

SPECIALE - I focus di **Exposanità**

**LABORATORIO**

# Il laboratorio farmacologico per l'ottimizzazione degli antibiotici

**Caterina Lucchini**

L'applicazione di principi dinamico-cinetici può contribuire a controllare la chemioresistenza.

**KEYWORDS**

antibioticoresistenza

antibiotic-resistance

**I**n ottobre 2017 a Roma è stato presentato il primo Decalogo per il corretto uso degli antibiotici e per il contenimento delle resistenze batteriche in Italia realizzato da G.I.S.A - Gruppo italiano per la stewardship antimicrobica. Obiettivo del decalogo una governance complessiva delle infezioni multi-resistenti, in armonia con l'approccio One Health, di recente approvato a livello europeo e italiano quale strategia globale che interconnette la tutela della salute umana, animale e ambientale.

Quella dell'antibioticoresistenza è una storia di forte rilievo e impatto. Il decalogo stilato da G.I.S.A. nasce con l'obiettivo di essere una guida pratica per promuovere azioni dirette alla prevenzione primaria e secondaria delle infezioni (vaccini e profilassi antibiotica), azioni dirette al controllo della diffusione della resistenza antimicrobica (Infection Control), azioni dirette al contenimento dell'uso degli antibiotici negli animali (approccio One-Health) e al loro buon uso nell'uomo (antimicrobial stewardship). Uno dei capitoli del Decalogo è stato dedicato al laboratorio farmacologico. Curato da Andrea Novelli ed Elia Rosi del Dipartimento di Scienze della Salute, Sezione di Farmacologia Clinica e Oncologia, il capitolo punta a dare informazioni pratiche su cinque argomenti chiave che riguardano il laboratorio farmacologico. Gli aspetti farmacologici correlati all'incremento delle chemioresistenze batteriche sono sostanzialmente tre: la scelta inadeguata dell'antibiotico, la posologia non corretta e la durata eccessivamente lunga della terapia. Le evidenze disponibili, infatti, suggeriscono che l'uso appropriato e la più breve durata del trattamento antibiotico legata al raggiun-

gimento dell'efficacia clinica e microbiologica si tradurranno in una minore incidenza di insuccesso o di recidive, nonché in una minore insorgenza di chemioresistenze.

## Principi farmacologici per dosaggio e durata ottimali del farmaco

Le prerogative farmacocinetiche (PK) e farmacodinamiche (PD) sono differenti non solo tra le varie classi di antibiotici, ma anche tra le varie molecole all'interno della stessa classe. I farmaci si dividono in tempo-dipendenti e concentrazione-dipendenti. Le caratteristiche farmacocinetiche, considerate come un aspetto di uno specifico regime posologico, possono aiutare a determinare l'andamento delle concentrazioni nel sangue, nei tessuti e fluidi corporei e nel sito di infezione. Sono considerati antibiotici concentrazione-dipendenti quelli che presentano la maggiore attività battericida quando raggiungono elevate concentrazioni (con elevati rapporti Cmax/MIC o AUC/MIC), anche se mantenute per un periodo di tempo relativamente breve.

Tra questi i fluorochinoloni, i macrolidi semisintetici, gli aminoglicosidi, la colistina, la daptomicina, i nuovi lipo-glicopeptidi dalbavancina e oritavancina e gli antifungini polienici. La posologia di questo tipo di antibiotici viene ottimizzata dalla somministrazione di dosi elevate e tempi prolungati (una o due volte al giorno). Sono considerati antibiotici tempo-dipendente le betalattamine, i carbapenemi, i macrolidi naturali, i glicopeptidi, gli oxazolidinoni, la tige ciclina e gli antifungini. In questi casi le concentrazioni di farmaco libero nel sito di infezione dovrebbero essere mantenute al di sopra della MIC per il patogeno in causa, per un

**T**he application of dynamic-kinetic principles can contribute in controlling the chemo-resistance.

tempo relativamente prolungato al fine di ottimizzare l'esposizione. Per questi farmaci l'obiettivo è la ottimizzazione della quantità di farmaco.

Le caratteristiche farmacocinetiche, quando vengono considerate come un aspetto di uno specifico regime posologico, possono aiutare a determinare l'andamento delle concentrazioni nel sangue, nei tessuti e fluidi corporei e nel sito di infezione. Nella valutazione della farmacocinetica è importante considerare le caratteristiche idrofile o lipofile della molecola che si impiega. Quando si somministrano antibiotici idrofili solo una frazione della concentrazione plasmatica è in grado di diffondere nei tessuti e la penetrazione può essere persino ridotta in presenza di comorbidità come il diabete.

Di conseguenza, in alcune circostanze, il trattamento ottimale delle infezioni batteriche potrebbe richiedere uno schema posologico più aggressivo: per gli antibiotici tempo-dipendenti può essere utile la somministrazione in infusione prolungata o continua, mentre per le molecole concentrazione-dipendenti potrebbero essere efficaci dosi più elevate. Al contrario le molecole lipofile possono raggiungere concentrazioni tissutali maggiori delle contemporanee plasmatiche e la loro penetrazione nel fluido interstiziale è generalmente elevata e spesso non viene alterata dallo stato fisiopatologico di base. Pertanto, per questi farmaci l'atteggiamento posologico standard potrebbe

## I numeri dell'antibiotico resistenza

Ogni anno si verificano 4 milioni di infezioni da germi antibiotico-resistenti che provocano più di 37 mila morti. Secondo l'ISS in Italia il livello di antibiotico-resistenza si colloca fra i più elevati in Europa con una percentuale annuale di pazienti infetti fra il 7 e il 10%. Le infezioni contratte in ospedale colpiscono circa 300.000 pazienti e causano una mortalità che si aggira fra i

4.500-7.000 casi. Quanto alle stime future, si prevede che nel 2050 le infezioni batteriche da germi multiresistenti possano causare circa 10 milioni di morti (superando i decessi per tumore) e con costi esorbitanti per i sistemi sanitari di tutto il mondo. 5. Evidenziare il ruolo del laboratorio farmacologico per l'ottimizzazione della terapia antimicrobica.

essere adeguato nella maggior parte dei casi. Per sopprimere le resistenze antibiotiche e ottimizzare il risultato terapeutico può essere utile effettuare il monitoraggio terapeutico (TDM) delle concentrazioni di antibiotico.

## Cenni sulla resistenza

Basse dosi e lunga durata di terapia sono due dei principali fattori della resistenza. Spesso i programmi di restrizione per ridurre la resistenza non sono riusciti nell'intento. La correlazione tra riduzione nella prescrizione e resistenza non è chiara. In linea generale i livelli di resistenza dipendono da:

- tipo di utilizzo dell'antibiotico;
- interazione specifica tra microrganismo e antibiotico stesso;
- caratteristiche potenziali di trasmissione delle resistenze.

Dal momento che la restrizione nell'uso degli antibiotici è importante ma non sufficiente per ridurre le resistenze, i medici devono prestare maggiore attenzione a scegliere posologie e durata della terapia appropriate. Servono strategie terapeutiche applicabili in clinica per massimizzare l'efficacia minimizzando gli effetti indesiderati. Esistono strategie applicabili nel quotidiano in grado di aiutare a contenere la chemioresistenza, direttamente o grazie a un'aumentata probabilità di successo clinico. Le recenti evidenze suggeriscono che l'applicazione di principi dinamico-cinetici può contribuire a controllare la chemioresistenza, evitando di esporre i microrganismi a dosi di antibiotico che finiscono per esercitare solo una pressione selettiva anziché eradicarli.

## Strategie in ambito clinico

- Adattare l'uso degli antibiotici all'epidemiologia locale
- Conoscere i parametri dinamico-cinetici di riferimento per lo specifico antibiotico in uso
- Selezionare la modalità di somministrazione più appropriata secondo i parametri dinamico/cinetici
- Considerare che le soglie standard di chemiosensibilità possono non essere applicabili in ambito clinico
- Massimizzare il dosaggio, soprattutto nelle infezioni gravi, tenendo conto della funzionalità renale, limitando la durata della terapia quando possibile
- Eseguire, quando possibile, la determinazione delle concentrazioni ematiche di antibiotico
- Utilizzare una terapia di associazione per 48-72 ore e quindi rivalutare la terapia empirica
- Adottare misure di sorveglianza attiva