

EVOLUZIONE NELLA TERAPIA ANTIBIOTICA: GLI AMINOGLICOSIDI

GIUSEPPE CARAMIA, ERMANNO RUFFINI

Divisione Pediatria-Neonatologia

Azienda Ospedaliera Materno-Infantile "G. Salesi" - Ancona

Gli aminoglicosidi fin dagli anni '40 hanno rivestito un ruolo importante nella terapia delle gravi infezioni da germi soprattutto gram negativi malgrado gli inconvenienti legati al loro utilizzo (necessità di somministrazione parenterale, range terapeutico stretto, nefro-ototossicità) e nonostante la scoperta di betalattamine molto potenti con spettro antibatterico sovrapponibile (penicilline ad ampio spettro, cefalosporine di III^a e IV^a generazione, carbapenemici).

Caratteristiche generali

La Streptomina, il primo aminoglicoside scoperto, è stata prodotta dallo *Streptomyces* spp mentre gli altri derivano o da un altro *Streptomyces* o da una *Micromonospora* (tabella 1). L'Amikacina, la Netilmicina e l'Isepamicina a differenza delle altre molecole sono derivati semisintetici del prodotto naturale.

Il meccanismo d'azione degli aminoglicosidi si esplica in varie fasi di cui la prima è dovuta alla alterazione della permeabilità della membrana batterica con penetrazione del farmaco, ossigeno-dipendente, all'interno della cellula mentre la seconda si realizza attraverso legami del farmaco ai ribosomi del microrganismo ed in particolare i legami si realizzano in corrispondenza dell'interfaccia tra subunità 30S e 50S. Tali legami determinano una riduzione della sintesi proteica ed incremento della lettura errata dell'RNA messaggero. L'evidenza dell'azione battericida degli aminoglicosidi rispetto all'azione batteriostatica di altri antibiotici (macrolidi e CAF) con medesimo meccanismo d'azione, inibizione della sintesi proteica, fa pensare ad altri effetti finora ignorati degli aminoglicosidi.

Lo spettro antibatterico degli aminoglicosidi è mostrato dalla tabella 2. Sugli Stafilococchi meticillino-resistenti, spesso resistenti agli aminoglicosidi, la Netilmicina presenta maggiore attività rispetto alle altre molecole. Gli enterococchi sono resistenti agli aminoglicosidi mentre diventano sensibili all'associazione aminoglicoside+betalattamico.

Sebbene gli aminoglicosidi presentino una scarsa penetrazione all'interno delle cellule, sono attivi verso alcuni germi intracellulari quali le Brucelle, i Micobatteri e le Yersinie. Resistenti sono invece i Mycoplasmi, le Chlamydie, l'Ureaplasma e la Legionella.

Le MIC per i germi sensibili sono 1-15 mcg/ml per Streptomina, Kanamicina, Amikacina, 0.1-1 mcg/ml per Netilmicina, Gentamicina, Tobramicina e 1-8 mcg/ml per l'Isepamicina.

I batteri si difendono dagli aminoglicosidi con 3 meccanismi di resistenza: sintesi di enzimi modificanti (il più frequente ed il più importante), variazione dei siti di legame e alterazione della penetrazione dell'aminoglicoside.

Per quanto riguarda il primo meccanismo di resistenza i batteri gram negativi alterano la molecola degli aminoglicosidi tramite 3 tipi di enzimi: acetiltrasferasi (AAC) capace di modificare la Gentamicina, Tobramicina, Amikacina e Netilmicina; nucleotidiltrasferasi (ANT) capace di modificare la Gentamicina e la Tobramicina; fosfotrasferasi (APH) capace di modificare la Kanamicina, la Neomicina e la Paromomicina. L'aminoglicoside così modificato si lega scarsamente ai ribosomi. Tale resistenza è mediata da plasmidi determinando una resistenza trasferibile spesso multipla e tali enzimi vengono sintetizzati indipendentemente dalla presenza di antibiotico.

La variazione dei siti ribosomiali è un tipo di resistenza raro ed è determinata dalla mutazione di una proteina della subunità 30S del ribosoma. Tale tipo di resistenza si osserva per gli Enterococchi. La resistenza dovuta alla alterazione della penetrazione cellulare del farmaco è una resistenza cromosomica spesso crociata verso tutti gli aminoglicosidi con un livello inferiore a quella osservata nei casi di modificazione enzimatica; concentrazioni 10 volte superiori alle MIC previene l'insorgenza di ceppi mutanti. I germi che determinano questo tipo di resistenza sono gli *Pseudomonas* e gli *St. aureus*.

Attualmente la resistenza agli aminoglicosidi varia spesso in rapporto al germe, all'Ospedale, al Paese nonchè all'impiego più o meno costante del farmaco.

L'Amikacina e l'Isepamicina sono gli aminoglicosidi con meno resistenze nei confronti dei gram negativi mentre la Netilmicina lo è nei confronti dello *Stafilococco*.

A differenza dei betalattamici raramente compare resistenza durante il ciclo di terapia con aminoglicosidi ed inoltre la contemporanea somministrazione di un aminoglicoside non riduce la comparsa di resistenze verso cefalosporine di III^a generazione. In definitiva l'evoluzione della resistenza agli aminoglicosidi richiede periodi di esposizione lunghi oppure una carica batterica molto elevata (es. nella fibrosi cistica).

Gli aminoglicosidi sono scarsamente assorbiti per via orale per cui vengono somministrati per via parenterale (infusioni in 30-60 minuti per rischio di blocco neuromuscolare) con picchi sierici raggiunti in 30 minuti dopo somministrazione e.v. e dopo 30-90 minuti dopo somministrazione i.m.. Le concentrazioni sieriche massime "terapeutiche" (maggiori di 8-10 volte le MIC dei germi sensibili) raggiunte con i dosaggi standard consigliati per ogni singolo composto sono 4-10 mcg/ml per Gentamicina, Tobramicina e Netilmicina, 15-30 mcg/ml per Amikacina e 25-35 mcg/ml per Isepamicina. Le concentrazioni basali efficaci (leggermente sopra o uguale alle MIC dei germi sensibili) sono 1-2 mcg/ml per Gentamicina, Tobramicina e Netilmicina, 5-10 mcg/ml per Amikacina e 7-10 mcg/ml per Isepamicina.

Il legame sieroproteico degli aminoglicosidi è basso (<10%) ed essendo molto solubili in acqua diffondono molto bene nello spazio vascolare e interstiziale.

Per la loro insolubilità nei lipidi attraversano scarsamente le membrane biologiche ad eccezione delle cellule tubulari renali e dell'orecchio interno. Gli aminoglicosidi raggiungono scarse concentrazioni nelle secrezioni bronchiali (> concentrazioni con somministrazione per aerosol), nel liquor, nell'osso, nel pus, nella bile e nell'umore acqueo. Buona la diffusione nel liquido sinoviale mentre a livello renale le concentrazioni del farmaco sono 25-100 volte quelle sieriche. Gli aminoglicosidi non vengono metabolizzati e l'eliminazione, in forma immo-
dificata, è renale (99%) tramite filtrazione glomerulare. Circa il 10% della dose totale somministrata viene riassorbita a livello dei tubuli renali e lentamente eliminata con le urine con una emivita tissutale di 30-700 ore ciò comporta il

rilevamento del farmaco nelle urine anche dopo 20 giorni dalla sospensione della terapia.

L'emivita degli aminoglicosidi nei bambini di età superiore a 6 mesi con funzionalità renale normale oscilla da 1.5 a 3 ore. Nei neonati meno di una settimana di vita e nei prematuri l'emivita è di 8-11 ore mentre nei lattanti è di 5 ore in quanto in questi soggetti la clearance del farmaco è ridotta. L'emivita è più breve in corso di malattia febbrile ed aumenta in tutti quei processi che comportano una alterazione della funzionalità renale.

Tutti gli aminoglicosidisi sono potenzialmente nefrotossici, ototossici (cocleare e vestibolare) e possono causare blocco neuromuscolare (rarissimo).

La frequenza della nefrotossicità indotta dagli aminoglicosidi è del 5-25% ed è molto più frequente nell'età adulta rispetto a quella pediatrica.

Dal punto di vista istopatologico la nefrotossità renale è determinata dalla necrosi delle cellule del tubulo prossimale che si traduce, attraverso meccanismi non del tutto definiti, in una riduzione/cessazione della velocità di filtrazione glomerulare.

Nella maggioranza dei casi si evidenzia solo una lieve riduzione della clearance della creatinina ed è molto raro che si verifichi una insufficienza renale oligurico-anurica. La lesione tubulare è reversibile.

L'ototossicità sia cocleare che vestibolare può comparire anche dopo la sospensione della terapia e molto raramente il danno interessa entrambi gli organi mentre è più frequente il danno ad un solo organo.

La tossicità cocleare che può essere uni o bilaterale presenta una frequenza del 3-14% ed in genere la perdita di udito alle alte frequenze è asintomatica mentre quella alle basse frequenze (della voce umana) è preceduta da sintomi quali tinnito o senso di ripienezza auricolare.

Dal punto di vista istopatologico nel danno cocleare vi è la necrosi delle cellule ciliate interne ed esterne dell'organo di Corti ed il danno è irreversibile.

La tossicità vestibolare è più precoce di quella cocleare, è reversibile ed ha una frequenza del 4-6%.

I sintomi vestibolari sono nausea, vomito e vertigini esacerbati dal buio ma molto spesso tali sintomi mancano essendo il danno vestibolare compensato da stimoli sia visivi che propriocettivi.

Il danno vestibolare si realizza a livello della cellula ciliata dell'apice della cresta ampollare.

Ruolo degli aminoglicosidi nella moderna terapia antibiotica

In questi anni l'interesse agli aminoglicosidi si è mantenuto grazie all'attività antibatterica, ai modesti fenomeni di resistenza, alla ridotta tossicità dei prodotti più recenti, alla possibilità di ridurre la tossicità e all'emergenza di problemi legati alla resistenza alle betalattamine di recente introduzione.

Attività antibatterica

L'attività antibatterica degli aminoglicosidi è caratterizzata da 3 requisiti importanti: l'azione battericida concentrazione-dipendente, l'effetto post-antibiotico

(PAE) e il sinergismo con altri antibiotici.

L'azione battericida degli aminoglicosidi è rapida e la velocità di battericidia aumenta con l'aumentare delle concentrazioni del farmaco (concentrazione-dipendente) indipendentemente dalla grandezza della popolazione batterica (effetto inoculo assente). A tal proposito è stato evidenziato che un bolo singolo dell'aminoglicoside determina un aumento ed una accelerazione dell'attività battericida rispetto alla stessa dose totale ma somministrata con dosaggi multipli ed ad intervalli regolari.

I betalattamici che sono ugualmente battericidi devono invece questa loro attività al mantenimento di concentrazioni uguali o sopra le MIC (tempo-dipendente).

L'effetto post-antibiotico (PAE) è la soppressione persistente della crescita batterica dopo una breve esposizione ad un farmaco. Gli aminoglicosidi presentano un PAE di circa 1-3 ore nei confronti dello *Pseudomonas* e di 0.9-2 ore verso le *Enterobacteriaceae* ed inoltre più alta è la concentrazione del farmaco più lungo sarà tale effetto (concentrazione-dipendente). Da sottolineare che la durata del PAE degli aminoglicosidi è ridotto nei soggetti neutropenici infatti in tali condizione viene a mancare un fenomeno tipico degli aminoglicosidi definito post-antibiotic leukocyte enhancement o PALE. Tale fenomeno consiste in un aumento dell'attività antimicrobica dei leucociti verso quei germi precedentemente esposti agli aminoglicosidi.

Da ricordare che tra le betalattamine solo i carbapenemi presentano un PAE nei confronti dei gram negativi.

La sinergia tra un aminoglicoside ed un farmaco attivo sulla parete cellulare (beta-lattamina e/o glicopeptide) è una interazione positiva in cui l'effetto dei farmaci in associazione è maggiore rispetto alla somma degli effetti di ciascun farmaco. Alla base di tale sinergia vi è un aumento della concentrazione intracellulare dell'aminoglicoside favorito dal farmaco attivo sulla parete cellulare ed inoltre con l'associazione con le betalattamine vi è anche un aumento del PAE.

Riduzione della tossicità

La riduzione della tossicità degli aminoglicosidi si basa sulla conoscenza dei fattori di rischio concomitanti (tabella 4), sulla monosomministrazione e sulla riduzione della durata della terapia.

Tra gli aminoglicosidi la nefrotossicità decresce progressivamente nel seguente ordine: Neomicina, Kanamicina, Gentamicina, Tobramicina, Amikacina, Isepamicina, Netilmicina. In particolare le concentrazioni sieriche massime e minime tossiche per la Gentamicina, la Tobramicina e la Netilmicina sono > 10 e > 2 mcg/ml; per l'Amikacina sono > 30 e > 10 mcg/ml e per l'Isepamicina sono > 35 e > 10 mcg/ml.

È stato evidenziato che sono necessari diversi giorni di terapia prima che compaia danno renale clinicamente manifesto e quindi l'iperdosaggio accidentale per un giorno non causa necrosi tubulare.

In caso di alterazione della funzionalità renale è giustificata l'interruzione della terapia o un aggiustamento del dosaggio o dell'intervallo tra le somministrazioni; in questi casi il recupero spontaneo avviene entro pochi giorni.

I fattori di rischio più importanti nella ototossicità sono la durata della terapia e la dose cumulativa degli aminoglicosidi (tabella 4)..

Tra gli aminoglicosidi la Neomicina è la più tossica a livello cocleare seguita in ordine decrescente dalla Gentamicina, dalla Tobramicina, dall'Amikacina, dalla Isepamicina e dalla Netilmicina.

Per quanto riguarda il danno vestibolare la Streptomina risulta la più tossica tra gli aminoglicosidi seguita in ordine decrescente dalla Gentamicina, dalla Tobramicina, dalla Kanamicina, dall'Amikacina, dalla Isepamicina e dalla Netilmicina.

Studi hanno dimostrato che la monosomministrazione quotidiana degli aminoglicosidi riduce il raggiungimento di elevate concentrazioni del farmaco sia nelle cellule renali che in quelle dell'orecchio interno rispetto alla stessa dose totale somministrata in più dosi.

La durata della terapia con aminoglicosidi con qualunque regime terapeutico effettuato è un fattore di rischio per nefrotossicità in particolare una durata superiore a 10 giorni.

Attualmente è consigliato sospendere la terapia con aminoglicosidi dopo 3 giorni di terapia e sostituire tali farmaci con antibiotici meno tossici. Tale strategia terapeutica sfrutta il vantaggio dell'efficacia degli aminoglicosidi verso i germi sensibili e per la breve durata della terapia riduce anche il rischio della loro tossicità.

Somministrazione unica giornaliera

Numerosi studi hanno dimostrato che la monosomministrazione è ugualmente efficace ed inoltre riduce la tossicità degli aminoglicosidi.

Alcune caratteristiche farmacodinamiche di tali antibiotici danno ragione del perché la monosomministrazione dovrebbe rappresentare lo schema ottimale.

L'azione battericida concentrazione-dipendente, il prolungato PAE e la riduzione dell'uptake nei siti di tossicità sono state già segnalate in precedenza ma a tali caratteristiche si aggiungono la riduzione dell'emergenza di ceppi resistenti durante la terapia, grazie all'alto picco sierico, e la mancanza dell'effetto di prima esposizione. Quest'ultimo fenomeno consiste in una riduzione della suscettibilità dei batteri, che dura diverse ore, ad una seconda dose di aminoglicoside. La singola somministrazione determina la completa scomparsa di questo effetto prima della dose successiva.

La monosomministrazione offre inoltre altri vantaggi di tipo pratico quali: più semplice calcolo del dosaggio, un garantito picco sierico all'interno del range terapeutico (senza bisogno di controlli delle concentrazioni sieriche massime e minime), una potenziale riduzione del periodo di trattamento, un facile controllo sia della preparazione che della somministrazione, una diminuzione di tempo del personale ed infine un più basso costo.

Emergenza di germi resistenti alle betalattamine di recente sintesi

In questi ultimi anni una caratteristica comune a tutti i patogeni ospedalieri è la continua emergenza di ceppi resistenti agli antibiotici. Sui germi gram negativi

le cefalosporine di recente introduzione stanno selezionando con sempre maggiore frequenza ceppi produttori di betalattamasi cromosomiche o plasmidiche a spettro esteso resistenti spesso a tutti i betalattamici tranne ai carbapenemi. I germi gram negativi che hanno modificato la loro resistenza verso le betalattamine sono soprattutto la *K. pneumoniae*, l'*E. coli*, il *P. mirabilis*, l'*Enterobacter cloacae*, la *Serratia marcescens* e lo *Ps. aeruginosa*. Tra i germi gram positivi lo *St. aureus* ha una notevole capacità di acquisire resistenza agli antibiotici ed inoltre la resistenza alla Meticillina è spesso associata con la resistenza ad altre classi di antibiotici (aminoglicosidi, chinolonici, macrolidi).

Uno studio condotto in Italia sulla sensibilità degli antibiotici nei confronti dei patogeni ospedalieri ha mostrato che verso i germi gram negativi gli antibiotici con minore resistenza sono i carbapenemi seguiti dagli aminoglicosidi (Amikacina) mentre verso lo *St. aureus* meticillino-resistente la Netilmicina è risultata la più attiva (escludendo ovviamente i glicopeptidi) (tabella 5).

I dati delle resistenze riscontrate nel nostro Ospedale confermano l'efficacia della Netilmicina su ceppi di *St. aureus* meticillino-resistente, degli aminoglicosidi, in generale, e dei carbapenemi sui gram negativi mentre evidenziano ancora di più il problema della resistenza della *K. pneumoniae* verso le cefalosporine di III^a generazione (tabella 5).

Indicazioni cliniche

Gli aminoglicosidi vengono utilizzati soprattutto in ambiente ospedaliero nella terapia empirica delle gravi infezioni batteriche e sempre associato ad altro antibiotico. L'uso del solo aminoglicoside, evenienza rara, è giustificato solo nelle infezioni urinarie alte associate a controindicazioni all'uso di altri antibiotici come le betalattamine.

I vantaggi dell'associazione di antibiotici sono l'aumento della velocità d'azione battericida (effetto sinergico), l'ampliamento dello spettro d'azione, la prevenzione dell'insorgenza di resistenze e la riduzione degli effetti collaterali. La tabella 6, che mostra le indicazioni terapeutiche degli aminoglicosidi in età pediatrica, evidenzia come tali antibiotici vengono somministrati soprattutto nelle gravi infezioni batteriche dove una inappropriata terapia antimicrobica comporta una elevata mortalità (30-50%) .

La scelta dell'aminoglicoside è ancora controverso anche se tenendo conto sia delle resistenze che della tossicità le molecole che dovrebbero essere maggiormente utilizzate sono l'Amikacina, l'Isepamicina e la Netilmicina.

La Tobramicina per la sua attività verso lo *Ps. aeruginosa* rimane il farmaco di scelta nelle esacerbazioni acute polmonari nei fibrosi cistici e la sua ototossicità può essere ridotta somministrando il farmaco per via aerosolica.

Dosaggio

Nonostante i vantaggi della somministrazione unica giornaliera vi sono delle particolari situazioni patologiche o dei particolari germi dove tale regime terapeutico non è consigliato.

Numerosi studi infatti hanno rilevato che non sempre la monosomministrazione

presenta pari efficacia rispetto alla plurisomministrazione quotidiana ed in particolare nelle infezioni da germi aderenti come lo *Ps. aeruginosa* e lo *St. epidermidis* e nelle infezioni da corpo estraneo. Inoltre anche nelle infezioni in soggetti neutropenici la monosomministrazione degli aminoglicosidi ha determinato lo sviluppo di ceppi resistenti.

La tabella 7 mostra il dosaggio degli aminoglicosidi in età pediatrica dove la monosomministrazione è fortemente raccomandata soprattutto nei prematuri e nel neonato nella prima settimana di vita perchè la ridotta clearance del farmaco comporta una più lunga emivita.

Invece modificazioni del dosaggio degli aminoglicosidi si rendono necessario nei pazienti affetti da fibrosi cistica e nei casi di alterazione della funzionalità renale. Nei fibrosi cistici si osserva una aumentata clearance renale del farmaco associata ad emivita più breve ed incremento del volume di distribuzione. Tutto ciò si traduce in basse concentrazioni sia sieriche che nell'espettorato se si somministrano le dosi standard, per tali motivi sono necessari dosi del farmaco maggiori (tabella 7).

Nei casi di alterazione della funzionalità renale per ridurre il rischio di tossicità degli aminoglicosidi somministrati in dosi pluriquotidiane si può ridurre la dose o allungare l'intervallo tra le dosi. Quest'ultimo schema sembra più efficace in quanto più la dose è elevata più il picco sierico sarà elevato con maggiore attività battericida e più lungo PAE. La tabella 8 mostra l'intervallo tra le dosi degli aminoglicosidi in base alla clearance della creatinina (ml/minuto).

Nella monosomministrazione quotidiana si consiglia di somministrare la dose ogni 48 ore solo in presenza di una clearance della creatinina uguale o inferiore a 20 ml/min in quanto l'allungamento dell'intervallo tra le dosi comporterebbe bassi picchi sierici con susseguente riduzione dell'attività battericida.

In corso di terapia con aminoglicosidi è sempre consigliato un controllo della funzionalità renale ogni 3-5 giorni.

I controlli delle concentrazioni sieriche, come detto in precedenza, sono indicate solo nella somministrazione pluriquotidiana degli aminoglicosidi ed in particolare sono molto importanti i livelli minimi che sono in rapporto alla funzionalità renale. In caso di iperdosaggio si osserverà elevata concentrazione minima che richiederà appunto un aggiustamento della dose.

Conclusioni

- Gli aminoglicosidi per le loro caratteristiche antibatteriche rimangono tutt'ora dei farmaci importanti nella terapia combinata delle gravi infezioni batteriche.
- Per la presenza di alcune peculiarità farmacodinamiche possono essere somministrati in dose unica giornaliera con identica efficacia rispetto alla plurisomministrazione ad eccezione dei pazienti neutropenici e delle infezioni da *Ps. aeruginosa* e da *St. epidermidis*.
- La monosomministrazione associata alla possibilità di ridurre la durata della terapia comporta anche una riduzione del rischio di tossicità.

- Attualmente la Netilmicina, l'Amikacina e l'Isepamicina rappresentano gli aminoglicosidi con minori resistenze e tossicità.
- Con la possibilità in futuro di incorporare alcuni aminoglicosidi nei liposomi si potrebbe ottenere un selettivo rilascio del farmaco nei siti intracellulari ampliando così lo spettro d'azione ed inoltre ridurre anche la tossicità.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Beaucaire G. The role of aminoglycosides in modern therapy. *J Chemother* 1995; 7: 111-23.
- Caramia G, Ruffini E. Infezioni nosocomiali. Attualità terapeutiche. *Riv Ital Pediatr* 1997; 4: 544-49.
- Craig WA. Once-daily versus multiple-daily dosing of aminoglycosides. *J Chemother* 1995; 7: 47-52.
- Fanos V, Khoory BJ, Benini D. et al. Nefropatia da antibiotici in età neonatale. *Doctor Pediatra* 1997; 6: 5-12.
- Fontana R, Lo Cascio G, Mazzariol A. et al. Sensibilità a 11 antibiotici di ceppi *S. aureus* isolati da infezioni delle vie respiratorie. *Microbiologia Medica* 1997; 4: 8-11.
- Fontana R, Lo Cascio G, Mazzariol A. et al. Sensibilità a 23 antibiotici in ceppi nosocomiali di *Klebsiella pneumoniae* e di altre Enterobacteriaceae isolati da infezioni delle vie respiratorie. *Microbiologia Medica* 1997; 4: 12-20.
- Gilbert DN. Aminoglycosides. In: Principles and practice of infectious disease. Fourth Edition. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds., Churchill Livingstone Inc, 1995.
- Gilbert DN. Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 399-405.
- Miller GH, Sabatelli FJ, Naples L. et al. The most frequently occurring aminoglycoside resistance mechanisms. Combined results of surveys in eight regions of the world. *J Chemother* 1995; 7: 17-30.
- Neuman M. Vademecum degli antibiotici ed agenti chemoterapici anti-infettivi. V eds. Roma, 1994.
- Parker SE, Davey PG. Practicalities of once-daily aminoglycoside dosing. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 4-8.
- Spanu T, Ardito F, Fadda G. et al. Attività in vitro di beta-lattamici, aminoglicosidi, ciprofloxacina e cotrimoxazolo contro batteri gram negativi non fermentanti isolati da secrezioni respiratorie. *Microbiologia Medica* 1997; 4: 21-6.

Tabella 1. Gli aminoglicosidi di uso clinico

Principio attivo	Origine	Anno di identificazione
Streptomina	<i>Streptomyces griseus</i>	1944
Neomicina	<i>Streptomyces fradiae</i>	1949
Kanamicina	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	1957
Paromomicina	<i>Streptomyces rimosus</i>	1959
Spectinomina	<i>Streptomyces spectabilis</i>	1962
Gentamicina	<i>Micromonospora purpurea</i>	1963
Tobramicina	<i>Streptomyces tenebrarius</i>	1968
Sisomicina	<i>Micromonospora iyonensis</i>	1970
Amikacina	semisintesi della Kanamicina A	1972
Netilmicina	semisintesi della Sisomicina	1975
Isepamicina	semisintesi della Gentamicina B	1978

Tabella 2.

Spettro antibatterico in vitro di alcuni aminoglicosidi

Microrganismo	STM	KNM	GTM	TBM	AMK	NTM	IPM
<i>E. coli</i>		+	+	+	+	+	+
<i>P. mirabilis</i>		+	+	+	+	+	+
<i>Klebsiella spp</i>		+	+	+	+	+	+
<i>Enterobacter spp</i>		+	+	+	+	+	+
<i>Serratia spp</i>		+	+	+	+	+	+
<i>Ps. aeruginosa</i>		+	+	+	+	+	+
<i>Ps. cepacia</i>		0	0	0	0	0	0
<i>H. influenzae</i>		+	+	+	+	+	+
<i>St. pneumoniae</i>		0	0	0	0	0	0
<i>S. aureus MS</i>		+	+	+	+	+	+
<i>S. aureus MR</i>		0	0	0	+/-	+/-	+/-
<i>Listeria monocytogenes</i>		+	+	+	+	+	+
<i>M. tuberculosis</i>	+	0	0	0	+	0	0

+ sensibile; +/- variabile; 0 resistente; nessun simbolo dati non disponibili.

STM, Streptomina; KNM, Kanamicina; GTM, Gentamicina; TBM, Tobramicina; AMK, Amikacina; NTM, Netilmicina; IPM, Isepamicina.

Tabella 3.

Esempi di sinergia tra aminoglicosidi e farmaci attivi sulla parete cellulare

Microrganismo	Farmaco attivo sulla parete cellulare
Enterococchi	Penicillina, ampicillina, carbenicillina, vancomicina, teicoplanina
Streptococchi viridans	Penicillina
Streptococco gruppo B	Penicillina, ampicillina
Stafilococco aureus	Nafcillina, oxacillina, cefalotina, vancomicina, teicoplanina
Stafilococco epidermidis	Vancomicina, teicoplanina
Enterobacteriaceae	Piperacillina, cefotaxime, imipenem, meropenem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbenicillina, ticarcillina, mezlocillina, azlocillina, ceftazidime, imipenem, meropenem
<i>Listeria monocytogenes</i>	Penicillina, ampicillina, imipenem, meropenem

Tabella 4.

Fattori che influenzano la tossicità degli aminoglicosidi

**Fattori che aumentano
il rischio di tossicità**

Malattia renale preesistente
Ipotensione, deplezione di volume
Disfunzione epatica
Prematurità
Età neonatale

**Fattori che riducono
il rischio di tossicità**

Normale funzione renale
Normotesi
Nessuna disfunzione epatica

Fattori legati al paziente**Fattori legati all'aminoglicoside**

Recente terapia con aminoglicoside
Alte dosi
Trattamento > 3 gg
Scelta dell'aminoglicoside
Somministrazione frequente
Somministrazione intraauricolare
a timpano perforato

Nessuna terapia recente con aminoglicoside
Basse dosi
Trattamento < di 3 gg
Scelta dell'aminoglicoside
Monosomministrazione

Farmaci associati

Vancomicina, Amfotericina B,
Furosemide, Clindamicina,
Piperacillina, Cefalosporine,
Foscarnet

Carbenicillina, Ticarcillina

Tabella 5. Percentuali di resistenza agli antibiotici di alcuni patogeni ospedalieri in Italia e nella nostra Azienda Ospedaliera

	St. aureus MR	K. pneumoniae	E. coli	E. cloacae	S. marcescens	P. mirabilis	Ps. aeruginosa
AMX/ACC	71.2	13.7 (100)	7.1	80.2	87.2	10.5	
PIP/TAZ		11.7 (100)	2.3	21.7	21.9	0	30 (25)
TIC/ACC		12.1	1.8	21.7	5.3	0	23 (25)
CTZ		20.4 (80)	9	19.6	31.6	10.5	29 (22)
CTX	65.4	14.8 (100)	6	22.6	10.8	11.1	
CEP		4.1	2.3	3.4	15.2	10.5	15
IPM	71	1.3 (0)	0	0	7.7	10.5	8 (35)
MER		1 (0)	0.9	0	5.1	0	12 (28)
AMK		1.7 (5)	0.9	0	0	10.5	11 (35)
NTM	26 (10)	(9)					(40)
TBM		7.4	6.7	6.5	21.1	15.8	31 (38)

Da: Fontana R, Spanu T (modificata); 1997; () nostri dati.

AMX/ACC, Amoxicillina/clavulanato; PIP/TAZ, Piperacillina/Tazobactam; TIC/ACC, Ticarcillina/clavulanato; CTZ, Ceftazidime; CTX, Ceftriaxone; CEP, Cefepime; IPM, Imipenem; MER, Meropenem; AMK, Amikacina; NTM, Netilmicina; TBM, Tobramicina.

Tabella 6. Indicazioni cliniche alla terapia con aminoglicosidi in età pediatrica

Tipo di infezione	Germi più frequenti	Farmaco/i associato/i
Sepsi neonatale	S. gruppo B, Enterobatteri, Listeria, St. aureus	AMP
Sepsi in neutropenico	Enterobatteri, Pseudomonas, St. aureus ed epidermidis	Cefalosp. III [^] gen. o PAP + Teicoplanina o Vancom.
Meningite neonatale	S. gruppo B, Enterobatteri, Listeria	AMP
Polmonite neonatale	E. coli, S. gruppo B	AMP
Polmonite nella TIN	Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter, St. aureus	Cefalosp. III [^] gen. o Meropenem
Polmonite grave nel lattante	S. gruppo A e B, St. aureus, Enterobatteri, H. influenzae	AMP + Teicoplanina o Vancom.
Polmonite in neutropenico	Enterobatteri, Pseudomonas, St. aureus	Cefalosp. III [^] gen. + Teicoplanina o Vancom. Meropenem
Fibrosi cistica	Ps. aeruginosa	Ceftazidime o PAP
Artrite settica del lattante	St. aureus, Enterobatteri, S. gruppo B	Cefalosp. III [^] gen. o AMP o Meropenem + Teicoplanina o Vancom.
Artrite post-trauma	St. epidermidis ed aureus, Enterobatteri, Pseudomonas	Teicoplanina o Vancom. Ceftazidime o PAP
Osteomielite neonatale	St. aureus, Enterobatteri, S. gruppo A e B	Cefalosp. III [^] gen. o AMP + Teicoplanina o Vancom.
Endocardite infettiva	S. viridans, Enterococchi	AMP o Teicoplanina o Vancom.
Pericardite purulenta	St. aureus, S. pneumoniae, S. gruppo A, Enterobatteri	AMP o Meropenem
Enterocolite necrotizzante	E. coli, St. epidermidis, Pseudomonas, Cl. perfringens	AMP o Teicoplanina o Vancom.
Peritonite	Enterobatteri, Pseudomonas, Enterococchi, St. aureus	AMP o Meropenem
Pielonefrite settica	Enterobatteri, Enterococchi	AMP o Cefalosp. III [^] gen. o Meropenem
Ustioni infette	St. aureus, Enterobatteri, Pseudomonas, S. gruppo A	Teicoplanina + PAP

AMP, Ampicillina o Amoxicillina protetta; PAP, Penicilline anti-pseudomonas (Carbenicillina, Ticarcillina)

Tabella 7. Dosaggio (mg/Kg/die) degli aminoglicosidi in età pediatrica

Età	Gentamicina	Tobramicina	Netilmicina	Amikacina	Isepamicina
Prematuri*	4-5	6	6-7.5	7	
0-7 giorni	5	4	5	15-20	7.5*
Lattanti	5-7.5	5	7.5	15-20	15
Bambini	6-7.5 (8-12)	6-7.5 (10-20)	7.5 (10-20)	15-20 (20-30)	

* in monosomministrazione quotidiana; () pazienti con fibrosi cistica

Tabella 8. Prolungamento dell'intervallo di somministrazione degli aminoglicosidi in caso di alterazione delle clearance della creatinina

Cl. creatinina (ml/min.)	Gentamicina (h)	Tobramicina (h)	Netilmicina (h)	Amikacina (h)	Isepamicina (h)
80-90	12	12	12	12	12
50-80	12-24	12-24	12-24	12-24	12-24
10-50	24-48	24-48	24-48	24-48	24-48
< 10	48-72	48-72	48-72	48-72	72