

STREPTOGRAMINELE - O NOUĂ SPERANȚĂ ÎN INFECȚIILE CU GERMIENI GRAM POZITIVI PLURIREZISTENȚI

Victoria Birlutiu*

REZUMAT

QUINUPRISTIN/DALFOPRISTIN este un nou antibiotic destinat infecțiilor severe cu germeni gram-pozitivi pluri-rezistenți. Se prezintă modul de acțiune, farmacocinetica și potențialul terapeutic al produsului.

Key words: Quinupristin/Dalfopristin, germeni gram-pozitivi.

Dacă rezistența bacililor Gram-negativi la antibioticele uzuale era o problemă recunoscută în ultimele decenii, ultimii ani au demonstrat recrudescența infecțiilor cu coci Gram-pozitivi plurirezistenți. Astfel, prevalența stafilococului aureu metilino-rezistent (MRSA) atinge cote alarmante în unele țări europene: 80% în Italia, Franța și Grecia extinzându-se și asupra altor agenți microbieni precum chinolonele. Din 1995 s-au citat tulpini de MRSA intermediar sensibile la glicopeptide (GISA) frecvente în Japonia și sporadic în SUA, Europa (Germania, Franța). Creșterea infecțiilor cu stafilococi coagulazo-negativi s-a asociat creșterii rezistenței acestora: 20 - 60% metilino-rezistența în SUA în bacteremiile nosocomiale, 77% în Finlanda în septicemiile nosocomiale cu *Staphylococcus epidermidis*.

Chiar dacă majoritatea stafilococilor coagulazo-negativi rămân sensibili la vancomicină, a fost observată tendința izolată la reducerea susceptibilității la vancomicină și teicoplanină (rar pentru *Staphylococcus epidermidis* dar până la 30% în cazul *S. haemolyticus*). Enterococii, rezistenți sau moderat sensibili la unele antibiotice precum cefalosporinele sunt tratați clasic cu asocierea de aminopeniciline și aminoglicozide, asociere ineficientă în prezența rezistenței la una sau ambele componente. Cel mai frecvent rezistența se regăsește la *E. faecium* comparativ cu *E. faecalis*. În prezent se cunosc 6 genotipuri de rezistență a enterococilor la glicopeptide: cel mai frecvent se observă genotipul van A care mediază rezistența înaltă la vancomicină, teicoplanină și avoparcină; genotipul van B și van D induc rezistența doar la vancomicină.

Genotipul van C1-3 codifică rezistența intrinsecă (naturală) la vancomicină pentru *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* și *E. flavescens*. *E. faecium* vancomicin - rezistent (VREF) reprezenta în 1997 40% din infecțiile nosocomiale izolate în SUA (tipul vanB) și 3,8% în Europa (frecvent ca genotip vanA).

Utilizarea avoparcinei ca aditiv în hrana animalelor a sporit rezervorul de VREF în Europa Centrală în mediul extrahospitalicesc.

Streptococcus pneumoniae rezistent la penicilină (PRSP) a dezvoltat concomitent rezistența la cloramfenicol,

ABSTRACT

Streptogramines - a new hope for treatment of multi-resistant gram-positive infections

QUINUPRISTIN/DALFOPRISTIN is a novel antibiotic designed to treat serious infections caused by gram-positive organisms multi-resistant. In this article we describe the action, pharmacokinetics and potential therapeutic applications.

Key words: Quinupristin/Dalfopristin, Gram positive pathogens.

cotrimoxazol, tetraciclină, aminoglicozide și în 10% din cazuri la cefalosporine, limitând astfel opțiunile terapeutice în meningitele pneumococice. Din necesitatea tratării infecțiilor induse de cocii Gram pozitivi multirezistenți s-a impus dezvoltarea unei molecule noi de antibiotic reprezentată de Quinupristin/Dalfopristin, derivat hidrosolubil al produsului natural pristinaamycin, sintetizat de *Streptomyces pristinaespiralis*, inclus în clasa streptograminelor din grupa Macrolide-Streptogramine-Lincosamide. Față de activitatea bacteriostatică a componentelor luate separat, combinația quinupristin (streptogramin B) și dalfopristin (streptogramin A) în raport de 30:70 prezintă o activitate considerabil crescută și bactericidă.

Mecanismul de acțiune este inițiat de dalfopristin care blochează sinteza proteică, elongarea, determinând modificări conformaționale care sporesc afinitatea ribozomală a quinupristin.

Aceasta intervine în timpul al doilea inhibând legarea peptidelor în catene cu obținerea de catene incomplete.

In vitro: quinupristin/dalfopristin se consideră activ la CMI 50 < 0,5 mcg/ml și CMI 90 < 1 mcg/ml. Cea mai importantă acțiune este adresată cocilor Gram-pozitivi plurirezistenți: *Staphylococcus aureus* la CMI 50 0,5 mcg/ml, CMI 90 1 mcg/ml, inclusiv stafilococul metilino-rezistent, rezistent la macrolide, chinolone, cel cu susceptibilitate redusă la vancomicină sau GISA; *Staphylococcus epidermidis* metilinosensibil (CMI50 0,25 mcg/ml, CMI90 0,5 mcg/ml), metilino-rezistent și GISS. *Staphylococcus capitis*, *haemolyticus*, *hominis*, *simulans*, *saprophyticus*, *warneri* sunt susceptibile la CMI 50 = 0,5 - 0,25 mcg/ml. *Enterococcus faecium*, inclusiv cel rezistent la glicopeptide (tip vanA și vanB) sau la aminoglicozide sunt sensibile în 95% din cazuri la CMI 50 = 0,5 mcg/ml și CMI90 sub 1 mcg/ml. *Streptococcus pneumoniae*, *Corinebacterium jeikeium*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes*, *agalactiae* și *viridans* sunt de asemenea susceptibili. O activitate moderată prezintă asupra leuconostocului și streptococilor grup C și G. Preparatul este inactiv față de *E. faecalis* și alți enterococi. Bacilii Gram-negativi sunt rezistenți la

*A. Univ. Dr. Victoria Birlutiu, Clinica Boli Infecțioase Adulți - Spitalul Clinic Județean Sibiu - Facultatea de Medicină V. Papiilian, Sibiu

streptogramine datorită impermeabilității peretelui celular. Față de *Haemophilus influenzae* activitatea este limitată în timp ce *Legionella pneumophila*, *Moraxella catharrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* și *Neisseria meningitidis* sunt susceptibile la un CMI 90 = 0,5 mcg/ml și *Mycoplasma pneumoniae* la un CMI 90 = 0,25 mcg/ml. Anaerobii Gram pozitivi precum *Clostridium perfringens*, *Lactobacillus* și *Peptostreptococcus* sunt sensibili la acțiunea quinupristin/dalfopristin comparativ cu anaerobii Gram negativi care sunt rezistenți.

Farmacocinetică

După administrarea a 7,5 mg/kgc la 8 - 12 ore interval, se atinge pick-ul maxim seric de 11 - 12 mcg/ml după 0,9 ore. Legarea de proteinele serice a quinupristin este de 55 - 78% în timp ce dalfopristina circulă legată de proteine în concentrații mici, de 11 - 26%. Raportul concentrației intracelular-extracelular este de 30 - 90 la o oră de la administrare. Quinupristin/dalfopristin pătrunde intracelular, la nivelul polimorfonuclearelor și macrofagelor ceea ce-i permite acțiunea asupra microorganismelor patogene intracelular: *Chlamydia* spp., *Legionella* spp. Metabolii primari respectiv cel cistein-conjugat și glutathion-conjugat al quinupristinei și un metabolit neconjugat secundar hidrolizei, al dalfopristinei, circulă în plasmă alături de molecula inițială, având acțiune sinergică cu aceasta. Eliminarea produșilor de metabolism se realizează prin materiile fecale via bila. La 7 zile de la administrarea unei singure doze de 7,5 mg/kg c, 75%, respectiv 77% din quinupristin/dalfopristin s-au eliminat prin fecale și numai 15%, respectiv 19% prin urină. Administrarea preparatului la 8 - 12 ore este posibilă datorită efectului postantibiotic prelungit de 2,8 - 9,7 ore asupra bacteriilor Gram pozitive, inclusiv *E. faecium*, *S. coagulazopozitiv* și negativ, *S. pyogenes*.

Efecte secundare

Cel mai frecvent au fost descrise artralgiile și mialgiile separat sau combinate, reversibile la încetarea terapiei. Alte efecte secundare descrise (în ordinea frecvenței) sunt:

- tulburări gastrointestinale: grețuri (3,3%), vărsături (1,5%), diaree (1,3%)
- durere la locul administrării, cu fenomene inflamatorii locale, frecvent chiar tromboflebite în administrarea periferică
- astenie
- rash, prurit tegumentar, șoc anafilactic
- creșterea reversibilă a: fosfatazei alcaline, TGO, TGP, gama GT, LDH.
- scăderi ale trombocitelor, hemoglobinei, hematocritului, leucopenie, pancitopenie
- creșterea bilirubinei conjugate (5,5%) probabil ca rezultat al competiției în excreția bilirubinei și cea a antibioticului
- icter colestatic, hepatită toxic-medicamentoasă
- acidoză metabolică.

Interacțiuni medicamentoase

Administrarea concomitentă a altor medicamente metabolizate la nivelul citocromului P450 3A enzyme system,

determină creșterea concentrației plasmatice a acestora, ceea ce impune monitorizarea concentrațiilor serice ale următoarelor produse:

- antihistaminice (astemizol, terfanadine);
- medicație antiHIV (delavirdine, nevirapine, indinavir, ritonavir);
- citostatice (vinblastine, paclitaxel);
- benzodiazepine (midazolam, diazepam);
- blocați de calciu (nifedipin, verapamil, diltiazem);
- medicație hipocolesterolamiantă (lovastatin);
- cisaprid
- medicație imunosupresivă (cyclosporin, tacrolimus);
- steroizi (metilprednisolone)
- carbamazepin
- lidocaina ș.a.

Reconstituirea se face în ser glucozat sau dextroză, soluția fiind stabilă o oră la temperatura camerei, 54 ore la 2 - 8 grade C. Nu există compatibilitate cu soluția izotonă de NaCl sau Ringer lactat. În administrarea simultană în Y, quinupristin/dalfopristin este compatibilă doar cu: aztreonam, ciprofloxacina, fluconazol, haloperidol, metoclopramid, morfina și KCl. Administrarea altor medicamente se face la distanță, după administrarea de ser glucozat. Este incompatibil cu aciclovir, cefotaxim, ceftazidim, dopamină, dobutamină, digoxin, gentamicin, hidrocortizon hemisuccinat, tienam, meropenem, insulină, ș.a.

Mod de administrare

Substanța activă dizolvată în ser glucozat 5% se administrează în perfuzie glucozată timp de 60 minute, niciodată i.v. în bolus. Fenomenele locale iritative sunt cu totul excepționale în administrarea pe cateter venos central. În trialurile clinice administrarea de hidrocortizon hemisuccinat sau diphenhydramine a redus apariția fenomenelor inflamatorii locale periferice.

Dozele recomandate sunt de 7,5 mg/kgc la 8 ore (în infecții severe) sau la 12 ore (infecții tegumentare ale părților moi). Experiența este limitată la pacienții sub 18 ani, doza utilizată fiind tot de 7,5 mg/kgc de 2 - 3 ori/zi. Reducerea dozelor este necesară la pacienții cu ciroză hepatică și insuficiență renală asociate. Deoarece pătrunderea prin meningele neinflamat este neglijabilă și insuficientă în condițiile inflamației locale, s-a testat administrarea intratecală a 1 - 2 mg timp de 5 - 33 zile la pacienții cu infecții enterococice ale S.N.C. cu obținerea eradicării bacteriologice și fără apariția reacțiilor adverse legate de administrarea locală (studiul citat este limita doar la 6 cazuri).

Trialurile clinice au arătat că preparatul nu are efecte ototoxice sau nefrotoxice.

Denumire comercială: Synercid (Rhône-Poulenc-Rorer).

Indicații terapeutice

Din 1998, FDA Anti-Infective Advisory Committee a aprobat utilizarea quinupristin/dalfopristin în tratamentul infecțiilor cu *E. faecium* vancomicin-rezistent: septicemii, pneumonii nosocomiale, infecții tegumentare și subcutanate (celulite, abcese, plăgi suprainfectate), infecții intraabdominale și de cateter central, infecții urinare. Pacienții care vor primi un astfel de tratament trebuie să prezinte o infecție documentată etiologic cu germen rezistent la orice altă terpaie

REFERATE GENERALE

sau să aibă contraindicații în folosirea altor antibiotice. Quinupristin/dalfopristin se poate administra în infecțiile stafilococice cu MRSA: septicemii, pneumonii nosocomiale, carbuncule, plăgi post-traumatice sau postoperatorii suprainfectate; infecții cutanate cu *S. aureus*, *S. epidermidis* sau streptococi (*S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*). Acționează sinergic cu ciprofloxacină sau rifampicină cu care se poate asocia.

Deși departe de a fi rezolvată, terapia infecțiilor cu coci Gram pozitivi plurirezistenți, viitorul va aduce alături de quinupristin/dalfopristin și alți produși aflați în diverse stadii ale cercetării: quinolone noi (clinafloxacin), glycylicycline (DMG-MINO, DMG-DMDOT), oxazolidinone (LINEZOLID), polipeptide (LY333328, daptomycin) care și-au demonstrat eficiența în special asupra stafilococilor și enterococilor rezistenți.

BIBLIOGRAFIE

1. **The Journal of antimicrobial Chemotherapy**, vol. 44, No. 2 (1999), pp. 251 - 261
2. **Quinupristin/dalfopristin - publication**, september 1999, Corporate Business Intelligence Rhone-Poulenc-Rorer.
3. **JAC - Topic A of volume 44**, september 1999, *Quinupristin/Dalfopristin - a novel approach for the treatment of serious Gram-positive infections*
4. **Clinical Microbiology Newsletter** 21: 13, 1999, *Quinupristin/Dalfopristin: A novel Selective-spectrum Antibiotic for the Treatment of Multi-resistant and Other Gram-positive Pathogens.*