, Cefomit, Cefotaxime, Centiax, Claforan, Refotax, Spectrocef, Zariviz, Zimanel; Cefoxitina: Cefociclin, Mefoxin, Tifox; Cefpirome: non commercializzata in Italia; Cefpodoxima: Cefodox, Orelox, Otreon; Cefprozil: Cronocef, Procef, Rozicel; Cefradina: Cefrabiocin, Cefradina, Ecosporina, Lisacef, Planocid; Ceftazidima: Ceftim, Glazidim, Panzid, Spectrum, Starcef; Ceftriaxone: Rocefin; Cefuroxima: Biociclin, Biofurex, Cefoprim, Cefumax, Cefur, Cefurex, Cefurin, Cefuroxima, Colifossim, Curoxim, Deltacef, Duxima, Ipacef, Itorex, Kefox, Kesint, Lafurex, Oraxim, Supero, Tilexim, Zinnat, Zinocep, Zinfo, Zoref.

CONCLUSIONI

Con il termine ABSSSI si suole definire un insieme di condizioni cliniche quali, secondo la definizione di ABSSSI FDA cellulite/erisipela, ferite infette ed ascessi cutanei maggiori con lesioni di almeno 75 cm² di superficie derivate da soluzioni di continuità della cute causate da Gram-positivi quali *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus*, includendo i ceppi MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). La maggior parte dei pazienti che presentano tali infezioni con quadri di non severità può essere trattata ambulatorialmente con agenti antimicrobici orali, con o senza necessità di interventi chirurgici minori. Per i pazienti che presentano, invece, manifestazioni più severe è richiesto molto spesso l'accesso al pronto soccorso con terapia parenterale e ricovero ospedaliero.

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.

Bibliografia

- [1] FDA Guideline ABSSSI 2013. Disponibile on line: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071185.pdf> (Ultimo accesso: 1 Ottobre 2015)
- [2] Pollack CV Jr, Amin A, Ford WT Jr, et al. Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): practice guidelines for management and care transitions in the emergency department and hospital. *J Emerg Med*. 2015;48(4):508-19. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.12.001
- [3] Jenkins TC, Sabel AL, Sarcone EE, et al. Skin and soft-tissue infections requiring hospitalization at an academic medical center: opportunities for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2010;51:895-903.
- [4] Jensen US, Knudsen JD, Ostergaard C, et al. Recurrent bacteraemia: a 10-year regional population-based study of clinical and microbiological risk factors. *J Infect* 2010;60:191-9.
- [5] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Disponibile on line: <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2014/06/14/cid.ciu296.full.pdf+html> (Ultimo accesso: 1 Ottobre 2015)
- [6] Pollack CV Jr, Amin A, Ford WT Jr, et al. Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): practice

- guidelines for management and care transitions in the emergency department and hospital. *J Emerg Med*. 2015;48(4):508-19. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.12.001
- [7] Infectious Diseases Society of America (IDSA). Promoting antimicrobial stewardship in human medicine. 2014. Disponibile on line: http://www.idsociety.org/stewardship_policy/ - sthash.zeShFUWD.dpuf (Ultimo accesso: 1 Ottobre 2015)
- [8] Katzung BG. *Farmacologia generale e clinica*. Padova, Piccin, 2006. ISBN 88-299-1804-0
- [9] Frank U, Tacconelli E. *The Daschner Guide to In-Hospital Antibiotic Therapy*. Heidelberg, Springer, 2009. ISBN 978-3-540-48347-2.
- [10] RCP del Prodotto, disponibile on-line su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003735_042401_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113, ultimo accesso 14 Marzo 2016.
- [11] RCP del Prodotto, disponibile on-line su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003735_042401_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113, ultimo accesso 14 Marzo 2016.
- [12] https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003735_042401_FI.pdf&retry=0&sys=m0b113
- [13] Scheda tecnica Vancomicina Hospira polvere per soluzione orale e per infusione endovenosa.
- [14] Levine DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis* 2006;42:S5-12.
- [15] Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. 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. *Pharmacotherapy* 2009;29:1275-9.
- [16] Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:99-139.
- [17] CDC Health care-associated infections. Disponibile on line: http://www.cdc.gov/HAI/settings/lab/vrsa_lab_search_containment.html (Ultimo accesso: 1 Ottobre 2015).
- [18] Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Dowzicky M, Babinchak T. Rising incidence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin and susceptibility to antibiotics: a global analysis 2004-2009. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:219-24.
- [19] Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46:193-200.
- [20] Musta AC, Riederer K, Shemes S, Chase P, Jose J, Johnson LB, et al. Vancomycin MIC plus heteroresistance and outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: trends over 11 years. *J Clin Microbiol* 2009;47:1640-4.
- [21] Khatib R, Jose J, Musta A, Sharma M, Fakhri MG, Johnson LB, et al. Relevance of vancomycin-intermediate susceptibility and heteroresistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1594-9.
- [22] van Hal SJ, Paterson DL. Systematic review and meta-analysis of the significance of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:405-10.
- [23] Wilson AP. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Sep;39(3):167-83.
- [24] Scheda tecnica TARGOSID IM IV 1F 200MG F 3ML.
- [25] Peng Y, Ye X, Li Y, Bu T, Chen X, Bi J, Zhou J, Yao Z. Teicoplanin as an effective alternative to vancomycin for treatment of MRSA infection in Chinese population: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013 Nov 18;8(11):e79782. doi: 10.1371/journal.pone.0079782. eCollection 2013.
- [26] Yoon YK, Park DW, Sohn JW, et al. Multicenter prospective observational study of the comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):317-24. doi: 10.1128/AAC.00520-13. Epub 2013 Oct 28.
- [27] Cubist. Daptomicina - Prescribing Information. CUBIST 2008.
- [28] http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000637/WC500036049.pdf
- [29] Silverman JA, Perlmutter NG, Shapiro HM. Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2538.
- [30] Wootton M, MacGowan AP, Walsh TR. Comparative bactericidal activities of daptomycin and vancomycin against glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* (GISA) and heterogeneous GISA isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:4195.
- [31] Dandekar PK, Tessier PR, Williams P, et al. Pharmacodynamic profile of daptomycin against *Enterococcus* species and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine thigh infection model. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:405.
- [32] Marty FM, Yeh WW, Wennersten CB, et al. Emergence of a clinical daptomycin-resistant *Staphylococcus*

- aureus isolate during treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and osteomyelitis. *J Clin Microbiol* 2006; 44:595.
- [33] Sharma M, Riederer K, Chase P, Khatib R. High rate of decreasing daptomycin susceptibility during the treatment of persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:433.
- [34] Dvorchik BH, Brazier D, DeBruin MF, Arbeit RD. Daptomycin pharmacokinetics and safety following administration of escalating doses once daily to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1318.
- [35] Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:283.
- [36] Arbeit RD, Maki D, Tally FP, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1673.
- [37] http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000637/WC500036049.pdf
- [38] Papadopoulos S, Ball AM, Liewer SE, et al. Rhabdomyolysis during therapy with daptomycin. *Clin Infect Dis* 2006; 42:e108.
- [39] Weigelt J, Itani K, Stevens D, et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2260.
- [40] Food and Drug Administration (FDA). FDA Approves Zyvox, The First Antimicrobial Drug In A New Class. In: FDA Talk Paper, Rockville, MD 2000.
- [41] http://www.agenziafarmaco.gov.it/wscs_render_attachment_by_id/111.101386.1173373778588520f.pdf?id=111.101393.1173373779762
- [42] MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 Suppl 2:ii17.
- [43] Stein GE, Schooley SL, Peloquin CA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in obese patients with cellulitis. *Ann Pharmacother* 2005; 39:427.
- [44] Brier ME, Stalker DJ, Aronoff GR, et al. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2775.
- [45] Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34:695.
- [46] French G. Safety and tolerability of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 Suppl 2:ii45.
- [47] Ramsey TD, Lau TT, Ensom MH. Serotonergic and adrenergic drug interactions associated with linezolid: a critical review and practical management approach. *Ann Pharmacother* 2013; 47:543.
- [48] File TM Jr, Wilcox MH, Stein GE. Summary of ceftaroline fosamil clinical trial studies and clinical safety. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55 Suppl 3:S173-80. doi: 10.1093/cid/cis559.
- [49] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000644/human_med_001118.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125



Dalbavancina: aspetti di efficacia e sicurezza e descrizione degli aspetti organizzativi legati all'utilizzo

Anna Maria Ferriero

INTRODUZIONE

Le Infezioni Batteriche Acute della Cute e della Struttura Cutanea (Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection - ABSSSI), come già discusso in altre sezioni del presente report, rappresentano una causa comune di ospedalizzazione e sono dovute, nella maggior parte dei casi, a *Staphylococcus Aureus* e streptococchi. *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) è responsabile di molte di queste infezioni e rappresenta una sfida per il trattamento [1-3].

Dalbavancina è un agente antibiotico lipoglicopeptidico per uso sistemico, con una buona penetrazione nei tessuti - lo skin blister fluid è risultato pari al 60% circa della AUC a seguito di una singola dose di 1.000 mg - 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 MRSA, indicato per il trattamento delle ABSSSI negli adulti. Il suo meccanismo d'azione comporta l'interruzione della sintesi della parete cellulare, legandosi con il terminale D-alanil-D-alanina dell'estremità del peptide nel peptidoglicano della parete cellulare nascente, prevenendo il cross-linking (transpeptidazione e transglicosazione) delle sub-unità del disaccaride, che ha come esito la morte della cellula batterica [3,4]. 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 [3,5,6]. In virtù di queste caratteristiche, il regime di dosaggio raccomandato per Dalbavancina nei pazienti adulti, con somministrazione endovenosa continua della durata di 30 minuti, è di 1.500 mg somministrati come singola infusione oppure 1.000 mg al giorno 1 seguito, al giorno 8, da 500 mg; non è necessario aggiustamento della dose in pazienti anziani, né in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Diverso invece è il caso di pazienti con compromissione renale cronica con clearance della creatinina <30 ml/min e che non sono sottoposti a emodialisi regolarmente programmata; 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. La farmacocinetica di Dalbavancina, inoltre, non risente della concomitante somministrazione di induttori o inibitori CYP in quanto essa non è metabolizzata dagli enzimi CYP in vitro [4].

ASPETTI DI EFFICACIA E SICUREZZA DI DALBAVANCINA: I TRIAL DISCOVER 1 E DISCOVER 2

DISCOVER 1 e 2 sono trial randomizzati, multicentrici, internazionali, in doppio cieco, "double-dummy", 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. L'identico disegno dei due trial ha permesso di raggruppare i dati al fine di aumentare le informazioni in merito agli eventi avversi e alle

variabili di efficacia. In questi studi la diagnosi di ABSSSI, in accordo con le Linee Guida FDA 2013, ha richiesto la presenza di cellulite, un ascesso maggiore o un'infezione di una ferita; ognuno di questi criteri associato a eritema con estensione di almeno 75cm². I pazienti eleggibili erano adulti, che si pensava necessitassero di almeno 3 giorni di terapia endovenosa che, nelle 24 ore precedenti la randomizzazione, avevano uno o più segni sistemici di infezione, compresi febbre (>38°C), conta leucocitaria superiore a 12.000 cellule/mm³ o più del 10% di forme a banda nella conta leucocitaria differenziale. In aggiunta all'eritema, erano richiesti almeno due dei seguenti segni topici: drenaggio o secrezione purulenta, fluttuanza, aumento di temperatura o calore localizzato, indolenzimento alla palpazione e gonfiore o indurimento [5].

I pazienti erano randomizzati a ricevere:

- Dalbavancina alla dose di 1g al giorno 1, seguita da 500 mg al giorno 8, entrambe con somministrazione endovenosa di 30 minuti, oppure
- Vancomicina alla dose di 1g (o 15 mg per kg di peso corporeo) con somministrazione endovenosa della durata di 120 minuti ogni 12 ore per almeno 3 giorni; i pazienti arruolati in questo braccio avevano la possibilità di passare a Linezolid per os, alla dose di 600 mg ogni 12 ore, fino a completare 10-14 giorni di terapia [5].

L'end-point primario dei due studi è stato misurato dalle 48 alle 72 ore di terapia, in accordo con i nuovi end-point dell'FDA. Un outcome positivo (ossia una precoce risposta clinica che indica il successo del trattamento) è stato definito dall'arresto della diffusione dell'eritema associato all'infezione (per esempio nessun aumento della superficie coinvolta rispetto alla baseline) e da una temperatura corporea $\leq 37,6^{\circ}\text{C}$ in tre misurazioni consecutive eseguite ogni 6 ore. L'end-point secondario è stato calcolato in un'analisi pooled ed era rappresentato dal tasso di successo alla fine della terapia nella popolazione per-protocol [5].

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 [5].

Efficacia

In DISCOVER 1, una risposta clinica precoce che indicava il successo del trattamento è stata documentata nell'83,3% nel gruppo di Dalbavancina e nell'81,8% nel braccio Vancomicina-Linezolid (con una differenza di 1,5 punti percentuale; Intervallo di Confidenza [IC]: -4,6 a 7,9).

In DISCOVER 2, una risposta clinica precoce si è osservata nel 76,8% dei pazienti trattati con Dalbavancina e nel 78,3% di quelli in terapia con Vancomicina-Linezolid (con una differenza di -1,5 punti percentuale; IC 95%: -7,4 a 4,6). Poiché il limite inferiore di ogni IC al 95% era maggiore di -10 punti percentuale, Dalbavancina si è dimostrata non inferiore a Vancomicina-Linezolid in entrambi i trial.

Nelle analisi pooled, 525 su 659 pazienti (79,7%) nel gruppo di Dalbavancina e 521 su 653 (79,8%) nel gruppo di controllo, hanno mostrato esito positivo da 48 a 72 ore (differenza pesata, -0,1 punti percentuale; IC 95%, -4,5 a 4,2) (Tabella 1) [5].

In un'analisi di sensibilità pre-specificata, i due bracci di trattamento hanno mostrato simili tassi di successo in riferimento a una riduzione della dimensione dell'area di infezione del 20% o più da 48 a 72 ore (Tabella 1).

Tra i pazienti con batteriemia alla baseline, inoltre, il 100% dei pazienti del braccio di Dalbavancina e l'85,7% di quelli in terapia con Vancomicina-Linezolid aveva colture ematiche negative alla fine del trattamento, sebbene sia da sottolineare che Dalbavancina non abbia in scheda tecnica indicazione per batteriemia.

La causa più comune di fallimento del trattamento è stata la mancanza di completa risoluzione del calore localizzato nel sito di infezione, che è stata più frequente nel gruppo sperimentale rispetto al controllo in DISCOVER 1, mentre era simile tra i due bracci in DISCOVER 2. Le analisi sulla popolazione intention-to-treat hanno mostrato risultati sovrapponibili. Il tasso di risposta clinica, inoltre, è stato superiore al previsto in entrambi i bracci di trattamento.

Gli outcome del trattamento nei due gruppi si sono mostrati simili quando analizzati in base al tipo di infezione, alla malattia sottostante e alla gravità dell'infezione (Tabella 2), sia nelle analisi individuali che in quelle pooled [5].

La MIC₉₀ di Dalbavancina negli studi analizzati è stata 0,06 µg/ml per i 511 ceppi isolati di *S. aureus* e 0,06 µg/ml per i 77 ceppi isolati di *Streptococcus pyogenes*; tutti

TABELLA 1

END-POINT DI EFFICACIA DEGLI STUDI DISCOVER 1 E DISCOVER 2 [5]

End Point	Dalbavancin <i>number/total number (percent)</i>	Vancomycin– Linezolid	Absolute Difference (95% CI) <i>percentage points</i>
Primary end point			
DISCOVER 1	240/288 (83.3)	233/285 (81.8)	1.5 (–4.6 to 7.9)
DISCOVER 2	285/371 (76.8)	288/368 (78.3)	–1.5 (–7.4 to 4.6)
Both trials	525/659 (79.7)	521/653 (79.8)	–0.1 (–4.5 to 4.2)
Sensitivity analysis			
DISCOVER 1	259/288 (89.9)	259/285 (90.9)	–1.0 (–5.7 to 4.0)
DISCOVER 2	325/371 (87.6)	316/368 (85.9)	1.7 (–3.2 to 6.7)
Both trials	584/659 (88.6)	575/653 (88.1)	0.6 (–2.9 to 4.1)
Secondary end point			
Clinical status	517/570 (90.7)	502/545 (92.1)	–1.5 (–4.8 to 1.9)
Sensitivity analysis of clinical status†	533/570 (93.5)	517/545 (94.9)	–1.4 (–4.2 to 1.4)
Investigator's assessment of outcome	547/570 (96.0)	527/545 (96.7)	–0.7 (–3.0 to 1.5)

TABELLA 2

ULTERIORI ANALISI SECONDARIE DI SUCCESSO DEL TRATTAMENTO NEI TRIAL DISCOVER 1 E DISCOVER 2 [5]

Variable	Dalbavancin (N=652) <i>number/total number (percent)</i>	Vancomycin–Linezolid (N=651)
Clinical response according to infection type		
Cellulitis		
At 48–72 hr	281/354 (79.4)	269/349 (77.1)
At end of therapy	294/324 (90.7)	276/301 (91.7)
Major abscess		
At 48–72 hr	133/163 (81.6)	149/173 (86.1)
At end of therapy	125/133 (94.0)	133/139 (95.7)
Traumatic wound or surgical-site infection		
At 48–72 hr	111/142 (78.2)	103/131 (78.6)
At end of therapy	98/113 (86.7)	93/105 (88.6)
Investigator-assessed clinical response at end of therapy according to baseline pathogen†		
<i>Staphylococcus aureus</i>	187/191 (97.9)	171/177 (96.6)
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	72/74 (97.3)	49/50 (98.0)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	19/19 (100.0)	12/13 (92.3)
Clinical response at end of therapy according to diabetes mellitus status at baseline		
Diabetes mellitus	60/71 (84.5)	67/76 (88.2)
No diabetes mellitus	457/499 (91.6)	435/469 (92.7)
Clinical response at end of therapy according to SIRS status at baseline		
SIRS	257/296 (86.8)	263/290 (90.7)
No SIRS	260/274 (94.9)	239/255 (93.7)

gli isolati di *S. aureus* avevano una MIC della Vancomicina ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$. Nelle analisi pooled delle infezioni mono-microbiche nella popolazione microbiologica per-protocol, il 90,6% dei pazienti trattati con Dalbavancina e il 93,8% di quelli trattati con Vancomicina-Linezolid avevano outcome clinici positivi. La terapia con Dalbavancina è stata associata ad esiti clinici positivi nell'89,2% di pazienti con infezione da MRSA e nel 91,5% di quelli con infezione da *S. aureus* meticillino-sensibile [5].

Sicurezza

Nei due studi sono stati riportati meno eventi avversi nei pazienti trattati con Dalbavancina rispetto al braccio di controllo

(Tabella 3); anche il numero totale di eventi avversi per paziente è stato più basso nel braccio sperimentale. Un evento avverso ha portato alla sospensione del trattamento in studio nel 2,1% dei pazienti nel gruppo Dalbavancina e nel 2,0% di quelli nel gruppo Vancomicina-Linezolid. 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%; $P=0,02$) e prurito (0,6% vs 2,3%; $P=0,01$). Una reazione nel sito di iniezione si è manifestata in 9 pazienti (1,4%) nel 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. La maggior parte degli eventi avversi correlati

TABELLA 3

EVENTI AVVERSI RISCONTRATI NEI TRIAL DISCOVER 1 E DISCOVER 2 [5]

Variable	Dalbavancin (N=652)	Vancomycin- Linezolid (N=651)	P Value [*]
Any adverse event			
Any event — no. of patients (%)	214 (32.8)	247 (37.9)	0.05
Total no. of events	540	645	0.05
Treatment-related adverse event[†]			
Any event — no. of patients (%)	80 (12.3)	89 (13.7)	0.45
Total no. of events	139	183	0.02
Serious adverse event — no. of patients (%)			
Any event	17 (2.6)	26 (4.0)	0.16
Treatment-related event [†]	2 (0.3)	4 (0.6)	0.41
Death — no. (%) [‡]	1 (0.2)	7 (1.1)	0.03
Treatment-limiting adverse event — no. of patients (%) [§]	14 (2.1)	13 (2.0)	0.85
Most common treatment-related adverse event — no. of patients (%)[¶]			
Nausea	16 (2.5)	19 (2.9)	0.62
Diarrhea	5 (0.8)	16 (2.5)	0.02
Pruritus	4 (0.6)	15 (2.3)	0.01

* The P value was calculated with the use of the Cochran-Mantel-Haenszel test, with adjustment for study. The P values for the total number of adverse events and total number of drug-related adverse events were calculated by means of Poisson regression.

† The investigator, who was unaware of the treatment assignment, assessed whether the adverse event was related to treatment.

‡ One patient in the dalbavancin group died at day 32 from sepsis and a prior fracture. In the vancomycin-linezolid group, two patients died from cardiopulmonary failure and one each from pulmonary emboli, congestive heart failure, acute heart failure, and systemic lupus erythematosus; one patient died suddenly.

§ Treatment-limiting adverse events were those that led to the premature discontinuation of the study drug.

¶ The most common adverse events were defined as those that occurred in more than 2% of the patients in either treatment group. A patient may have had more than one event.

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.

La durata mediana degli eventi avversi è stata 4 giorni (range: 1-101) in pazienti in trattamento con Dalbavancina e 3 giorni (range: 1-86) nel gruppo di controllo; la durata media \pm la Deviazione Standard è stata $8,7 \pm 12,7$ e $8,7 \pm 12,6$ giorni, rispettivamente. 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 ($P=0,16$). Gli eventi avversi gravi correlati al trattamento sono stati cellulite e reazione anafilattoide nel braccio di Dalbavancina e

cellulite, disturbi gastrointestinali, nefropatia tossica e insufficienza renale acuta nel gruppo Vancomicina-Linezolid. Nel gruppo sperimentale è morto 1 paziente (0,2%) rispetto ai 7 (1,1%) nel braccio di controllo ($P=0,03$) [5].

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 (Tabella 4). Tutti gli studi erano trial randomizzati controllati di non inferiorità di Dalbavancina rispetto ai principali competitor [7].

Dall'analisi pooled è emerso che, rispetto a coloro che sono stati trattati con i comparator, i pazienti che hanno ricevuto Dalbavancina

TABELLA 4

 TRIAL DI FASE 2 E 3 DEL PROGRAMMA DI SVILUPPO CLINICO DI DALBAVANCINA:
NUMERO DI PAZIENTI ARRUOLATI [7]

Studies	Dalbavancin			Comparator	
	N	Two doses ^a	One dose ^b	N	Regimen
All phase II/III studies	1778	1428	350	1224	
Phase II studies	81	54	27	55	
Catheter-related bloodstream infections					
VER001-4 [11]	40	34	6	34	Vancomycin
Skin and skin structure infections					
VER001-5 [9]	41	20	21 ^c	21	Standard of care
Phase III studies	1697	1374	323	1169	
Uncomplicated skin and skin structure infection					
VER001-8 (Data on file, Allergan plc.) [16]	367	94	273	186	Cefazolin
Complicated skin and skin structure infection					
VER001-16 (Data on file, Allergan plc.) [16]	107	57	50	49	Vancomycin
VER001-9 [8]	571	571	0	283	Linezolid
Acute bacterial skin and skin structure infection					
DUR001-301 (DISCOVER 1) [10]	284	284	0	284	Vancomycin/linezolid
DUR001-302 (DISCOVER 2) [10]	368	368	0	367	Vancomycin/linezolid

Comparator agents include cephalosporins, vancomycin, oxacillin, nafcillin and linezolid. Studies VER001-4, 5, and 16 were open-label trials; all others were double blinded. DISCOVER 1 and DISCOVER 2 ClinicalTrials.gov numbers, NCT01339091 and NCT01431339

^a Intravenous dalbavancin 1000 mg on day 1 followed by 500 mg on day 8

^b Intravenous dalbavancin 1000 mg on day 1

^c Intravenous dalbavancin 1100 mg

hanno riscontrato un minor numero di eventi avversi emergenti dal trattamento (44,9% vs 46,8%; $p=0,012$), eventi avversi legati al trattamento (18,4% vs 20,1%; $p=0,014$) ed eventi avversi gravi legati al trattamento (0,2 vs 0,7 %; $p=0,021$) (Tabella 5) [7].

DATI DI EFFICACIA E SICUREZZA DI DALBAVANCINA IN REGIME DI SINGOLA SOMMINISTRAZIONE

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 [6].

I criteri di inclusione non differivano da quanto previsto per i precedenti trial registrativi DISCOVER 1 e 2. I pazienti arruolati, infatti, presentavano una ABSSSI (ascesso cutaneo maggiore, cellulite, infezione di ferita o del sito chirurgico) con dimensione della lesione cutanea di almeno 75 cm²; tutti i pazienti, inoltre, dovevano presentare almeno un segno

sistemico di infezione (leucitosi, temperatura corporea $>38^{\circ}\text{C}$, presenza di neutrofilii immaturi in circolo).

Lo studio ha arruolato 698 pazienti (Figura 1 e Tabella 6), randomizzati (1:1) a ricevere Dalbavancina come singola somministrazione endovenosa di 1.500 mg oppure due, di cui la prima da 1.000 mg, seguita da una seconda somministrazione da 500 mg dopo una settimana [6].

L'end-point primario di efficacia prevedeva il confronto della percentuale di pazienti nella popolazione Intention to Treat (ITT) che, dopo 48-72 ore dalla somministrazione della terapia antibiotica, raggiungeva un riduzione dell'eritema almeno del 20%. Inoltre, ai giorni 14 e 28 è stata condotta una valutazione dello stato clinico, per determinare la riduzione della lesione cutanea e il miglioramento dei segni e sintomi sistemici di infezione.

Per il successo clinico e la valutazione della risposta da parte del ricercatore sono state condotte due sottoanalisi, una per la popolazione ITT e un'altra per la popolazione " clinicamente valutabile", ossia per i pazienti che incontravano tutti i criteri di inclusione richiesti e nessun criterio di esclusione: non presentavano batteriemia alla baseline con un patogeno gram-negativo, ricevevano Dalbavancina come da randomizzazione, non più di una dose di un altro antibiotico sistemico

TABELLA 5

EVENTI AVVERSI REGISTRATI NEI TRIAL DI FASE 2 E 3 INCLUSI NEL PROGRAMMA DI SVILUPPO CLINICO DI DALBAVANCINA [7]

	Dalbavancin (N = 1778)	Comparator (N = 1224)	p value
Patients with the AE			
TEAE ^a	799 (44.9)	573 (46.8)	0.012
Treatment-related TEAE ^a	328 (18.4)	246 (20.1)	0.014
Serious AEs	109 (6.1)	80 (6.5)	0.266
Serious treatment-related AEs	3 (0.2)	9 (0.7)	0.021
Discontinuation due to a TEAE ^a	53 (3.0)	35 (2.9)	0.857
Discontinuation due to a serious TEAE ^a	22 (1.2)	13 (1.1)	0.660
Death	10 (0.6)	14 (1.1)	0.087
Number of AEs			
AEs, N (N/patient)	2386 (1.34)	1739 (1.42)	
Treatment-related AEs ^b (N, % of total)	566 (23.7)	459 (26.4)	0.0004
Serious AEs (N, % of total)	135 (5.7)	100 (5.8)	NS
Serious treatment-related AEs ^c (N, % of total)	3 (0.1)	9 (0.5)	0.036

Data are presented as N (%) unless otherwise indicated

AE adverse event, NS not significant, TEAE treatment-emergent adverse event

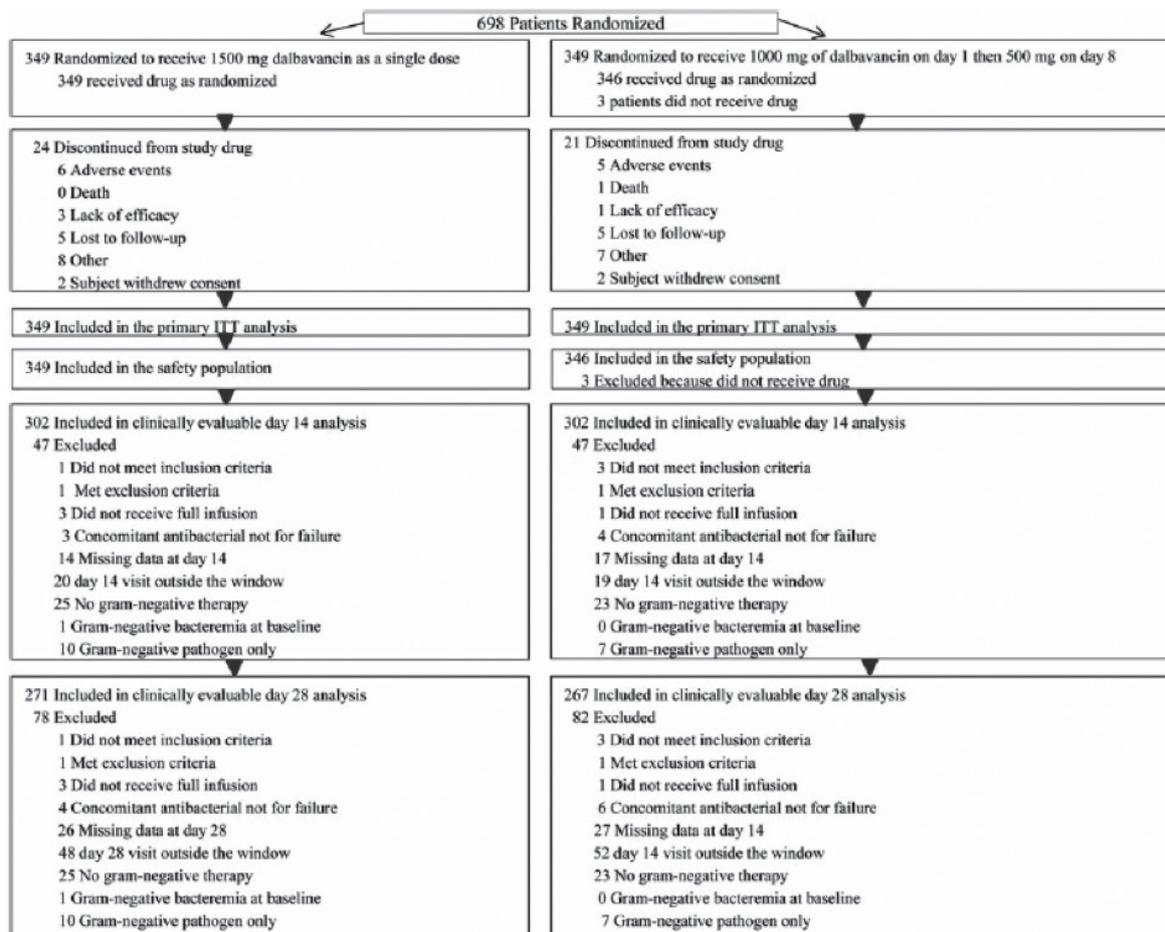
^a Cochran-Mantel-Haenszel analysis, adjusted for study

^b Log-normal, Poisson regression model adjusted by study on total number of treatment-related adverse events per patient

^c Fisher's exact test

FIGURA 1

DISPOSIZIONE DEI PAZIENTI NEL TRIAL DI CONFRONTO DI DALBAVANCINA ONE-SHOT VS REGIME A DUE DOSI [6]



per un'infezione non ABSSSI e un'appropriata copertura antibiotica aggiuntiva nel caso in cui vi fosse un'ABSSSI da gram-negativi, documentata tramite coltura.

Anche i dati di sicurezza, così come i valori ottenuti dagli esami ematochimici di controllo, sono stati raccolti a ogni visita prevista dal protocollo fino alla giornata 28 [6].

Efficacia

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) (Tabella 7).

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 bracci (Tabella 7) [6].

Sicurezza

Il numero di pazienti con eventi avversi sicuramente correlati al trattamento era sovrapponibile nei due gruppi in studio. Lo stesso è stato osservato rispetto agli eventi avversi gravi e i tassi di interruzione di terapia.

In entrambi i gruppi, gli eventi avversi più frequenti sono stati nausea, cefalea e vomito, ma comunque in una percentuale di pazienti molto bassa (Tabella 8).

Anche il numero di pazienti con alterazione dei parametri ematochimici era sovrapponibile nei due gruppi [6].

TABELLA 6

CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E FISIOPATOLOGICHE DEI PAZIENTI ARRUOLATI NEL TRIAL DI CONFRONTO DI DALBAVANCINA ONE-SHOT VS REGIME A DUE DOSI [6]

Characteristic	Dalbavancin Treatment	
	Single-Dose (n = 349)	2-Dose (n = 349)
Age, y, mean (SD)	48.0 (14.8)	48.3 (14.7)
Female sex	145 (41.5)	146 (41.8)
Race		
White	312 (89.4)	311 (89.1)
Black or African American	28 (8.0)	31 (8.9)
Other	9 (2.6)	7 (2.0)
Hepatitis C	49 (14.0)	64 (18.3)
Current or former intravenous drug use, %	105 (30.1)	107 (30.7)
Diabetes	38 (10.9)	42 (12.0)
BMI, kg/m ²		
Mean (SD)	28.7 (7.5)	29.0 (7.3)
Median (Min, Max)	26.9 (15.9, 70.6)	27.8 (17.9, 65.5)
BMI distribution		
<25 kg/m ²	115 (33.0)	122 (35.0)
25–30 kg/m ²	123 (35.2)	99 (28.4)
>30 kg/m ²	111 (31.8)	128 (36.7)
Location of trial center		
North America	158 (45.3)	160 (45.8)
Rest of world	191 (54.7)	189 (54.2)
Cellulitis	167 (47.9)	166 (47.6)
Major abscess	86 (24.6)	89 (25.5)
Traumatic wound/surgical site infection	96 (27.5)	94 (26.9)
White blood cell count >12 000 cells/ μ L	132 (37.9)	126 (36.8)
Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ at baseline	290 (83.1)	283 (81.8)
Immature neutrophils $\geq 10\%$	56 (21.3)	46 (17.2)
Median infection area, cm ² (range)	296.1 (56.0–4235.0)	293.3 (76.5–2668.0)
Systemic inflammatory response syndrome	148 (42.4)	154 (44.4)
Pathogen at baseline	210 (60.2)	220 (63.0)
MRSA, no./No. (%) [*]	36/210 (17.1)	61/220 (27.7)
MSSA, no./No. (%)	103/210 (49.0)	96/220 (43.6)
Gram-negative aerobic organism, no./No. (%)	19/210 (9.0)	28/220 (12.7)

Data are presented as No. (%) unless otherwise specified.

Abbreviations: BMI, body mass index; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; SD, standard deviation.

^{*} $P = .011$.

TABELLA 7

 RISPOSTA CLINICA PRECOCE E TARDIVA NEL TRIAL DI CONFRONTO DI DALBAVANCINA
ONE-SHOT VS REGIME A DUE DOSI [6]

Timepoint	Dalbavancin Treatment Group		
	Single-Dose, no./No. (%)	2-Dose, no./No. (%)	Difference ^a (95% CI)
48–72 h			
Treatment response (ITT)	284/349 (81.4)	294/349 (84.2)	-2.9 (-8.5, 2.8)
Treatment nonresponder or indeterminate	65/349 (18.6)	55/349 (15.8)	
Death	0	1/55 (1.8)	
Antibacterial therapy for ABSSSI	4/65 (6.2)	4/55 (7.3)	
Decrease of <20% in lesion area	41/65 (63.1)	34/55 (61.8)	
Missing lesion data	22/65 (33.8)	18/55 (32.7)	
Lesion area data outside window	15/65 (23.1)	11/55 (20.0)	
Treatment response (mITT)	284/349 (81.4)	294/346 (85.0)	-3.6 (-9.2, 2.0)
Treatment response at 36–75 hours (ITT)	293/349 (84.0)	298/349 (85.4)	-1.4 (-6.8, 4.0)
Day 14			
Clinical success (ITT)	293/349 (84.0)	296/349 (84.8)	-0.9 (-6.3, 4.6)
Clinical success (CE)	267/302 (88.4)	270/302 (89.4)	-1.0 (-6.1, 4.1)
Day 28			
Clinical success (ITT)	295/349 (84.5)	297/349 (85.1)	-0.6 (-6.0, 4.8)
Clinical success (CE)	250/271 (92.3)	247/267 (92.5)	-0.3 (-4.9, 4.4)
Investigator assessment of cure			
Clinical response, day 14 (CE)	292/302 (96.7)	292/301 (97.0)	-0.3 (-3.4, 2.7)
Clinical response, day 28 (CE)	263/271 (97.0)	258/266 (97.0)	0.1 (-3.1, 3.2)

Data are presented as No. of patients with the respective observation/No. of patients in the respective population.

Abbreviations: ABSSSI, acute bacterial skin and skin structure infection; CE, clinically evaluable; CI, confidence interval; ITT, intent to treat; mITT, modified intent-to-treat.

^a For the difference in clinical response rates (single-dose group minus 2-dose group).

TABELLA 8

 PAZIENTI CON EVENTI AVVERSI CORRELATI AL TRATTAMENTO NEL TRIAL DI CONFRONTO DI DALBAVANCINA
ONE-SHOT VS REGIME A DUE DOSI [6]

Adverse Event	Dalbavancin Treatment Group	
	Single-Dose, No. (%) (n = 349)	2-Dose, No. (%) (n = 346)
Patients experiencing ≥1 of:		
TEAE	70 (20.1)	69 (19.9)
Drug-related TEAE	25 (7.2)	26 (7.5)
Serious TEAE	7 (2.0)	5 (1.4)
Death	1 (0.3)	1 (0.3)
TEAE leading to premature discontinuation of study drug	6 (1.7)	5 (1.4)
TEAE >1%		
Nausea	12 (3.4)	7 (2.0)
Headache	6 (1.7)	4 (1.2)
Vomiting	6 (1.7)	3 (0.9)
Diarrhea	4 (1.1)	2 (0.6)
Dizziness	4 (1.1)	0 (0.0)
Cellulitis	1 (0.3)	5 (1.4)
Chills	0 (0.0)	4 (1.2)
Localized infection	0 (0.0)	5 (1.4)

Abbreviation: TEAE, treatment-emergent adverse event.

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.

PRINCIPALI ASPETTI ORGANIZZATIVI LEGATI ALL'INTRODUZIONE DI DALBAVANCINA NEL CONTESTO DI CURA ITALIANO

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 morbilità e mortalità e il conseguente significativo aumento dei costi legati dell'assistenza sanitaria associata [3]. 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 singola 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 [3]. 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 [3,4,6].

Al contrario, la maggior parte dei farmaci attualmente disponibili per il trattamento delle infezioni da MRSA, come già ampiamente discusso in altre sezioni del presente report, richiede una somministrazione ogni 12 o 24 h per più giorni consecutivi [8]. 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 [3]. 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 [9]. 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 [10], 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 [11]; 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 [12].

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. 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 [13-15].

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 [13]. 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 [3]. 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 morbilità, mortalità e costi sanitari [16].

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.

Bibliografia

- [1] Daum RS. Clinical practice. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2007 Jul 26;357(4):380-90.
- [2] Wilcox MH. MRSA new treatments on the horizon: Current status. *Injury, Int. J. Care Injured* 42 (2011) S5, S42-S44.
- [3] Scott LJ. Dalbavancin: A Review in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Drugs*. 2015 Jul;75(11):1281-91.
- [4] European Commission. Community register of medicinal products for human use. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Disponibile online al link: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160302134231/anx_134231_it.pdf (Ultimo accesso: 12.04.2016).
- [5] Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med*. 2014 Jun 5;370(23):2169-79.
- [6] Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J. A Randomized Clinical Trial of Single-Dose Versus Weekly Dalbavancin for Treatment

- of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. Clin Infect Dis. 2016 Mar 1;62(5):545-51.
- [7] Dunne MW, Talbot GH, Boucher HW, Wilcox M, Puttagunta S. Safety of Dalbavancin in the Treatment of Skin and Skin Structure Infections: A Pooled Analysis of Randomized, Comparative Studies. Drug Saf. 2016 Feb;39(2):147-57.
- [8] Rodvold KA, McConeghy KW. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus therapy: past, present, and future. Clin Infect Dis. 2014 Jan;58 Suppl 1:S20-7.
- [9] Protocollo per la Revisione dell'Uso dell'Ospedale (PRUO). Progetto Ministeriale. Concettualizzazione, sviluppo e valutazione di strumenti di osservazione ed intervento che aumentino l'utilizzo appropriato dell'ospedale per acuti. Edizione 2002.
- [10] Ministero della Salute. Dipartimento della Qualità. Direzione Generale della programmazione sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema. Indicatori di Appropriata organizzativa. Patto per la Salute 2010-2012. Disponibile online al link: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1421_allegato.pdf (Ultimo accesso: 23.09.2015).
- [11] Ministero della Salute. Dipartimento della programmazione e dell'ordinamento del servizio sanitario nazionale direzione generale della programmazione sanitaria. Manuale di formazione per il governo clinico: Appropriata. Disponibile online al link: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1826_allegato.pdf (Ultimo accesso: 23.09.2015).
- [12] Ricciardi W, La Torre G. Health Technology Assessment - Principi, dimensioni e strumenti. SEEd Torino, 2010.
- [13] Fabrizio Mastrilli. Il governo tecnico dell'ospedale. Manuale di sopravvivenza per la direzione ospedaliera. II Edizione aggiornata 2010-2011. Edizioni Panorama della Sanità.
- [14] Ministero della Salute. Progetto Mattoni SSN. Evoluzione del sistema DRG nazionale. Milestone 1.2.1- Forme alternative alla degenza: definizione (day hospital, day surgery, day service) e relativi flussi informativi. Relazione Finale. Disponibile online al link: http://www.salute.gov.it/imgs/c_22_attivitamattoni_19_documenti_documento_0_fileallegato.pdf (Ultimo accesso: 10.10.2015).
- [15] Regione Emilia-Romagna. Deliberazione della giunta regionale 16 novembre 2009, n. 1803. Indicazioni generali alle Aziende Sanitarie per l'attivazione, l'organizzazione ed il funzionamento delle attività di Day Service Ambulatoriale (DSA). Disponibile online al sito: <http://bur.regione.emilia-romagna.it/area-bollettini/marzo-periodico-parti-seconda-2a-quindicina-1/indicazioni-generalialle-aziende-sanitarie-per-lattivazione-lorganizzazione-ed-il-funzionamento-delle-attivitadi-day-service-ambulatoriale-dsa/anteprema> (Ultimo accesso: 11.10.2015).
- [16] Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. Lancet 2003; 361: 2068-77.



Aspetti economici della gestione delle infezioni batteriche acute di cute e struttura cutanea

Andrea Belisari, Lorenzo G. Mantovani

Le ABSSSI sono una comune causa di considerevole morbilità in contesti sia extra che intraospedalieri in tutto il mondo [1,2]. Rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie che possono manifestarsi in diverse sedi, con caratteristiche cliniche variabili e numerosi agenti eziologici responsabili [3]. La loro incidenza è in aumento costante e diventa fortemente significativa nei pazienti in cui la malattia principale è associata a co-morbilità (diabete, neoplasie, HIV, malnutrizione, cirrosi, immunocompromissione e trapianti) o nei pazienti in cui i patogeni scatenanti hanno sviluppato meccanismi di resistenza alla terapia antibiotica [4]. Di questi, la maggior parte è rappresentata da germi gram-positivi e lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) ne è la causa predominante.

Le ABSSSI rappresentano una tra le principali indicazioni per l'impiego di terapia antibiotica e possono arrivare a riguardare anche il 10% dei ricoveri ospedalieri con un conseguente impatto economico capace di raggiungere livelli sostanziali [1,5].

La letteratura internazionale riporta il notevole impatto clinico ed economico rappresentato da questa condizione morbosa, che nella sua modalità di gestione ospedaliera pesa notevolmente sulle risorse finanziarie dei servizi sanitari in tutto il mondo. Nella valutazione dei costi associati a queste infezioni, la voce più significativa è di fatti quella associata ai ricoveri, che può arrivare ad assorbire fino al 70% dei costi totali [6].

Dagli studi effettuati emerge inoltre come la degenza ospedaliera ed i costi di somministrazione rappresentino i driver di costo della spesa ascrivibile alla gestione delle ABSSSI, con i costi alberghieri e del personale a costituirne la stragrande parte (fino al 97%) [7] e i costi di terapia farmacologica una porzione minoritaria.

Negli ultimi decenni si è assistito negli ospedali europei ad una progressiva riduzione della capacità di letti per acuti [8,9] con una contemporanea riduzione della degenza media. Questo cambiamento sembra essere principalmente guidato, unitamente ad una pressante riduzione dei budget sanitari, dal ricambio tecnologico in ambito diagnostico e delle procedure o delle tecniche di trattamento che permettono di gestire i pazienti in contesti di cura alternativi con modalità di migliorata efficienza allocativa delle risorse disponibili.

Negli anni recenti in effetti è cresciuta la tendenza ad offrire momenti di assistenza più vicina al domicilio dei pazienti. Soluzioni come assistenza domiciliare, ospedalizzazione domiciliare, il rinforzo della primary care e di strutture assistenziali per outpatients sono risultati sempre più di importanza prioritaria [10] nonché l'ottimizzazione di percorsi clinici e procedure che diventano sempre più frequentemente implementati.

Nel prossimo futuro è possibile pertanto attendersi che la persistente pressione economica e la necessità di contenere i costi assistenziali, lo sviluppo di nuovi antibiotici con frequenza di somministrazione ridotta, il progresso tecnologico negli accessi vascolari e nei device infusionali, così come la sempre maggiore offerta da parte degli operatori sanitari, e di accettazione da parte di pazienti e caregivers, di servizi territoriali affidabili in grado di rispondere efficacemente alla domanda di salute anche nel nostro Paese porteranno ad una crescente espansione dei servizi di cura ambulatoriali e ad una naturale conseguente riduzione del ricorso alla ospedalizzazione ed alla sua durata (LOS).

Quest'ultima rappresenta la principale risorsa sanitaria che emerge avere un ruolo chiave negli studi che hanno valutato gli aspetti

economici delle ABSSSI [5]. La LOS media può essere molto variabile (4-15 giorni) arrivando anche a raggiungere i 25 giorni dipendentemente dalle condizioni del paziente, dal ricorso alla chirurgia, dalla presenza o meno di germi resistenti [11-16] e dal contesto di analisi (negli USA le LOS sono tendenzialmente più brevi che in Europa). Seguendo specifici protocolli e particolari regimi terapeutici, è possibile risparmiare un numero anche importante di giornate di degenza, sebbene tale effetto debba essere valutato al netto della possibile più elevata probabilità di riammissione, possibilmente attribuibile anche ad una non completa e soddisfacente continuazione della terapia in contesto extraospedaliero, dovuta anche ad una mancata aderenza del paziente alla terapia.

In funzione del tipo di pazienti (età, comorbidità), dal tipo di infezione (per localizzazione, gravità e necessità di intervento chirurgico), dal tipo di trattamento farmacologico (empirico o mirato), dalla tempestività dell'inizio di trattamento e dalla necessità di sue modifiche, è stato infatti stimato che il ricovero possa terminare precocemente in una percentuale variabile compresa tra il 20% e il 38% dei casi [7,12,15,17], permettendo in questi soggetti di evitare fino a 7 giorni di degenza ulteriore [12,15,17].

In un'epoca di risorse particolarmente scarse e ridotti budget sanitari, è quanto mai importante comprendere quale tipo di paziente e quali caratteristiche del setting assistenziale guidino l'impiego delle risorse. Per l'ABSSSI queste risorse sembrano pertanto includere i giorni in terapia IV e la durata di degenza (LOS) così come le caratteristiche associate all'opportunità di ottimizzare l'assistenza.

Fattori come la complessità clinica del paziente rappresentano evidentemente delle barriere alla ottimizzazione del trattamento di cui necessariamente tener conto all'atto della valutazione dell'opportunità di attuare dimissioni precoci. La condizione del paziente non è però l'unico fattore che entra in gioco a questo proposito giacché anche l'organizzazione assistenziale e la reale disponibilità delle necessarie infrastrutture sanitarie rappresentano aspetti chiave in tal senso. Emerge infatti che, nelle realtà in cui è disponibile, i pazienti dimessi ad esempio in regime di OPAT (Terapia parenterale antibiotica extraospedaliera) abbiano una LOS più breve. E la presenza di OPAT come anche la effettiva

possibilità di accedere in RSA post-ricovero o la disponibilità di servizi sociali o di riabilitazione sono fattori imprescindibili la cui presenza o assenza spesso possono permettere o rendere impossibile la dimissione precoce [8].

Nel tentativo e nella necessità di ridurre l'assistenza ospedaliera è di importanza fondamentale quindi esplorare approcci che possano semplificare l'assistenza, minimizzando l'impedimento rappresentato dai fattori come quelli sopra descritti.

L'introduzione sul mercato di nuovi antibiotici dalla lunga durata d'azione e lo sviluppo di strategie di cura ospedaliera, in grado di facilitare la dimissione precoce o semplificare le modalità di trattamento, potrebbero pertanto rappresentare un'opportunità terapeutica finalizzata a ridurre la frequenza di somministrazioni e la degenza ospedaliera rendendola nei fatti possibile nonostante la presenza di alcune barriere infrastrutturali, con auspicabile conseguente risparmio del budget sanitario e miglioramento di qualità di cura del paziente [15].

Nuovi antibiotici con le caratteristiche di Dalbavancina possono pertanto avere effetti positivi sui principali cost driver noti.

Sebbene diventi quindi riduttivo e possibilmente fuorviante limitare la valutazione del profilo economico di un antibiotico al mero costo di acquisto del farmaco stesso, nell'ipotesi di voler stimare quale possa essere l'effetto economico di terapie come Dalbavancina sul costo del ricovero, vanno effettuate alcune considerazioni preliminari.

In ABSSSI, di norma il tempo minimo di valutazione della risposta è 3 giorni, con le terapie ad oggi in uso, e quindi l'opportunità di dimissione anticipata andrebbe, almeno in un contesto teorico di analisi, valutata a partire da allora in poi. In aggiunta, in letteratura le analisi farmacoeconomiche dei più recenti antibiotici impiegati in ABSSSI hanno evidenziato una sostanziale equivalenza clinica tra le alternative confrontate, con i differenziali di costo efficacia guidati prevalentemente dalla possibilità di ridurre i costi di somministrazione e di degenza. Da questi lavori, l'impiego degli antibiotici di più recente immissione sul mercato in generale è emerso essere di costo assimilabile a quello per l'impiego delle terapie meno recenti e nel complesso gli antibiotici più recenti sono risultati essere costo efficaci e a volte anche cost-saving.

Dalbavancina sembrerebbe pertanto

possedere caratteristiche tali da incidere sui parametri economici più rilevanti associati alle ABSSSI, con la possibilità conseguente di essere caratterizzata da un profilo economico favorevole.

Di seguito viene presentata una prima stima delle dinamiche di costo associabili al suo impiego in funzione della durata di degenza ed in confronto ai costi medi di ospedalizzazione per ABSSSI.

TERAPIA CON DALBAVANCINA E GESTIONE DEL PAZIENTE OSPEDALIZZATO: ANALISI DEI COSTI

L'impiego di Dalbavancina, come visto nei capitoli precedenti, è atteso in indicazioni ABSSSI, quali Erisipela, Cellulite e Ascessi, nonché per infezioni di ferite post-chirurgiche e post-traumatiche.

Il contesto di impiego di Dalbavancina può essere quindi definito dalle diagnosi che trovano codificazione secondo il Sistema ICD - International Classification of Diseases - ICD 9-CM nei codici 681.xx, 682.xx, 686.xx, 968.3, 998.5x e 035 (Tabella 1) [18].

All'atto dell'ospedalizzazione, queste diagnosi portano a specifici DRG che, nel caso di Erisipela, Cellulite e altre infezioni locali di cute e tessuti sottocutanei sono il 277 e il 278 corrispondenti a "Cellulite, età > 17 anni con CC" e "senza CC", mentre per infezione della ferita post-chirurgica o post-traumatica il DRG di riferimento è il 418 "Infezioni post-chirurgiche e post-traumatiche".

Dal punto di vista della spesa associabile ai ricoveri per le problematiche sopradescritte,

va considerato che la tariffa relativa ad ogni DRG sebbene nei fatti corrisponda alla spesa sostenuta dall'ente finanziatore (la Regione), in realtà non è necessariamente corrispondente al reale costo sostenuto dall'ente erogatore del servizio (ospedale). Da un'analisi effettuata dal gruppo Nisan sui costi standard di produzione dei ricoveri [19], è emerso infatti che spesso le tariffe associate ai DRG sono sottodimensionate rispetto al reale costo sostenuto per realizzare i ricoveri.

Ai fini della presente analisi è quindi interessante verificare e confrontare quali siano i costi dei ricoveri rispetto alle tariffe riconosciute agli ospedali per i DRG di interesse. Questa analisi può contribuire a fornire indicazioni circa la sostenibilità della tecnologia sanitaria in oggetto, sia per la struttura sanitaria che eroga il servizio assistenziale, responsabile del controllo dei costi di produzione, sia per le regioni chiamate a valutare gli effetti sui costi assistenziali indotti dall'impiego di un nuovo intervento sanitario.

Si è pertanto fatto riferimento da un lato alle tariffe pubblicate sulla gazzetta ufficiale [20], nei termini del DRG 277 (€ 3.353), del DRG 278 (€ 2.090) e del DRG 418 (€ 3.508) mentre, dall'altro, volendo invece considerare i costi di produzione di questi ricoveri, sono stati adottati i risultati dell'analisi dei costi standard condotta dal gruppo Nisan secondo cui al DRG 277 corrisponde un costo di € 5.916,8, al DRG 278 un costo di € 3.648,9 e al DRG 418 un costo di € 3.989,7 (Tabella 2).

Da un primo confronto tra costi e tariffe è possibile evidenziare come nel caso dei ricoveri associabili alle diagnosi che si prestano all'impiego di Dalbavancina vi sia una

TABELLA 1

DIAGNOSI ASSOCIABILI A IMPIEGO DI DALBAVANCINA E RELATIVI DRG			
ICD		DRG	
CODICE	DIAGNOSI	CODICE	DIAGNOSI
681.xx	Flemmone e ascesso delle dita delle mani e delle dita dei piedi	277/278	"Cellulite, età > 17 anni con CC" e "senza CC"
682.xx	Altri flemmoni e ascessi	277/278	"Cellulite, età > 17 anni con CC" e "senza CC"
686.xx	Altre infezioni localizzate della cute e del tessuto sottocutaneo	277/278	"Cellulite, età > 17 anni con CC" e "senza CC"
035	Erisipela	277/278	"Cellulite, età > 17 anni con CC" e "senza CC"
958.3	Infezione post-traumatica, non classificata altrove	418	"Infezioni post-chirurgiche e post-traumatiche"
998.5	Infezione postoperatoria, non classificata altrove	418	"Infezioni post-chirurgiche e post-traumatiche"

TABELLA 2

CONFRONTO TRA VALORE DEI DRG E COSTO STANDARD			
DRG	VALORE DRG	COSTO STD	DIFFERENZA
277 - Cellulite, età > 17 anni con CC	3.353,0	5.916,8	- 2.563,8
278 - Cellulite, età > 17 anni senza CC	2.090,0	3.648,9	- 1.558,9
418 - Infezioni post-chirurgiche e post-traumatiche	3.508,0	3.989,7	- 481,7

TABELLA 3

DRG: COSTI GIORNALIERI DI OSPEDALIZZAZIONE			
DRG	COSTO STD	DEGENZA MEDIA (GG)	COSTO/DIE
277 - Cellulite, età > 17 anni con CC	€ 5.916,76	10,94	€ 540,83
278 - Cellulite, età > 17 anni senza CC	€ 3.648,86	6,70	€ 544,59
418 - Infezioni post-chirurgiche e post-traumatiche	€ 3.989,66	9,98	€ 399,76

Fonte costi di ospedalizzazione: NSIS, 2012

TABELLA 4

COSTO MEDIO DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA		
FARMACO	TRATTAMENTO	COSTO DIE NETTO SSN
Ceftarolina fosamil	600 mg BID per 5-14 giorni	€ 98,6
Linezolid *	600 mg BID per 10-14 giorni	€ 85,8
Tigeciclina	1° dose 100 mg seguita da 50 mg ogni 12 ore per 5-14 giorni.	€ 98,3
Daptomicina	4-6 mg/kg/die per 7-14 giorni	** € 87,2
Teicoplanina	6 mg/kg/die BID per 1-4 giorni (terapia attacco) + 400mg altri giorni	*** € 45,4
Vancomicina	1 g BID. 7-14 giorni	€ 18,6
MEDIA		€ 72,31

*Media generico iv e os; media 4-6 mg/Kg; ***mantenimento 400mg Fonte: Ministero della Salute

disproporzione più o meno marcata tra quanto percepito dall'ospedale ed il costo da esso effettivamente sostenuto per effettuare quello specifico ricovero. Secondo questi dati, per ogni ricovero effettuato l'ospedale mediamente percepisce circa tra i 480 e i € 2.400 in meno rispetto a quanto effettivamente costi produrre quella prestazione. Va sottolineato il fatto che questi dati si riferiscono ad un ricovero medio per una delle diagnosi menzionate in precedenza e che quindi, benchè li comprenda, non si focalizza su ricoveri e pazienti che verosimilmente assorbono più risorse in quanto tendenzialmente complicati dalla presenza di patogeni resistenti, né interessati da procedure chirurgiche a loro volta indice di severità importante e richiedenti pertanto una importante ammontare di risorse sanitarie.

Si può pertanto ipotizzare che la possibilità di anticipare la dimissione riducendo la durata di degenza di un ricovero ascrivibile ad uno di questi DRG possa da un lato migliorare la "redditività" del DRG e dall'altro abbattere i reali costi di ricovero sostenuti dall'ospedale.

L'entità del vantaggio economico e la potenzialità di risparmio, o quantomeno di migliorata efficienza nella erogazione del servizio, dipendono da una serie di parametri quali il costo per giornata di degenza, il numero di giorni di ricovero evitati, l'entità dell'investimento necessario per ottenere la riduzione nella degenza.

Nel caso specifico, l'entità dell'investimento è rappresentato dal costo di trattamento farmacologico ascrivibile all'impiego di Dalbavancina in alternativa ad altre possibili

TABELLA 5

COSTO GIORNALIERO DI OSPEDALIZZAZIONE AL NETTO DELLA TERAPIA				
DRG	COSTO STD	OSPD.NE COSTO/DIE	TERAPIA COSTO/DIE	COSTO/DIE AL NETTO DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA
277 - Cellulite, età > 17 anni con CC	€ 5.916,8	€ 540,9	€ 72,3	€ 468,6
278 - Cellulite, età > 17 anni senza CC	€ 3.648,9	€ 544,6	€ 72,3	€ 472,3
418 - Infezioni post-chirurgiche e post-traumatiche	€ 3.989,7	€ 399,6	€ 72,3	€ 327,3

TABELLA 6

COSTO DEL RICOVERO CON DALBAVANCINA E CONFRONTO CON COSTO STANDARD E TARIFFA DRG 277				
DRG	DURATA MEDIA RICOVERO	COSTO GIORNATA	VALORE DRG	COSTO RICOVERO
277	10,94	€ 468,55	€ 3.353,00	€ 5.916,76
GIORNATA DIMISSIONE	VOCE DI COSTO	COSTO RICOVERO CON DALBAVANCINA	DIFFERENZA VERSO DRG	DIFFERENZA VERSO COSTO RICOVERO
1	giornata degenza + 3 fiale Dalbavancina	€ 1.628,77	-€ 1.724,23	-€ 4.287,99
2	+2 giornate degenza	€ 2.097,33	-€ 1.255,67	-€ 3.819,43
3	+3 giornate degenza	€ 2.565,88	-€ 787,12	-€ 3.350,88
4	+4 giornate degenza	€ 3.034,44	-€ 318,56	-€ 2.882,32
5	+5 giornate degenza	€ 3.502,99	€ 149,99	-€ 2.413,77
6	+6 giornate degenza	€ 3.971,55	€ 618,55	-€ 1.945,21
7	+7 giornate degenza	€ 4.440,10	€ 1.087,10	-€ 1.476,66
8	+8 giornate degenza	€ 4.908,66	€ 1.555,66	-€ 1.008,10
9	+9 giornate degenza	€ 5.377,21	€ 2.024,21	-€ 539,55
10	+10 giornate degenza	€ 5.845,77	€ 2.492,77	-€ 70,99
11	+11 giornate degenza	€ 6.314,32	€ 2.961,32	€ 397,56

opzioni terapeutiche. Tra i prodotti di riferimento alternativi a Dalbavancina, come già presentato in sezioni precedenti, vi sono la vancomicina ed altri antibiotici più recenti come tigeciclina, daptomicina, linezolid, teicoplanina, ceftarolina.

Per cercare di valutare quale possa essere la performance economica associabile all'impiego di Dalbavancina si rende in primo luogo necessario calcolare l'attuale costo giornaliero di degenza per i diversi DRG di interesse. Sulla base dei dati pubblicati dal Ministero della Salute relativamente ai ricoveri e alla loro durata [21] è possibile derivare una durata media di degenza che, rapportata al costo di ospedalizzazione, porta a stimare un costo giornaliero pari a circa € 541 per il DRG 277, € 544 per il DRG 278, e quasi € 400 per il DRG 418 (Tabella 3). Per poter poi stimare il variare del costo di ricovero in

ipotesi con Dalbavancina ed i possibili vantaggi conseguenti da una dimissione anticipata, si rende necessario considerare in prima analisi il costo medio delle terapie assimilabili a Dalbavancina e scorporarlo dal costo medio/die complessivo.

Il costo così sottratto va quindi sostituito con il costo di Dalbavancina al fine di ottenere una possibile dinamica di costo del ricovero in funzione della sua durata. Nell'ipotesi conservativa di considerare il prezzo dell'alternativa generica tra le terapie assimilabili laddove disponibile, il costo medio delle alternative di confronto più appropriate per Dalbavancina è stimabile in circa € 72 al giorno (Tabella 4). I costi giornalieri di ricovero al netto del costo medio per terapia antibiotica sono riportati in Tabella 5.

In considerazione dello schema di trattamento, delle ipotetiche modalità/setting

TABELLA 7

COSTO DEL RICOVERO CON DALBAVANCINA E CONFRONTO CON COSTO STANDARD E TARIFFA DRG 278				
DRG	DURATA MEDIA RICOVERO	COSTO GIORNATA	VALORE DRG	COSTO RICOVERO
278	6,70	€ 472,28	€ 2.090,00	€ 3.648,86
GIORNATA DIMISSIONE	VOCE DI COSTO		DIFFERENZA VERSO DRG	DIFFERENZA VERSO COSTO RICOVERO
1	giornata degenza + 3 fiale Dalbavancina	€ 1.632,50	-€ 457,50	-€ 2.016,36
2	+giornata degenza	€ 2.104,78	€ 14,78	-€ 1.544,08
3	+3 giornate degenza	€ 2.577,06	€ 487,06	-€ 1.071,80
4	+ 4 giornate degenza	€ 3.049,34	€ 959,34	-€ 599,52
5	+ 5 giornate degenza	€ 3.521,63	€ 1.431,63	-€ 127,23
6	+ 6 giornate degenza	€ 3.993,91	€ 1.903,91	€ 345,05
7	+6 giornate degenza	€ 4.466,19	€ 2.376,19	€ 817,33

TABELLA 8

COSTO DEL RICOVERO CON DALBAVANCINA E CONFRONTO CON COSTO STANDARD E TARIFFA DRG418				
DRG	DURATA MEDIA RICOVERO	COSTO GIORNATA	VALORE DRG	COSTO RICOVERO
418	9,98	€ 327,33	€ 3.508,00	€ 3.989,66
GIORNATA DIMISSIONE	VOCE DI COSTO	COSTO DEGENZA	DIFFERENZA VERSO DRG	DIFFERENZA VERSO COSTO RICOVERO
1	giornata degenza + 3 fiale Dalbavancina	€ 1.487,55	-€ 2.020,45	-€ 2.502,11
2	+2 giornate degenza	€ 1.814,88	-€ 1.693,12	-€ 2.174,78
3	+3 giornate degenza	€ 2.142,20	-€ 1.365,80	-€ 1.847,46
4	+4 giornate degenza	€ 2.469,53	-€ 1.038,47	-€ 1.520,13
5	+5 giornate degenza	€ 2.796,86	-€ 711,14	-€ 1.192,80
6	+6 giornate degenza	€ 3.124,19	-€ 383,81	-€ 865,47
7	+7 giornate degenza	€ 3.451,52	-€ 56,48	-€ 538,14
8	+8 giornate degenza	€ 3.778,84	€ 270,84	-€ 210,82
9	+9 giornate degenza	€ 4.106,17	€ 598,17	€ 116,51
10	+10 giornate degenza	€ 4.433,50	€ 925,50	€ 443,84

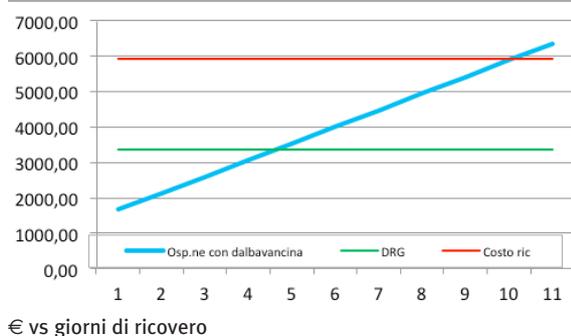
di somministrazione, rimborso e competenza di spesa, in una logica di approccio conservativo, nella simulazione effettuata si è attribuito tutto il costo di Dalbavancina (3 fiale) già in prima giornata, in accordo allo schema posologico single shot, ossia di 1.500 mg in prima giornata, considerazione che si applica anche nel caso in cui si voglia adottare lo schema di somministrazione di 1.000 mg in prima e 500 mg in 8 giornata.

Non avendo ad oggi la possibilità di conoscere quale sia il reale effetto dell'impiego di Dalbavancina sulla durata della degenza, e quindi non avendo un dato relativo ai

giorni evitabili di permanenza in ospedale, la simulazione è stata effettuata utilizzando la durata media di ricovero calcolando il costo progressivamente corrispondente alla durata massima della degenza (dato medio del MinSal), rapportandolo al valore del DRG e del costo standard medio di ospedalizzazione.

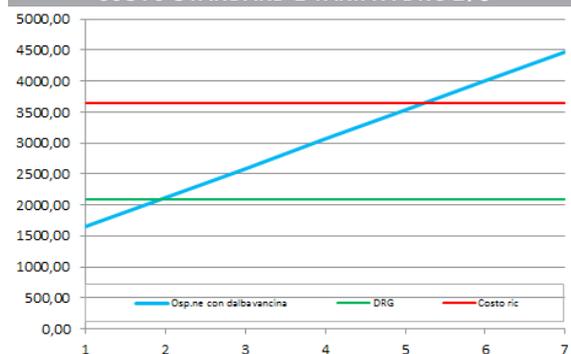
Dagli schemi riprodotti nelle Tabelle 6-8 e nelle Figure 1-3 è possibile vedere come, dipendentemente dal DRG considerato, Dalbavancina potrebbe almeno teoricamente permettere di mantenere una parità di costo verso DRG nel caso di dimissioni antecedenti la 5a giornata per il DRG 277 e la 8a giornata

FIGURA 1

 ANDAMENTO DEL COSTO DEL RICOVERO CON
DALBAVANCINA E CONFRONTO CON
COSTO STANDARD E TARIFFA DRG 277


€ vs giorni di ricovero

FIGURA 2

 ANDAMENTO DEL COSTO DEL RICOVERO CON
DALBAVANCINA E CONFRONTO CON
COSTO STANDARD E TARIFFA DRG 278


€ vs giorni di ricovero

FIGURA 3

 ANDAMENTO DEL COSTO DEL RICOVERO CON
DALBAVANCINA E CONFRONTO CON
COSTO STANDARD E TARIFFA DRG 418


€ vs giorni di ricovero

per il DRG 418. Considerando invece i costi di ospedalizzazione, Dalbavancina permetterebbe di ottenere risparmi per ricoveri di durata inferiore a 11, 6 e 9 giorni per i DRG 277, 278 e 418, rispettivamente.

Nella simulazione effettuata è stato considerato un costo per fiala di Dalbavancina pari a € 386,74 corrispondente al prezzo exfactory al netto delle riduzioni di legge, e comprensivo dello sconto negoziale non pubblicato (comunicato da Angelini SpA)

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Le ABSSSI rappresentano un importante problema sanitario/gestionale, con indubbie ricadute economiche per cui ben si prestano a programmi che possano minimizzare il ricorso all'ospedalizzazione o comunque a limitarne la sua durata.

I costi di gestione ospedaliera e in particolare quelli associabili alla somministrazione e alla degenza in senso stretto rappresentano la stragrande maggioranza del burden of disease ascrivibile alle ABSSSI.

La disponibilità di opzioni terapeutiche efficaci e di facile gestione come Dalbavancina che possano ottimizzare anche l'operato del personale medico infermieristico unitamente alla possibilità di ridurre la durata del ricovero contengono quindi in sé il potenziale di ridurre il costo di gestione di questi pazienti, nonché di ottimizzare il bilancio delle strutture che erogano la prestazione di ricovero, riducendo o compensando l'attuale gap esistente tra costo sostenuto e finanziamento ricevuto per ricoveri ascrivibili all'ABSSSI. La particolare cinetica di Dalbavancina poi, richiedendo due sole somministrazioni, o addirittura una sola, pongono le premesse perché la possibilità di una dimissione precoce sia una opzione concreta anche laddove non ne esistano i presupposti organizzativi nei diversi setting assistenziali.

Nella presente analisi, pur con alcuni caveats e fermo restando che solo un impiego in real life potrà dare informazioni circa il reale effetto sull'early discharge da parte di Dalbavancina, dalle stime effettuate sembrerebbero esserci i presupposti, più o meno ampi dipendentemente dal DRG considerato, per permettere una gestione non solo efficace ma anche efficiente di pazienti con ABSSSI ricoverati.

Secondo quanto emerge dalle stime effettuate, sembrerebbero infatti sussistere i presupposti perché, anche sotto il profilo economico, Dalbavancina possa rappresentare un'opportunità per il servizio sanitario regionale e per le strutture che erogano il ricovero.

Per gli assunti e le semplificazioni effettuate, questa analisi non può avere la pretesa di essere rappresentativa di tutte le possibili casistiche e contesti in cui Dalbavancina verrà impiegata. In primis, relativamente alla codifica delle diagnosi riscontrabili nei pazienti con ABSSSI, si è tentato di stimare quali siano i valori di riferimento dei costi medi di ospedalizzazione, il valore dei DRG e quale potrebbe essere il costo di un ricovero trattato con Dalbavancina nei casi più semplici ovvero dove la diagnosi principale, se non l'unica, è quella ascrivibile ad una delle diagnosi comprese nella definizione di ABSSSI. Va da sé che nella vita reale vi potranno essere fattori quali ad esempio le comorbidità che potranno portare ad una modifica del quadro qui rappresentato. E' altresì indubbio però che, anche in questi casi, un'opzione terapeutica con modalità di somministrazione così semplici potrà offrire comunque notevoli vantaggi. Un'altra semplificazione, in questo caso a discapito di Dalbavancina, è consistita nell'attribuire il costo completo delle 3 fiale all'inizio del ricovero quindi tutto a quello specifico ricovero mentre è ipotizzabile e verosimile che, a fronte di una dimissione anticipata, la somministrazione

della terza fiala possa avvenire a dimissione avvenuta e quindi, potenzialmente essere di competenza contabile di un diverso momento e capitolo di spesa assistenziale. Va inoltre sottolineato che non sono stati considerati i costi aggiuntivi di somministrazione durante il ricovero per la somministrazione di altre terapie IV che, in alcuni casi possono essere gravosi, in particolare per l'impegno richiesto al personale infermieristico.

In conclusione, Dalbavancina possiede le caratteristiche cliniche che permettono di apportare un nuovo strumento utile ed efficace per la gestione dei casi di ABSSSI, in virtù delle quali si inserisce perfettamente nelle modalità assistenziali extraospedaliere che già sono in fase di implementazione e che sempre più rappresenteranno gli standard di gestione dei pazienti nel prossimo futuro. La sua limitata frequenza di somministrazione inoltre, non solo facilita la possibilità di effettuare dimissioni precoci, ma anche le rende potenzialmente possibili laddove non ne esistano i presupposti infrastrutturali ed organizzativi. A fronte degli attesi vantaggi organizzativi, anche il profilo economico sembra essere favorevole.

Bibliografia

- [1] Revankar N, Ward AJ, Pelligra CG, Kongnakorn T, Fan W, LaPensee KT. Modeling economic implications of alternative treatment strategies for acute bacterial skin and skin structure infections. *Journal of Medical Economics* 2014; 17 (10): 730-740.
- [2] LaPensee K, Fan W. Economic burden of hospitalisation with antibiotic treatment for ABSSSI in the US: an analysis of the Premier Hospital Database. Poster code: PIN222012. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 17th Annual International Meeting*. Washington, DC; 2012
- [3] Menichetti F. Skin and skin tissue infections: main clinical patterns/pictures. *Infez Med*. 2009 Sep;17 Suppl 4:30-6.
- [4] Suaya JA, Mera RM, Cassidy A, O'Hara P, Amrine-Madsen H, Burstin S, Miller LG. Incidence and cost of hospitalizations associated with *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in the United States from 2001 through 2009. *BMC Infect Dis*. 2014 Jun 2;14:296.
- [5] Degener F, Ivanescu C, Casamayor M, Postma MJ. A systematic literature review of the economic implications of the increase in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI). *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 18th Annual European Congress*. Milan, Italy, 2015.
- [6] Athanasakis K, Petrakis I, Ollandezos M, Tsoulas C, Patel DA, Karampli E, Kyriopoulos J. Antibacterial Treatment of Meticillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Complicated Skin and Soft Tissue Infections: a Cost and Budget Impact Analysis in Greek Hospitals. *Infect Dis Ther*. 2014 Oct 7.
- [7] Seaton RA, Johal S, Coia JE, Reid N, Cooper S, Jones BL. Economic evaluation of treatment for MRSA complicated skin and soft tissue infections in Glasgow hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33(3):305-11
- [8] bNathwani D, Eckmann C, Lawson W, Stephens JM, Macahilig C, Solem CT, Simoneau D, Chambers R, Li JZ, Haider S. Pan-European early switch/early discharge opportunities exist for hospitalized patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and soft tissue infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Oct;20(10):993-1000. doi: 10.1111/1469-0691.12632. Epub 2014 May 15.
- [9] OECD (2014), *Health at a Glance: Europe 2014*, OECD Publishing. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance_eur-2014-en
- [10] European Hospital and Healthcare Federation - HOPE -

- Hospitals 2020 Hospitals of the future, Healthcare of the future REPORT ON HOPE AGORA WARSAW 1-2 June 2015 (http://www.hope.be/05eventsandpublications/docpublications/100_hospitals_2020/100_HOPE_Hospitals_2020_complete_September_2015.pdf).
- [11] Ostermann H, Blasi F, Medina J, Pascual E, McBride K, Garau J; REACH study group. Resource use in patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections in Europe and analysis of vulnerable groups: the REACH study. *J Med Econ.* 2014 Oct;17(10):719-29. doi: 10.3111/13696998.2014.940423. Epub 2014 Jul 25.
- [12] aNathwani D, Eckmann C, Lawson W, Solem CT, Corman S, Stephens JM, Macahilig C, Simoneau D, Chambers R, Li JZ, Haider S. Influence of real-world characteristics on outcomes for patients with methicillin-resistant Staphylococcal skin and soft tissue infections: a multi-country medical chart review in Europe. *BMC Infect Dis.* 2014 Sep 2;14:476. doi: 10.1186/1471-2334-14-476.
- [13] Garau J, Blasi F, Medina J, McBride K, Ostermann H; REACH study group Early response to antibiotic treatment in European patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections: analysis of the REACH study. *BMC Infect Dis.* 2015 Feb 19;15:78. doi: 10.1186/s12879-015-0822-2.
- [14] Garau J, Ostermann H, Medina J, Avila M, McBride K, Blasi F; REACH study group. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010-2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Sep;19(9):E377-85. doi: 10.1111/1469-0691.12235. Epub 2013 May 10.
- [15] Eckmann C, Lawson W, Nathwani D, Solem CT, Stephens JM, Macahilig C, Simoneau D, Hajek P, Charbonneau C, Chambers R, Li JZ, Haider S. Antibiotic treatment patterns across Europe in patients with complicated skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a plea for implementation of early switch and early discharge criteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2014 Jul;44(1):56-64. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.04.007. Epub 2014 May 16.
- [16] Potashman MH, Stokes M, Liu J, Lawrence R, Harris L. Examination of hospital length of stay in Canada among patients with acute bacterial skin and skin structure infection caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Infect Drug Resist.* 2016 Jan 28;9:19-33. doi: 10.2147/IDR.S93112. eCollection 2016.
- [17] Desai M, Franklin BD, Holmes AH, Trust S, Richards M, Jacklin A, Bamford KB. A new approach to treatment of resistant gram-positive infections: potential impact of targeted IV to oral switch on length of stay. *BMC Infect Dis.* 2006 Jun 8;6:94.
- [18] MINISTERO DEL LAVORO, DELLA SALUTE E DELLE POLITICHE SOCIALI DIPARTIMENTO DELLA QUALITA' DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA, DEI LIVELLI ESSENZIALI DI ASSISTENZA E DEI PRINCIPI ETICI DI SISTEMA CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE, DEI TRAUMATISMI, DEGLI INTERVENTI CHIRURGICI E DELLE PROCEDURE DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE VERSIONE ITALIANA DELLA ICD-9-CM "International Classification of Diseases ^ 9th revision ^ Clinical Modification" 2007)
- [19] N.I.San IISOLE24Ore Sanità, 18-24 novembre 2014 - "Costi standard, la proposta N.I.San. Ecco i 579 dati aggregati per Drg e per tipo di ricovero elaborati da 22 aziende sanitarie pubbliche e private sul biennio 2011-2012
- [20] MINISTERO DELLA SALUTE DECRETO 18 ottobre 2012 "Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale" pubblicato sulla GU Serie Generale n.23 del 28-1-2013 - Suppl. Ordinario n. 8
- [21] Ministero della Salute - Direzione Generale della Programmazione sanitaria - Ufficio VI RAPPORTO SULL'ATTIVITÀ DI RICOVERO OSPEDALIERO CAPITOLO 2 - DATI ED INDICATORI COMPLESSIVI DI ATTIVITÀ'. Tavole Rapporto SDO 2014 - Tavola 2.2.7 - Statistiche sulla durata della degenza per DRG (versione 24) - Attività per Acuti in Regime ordinario - Anno 2014



Dalbavancina: la valutazione etica in un processo di HTA

Maria Luisa Di Pietro

INTRODUZIONE

La US Food and Drug administration (FDA) ha definito le “infezioni batteriche acute della cute e struttura cutanea” (ABSSSI: *acute bacterial skin and skin structure infections*) come infezioni (cellulite/erisipela; infezione di ferite; ascessi cutanei), che presentano un’area di lesione di almeno 75 cm² misurata in base all’area di eritema o edema [1].

L’agente patogeno isolato, con maggiore frequenza, nelle colture delle ABSSSI è - oltre lo *Streptococcus pyogenes* - lo *Stafilococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), responsabile anche di endocarditi, polmoniti, osteomieliti [2], e presente in quasi la metà dei casi [3].

Negli ultimi anni, l’incidenza e la gravità delle infezioni della cute, incluse le ABSSSI sono aumentate in modo significativo. I ricoveri per cSSTIs (complicated Skin and Soft tissue infections), incluse quindi le ABSSSIs, identificate dalla nuova definizione, negli Stati Uniti sono oltre 860.000 ogni anno, con un aumento dal 2000 al 2004 del 29% [4], mentre le visite ambulatoriali annuali sono quasi raddoppiate tra 1997 e il 2005 [5]. Dal 2001 al 2009, le ospedalizzazioni per infezioni cutanee da *Stafilococcus aureus*, incluse le ABSSSIs, sono passate da 160.811 a 358.212, con un incremento del 123% [6]. Queste cifre - seppure importanti - potrebbero essere una sottovalutazione del fenomeno reale, poiché circa il 50% dei pazienti con infezioni moderatamente severe ricorrerebbero ad auto-trattamenti senza assistenza medica [7].

Per quanto riguarda l’Italia, come evidenziato nel capitolo *Inquadramento clinico e burden of disease in Italia di ABSSSI da Gram positivi*, lo studio - effettuato in Emilia Romagna nell’ambito del Progetto Europeo HALT (*Healthcare-Associated infections in Long Term care facilities in Europe*) e pubblicato nel 2013 - ha messo in evidenza come la cute sia il

terzo sito di infezione in ordine di frequenza. Inoltre, negli ultimi otto anni, al MRSA sono riconducibili circa il 40% delle batteriemie nosocomiali.

Le linee guida della *Infectious Diseases Society of America* raccomandano il trattamento con un β -lattamico o clindamicina nelle cSSTIs (*Complicated skin and soft tissue infections*) medio/moderate, non-purulente, e con vancomicina associata a piperacillina/tazobactam per le forme severe e non purulente. Il trattamento delle forme purulente, che dovrebbe coprire le forme da MRSA, prevede l’uso di doxiciclina o trimetoprim/sulfametho-xazole (TMP/SMX) nei casi moderati e vancomicina, daptomicina, linezolid, televancina, o ceftarolina nei casi severi [8].

Con l’incremento dell’incidenza delle forme da MRSA, che presentano ridotta suscettibilità o resistenza ai suddetti farmaci, il trattamento delle ABSSSI è divenuto una sfida proprio a causa dell’antibiotico-resistenza, oltre che per la tossicità dei farmaci, la scarsa disponibilità di nuovi farmaci e la maggiore necessità di ospedalizzazione con i costi ad essa associati [9,10].

La vancomicina, in modo particolare, è da più di 50 anni il pilastro della terapia parenterale nelle infezioni da MRSA [11] e - per tutto questo periodo - è rimasta attiva contro la maggior parte ceppi batterici gram-positivi. La sua efficacia è stata messa, però, in discussione: i timori riguardano la lentezza della sua attività battericida, la comparsa di ceppi resistenti e il possibile “scivolamento” della MIC (*Minimum Inhibitory Concentrations*) nei ceppi sensibili [12,13]. A questo proposito, uno studio di sorveglianza su oltre 2000 ceppi di MRSA isolati dal sangue ha messo in evidenza che meno dello 0,1% possedeva una dose minima inibente (MIC) di vancomicina (4-8 μ g/ml), tale da stabilire la MRSA-VISA (*Vancomycin-Intermediate susceptible Staphylococcus Aureus*)

secondo il CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) [14]. Comunque, i casi con ridotta sensibilità alla vancomicina sono aumentati rispetto a 20 anni fa [15,16]. E, anche quando la terapia con la vancomicina risulta appropriata, la sua gestione può essere complessa pur a fronte di precise linee guida per il suo dosaggio [17].

La difficoltà di somministrazione della vancomicina, l'aumento di MRSA con ridotta sensibilità alla vancomicina e la tossicità associata al suo uso hanno portato alla ricerca di nuovi antibiotici anti-MRSA, tra cui la Dalbavancina, oggetto di questa valutazione etica in HTA (*Health Technology Assessment*).

METODOLOGIA

HTA è una valutazione multidisciplinare di tecnologie sanitarie allo scopo di analizzarne le problematiche legate allo sviluppo, alla diffusione e all'utilizzo: in questo modo, è possibile dare supporto a quanti devono prendere decisioni sulla loro introduzione in un determinato sistema di cura [18].

Ogni "decisione" è preceduta da una fase di in-decisione, nella quale vanno presi in considerazione tutti gli elementi necessari per esprimere un giudizio. Per valutare una nuova tecnologia, è necessario prendere in esame - accanto all'efficacia, alla sicurezza, all'incidenza sul miglioramento della qualità di vita dei pazienti, ai costi, anche gli aspetti sociali, legali ed etici della sua applicazione.

E che tecnologia non possa fare a meno dell'etica è messo in evidenza anche dalle parole di Hans Jonas in *Technik, Medizin und Ethik* (1985): "L'etica ha qualcosa da dire in materia di tecnica semplicemente perché la tecnologia è parte dell'esercizio del potere umano, cioè una forma di azione, e tutte le azioni o comportamenti umani sono soggetti a valutazione etica". La valutazione etica è, quindi, non solo parte integrante di un processo di HTA, ma è anche occasione per semplificare le evidenze guadagnate dall'epidemiologia, dagli RCT, dalle valutazioni economiche [19].

A differenza di altri ambiti della valutazione in HTA, che usano metodi di analisi standardizzati, l'analisi etica è condizionata da almeno tre variabili: 1. le caratteristiche della tecnologia in esame e le evidenze disponibili; 2. l'orientamento etico di riferimento, 3. la metodologia di analisi, che è conseguenza dell'orientamento etico di

riferimento [20]. Poiché la differenza tra gli orientamenti etici dipende, a sua volta, dalla fondazione filosofica, dall'argomentazione giustificativa e dalla gerarchia dei valori [21], è importante chiarire questo aspetto prima di iniziare una riflessione.

In questo contributo, la valutazione etica muove da un approccio cognitivista (i valori morali sono conoscibile) e *person-centered*. Ne consegue che lo spartiacque tra ciò che è lecito e ciò che è illecito è la persona umana, l'essere umano, e che bisogna operare "in modo da trattare - secondo l'imperativo categorico di Immanuel Kant (cf. *Groundwork of the Metaphysics of Morals*, 1788) - sempre l'umanità, sia nella tua stessa persona sia nella persona di un altro, mai come un semplice mezzo, ma sempre allo stesso tempo come un fine". La moralità di un atto dipende, quindi, dal rispetto per la persona: della sua vita, della sua salute, della sua libertà di espressione.

La metodologia di questa analisi prevede tre momenti:

- revisione delle evidenze disponibili sulla tecnologia in esame e valutazione della proporzionalità tra benefici ricercati e rischi potenziali;
- analisi dei dati ottenuti alla luce dell'orientamento antropologico ed etico di riferimento, al fine di chiarire se la nuova tecnologia rispetti o meno integralmente la persona;
- elaborazione del parere etico, prendendo in esame e valutando anche gli aspetti problematici, che possono derivare dall'uso della tecnologia in esame.

Per questa valutazione etica, vengono utilizzati i dati ricavati dai precedenti capitoli di questo Report e da altre pubblicazioni scientifiche.

LA VALUTAZIONE ETICA

Le caratteristiche di Dalbavancina

La Dalbavancina è un antibiotico lipoglicopeptide derivato dalla teicoplanina, un analogo della vancomicina [22]. È stato approvato per il trattamento delle ABSSSI causate da patogeni Gram-positivi, compreso l'MRSA [23] e registrato dalla FDA nel maggio 2014 [24] e dalla EMA (European Medicines Agency) nel febbraio 2015 [25]. A gennaio 2016 FDA e a Marzo 2016 CHMP di EMA hanno

approvato anche l'uso di Dalbavancina in singola infusione da 1500 mg.

Lo spettro di attività è simile alla vancomicina, inclusa l'attività contro lo MRSA [26] e la MIC richiesta è molto più bassa di quelle di altri agenti anti-MRSA. L'emivita terminale è di 2 settimane: questo consente uno schema terapeutico, che prevede - come evidenziato nel Riepilogo delle Caratteristiche del Prodotto della European Medicines Agency - una dose iniziale di 1000 mg seguita da 500 mg dopo 1 settimana, per completare il ciclo per le ABSSSI [27] o, in alternativa, la singola infusione da 1500 mg. Ampiamente distribuita in tutto il corpo, la Dalbavancina raggiunge concentrazioni simili ai livelli plasmatici in numerosi tessuti ed è 4-8 volte più potente contro MRSA della vancomicina in vitro [28].

Rispetto ad altri trattamenti per ABSSSI a somministrazione per via endovenosa, le caratteristiche ricercate con la Dalbavancina sono:

- periodo breve di somministrazione, con riduzione degli eventuali rischi da veno-infusione;
- efficacia in presenza di MRSA
- buone sicurezza e tollerabilità;
- non necessità di monitoraggio continuo durante la somministrazione,
- necessità di periodi più brevi di ospedalizzazione o somministrazione in regime di Day-hospital, o altri regimi alternativi al ricovero ordinario
- migliore aderenza al trattamento.

La valutazione etica

Nell'etica centrata sulla persona, i criteri di riferimento sono: la difesa della vita fisica; la promozione della salute; il miglioramento della qualità di vita; il rispetto della scelta libera e responsabile da parte del paziente; la ricerca del bene comune. Per la valutazione etica della Dalbavancina, analizzeremo, quindi, tre aspetti: la proporzionalità tra i benefici attesi (efficacia) e i rischi prevedibili (tollerabilità/sicurezza) con la somministrazione del farmaco; il possibile miglioramento della qualità della vita a seguito del trattamento; i contenuti dell'informazione ai fini del consenso; la possibilità di un equo trattamento di tutti i pazienti affetti dalle patologie in esame.

a. La proporzionalità rischi/benefici.
L'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza di Dalbavancina sono stati oggetto, come già evidenziato negli altri capitoli

del Report, di studi clinici. Di seguito, si riportano solo i dati più salienti.

Dopo studi di fase I, che hanno messo in evidenza la presenza di concentrazione plasmatiche di Dalbavancina - con una somministrazione settimanale - a livelli adeguati per l'azione battericida anti-*Stafilococcus aureus* per 7-14 giorni [29,30], ne è stata valutata l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza in RCT di fase II e III. Per quanto concerne l'uso della Dalbavancina nelle ABSSSI, gli RCT di riferimento sono DISCOVER 1 e 2, studi di fase III, randomizzati *vs* vancomicina seguita da linezolid orale. Questi studi hanno messo in evidenza che la Dalbavancina ha un profilo di non inferiorità rispetto al comparatore attivo nel trattamento delle ABSSSI [31]. In tutti gli studi, la Dalbavancina è stata ben tollerata e gli eventi avversi (nausea, diarrea, febbre, mal di testa, candidosi orale, prurito) sono stati generalmente lievi e simili a quelli comparatori attivi [29,31-34]. Gli eventi avversi farmacocorrelati sono stati rari e hanno compreso orticaria transitoria, lieve dolore all'avambraccio, mite cellulite, reazione anafilattoide, lieve leucopenia che si è risolta spontaneamente [31]. Non vi sono state né alterazioni significative nei parametri ematologici o biochimici, né effetti ototossici, né prolungamento dell'intervallo QTc [32,33,35]. Nel braccio in trattamento dei due RCT, si sono registrati eventi avversi gravi (cellulite; reazione anafilattica) nel 2,6% dei casi, contro il 4% nel gruppo di controllo trattato con il comparatore attivo, e di mortalità dello 0,2% (1 paziente) nel gruppo sperimentale rispetto a 1,1% (7 pazienti) del gruppo di controllo [31]. Che Dalbavancina abbia un favorevole profilo di sicurezza per il trattamento delle ABSSSI viene messo in evidenza dallo studio di Dunne et al., che ha analizzato tutti gli eventi avversi registrati nel corso dei diversi RCT [36].

b. Il rispetto dell'autonomia e delle scelte responsabili del paziente.
Prima di iniziare un trattamento terapeutico, il medico deve

informare il paziente e chiedere - dopo averne valutato la capacità di comprensione e di decisione - il consenso nel pieno rispetto della sua autonomia. Il paziente sceglie, quindi, avendo chiarezza sia sull'obiettivo (vita; salute) sia sulle conseguenze della scelta stessa. Affinché una scelta sia libera e responsabile [37], il paziente deve ricevere informazioni specifiche e chiare e ogni elemento che può essere di ostacolo all'esercizio della sua autonomia va rimosso [38]. In merito al trattamento, dovrà essere informato su: 1. i possibili benefici; 2. i potenziali rischi e le eventuali complicanze; 3. le terapie alternative disponibili; 4. gli eventuali vantaggi della terapia proposta rispetto alle terapie alternative; 5. la corretta modalità di somministrazione del farmaco. Tutte le informazioni relative ai benefici attesi (efficacia, confort del trattamento, miglioramento della qualità di vita) e i rischi potenziali (correlati alla terapia e alla patologia in sé) vanno spiegati al paziente in modo contestualizzato al suo caso specifico. La rilevazione del consenso informato risolve, però, solo parzialmente le problematiche correlate alla necessaria adesione ad un trattamento. Infatti, la possibilità di ottenere un risultato terapeutico positivo non dipende solo dalla composizione chimica del trattamento, dalle modalità di somministrazione e dalla sua efficacia/sicurezza, ma anche dal fatto che il paziente abbia compreso in modo adeguato i rischi conseguenti ad una assunzione non corretta. Per questa ragione, la comunicazione tra medico e paziente è centrale in un trattamento e non dovrebbe limitarsi ad un mero trasferimento di informazioni, ma dovrebbe essere considerata un'opportunità per educare il paziente ad essere responsabile nella gestione della propria condizione clinica.

- c. *Qualità della vita.* Un ruolo importante per il raggiungimento dell'esito positivo di un trattamento è dato dalla possibilità di ridurre il carico

della terapia (ad esempio, le ripetute somministrazioni) e di eventuali test di monitoraggio richiesti prima o durante la sua somministrazione. La possibilità di disporre di un trattamento come Dalbavancina, che presenta un buon profilo di sicurezza e tollerabilità, che prevede uno schema di somministrazione mono-settimanale o un'unica infusione (single-shot) e che non necessita di monitoraggio durante la somministrazione, potrà senz'altro migliorare l'aderenza al trattamento e - quindi - la qualità di vita dei pazienti data la riduzione delle ospedalizzazioni per ABSSSI [39]. Inoltre, la disponibilità - a parità di efficacia con la somministrazione a due dosi [40] - del regime di Dalbavancina in singola infusione da 1500 mg già approvato da FDA e EMA potrebbe ulteriormente migliorare l'aderenza al trattamento e ridurre i tempi di permanenza in ospedale.

- d. *La ricerca del bene comune: una questione di giustizia.* La limitatezza delle risorse disponibili in sanità non rende, purtroppo, possibile un modello di giustizia in cui sia possibile garantire "tutto a tutti". E', perciò, necessario individuare i criteri in base ai quali razionalizzare le risorse e prendere le decisioni. Da un punto di vista etico, i suddetti criteri sono fortemente condizionati dall'orientamento di riferimento. Nell'etica *person-centered*, il punto di riferimento è - come già detto - l'essere umano nella sua realtà concreta e l'obiettivo della giustizia è offrire la possibilità di sviluppare il massimo potenziale reso possibile dalla situazione di partenza. Assicurare giustizia significa, allora, non solo rispettare l'uguaglianza tra gli esseri umani (*principio di equità*), ma anche rispondere alle diverse necessità di ciascuno in relazione al proprio stato di salute/malattia (*principio della differenza*). In tal modo, il paziente diviene l'unità di misura nella prassi clinica, la protezione della salute e della vita il valore fondamentale, la giustizia lo strumento di tutela di questo valore [41]. Di conseguenza, se obiettivo primario

di una tecnologia sanitaria è migliorare la condizione e la qualità di vita del paziente, la valutazione del rapporto rischi/benefici deve precedere quella del rapporto costi/benefici. E non solo. Nella valutazione economica, vanno presi in considerazione non solo i costi economici della patologia [costi diretti (ospedalizzazione, procedura diagnostica, trattamenti terapeutici, etc); costi indiretti (perdita di giorni di lavoro per i pazienti e per i caregiver)], ma anche quei costi umani (dolore e sofferenza, generati dalla condizione di malattia), che già di per sé potrebbero giustificare il ricorso alla tecnologia in esame. Dalbavacina presenta un profilo economico favorevole (cfr. il capitolo *Aspetti economici della gestione delle infezioni batteriche acute di cute e struttura cutanea*), oltre ad aprire alla possibilità di una migliore e più efficace organizzazione nel trattamento delle ABSSSI.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

I dati, riportati nel Report e brevemente riassunti in questo capitolo, mettono in evidenza che il profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità di Dalbavancina depongono a favore della sua offerta ad ogni paziente con ABSSSI secondo le indicazioni terapeutiche del

farmaco. Le ABSSSI continuano, d'altra parte, ad essere un grande onere per i pazienti (in termini di dolore e sofferenza) e per la sanità.

La disponibilità di un regime mono-settimanale o anche in single-shot non può che essere un vantaggio per la prevedibile aumentata aderenza da parte del paziente, per la riduzione della permanenza in ospedale o delle ospedalizzazioni e per la riduzione dei costi sociali. Inoltre, la modalità di somministrazione della Dalbavancina rende inutile la necessità di un catetere venoso, che dovrebbe essere lasciato in situ per molto tempo, aumentando il rischio di infezioni, e può essere utile per i pazienti che non possono essere aderenti ai regimi orali complessi (ad esempio, TMP/SMX più cefalexina) e per i quali i trattamenti convenzionali sono limitati da allergie o tossicità dei farmaci.

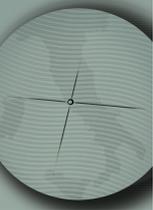
Un farmaco innovativo e con un buon profilo di efficacia/sicurezza/tollerabilità ed economico deve essere, poi, offerto ai pazienti che ne possono trarre vantaggio su tutto il territorio nazionale, cercando di assicurare possibilità eque ed omogenee di trattamento in tutte le aree del Paese.

Come per tutti gli altri farmaci già in commercio, andrà prevista un'adeguata sorveglianza post-marketing. E' quanto viene raccomandato anche nello studio di Dunne e coll., che - pur avendo evidenziato un favorevole profilo di sicurezza del farmaco - chiedono di raccogliere e analizzare dati proprio in fase post-marketing [36].

Bibliografia

- [1] Food and Drug Administration. Guidance for industry acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment. 2013. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071185.pdf> (ultimo accesso: novembre 2015)
- [2] Dukic VM, Lauderdale DS, Wilder J, et al. Epidemics of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013; 8(1): e52722.
- [3] Ray GT, Suaya JA, Baxter R. Incidence, microbiology, and patient characteristics of skin and soft-tissue infections in a U.S. population: A retrospective population-based study. *BMC Infect Dis*. 2013; 13:252.
- [4] Edelsberg J, Taneja C, Zervos M, et al. Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(9):1516-1518.
- [5] Hersh AL, Chambers HF, Maselli JH, Gonzales R. National trends in ambulatory visits and antibiotic prescribing for skin and soft-tissue infections. *Arch Intern Med*. 2008; 168(14):1585-1591.
- [6] Suaya JA, Mera RA, Cassidy A, et al. Incidence and cost of hospitalizations associated with *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in the United States from 2001 through 2009. *BMC Infect Dis*. 2014; 14 :296-303.
- [7] Wilder JR, Wegener DT, David MZ, et al. A national survey of skin infections, care behaviors and MRSA knowledge in the United States. *PLoS ONE*. 2014; 9(8):e104277.

- [8] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(2):e10-52.
- [9] Nannini E, Murray BE, Arias CA. Resistance or decreased susceptibility to glycopeptides, daptomycin, and linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol*. 2010; 10(5):516-521.
- [10] Jenkins TC, Sabel AL, Sarcone EE, et al. Skin and soft-tissue infections requiring hospitalization at an academic medical center: Opportunities for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(8):895-903.
- [11] Moellering RC Jr. Vancomycin: a 50-year reassessment. *Clin Infect Dis*. 2006;42(Suppl 1):S3-54.
- [12] Kollef MH. Limitations of vancomycin in the management of resistant staphylococcal infections. *Clin Infect Dis* 2007; 45(Suppl 3):S191-195.
- [13] Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, et al. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2398-2402.
- [14] Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Activity of ceftaroline and comparator agents tested against *Staphylococcus aureus* from patients with bloodstream infections in US medical centres (2009-13). *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70(7):2053-2056.
- [15] Hiramatsu K. The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. *Am J Med*. 1998;104:7S-10S.
- [16] Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother*. 1997; 40:135-136
- [17] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009; 66:82-98.
- [18] Velasco Garrido M, Gerhardus A, Rottingen JA, Busse R. Developing health technology assessment to address health care system needs. *Health Policy* 2010;94:196-202.
- [19] Saarni SI, Hofmann B, Lampe K. Ethical analysis to improve decision-making on health technologies. *Bulletin of the World Health Organization* 2008; 86:617-623.
- [20] Saarni SI, Braunack-Mayer A, Hofmann B, et al., Different methods for ethical analysis in health technology assessment: an empirical study. *Int J Technol Assess Health Care* 2011; 27 (4):305-312.
- [21] Pessina A. *Bioetica. L'uomo sperimentale*, Milano: Bruno Mondadori, 1999.
- [22] Kim A, Kuti JL, Nicolau DP. Review of dalbavancin, a novel semisynthetic lipoglycopeptide. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007; 16:717-733.
- [23] European Medicines Agency (EMA). Xydalba. Riepilogo delle Caratteristiche del Prodotto. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002840/WC500183869.pdf (ultimo accesso: settembre 2015)
- [24] Food and Drug Administration. FDA approves dalvance to treat skin infections [Internet]. 2014. Available from: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncemets/ucm398724.htm> (ultimo accesso: novembre 2015)
- [25] Medicines Agency. Xydalba authorisation details [Internet]. 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002840/human_med_001848.jsp (ultimo accesso: novembre 2015).
- [26] Jones RN, Farrell DJ, Flamm RK, et al. Surrogate analysis of vancomycin to predict susceptible categorization of dalbavancin. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015; 82(1):73-77.
- [27] Smith JR, Roberts KD, Rybak MJ, et al. Dalbavancin: A Novel Lipoglycopeptide Antibiotic with Extended Activity Against Gram-Positive Infections. *Infect Dis Ther* 2015; 4: 245-258.
- [28] McCurdy SP, Jones RN, Mendes RE, et al. In Vitro Activity of Dalbavancin against Drug-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from a Global Surveillance Program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2015; 59(8):5007-5009.
- [29] 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; 41:1407-1415.
- [30] Dorr MB, Jabes D, Cavaleri M, et al. Human pharmacokinetics and rationale for once-weekly dosing of dalbavancin, a semi-synthetic glycopeptide. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:Suppl 2:ii25-ii30.
- [31] 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):2169-2179.
- [32] 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 - 1855.
- [33] Dunne MW, Zhou M, Darpo B. A thorough QT study with dalbavancin: A novel lipoglycopeptide antibiotic for the treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 45(4):393-398.
- [34] Raad I, Darouiche R, Vazquez J, et al. Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by Gram-positive



- pathogens. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(3):374-380.
- [35] Campbell K, Kelly E, Targovnik N, et al. Audiologic monitoring for potential ototoxicity in a phase I clinical trial of a new glycopeptide. *J Am Acad Audiol*. 2003; 14(3):157-168.
- [36] Dunne MW, Talbot GH, Boucher HW, et al. Safety of Dalbavancin in the Treatment of Skin and Skin Structure Infections: A Pooled Analysis of Randomized, Comparative Studies. *Drug Saf*. 2016 Feb;39(2):147-57. doi: 10.1007/s40264-015-0374-9.
- [37] Buchanan DR. Autonomy, Paternalism, and Justice: Ethical Priorities in Public Health. *Am J Public Health* 2008; 98: 15-21.
- [38] Pellegrino ED, Thomasma DC. For the patient's good. Oxford University Press, New York 1988.
- [39] Ramdeen S., Boucher HW. Dalbavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 September ; 16(13): 2073-2081.
- [40] Scott LJ. Dalbavancin: a Review in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections,. *Drugs* 2015 Jul; 75 (11): 1281-1291.
- [41] Pellegrino ED. Rationing health care: inherent conflicts within the concept of justice. In: Bondeson WD, Jones JW, Eds. *The ethical ethics of managed care: professional integrity and patient rights*. Dordrecht: Kluwer Academy Publishers, 2002, pp 1-18.



Elementi chiave per il processo decisionale

Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti, Brunella Posteraro

- La recente definizione dell' FDA descrive le ABSSSI (acute bacterial skin and skin structure infections) come infezioni quali cellulite/erisipela, infezione di ferite, inclusa la ferita chirurgica ed ascessi cutanei maggiori, che presentino un'area di lesione di almeno 75 cm². Le ABSSSI sono dovute, nella maggior parte dei casi a *Staphylococcus Aureus* e streptococchi. Lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) è responsabile di molte di queste infezioni.
- La gestione diagnostica e terapeutica delle ABSSSI assume caratteristiche diverse in base all'agente eziologico, alla patologia e alla gravità dell'infezione. Tale variabilità richiede un approccio attento nella valutazione del farmaco e nella scelta della tempistica di somministrazione.
- Negli ultimi anni, l'incidenza e la gravità delle infezioni cutanee, incluse le ABSSSI sono aumentate in modo significativo. Negli Stati Uniti i ricoveri sono riportati oltre 860.000 ogni anno, con un aumento negli anni 2000-2004 del 29%; dal 2001 al 2009 le ospedalizzazioni dovute a infezioni della cute complicate, incluse le ABSSSI da *Stafilococcus aureus* sono passate da 160.811 a 358.212, con un incremento del 123%.
- Per quanto riguarda l'Italia uno studio effettuato in Emilia Romagna nell'ambito del Progetto Europeo HALT (Healthcare-Associated infections in Long Term care facilities in Europe) ha messo in evidenza come la cute sia il terzo sito di infezione in ordine di frequenza e negli ultimi otto anni circa il 40% delle batteriemie nosocomiali sono riconducibili a MRSA.
- Le infezioni da MRSA mostrano elevati tassi di complicanze e sono 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.
- Le raccomandazioni attualmente di riferimento (IDSA), 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. La maggior parte dei farmaci attualmente utilizzati richiede di prassi una somministrazione ogni 12 o 24 h per più giorni consecutivi necessitando di un regime di ricovero ordinario.
- La Dalbavancina, approvata da EMA nel febbraio 2015 per il trattamento delle ABSSSI, attiva verso i patogeni Gram-positivi, compreso l'MRSA, è un antibiotico lipoglicopeptide derivato dalla teicoplanina, analogo della vancomicina. A Marzo 2016 ne è stato approvato anche l'uso in singola somministrazione da 1500 mg da EMA.
- La Dalbavancina ha una Concentrazione Minima Inibente (MIC) necessaria per inibire la crescita del 90% dei ceppi isolati (MIC90) per *Staphylococcus aureus* pari a 0,06 µg/ml e un'emivita terminale di 2 settimane. La prolungata fase di distribuzione fa sì che la concentrazione plasmatica resti al di sopra della MIC per almeno 7 giorni.
- Il regime di dosaggio raccomandato nei pazienti adulti, con somministrazione

endovenosa continua di 30 minuti, è di 1500 mg somministrati come singola infusione oppure 1.000 mg al primo giorno, seguito al giorno ottavo da 500 mg, senza necessità di monitoraggio della terapia.

- Non è richiesto aggiustamento della dose nei pazienti anziani, né nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Nei pazienti con compromissione renale cronica con clearance della creatinina <30 ml/min e non sottoposti a emodialisi programmata il regime raccomandato è ridotto a 1000 mg somministrati come singola infusione oppure a 750 mg al giorno primo e da 375 mg al giorno ottavo.
- Essendo il farmaco di recente approvazione ancora non esistono studi farmaco-economici che valutino il trattamento con Dalbavancina; tuttavia, la somministrazione in dose singola single shot o come somministrazione monosettimanale per due settimane consecutive in due infusioni permetterebbe l'utilizzo in regime alternativo al ricovero ordinario con una potenziale riduzione dei costi ospedalieri e un aumento della aderenza alla terapia per i pazienti. Il vantaggio incrementerebbe maggiormente nel caso della somministrazione in single shot.
- Fermo restando che solo un impiego in real life potrà dare informazioni sull'early discharge da parte di Dalbavancina dalle stime effettuate sembrerebbero esserci i presupposti, più o meno ampi dipendentemente dal DRG considerato, per permettere una gestione non solo efficace ma anche efficiente di pazienti con ABSSSI ricoverati.
- Lo schema terapeutico di Dalbavancina potrebbe sostenere un nuovo assetto organizzativo ipotizzando la

scelta di setting assistenziali differenti e diverse potrebbero essere le modalità organizzative potenzialmente appropriate. La somministrazione monosettimanale per due settimane consecutive consentirebbe di poter dimettere il paziente precocemente e programmare un accesso, per la seconda infusione - ove si sia scelto il regime posologico di 1000 mg più 500 mg in ottava giornata - in regime di Day Hospital (DH), Day Service Ambulatoriale (DSA) oppure ambulatoriale, ambulatorio ospedaliero o oppure dove presente, soluzione OPAT (Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy) secondo quanto previsto dalla organizzazione sanitaria regionale.

- Dal punto di vista etico il profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità di Dalbavancina depone a favore della sua introduzione. Sarà necessario prevedere un'adeguata sorveglianza post-marketing come per tutti gli altri farmaci già in commercio.
- Un approccio terapeutico "empirico ragionato", con un farmaco a spettro d'azione "mirato", come Dalbavancina, 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". A motivo della frequenza di tali infezioni e della loro gestione iniziale o integrale ad oggi in ambito ospedaliero, l'utilizzo di strategie di trattamento più efficaci, anche da un punto di vista gestionale (garanzia di compliance/aderenza del paziente alla terapia) consentirà di migliorare i risultati in termini di morbosità, sopravvivenza e qualità di vita.



