

La farmacologia clinica degli antibiotici nei pazienti nefropatici

L'ottimizzazione dell'antibiotico terapia nei pazienti nefropatici è spesso piuttosto complicata, in quanto essi possono presentare significative alterazioni dei processi farmacocinetici (assorbimento, distribuzione, metabolizzazione ed eliminazione) ed un aumentato rischio di effetti indesiderati.

Per una corretta impostazione di una terapia antibiotica bisogna considerare i seguenti parametri farmaco-cinetici:

- il rapporto concentrazione massima/CMI (Concentrazione Minima Inibente)
- la percentuale dell'intervallo tra le dosi durante la quale le concentrazioni dell'antibiotico superano la CMI (tempo>CMI)
- il rapporto esposizione all'antibiotico /CMI (area sotto la curva [ASC]: CMI)

Tali parametri hanno una buona correlazione con l'efficacia terapeutica.

Gli antibiotici si possono, in linea di principio, classificare in battericidi concentrazione-dipendenti e battericidi tempo-dipendenti (Tab 1).

Quando si impiegano antibiotici *tempo-dipendenti* bisogna ottimizzare il parametro tempo>CMI mentre nel caso di antibiotici *dose-dipendenti* il parametro concentrazione massima/CMI. Pertanto, quando si deve modificare la posologia di un antibiotico in presenza di una nefropatia conoscere le proprietà farmacodinamiche di tali farmaci può aiutare il clinico a scegliere lo schema posologico più adatto.

Per gli antibiotici *tempo-dipendenti* può essere opportuno ridurre la posologia e mantenere costante l'intervallo tra le dosi, mentre per quelli *dose-dipendenti* può essere preferibile non modificare la posologia e aumentare invece l'intervallo tra le dosi.

Classi Antibiotici	Profilo farmacodinamico	Parametri farmacocinetici da ottimizzare	Dializzabilità
Aminoglicosidi	Concentrazione-dipendenti	Concentrazione massima/CMI	Si (emodialisi o dialisi peritoneale)
Penicilline	Tempo-dipendenti	Tempo>CMI	Vedi singole molecole
Cefalosporine	Tempo-dipendenti	Tempo>CMI	no
Carbapenemi	Tempo-dipendenti	Tempo>CMI	Si (emodialisi)
Vancomicina	Tempo-dipendenti	ASC: CMI	si
Lipopeptidi	Concentrazione-dipendenti	ASC: CMI; Concentrazione massima/CMI	Si, ma lentamente (15% della dose in 4 ore per emodialisi e 11% della dose in 48 ore per dialisi peritoneale)
Oxazolidinoni	Tempo-dipendenti	ASC: CMI	si
Lipoglicopeptidi	Concentrazione-dipendenti	ASC: CMI	Scarsa (5,9% della dose dopo 4 ore di dialisi)
Fluorochinoloni	Concentrazione-dipendenti	ASC: CMI	no
Macrolidi	Tempo-dipendenti	ASC: CMI	no

Gli antibiotici beta-lattamici sono tempo-dipendenti e quindi nei pazienti nefropatici è spesso preferibile ridurre la posologia mantenendo l'intervallo tra le dosi. Nei pazienti nefropatici la minore escrezione renale può causare effetti neurotossici (miocloni, convulsioni) da iperdosaggio, che negli uremici possono presentarsi più facilmente sia per cause farmacocinetiche (aumento della quota libera di antibiotico) sia per le modificazioni fisiologiche indotte dall'uremia sull'attività cerebrale.

Le **penicilline** di solito sono ben tollerate nei pazienti nefropatici; recentemente, sono stati osservati casi di insufficienza renale acuta indotti dall'associazione piperacillina/tazobactam + vancomicina.

Le **cefalosporine** di terza e quarta generazione sono impiegate nella terapia delle infezioni da Gram-negativi responsabili del 14%-27% delle infezioni ematiche nei dializzati. La ceftazidima è particolarmente indicata, in quanto può essere somministrata tre volte a settimana dopo le sessioni di dialisi. Nei pazienti affetti da polmoniti nosocomiali è opportuno mantenere le concentrazioni di ceftazidima al di sopra della CMI per il 45% dell'intervallo tra le dosi (45% tempo>CMI); nel caso di infezioni particolarmente gravi o in presenza di neutropenia è consigliabile mantenere le concentrazioni dell'antibiotico al di sopra della CMI per il 70% dell'intervallo tra le dosi (70% tempo>CMI, somministrando la ceftazidima una volta al giorno (nei pazienti in dialisi).

I **carbapenemi** possono provocare crisi epilettiche ad alte dosi, e dovrebbero essere usati con molta cautela nei pazienti nefropatici. Essi, inoltre, riducono drasticamente i livelli ematici di a. valproico (i meccanismi di tale interazione non sono ancora del tutto chiari).

Nei pazienti in dialisi la **vancomicina** viene somministrata tre volte a settimana; è una molecola nefrotossica e non dovrebbe essere associata ad altri antibiotici nefrotossici (ad esempio gentamicina),

Lipoglicopeptidi

La **telavancina** viene eliminata principalmente per via urinaria e pertanto nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min è necessario modificare la posologia, specialmente nei pazienti con polmoniti batteriche nosocomiali o da ventilazione meccanica.

La **dalbavancina** viene escreta per un terzo immodificata attraverso le urine ed è consigliabile ridurre il suo dosaggio nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min.

L'**oritavancina** (non ci sono dati sul suo impiego nei pazienti nefropatici) è un debole inibitore dei CYP2C9 che è un induttore dei CYP3A4 e CYP2D6 e pertanto

può provocare un aumento dell'esposizione alla warfarina (aumento del 31% dell'ASC media).

Sia la *telavancina* che l'*oritavancina* interferiscono con i test della coagulazione e pertanto non devono essere impiegati in associazione con l'eparina non frazionata.

Antibiotici **aminoglicosidici**

Tradizionalmente, gli **aminoglicosidici** venivano impiegati a basse dosi (e.g., gentamicina 3-6 mg/kg/die) divisi in due o tre dosi giornaliere, aggiustando la posologia in base ai livelli ematici. Recentemente, è stato ideato un nuovo e migliore schema posologico definito "alto dosaggio, intervallo esteso". Tale schema prevede una singola dose giornaliera (e.g. gentamicina 7 mg/kg) per ottimizzare il picco di concentrazione, e nei pazienti nefropatici l'intervallo tra le somministrazioni viene esteso a 36 o 48 ore, onde favorire l'eliminazione del farmaco. Tale schema posologico permette di ridurre la tossicità dell'aminoglicoside, se gli intervalli tra le dosi sono sufficientemente lunghi e di potenziare il suo effetto antibatterico. Inoltre, esso permette di sfruttare "l'effetto post-antibiotico" degli aminoglicosidi, ovvero la loro capacità di esercitare un'azione antibatterica anche quando la concentrazione del farmaco scende al di sotto della CMI per una frazione dell'intervallo fra le dosi. Questo schema posologico, tuttavia, non deve essere impiegato nei pazienti con clearance della creatinina < 30-40 ml/min .

Nei pazienti in dialisi gli aminoglicosidi sono somministrati alla fine delle sessioni onde evitare l'eliminazione attraverso l'emodialisi. Nei pazienti sottoposti a dialisi e con infezioni da Gram-negativi multi-farmacoresistenti è stato proposto di somministrare dosi più alte di farmaco per ottimizzare il "killing" antibatterico e utilizzare la maggiore clearance ottenuta mediante emodialisi per ridurre le concentrazioni e prevenire la comparsa di tossicità. Comunque, prima di introdurre questo protocollo terapeutico nella pratica clinica, saranno necessari ulteriori studi.

Fluoroquinoloni

Questa classe di antibiotici, con l'eccezione della moxifloxacina, viene eliminata per via renale, e pertanto la loro posologia deve essere determinata in base alla funzionalità renale del paziente. Una interazione farmacologica, importante ma qualche volta trascurata, che può avvenire nei pazienti nefropatici è quella tra chelanti dei fosfati e fluoroquinoloni; essi si legano ai cationi di- e trivalenti formando complessi insolubili, il che comporta un minor assorbimento intestinale dell'antibiotico.

Trimetoprim-sulfametoxazolo

Il *trimetoprim-sulfametoxazolo* viene eliminato per via renale, e nei pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min bisogna ridurre la sua posologia. L'emodialisi è moderatamente efficace nell'eliminare sia il trimetoprim che il sulfametoxazolo, riducendo la loro emivita a valori quasi normali (9-11 ore per il sulfametoxazolo e 10-15 ore per il trimetoprim. Ad alte dosi il trimetoprim può causare iperkalemia, in quanto inibisce in maniera dose dipendente i canali che inducono il riassorbimento di sodio chiamati ENaC situati sulla membrana luminale delle cellule renali dell'ultima porzione del tubulo contorto distale. Nei pazienti con insufficienza renale, tuttavia, tale fenomeno può manifestarsi anche a dosi terapeutiche. I sulfamidici possono causare nefrite interstiziale e necrosi tubulare; il trimetoprim può ridurre la secrezione tubulare di creatinina, causando un aumento della creatininemia anche senza alcun reale cambiamento della velocità di filtrazione glomerulare.

Impostare correttamente una terapia antibiotica in pazienti nefropatici non è facile; il clinico deve conoscere bene la farmacocinetica e la farmacodinamica delle molecole che intende usare: Tuttavia, oggi vi è un'ampia disponibilità di linee-guida che possono essere di ausilio per l'ottimizzazione dell'antibiotico-terapia dei pazienti nefropatici (2).

Le indicazioni delle linee-guida devono essere integrate e calibrate in base alle particolari condizioni del singolo paziente, in altre parole le **linee-guida** non sono” *un letto di Procuste insuperabile, ma devono rappresentare uno strumento atto a valutare la scelta clinica secondo modalità che non devono tuttavia prescindere dal caso reale”*

Bibliografia

- 1) Eiler & Shevets Clinical Pharmacology of Antibiotics. CJASN, 14, 1080-1090, 2019
- 2) Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AT (Ed): The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2018, 48th edition, Antimicrobial Therapy, Inc., Sperryville, VA, 2018

Edited by Mauro Gagliano MD