

Γ. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* C. ANTIMICROBIALS FOR INFECTIONS BY *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(Συμπλ 1):23–24
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(Suppl 1):23–24

ΦΙΝΤΑΞΟΜΙΚΙΝΗ

Θ. Νιτσοτόλης, Ε. Σουμπούρου,
Γ. Χρύσος, Σ. Αντωνόπουλος

Β΄ Παθολογικό Τμήμα και Μονάδα Λοιμώξεων,
Γενικό Νοσοκομείο Πειραιώς «Τζάνειο»

Η φινταξομικίνη αποτελεί το πρώτο μόριο στην κατηγορία των μακροκυκλικών αντιμικροβιακών παραγόντων που έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία της λοίμωξης από *Clostridium difficile*. Αποτελείται από ένα πολυακρόρεστο 18μελή μακροκυκλικό λακτονικό δακτύλιο με 2 πλάγιες ομάδες σακχάρων (7-καρβοξυ και 6-δεοξυ στις θέσεις C12 και C21 αντίστοιχα) που συνεισφέρουν στη φαρμακολογική δράση του μορίου της¹. Αποτελεί προϊόν ζύμωσης του ακτινομύκητα *Dactylosporangium aurantiacum* και in vivo το μόριό της υδρολύεται, από άγνωστη προς το παρόν εστεράση του ορού, παράγοντας τον κύριο μεταβολίτη της, το μόριο OP-1118 με δράση επίσης (αλλά ασθενέστερη) στο *C. difficile*. Η φινταξομικίνη αναστέλλει τη σύνθεση του RNA από τη βακτηριακή RNA πολυμεράση. Εμφανίζει έτσι μοναδικό τρόπο δράσης, αφού αναστέλλοντας τη σ υποομάδα του συμπλέγματος DNA-RNA πολυμεράσης, δεν επιτρέπει τον αρχικό διαχωρισμό των ελίκων του DNA για την έναρξη της σύνθεσης του mRNA². Αυτός ο μοναδικός τρόπος δράσης εξηγεί και το στενότατο αντιμικροβιακό φάσμα της και τη μη διασταυρούμενη αντοχή του *C. difficile* με άλλες κατηγορίες αντιμικροβιακών.

Η φινταξομικίνη είναι αντιμικροβιακός παράγοντας με στενό φάσμα δράσης εναντίον Gram (+) αναερόβιων, ιδίως κατά του *C. difficile* και του *C. perfringens*. Είναι λιγότερο δραστική εναντίον Gram (+) μη σπορογόνων βακίλλων, όπως τα *Propionibacterium*, *Lactobacilli*, *Peptostreptococcus* spp. Οι τιμές MIC της φινταξομικίνης για τους περισσότερους αερόβιους και αναερόβιους Gram (-) βακίλλους (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Campylobacter*, *Helicobacter*, *Haemophilus*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Veillonella*) ξεπερνούν τα 32 μg/ml με 64 μg/ml. Επίσης δεν είναι δραστική στα διάφορα είδη της *Candida*³. Δρα βακτηριοκτόνα κατά του *C. difficile* με MIC₅₀ που κυμαίνεται από 0,06 μg/ml μέχρι 0,25 μg/ml και MIC₉₀ που

κυμαίνεται αντίστοιχα από 0,125 μg/ml μέχρι 0,5 μg/ml. Δεν υπερτερεί έναντι της μετρονιδαζόλης και βανκομυκίνης σε στελέχη *C. difficile* BI/NAP1/027. Όμως το στενό φάσμα δράσης της φαίνεται να της προσδίδει συγκριτικό πλεονέκτημα έναντι των υπολοίπων αντιμικροβιακών παραγόντων στη διατήρηση, στο μέτρο του δυνατού, του φυσιολογικού εντερικού μικροβιώματος και την αποφυγή ανάπτυξης ανθεκτικών στη βανκομυκίνη εντεροκόκκων (VRE). Η ανάπτυξη αντοχής του *C. difficile* στη φινταξομικίνη με βάση τα σημερινά δεδομένα δεν είναι κάτι που αναμένεται στην κλινική πράξη. Η συχνότητα αυτόματης μεταλλαγής και ανάπτυξης αντοχής σε επίπεδα πάνω από 4-8 φορές της MIC στο *C. difficile* συμβαίνει με συχνότητα < 1.4×10⁻⁹. Οι μεταλλαγές αφορούν την περιοχή σύνδεσης της φινταξομικίνης με την RNA πολυμεράση και καθορίζονται από τα γονίδια *groB* και *groC*³.

Όταν χορηγείται από του στόματος, η φινταξομικίνη εμφανίζει ελάχιστη συστηματική απορρόφηση, η οποία είναι ακόμα μικρότερη μετά από τη λήψη λιπαρού γέυματος. Η μέγιστη συγκέντρωσή της στο πλάσμα είναι 2 έως 6 φορές μεγαλύτερη σε άτομα με λοίμωξη από *C. difficile*, όταν χορηγείται σε δόση 200 mg x 2 για 10 ημέρες. Επίσης τα επίπεδα της φινταξομικίνης και του μεταβολίτη της OP-1118 είναι διπλάσια σε άτομα ηλικίας >65 ετών, χωρίς όμως ιδιαίτερη πρακτική κλινική σημασία⁴. Αποβάλλεται στα κόπρανα αμετάβλητη. Ο χρόνος υποδιπλασιασμού της υπολογίζεται στις 8-10 ώρες. Η νεφρική αποβολή της φινταξομικίνης θεωρείται αμελητέα (<1%) και μόνο μικρές ποσότητες του μεταβολίτη της OP-1118 απεκκρίνονται. Επομένως δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας της σε χρόνια νεφρική νόσο και πιθανώς και σε ηπατική κίρρωση. Οι συγκεντρώσεις του μητρικού φαρμάκου και του μεταβολίτη της στα κόπρανα είναι δοσοεξαρτώμενες. Η φινταξομικίνη επειδή αποτελεί υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gr) δε συνιστάται να συγχρησιμοποιείται με αναστολείς της, όπως κυκλοσπορίνη, κετοκοναζόλη, αμιωδαρόνη και μακρολίδια, ενώ δεν χρειάζεται αναπροσαρμογή της δοσολογίας της όταν συγχρησιμοποιείται με φάρμακα που αποτελούν υποστρώματα του κυτοχρώματος CYP (3A4/5, 2C19, 2C9)⁴.

Το στενό φάσμα της βακτηριοκτόνου δράσης της φινταξομικίνης και ο «σεβασμός» στα αναερόβια *Bacteroides/*

Prevotella συγκριτικά με τη βανκομυκίνη που προκαλεί μείωση του πληθυσμού τους κατά 2-4 λογ₁₀, είναι αυτό που αυξάνει την αποτελεσματικότητά της για τη μείωση της πιθανότητας υποτροπής της CDI αφού διατηρεί κατά το δυνατό τη φυσιολογική εντερική χλωρίδα. Επίσης η φινταξομικίνη και ο μεταβολίτης της OP-1118 φαίνεται να αναστέλλουν τη δημιουργία σπορογόνων μορφών *C. difficile* και την παραγωγή τοξίνης A (εντεροτοξίνης) και B (κυτταροτοξίνης) οι οποίες ρυθμίζονται από τα γονίδια *tcdA* και *tcdB*³.

Οι κλινικές ενδείξεις προήλθαν από δύο 2 μεγάλες, τυχαίοποιημένες, διπλά-τυφλές, φάσης 3 κλινικές μελέτες που συνέκριναν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της φινταξομικίνης έναντι της βανκομυκίνης σε άτομα με λοίμωξη από *C. difficile*^{5,6}. Η μελέτη OPT-80-003 περιλάμβανε 596 άτομα από τις ΗΠΑ και τον Καναδά ενώ η μελέτη OPT-80-004 περιλάμβανε 509 άτομα από τις ΗΠΑ, την Ευρώπη και τον Καναδά. Οι μελέτες έγιναν σε ενήλικες με πρώτο επεισόδιο ή πρώτη υποτροπή επιβεβαιωμένης λοίμωξης από *C. difficile*. Κύρια κριτήρια αποκλεισμού ήταν η απειλητική για τη ζωή ή η κεραυνοβόλος λοίμωξη από *C. difficile*, τοξικό megacolon και η παρουσία φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Οι ασθενείς με CDI τυχαίοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: η πρώτη ομάδα έλαβε αγωγή με φινταξομικίνη σε δόση 200mg ανά 12ωρο από του στόματος για 10 ημέρες και η δεύτερη ομάδα έλαβε από του στόματος βανκομυκίνη σε δόση 125 mg κάθε έξι ώρες για 10 ημέρες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ίαση με το πέρας της αγωγής που διαπιστώθηκε σε 88,2% και 85,8% των ασθενών της μελέτης OPT-80-003 αντίστοιχα και σε 87,7% και 86,8% των ασθενών της μελέτης OPT-80-04 αντίστοιχα. Στα δευτερογενή καταληκτικά σημεία εντάσσονταν η συχνότητα των υποτροπών και η παρατεταμένη κλινική ανταπόκριση 30 ημέρες μετά το πέρας της αγωγής. Υποτροπές διαπιστώθηκαν σε 15,4% των ασθενών υπό φινταξομικίνη και σε 25,3% των ασθενών υπό βανκομυκίνη στη μελέτη OPT-80-003 (p:0,005) και σε 12,7% και 26,9% των ασθενών αντίστοιχα στη μελέτη OPT-80-004 (p<0,0001). Παρατεταμένη κλινική βελτίωση διαπιστώθηκε σε 74,8% και 64,1% των ασθενών αντίστοιχα στη μελέτη OPT-80-003 (p:0,006) και σε 76,6% και σε 63,4% των ασθενών αντίστοιχα στη μελέτη OPT-80-004 (p:0,001).

ABSTRACT

Fidaxomicin

T. NITSOTOLIS, E. SOUBOUROU,
G. CHRYSOS, S. ANTONOPOULOU

2nd Department of Internal Medicine
and Infectious Diseases Unit,

"Tzaneion" Piraeus General Hospital, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(Suppl 1):23–24

This review focuses on the pharmacokinetics and clinical indications of fidaxomicin for the management of colitis by *Clostridium difficile* with emphasis on the preservation of gut microbiome and prevention of infection relapse.

Corresponding author:

T. Nitsotolis, 2nd Department of Internal Medicine and Infectious Diseases Unit, "Tzaneion" Piraeus General Hospital, Greece

e-mail: tomnitsotolis@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. JOHNSON AP. Drug evaluation: OPT-80, a narrow-spectrum macrocyclic antibiotic. *Curr Opin Investig Drugs* 2007, 8:168-173
2. ARTSIMOVITCH I, SEDDON J, SEARS P. Fidaxomicin is an inhibitor of the initiation of bacterial RNA synthesis. *Clin Infect Dis* 2012, 55 Suppl 2:S127-S131
3. GOLDSTEIN EJC, BABAKHANI F, CITRON DM. Antimicrobial activities of fidaxomicin. *Clin Infect Dis* 2012, 55(Suppl 2):S143-S148
4. LOUIE T, MILLER M, DONSKEY C, MULLANE K, GOLDSTEIN EJ. Clinical outcomes, safety, and pharmacokinetics of OPT-80 in a phase 2 trial with patients with *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:223-228
5. LOUIE TJ, MILLER MA, MULLANE KM, WEISS K, LENTNEK A, GOLAN Y, ET AL. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011, 364:422-431
6. CORNELLY OA, CROOK DW, ESPOSITO R, POIRIER A, SOMERO MS, WEISS K, ET AL. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: A double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012, 12:281-289