

Dalfopristin-quinupristin

DEKLARATION

Detta antibiotikum (J01FG02) består av dalfopristin (streptogramin A) och quinupristin (streptogramin B) i förhållandet 70/30. Medlet finns endast för intravenöst bruk.

RAFS BEDÖMNING

Dalfopristin-quinupristin är f.n. inte registrerat i Sverige. Medlet har i huvudsak aktivitet mot stafylokocker samt mot *Enterococcus faecium*. Resistens mot medlet är dock relativt vanligt förekommande hos *E. faecium*. Medlet har inte tillräcklig aktivitet mot *Enterococcus faecalis*. Normal dosering är 7,5 mg/kg x 2.

FARMAKODYNAMIK

Dalfopristin/quinupristin hämmar bakteriers proteinsyntes via bindning till ribosomer. Dalfopristin/quinupristin har baktericid effekt mot *Streptococcus pneumoniae* men verkar bakteriostatiskt mot stafylokocker och enterokocker. Den antibakteriella effekten korrelerar bäst till AUC över MIC. Dalfopristin/quinupristin har en postantibiotisk effekt mot grampositiva bakterier på 5 - 10 timmar.

Aktivitet dalfopristin-quinupristin

- **God aktivitet:** stafylokocker, *E. faecium*
- **Lägre aktivitet (nativ population i I-grupp):** -
- **Otillräcklig aktivitet:** *E. faecalis*, gramnegativa bakterier, anaeroba bakterier.

MIC-distributioner för dalfopristin-quinupristin kan hittas på EUCASTs webbsidor: (<http://217.70.33.99/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init>)

BRYTPUNKTER

- **Icke-artrelaterade brytpunkter:** Data saknas.
- **Kliniska brytpunkter (Artrelaterade brytpunkter som korrelerar till klinisk behandlingseffekt):** stafylokocker, *E. faecium*.

MIC- och zonbrytpunkter redovisas i separat tabell

(<http://www.srga.org/MICTAB/Brytpunktstabeller%20RAF-M%20v1.1.xls>).

RESISTENSUTVECKLING

- **Resistensmekanismer:** modifiering av bindningsställe på ribosomen, inaktiverande enzymer, efflux
- **Korsresistens:** föreligger i viss utsträckning mot makrolider, linkosamider (klindamycin) och typ B streptograminer. Detta är speciellt påtagligt vid s.k konstitutiv MLS-resistens hos stafylokocker.
- **Resistens sällsynt (<1%):** -
- **Resistens förekommer (1 – 10 %):** stafylokocker, E. faecium.
- **Resistens är vanlig (>10 %):** -
- **Internationella trender:** resistensutveckling under pågående behandling av vankomycinresistenta E.faecium är ej helt ovanligt, ej heller superinfektioner orsakade av E.faecalis. För Staphylococcus aureus gäller att i områden där meticillinresistens och/eller erytromycinresistens är vanligt förekommande är även resistensen mot dalfopristin/quinupristin vanligare.

FARMAKOKINETIK

- **Serumkoncentration:** I steady state, efter en dos av 7,5 mg/kg är C_{max} för quinupristin och dess metaboliter 3,2 mg/L och för dalfopristin och dess metabolit 8,0 mg/L.
- **Skenbar distributionsvolym:** ca 1,0 L/kg för både quinupristin och dalfopristin.
- **Serumproteinbindning:** 55-78% för quinupristin och 11-26% för dalfopristin.
- **Halveringstid:** För quinupristin ca 0,9 tim och för dalfopristin ca 0,75 tim.
- **Metabolism och elimination:** En glutation-metabolit och en cystein-metabolit är de huvudsakliga metaboliterna av quinupristin; vid infusionens slut är 59% av koncentrationen i plasma quinupristin, 25% och 16% är glutation- respektive cysteinmetabolit. Dalfopristin svarar för 23% av koncentrationen vid 15 minuter efter infusionsstart, 47% är pristinamycin IIA och 16,5% är reducerad pristinamycin IIA. 13% är oidentifierade metaboliter.
- Utsöndring sker huvudsakligen i faeces av både modersubstanser och deras metaboliter (ca 75%). Utsöndring via urinen står för ca 15% av quinupristin och för ca 19% av dalfopristin.
- **Aktiva metaboliter:** Metaboliterna av quinupristin och dalfopristin är antimikrobiellt aktiva och uppvisar synergism med modersubstanserna.
- **Viktig interaktion:** Cytokrom P450 3A4 hämmas signifikant av dalfopristin/quinupristin. Förhöjda plasmanivåer av ciklosporin, nifedipin och midazolam har uppmätts vid samtidig administration av dalfopristin/quinupristin. Plasmanivåerna av takrolimus ökar vid samtidig administration. Risk för ökade plasmanivåer av ergotamin, dihydroergotamin, terfenadin, astemizol, cisaprid, disopyramid, kinidin, lignokain föreligger då dessa metaboliseras av cytokrom P450 3A4. Försiktighet ska iakttagas när dalfopristin/quinupristin ges tillsammans med läkemedel som förlänger QT-intervallet (klass Ia och III antiarytmika, neuroleptika, antidepressiva, malariamedel, fluorokinoloner, azol-antimykotika, makrolider och vissa antihistaminer).

Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF)

Uppdaterad 2010-12-16