

MeB – Pagine Elettroniche

Volume V

Gennaio 2002

numero 1

APPUNTI DI TERAPIA

Una nuova classe di antibiotici: gli oxazolidinoni

a cura di Giorgio Bartolozzi

Come abbiamo avuto modo di constatare più volte, i batteri gram positivi hanno sviluppato in sempre maggior numero la resistenza agli antibiotici.

La presenza di stafilococchi resistenti alla meticillina (da meno di 2 al 54% degli isolamenti) e ai glicopeptidi (vancomicina e teicoplanina con una percentuale di resistenza per ora bassa), dello *Streptococcus pneumoniae* (dal 10 ad oltre il 50% degli isolamenti) e di *Streptococcus viridans* resistenti alla penicillina, ha convinto i clinici della necessità di disporre di un trattamento alternativo per pazienti che siano colpiti da gravi forme infettive, dovute a questi agenti.

Fra le possibili alternative, quella di ricorrere a una nuova famiglia di antibiotici, gli **oxazolidinoni**, è sembrata la più ricca di promesse. Inizialmente la tossicità presentata negli animali ha reso impossibile il loro sviluppo nell'uomo, finché due derivati, l'eperezolid e il linezolid, non vennero sviluppati dalla Upjohn (oggi Pharmacia e Upjohn). Dei due il più conosciuto è senz'altro il Linezolid che è stato largamente usato nell'uomo e che è stato approvato negli USA per l'uso corrente.

Una recente rivista (Diekema DJ, Jones RN. **Oxazolidinone antibiotics**. *Lancet* 2001, 358:1975-82) comparsa l'8 dicembre 2001 si sofferma proprio sul linezolid.

MECCANISMO DI AZIONE

Gli oxazolidinoni inibiscono la sintesi proteica dei batteri, bloccando la formazione del complesso 70S, attraverso il legame con la subunità ribosomiale 50S, quasi all'interfaccia con la subunità 30S. Questo meccanismo di azione è specifico degli oxazolidinoni, per cui non esiste una resistenza crociata fra questi antibiotici e altri inibitori della sintesi proteica.

ATTIVITÀ IN VITRO

Nella tabella n.1 viene riportata la sensibilità in vitro al linezolid dei più comuni cocci gram positivi.

Il linezolid è attivo verso lo stafilococco aureo sia sensibile, sia resistente alla meticillina, inibendo in pratica tutti i ceppi a concentrazioni di 4 mg/mL o inferiori. Nel caso aumenti la frequenza di ceppi resistenti anche alla vancomicina, l'attività del linezolid (1-2 mg/mL) offre sufficienti garanzie di attività. Il linezolid è attivo anche verso i ceppi coagulasi-negativi, inclusi quelli meticillino resistenti.

Tutti gli streptococchi studiati, compreso lo *Streptococcus pyogenes* e lo pneumococco sono inibiti da 4 mg/mL o meno di linezolid. Il linezolid è ugualmente attivo anche sui ceppi resistenti ai macrolidi, come è attivo verso gli pneumococchi sia sensibili, sia resistenti alla penicillina.

Staphylococcus aureus (n.2.256) Oxacillina sensibile

Oxacillina resistente

1-4

1-4

1-4

1-4

0,5-8

0,5-8

Stafilococchi coagulasi-negativi (n.48) Oxacillina sensibili
Oxacillina resistenti

0,5-2

0,5-2

1-4

1-4

0,25-4

0,5-4

Streptococchi b

-emolitici (n.47)

1-2

2-4

1-4

Streptococcus pneumoniae (n.454) Penicillina-sensibile

Penicillina resistente

0,5

0,5-1

1

1

<0,016-1

0,06-4

Enterococcus sp.

Vancomicina-sensibile Vancomicinaresistente

1-4

2-4

1-4

2-4

0,5-4

1-4

Il linezolid è attivo verso il *Mycobacterium tuberculosis* (anche multiresistente) e il complesso *Mycobacterium avium*.

Come altri antibiotici che inibiscono la sintesi proteica, anche gli oxazolidinoni sono agenti batteriostatici.

RESISTENZA

Non sono stati notati mutanti resistenti dopo esposizione di ceppi meticillino-sensibili o resistenti di *Staphylococcus aureus* al linezolid, a concentrazioni due volte la MIC (frequenza di mutazione spontanea inferiore a 10 alla -9).

I batteri furono inoltre capaci raramente di sviluppare resistenza agli oxazolidinoni, durante una terapia prolungata, mutando l'obiettivo ribosomico dell'antibiotico.

FARMACOCINETICA

Il linezolid viene rapidamente e completamente assorbito dopo somministrazione orale: la concentrazione massima è raggiunta dopo 1-2 ore. Dopo la somministrazione di 375-625 mg la punta massima del farmaco è di 12 e di 18 mg/mL rispettivamente; l'antibiotico alla dose di 375 mg ogni 12 ore è presente nelle 24 ore a livelli minimi di 4 mg/mL.

La metà vita della somministrazione per via endovenosa o per bocca è rispettivamente di 4,5 e 5,5 ore. L'eliminazione avviene per via renale e per via extra-renale: in caso d'insufficienza renale è stato visto che non è necessario diminuire la dose da somministrare. I metaboliti del linezolid si accumulano nell'insufficienza renale ma non si conosce ancora il loro significato clinico: comunque la dialisi allontana sia il linezolid che i suoi metaboliti.

I dati della farmacocinetica indicano come utile e necessaria una dose orale o endovenosa di 400 mg ogni 12 ore o meno, nelle infezioni non complicate e di 600 mg ogni 12 ore nelle infezioni gravi (Vedi Tabella n.2).

Nei bambini viene suggerita una dose di 10 mg/kg due volte al giorno. La metà vita è più bassa (3-4 ore) nei bambini che negli adulti.

FARMACODINAMICA

L'effetto postantibiotico del linezolid è in vivo di 3-4 ore verso lo *Streptococcus pneumoniae* e lo *Staphylococcus aureus*, mentre in vitro verso lo stafilococco e l'enterococco è di 0,8 ore.

Parametri Valori

Biodisponibilità per bocca

100%

Effetto dei cibi

Leggera diminuzione

Volume di distribuzione (L)

40-50

Legame con le proteine

31%

Concentrazione massima (mg/mL)

12,7*/21,²

Concentrazione minima mg/mL

6,2

Metà

5,4/4,^{8*}

Tabella n.2 - Farmacocinetica del linezolid

* Dopo una dose di 600 mg per bocca

** Dopo una dose di 600 mg ogni 12 ore per bocca

*** Per bocca o per via endovenosa

PROVE CLINICHE

Prove cliniche in fase III hanno studiato il linezolid sia nel trattamento delle infezioni della cute e del connettivo, sia della polmonite acquisita in comunità o in ospedale.

Confrontato con la claritromicina per la cura delle infezioni cutanee non complicate e con l'oxacillina/dicloxacillina per le infezioni complicate della cute, il linezolid in esperienze in doppio cieco, ha avuto un'efficacia dell'88%, confrontabile con quella degli altri antibiotici. Il farmaco ha avuto un successo microbiologico del 98% nelle infezioni non complicate; nelle infezioni complicate il successo fu del 91% per lo *Staphylococcus aureus*, del 100% per lo *Streptococcus agalactiae* e del 79% per lo *Streptococcus pyogenes*.

In uno studio in cieco singolo il linezolid ebbe un successo dell'85-90% nelle polmoniti acquisite in comunità. Nelle polmoniti acquisite in ospedale il successo fu del 66% contro il 68% della vancomicina.

Risultati simili (50-69%) nel trattamento di infezioni da enterococco resistente alla vancomicina in varia localizzazione.

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ

Il linezolid è ben tollerato. I più comuni effetti collaterali sono risultati i disturbi gastrointestinali come la diarrea e la nausea, seguiti dalla cefalea e dall'esantema. La presenza di effetti collaterali spiacevoli ha richiesto la sospensione della somministrazione del linezolid nel 3-4% dei trattati.

E' stata notata nel 2-4% la comparsa di una trombocitopenia dopo 2 settimane di trattamento, con ritorno al normale dopo che il farmaco era stato sospeso.

Poiché gli oxazolidinoni sono inibitori delle monoamino ossidasi, nella pratica va tenuto conto di questo effetto, anche se non si è verificato mai alcun inconveniente, legato a questa azione collaterale.

Il linezolid inoltre potenzialmente può interagire con agenti adrenergici e serotonergici, aumentando la risposta a questi farmaci e presentando un rischio aumentato della sindrome da serotonina (iperpiressia e disfunzione cognitiva) in soggetti che ricevevano contemporaneamente sostanze serotonergici.

PRESENTE E FUTURO DEGLI OXAZOLIDINONI

Già è possibile affermare che il linezolid ha un suo ruolo come agente antibatterico. Poichè alcuni dei suoi attributi, come l'eccellente tollerabilità e la completa biodisponibilità per bocca, possono condurre a un uso entusiastico dell'antibiotico con conseguente comparsa di resistenza, viene consigliato un uso controllato del linezolid. Esso deve essere riservato al trattamento delle infezioni gravi e complicate, possibilmente causate da agenti resistenti ad altri antibiotici. Nel caso venga introdotto in Italia, in pratica il suo uso dovrebbe essere previsto solo in ospedale (fascia H) e solo in particolari situazioni. Trova un'indicazione precisa nelle infezioni da enterococchi resistenti e nel trattamento delle infezioni dovute a stafilococchi meticillino-resistenti che possano essere resistenti anche ai glicopeptidi.

E' probabile, sulla base delle ricerche sperimentali, che il linezolid possa risultare utile nel trattamento delle infezioni da micobatteri, compreso il *Mycobacterium tuberculosis*.

E' probabile anche che il linezolid apra la strada alla scoperta di altri oxazolidinoni per uso clinico.

Dichiarazione liberatoria.

Il dottor RN Jones ha ricevuto fondi per la ricerca dalla Pharmacia e Upjohn. Non ha ricevuto nessun supporto finanziario per la preparazione della rivista, pubblicata sul Lancet, alla quale viene fatto riferimento.