

infettivologia: what's new?

Ahimsa Carissimi,^{1,9} Luna Del Bono,^{2,9} Lorenzo Gambitta,^{3,9} Roberta Marra,^{4,9} Chiara Parati,^{5,9} Vincenzo Picerno,^{6,9} Filippo Urso,^{7,9} Francesca Vivaldi^{8,10}

¹Ospedale Policlinico San Martino, Genova

²Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

³ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

⁴ASL Napoli 1 Centro PO Ospedale del Mare, Napoli

⁵ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

⁶Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (Bari)

⁷AO Cosenza

⁸Azienda USL Toscana Nord Ovest, Pontedera (Pisa)

⁹Componente ASC Infettivologia

¹⁰Coordinatore ASC Infettivologia

Focus on: dalbavancina

La dalbavancina è un farmaco antibatterico appartenente alla classe dei lipoglicopeptidi con attività contro gli organismi Gram positivi, compreso l'MRSA, che agisce attraverso l'interferenza con la formazione della parete cellulare batterica, impedendo la reticolazione dei peptidoglicani.¹

Nome Commerciale: Xydalba (EMA/H/C/2840).

ATC: J01XA04 (J01 "Antibatterici per uso sistemico") J01XA antibatterici glicopeptidici.

STATO AUTORIZZATIVO EU/ITALIA

Classificazione ai fini della rimborsabilità. Il medicinale per uso umano Xydalba® ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio in Unione Europea tramite procedura centralizzata:

- parere positivo del CHMP del dicembre 2014;
- autorizzazione europea all'immissione in commercio del 19 febbraio 2015;²
- provvedimento AIFA n. 545 del 08/05/2015;
- pubblicato in GU n. 11 del 21/05/2015;
- farmaco di fascia H.^{3,4}

La prescrizione, ai fini della rimborsabilità, è soggetta a compilazione della scheda di prescrizione cartacea AIFA da parte dello specialista infettivologo o, in sua assenza, da altro specialista con competenza infettivologica ad hoc identificato dal Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO) istituito per legge presso tutti i presidi ospedalieri (Circolare Ministero della Sanità n. 52/1985).

INDICAZIONI AUTORIZZATE

Dalbavancina è indicato negli adulti per il trattamento delle infezioni batteriche acute della cute e della struttura cutanea (ABSSSI) e nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 mesi. L'efficacia è stata dimostrata in studi clinici contro i patogeni elencati per ABSSSI che erano sensibili alla dalbavancina *in vitro*.

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*;
- *Streptococcus agalactiae*;
- *Streptococcus dysgalactiae*;
- Gruppo di *Streptococcus anginosus* che comprende *S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus*.

Studi *in vitro* suggeriscono anche una suscettibilità alla dalbavancina, in assenza di meccanismi acquisiti di resistenza allo

- Streptococco Gruppo G;
- *Clostridium perfringens*;
- *Peptostreptococcus* spp.¹

RIMBORSABILITÀ

In attesa della prossima rimborsabilità anche nel setting pediatrico, attualmente dalbavancina è rimborsato nel trattamento di infezioni complicate della cute o dei tessuti molli con eziologia dimostrata/sospetta da batteri Gram positivi sensibili, limitatamente alle seguenti condizioni:

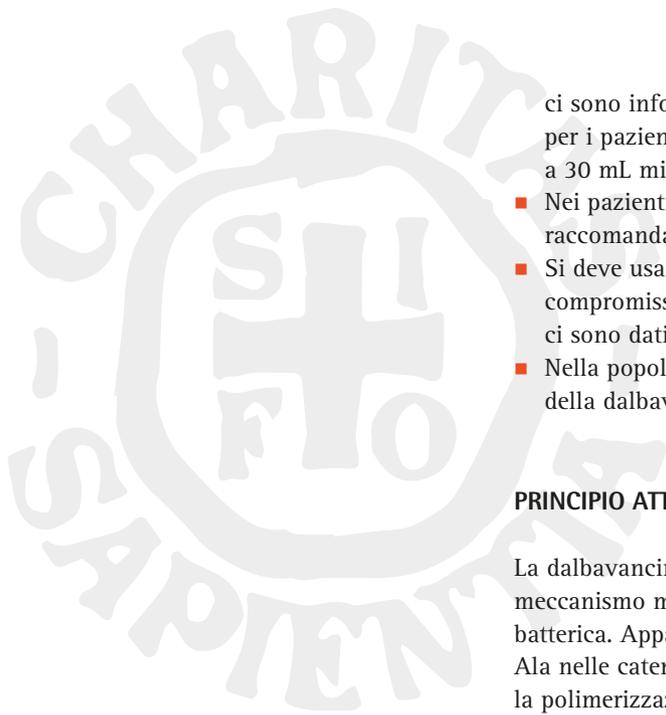
- prima linea, in pazienti inizialmente trattati in ambiente ospedaliero, in caso di necessità/possibilità di successiva gestione a domicilio;
- seconda linea, in pazienti per i quali si prevede di proseguire la gestione in ambiente ospedaliero.⁵

FORMA FARMACEUTICA

Polvere di colore da bianco-biancastro a giallo pallido concentrata per soluzione per infusione.¹

POSOLOGIA

- Adulti → La dose raccomandata di dalbavancina è 1500 mg somministrati come singola infusione da 1500 mg oppure come 1000 mg seguiti, una settimana dopo, da 500 mg.
- Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 anni e meno di 18 anni → La dose raccomandata di dalbavancina è una singola dose di 18 mg kg⁻¹ (massimo 1500 mg).
- Lattanti e bambini di età compresa tra 3 mesi e meno di 6 anni → La dose raccomandata di dalbavancina è una singola dose di 22,5 mg kg⁻¹ (massimo 1500 mg).
- Pazienti anziani → Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
- Per i pazienti adulti e pediatrici con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina ≥ 30 -79 mL min⁻¹) → non sono necessari aggiustamenti della dose.
- Per i pazienti adulti sottoposti a emodialisi regolarmente programmata (3 volte/settimana) → non sono necessari aggiustamenti della dose.
- Nei pazienti adulti con compromissione renale cronica con clearance della creatinina <30 mL min⁻¹ e che non sono sottoposti a emodialisi regolarmente programmata → la dose raccomandata è ridotta a 1000 mg somministrati come singola infusione oppure a 750 mg seguiti una settimana dopo da 375 mg. Non



ci sono informazioni sufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose per i pazienti di età inferiore ai 18 anni con clearance della creatinina inferiore a $30 \text{ mL min}^{-1}/1,73 \text{ m}^2$.

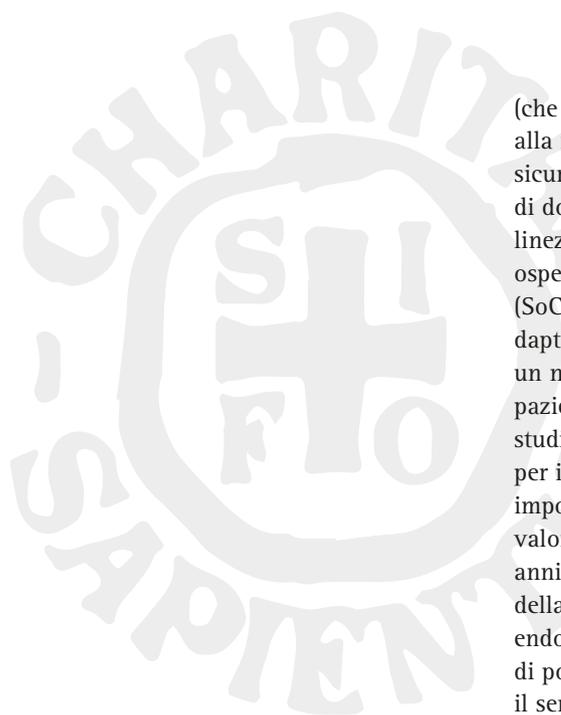
- Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) → non si raccomanda alcun aggiustamento della dose.
- Si deve usare cautela nel prescrivere dalbavancina a pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Child-Pugh B & C), in quanto non ci sono dati a disposizione per determinare il dosaggio appropriato.
- Nella popolazione pediatrica di età inferiore a 3 mesi la sicurezza e l'efficacia della dalbavancina non sono ancora state stabilite.

PRINCIPIO ATTIVO/MECCANISMO D'AZIONE

La dalbavancina è un antibatterico a lunga durata d'azione e ha come meccanismo molecolare quello di andare a inibire la sintesi della parete cellulare batterica. Appartenendo alla classe dei glicopeptidi, si lega al terminale D-Ala-D-Ala nelle catene di peptidoglicano in crescita, e attraverso questo legame ostacola la polimerizzazione e la reticolazione, con conseguente destabilizzazione della parete cellulare e morte cellulare batterica, che si verifica presumibilmente a causa di un insulto osmotico. La struttura chimica della dalbavancina, mantenendo la capacità di legare D-Ala-D-Ala come gli altri glicopeptidi, comporta anche meccanismi di azione aggiuntivi, tra cui la presenza di catene laterali lipidiche, che accrescono l'affinità di legame per il sito bersaglio D-Ala-D-Ala attraverso la formazione di dimeri e ancoraggio della membrana, portando così a una potenza superiore rispetto ai glicopeptidi tradizionali. La dimerizzazione aiuta il processo mantenendo il sito di legame nella posizione ottimale per l'attacco, mentre l'ancoraggio alla membrana accresce la permanenza del farmaco vicino all'obiettivo. Inoltre, è stato proposto che le catene laterali lipidiche possano agire come molecole detergenti, che causano parziale destabilizzazione della membrana cellulare e perdita del potenziale di membrana. Questi meccanismi accessori permettono l'attività anche contro i cosiddetti VISA (vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*) o i GISA (glycopeptide-intermediate *S. aureus*), ceppi meno sensibili o resistenti a vancomicina, che hanno la caratteristica di incorporare più monomeri di mureina nel peptidoglicano, in cui rimangono più residui D-Ala-D-Ala liberi a causa di un livello ridotto di reticolazione. Altro vantaggio, la somministrazione settimanale o bisettimanale.^{6,7}

CONTESTO EZIOLOGICO E CLINICO

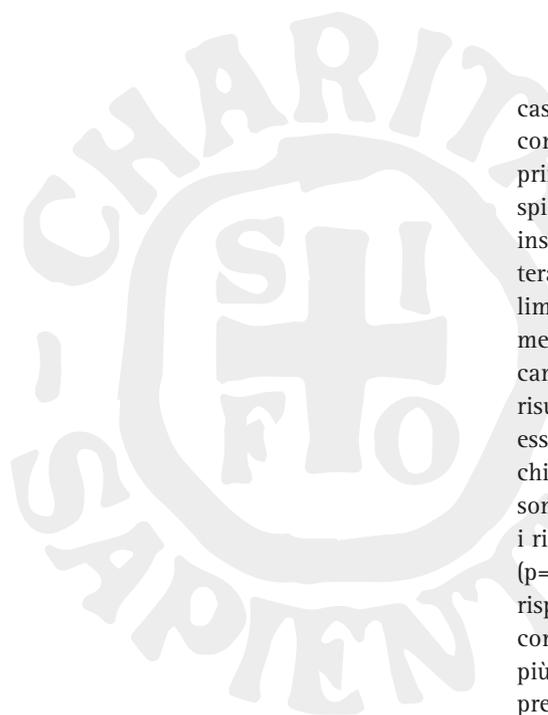
Le infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI) comprendono cellulite/erisipela, infezione delle ferite e gravi infezioni cutanee.⁸ I comuni patogeni batterici che causano ABSSSI sono lo *Streptococcus pyogenes* e lo *Staphylococcus aureus*, incluso lo *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA).^{9,10} Nell'ultimo decennio si è assistito a un drammatico aumento dell'incidenza delle infezioni cutanee acquisite in comunità, la maggior parte delle quali sono causate da MRSA. In Europa, nonostante l'alta variabilità nella prevalenza, è stato riscontrato che l'isolamento di MRSA ha non solo raggiunto, ma addirittura superato il 25% delle ABSSSI, soprattutto in quelle aree in cui la resistenza antimicrobica rappresenta una problematica molto impattante. A causa dell'elevata percentuale di queste infezioni causate da microrganismi β -lattamici resistenti, vancomicina, daptomicina e linezolid



(che sono tra le scelte terapeutiche standard) evidenziano i propri limiti dovuti alla resistenza associata a questi farmaci, oltre a quelli correlati al profilo di sicurezza. Inoltre, la somministrazione endovenosa richiede una linea IV, a causa di dosi multiple nell'arco di diversi giorni, e anche la somministrazione orale di linezolid presenta un potenziale problema di compliance. L'aumento dei ricoveri ospedalieri necessari per trattare l'ABSSSI con antibiotici "Standard of Care" (SoC: antibiotici della stessa classe o simili rispetto a vancomicina, teicoplanina e daptomicina), insieme alla diffusione di batteri multiresistenti (MDR), ha causato un notevole burden sulle strutture sanitarie e anche rispetto alla morbilità dei pazienti, rafforzando la necessità di disporre di nuovi trattamenti. Fondamentali studi clinici sulla dalbavancina hanno dimostrato la sua efficacia e sicurezza per il trattamento delle ABSSSI rispetto ad altri standard di cura. Di rilevante importanza è risultata la capacità della dalbavancina di mantenere inalterati i valori della concentrazione minima inibente (MIC 50 e MIC 90) nel corso degli anni; il medicinale sembra infatti avere una bassa propensione verso la selezione della resistenza.¹¹ Pertanto, la dalbavancina rappresenta un agente antimicrobico endovenoso alternativo che si è dimostrato efficace e con l'ulteriore vantaggio di poter far trattare le ABSSSI in un contesto organizzativo diverso (incluso il servizio antimicrobico parenterale ambulatoriale) e offrendo una potenziale opportunità per una terapia precoce. È stato anche dimostrato che la durata della degenza ospedaliera (LoS) viene significativamente ridotta dall'implementazione di questa opzione terapeutica.¹¹

STUDI CLINICI

In uno studio pubblicato da Papavramidis et al. è stata confrontata la dalbavancina con SoC in pazienti adulti ricoverati in ospedale per ABSSSI, ed è stato dimostrato che la durata della degenza ospedaliera era più breve nel gruppo trattato con dalbavancina rispetto al gruppo trattato con SoC.¹² Questi risultati sono stati confermati anche in un sottogruppo di pazienti con diabete. Il tasso di guarigione valutato alla dimissione è risultato numericamente più alto con la dalbavancina rispetto ad antibiotici SoC, anche se non ha raggiunto la significatività statistica ($p=0,075$). Un basso tasso di riammissioni per recidiva di ABSSSI è stato osservato in entrambi i gruppi durante il periodo di follow-up. In questo studio, 36 pazienti su 170 hanno sperimentato uno o più tra le terapie antibiotiche studiate, vale a dire: un caso è passato dalla dalbavancina ai SoC (daptomicina), contro i 22 che sono passati alla dalbavancina da uno degli antibiotici SoC; tutti gli switch rimanenti erano tra i SoC. I cambi sono stati eseguiti a una media di >7 giorni di trattamento con il SoC. Probabilmente ciò era dovuto o al fallimento del trattamento o alla necessità di dimettere i pazienti, e sotto questo aspetto la dalbavancina come prima scelta potrebbe contribuire a ridurre la durata della degenza ospedaliera e ridurre l'uso multiplo di antibiotici. Il numero di antibiotici concomitanti assunti durante il ricovero è stato più elevato nel gruppo SoC (83,3% nel gruppo SoC, 62% nel gruppo della dalbavancina); tra questi, il tasso di pazienti che assumono più di un antibiotico concomitante era doppio nel gruppo SoC (22% dalbavancina, 54,2% SoC) e pazienti che ne assumevano più di due antibiotici era considerevolmente più alto nel gruppo SoC rispetto al gruppo di pazienti dalbavancina (4% dalbavancina, 31,7% SoC). Il tasso di prescrizione di antibiotici concomitanti dopo la dimissione è stato dimezzato nel gruppo dalbavancina rispetto al gruppo SoC; il ritardo nell'inizio della terapia rispetto alla prima valutazione della malattia potrebbe essere dovuto al fatto che la terapia con dalbavancina è stata utilizzata nella maggior parte dei

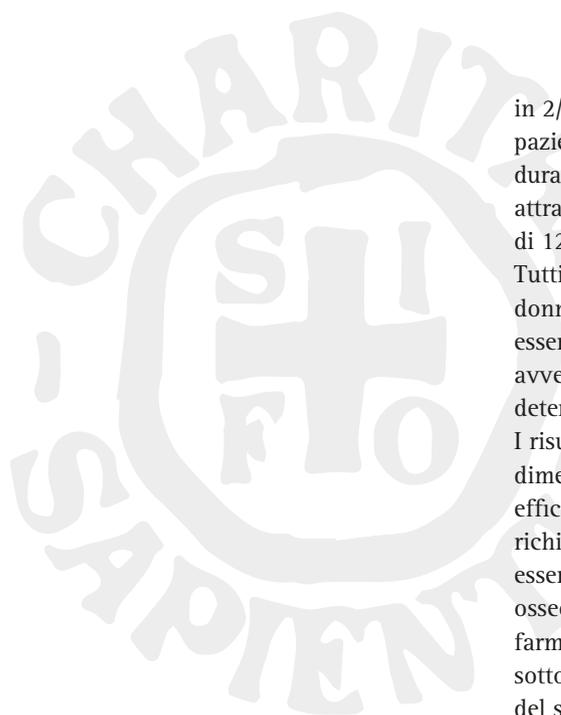


casi a seguito di un precedente fallimento antibiotico o dopo l'iniziale impegno con terapie ad ampio spettro (la mediana era di 3 giorni dal momento della prima valutazione ABSSSI e 1 giorno per antibiotici SoC). Questa interpretazione spiegherebbe perché circa il 50% dei pazienti abbia ricevuto dalbavancina insieme ad altri antibiotici. I dati raccolti hanno mostrato che la scelta della terapia era empirica nella maggior parte dei casi, probabilmente a causa della limitata disponibilità di dati microbiologici al basale, considerando che circa la metà dei pazienti è stata campionata prima dell'inizio della terapia e due terzi dei campioni, per lo più provenienti da emocolture o tamponi, non hanno mostrato risultati. Dall'analisi delle caratteristiche dei pazienti, la dalbavancina sembrava essere il trattamento d'elezione nei soggetti con infezioni a seguito di procedure chirurgiche. L'età del paziente o concomitante malattia cronica (es. diabete) non sono risultate una discriminante, mentre la presenza di fattori che aumentano i rischi emergenti dal ricovero/allettamento, es. malattia vascolare periferica ($p=0,0155$) e probabilmente sovrappeso/obesità, sembrava aver guidato la scelta rispetto alla dalbavancina. Al contrario, i pazienti con comorbilità cardiache, come insufficienza cardiaca congestizia o malattia coronarica, sono stati trattati più frequentemente con antibiotici SoC, probabilmente perché la dimissione precoce non era un'opzione a causa delle patologie di base di questi pazienti. Ciò è coerente con la scelta cadente degli antibiotici SoC nei pazienti Covid-19 che hanno manifestato ABSSSI durante il ricovero. Infine, sono stati raccolti dati sulla sicurezza della dalbavancina, che sono risultati coerenti con i dati raccolti in altri studi clinici. Non sono state segnalate ADR gravi correlate all'uso della dalbavancina; la maggior parte delle reazioni sono state classificate come patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo.

In conclusione, i risultati di questo studio in termini di cura clinica, profilo di sicurezza e uso concomitante di antibiotici hanno confermato che la dalbavancina, se confrontata con SoC, potrebbe portare a benefici significativi per i pazienti e risparmi di risorse del sistema sanitario associati a ricoveri ospedalieri non necessari o prolungati e una riduzione dell'uso di più antibiotici ospedalieri. I risultati sono stati coerenti con altre osservazioni recenti: un'analisi retrospettiva condotta negli Stati Uniti ha fornito un'ulteriore conferma che la dalbavancina può rappresentare un'opzione valida in grado di ridurre nel complesso la spesa sanitaria, con un totale di 617 giorni risparmiati e un costo medio evitato di 40.414 dollari per paziente.¹³ Nello scenario italiano, Barbieri et al. hanno esaminato retrospettivamente 35 pazienti con ABSSSI dopo intervento di cardiocirurgia: l'uso della dalbavancina è stato associato a risparmi sui costi complessivi rispetto agli altri antibiotici valutati (linezolid, vancomicina, daptomicina, tigeciclina e teicoplanina), principalmente in relazione a una riduzione della degenza media (-2,3 giorni).¹⁴

STUDI CLINICI COME OFF LABEL

Mazzitelli et al. hanno descritto l'esito clinico e la sicurezza del trattamento sequenziale con dalbavancina off-label in pazienti con spondilodiscite causata da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA). Nello studio sono stati inclusi retrospettivamente tutti i pazienti maggiori di 18 anni con spondilodiscite causata da MRSA, trattati con dalbavancina da gennaio 2018 a gennaio 2021, registrando i casi di guarigione/fallimento clinico, gli eventi avversi e la necessità di riospedalizzazione dopo il trattamento con dalbavancina. Sono stati inclusi 15 pazienti, il 53,3% dei quali femmine, con un'età mediana di 67,9 anni (57,4-78,5); il 100% dei pazienti ha riferito dolore alla schiena, mentre la febbre era presente solo

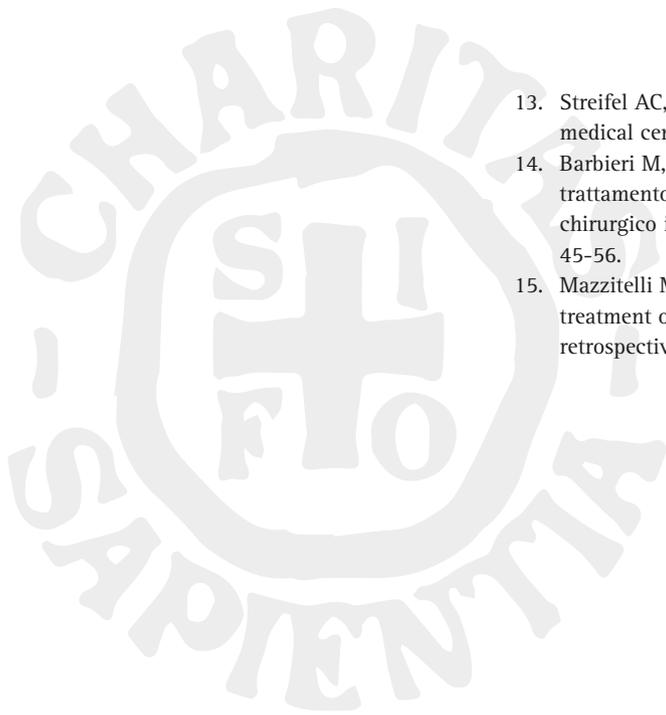


in 2/15 casi. Nell'86,6% dei casi la spondilodiscite era localizzata a livello lombare. I pazienti erano stati trattati tutti con vancomicina endovenosa intraospedaliera della durata media di due settimane, successivamente è stata somministrata dalbavancina attraverso un'infusione programmata mensile di 1500 mg, per una durata mediana di 12 settimane (per una quantità complessiva di 4 dosi).

Tutti i pazienti hanno riportato una guarigione clinica, a eccezione di una donna in trattamento soppressivo. Nessun paziente ha avuto bisogno di essere riospedalizzato, di accedere al pronto soccorso o ha mostrato eventi avversi. Il monitoraggio della dalbavancina ha mostrato che più del 90% delle determinazioni era superiore al target farmacodinamico contro gli stafilococchi. I risultati della coorte in esame, unica nel suo genere anche se di piccole dimensioni, hanno dimostrato che la dalbavancina può essere un'opzione sicura/efficace come trattamento sequenziale in pazienti con infezioni gravi che richiedono una terapia antibiotica prolungata, come la spondilodiscite, e ciò può essere attribuito anche alla capacità della dalbavancina di penetrare nel tessuto osseo e a un'elevata efficacia contro il biofilm. Il profilo di sicurezza di questo farmaco a lunga durata d'azione anche in una popolazione fragile e anziana sottolinea il possibile ruolo della dalbavancina come strategia di efficientamento del sistema attraverso l'osservazione di dimissioni precoci e la riduzione della durata della degenza ospedaliera.¹⁵

BIBLIOGRAFIA

1. Scheda tecnica Xydalba. Disponibile su: <https://lc.cx/GTX19k> [ultimo accesso 12 dicembre 2023].
2. EMA. Xydalba. Disponibile su: <https://lc.cx/Ghg6YM> [ultimo accesso 12 dicembre 2023].
3. AIFA. Liste dei farmaci. Disponibile su: <https://lc.cx/LkE63E> [ultimo accesso 12 dicembre 2023].
4. AIFA. UAE/AR/PF Classificazione ai sensi dell'art. 12 comma 5 legge 8 novembre 2012 N. 189 di medicinali per uso umano - approvati con procedura centralizzata. Disponibile su: <https://lc.cx/g4Vl8k> [ultimo accesso 12 dicembre 2023].
5. Determina AIFA n°208/2022 del 8/3/2022 "Rinegoziazione del medicinale per uso umano «Xydalba», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537" (GU Serie Generale n.66 del 19-03-2022).
6. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant Staphylococcus Aureus: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 147-55.
7. Cui L, Iwamoto A, Lian J-Q, et al. Novel mechanism of antibiotic resistance originating in vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5-14.
8. 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; 370: 2169-79.
9. Food and Drug Administration. Guidance for industry acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment (2013).
10. Russo A, Concia E, Cristini F, et al. Current and future trends in antibiotic therapy of acute bacterial skin and skin-structure infections. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22 (Suppl 2): S27-36.
11. Riccobono E, Giani T, Baldi G, et al. Update on activity of dalbavancin and comparators against clinical isolates of Grampositive pathogens from Europe and Russia (2017-2018), and on clonal distribution of MRSA. *Int J Antimicrob Agents* 2022; 59: 106503.
12. Papavramidis T, Gentile I, Cattelanc AM, et al. REDS study: retrospective effectiveness study of dalbavancin and other standard of care of the same IV antibiotic class in patients with ABSSSI. *Int J Antimicrob Agents* 2023; 61: 106746.



13. Streifel AC, Sikka MK, Bowen CD, Lewis JS 2nd. Dalbavancin use in an academic medical centre and associated cost savings. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 54: 652-4.
14. Barbieri M, Bigliano P, Barilà D, et al. Analisi di minimizzazione dei costi del trattamento delle infezioni batteriche acute di cute e struttura cutanea a livello del sito chirurgico in pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico. *HTA Focus* 2016; 3: 45-56.
15. Mazzitelli M, Gatti M, Scaglione V, et al. Off-label use of dalbavancin for sequential treatment of spondylodiscitis by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a retrospective single-centre experience. *Antibiotics (Basel)* 2022; 11: 1377.